

编 号：0165

内 部

# 科学技术成果报告

有机磷杀虫剂地亚农的研究

科学技术文献出版社

# 目 录

|                         |      |
|-------------------------|------|
| 前言                      | (1)  |
| 第一部分 地亚农的合成             | (3)  |
| 一、中间体的制备                | (3)  |
| 二、地亚农缩合反应的条件试验          | (15) |
| 三、环化—缩合连续合成工艺的探索试验      | (24) |
| 四、环化—缩合连续合成工艺条件的试验      | (24) |
| 五、原料消耗定额                | (31) |
| 第二部分 地亚农原油及其乳剂的热藏试验     | (33) |
| 一、概述                    | (33) |
| 二、地亚农工业原油的热藏试验          | (34) |
| 三、地亚农乳剂配方及热藏试验          | (34) |
| 第三部分 地亚农废渣和废水处理与生物试验    | (36) |
| 一、地亚农合成废渣处理             | (36) |
| 二、异丁脒盐酸盐副产氯化铵植物药害试验     | (40) |
| 三、地亚农废水处理种子发芽试验         | (40) |
| 第四部分 地亚农及其中间体分析         | (42) |
| 一、异丁脒盐酸盐分析              | (42) |
| 二、2-异丙基-4-甲基-6-羟基嘧啶分析   | (43) |
| 三、地亚农气相色谱分析             | (48) |
| 第五部分 50%地亚农乳剂大田药效试验     | (50) |
| 一、防治地下害虫                | (50) |
| 二、防治水稻害虫                | (53) |
| 三、防治杂谷害虫                | (55) |
| 四、防治棉花害虫                | (56) |
| 五、防治果树蚜虫                | (57) |
| 六、防治蔬菜害虫                | (57) |
| 七、防治大豆害虫                | (59) |
| 八、小结                    | (60) |
| 第六部分 地亚农的毒性及其在地面水中的卫生标准 | (61) |
| 一、动物毒性实验                | (61) |
| 二、地亚农对嗅觉的影响             | (64) |
| 三、地亚农在水中的卫生标准的制定        | (64) |
| 四、小结                    | (65) |
| 参考文献                    | (65) |

# 有机磷杀虫剂地亚农的研究

山东省农药研究所

## 前 言

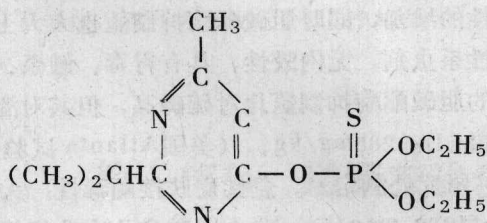
地亚农 (Diazinon) 又名二嗪农, 首先由瑞士巴塞尔城 (Basel) 的嘉基公司 (J. R. Geigy AG.) 的 H. Gysin 所于 1952 年合成的。虽已有二十余年的历史, 由于其药效高、毒性较低, 至今仍受到世界上的广泛重视, 目前仍属大吨位产品。世界上地亚农的总产量 1971 年为 7500 吨; 美国 1971~1975 年产量为 4500 吨/年; 日本 1971 年产量为 1231 吨, 1975 年增至 2638 吨。

经美国 Atlanta 试验处、日本化药厂研究处和联合国粮食及农业组织 FAO 的测定, 地亚农对人畜毒性低, 认为可以安全使用。用于防治农业、畜牧业和卫生上的多种害虫。

化学名称: 0,0-二乙基-0-(2-异丙基-4-甲基嘧啶基-6) 硫逐磷酸酯。

其他名称: G24480 (嘉基公司); Basudin; Exodin。

结构式:



分子式:  $C_{12}H_{21}O_3N_2SP$ ; 分子量: 304.35。

物化性质: 地亚农纯品为无色而略有香气的油状液。工业品为黄色到黄棕色的油状物。20°C 时在水中的溶解度为 40 毫克/升。能溶于酒精、二甲苯、丙酮及石油烃类有机溶剂中。沸点为 83~84°C/0.002 mm. Hg, 125°C/1 mm. Hg; 比重  $d_4^{20}$  1.115; 折光率  $n_D^{20}$  1.4965; 蒸汽压在 20°C 时为  $8.4 \times 10^{-5}$  mm. Hg; 挥发度在 20°C 时为 1.39 毫克/立方米。挥发度比对硫磷约大 12 倍。

化学性质: 由于地亚农与对硫磷有相似的组成, 两者都是一个由二乙基硫逐磷酸和一个酸性有机基团相结合的。在水解反应中都重新生成二乙基硫逐磷酸以及原来的酸性化合物。



测定,物化数据符合文献值,比重 $d_4^{20}$ 1.118(文献值为 $d_4^{20}$ 1.116~1.118);折光率 $n_D^{20}$ 1.4980, $n_D^{25}$ 1.4968(文献值为 $n_D^{20}$ 1.4978~1.4981, $n_D^{25}$ 1.4965)。地亚农的合成系采用异丁腈和乙酰乙酸乙酯为原料,经脞化、环化、缩合的合成路线,采用环化后直接进行缩合反应的工艺,产品总收率高达81%(以异丁腈计),原油地亚农含量83%左右,含水<0.1%,含酸<0.05%。地亚农乳剂(含2%稳定剂),经50℃热藏试验三周,质量稳定乳化性能良好。对地亚农合成工艺过程中产生的废水和废渣,进行了初步的处理研究工作。脞化后的氯化铵渣可作化肥使用,无药害;缩合反应产生的废渣经800℃焚烧,COD去除率达99%以上,剩余无机盐氯化钠和碳酸钠总含量为99%以上,可考虑综合利用,焚烧尾气二氧化硫和二氧化氮含量很低,可以排空。废水成份主要含有氯化铵、乙醇及少量甲醇,经分离回收后也可考虑综合利用。

地亚农中间体异丁脞盐酸盐和羟基嘧啶采用化学法和紫外光谱法分析,操作简便;地亚农原油及乳剂采用气相色谱法分析,以矩形面积比计算结果,重复性好,标准差为±0.57%;可用于生产中质量指标控制。

地亚农经毒性实验确定属中等毒性农药,对哺乳动物无明显蓄积作用。其嗅觉阈浓度为0.692mg/L,阈下浓度为0.079mg/L。由毒理学实验研究结果,制定地亚农在地面水中的卫生标准为0.05mg/L。

从地亚农小试的初步研究结果来看,合成工艺路线比较成熟,主要原料异丁腈能配套组织生产,其他原料均立足国内。

地亚农对我国农业的主要害虫,特别是地下害虫,均有良好的防治效果。可作为推广应用的新农药品种。

地亚农的小试研究工作于1978年基本完成,并于同年12月进行技术鉴定。在地亚农的整个研究工作中,有关地亚农的毒性实验以及实验材料的总结,均为上海第一医学院承担完成;地亚农的主要原料异丁腈,为山东省化学研究所承担研制和提供样品。另:中国农科院植保所、天津农药厂、南京钟山化工厂、山东农科院植保所和花生所、淄博张店东风化工厂、青岛红旗农药厂等单位,对于我们的研究工作均给予热情的支持和协助,置此一并表示致谢。

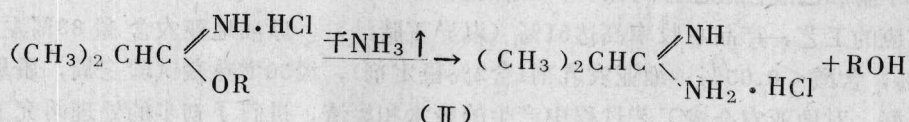
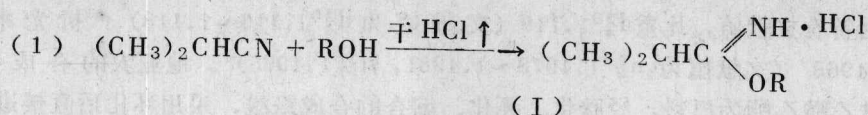
## 第一部分 地亚农的合成

地亚农的合成是以异丁腈、乙酰乙酸乙酯,0,0-二乙基硫代磷酰氯(简称:乙基氯化物)为主要原料,经脞化、环化、缩合而得产品。工艺过程包括异丁脞盐酸盐、羟基嘧啶等中间体制备和地亚农原油的合成。

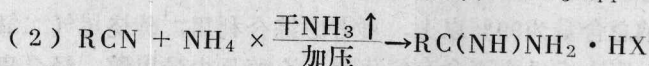
### 一、中间体的制备

#### (一) 异丁脞盐酸盐的合成

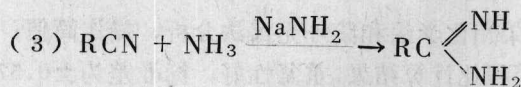
##### 1. 异丁脞盐酸盐的合成路线有如下几条:



$R = -CH_3, -C_2H_5, i-C_3H_7, i-C_5H_{11}$



$R = i-C_3H_7, -C_3H_7$  等  $X: Br \text{ 或 } Cl$



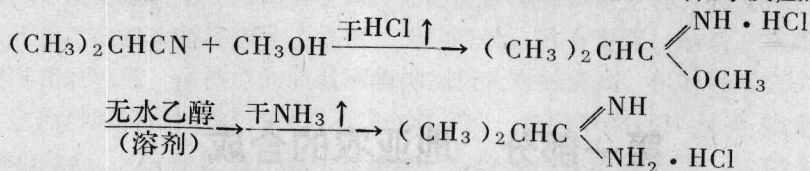
$R = -CH_3, i-C_3H_7$  等

从上述几条合成路线的文献介绍来看，第二条路线<sup>〔1〕</sup>是在加压下进行需高压设备，且收率也较低。第三条路线<sup>〔2〕</sup>所用的原料氨基化钠来源有困难。第一条路线<sup>〔2〕〔3〕〔4〕〔5〕〔6〕〔7〕〔8〕</sup>其中甲醇、无水乙醇原料易得便宜，且收率也高，故我们采用了此法进行试制研究。

根据文献报导和我们的试验结果如下：

由异丁腈加无水乙醇，然后通入干燥的氯化氢，生成亚氨醚盐酸盐反应时间较长，如果用甲醇代替无水乙醇，反应时间则大大缩短，因此，我们选用甲醇为原料的方法。

另外，由于亚氨醚盐酸盐极易吸潮分解，为浅棕色固体，因此，我们在通完氯化氢之后，加入定量的乙醇为溶剂，制成亚氨醚盐酸盐（I）的糊状溶液，然后进行氨化反应制得异丁脒盐酸盐（II）的乙醇溶液。由化合物（I）制备（II）时，文献中介绍是将氨通入冰冷的无水乙醇中制成氨的乙醇溶液，然后滴加到（I）的反应液中进行氨化。由于这一反应机理是氨与（I）进行氨化反应，所以，我们采用直接通氨于（I）的溶液中进行氨化反应，试验结果证明是可行的。具有工艺简化、设备减少等优点。其化学反应过程如下：



## 2. 亚氨醚盐酸盐及异丁脒盐酸盐的物化性质：

（1）亚氨醚盐酸盐：分子式： $C_5H_{12}NOCl$ ，分子量：137.16，为浅棕色固体，极易吸潮分解，易溶于水、甲醇、乙醇等，温度高时易分解。

（2）异丁脒盐酸盐：分子式： $C_4H_{11}N_2Cl$ ，分子量：122.60，纯品为白色柱状结晶，熔点：161℃；工业品熔点：156℃，易溶于水、醇等，易吸潮。

## 3. 合成方法

（1）原料：

异丁腈：含量=98.29%，水份=0.27%，山东省化学所试制品

甲醇：C. P. 含量>99.5%，水份=0.3%

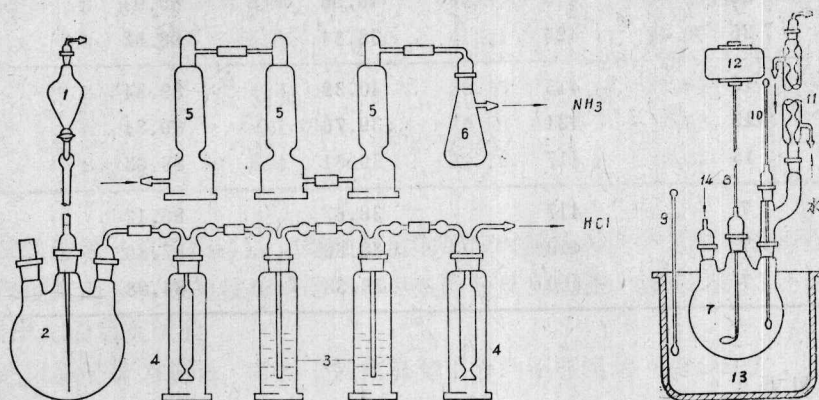
无水乙醇：C. P. 含量=99.5%，水份=0.5%

氯化氢：自制

氨气：工业品，含量 $>98\%$

### (2) 合成操作：

准确称取106.9克异丁腈加入到装有电搅拌、冷凝器、温度计的500毫升三口瓶中，（见图一），在搅拌下加入49.96克甲醇，然后，在70~80分钟内， $26\sim30^{\circ}\text{C}$ 下，通入2.1克分子的干燥氯化氢，通完氯化氢后15分钟，加入100毫升冰冷的无水乙醇，继续搅拌160分钟，再加120毫升冰冷的无水乙醇，5分钟后，通入干燥的氨气，温度控制在 $20^{\circ}\text{C}$ 左右（外用冰水冷却），当反应液 $\text{pH}=8\sim9$ 时，停止通氨，在 $20\sim25^{\circ}\text{C}$ 下继续搅拌2小时，然后降温至 $5^{\circ}\text{C}$ 以下进行过滤，滤渣用40毫升冰冷的无水乙醇均分两次冲洗，所得滤液称重并取样分析。



图一 脲化反应仪器装置示意图

### (3) 工艺条件的试验

为了探讨亚氨醚盐酸盐、异丁脲盐酸盐的最佳合成反应条件，对溶剂的加入时间及用量，通氯化氢的反应温度、反应时间，原料配比，通氨时的温度，通氨后搅拌时间与反应温度以及异丁腈含水量等方面进行考查试验，结果分述如下：

#### a. 通完氯化氢后，加溶剂的时间对产品收率的影响

为了使亚氨醚盐酸盐和异丁脲盐酸盐两步反应工艺操作连续起来，在通完氯化氢后，加入定量的溶剂无水乙醇。考查第一次加入溶剂的时间对产品质量和收率的影响，试验如下。

控制条件：

通氯化氢时的反应温度： $26\sim30^{\circ}\text{C}$

通完氯化氢后反应时间：5小时（指通完氯化氢到通氨的时间，以下同）。

原料配比：异丁腈：甲醇：氯化氢 $=1.52:1.55:2.5$ （克分子比）

通氨时反应温度： $20\sim25^{\circ}\text{C}$

试验结果见表1。从表中结果看出：通完氯化氢后7分钟加入无水乙醇所得产品收率低，而15分钟以上者收率相近。另外从试验现象中观察，当通完氯化氢后，加无水乙醇时间越晚，亚氨醚盐酸盐晶体在瓶壁上结的越牢，不利氨化反应，所以，确定通毕氯化氢15分钟时，便可加入溶剂无水乙醇。

#### b. 通氯化氢时反应温度的条件试验

控制条件：

通完氯化氢的反应时间：5小时

通完氯化氢后到第一次加无水乙醇的时间：15分钟

表 1

| 批号 | 第一次加无水乙醇时间(分) | 合 成 液 |       |       |        |
|----|---------------|-------|-------|-------|--------|
|    |               | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |
| 9  | 60            | 401   | 41.72 | 89.76 | 89.73  |
| 10 | 60            | 412   | 40.55 | 89.66 |        |
| 11 | 60            | 410   | 40.79 | 89.76 |        |
| 15 | 25            | 422   | 40.04 | 90.67 | 89.80  |
| 17 | 25            | 413   | 40.56 | 89.91 |        |
| 18 | 25            | 425   | 38.14 | 88.82 |        |
| 19 | 15            | 415   | 40.39 | 89.84 | 89.44  |
| 20 | 15            | 421   | 39.76 | 89.84 |        |
| 21 | 15            | 417   | 39.61 | 88.63 |        |
| 23 | 7             | 417   | 38.67 | 86.12 | 86.30  |
| 24 | 7             | 410   | 38.80 | 87.80 |        |
| 25 | 7             | 400   | 39.58 | 84.98 |        |

试验结果见表 2。

表 2

| 批号 | 反应温度(℃) | 合 成 液 |       |       |        | 备 注     |
|----|---------|-------|-------|-------|--------|---------|
|    |         | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |         |
| 19 | 17~2    | 415   | 40.34 | 89.84 | 89.44  | 15分钟加乙醇 |
| 20 | 17~22   | 421   | 39.76 | 89.84 |        |         |
| 21 | 17~22   | 417   | 39.61 | 88.63 |        |         |
| 26 | 26~30   | 419   | 39.83 | 89.56 | 90.36  | 同 上     |
| 28 | 26~30   | 415   | 40.39 | 89.95 |        |         |
| 29 | 26~30   | 414   | 41.22 | 91.58 |        |         |
| 32 | 35~40   | 403   | 40.95 | 88.55 | 88.42  |         |
| 33 | 35~40   | 415   | 39.78 | 88.59 |        |         |
| 34 | 35~40   | 415   | 39.57 | 88.12 |        |         |

从表中结果看出：温度对反应收率影响不大，为降低能量消耗，既不用蒸汽，又少用冷冻量，故选用26~30℃的操作温度为宜。

### c. 反应时间的考查试验

控制条件：

通氯化氢时的温度：26~30℃

通完氯化氢后到第一次加无水乙醇的时间为15分钟

试验结果见表 3。

表 3

| 批号 | 反应时间<br>(hr) | 合 成 液 |       |       |        |
|----|--------------|-------|-------|-------|--------|
|    |              | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |
| 26 | 5            | 419   | 39.83 | 89.56 | 90.36  |
| 28 | 5            | 415   | 40.39 | 89.95 |        |
| 29 | 5            | 419   | 41.22 | 91.58 |        |
| 36 | 3            | 427   | 38.97 | 89.30 | 89.88  |
| 38 | 3            | 413   | 40.35 | 89.43 |        |
| 52 | 3            | 413   | 41.01 | 90.90 |        |
| 54 | 2            | 415   | 39.80 | 88.63 | 88.01  |
| 55 | 2            | 411   | 39.53 | 87.18 |        |
| 56 | 2            | 414   | 39.72 | 88.24 |        |

从表中试验结果可以看出：通完氯化氢后的反应时间减短对产品收率有所影响，但不明显。考虑在保证产品有较好的收率情况下，尽量缩短反应周期，故选反应 3 小时为宜。

#### d. 原料配比的考查试验

原料配比以异丁腈为基准，考查了氯化氢和甲醇的不同配比（克分子）。

控制条件：

通完氯化氢后的反应时间：3 小时

其他条件同 c 中条件。

试验结果见表 4 与表 5。从表中试验结果看出：氯化氢和甲醇的不同配比，对产品收率均有明显的影响，其中以异丁腈：甲醇：氯化氢 = 1.52:1.55:2.1（克分子比）为宜。

表 4

| 批号  | 配比(克分子比) | 合 成 液 |       |       |        |
|-----|----------|-------|-------|-------|--------|
|     |          | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |
| 36  | 1.52:2.5 | 427   | 38.97 | 89.30 | 89.88  |
| 38  | 1.52:2.5 | 413   | 40.35 | 89.43 |        |
| 52  | 1.52:2.5 | 413   | 41.01 | 90.90 |        |
| 66  | 1.52:2.1 | 425   | 39.92 | 91.05 | 91.52  |
| 67  | 1.52:2.1 | 425   | 40.36 | 92.04 |        |
| 68  | 1.52:2.1 | 423   | 40.13 | 91.07 |        |
| 104 | 1.52:2.1 | 423   | 40.49 | 91.91 |        |
| 61  | 1.52:1.9 | 420   | 36.51 | 82.28 | 83.03  |
| 63  | 1.52:1.9 | 423   | 36.74 | 83.41 |        |
| 65  | 1.52:1.9 | 415   | 37.45 | 83.41 |        |
| 58  | 1.52:1.6 | 435   | 30.00 | 70.03 | 70.46  |
| 59  | 1.52:1.6 | 405   | 31.96 | 69.47 |        |
| 60  | 1.52:1.6 | 408   | 32.83 | 71.90 |        |

表 5

| 批号  | 配比 (克分子比) | 合 成 液  |        |        |         |
|-----|-----------|--------|--------|--------|---------|
|     | 异丁腈:甲醇    | 重量 (克) | 含量 (%) | 收率 (%) | 平均值 (%) |
| 69  | 1.52:2.1  | 435    | 36.41  | 85.00  | 85.66   |
| 82  | 1.52:2.1  | 440    | 36.70  | 86.68  |         |
| 83  | 1.52:2.1  | 418    | 38.03  | 85.31  |         |
| 73  | 1.52:1.7  | 424    | 38.81  | 88.31  | 89.30   |
| 80  | 1.52:1.7  | 431    | 38.84  | 89.84  |         |
| 81  | 1.52:1.7  | 429    | 38.99  | 89.76  |         |
| 66  | 1.52:1.55 | 425    | 39.92  | 91.05  | 91.52   |
| 67  | 1.52:1.55 | 425    | 40.36  | 92.04  |         |
| 68  | 1.52:1.55 | 423    | 40.13  | 91.07  |         |
| 104 | 1.52:1.55 | 423    | 40.49  | 91.91  |         |
| 94  | 1.52:1.5  | 420    | 38.83  | 88.63  | 89.46   |
| 95  | 1.52:1.5  | 423    | 38.69  | 88.96  |         |
| 96  | 1.52:1.5  | 421    | 39.68  | 90.80  |         |

## e. 溶剂无水乙醇不同用量的试验

控制条件: 同d中条件。

试验结果见表6。从试验结果来看: 溶剂加多了产品收率低, 加少了则不能保证异丁腈盐酸盐全部溶解在乙醇中而析出结晶, 混入氯化铵滤渣之中, 使所得产品 (即异丁腈盐酸盐的乙醇溶液) 的收率也降低。其溶剂用量以第一次加100毫升, 第二次加120毫升为宜。

表 6

| 批号 | 无水乙醇量 (ml) |     | 合 成 液  |        |        |         | 备 注   |
|----|------------|-----|--------|--------|--------|---------|-------|
|    | 第一次        | 第二次 | 重量 (克) | 含量 (%) | 收率 (%) | 平均值 (%) |       |
| 84 | 60         | 160 | 425    | 39.57  | 90.12  | 88.73   |       |
| 85 | 60         | 160 | 415    | 39.22  | 87.34  |         |       |
| 86 | 160        | 60  | 426    | 38.82  | 88.74  | 88.47   |       |
| 87 | 160        | 60  | 421    | 39.04  | 88.20  |         |       |
| 88 | 120        | 160 | 462    | 34.09  | 84.50  | 84.39   |       |
| 89 | 120        | 160 | 465    | 33.77  | 84.28  |         |       |
| 90 | 120        | 60  | 382    | 39.82  | 81.64  | 81.60   | 有结晶析出 |
| 91 | 120        | 60  | 371    | 40.96  | 81.55  |         |       |
| 66 | 100        | 120 | 425    | 39.92  | 91.05  | 91.39   |       |
| 67 | 100        | 120 | 425    | 40.36  | 92.04  |         |       |
| 68 | 100        | 120 | 423    | 40.13  | 91.07  |         |       |

f. 通氨时反应温度的试验

控制条件:

乙醇溶剂用量: 第一次加100毫升

第二次加120毫升

其他条件同e中条件。

试验结果见表7。

表 7

| 批号  | 通 氨 温 度<br>(℃) | 合 成 液 |       |       |        |
|-----|----------------|-------|-------|-------|--------|
|     |                | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |
| 135 | 20±3           | 420   | 40.97 | 92.34 | 92.46  |
| 136 | 20±3           | 422   | 40.83 | 92.47 |        |
| 141 | 20±3           | 420   | 41.07 | 92.58 |        |
| 144 | 35~40          | 417   | 39.66 | 89.93 | 89.33  |
| 146 | 35~40          | 413   | 39.50 | 88.72 |        |

从试验结果中表明: 通氨温度在20℃左右为宜。

g. 通完氨后, 搅拌时间的选择试验

控制条件:

通氨温度: 20℃左右

通完氨后, 控制搅拌温度: 20~25℃

其他同f中的条件。

试验结果见表8。从表中试验结果来看: 通完氨后的搅拌时间对产品收率影响不明显, 其中以2小时的收率稍高, 所以, 选定搅拌时间为2小时。

表 8

| 批号  | 通完氨后搅拌<br>时间 (hr) | 合 成 液 |       |       |        |
|-----|-------------------|-------|-------|-------|--------|
|     |                   | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |
| 120 | 0.5               | 419   | 39.02 | 87.74 | 88.24  |
| 121 | 0.5               | 421   | 39.27 | 88.74 |        |
| 131 | 1                 | 427   | 39.38 | 90.24 | 90.12  |
| 132 | 1                 | 415   | 40.39 | 89.95 |        |
| 133 | 1                 | 419   | 40.11 | 90.18 |        |
| 135 | 2                 | 420   | 40.97 | 92.34 | 92.46  |
| 136 | 2                 | 422   | 40.83 | 92.47 |        |
| 141 | 2                 | 420   | 41.07 | 92.58 |        |
| 66  | 3                 | 425   | 39.92 | 91.05 | 91.39  |
| 67  | 3                 | 425   | 40.36 | 92.04 |        |
| 68  | 3                 | 423   | 40.13 | 91.07 |        |

(4) 用无水乙醇作溶剂合成异丁脒盐酸盐的试验小结:

- a. 原料配比(克分子比): 异丁脒:甲醇:氯化氢=1.52:1.55:2.1
- b. 通氯化氢时的反应温度: 26~30℃
- c. 通完氯化氢后的反应时间: 3小时
- d. 通完氯化氢后第一次加溶剂时间: 15分钟
- e. 溶剂无水乙醇用量: 第一次加100毫升  
第二次加120毫升
- f. 通氨时反应温度: 20℃左右
- g. 通完氨在20~25℃下搅拌时间: 2小时
- h. 产品收率: 可达92%以上。

#### 4. 采用甲醇为溶剂的工艺条件试验

以上试验,反应原料用甲醇而溶剂用无水乙醇,试验结果是较好的,但由于产品溶液中含有不易分离的甲醇和乙醇,在溶剂回收利用上造成一定的困难。由此,在无水乙醇作溶剂的条件试验基础上,改用甲醇为溶剂,进行了部分条件试验。试验结果证明:用甲醇代替无水乙醇作溶剂是行得通的,产品收率可达93%以上,且溶剂回收利用问题也得以解决。

##### (1) 合成操作

准确称取106.9克异丁脒,加入到装有电搅拌、冷凝器、温度计的500毫升三口瓶中(见图一)。然后,在搅拌下加入49.96克甲醇,控制温度在26~30℃,于70~80分钟内,通入2.1克分子干燥的氯化氢气,通完氯化氢后60分钟时,加入冰冷甲醇60毫升,再搅55分钟,第二次加入冰冷甲醇80毫升,继续搅拌5分钟后通入干燥的氨气,温度控制在10~15℃(外用冰水冷却),当反应液pH达8~9时停止通氨,在20~25℃下搅拌2小时,而后降温至5℃以下过滤,滤渣用15毫升冷的甲醇洗涤二次,所得滤液称重并取样分析。

##### (2) 工艺条件的试验

参照无水乙醇为溶剂的合成试验结果,又作了几个对照试验。

a. 通完氯化氢后第一次加甲醇时间的考查试验:

控制条件:

通完氯化氢后的反应时间: 2小时

甲醇溶剂用量: 第一次加60毫升

第二次加80毫升

试验结果见表9。由表中结果说明:通完氯化氢后60分钟时加甲醇所得产品收率高。

表 9

| 批号  | 加 甲 醇<br>时间(分钟) | 合 成 液 |       |       |        |
|-----|-----------------|-------|-------|-------|--------|
|     |                 | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |
| 153 | 15              | 354   | 46.33 | 88.02 | 87.75  |
| 176 | 15              | 357.5 | 45.39 | 87.48 |        |
| 157 | 60              | 353.0 | 48.27 | 91.43 | 91.77  |
| 171 | 60              | 354.5 | 48.28 | 91.83 |        |
| 172 | 60              | 363.5 | 47.19 | 92.04 |        |

### b. 通氨时反应温度的试验

控制条件:

通完氯化氢后第一次加溶剂甲醇的时间: 1 小时

其他条件同a中条件。

试验结果见表10。从表中结果看出: 温度以10~15℃为宜。

表 10

| 批号  | 通 氨 温 度<br>(℃) | 合 成 液  |        |        |         |
|-----|----------------|--------|--------|--------|---------|
|     |                | 重量 (克) | 含量 (%) | 收率 (%) | 平均值 (%) |
| 162 | 10~15          | 353.5  | 49.09  | 93.13  | 93.32   |
| 166 | 10~15          | 356.5  | 48.90  | 93.54  |         |
| 169 | 10~15          | 353.0  | 49.25  | 93.30  |         |
| 171 | 20~25          | 354.5  | 48.28  | 91.83  | 91.77   |
| 172 | 20~25          | 363.5  | 47.19  | 92.04  |         |
| 157 | 20~25          | 353.0  | 48.27  | 91.43  |         |

### c. 甲醇为溶剂的优惠条件的复证试验

控制条件:

原料配比 (克分子比): 异丁腈:甲醇:氯化氢=1.52:1.55:2.1

通氯化氢时的反应温度: 26~30℃

通完氯化氢后的反应时间: 2 小时

通完氯化氢后第一次加溶剂甲醇的时间: 1 小时

甲醇溶剂的用量: 第一次加60毫升

第二次加80毫升

通氨时的反应温度: 10~15℃

试验结果见表11。从表中的试验结果证明: 所选的条件为优惠条件, 其异丁腈盐酸盐的收率达93%以上。

表 11

| 批号  | 合 成 液  |        |        |         | 滤 渣 湿 重<br>(克) |
|-----|--------|--------|--------|---------|----------------|
|     | 重量 (克) | 含量 (%) | 收率 (%) | 平均值 (%) |                |
| 187 | 365.0  | 47.65  | 93.35  | 94.08   | 27.5           |
| 192 | 368.5  | 47.93  | 94.77  |         | 30.5           |
| 194 | 356.5  | 49.08  | 93.89  |         | 32             |
| 195 | 353.8  | 49.36  | 93.71  |         | 34             |
| 196 | 355.5  | 49.66  | 94.66  |         | 34             |

### (3) 甲醇回收和利用的试验

从甲醇的回收利用试验结果来看 (见表12, 表13), 甲醇的回收率达86%以上。回收甲醇仍可用于异丁腈盐酸盐的合成, 其收率达91%以上。

表 12

| 批号  | 蒸馏前溶液  |          | 蒸馏回收液 |       |        |        |        |      |
|-----|--------|----------|-------|-------|--------|--------|--------|------|
|     | 重量(克)  | 折纯甲醇量(克) | 重量(克) | 甲醇(%) | 回收率(%) | 平均值(%) | 异丁腈(%) | 氨(%) |
| 165 | 328.1  | 165.7    | 143.8 | 96.92 | 84.09  |        | 1.07   | 2.01 |
| 168 | 334.5  | 167.7    | 153.5 | 96.14 | 88.18  | 86.62  | 1.84   | 2.02 |
| 172 | 330.0  | 163.4    | 147.7 | 96.92 | 87.60  |        | 1.10   | 1.98 |
| 混合样 | 2016.7 | 1007.2   | 901.7 | 96.61 | 86.50  | 86.50  | 1.39   | 2.00 |

表 13

| 批号  | 合 成 液  |        |        |        |
|-----|--------|--------|--------|--------|
|     | 重 量(克) | 含 量(%) | 收 率(%) | 平均值(%) |
| 199 | 350.1  | 48.79  | 91.66  | 91.62  |
| 200 | 353.0  | 48.35  | 91.58  |        |

### 5. 水份对脞化反应影响的试验

由于反应过程中的产物：亚氨醚盐酸盐极易吸收水份而分解，直接影响下一步脞化反应，因此，对于反应原料异丁腈不同水份的含量，进行了对照试验。

控制条件：采用甲醇和无水乙醇为溶剂的各优惠条件。

试验结果见表14。从试验结果来看：异丁腈含水量对脞化反应有一定的影响，含水>

表 14

| 批号  | 通氯化氢后<br>反应时间(hr) | 含水量<br>(%) | 合 成 液 |       |       |        | 备 注   |
|-----|-------------------|------------|-------|-------|-------|--------|-------|
|     |                   |            | 重量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均值(%) |       |
| 147 | 3                 | 0.77       | 415   | 39.29 | 87.50 | 87.96  | 乙醇作溶剂 |
| 148 | 3                 | 0.77       | 423   | 38.74 | 87.92 |        |       |
| 149 | 3                 | 0.77       | 419   | 39.34 | 88.45 |        |       |
| 135 | 3                 | 0.27       | 420   | 40.97 | 92.34 | 92.46  | 同 上   |
| 136 | 3                 | 0.27       | 422   | 40.83 | 92.47 |        |       |
| 141 | 3                 | 0.27       | 420   | 41.07 | 92.58 |        |       |
| 162 | 2                 | 0.27       | 353.5 | 46.09 | 93.13 | 93.32  | 甲醇作溶剂 |
| 166 | 2                 | 0.27       | 356.5 | 48.90 | 93.54 |        |       |
| 169 | 2                 | 0.27       | 353.0 | 49.25 | 93.30 |        |       |
| 180 | 2                 | 0.50       | 373.5 | 45.80 | 91.87 | 92.00  | 同 上   |
| 181 | 2                 | 0.50       | 356.0 | 48.10 | 91.87 |        |       |
| 182 | 2                 | 0.50       | 369.0 | 46.59 | 92.26 |        |       |
| 183 | 2                 | 0.70       | 376.3 | 45.38 | 91.64 | 91.49  | 同 上   |
| 184 | 2                 | 0.70       | 357.5 | 47.89 | 91.87 |        |       |
| 185 | 2                 | 0.70       | 357.0 | 47.47 | 90.95 |        |       |

0.5%者，产品收率较低；<0.5%者，产品收率较高。因此，要求异丁腈含水低于0.5%为宜。

## 6. 结论与注意事项

结论：

(1) 经工艺条件的考查试验结果说明，该合成工艺路线是可行的。其工艺优惠条件如下：

原料配比(克分子比)：异丁腈：甲醇：氯化氢=1.52:1.55:2.1(即=1:1.02:1.38)

通氯化氢时的反应温度：26~30℃

通完氯化氢后的反应时间：2小时

通完氯化氢后加溶剂冰冷甲醇的时间及用量：

第一次：1小时加60毫升

第二次：1小时55分钟加80毫升

通氨时的反应温度：10~15℃

通氨反应终点：pH=8~9

通完氨在20~25℃下搅拌反应2小时。

(2) 试验证明：甲醇可以回收再用。

注意事项：

(1) 水份直接影响脒化反应，从而影响到产品的质量和收率，要求所用仪器必须干燥。

(2) 通氯化氢的速度要求均匀且不易过快，在本试验的条件下，2.1克分子的氯化氢气控制在70~80分钟通完。

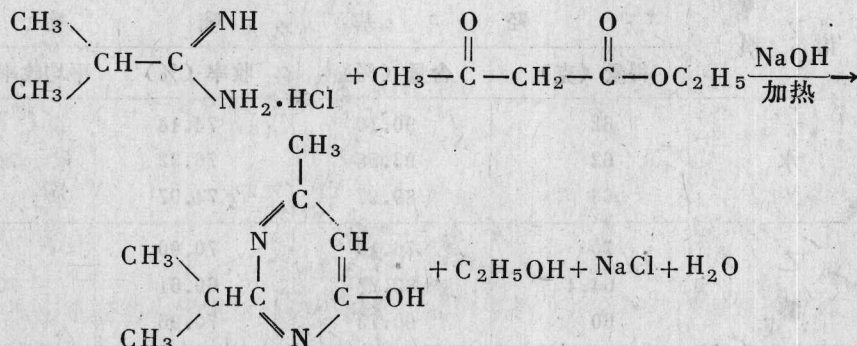
(3) 通氨反应终点要严格控制，若通氨过多使反应液粘稠，不利过滤且影响产品收率。

(4) 原料异丁腈、甲醇都应在20℃以下保存，否则影响产品收率。

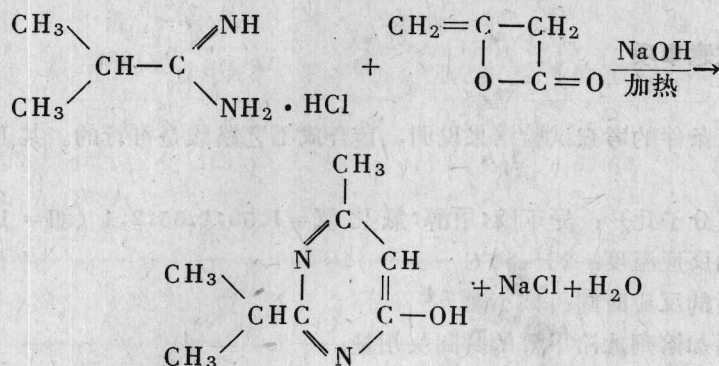
### (二) 羟基嘧啶的合成

2-异丙基-4-甲基-6-羟基嘧啶(简称羟基嘧啶)是合成地亚农的主要中间体。羟基嘧啶类化合物又是合成其他农药和医药的重要原料中间体，合成方法较多。但是基于石油化工副产异丁醇的综合利用，以异丁腈盐酸盐为原料中间体的合成路线，文献报导的较少而且不具体。据目前我们所查阅到的资料来看，合成路线有两条。

其一是以异丁腈盐酸盐和乙酰乙酸乙酯在氢氧化钠的作用下闭环而成，(简称酯法)<sup>(4)(8)(9)</sup>。



其二是异丁脒盐酸盐与双乙烯酮在氢氧化钠的作用下闭环而成（简称酮法）。〔10〕〔11〕



### 1. 酯法合成羟基嘧啶

在酯法合成羟基嘧啶各资料报导中，情况基本相同，都是用固体的异丁脒盐酸盐，只是滴加乙酰乙酸乙酯或滴加氢氧化钠水溶液之别。此法的优点是羟基嘧啶的纯度高。缺点是所用固体的异丁脒盐酸盐，需经脱溶、过滤、洗涤、干燥处理，工艺较复杂；且由于异丁脒盐酸盐易潮解，贮存困难。另外环化过程中产生成份复杂的含盐废水，三废治理难度较大。因此，我们拟定在异丁脒盐酸盐合成液中进行环化反应，合成羟基嘧啶。对照试验如下：

#### （1）原料规格及来源：

异丁脒盐酸盐的醇溶液：含量40%左右。（自制）

异丁脒盐酸盐晶体：含量为93%左右。（自制）

乙酰乙酸乙酯：化学纯试剂。（上海试剂一厂）

氢氧化钠：化学纯试剂，含量>95%。（山东博山试剂厂）

#### （2）合成操作方法：

取0.5克分子异丁脒盐酸盐醇溶液，加入到500毫升三口瓶中，再加入0.6克分子乙酰乙酸乙酯，在搅拌下于20~25℃滴加0.6克分子氢氧化钠水溶液（29%），加完后内温升至70~75℃，保温4小时，热滤除盐，再冷滤得羟基嘧啶结晶。

（3）试验结果见表15。从试验结果表明在异丁脒盐酸盐合成液中直接进行环化制备羟基嘧啶是可行的，虽然收率略为偏低，但是，克服了以水为溶剂进行环化反应的弊病，认为可取，有进一步研究之必要。

表 15

| 编号             | 溶 剂 | 羟 基 嘧 啶 |       |       |         |
|----------------|-----|---------|-------|-------|---------|
|                |     | 得量（克）   | 含量（%） | 收率（%） | 平均收率（%） |
| A <sub>6</sub> | 水   | 62      | 90.10 | 74.18 | 74.86   |
| A <sub>8</sub> |     | 62      | 93.58 | 76.32 |         |
| A <sub>9</sub> |     | 63      | 89.97 | 74.07 |         |
| B <sub>3</sub> | 乙 醇 | 70      | 76.10 | 70.00 | 70.19   |
| B <sub>4</sub> |     | 64.4    | 82.28 | 69.61 |         |
| B <sub>6</sub> |     | 60      | 90.73 | 70.96 |         |

## 2. 酮法合成羟基嘧啶

关于酮法合成羟基嘧啶的路线，在所查的文献报导中极为简略。为了确定两法的取舍，我们拟定了大体相似的合成条件，作了对比试验。

### (1) 合成操作方法：

取0.5克分子异丁脒盐酸盐合成液，加入到500毫升三口瓶中，加入0.6克分子固体氢氧化钠，搅拌至全溶，在搅拌下于20~25℃滴加双乙烯酮0.6克分子（工业品，含量90%以上，新华制药厂产品），加完以后加热使内温升至70~75℃，保温4小时，热滤除盐，冷滤得羟基嘧啶结晶。

(2) 试验结果见表16。由表中试验结果看出，酮法合成羟基嘧啶的收率较酯法约低10%，并且在合成过程中因反应激烈其反应温度难于控制。为减缓反应速度曾以乙醇稀释双乙烯酮进行，但产品收率并没有明显提高。另外在合成过程中有褐色粘稠物生成，过滤很困难。

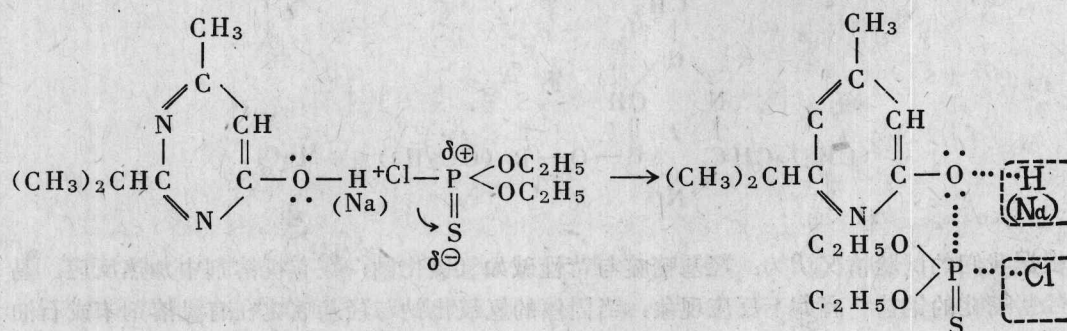
表 16

| 编号             | 合成路线 | 羟基嘧啶  |       |       |         |
|----------------|------|-------|-------|-------|---------|
|                |      | 得量(克) | 含量(%) | 收率(%) | 平均收率(%) |
| C <sub>5</sub> | 酮法   | 75    | 60.00 | 58.45 | 59.32   |
| C <sub>7</sub> |      | 80    | 56.90 | 59.71 |         |
| C <sub>8</sub> |      | 75    | 60.61 | 59.81 |         |
| B <sub>3</sub> | 酯法   | 70    | 76.10 | 70.00 | 70.19   |
| B <sub>4</sub> |      | 64.4  | 82.28 | 69.61 |         |
| B <sub>6</sub> |      | 60    | 90.73 | 70.96 |         |

根据上述试验结果，羟基嘧啶的合成采用酯法为宜。酮法弃之未作进一步的试验研究。

## 二、地亚农缩合反应的条件试验

地亚农的合成——缩合反应（脱除HCl或NaCl），是由0,0-二乙基硫酮磷酰氯（以下简称乙基氯化物）与羟基嘧啶（或其钠盐）在催化下相互作用而成。此反应为亲核性取代反应：



这一反应是羟基化物进攻带部分正电荷的磷原子，并靠羟基中氧原子上的自由电子对和磷原子生成化合键。