

文章编号:1006-4184(2011)09-0001-04

农药化工

磺草酮的绿色合成研究

刘前 戴友鹏 邓婵娟 任正伟

(金华市环境科学研究院, 金华 321017)

摘要:以2-氯-4-甲磺基苯甲酸为起始原料,经过酰化、缩合和重排3步反应,合成了玉米田高效除草剂磺草酮。对于中间体1,3-环己二酮的合成,也进行了一定的研究。选取了一条绿色的合成路线,对各步反应进行了优化,提高了反应收率。反应总收率在85.6%以上,含量达98.3%。

关键词:磺草酮;2-氯-4-甲磺基苯甲酸;绿色合成

磺草酮(Sulcotrione)是由捷利康公司开发的三酮类除草剂,是对羟基丙酮酸双加氧酶(HPPD)抑制剂^[1],能有效防除玉米田一年生阔叶杂草和一些禾本科杂草,如马唐、血根草、锡兰稗、洋野黍、茄、龙葵、酸膜等,不仅对玉米安全,而且对环境、后茬作物安全。

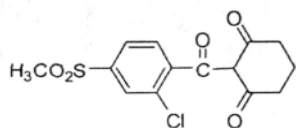


图1 磺草酮的化学结构式

文献介绍的合成磺草酮及中间体的方法很多^[2-4],结合国内原材料供应情况,选择以2-氯-4-甲磺基苯甲酸为起始原料,经氧化、酰氯化、缩合和重排4步反应来合成磺草酮。根据已有文献报道,氧化反应是2-氯-4-甲磺基苯甲酸在重铬酸钠、高锰酸钾、次氯酸钠、硝酸或空气等氧化试剂的作用下^[5-6],生成2-氯-4-甲磺基苯甲酸;酰化反应是以2-氯-4-甲磺基苯甲酸为原料,以1,2-二氯乙烷、乙腈等为溶剂,加热回流条件下,以氯化亚砷为酰化试剂,反应得到2-氯-4-甲磺基苯甲酰氯,尾气中会产生有毒且高腐蚀气体二氧化硫^[7];缩合和重排反应基本采用一锅法的方式进行,主要有2条路线,其一,是以二氯甲烷为溶剂,三乙胺为碱化试剂,1,3-环己二酮和2-氯-4-甲磺基苯甲酰氯反应,得到中间体烯醇,再

加入重排试剂丙酮氰醇,反应得到磺草酮原药,收率80%左右^[8];其二,是以乙腈为溶剂,碳酸钾为碱化试剂,反应得到碱式1,3-环己二酮,然后滴加2-氯-4-甲磺基苯甲酰氯的乙腈溶液,得到中间体烯醇,最后加入重排试剂1,2,4-三氮唑或丙酮氰醇,反应得到磺草酮原药,收率83.6%^[9]。

在参考上述文献和大量探索性实验的基础上,设计了如下一条路线:以2-氯-4-甲磺基苯甲酸为起始原料,以乙酸乙酯为溶剂和固体光气为酰化试剂,反应生成2-氯-4-甲磺基苯甲酰氯;然后以乙腈为溶剂,碳酸钾为碱化试剂,反应得到碱式1,3-环己二酮,滴加2-氯-4-甲磺基苯甲酰氯的乙腈溶液,最后加入重排试剂丙酮氰醇,反应得到磺草酮。有关合成路线如下:

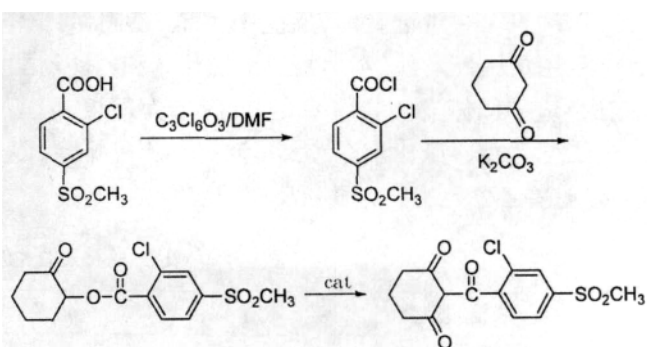


图2 磺草酮的合成路线

收稿日期:2011-03-07

作者简介:刘前(1976-),男,毕业于西安石油大学化学工程专业,本科,工程师,主要从事药物的绿色合成研究。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

试剂:所有试剂均为市售化学纯、分析纯或工业品级。

仪器:BUCHI Melting Point B-545 熔点仪;高效液相色谱仪为 HITCHI L-7000 系列。

1.2 实验方法

1.2.1 2-氯-4-甲砒基苯甲酰氯的合成

向 100 mL 三口瓶中加入 10.0 g(0.043 mol)2-氯-4-甲砒基苯甲酸,5.1 g(0.017 mol)固体光气和 40 mL 乙酸乙酯,搅拌,加热至 50 °C,滴加 10 mL 乙酸乙酯和 0.5 mLDMF 配成的溶液,在 1 h 内滴加完毕,继续反应 2 h。随着反应进行,反应液由浑浊变澄清。反应结束后,脱溶得到 10.6 g 浅黄色固体。熔点:116.4 °C~118.4 °C,收率 98.5%,纯度 99.5%。

1.2.2 磺草酮原药的合成

向 250 mL 三口瓶中加入 4.8 g(0.043 mol)1,3-环己二酮,14.8 g(0.107 mol) 碳酸钾,80 mL 乙腈,室温下搅拌反应 5 h,反应液慢慢变成絮状,然后成粉红色浆状。用 80 mL 乙腈溶解 10.8 g(0.043 mol)2-氯-4-甲砒基苯甲酰氯,10~15 min 内缓慢滴加到反应液中。1 h 后,加入 0.1 mL 丙酮氰醇,升温至 50 °C,反应 4 h,冷却,过滤,得到滤饼,加入 80 mL 水得浅黄色溶液,滴加浓盐酸,使体系 pH=1~2,析出固体,过滤,干燥,得 12.1 g 磺草酮。熔点:137.0 °C~140.0

°C,收率 86.9%,纯度 98.3%。

1.2.3 1,3-环己二酮的合成^[1]

向 300 mL 的三口烧瓶中加入 130.0 mL 水和 35.0 g 氢氧化钾,搅拌至氢氧化钾溶解完,然后,加入 55.0 g 间苯二酚,搅拌反应 1 h。将制得的间苯二酚钾盐水溶液转移至 500 mL 的压力反应釜中,加入 0.5 g 自制镍催化剂,氮气置换釜内空气三次,再用氢气置换三次,通入氢气至 1.5 MPa,升温至 120 °C,搅拌反应,压力降为 0.5 MPa 时,再通入氢气至 1.5 MPa,反应 80 min 至不吸氢为止。将反应液冷却到 50 °C 以下,出料,过滤除去催化剂,将滤液转移至 500 mL 的三口烧瓶中,搅拌下滴入 60 mL 浓盐酸,室温下进行酸化及重排反应 1 h。然后,将反应液冷却至 0 °C~5 °C,结晶,过滤,干燥,得到 55.0 g 1,3-环己二酮。熔点:103 °C~104 °C,收率 98.1%,纯度 98.2%。

2 结果与讨论

2.1 酰化反应的优化

固体光气酰化法主要影响因素有反应溶剂、反应温度以及固体光气用量。残留过多的固体光气会对下一步反应有很大影响,因此,反应结束后应除去多余的固体光气。

2.1.1 反应溶剂的选择

溶剂的选择不仅要考虑到固体光气的用量,还要考虑环保和经济性等因素。在相同情况下,考察不同溶剂对反应的影响,结果如表 1 所示。

表 1 酰化反应中反应溶剂对反应的影响

反应溶剂	甲苯		乙腈		1,2-二氯乙烷	氯代苯	乙酸乙酯
固体光气/原料/(mol/mol)	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4
收率%	90.5	98.6	87.6	98.5	99.1	99.0	99.2

从表 1 中可以看出,反应中甲苯、乙腈对固体光气用量比较大,1,2-二氯乙烷、氯代苯和乙酸乙酯在反应中固体光气利用率高,反应较为理想,但 1,2-二氯乙烷、氯代苯毒性大且沸点高不易排除。因此,选择乙酸乙酯作为酰化反应的溶剂。

2.1.2 反应温度对反应的影响

固体光气比较活泼,易于和 2-氯-4-甲砒基苯甲酸反应。但在一定温度下,才可以加快反应进行。考察了不同温度对反应的影响,结果如表 2 所示。

表 2 酰化反应中反应温度对反应的影响

反应温度/°C	30	40	50	60	70
反应时间/h	8	5	3	2	1.5
固体光气/原料/(mol/mol)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
收率/%	99.1	99.2	99.2	95.7	98.7

由表2可以看出,温度越低,反应时间越长,温度越高,反应时间越短,但固体光气用量加大(随着温度升高,固体光气分解损失加大)。因此,酰化反应的温度为50℃比较合适。

2.2 缩合和重排反应的优化

磺草酮原药的合成,对反应收率的影响主要是反应溶剂和反应温度。

2.2.1 反应溶剂的选择

表3 不同溶剂对反应的影响

反应溶剂	乙腈	乙酸乙酯	甲苯	1,2-二氯乙烷	氯代苯
1,3-环己二酮溶解性	易溶	易溶	难溶	易溶	易溶
碳酸钾溶解性	微溶	难溶	难溶	难溶	难溶
磺草酮收率/%	86.9	75.5	67.4	74.2	75.2
产品纯度/%	98.3	80.4	72.5	75.6	75.6

从表3中可以看出,乙腈的极性比较大,1,3-环己二酮碱化比较彻底,产品收率和纯度都比较理想,其他溶剂做溶剂时不仅收率较低,且纯度更低。因此,选择乙腈为反应的溶剂。

2.2.2 反应温度的选择

磺草酮原药的制备主要经过碱化、缩合及重排三步,因此对应的也有三个反应温度。碱化和缩合对温度要求不是很高,考虑到生产成本,选择在常温下进行。本文着重考察了重排温度对反应的影响,结果如表4所示。

表4 重排温度对反应的影响

重排温度/℃	反应时间/h	收率/%	纯度/%
10	24	86.3	95.4
20	18	86.9	95.6
30	12	86.2	94.8
40	8	86.3	95.5
50	4	86.2	94.9
60	4	85.1	94.3

从表4中可以看出,重排温度越低,反应时间越长,温度越高,反应时间越短且收率和纯度都差不多。考虑到能耗等因素,重排温度为50℃,反应为佳。

2.3 1,3-环己二酮的合成的优化

1,3-环己二酮的合成反应,影响因素有:反应原料的配比、氢氧化钾的浓度、反应温度和反应压力。根据初步单因素实验研究结果,进行了正交优化试验研究。试验采用四因素三水平正交试验表,如表5所示。

反应溶剂的选择和1,3-环己二酮碱化有关,由于碳酸钾为无机盐,在极性小的溶剂中溶解性小,很难解离出阳离子,因此该选择极性大的溶剂。考虑到价格、回收套用、对环境友好等因素,本文选择乙腈、乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷和氯代苯等不同溶剂中做了试验,考察反应溶剂对反应的影响,结果如表3所示。

表5 正交优化因素水平表

水平	温度/℃	压力/MPa	间苯二酚/氢氧化钾/mol		氢氧化钾的浓度/%
			A	B	
1	100	1.0	1:1	10	10
2	120	1.2	1:1.2	20	20
3	150	1.5	1:1.5	30	30

表6 正交优化试验结果一览表

试验号	A	B	C	D	收率/%
1	1	1	1	1	90.1
2	1	2	2	2	97.0
3	1	3	3	3	97.1
4	2	1	2	3	98.2
5	2	2	3	1	98.6
6	2	3	1	2	92.8
7	3	1	3	2	98.1
8	3	2	1	3	92.9
9	3	3	2	1	98.8
K ₁	284.2	286.4	275.8	287.5	
K ₂	289.6	288.5	294.0	287.9	
K ₃	289.8	288.7	293.8	288.2	
K ₁	94.7	95.5	91.9	95.8	
K ₂	96.5	96.2	98.0	96.0	
K ₃	96.6	96.2	97.9	96.1	
R	1.9	0.7	6.1	0.3	

由表6可以看出,影响反应收率的因素大小次序是反应原料的摩尔配比、反应温度、反应时间及氢氧化钾的浓度。其中原料摩尔配比的影响最为显著,等摩尔反应会造成反应不完全,因此,氢氧化钾

的比例要稍大才有利于反应完全进行。其次,反应温度和反应压力对反应重要的影响,温度越高和压力越大越有利于反应的进行,但温度和压力大于一定程度后,反应的改变不大。氢氧化钾的浓度对反应的影响最小。综合考虑较佳工艺组合为 A₂B₃C₂D₃。

3 结论

根据以上结果和分析,得出的较佳反应条件为:酰化反应以乙酸乙酯为溶剂,DMF 为催化剂,固体光气为酰化剂,固体光气和 2-氯-4-甲磺基苯甲酸的摩尔比为 1.2:1,在 50 ℃反应 3 h,收率 98.5%左右,纯度 99.5%左右;缩合和重排反应以乙腈为反应溶剂,碳酸钾为碱化试剂,在室温下进行 5 h 的碱化反应和 1 h 的缩合反应,然后在 50 ℃温度下,加入重排试剂丙酮氰醇,反应 4 h,得到产品,收率 86.9%,纯度 98.3%;1,3-环己二酮的合成以间苯二酚和氢氧化钾为原料,以自制的改性骨架镍为催化剂,在 120 ℃和 1.5 MPa 的体系里反应得到 1,3-环己二酮,收率 98.1%,纯度 98.2%。

酰化反应中用固体光气替代氯化亚砷,易于生产,不产生有毒的 SO₂ 气体,用乙酸乙酯替代 1,2-二氯乙烷和乙腈,降低了毒性和对环境的污染,符合绿色化工的要求;1,3-环己二酮的合成反应用氢氧化钾为碱中和成盐试剂,避免使用毒性相对较高的有机碱,使用自制的改性骨架镍催化剂,代替价格高的贵金属钯催化剂和用量大的普通镍催化剂,实现了在温和反应条件下的高转化率和高选择性。该路线

具有收率高、产物纯度好、操作简便和对环境友好等优点,从而为工业化生产提供了重要依据。

参考文献:

- [1] 刘长令. 对羟基苯基丙酮酸双氧化酶抑制剂的研究进展[J]. 农药,1999,38(2):5-9.
- [2] 郭胜, 杨福明, 张林. 除草剂磺草酮的合成研究[J]. 农药,2001,40(7):11-12.
- [3] 杨剑波, 庞怀林, 黄超群. 磺草酮的合成研究与除草效果[J]. 农药,2006,45(11):743-745.
- [4] 余刚, 顾宁, 秦林强, 等. 玉米田除草剂甲基磺草酮的合成[J]. 江苏农业学报,2007,23(6):661-662.
- [5] 李祥龙, 庞怀林, 杨剑波. 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸的合成方法[J]. 精细化工中间体,2004,34(6):8-20.
- [6] 赵瑞强, 尹荃, 闫海生, 等. 液相催化氧化合成 2-氯-4-甲磺酰基苯甲酸[J]. 2009,48(2): 99-101.
- [7] Julian A G, William L D. Method for preparation of 4-methylsulfonyl benzoic acid derivatives and intermediates:US, 5079381[P].1992-01-07.
- [8] Christopher G K. Certain substituted 3-amino-2-benzoylcyclohex-2-enones: US,4775411[P].1988-10-04.
- [9] Robert O J, Thomas W B, Stephen M B. Process for the preparation of acylated cyclic 1,3-dicarbonyl compounds: US,6218579[P]. 2001-04-17.
- [10] 徐振元, 胡智燕, 许丹倩. 一种 1,3-环己二酮的制备方法:CN,200510048956.X[P].2005-10-12.
- [11] 方卫明. 环己二酮类除草剂的绿色合成研究[D]. 浙江:浙江工业大学,2008.

Study on Green Synthesis of Sulcotrione

LIU Qian, DAI You-peng, DENG Chan-juan, REN Zheng-wei

(Environmental Science Research Institute of Jinhua, Jinhua, Zhejiang 321017, China)

Abstract: Sulcotrione was synthesized from starting material 2-chloro-4-methylsulphonylbenzoic acid via three steps including acylation, condensation and rearrangement. The synthesis of 1,3-cyclohexanedione was studied. Through the experimentation, an green synthetic route was chosen, and every step was optimized. Total yield was above 85.6%, purity was 98.3%.

Keywords: sulcotrione; 2-chloro-4-methylsulphonylbenzoic acid; green synthesis