

文章编号: 1000-5862(2014)01-0011-03

中试规模生产除草剂苯嗪草酮

王艳玲, 陈义兴, 张义军, 李德江*

(三峡大学化学与生命科学学院, 湖北宜昌 443002)

摘要: 研究了除草剂苯嗪草酮的生产工艺. 以草酸二甲酯为原料, 甲醇为溶剂, 与碳酸钾反应得到中间体 1, 产率为 97%. 再以苯为溶剂, 将中间体 1 与三光气加热回流反应 5 h 得混合液, 然后以三氯化铝作为催化剂, 混合液与苯发生 Friedel-Crafts 酰基化得中间体 2, 两步总产率为 71.1%. 再以乙醇为溶剂, 将中间体 2 与乙酰肼发生缩合反应, 制得中间体 3, 产率为 90%. 然后, 以冰醋酸为催化剂, 将中间体 3 与水合肼反应得中间体 4, 产率为 93%. 最后以正丁醇为溶剂, 将中间体 4 与乙酸钠脱水环化得苯嗪草酮, 收率为 83.4%. 苯嗪草酮的总收率为 48.1%, 液相纯度为 99.30%. 其结构经 $^1\text{H NMR}$ 确证.

关键词: 除草剂; 苯嗪草酮; 合成; 中试合成

中图分类号: TQ 251.19 **文献标志码:** A

0 引言

苯嗪草酮, 化学名为 4-氨基-3-甲基-6-苯基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮, 是 1975 年德国 Bayer 公司开发的低毒、低残留除草剂新品种^[1-6], 可防除单、双子叶杂草, 是一种应用于防除甜菜田禾本科和阔叶杂草的除草剂^[7], 主要用于旱地作物, 是目前具有规模的高效、安全除草剂. 在国外苯嗪草酮已是一个大吨位的农药品种, 在国内有着较好的市场前景, 但国内未见其工业化生产工艺的报道.

目前, 文献报道的苯嗪草酮的合成均采用关键中间体苯甲酰甲酸甲酯, 其合成方法主要有以下 3 种: (i) 以苯甲醛^[2,8] 或苯乙烯^[2,9] 为起始原料合成苯甲酰甲酸甲酯, 苯甲醛或苯乙烯原料易得, 反应条件温和, 但用到大量的氧化剂高锰酸钾, 因此污染严重, 成本较高; (ii) 以苯乙酮为起始原料^[10-11], 该路线用到氯气, 氯气因有毒、不易运输不适合工业化生产; (iii) 以草酸二甲酯为起始原料^[2,8-12], 该路线原料易得, 反应条件较温和, 适合工业化生产, 但制备、分离草酸单甲酯单酰氯时, 使用了大量的五氯化磷, 对设备要求较高, 能耗大, 后处理复杂. 笔者通过对苯甲酰甲酸甲酯的合成研究, 提供了以草酸二甲酯为原料, 经过成盐、氯化、酰化得到苯甲酰甲酸甲酯方法. S. Thomas 等^[13] 以苯甲酰甲酸甲酯(或酰胺)

为原料, 在甲醇和无水吡啶存在下, 与乙腈酸酐反应得到苯嗪草酮. 该合成路线因反应原料乙腈酸酐难以得到, 且反应中使用大量的无水吡啶, 不易回收, 不适合工业化生产. D. Wilfried 等^[14] 以苯甲酰甲酸甲酯为原料, 与乙酰肼反应制得 2-乙酰肼基苯甲酰甲酸甲酯, 经五氯化磷氯化得 1,1-苯基甲氧基羰基-4-氯-4-甲基-2,3-二氮丁二烯, 再与水合肼反应得到苯嗪草酮. 该路线收率较高, 但使用五氯化磷氯化, 操作不便, 分离困难, 不宜工业化生产.

综上所述, 以上合成苯嗪草酮的路线都存在不足. 为探索一条既经济又清洁的合成路线, 笔者以草酸二甲酯为原料, 经过成盐、氯化、酰化、缩合、酯交换、环合 6 步反应得到目标化合物苯嗪草酮. 该工艺具有原料易得、条件温和、污染少、收率高等特点, 是一条适合工业生产的工艺路线. 合成路线见 Scheme 1.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

原料罐, 原料计量罐, 反应釜, 冷凝器, 分离罐, 水解釜, 结晶釜; Bruker 公司 Ultrashield TM 400MHz Plus 核磁共振仪; Waters 公司 Wasters 3000 高效液相色谱仪.

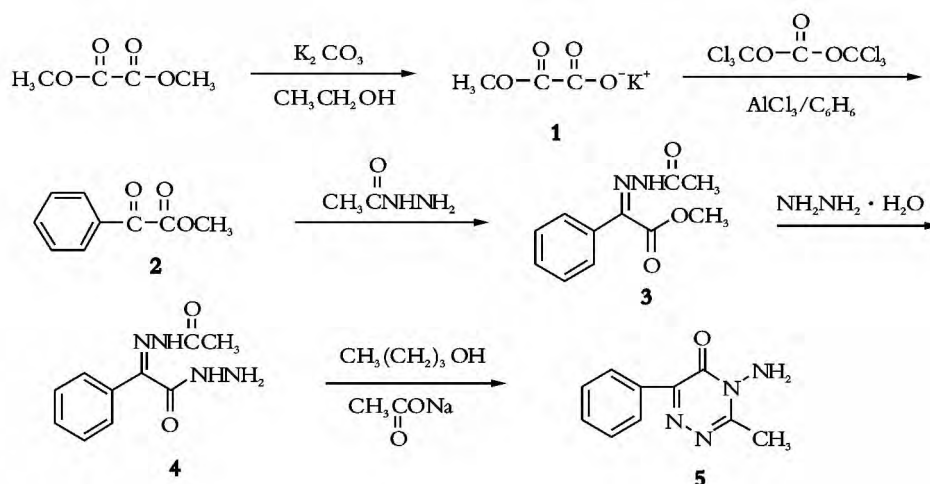
草酸二甲酯、碳酸钾、苯、三光气、三氯化铝、乙酰肼、无水硫酸镁、碳酸氢钠、甲醇、乙酸、乙醇、正丁

收稿日期: 2013-10-15

基金项目: 湖北省自然科学基金(2011CDB186) 和湖北省 2010 年高校产学研合作(C2010027) 资助项目.

通信作者: 李德江(1964-), 男, 湖北郧县人, 教授, 主要从事精细化工和药物合成研究.

醇、乙酸钠等均为工业品.



Scheme 1 苯噻草酮的合成路线

1.2 合成步骤

1.2.1 草酸单甲酯钾盐(1)的合成 在50 L反应釜中加入7.93 kg 草酸二甲酯、3.50 kg 碳酸钾和27.62 kg 甲醇,开动搅拌器,升温至70 ℃,开始滴加0.50 kg 水,约1 h 滴完.滴毕,加热至回流,保温2 h,保温完成后,放料至50 L 结晶釜中,内温降至20 ℃,抽滤,离心甩干,真空干燥,得白色晶体8.30 kg 收率97%(滤液不需处理可直接套用).

1.2.2 草酸单甲酯单酰氯的合成 在50 L反应釜中加入7.91 kg 苯、3.00 kg 三光气,开动搅拌器,分批加入草酸单乙酯4.00 kg,控制内温40 ℃,加料完毕,保温1 h,然后升温至回流,保温5 h,反应结束,放料至50 L 蒸馏釜中,蒸馏回收部分溶剂苯,残液用气相检测草酸单甲酯单酰氯含量,无需处理直接用于下一步.

1.2.3 苯甲酰甲酸甲酯(2)的合成 在50 L反应釜中加入9.55 kg 苯和6.54 kg 三氯化铝,开动搅拌,然后滴加上步反应液,控制内温0~5 ℃,开动引风机,反应中会有氯化氢产生,约2 h 滴完,滴毕,保温5 h,反应结束后,将反应液缓慢放至装有15.00 kg 水的水解釜中,循环水冷却,搅拌0.5 h,静置分层,分去水层,有机层用 $\omega(\text{NaHCO}_3) = 5\%$ 的水溶液调pH 值为6~7,搅拌0.5 h,静置,分去水层,加入4.50 kg 无水硫酸镁,搅拌干燥2 h,干燥完成,抽滤,滤液放至蒸馏釜中,常压回收溶剂苯,至无液滴流出,然后放至减压釜中,减压得浅黄色液体5.91 kg 收率为88.4%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.99 (s, 3H, OCH_3); 7.50~8.04 (m, 5H).

1.2.4 2-乙酰肼脒-2-苯基甲酸甲酯(3)的合成

在50 L反应釜中,加入19.75 kg 乙醇、2.50 kg 乙酰肼,开动搅拌,溶解后,加入0.20 kg 磷酸,4.96 kg 苯甲酰甲酸甲酯,升温至65 ℃,保温5 h.反应结束后,放料至蒸馏釜中,常压蒸馏回收溶剂乙醇,至无液滴流出.冷却至0 ℃,抽滤,离心甩干,真空干燥,得白色固体6.25 kg,收率为90%.

1.2.5 2-乙酰肼脒-2-苯基甲酰肼(4)的合成 在50 L反应釜中加入2-乙酰肼脒-2-苯基甲酸甲酯3.24 kg、冰醋酸0.30 kg、甲醇15.8 kg,开动搅拌,控制内温为10 ℃,慢慢滴加质量分数为80%的水合肼1.42 kg,保温2 h.反应结束,放料至50 L 结晶釜中,冷却至0 ℃,结晶3 h,抽滤,离心甩干,真空干燥,得白色固体3.02 kg,收率为93%.

1.2.6 苯噻草酮(5)的合成 在50 L反应釜中加入2-乙酰肼脒-2-苯基甲酰肼2.30 kg、正丁醇8.10 kg和乙酸钠0.92 kg,开动搅拌,加热至回流,保温9 h,反应结束后,降温至50 ℃,然后向釜中加入10.00 kg 水,搅拌,放料至结晶釜中,降温至0 ℃,结晶2 h,抽滤,离心甩干,真空干燥,得浅黄色固体1.76 kg,收率为83.4%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.69 (s, 3H, CH_3); 5.16 (s, 2H, NH_2); 7.46~8.25 (m, 5H).

2 结果与讨论

2.1 草酸单甲酯单酰氯与催化剂的摩尔比对中间体2的影响

由图1看出,随着催化剂与草酸单甲酯单酰氯

的摩尔比增加,收率也随之增加,因为本反应是典型的 Friedel-Crafts 反应, AlCl_3 与羰基化合物络合,过量的催化剂再发生催化作用使反应进行,但当催化剂与草酸单甲酯单酰氯的摩尔比大于 1.2 时,收率变化不大. 考虑到成本,故两者摩尔比为 1.2 时最佳.

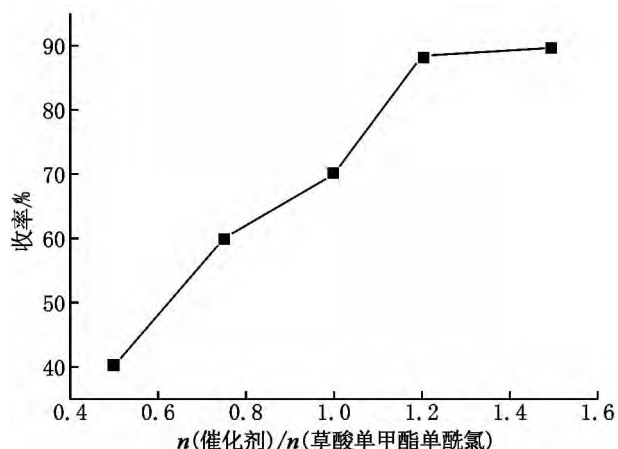


图 1 草酸单甲酯单酰氯与催化剂对中间体 2 收率的影响

2.2 温度对苯嗪草酮收率的影响

在其他条件不变的情况下,选取甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、氯苯等 5 种溶剂在回流条件下研究反应温度对苯嗪草酮收率的影响,结果如表 1 和图 2 所示.

表 1 温度对苯嗪草酮收率的影响

溶剂种类	甲醇	乙醇	正丙醇	正丁醇	氯苯
回流温度/°C	64.7	78.4	97.4	117.7	131.7
反应收率/%	40.2	60.0	70.0	83.4	82.5

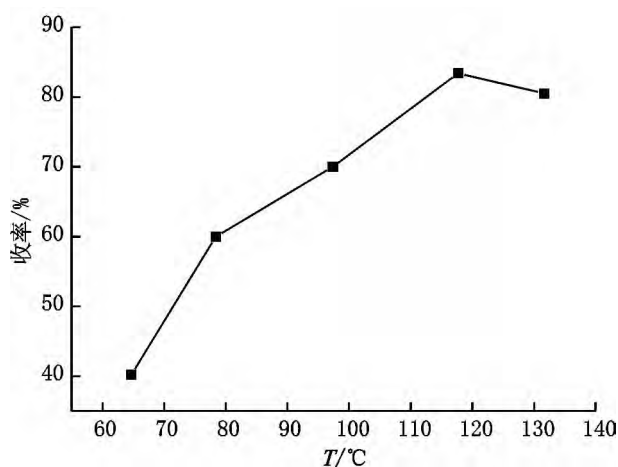


图 2 温度对苯嗪草酮收率的影响

实验结果表明:随着温度的升高,反应越容易进行,可以判定本反应是吸热反应.但是当反应温度大于 120 °C 时,产率并没有提高.故选择反应的最佳温度为 120 °C.

3 结论

结合有关苯嗪草酮合成的文献报道,本文从工业化角度对苯嗪草酮合成工艺进行了大量改进:(i) 采用碳酸钾代替碳酸氢钾作为碱参与反应,用量仅为原反应的 60%,降低了成本,而且以乙醇代替水作为溶剂,后处理简单,收率高,达到 97%;(ii) 采用低毒的三光气代替易水解、刺激性强的酰氯与草酸单甲酯钾盐反应,反应液无需处理可直接用于下一步反应;(iii) 采用草酸单甲酯单酰氯与苯发生傅-克反应合成苯甲酰甲酸甲酯的新工艺,产率为 85%. 总之,该工艺操作简单,原料易得,收率稳定可靠,适合工业化生产.

4 参考文献

- [1] 吴霞,徐进,张一宾. 含脒结构的农药及其开发方向 [J]. 现代农药, 2004, 3(2): 32-34.
- [2] 黄明智,黄可龙,陈灿,等. 2-甲硫基-4-苯基乙酮苯甲酰脒类化合物的合成和生物活性 [J]. 农药学报, 2004, 6(3): 67-69.
- [3] Annis G D, Mccann S F, Shapiro R. Preparation of arthropodicidal oxadiazines: US 6232489B1 [P]. 2001-05-15.
- [4] Terauchi Jun, Kuno Haruhiko, Nara Hiroshi. Heterocyclic amide compound and use thereof as an mp-13 inhibitor: WO 2005105760 [P]. 2005-11-10.
- [5] Anne-Laure Cerard, Vincent Lisowski, Sylvain Rault. Direct synthesis of new arylanthranilic acids via a Suzuki cross coupling reaction from iodoisatins [J]. Tetrahedron, 2005, 61(2005): 6082-6087.
- [6] 李永双,李德江. 双-三唑并[3,4-b]-[1,3,4]噻二唑类化合物的合成及抗癌活性研究 [J]. 江西师范大学学报:自然科学版, 2012, 36(3): 297-300.
- [7] 臧开宝,王晓光. 农药的研究开发与发展趋势 [J]. 湖南化工, 2000, 30(3): 1-8.
- [8] 杨巍民,张一宾. 化工中间体苯乙酮酸的合成初探 [J]. 上海化工, 2000(2): 22-23.
- [9] Osamu I, Takayoshi N. Synthesis of aryl glyoxylate [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1984, 57(3): 810-814.
- [10] Wilfred D, Karlfried D, Helmut T. Process for the preparation of 1,2,4-triazin-5-one: US 3910909 [P]. 1975-10-07.
- [11] 张永华. 苯甲酰甲酸及其酯的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2001(1): 33-34.
- [12] Photis James, Gister Sidney, Eiseman Fred. Method for preparing glyoxylic acids and derivatives thereof: USA, 4234739 [P]. 1980-11-18.

(下转第 25 页)

- [11] 章旭日. 鄱阳湖南矶山湿地国家级自然保护区冬季鸟类多样性及生态位分化研究 [D]. 南昌: 江西师范大学, 2011.
- [12] 邵明勤, 戴年华, 赵爽, 等. 江西省鸟类种数的最新统计 [J]. 四川动物, 2010, 29(3): 459-460.
- [13] 邵明勤, 张旭日, 易智莉, 等. 江西省鸟类多样性与区系分析 [J]. 长江流域资源与环境, 2010, 19(Z1): 128-131.
- [14] Magurran A. E. Ecological diversity and its measurement [M]. New Jersey: Princeton University Press, 1988.

The Preliminary Study on Bird Diversity During Non-Breeding Period of Poyang Lake Region in Gongqingcheng City

DAI Nian-hua¹, SHAO Ming-qin², JIANG Jian-hong², GUO Hong²

(1. Poyang Lake Research Center, Jiangxi Academy of Sciences, Nanchang Jiangxi 330096, China;

2. College of Life Science, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China)

Abstract: The bird diversity in Gongqingcheng City during non-breeding period was investigated, using the line transect method and sampling method from January to February 2013. A total of 87 species belonging to 34 families and 11 orders were recorded. Three Chinese first key protected animals were *Grus monacha*, *Grus leucogeranus* and *Ciconia minutus*. There were five Chinese second key protected birds. Winter migrants and residents were the most abundant species, which account for 45.98% and 43.68% of total species. In term of avifauna, forty seven palae-arctic elements, accounting for 48.06%, were the most common species, followed by oriental elements. Bird diversity index is 4.67, indicated that bird species resources in Gongqingcheng City were very rich, and it's the important supplement of west ecological protection area around Poyang Lake National Nature Reserve.

Key words: Gongqingcheng City; residence type; avifauna; bird diversity

(责任编辑: 刘显亮)

(上接第 13 页)

- [13] 刘宗祥, 常明, 代建聪. 绿僵菌防治草原蝗虫田间效果 [J]. 草业科学, 2004, 21(8): 68-70.
- [14] Manandhar J. B. Effect of light, temperature and water potential on growth and sporulation of microdochium oryzae [J]. Mycologia, 1998, 90: 995-1000.
- [15] 丁浩宇, 李德江, 代忠旭. 1-双[(6-芳基)-1,2,4-三唑并[3,4-b]-[1,3,4]噻二唑-3-基]苯类衍生物的合成及抗癌活性研究 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2011, 35(5): 526-528.

The Process Improvement in the Scale-Up Synthesis of Herbicide Metamitron

WANG Yan-ling, CHEN Yi-xing, ZHANG Yi-jun, LI De-jiang^{*}

(College of Chemistry and Life Science, China Three Gorges University, Yichang Hubei 443002, China)

Abstract: The synthetic process of Herbicide Metamitron was studied. Intermediate **1** was synthesized in 97% by the reaction of dimethyl oxalate with potassium carbonate in the presence of concentrate methanol as solvent. **1** reacted with the three phosgene at dehydration condition for 5 h in the presence of benzene to prepare mixture. Then mixture reacted with benzene for Friedel-Crafts acetoxylation to give intermediate **2** in the presence of Aluminum trichloride as catalyst. The two steps yield was 71.1%. **2** reacted with acetyl hydrazine for condensation in the ethanol to give **3** in 90% yield. Intermediate **4** in 93% yield was prepared by **3** and hydrazine in the presence of acetic acid as catalyst. Finally, in the presence of butylalcohol, the reaction of **4** with sodium acetate for dehydration cyclization to obtain metamitron. Yield: 83.4%, HPLC purity: 99.30%. The total yield of the title product was 48.1%. The structures of metamitron was confirmed by ¹H NMR.

Key words: herbicide; metamitron; synthetic; scale-up synthetic

(责任编辑: 刘显亮)