

环磺酮原药中 3 个杂质结构的确定及其合成

黄朋勉¹, 周智慧¹, 吴 鸿², 周 玲², 丁 慧²,
伍 斌², 赵东江², 黄超群^{*2}

(1. 长沙理工大学 化学与食品工程学院, 长沙 410114; 2. 长沙嘉桥生物科技有限公司, 长沙 410000)

摘要: 采用文献中报道的环磺酮的合成工艺合成了环磺酮原药, 通过高效液相色谱分析, 发现其原药中含有 3 个质量分数分别大于 0.1% 的杂质; 通过核磁共振氢谱 (¹H NMR) 及高分辨质谱 (HRMS) 对 3 个杂质的结构进行了确证, 同时进行了合成。根据合成工艺路线, 对该杂质产生的途径进行了分析。

关键词: 环磺酮; 杂质; 合成; 机理研究

中图分类号: TQ457.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2019)02-0233-05

Characterization and synthesis of three impurities in tembotrione

HUANG Pengmian¹, ZHOU Zhihui¹, WU Hong², ZHOU Ling², DING Hui²,
WU Bin², ZHAO Dongjiang², HUANG Chaoqun^{*2}

(1. School of Chemistry and Food Engineering, Changsha University of Science & Technology, Changsha 410114, China;
2. Changsha Jiaqiao Biotech Co., Ltd., Changsha 410000, China)

Abstract: Tembotrione was prepared according to the reported method. Three main impurities over 0.1% were detected by high-performance liquid chromatography (HPLC). The structures of those impurities were characterized by ¹H NMR and high resolution mass spectrometer (HRMS). Then the impurities were synthesized. The produced pathways of impurities were also analyzed according to the synthetic route.

Keywords: tembotrione; impurities; synthesis; mechanism study

环磺酮 (tembotrione) 是拜耳公司于 2007 年研制的三酮类除草剂, 其作用机理是通过 4-羟基苯基丙酮酸酯双氧化酶 (HPPD) 将二价铁阳离子包裹到 HPPD 离子团内, 导致杂草分生组织中酪氨酸积累和质体醌缺乏^[1-2]。一般用药 3~5 d 后杂草即出现黄化症状, 最终蔓延至整株, 直至白化死亡^[1-2]。环磺酮具有无残留、耐雨水冲刷及除草谱广等优势, 活性高于甲基磺草酮, 具有较好的应用

前景^[1-4]。

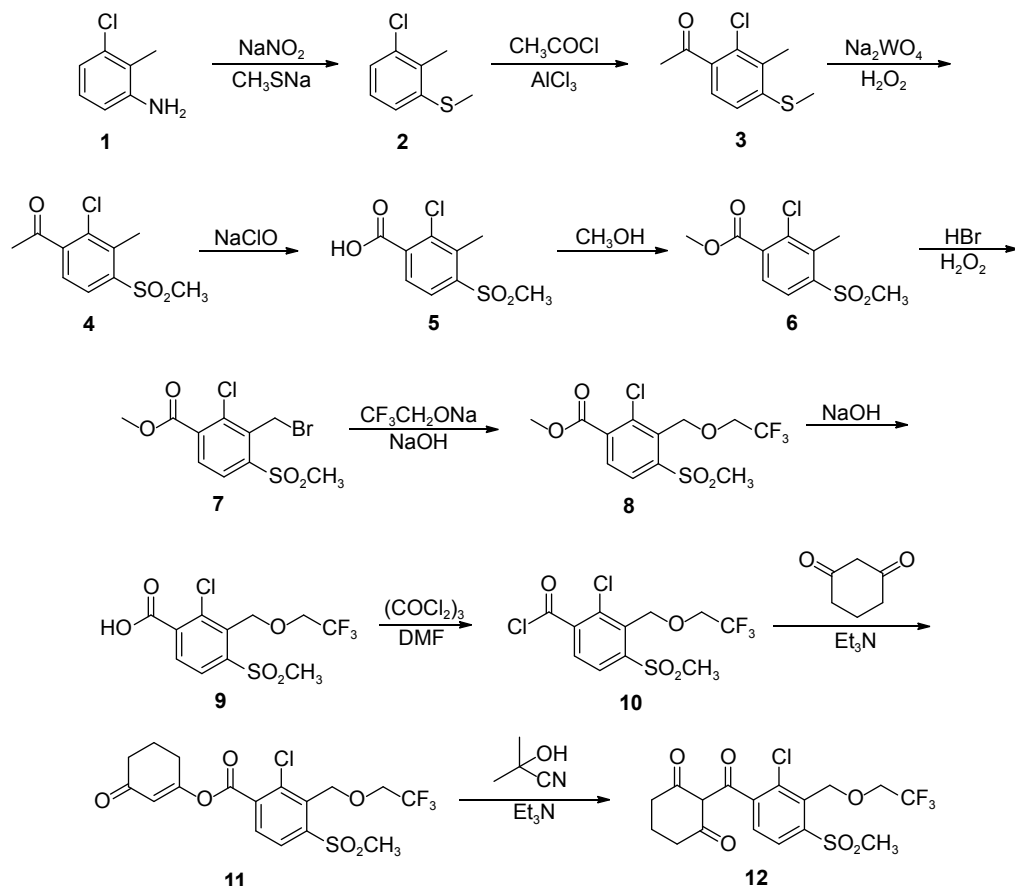
目前已报道的有关环磺酮 (**12**) 的合成工艺主要是以 2-氯-6-氨基甲苯为起始原料, 经重氮化、傅-克、磺化、卤仿、酯化、溴化、醚化、水解、酰氯化、缩合和重排, 共计 11 步反应得到目标, 工艺路线见图式 1^[1,5-9]。

随着农药原药质量标准的提高, 农药中主要杂质的研究变得极为重要^[10]。笔者按照图式 1 显

收稿日期: 2018-09-06; 录用日期: 2019-02-23.

基金项目: 长沙市科技计划项目经费资助 (kq1801163, kq1801052); 湖南省水生资源食品加工工程技术研究中心开放基金资助项目 (2018KJY08).

作者简介: 黄朋勉, 男, 博士, 副教授, 主要从事医药中间体合成工艺研究, E-mail: huangpengmian@126.com; *黄超群, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 副研究员, 主要从事农药及中间体合成工艺研究, E-mail: hcq1865@sina.com

图式 1 环磺酮(12)合成工艺流程图^[1,5-9]Scheme 1 The synthesis route of tembotrione (12)^[1,5-9]

示的工艺流程自行制备了环磺酮原药,通过高效液相色谱分析发现,其纯度为 98.9%,其中质量分数大于 0.1% 的杂质有 3 个(分别记为杂质 A、B、C),而有关这些杂质的结构尚未见报道。笔者通过高分辨质谱(HRMS)对环磺酮原药中的杂质结构进行了解析,推测其可能分别为脱氯化氢合环结构(化合物 I)、酰胺结构(化合物 II)和苯氧结构(化合物 III),结构式见图式 2。

为了证实这些杂质结构推测的准确性,对其进行了合成(合成路线见图式 2),通过 HRMS 分析,并与原药中的 3 个杂质 A、B 和 C 进行对比,若结果一致,则证实推测正确。

1 化合物的合成

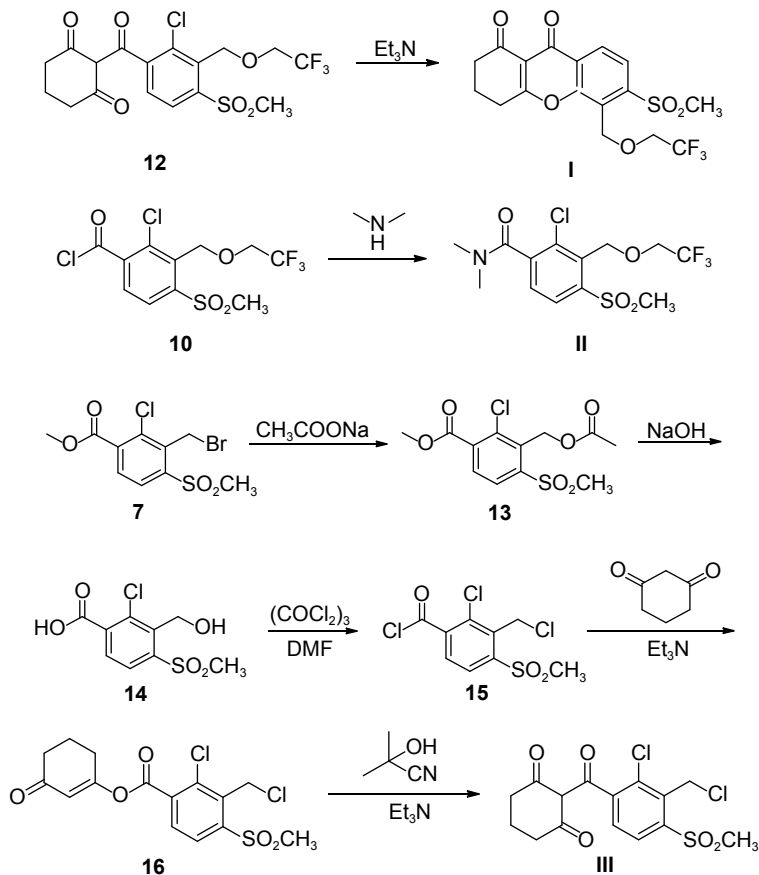
1.1 仪器与试剂

JNM-ECZ400S/L1 核磁共振波谱仪,日本电子株式会社; DionexUltimate™ 3000 超高效液相色谱仪,美国 dionex 公司; Q-Exact™ 组合型四极杆-高分辨轨道阱质谱仪,赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

环磺酮原药(12)、2-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)甲基-4-甲磺酰基苯甲酰氯(化合物 10)^[7]和 2-氯-3-溴甲基-4-甲磺酰基苯甲酸甲酯(化合物 7)^[5,7-9]均为自制;二氯乙烷、三乙胺和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为分析纯,二甲胺水溶液为化学纯,均购自国药集团化学试剂有限公司;浓盐酸为分析纯、甲醇为色谱纯,均购自成都市科隆化学品有限公司;氢氧化钠和固光均为分析纯,购自阿拉丁试剂有限公司;乙酸钠为分析纯,购自广东光华科技股份有限公司;1,3-环己二酮为分析纯,购自山东西亚化学工业有限公司;丙酮氰醇为自制。

1.2 3-甲氧基-2-(4-甲磺酰基-3-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苯甲酰基)环己烯-2-酮(I)的合成

向反应釜中加入 44.8 g 环磺酮原药(12, 0.1 mol, 98.3%)、200 mL 二氯乙烷和 20.4 g 三乙胺(0.2 mol, 99%),升温回流反应 12 h。反应毕,降至室温,加入 100 mL 水和 15.2 g 浓盐酸(0.15 mol, 36%)进行酸化处理,经分离、水洗、脱溶、甲醇重结晶及烘干得到化合物 I 30.6 g,纯



图式 2 化合物 I~III 的合成路线

Scheme 2 The synthesis route of compounds I-III

度 98.1%，收率 74.2%。HRMS (m/z , ESI⁻): 374.9854 (M-H)⁻; 理论值: 374.9939。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.24 (t, 2H, CH₂), 2.63 (s, 2H, CH₂), 3.08 (t, 2H, CH₂), 3.21 (s, 3H, CH₃), 4.04–4.12 (m, 2H, CH₂), 5.40 (s, 2H, CH₂), 8.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH), 8.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH)。

1.3 2-氯-*N,N*-二甲基-4-甲磺酰基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)甲基苯甲酰胺 (II) 的合成

向反应釜中加入 100 mL 水和 22.5 g 二甲胺水溶液 (0.2 mol, 40%), 降温至 5 °C, 缓慢滴加 38.4 g 2-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)甲基-4-甲磺酰基苯甲酰氯 (10, 0.1 mol, 95%), 滴毕反应 1 h。加入 0.83 g 氢氧化钠 (0.02 mol, 96%), 搅拌反应 15 min, 过滤、水洗、烘干得到化合物 II 31.8 g, 纯度 98.4%, 收率 83.7%。HRMS (m/z , ESI⁺): 374.0419 (M+H)⁺; 理论值: 374.0435。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.86 (s, 3H, CH₃), 3.15 (s, 3H, CH₃), 3.20 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 2H, CH₂), 5.40 (s, 2H, CH₂), 7.49 (d, $J = 6.0$ Hz,

1H, ArH), 8.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH)。

1.4 2-(2-氯-3-氯甲基-4-甲磺酰基苯甲酰基)环己烷-1,3-二酮 (III) 的合成

1.4.1 2-氯-3-甲氧羰基-6-甲磺酰基苄基乙酸酯 (13) 的合成 向反应釜中投入 69.0 g 2-氯-3-溴甲基-4-甲磺酰基苯甲酸甲酯 (7, 0.2 mol, 99%)、17.4 g 乙酸钠 (0.21 mol, 99%) 和 350 mL DMF, 升温至 100 °C 反应 4 h。反应毕, 负压脱尽溶剂, 釜残直接进入下一步反应。

1.4.2 2-氯-3-羟甲基-4-甲磺酰基苯甲酸 (14) 的合成 向上一步的釜残中加入 300 mL 水和 20.0 g 氢氧化钠 (0.48 mol, 96%), 回流反应 2 h。反应毕, 将体系降至 20 °C, 滴加 52.8 g 浓盐酸 (0.52 mol, 36%), 析出固体, 过滤、收集滤饼, 烘干得目标物 51.5 g, 纯度 98.2%, 两步反应收率 95.6%。

1.4.3 2-氯-3-氯甲基-4-甲磺酰基苯甲酰氯 (15) 的合成 向反应釜中加入 51.0 g 化合物 14 (0.19 mol, 98.2%)、200 mL 二氯乙烷和 0.2 g DMF, 搅拌, 缓慢升温至 60 °C, 保温 3 h, 缓慢滴加 45.0 g 固

光 (0.15 mol, 99%) 和 100 mL 二氯乙烷混合液, 滴毕保温反应 5 h。负压脱除溶剂, 釜残密闭储存, 备用。

1.4.4 2-氯-3-氯甲基-4-甲磺酰基苯甲酸-3-羰基环己烯酯 (16) 的合成 向上一步的反应釜残中加入 200 mL 二氯乙烷, 搅拌, 缓慢滴加由 50 mL 二氯乙烷、23.8 g 1, 3-环己二酮 (0.21 mol, 99%) 和 23.5 g 三乙胺 (0.23 mol, 99%) 组成的混合液, 滴毕, 保温反应 3 h。反应完毕, 不经处理, 反应液直接用于下一步反应。

1.4.5 目标化合物 III 的合成 向上一步反应液中加入 2.0 g 丙酮氰醇和 23.5 g 三乙胺 (0.23 mol, 99%), 室温反应 3 h。反应完毕, 加入 100 mL 水, 再滴加 50.7 g 浓盐酸 (0.5 mol, 36%), 经分离、水洗、脱溶后, 用 200 mL 甲醇重结晶, 过滤、烘干得到化合物 III 63.8 g, 纯度 97.4%, 3 步反应收率 87.2%。HRMS (m/z , ESI⁺): 405.0596 (M+H)⁺; 理论值: 405.0603。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.07 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.44 (s, 2H, CH₂), 2.83 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.46 (s, 3H, CH₃), 5.35 (s, 2H, CH₂), 7.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH), 8.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH), 16.68[s, 1H, (CO)₃CH]。

2 结果与讨论

2.1 从环磺酮的合成工艺路线推测 3 个杂质的产生途径

化合物 I: 环磺酮存在烯醇式互变异构体, 在碱性或高温环境中, 烯醇式结构不稳定, 发生分子内消去反应, 脱去氯化氢后可生成化合物 I。

化合物 II: 酰氯化步骤 (图式 1 中化合物 9 到 10), 一般以氯化亚砷或三氯甲基碳酸酯为酰氯化试剂, 以 DMF 为催化剂。DMF 在酸作用下较易分解成甲酸和二甲氨基盐, 后者在高温环境下易脱氯化氢释放二甲胺, 二甲胺进一步与酰氯反应则会生成化合物 II。

化合物 III: 苄溴醚化步骤 (图式 1 中化合物 7 到 8), 一般在碱性条件下进行, 此时苄溴会生成副产物苄醇, 苄醇在酰氯化反应中会生成苄氯, 最终进入原药合成步骤, 生成化合物 III。

2.2 化合物制备

化合物 I 合成: 在碱性、高热条件下, 以 74.2% 的收率得到了目标化合物, 说明环磺酮原

药的热稳定性较差。由于环磺酮原药的合成是在三乙胺体系中进行的, 因此合成过程体系温度不能太高, 同时后续的脱溶剂环节也需控制温度。

化合物 II 合成: 将酰氯滴入二甲胺水溶液中, 不可避免地会水解产生杂质酸, 但采取低温体系、二甲胺过量 1 倍以及慢速滴加等方式, 以 83.7% 的收率得到了目标化合物; 同时替换催化剂, 如由吡啶代替 DMF, 可避免该杂质的产生。

化合物 III 的合成: 在由苄溴制备苄醇的过程中, 最初采用了苄溴碱性体系水解的方法, 但此法杂质多, 收率很低; 后采用将苄溴先酯化再水解的方式, 苄醇的收率高达 95.6%。在酰氯的合成中, 以氯化亚砷或三氯甲基碳酸酯为酰氯化试剂效果均理想, 但考虑到三氯甲基碳酸酯方案的尾气更易处理, 且可作为盐酸使用, 故选之作为酰氯化试剂。

通过制备全组分分析所需要的杂质样品, 确定了杂质产生的原因, 有助于环磺酮合成工艺参数的优化和产品质量的提高。

2.3 合成化合物与原药中主要杂质的对比与确认

将 3 个目标化合物的 HRMS 数据以及全波长光谱扫描曲线与原药中的杂质 A、B、C 进行对比, 结果见表 1 和图 1。

表 1 合成化合物与原药中主要杂质高分辨质谱数据对比
Table 1 Comparison of HRMS of synthetic compounds and main impurities in the target compound

样品 Samples	高分辨质谱 HRMS, m/z	
	测定值 Found	计算值 Calcd. *
主要杂质 A Main impurity A	405.060 3 (ESI) ⁺	405.061 9 (ESI) ⁺
化合物 I Compd. I	405.059 8 (ESI) ⁺	
主要杂质 B Main impurity B	374.042 1 (ESI) ⁺	374.044 0 (ESI) ⁺
化合物 II Compd. II	374.041 9 (ESI) ⁺	
主要杂质 C Main impurity C	374.987 3 (ESI) ⁺	374.986 1 (ESI) ⁺
化合物 III Compd. III	374.985 4 (ESI) ⁺	

注: *由 ChemBioDraw 中 Exact Mass 得到。

Note: It was obtained from Exact Mass in ChemBioDraw.

合成化合物 I、II、III 与原药中主要杂质 A、B、C 的相对分子质量基本一致, 其全波长光谱扫描曲线也完全一致。

结果表明: 原药中主要杂质 A、B、C 就是所合成的化合物 I、II 和 III。

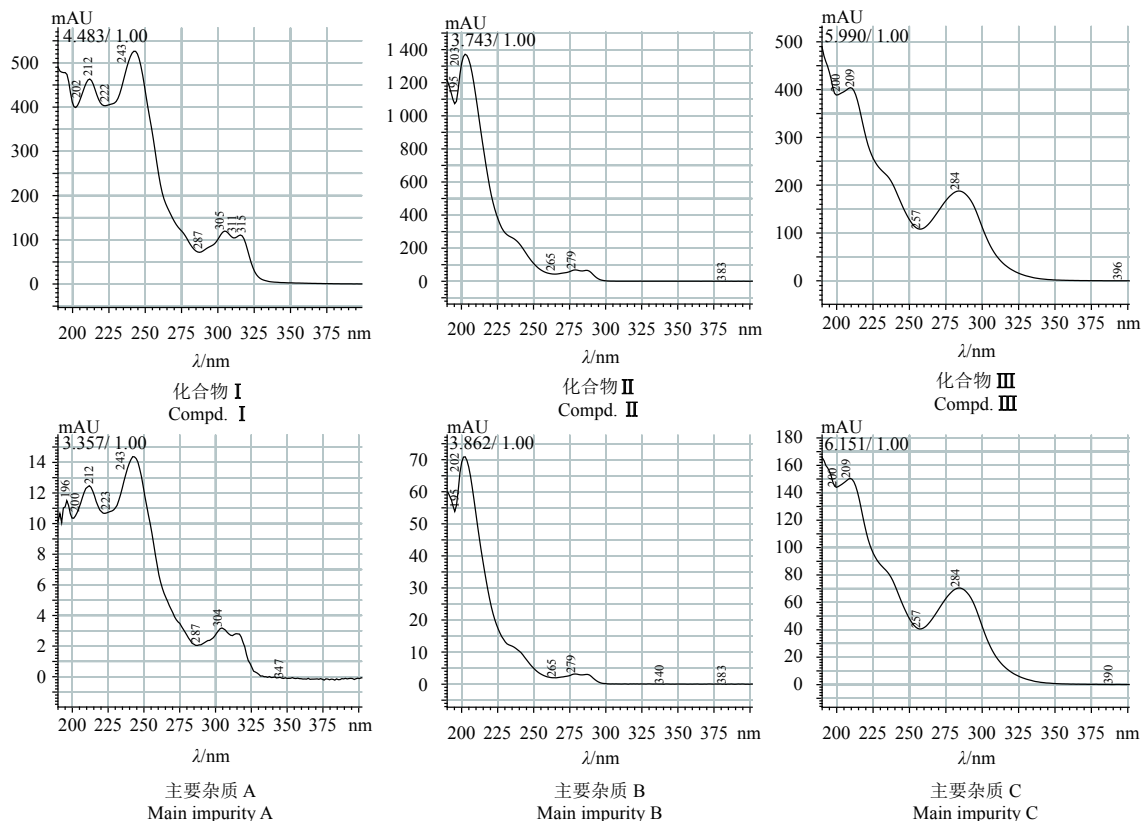


图 1 合成化合物与主要杂质全波长光谱扫描曲线对比

Fig. 1 The comparison of full wavelength spectral scan curves of synthesized compounds and main impurities

3 结论

本研究首次从环磺酮的合成路线角度出发,剖析了在合成过程中产生的 3 个关键杂质可能的分子结构以及产生路径,并成功制备了 3 个化合物,通过核磁共振氢谱及高分辨质谱 (HRMS) 对其结构进行了确证,并与原药中主要杂质的结构进行对比,从而确定了原药中主要杂质的分子结构;同时为环磺酮全分析工作提供了必要的杂质标准品。本研究不仅保证了环磺酮全组分分析工作的顺利进行,而且对杂质形成的机理进行了剖析,对该品种生产工艺的控制和优化具有积极意义。

参考文献 (Reference):

- [1] 余玉, 苏建宇, 董元海, 等. 玉米田除草剂环磺酮的合成[J]. 农药, 2017, 56(5): 326-327.
YU Y, SU J Y, DONG Y H, et al. Synthesis of herbicide tembotrione in corn field[J]. Agrochemicals, 2017, 56(5): 326-327.
- [2] 崔蕊蕊, 张秀珍, 张梅凤. 新型三酮类玉米田除草剂 Tembotrione 的研究 [J]. 山东农药信息, 2009(7): 18-21.
CUI R R, ZHANG X Z, ZHANG M F. The study on new kind of triketone corn field herbicides tembotrione[J]. Shandong Pestic News, 2009(7): 18-21.
- [3] 顾林玲, 汪徐生. 除草剂环磺酮应用研究与开发进展[J]. 现代农药, 2017, 16(5): 40-44.
GU L L, WANG X S. Research and development progress of herbicide tembotrione[J]. Mod Agrochem, 2017, 16(5): 40-44.

- [4] 华乃震. 三酮类除草剂产品及其应用[J]. 世界农药, 2015, 37(6): 7-13.
HUA N Z. Triketone herbicide and its application[J]. World Pestic, 2015, 37(6): 7-13.
- [5] LOTHAR W, ANDREAS V A, HERMANN B, et al. Isoxazolylandisoxazoliny-substitutedbenzoylcyclohexanediones, production method and use thereof as herbicides and plant growth regulators: WO0107422[P]. 2000-07-14[2001-02-01].
- [6] NAKAMURA R, OBORA Y, ISHII Y. Selective oxidation of acetophenonesbearing various functional groups to benzoic acid derivatives with molecular oxygen[J]. Adv Synth Catal, 2009, 351(10): 1677-1684.
- [7] ALMSICK A V, LOTHAR W, THOMAS A, et al. New Benzoylcycloalkanone and benzoyl-cycloalkane dione derivatives useful as herbicides, especially for selective weed control in crops, and plant growth regulators: DE19846792[P]. 1998-10-10[2000-04-13].
- [8] WOLFGANG V D, HILL LUISE H R, KARDORFF U, et al. Preparation of heterocyclylbenzopyrazoles and related compounds as herbicides: WO9831681[P]. 1998-01-08[1998-07-23].
- [9] LUISE H R, KARDORFF U, MICHAEL R, et al. Preparation of substituted 4-benzoylpyrazoles as herbicides: US6028035[P]. 1998-07-09[2000-01-22].
- [10] 李国平, 宋俊华, 张宏军, 等. 农药相关杂质的评价与判定[J]. 农药科学与管理, 2018(4): 24-28.
LI G P, SONG J H, ZHANG H J, et al. The identification and evaluation on the relative impurities of pesticides[J]. Pestic Sci Admin, 2018(4): 24-28.