

呋喃磺草酮原药中主要杂质的结构鉴定及其合成

黄朋勉^{1,2}, 王梓鉴¹, 赵东江^{*3}, 黄超群³, 周智慧¹

(1. 长沙理工大学 化学与食品工程学院, 长沙 410114; 2. 长沙理工大学 公路工程教育部重点实验室, 长沙 410114;
3. 长沙嘉桥生物科技有限公司, 长沙 410000)

摘要: 针对 HPPD 除草剂呋喃磺草酮原药生产中产生的 3 个质量分数均大于 0.1% 的主要杂质, 通过高效液相色谱、核磁共振氢谱和高分辨质谱对 3 个杂质的结构进行了结构鉴定, 发现其中 2 个为未见文献报道的化合物。结合生产工艺对杂质产生的路径进行了分析, 并成功进行了合成。该研究对呋喃磺草酮原药质量控制和安全产生具有重要意义。

关键词: 呋喃磺草酮; 杂质; 结构鉴定; 合成

中图分类号: TQ457.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2020)01-0171-05

Structural identification and synthesis of main impurities in tefuryltrione

HUANG Pengmian^{1,2}, WANG Zijian¹, ZHAO Dongjiang^{*3}, HUANG Chaoqun³, ZHOU Zhihui¹

(1. Academic Institution of Chemistry and Food Engineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha 410114, China;
2. Key Laboratory of Highway Engineering of Ministry of Education, Changsha University of Science & Technology, Changsha 410114, China; 3. Changsha Jiaqiao Biological Technology Co. Ltd., Changsha 410000, China)

Abstract: In the preparation of tefuryltrione, three main impurities over 0.1%(wt) were detected by high-performance liquid chromatography. The structures of impurities were characterized by ¹H NMR and HRMS. Two of those compounds were novel compounds. Then the impurities were synthesized by the modified synthetic route of tefuryltrione. The work will contribute to the quality control and safety production of tefuryltrione.

Keywords: tefuryltrione; impurities; structure identification; synthesis

呋喃磺草酮 (tefuryltrione) 是由拜耳、HOKKO (日本北兴) 和 Zen-Noh (日本农协经营的国际贸易公司) 联合开发的苯甲酰基环己二酮类除草剂^[1], 其作用机理是通过抑制 4-羟基苯基丙酮酸双氧化酶 (HPPD) 的抑制, 避免植物色素合成, 再通过根、茎、幼芽和叶吸收并迅速传导, 从而对杂草和地下球茎的生长产生强烈抑制作用, 尤其对于抗磺酰脲类杂草具有优异的除草活性, 有望取代磺酰脲类一次性水稻田除草剂, 市场前景广阔^[1-5]。

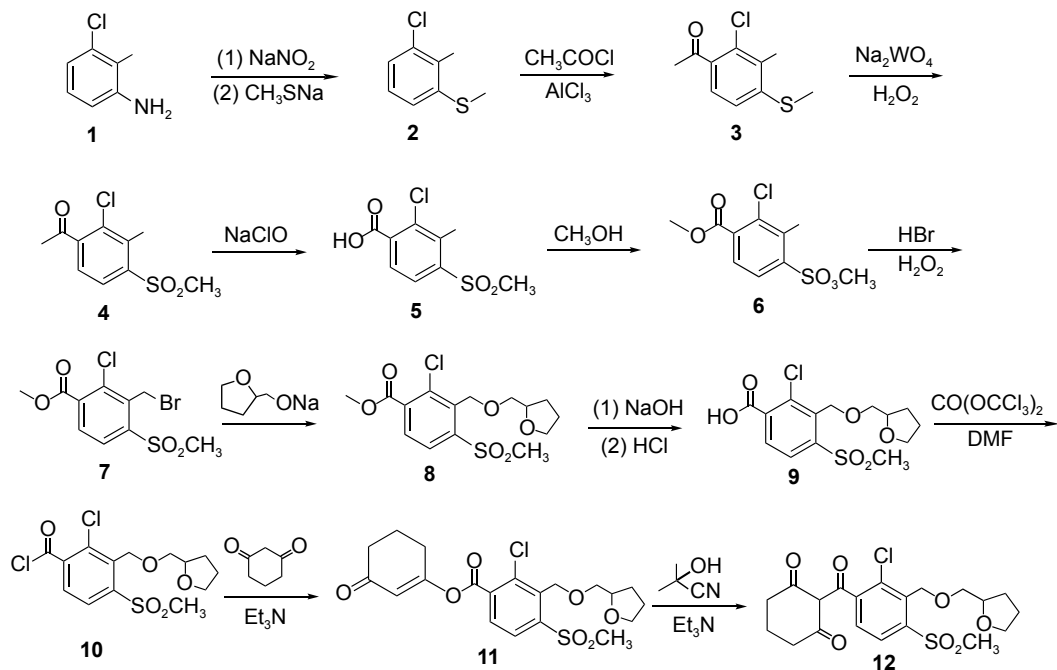
目前, 关于呋喃磺草酮的合成报道不多, 本研究参考文献方法^[6-7], 以 2-氯-6-氨基甲苯为起始原料, 经重氮化、傅克、磺化、卤仿和酯化等共计 11 步反应制备了呋喃磺草酮原药 (见图式 1, 化合物 12)。

通过高效液相色谱仪分析发现, 呋喃磺草酮原药中含有 3 个质量分数超过 0.1% 的杂质。随着中国环境保护意识及对农药原药质量标准的逐步提高, 对农药原药中杂质的管理已成为各国农药

收稿日期: 2019-07-23; 录用日期: 2019-10-28.

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); 长沙理工大学公路工程教育部重点实验室开放基金资助项目 (kfj090107).

作者简介: 黄朋勉, 男, 副教授, 主要从事药物与医药中间体研究, E-mail: huangpengmian@126.com; *赵东江, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 助理研究员, 主要从事农药及中间体合成工艺研究, E-mail: dpqc@foxmail.com



图式 1 呋喃磺草酮合成工艺流程图

Scheme 1 The synthetic route of tefuryltrione

登记管理的重要内容之一^[8]。因此,对呋喃磺草酮原药中这 3 个杂质进行深入研究,对推进呋喃磺草酮产业化具有重要意义。

本文结合呋喃磺草酮的制备工艺及反应机理,通过 UPLC-MS 技术对 3 个主要杂质进行了解析(如图 1),推测杂质 A、B 和 C 结构可能分别为化合物 I、II 和 III,结构式如图式 2。其中 A 和 B 未见文献报道,杂质 C 则与本课题组前期研究的苜氯结构^[9]一致。

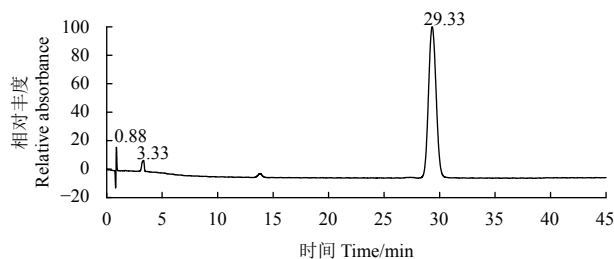
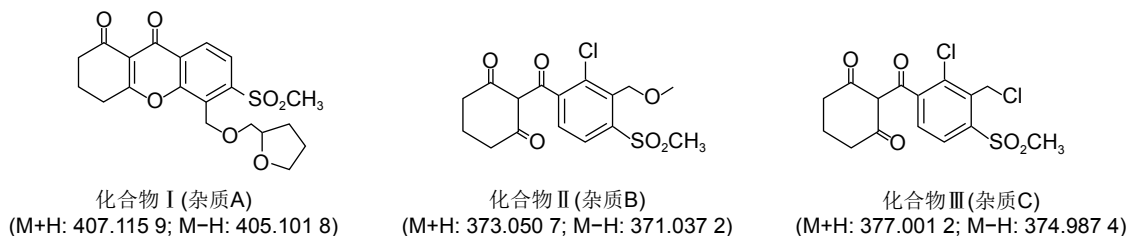


图 1 呋喃磺草酮原药 HPLC 谱图

Fig. 1 The HPLC spectrogram of tefuryltrione TC

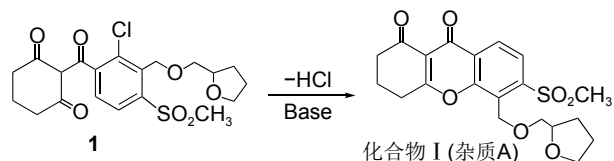


图式 2 呋喃磺草酮原药中 3 种主要杂质的结构

Scheme 2 The structures of three impurities in tefuryltrione TC

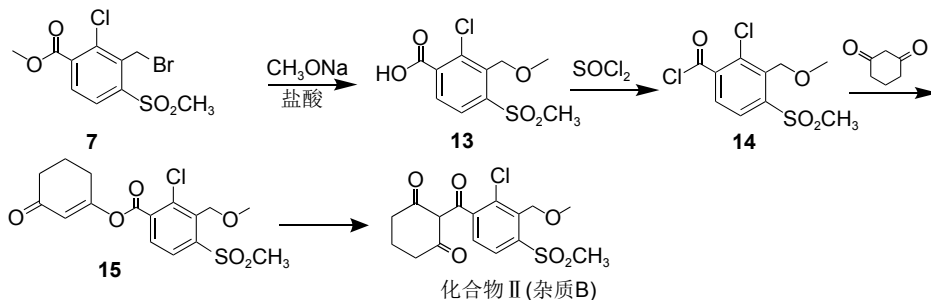
化合物 I (杂质 A) 可能产生的路径是呋喃磺草酮 (12) 存在烯醇式互变异构体,烯醇式结构在高温及碱性环境下不稳定,脱去一分子氯化氢,发生分子内环合反应,得到化合物 I。如图式 3 所示。

化合物 II (杂质 B) 可能产生的路径是苜基溴 (7) 的醚化步骤通常在碱性条件下发生,碱性水解产生副产物甲醇与苜溴反应生成甲醚杂质,再经历酰氯化等反应,得到化合物 II。如图式 4 所示。



图式 3 化合物 I (杂质 A) 可能形成的路线图

Scheme 3 The possible formation mechanism compound I (impurity A)

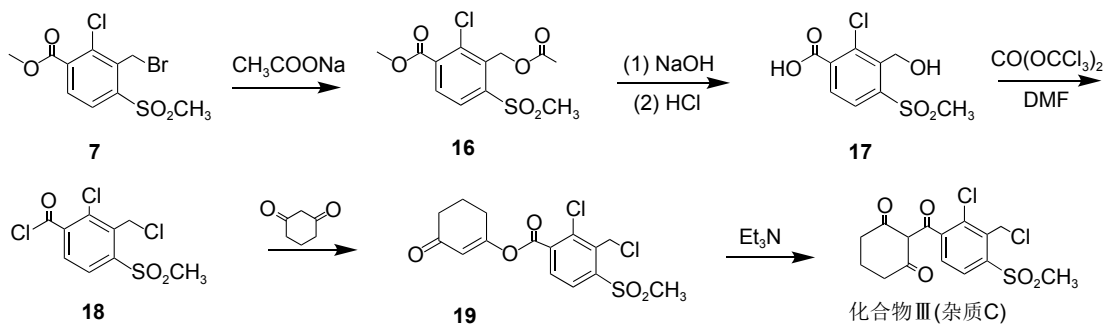


图式 4 化合物 II (杂质 B) 可能形成的路线图

Scheme 4 The possible formation mechanism of compound II (impurity B)

化合物 III (杂质 C) 可能产生的路径与前期研究^[9]相同: 在碱性条件下苄溴 (7) 会发生酯化反应, 再水解生成副产物苄醇, 在后续的酰氯化反

应中苄醇会变为苄氯, 最终进入原药合成步骤, 生成化合物 III。如图式 5 所示。



图式 5 化合物 III (杂质 C) 可能形成的路线图

Scheme 5 The possible formation mechanism of compound III (impurity C)

1 化合物的合成

1.1 供试仪器

JNM-ECZ400S/L1 核磁共振波谱仪, 日本电子株式会社; DionexUltimateTM 3000 超高效液相色谱仪, 美国 dionex 公司; Q-ExactiveTM 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。

1.2 化合物 I 合成

向反应釜中加入 46.6 g 呋喃草酮原药 (化合物 12, 0.1 mol, 98%)、200 mL 二氯乙烷和 20.5 g 三乙胺 (0.2 mol, 99%), 升温回流反应 6 h。冷却至室温, 加入 100 mL 水和 15.2 g 浓盐酸 (0.15 mol, 36%), 然后经分层、水洗、去溶剂化、甲醇重结晶、干燥得到化合物 I, 39.01 g, 纯度 99.1%, 收率 95.2%。HRMS(m/z , ESI⁺): 407.115 2 ($M + H$)⁺; 理论值: 407.116 4 ($M + H$)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 1.49~1.57 (m, 1H, CH₂), 1.73~1.85 (m, 2H, CH₂), 1.86~1.95 (m, 1H, CH₂), 2.07~2.13 (m, 2H, CH₂), 3.10 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, CH₂), 3.32 (s, 2H,

CH₂), 3.41 (s, 3H, CH₃), 3.54~3.65 (m, 3H, CH₂), 3.69~3.79 (m, 1H, CH₂), 3.97~4.03 (m, 1H, CH), 5.18 (s, 2H, CH₂), 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH), 8.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH)。

1.3 化合物 II 的合成

1.3.1 2-氯-3-(甲氧基甲基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酸 (13) 的合成 将 DMF、2-氯-3-溴甲基-4-甲磺酰基苯甲酸甲酯 (化合物 7, 0.2 mol) 以及甲醇置于圆底烧瓶中, 缓慢滴加甲醇钠 (0.6 mol) 的甲醇溶液, 控温 10 °C 以下, 滴毕保温反应, 液相色谱法检测无原料后停止反应。用盐酸中和反应至 pH = 7, 减压脱除溶剂, 加水溶解残留物, 盐酸酸化至 pH = 2, 过滤, 干燥后进行下一步反应。

1.3.2 2-氯-3-(甲氧基甲基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰氯 (14) 的合成 向圆底烧瓶中加入化合物 13、200 mL 二氯乙烷和 0.2 g DMF, 搅拌下升温至 60 °C, 反应 3 h 后滴加由氯化亚砷 (0.285 mol) 和 100 mL 二氯乙烷组成的混合液, 滴毕保温反应 3 h。反应毕, 真空脱尽溶剂, 残留物用氮气保护储存, 用

于下一步反应。

1.3.3 2-氯-3-(甲氧基甲基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酸-3-羰基环己烯酯 (**15**) 的合成 向上一步的圆底烧瓶残留物中加入 200 mL 二氯乙烷, 搅拌下缓慢滴加由 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, 不经处理直接用于下一步反应。

1.3.4 目标物化合物 II 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 水后滴加 50.7 g 浓盐酸 (0.5 mol, 36%), 经分离、水洗、脱溶剂后, 用 200 mL 甲醇重结晶, 过滤, 干燥得到化合物 II, 60.3 g, 纯度 99.1%。以 2-氯-3-溴甲基-4-甲磺酰基苯甲酸甲酯为原料计算, 4 步反应总收率 80.2%。HRMS(m/z , ESI⁺): 373.052 2 (M + H)⁺, 理论值: 373.0512(M + H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ : 2.04~2.10 (m, 2H, CH₂), 2.44(t, J = 4.5 Hz, 2H, CH₂), 2.82(t, J = 4.5 Hz, 2H, CH₂), 3.26 (s, 3H, CH₃), 3.48(s, 3H, CH₃), 5.1(s, 2H, CH₂), 7.28(d, J = 6.0 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H, ArH), 16.68[s, 1H, (CO)₃CH]。

1.4 化合物 III 的合成

参考课题组前期研究方法^[9], 以 2-氯-3-溴甲基-4-甲磺酰基苯甲酸甲酯 (化合物 7) 等为原料, 经历 5 步反应, 依次合成 2-氯-3-甲氧羰基-6-甲磺酰基苄基乙酸酯 (**16**), 2-氯-3-羟甲基-4-甲磺酰基苯甲酸 (**17**), 2-氯-3-氯甲基-4-甲磺酰基苯甲酰氯 **18**, 2-氯-3-氯甲基-4-甲磺酰基苯甲酸-3-羰基环己烯酯 (**19**), 最后成功合成化合物 III (杂质 C)。HRMS(m/z , ESI⁻): 374.984 5 (M-H)⁻; 理论值: 374.986 1 (M-H)⁻。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 化合物制备

化合物 I 的合成: 化合物 I 在高温及碱性条件

下制备得到, 收率达 95.2%。由于呋喃磺草酮原药的合成是在碱性体系中进行的, 所以在合成原药时需要控制反应温度以及后续脱溶剂的温度, 以避免形成该杂质。

化合物 II 的合成: 苄溴醚化一般在碱性环境下进行, 在此条件下, 分子的酯结构会不可避免地发生水解, 产生副产物甲醇, 甲醇进一步与原料苄溴反应生成化合物 II。可以通过增加溶剂用量稀释甲醇的浓度, 减少甲醇分子与苄溴分子的碰撞概率, 从而有效减少该杂质的生成。

化合物 III 的合成: 在由苄溴得到苄醇的反应中, 尝试了多种方法, 其中苄溴在碱性条件下水解时生成的杂质较多, 且收率很低; 而后通过将苄溴先酯化再水解的方式, 以 95.6% 的收率得到了苄醇。接着以氯化亚砷或固体光气为酰氯化试剂均能得到酰氯, 但固体光气方案的尾气为二氧化碳和氯化氢, 其中氯化氢用水吸收后作为盐酸使用, 更易处理, 故选固体光气作为酰氯化试剂。

2.2 合成化合物与原药中主要杂质的对比与确认

核磁共振光谱和 UPLC-MS 数据分析表明, 合成的 3 个化合物具有与原药中杂质相同的结构。采用液相色谱-质谱仪将原药中的杂质 A、B、C 与 3 个化合物进行相对分子质量和全波长光谱扫描曲线对比, 结果见表 1 和图 2。

表 1 合成化合物与呋喃磺草酮原药中主要杂质 HPLC-MS 数据对比

Table 1 Comparison of UPLC-MS of synthetic compounds and main impurities in tefuryltrione TC

| 样品 Sample | 高分辨质谱 HRMS, m/z | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 测定值 Found | 计算值 Calcd. |
| 主要杂质A Main impurity A | 405.101 8(ESI) ⁻ | 405.100 8(ESI) ⁻ |
| 化合物I Compound I | 407.115 2(ESI) ⁺ | 407.116 4(ESI) ⁺ |
| 主要杂质B Main impurity B | 371.037 2(ESI) ⁻ | 371.035 6(ESI) ⁻ |
| 化合物II Compound II | 373.052 2(ESI) ⁺ | 373.051 2(ESI) ⁺ |
| 主要杂质C Main impurity C | 374.987 4(ESI) ⁻ | 374.986 1(ESI) ⁻ |
| 化合物III Compound III | 374.984 5(ESI) ⁻ | 374.986 1(ESI) ⁻ |

结果表明: 合成化合物与呋喃磺草酮原药中主要杂质的分子质量、全波长光谱扫描曲线完全一致, 可以确定主要杂质 A、B、C 为化合物 I、II、III。

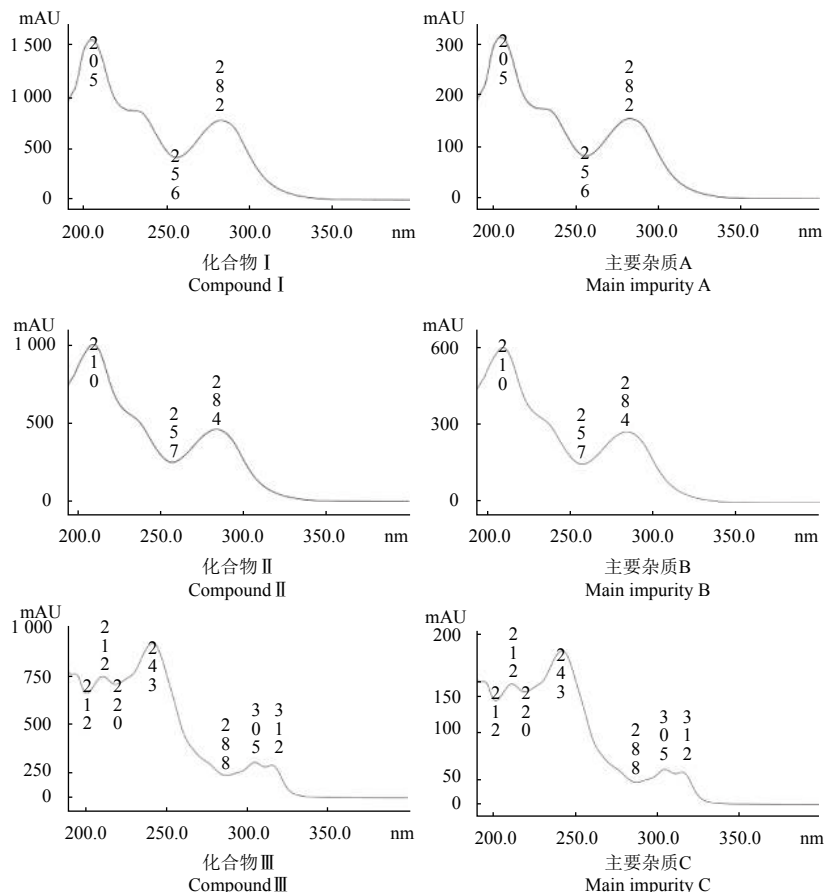


图2 合成化合物与原药中主要杂质全波长光谱扫描曲线对比

Fig. 2 Comparison of full wavelength spectral scan curve of synthetic compounds and main impurities in tefuryltrione TC

3 结论

本文首次从呋喃磺草酮的合成路线出发, 根据呋喃磺草酮的反应机理和生产工艺推测并确认了3个关键杂质的分子结构以及产生路径, 设计了合成路线并成功制备了3个杂质化合物, 通过UPLC-MS和核磁共振氢谱分析以及与呋喃磺草酮中的主要杂质进行比对, 确证了其结构。本研究为呋喃磺草酮的原药质量控制提供了杂质对照品, 同时对原药杂质形成的机理进行了剖析研究, 对呋喃磺草酮的质量控制和工艺优化具有重大意义。

参考文献 (References):

- [1] WANG D W, LIN H Y, CAO R J, et al. Design, synthesis and herbicidal activity of novel quinazoline-2, 4-diones as 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors[J]. *Pest Manag Sci*, 2015, 71(8): 1122-1132.
- [2] XU K, RACINE F, HE Z L, et al. Impacts of hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) inhibitor (mesotrione) on photosynthetic processes in *Chlamydomonas reinhardtii*[J]. *Environ Pollut*, 2019, 244: 295-303.
- [3] 张一宾. HPPD抑制剂类除草剂及其市场开发进展[J]. *现代农药*, 2013, 12(5): 5-8.

- ZHANG Y B. Herbicides as HPPD inhibitors and their market development[J]. *Mod Agrochem*, 2013, 12(5): 5-8.
- [4] SCHULZ A, ORT O, BEYER P, et al. SC-0051, a 2-benzoylcyclohexane-1,3-dione bleaching herbicide, is a potent inhibitor of the enzyme *p*-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase[J]. *FEBS Letters*, 1993, 318(2): 162-166.
- [5] 何小强, 杨鑫瑶, 沈琼. 磺草酮的绿色合成[J]. *农药科学与管理*, 2018, 39(1): 36-40.
HE X Q, YANG X Y, SHEN Q. Green synthesis of mesotrione[J]. *Pestic Sci Admin*, 2018, 39(1): 36-40.
- [6] 宋丰发, 张仲谋, 许立信, 等. 一种呋喃磺草酮的制备方法: CN 109535106 A.[P]. 2019-03-29.
SONG F F, ZHANG Z M, XU L X, et al. Method for preparing tefuryltrione: CN 109535106 A.[P]. 2019-03-29.
- [7] LI H C, LIU C L, GUAN A Y, et al. Synthesis and biological activity of benzoylcyclohexanedione herbicide SYP-9121[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2017, 142: 155-160.
- [8] 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, 39(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, 39(4): 24-28.
- [9] 黄朋勉, 周智慧, 吴鸿, 等. 环磺酮原药中3个杂质结构的确定及其合成[J]. *农药学报*, 2019, 21(2): 233-237.
HUANG P M, ZHOU Z H, WU H, et al. Characterization and synthesis of three impurities in tembotrione[J]. *Chin J Pestic Sci*, 2019, 21(2): 233-237.