

4-甲基磺酰基-2,3-二甲基溴苯 合成工艺的改进

刘洪朔, 吕新宇, 孙林慧, 邱滔*
(常州大学石油化工学院, 江苏常州 213164)

摘要:研究了4-甲基磺酰基-2,3-二甲基溴苯的合成工艺,以2,3-二甲苯胺为原料,经过重氮化反应、甲磺基化反应、溴代反应和氧化反应合成了目标产物,并对工艺条件进行了考察。结果表明,通过更换第1步反应溶剂、将第2步反应原料从Br₂更换成CuBr₂,产物收率达到69.3%。

关键词:4-甲基磺酰基-2,3-二甲基溴苯;2,3-二甲苯胺;合成

中图分类号:O625.72

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2020)12-0181-03

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2020.12.038

Improvement on synthesis of 4-methylsulfonyl-2,3-dimethylbromobenzene

LIU Hong-shuo, LV Xin-yu, SUN Lin-hui, QIU Tao*

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

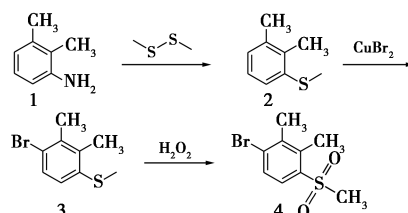
Abstract: 4-Methylsulfonyl-2,3-dimethylbromobenzene is synthesized from 2,3-dimethylaniline through diazotization, methylthiolation, electrophilic bromination and oxidation. The optimal reaction conditions are determined. The results indicate that the yield of methylsulfonyl-2,3-dimethylbromobenzene reaches 69.3% when the reactive solvent in the first step is changed, and the reactant Br₂ in the second step reaction is replaced by CuBr₂.

Key words: 4-methylsulfonyl-2,3-dimethylbromobenzene; 2,3-dimethylaniline; synthesis

4-甲基磺酰基-2,3-二甲基溴苯是合成玉米苗除草剂苯唑草酮的一种关键中间体^[1],也可用于其他农药和医药的合成^[2-3]。除草剂苯唑草酮由巴斯夫公司开发,该除草剂被植物叶片、根部吸收后会抑制胡萝卜素的合成,使叶绿素的合成不能正常进行,植物中的重要元素-叶绿素氧化并降解,结果使发芽的杂草白化死亡^[4]。因为动物体内并不存在叶绿素,所以对动物毒性很小^[5]。因此,苯唑草酮是一种低毒除草剂^[6-7]。

目前3-甲硫基邻二甲苯合成路线中多以二甲基二硫为反应物兼反应溶剂^[8-9]。然而,二甲基二硫会与反应体系中的副产物叔丁醇共沸,导致其回收率较低,同时二甲基二硫的水解产物甲硫醇对于环境不友好。

笔者以二甲基苯胺为原料,经过重氮化反应、甲磺基化反应、溴代反应和氧化反应合成了4-甲基磺酰基-2,3-二甲基溴苯,并对原有工艺进行了改进^[10-11],确定最佳反应条件,并通过¹HNMR和LC-MS对其结构进行表征。其合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

2,3-二甲苯胺、二甲基二硫、铜粉、亚硝酸叔丁酯、CuBr₂、NaBr、NaIO₄、30% H₂O₂、冰乙酸,均为分析纯。

高效液相色谱仪,L-3000型,苏州普源精电科技有限公司生产;核磁共振仪,Bruker Avance-300型,德国Bruker公司生产;磁力搅拌器,78-3型,江苏建湖芦沟电热器厂生产;气相色谱仪,Panna GC/A91型,常州磐诺仪器有限公司生产。

1.2 化合物的合成

1.2.1 化合物2的合成

在100 mL的四口瓶中依次加入2,3-二甲苯胺

收稿日期:2020-02-22;修回日期:2020-10-20

作者简介:刘洪朔(1996-),男,硕士研究生,研究方向为化学工程,2061686080@qq.com;邱滔(1967-),男,博士,研究员,研究方向为绿色化学工艺,通讯联系人,0519-863300181,qiutao@cczu.edu.cn。

(6.05 g, 0.05 mol)、二甲基二硫(11.75 g, 0.125 mol)、铜粉(3.2 g, 0.05 mol)和 1,2-二氯乙烷 35 mL, 升温至 55℃, 缓慢滴加亚硝酸叔丁酯(7.725 g, 0.075 mol), 滴加完毕后, 于 55℃ 保温 4 h。反应结束后, 冷却至室温, 过滤掉铜粉, 水洗(3×30 mL), 干燥, 减压蒸馏, 收集 90~110℃/3 kPa 组分, 得到 6.57 g 化合物 3, 收率为 86.4%。MS (M + H⁺): 152.1。¹HNMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.10~6.94 (m, 3H, Ar—H), 2.43 (s, 3H, S—CH₃), 2.28 (s, 6H, Ar—CH₃)。

1.2.2 化合物 3 的合成

在 100 mL 的四口烧瓶中加入化合物 2(3.8 g, 0.025 mol)、CuBr₂(5.58 g, 0.025 mol) 以及冰醋酸 25 mL, 90℃ 反应 2 h。反应结束后进行过滤, 将滤液倒入 250 mL 水中, 乙酸乙酯萃取(3×50 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压脱溶, 得到 5.67 g 化合物 3, 收率为 98.0%。MS (M + H⁺): 232。¹HNMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.43 (d, J=9 Hz, 1H, Ar—H), 6.99 (d, J=9 Hz, 1H, Ar—H), 2.43 (s, 3H, SO₂—CH₃), 2.35 (s, 3H, Ar—CH₃), 2.28 (s, 3H, Ar—CH₃)。

1.2.3 化合物 4 的合成

在 500 mL 三口烧瓶中依次加入化合物 3(10 g, 0.043 mol)、0.03 g 钨酸钠和冰醋酸(40 g, 0.667 mol), 升温至 80℃, 缓慢滴入 30% 的 H₂O₂ 溶液(100 g, 0.88 mol)。控制温度保持在 90℃。滴加结束后, 90℃ 保持 4 h。反应结束后过滤、水洗(3×30 mL)、重结晶, 得到 9.26 g 化合物 4, 收率为 81.9%。MS (M + H⁺): 264。¹HNMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.73 (d, J=9 Hz, 1H, Ar—H), 7.55 (d, J=9 Hz, 1H, Ar—H), 3.02 (s, 3H, SO₂—CH₃), 2.64 (s, 3H, Ar—CH₃), 2.41 (s, 3H, Ar—CH₃)。

2 结果与讨论

2.1 化合物 2 的合成工艺优化

2.1.1 最佳物料摩尔比的确定

物料摩尔比对收率的影响如表 1 所示, 具体反应条件见 1.2.1。

表 1 物料摩尔比对收率的影响

组号	<i>n</i> (2,3-二甲基苯胺): <i>n</i> (二甲基二硫)	收率/%
1	1:1.0	46.1
2	1:1.5	66.2
3	1:2.0	73.6
4	1:2.5	86.4
5	1:3.0	86.6

从表 1 中可以看出, 随着二甲基二硫摩尔比的不断加大, 收率不断提高。当物料摩尔比大于 1:2.5 时, 收率增加缓慢。因为 3-甲硫基邻二甲苯与二甲基二硫结构相似, 在二甲基二硫蒸馏回收过程中会有少量产物馏出, 导致产率降低, 所以确定第 1 步反应较为理想的物料摩尔比为 1:2.5。

2.1.2 铜粉用量的确定

铜粉用量对收率的影响如表 2 所示。

表 2 铜粉用量对收率的影响

<i>n</i> (2,3-二甲基苯胺): <i>n</i> (铜粉)	1:1	1:1.25	1:1.5	1:1.75
收率/%	76.2	80.2	86.4	85.5

铜粉可防止反应过程中偶氮基团进攻苯环生成副产物偶氮苯类化合物, 而亚硝酸叔丁酯在反应温度下易分解, 在反应过程中分解出的一氧化氮与氧气生成的二氧化氮会消耗部分铜粉。由表 2 可以得出, 当铜粉小于原料的 1.5 倍当量时, 由于铜粉量不足, 生成难以蒸出的高沸点偶氮化合物副产物。当原料与铜粉的摩尔比大于 1:1.5 时, 收率变化较小, 但是生成的硝酸铜不易过滤, 导致后处理繁琐。所以, 2,3-二甲基苯胺和铜粉的最佳摩尔比为 1:1.5, 此时化合物的收率为 86.4%。

2.1.3 反应温度对收率的影响

反应温度对收率的影响如表 3 所示。

表 3 反应温度对收率的影响

温度/℃	45	50	55	60	65
收率/%	65.5	77.5	86.4	83.2	69.5

由表 3 可以看出, 当反应温度为 45℃ 时, 中控发现原料不能完全反应, 导致产物收率仅为 65.5%; 当反应升至 55℃, 原料基本完全反应, 收率可达 86.4%; 温度继续升高, 亚硝酸叔丁酯分解使 2,3-二甲基苯胺反应不完全, 产物收率逐渐降低。综合考虑, 较为理想的反应温度为 55℃。

2.2 化合物 3 的合成工艺优化

2.2.1 不同溴源对反应的影响

溴源对反应的影响如表 4 所示。

表 4 溴源对反应的影响

原料	NaBr+H ₂ O ₂	NaBr+NaIO ₄	Br ₂	CuBr ₂
收率/%	20.0	38.0	98.5	98.0

由表 4 可以看出, 当选用 NaBr 为溴源、H₂O₂ 和 NaIO₄ 为氧化剂时, 会生成大量副产物, 导致产物收

率极低。用 CuBr_2 和 Br_2 作溴代试剂时,化合物 3 的收率相近,但 Br_2 易挥发,对设备有很强的腐蚀性。因此,选用 CuBr_2 作为最佳的溴代试剂。

2.2.2 物料摩尔比对反应的影响

物料摩尔比对反应的影响如表 5 所示。

表 5 物料摩尔比对反应的影响

$n(\text{原料}):n(\text{CuBr}_2)$	1:0.6	1:0.75	1:0.9	1:1	1:1.1
收率/%	67.1	82.4	95.6	98.0	96.1

由表 5 可以看出,随着 CuBr_2 的不断增加,原料逐渐反应完全。当原料与 CuBr_2 的摩尔比为 1:1 时,虽然有少量的二溴代物生成,但原料完全反应,收率高达 98.0%。当原料与 CuBr_2 的摩尔比大于 1:1 时,生成的副产物明显增多。因此,确定此步较为理想的物料摩尔比为 1:1。

2.2.3 温度对收率的影响

固定反应时间 2 h,反应温度对反应的影响如表 6 所示。

表 6 反应温度对反应的影响

温度/°C	60	70	80	90	100
收率/%	88.0	91.0	96.3	98.0	97.1

由表 6 可以看出,反应温度低时,收率不高,这是因为原料反应不完全,且有少量副产物生成,导致收率不高;当反应温度升到 90°C 时,原料基本反应完全,收率能达到 98%;高于 90°C,反应选择性降低,导致收率降低。因此,较为理想的反应温度为 90°C。

2.3 化合物 4 的合成工艺研究

2.3.1 冰醋酸质量对反应的影响

溶剂冰醋酸质量对反应的影响如表 7 所示。

表 7 冰醋酸质量对反应的影响

冰醋酸质量/g	100	80	60	40	20
收率/%	54.2	64.5	76.6	81.9	73.2

随着 30% H_2O_2 的加入,冰醋酸逐渐溶于水中,使氧化产物逐渐析出。反应结束后,在反应液中加入足量的水,析出 4-甲基磺酰基-2,3-二甲基溴苯固体,纯度高达 96%。由表 7 可以看出,冰醋酸的质量大于 40 g,若水的加入量不足,产物不能完全析出;而冰醋酸质量少于 40 g,原料氧化不完全,收率逐渐下降。因此,最佳冰醋酸的质量为 40 g。

2.3.2 温度对反应的影响

反应温度对收率影响如表 8 所示。

表 8 反应温度对收率影响

温度/°C	70	80	90	100
收率/%	58.5	76.6	81.9	67.5

由表 8 可以看出,当温度为 70°C 时,反应速度慢,部分原料没有反应完;而反应温度为 100°C 时, H_2O_2 的分解速率太快,氧化效率下降。因此,最佳反应温度为 90°C,此时反应收率最高达 81.9%。

3 结论

通过系列反应成功合成了玉米苗除草剂苯唑草酮的关键中间体 4-甲基磺酰基-2,3-二甲基溴苯,其合成方法简单、条件温和、易纯化,并探究了最佳反应条件。三步反应的总收率为 69.3%,通过 ^1H NMR 和 LC-MS 表征了最终产物的结构。与以往的合成方法相比,产率大大提高,优化了实验步骤,节省了人力物力,更有利于工业生产。

参考文献

- [1] 邓红霞,钱跃言,陈亚萍.新型除草剂苯唑草酮研究进展[J].浙江化工,2012,43(11):1-3.
- [2] 刘建超,贺红武,冯新民.化学农药的发展方向—绿色化学农药[J].农药,2005,(1):1-3.
- [3] 王慧芳,张颖,孙晓红.未来农药的发展趋势[J].天津化工,2005,19(4):13-16.
- [4] Daam M A, Brink P J V D. Implications of differences between temperate and tropical freshwater ecosystems for the ecological risk assessment of pesticides[J]. Ecotoxicology, 2010, 19(1): 24-37.
- [5] Seaman D. Trends in the formulation of pesticides—an overview[J]. Pest Management Science, 1990, 29(4): 437-449.
- [6] Adachi H O C, Ltd N S C. Novel benzoylpyrazole compounds, intermediates, and herbicides: WO, 9923094A1 [P]. 1998-10-29.
- [7] Grossmann K, Ehrhardt T. On the mechanism of action and selectivity of the corn herbicide topramezone: A new inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase[J]. Pest Management Science, 2007, 63(5): 429-439.
- [8] 张大永,陈志银,余双双,等.一种制备除草剂苯唑草酮的方法: CN, 103788083A [P]. 2014-05-14.
- [9] Rheinheimer J, Deyn W V, Gebhardt J, et al. Preparation of isoxazolin-3-ylacetylbenzene: US, 2003216580A1 [P]. 2003-11-20.
- [10] He Zhipeng, Ren Tiegang, Li Yongzhe, et al. The synthesis and crystal structure of a novel pesticide intermediates [J]. Journal of Chemical Crystallography, 2015, 45(8-9): 419-426.
- [11] 黄腾.苯唑草酮重要中间体的合成及工艺研究[D].长沙:湖南师范大学,2016. ■