



# 唑草酮中间体 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮的合成

王冤冤,陶寅松,高丽萍,周娴婧

(浙江理工大学学院,杭州 310018)

**摘要:** 为了提高唑草酮关键中间体 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮的产品质量,提升反应收率并降低成本,以 4-氯-2-氟苯肼为原料,利用一锅法合成工艺,经脱水缩合、1,3-偶极加成和氧化脱氢反应,得到 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮。通过筛选反应参数,得到最佳合成条件为:以乙醇-水(质量比 4:1)为溶剂,醋酸作为质子酸,4-氯-2-氟苯肼、乙醛、氰酸钠、醋酸、次氯酸钠的摩尔比为 1.0:1.5:1.5:1.6:1.6,反应温度 15 ℃。采用 HPLC 进行反应中控,以<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、ESI-MS 等对产物进行表征,结果显示产物为目标产物,HPLC 纯度≥99%,收率为 90%。该一锅法合成工艺,操作简便,设备利用率高,节约能耗和工时,适合工业化生产,对类似唑草酮中间体的化合物生产工艺设计具有借鉴意义。

**关键词:** 唑草酮;中间体;2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮;一锅法;合成

**中图分类号:** TQ626.43

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-3851(2023)01-0078-05

**引文格式:**王冤冤,陶寅松,高丽萍,等. 唑草酮中间体 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮的合成[J]. 浙江理工大学学报(自然科学),2023,49(1):78-82.

**Reference Format:** WANG Yuanyuan, TAO Yinsong, GAO Liping, et al. Synthesis of carfentrazone-ethyl intermediate 2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-one[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University,2023,49(1):78-82.

## Synthesis of carfentrazone-ethyl intermediate 2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-one

WANG Yuanyuan, TAO Yinsong, GAO Liping, ZHOU Xianjing

(School of Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** In order to improve the product quality and reaction yield, and reduce costs of 2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-one, the key intermediate of carfentrazone-ethyl, this paper uses 4-chloro-2-fluorophenylhydrazine as the raw material, and adopts one-pot method for dehydration condensation, 1,3-dipole addition and oxidative dehydrogenation to obtain 2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-one. By screening the reaction parameters, the best synthesis conditions were obtained: ethanol-water (with a mass ratio of 4:1) was used as the solvent, acetic acid was used as protonic acid, the molar ratio of 4-chloro-2-fluorophenylhydrazine, acetaldehyde, sodium cyanate, acetic acid and sodium hypochlorite was 1.0:1.5:1.5:1.6:1.6, and the reaction temperature was 15 ℃. The reaction was controlled by HPLC, and the product was characterized by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, ESI-MS, etc. The results showed that the product was the target product, the HPLC purity was ≥99%, and the yield was 90%. The "one-pot method" synthesis technology, having the advantages of simple operation, high utilization rate of equipment, and energy consumption and man-hour saving, is suitable for industrial production, and has referential significance for the design of the production process of compounds similar to carfentrazone-ethyl intermediates.

**Key words:** carfentrazone-ethyl; intermediate; 2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-one; one-pot method; synthesis

## 0 引言

除草剂对除杂草、提高作物产量发挥着至关重要的作用。三唑啉酮类是一种很重要的除草剂,其以植物的叶绿素为作用点,通过抑制原卟啉原氧化酶<sup>[1]</sup>,破坏植物的光合作用来杀死杂草,具有半衰期短、活性和选择性高、适用范围广、不易产生抗性等特点<sup>[2]</sup>。目前已经进入商品化的三唑啉酮类除草剂品种有 7 个,分别是唑草酮<sup>[3]</sup>、磺酰唑草酮<sup>[4]</sup>、丙苯磺隆<sup>[5]</sup>、噻唑磺隆、氟酮磺隆<sup>[6]</sup>、胺唑草酮<sup>[7]</sup>、唑啉草酮<sup>[8-9]</sup>。

三唑啉酮是这些除草剂的关键中间体,其质量直接影响后续反应,而收率和成本的高低将直接影响着除草剂产品的生产。目前文献报道的合成三唑啉酮的方法主要有:丙酮酸法<sup>[10-14]</sup>、异氰酸酯法<sup>[15-17]</sup>、光气法<sup>[18-19]</sup>和氰酸钠法<sup>[20-24]</sup>。丙酮酸法是将取代苯肼先与丙酮酸反应得到一个苯脒中间体,然后和叠氮磷酸二苯酯(DPPA)反应得到三唑啉酮结构;两步反应的收率仅为 62%,且由于 DPPA 安全性的问题,导致丙酮酸法在放大生产中受到限制。异氰酸酯法是将苯肼与碱溶解在溶剂中,加入酰化试剂反应,再加入异氰酸酯进行回流反应;此法回流时间为 40 h,还需要过柱纯化,收率低于 10%,存在反应时间太长、收率低、成本高等问题,也不适合于放大生产。光气法是先将取代苯肼与乙酸酐在 5~10 °C 下反应生成取代酰基肼,再滴加三氯氧磷,在 80~85 °C 进一步反应,接着滴加氨水于 25~30 °C 下反应生成氨基脒,最后降温至 0 °C 通光气至反应完全;此法操作复杂,同时由于光气和三氯氧磷的安全性问题,使其在放大反应中受到局限。氰酸钠法是先将取代苯肼与醛类反应生成苯脒,再与氰酸钠在酸的作用下成环,最后经氧化剂氧化生成三唑啉酮;此法收率较高,没有涉及毒性高和危险隐患大的试剂,且反应时间短、条件温和,适合工业化生产。然而,目前文献报道的分步反应方法产品收率低于 80%,纯度低于 82%。因此,通过对现有合成路线进行工艺优化,降低生产成本,提高产品质量,对唑草酮的生产具有一定的应用价值。

本文以 4-氯-2-氟苯肼为原料,利用一锅法合成工艺,经脱水缩合、1,3-偶极加成和氧化脱氢反应三个反应阶段,得到唑草酮的关键中间体 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮。通过筛选反

应参数,确定最佳合成条件。该合成工艺操作简便,反应收率高,成本低,适合工业化生产。

## 1 实验部分

### 1.1 实验试剂与仪器

实验试剂:4-氯-2-氟苯肼(>99.0%)自制;乙醛(40.0%水溶液)、正磷酸(85.0%水溶液)、氰酸钠(95.0%)、次氯酸钠(10.0%有效氯)等购自于上海泰坦科技股份有限公司;盐酸(37.0%)购自于上海凌峰化学试剂有限公司;乙酸(99.5%),购自于上海安耐吉化学有限公司;乙醇(95.0%),购自于杭州青辰化学试剂厂;甲醇(99.9%)购自于北京百灵威科技有限公司。

实验仪器:Agilent Infinity 1260 II 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);Agilent 6120 Quadrupole LC/MS(美国 Agilent 公司);Avance AV400 MHz 核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司)。

### 1.2 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮的合成

图 1 为 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮的合成路线。在装有机机械搅拌的 1000 mL 四口瓶中,依次加入 50 g(0.06 mol)4-氯-2-氟苯肼,250 mL 乙醇,40 mL 水,搅拌溶解,降温至 10~15 °C,滴加乙醛和乙醇混合溶液(65 mL 乙醛,65 mL 乙醇),采用 HPLC 进行反应过程跟踪,直至取代苯肼反应完全。随后滴加氰酸钠水溶液(30 g 氰酸钠溶于 65 mL 水中),加入 30 mL 醋酸,采用 HPLC 进行反应过程跟踪,直至取代苯脒反应完全。接着滴加 10%的次氯酸钠溶液 300 mL, HPLC 进行反应监测,直至五元环化中间体反应完全。浓缩除去乙醇后,加入 150 mL 乙酸乙酯打浆,降温至 10 °C,抽滤,滤饼烘干,得到 64 g 粉白色固体 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮,收率 90%。

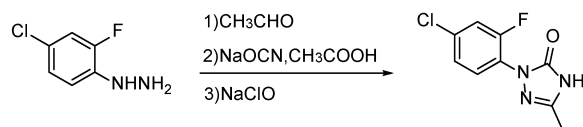


图 1 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮的合成路线

### 1.3 测试与表征

#### 1.3.1 HPLC 测试

仪器:Agilent 1260;色谱柱 ODS-C18(4.6 mm

×250.0 mm×5.0 μm); 波长 236 nm; 流速 1.0 mL/min; 柱温 25 ℃; 流动相: *V*(甲醇):*V*(0.1% 磷酸水)=70:30。产品的出峰时间是 4.30 min, 峰面积是 99%。

1.3.2 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 和 ESI-MS 测试

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*<sub>3</sub>) δ 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), δ 7.26–7.52 (m, 3 H, ArH), δ 11.84(s, 1 H, NH)。

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Chloroform-*d*<sub>3</sub>) δ 12.49, 117.65, 123.00, 125.03, 128.26, 134.88, 145.46, 155.06, 157.64。

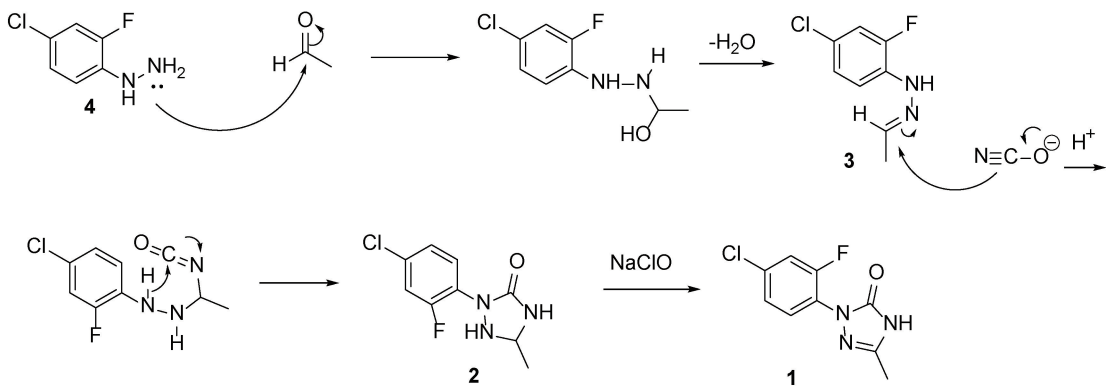


图 2 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮的反应过程

2.2 溶剂对反应的影响

一锅法会经历三个阶段, 溶剂对反应收率和纯度的影响较大, 结果如表 1 所示。从表 1 中可以看出, 以甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯为溶剂, 阶段 2 中形成中间体 2 时转化率较低, 导致总收率比较低。异丙醇做溶剂时, 在阶段 3 时可被氧化为丙酮, 杂质增多, 影响产品的纯度和收率。甲醇做溶剂, 反应时间长, 收率

ESI-MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sup>+</sup> 理论分子量是 228, 检测值是 228。

2 结果与讨论

2.1 一锅法反应过程分析

在一锅法的三个反应阶段中, 亲核的 4-氯-2-氟苯肼 4 攻击乙醛的亲电羰基, 失水生成中间体苯腙 3, 3 和氰酸钠在乙酸条件下, 重排成异氰酸酯中间体后发生 1,3-偶极加成反应形成五元环化中间体 2, 最后在次氯酸钠的作用下氧化脱氢得到目标产物 1。反应过程如图 2 所示。

只有 67%。叔丁醇做溶剂, 反应时间减少, 收率也有所提高, 为 70%。使用乙醇时, 阶段 2 反应时间有缩短, 收率提高到 82%。另外, 叔丁醇和水体系收率比单溶剂明显提高, 而乙醇水体系则由原来的 82% 提高到 90%。考虑到成本问题, 对溶剂进行了回收套用操作, 经多次实验回收乙醇中水分的数据以及反应情况, 将乙醇-水的比例定为 4:1(质量比)最佳。

表 1 溶剂对反应纯度和收率的影响

序号	溶剂	阶段一时 3 的中控		阶段二时 2 的中控		反应总收率/%
		反应时间/h	纯度/%	反应时间/h	纯度/%	
1	甲苯	0.5	99	7.0	14	15
2	二氯甲烷	0.5	99	6.0	38	23
3	乙酸乙酯	1.0	88	2.5	50	29
4	异丙醇	10.0	78	7.0	82	37
5	甲醇	10.0	93	7.0	91	67
6	叔丁醇	0.2	97	5.0	82	70
7	乙醇	0.2	98	3.0	92	82
8	叔丁醇-水	0.2	99	2.5	89	83
9	乙醇-水	0.2	99	2.5	94	90

现有文献几乎都以叔丁醇或者叔丁醇-水作为溶剂<sup>[7,24]</sup>, 而本文通过实验对比, 发现乙醇-水(质量比 4:1)做溶剂体系的溶解度好, 反应情况和收率都更好。叔丁醇的凝固点低, 温度低时使用前需要先

将其溶解, 然后称量, 降温反应的时候, 也容易固化, 不方便操作使用, 且有一定的气味, 对操作人员也不太友好; 乙醇的价格更低, 对物料和水的溶解度更好, 沸点也更低, 更容易回收, 是更合适的溶剂。

2.3 温度对反应的影响

以乙醇-水(质量比 4:1)为溶剂,考察不同温度时的反应情况,结果如表 2 所示。从表 2 可以看出,随着温度的升高,反应时间缩短,纯度和收率是先升高后降低的趋势。在 0~15 ℃ 范围,随着温度的升高,溶剂对物料的溶解能力提高,反应进行得更快,中控含量也有提高。再升高温度时,收率降低,可能是由于氰酸和次氯酸钠不稳定,温度高易分解,发生副反应,使纯度和收率降低。综合反应时间、能耗、成本、反应情况等方面,确定 10~15 ℃ 为最佳反应温度。

表 2 温度对反应的影响

序号	温度/℃	反应时间/h	中控纯度/%	收率/%
1	0~5	2.0	89	86
2	5~10	1.5	91	88
3	10~15	0.5	95	90
4	15~20	0.5	90	87
5	20~25	0.5	87	83

2.4 乙醛与取代苯肼摩尔比对反应的影响

在反应的阶段一,确定了溶剂为乙醇-水(质量比 4:1),反应温度为 10~15 ℃ 后,对乙醛与取代苯肼配比进行考察,结果如表 3 所示。

表 3 乙醛与取代苯肼摩尔比对反应的影响

序号	<i>n</i> (乙醛): <i>n</i> (取代苯肼)	反应时间/min	中控 1 纯度/%
1	1.0:1.0	40	83.4
2	1.2:1.0	40	88.7
3	1.5:1.0	12	99.4
4	1.8:1.0	12	99.5
5	2.0:1.0	12	99.6
6	2.5:1.0	12	99.7
7	3.0:1.0	12	99.8

从表 3 中可以看出,*n*(乙醛):*n*(取代苯肼)从 1.0:1.0 增至 1.5:1.0 时,反应时间减少,中控纯度明显增高,由 83.4% 提高到 99.4%,大于 1.5:1.0 时,中控 1 的纯度基本不变,考虑成本方面的因素,乙醛与取代苯肼的摩尔比定在 1.5:1.0 最为合适。

2.5 酸的种类对中控 2 纯度的影响

在第二阶段加入氰酸钠形成五元环状过渡态时,氰酸钠需要与酸形成氰酸起作用,而氰酸在水溶液中呈强酸性,不稳定,易聚合,水解时会生成氨气和二氧化碳,所以需要考察不同酸对反应的影响。在确定了溶剂为乙醇-水(质量比 4:1),反应温度为 10~15 ℃,乙醛与取代苯肼的摩尔比为 1.5:1.0 后,考察了盐酸、磷酸以及醋酸的反应情况,结果如表 4 所示。

表 4 不同种类酸下中控 2 的纯度

序号	酸的种类	中控 2 纯度/%
1	盐酸	34
2	磷酸	68
3	醋酸	92

使用盐酸时,中控 2 的纯度只有 34%,这可能是由于盐酸是强酸,加入盐酸后会立即生成氰酸,但氰酸反应速度较慢,导致生成的氰酸分解和聚合,副产物增多,产物的纯度下降。使用磷酸比盐酸效果要好,纯度有 68%,但磷酸容易跟体系中的氰酸根离子络合,粘附在瓶壁上,减少有效的接触面积,导致纯度和收率降低。使用醋酸时,它的弱电离平衡能起到很好的缓冲作用,比较好维持氰酸的生成和消耗之间的平衡,也可以保证体系的酸性在稳定的范围之间,所以收率和纯度相对很高,中控纯度可达 92%。且醋酸价格较低,所以将促进五元环形成的质子酸确定为醋酸。

2.6 次氯酸钠质量分数对收率的影响

次氯酸钠在反应中起到氧化脱氢的作用,将 2 氧化成 1,考察质量分数为 3.3%、7.5% 以及 10.0% 的次氯酸钠对收率的影响,结果如表 5 所示。从表 5 中可以看出,产物收率分别为 72%、78% 和 90%。表明次氯酸钠有效氯含量越高,收率越高,因为氯含量低的话,相同当量氯会导致体系中水相更多,釜容的利用率下降,生产效率低;又因为一般工业采购的次氯酸钠质量分数为 10%,所以定次氯酸钠的质量分数为 10%。

表 5 不同次氯酸钠质量分数下的收率

序号	质量分数/%	收率/%
1	3.3	72
2	7.5	78
3	10.0	90

3 结 论

本文以 4-氯-2-氟苯肼为原料,将脱水缩合、1,3-偶极加成和氧化脱氢反应在一锅中完成,得到 2-(4-氯-2-氟苯基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-酮,对唑草酮中三唑啉酮进行表征,并对合成工艺进行优化,得出以下主要结论:

a)确定合成工艺为乙醇-水(质量比 4:1)为溶剂,醋酸作为质子酸,4-氯-2-氟苯肼、乙醛、氰酸钠、醋酸、次氯酸钠的摩尔比为 1:1.5:1.5:1.6:1.6,反应温度为 15 ℃。

b)一锅法避免了中间过程的后处理,简化操



作,节省时间和设备,反应条件温和,产物的收率高达90%,产品纯度99%。

c)与文献报道叔丁醇溶剂体系相比,乙醇-水(质量比4:1)的溶剂体系得到的产品收率高,产品纯度高。

### 参考文献:

- [1] 刘长令. 世界农药大全-除草剂卷[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 137-140.
- [2] Meazza G, Bettarini F, La Porta P, et al. Synthesis and herbicidal activity of novel heterocyclic protoporphyrinogen oxidase inhibitors[J]. *Pest Management Science*, 2004, 60(12): 1178-1188.
- [3] Dayan F E, Duke S O, Weete J D, et al. Selectivity and mode of action of carfentrazone-ethyl, a novel phenyltriazolinone herbicide[J]. *Pesticide Science*, 1997, 51(1): 65-73.
- [4] Theodoridis G, Bahr J T, Hotzman F W, et al. New generation of protox-inhibiting herbicides [J]. *Crop Protection*, 2000, 19: 533-535.
- [5] Haas W, Miller K H, König K, et al. Herbicidal sulphonylaminocarbonyl triazolinones having two substituents bonded via oxygen: US5631380[P]. 1997-05-20.
- [6] Pang S S, Duggleby R G, Guddat L W. Crystal structure of yeast acetohydroxyacid synthase: a target for herbicidal inhibitors [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2002, 317(2): 249-262.
- [7] Kaur M, Butcher R J, Jasinski J P, et al. Amicarbazone [J]. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 2013, 69(4): o603.
- [8] Wolf A D. Triazolone herbicides: US4139364 [P]. 1979-02-13.
- [9] Shapiro R, DiCosimo R, Hennessey S M, et al. Discovery and development of a commercial synthesis of azafenidin[J]. *Organic Process Research & Development*, 2001, 5(6): 593-598.
- [10] Maravetz L, George T. Herbicidal 1-aryl- $\Delta^2$ -1, 2, 4-triazolin-5-ones: US4818276[P]. 1989-04-04.
- [11] Theodoridis G. Herbicidal aryl triazolinones: US4818275 [P]. 1989-04-04.
- [12] Wu Q Y, Wang G D, Huang S W, et al. Synthesis and biological activity of novel phenyltriazolinone derivatives[J]. *Molecules*, 2010, 15(12): 9024-9034.
- [13] Maravetz L. Herbicidal 1-aryl- $\Delta^2$ -1, 2, 4-triazolin-5-ones: WO8501637[P]. 1985-04-25.
- [14] Lyga J W. A convenient synthesis of 1-aryl- $\Delta^2$ -1, 2, 4-triazolin-5-ones from arylhydrazines [J]. *Synthetic Communications*, 1986, 16(2): 163-167.
- [15] Kajioka M, Kurono H, Okawa K, et al.  $\Delta^2$ -1, 2, 4-triazolin-5-one derivatives and herbicidal usage thereof: US4318731[P]. 1982-03-09.
- [16] Kubota S, Uda M. 1, 2, 4-Triazoles. III. The tautomerism of 3-phenyl-1, 2, 4-triazolin-5-one, 3-phenyl-1, 2, 4-triazoline-5-thione and their N-methyl derivatives[J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1973, 21(6): 1342-1350.
- [17] Haines D R, Leonard N J, Wiemer D F. Syntheses and structure assignments of six azolinone ribonucleosides [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1982, 47(3): 474-482.
- [18] Weckbecker C, Drauz K. Process for the preparation of triazolinone herbicides: US5856495[P]. 1999-01-05.
- [19] 李梅芳, 韩邦友. 唑草酮的合成[J]. *现代农药*, 2010, 9(3): 28-33.
- [20] Goudar J S. Method of preparing aryl triazolinones with trialkyl orthoacetates: US5449784[P]. 1995-09-12.
- [21] Bailey A, Marc H, Sortore E. Triazoline ring formation in tert-butanol: US5256793[P]. 1993-10-26.
- [22] Theodoridis G, Baum J S, Hotzman F W, et al. Synthesis and herbicidal properties of aryltriazolinones. A new class of pre-and postemergence herbicides[J]. *American Chemical Society*, 1992: 134-146.
- [23] Du S Y, Yang Z G, Tang J H, et al. Synthesis of 3 H-1, 2, 4-triazol-3-ones via  $\text{NiCl}_2$ -promoted cascade annulation of hydrazonoyl chlorides and sodium cyanate [J]. *Organic Letters*, 2021, 23(6): 2359-2363.
- [24] Wang L, Ma Y, Liu X H, et al. Synthesis, herbicidal activities and comparative molecular field analysis study of some novel triazolinone derivatives [J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2009, 73(6): 674-681.

(责任编辑:刘国金)