

3-氨基-4,4,4-三氟丁烯酸乙酯的 清洁合成新技术

陆阳¹, 陶京朝², 周志莲³, 张志荣⁴

(1.信阳农林学院有机化学教研室, 河南 信阳 464000;

2.郑州大学化学系, 河南 郑州 450001;

3.河南科易集团新药研究开发中心, 河南 信阳 464000;

4.河南富邦农药化工公司, 河南 信阳 464000)

Novel Technology on Clear Synthesis of Ethyl 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonate

Lu Yang (Office of Organic Chemistry, Xinyang Agriculture College, Henan Xinyang 464000, China)

Tao Jingzhao (Chemistry Department of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450001, China)

Zhou Zhilian (New Drug Research and Development Center Henan Keyi Group, Henan Xinyang 464000, China)

Zhang Zhirong (Henan Province Fubang Pesticides Chemical Engineering Company Manager, Henan Xinyang 464000, China)

Abstract: To optimize the manufacturing process of ethyl 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonate for commercial scale production, the target product was prepared by the one-pot method of esterification, condensation, ammoniation using trifluoroacetic acid, n-butanol, ethylacetate and ammonium sulfate as the raw materials. The total yield was 71% with the 99.6% purity of the target product. The route has advantages of easily available raw materials, high yield, simple operation and mild conditions, which established the foundation for industrial production.

Key words: trifluoroacetic acid; n-butanol; herbicide; synthesis

摘要: 旨在优化3-氨基-4,4,4-三氟丁烯酸乙酯的合成, 并寻找一条适用于工业化的工艺路线。以三氟乙酸, 正丁醇, 乙酸乙酯, 硫酸铵等为原料, 通过酯化、缩合、胺化反应一锅煮法合成了3-氨基-4,4,4-三氟丁烯酸乙酯。反应总收率为71%, 含量为99.6%。该路线条件温和, 操作简便, 收率较高, 为工业化生产奠定了基础。

关键词: 三氟乙酸; 正丁醇; 除草剂; 合成

中图分类号: S482.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-5480 (2015)10-15-04

收稿日期: 2015-05-12

作者简介: 陆阳, 男, 硕士, 讲师, 主要从事农药研发及有机教学和实验工作。联系电话: 13939784699。

苯嘧磺草胺是由巴斯夫公司研发的脲嘧啶类新型除草剂, 3-氨基-4,4,4-三氟丁烯酸乙酯是合成苯嘧磺草胺的重要中间体。当前, 面对资源的短缺, 能源消耗和环境的恶化, 中国社会迫切需要发展绿色和可持续的制造生产方式^[1-5]。与各个行业相同, 农药制造业必须走文明制造的科技发展道路。以掌握核心技术为目标, 实现先进技术的引进和转让。生产过程中要高度重视环境保护工作, 减少废渣、废水和

废气, 发展循环经济, 实现无害化。随着世界经济的发展, 科学创新迎来了重要的战略发展机遇期。联合国内科研、设计、制造企业, 我们课题组从2007年开始研究绿色低碳的3-氨基-4,4,4-三氟丁烯酸乙酯的合成工艺^[4-10], 开发了“一锅煮”法合成工艺, 该工艺能够避免中间体的分离纯化, 简化操作过程, 提高了反应收率, 降低了工业生产中能耗, 节约设备、时间、人力, 减少废弃物的排放。合成路线(图1):

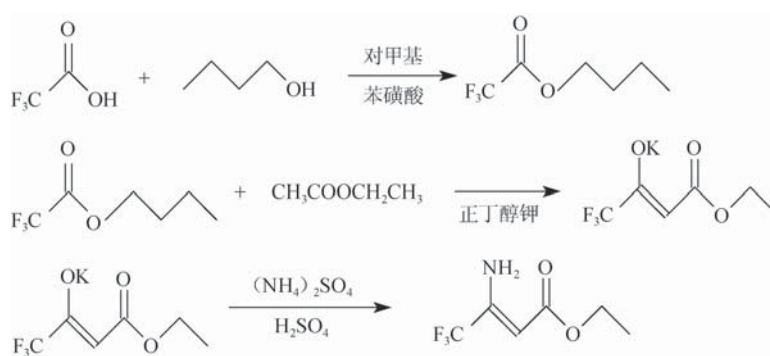


图1 合成路线图

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

1.1.1 试剂 三氟乙酸(99%), 正丁醇(99.6%), 对甲基苯磺酸(98%), 乙酸乙酯(99.5%), 正丁醇钾(98.6%), 硫酸铵(99%), 硫酸(98%)。

1.1.2 仪器 FT-8000红外光谱仪(KBr压片); PE-2400型元素自动分析仪, Bruker Avance 500DMX核磁共振仪(TMS为内标, 溶剂用 CDCl_3); 日本岛津公司LC-9A高效液相色谱仪。

1.2 合成方法 在装有温度计、滴液漏斗、回流冷凝管和搅拌器的四口烧瓶中加入65.6g三氟乙酸(0.57mol), 0.053g对甲基苯磺酸(0.00031mol), 滴加199.1g正丁醇(2.68mol), 加热回流反应, 分出生成的水。加热回流至无水生成为止, 降温冷却至室温, 加入70.4g正丁醇

钾(0.62mol), 滴入231.9g乙酸乙酯(2.622mol), 滴毕, 搅拌升温到80℃反应4~5h, 降温至30℃, 加入83.6g硫酸铵(0.627mol), 22.8g硫酸(0.228mol), 搅拌1h, 升温至80℃, 反应4.5h, 冷却至室温。过滤, 滤液加入水, 静置, 分液, 有机层旋干溶剂后, 精馏收集80℃/0.3kPa组分得到73.5g 3-氨基-4,4,4-三氟丁烯酸乙酯(0.4mol)。

2 结果与讨论

2.1 酯化反应

2.1.1 物料比对收率的影响 从试验发现, 当三氟乙酸和正丁醇反应时, 最佳物料比为1:4.7。

2.1.2 催化剂用量对收率的影响 由实验得出对甲基苯磺酸作为催化剂时, 质量分数为0.02%时, 酯化反应收率最佳。

表1 三氟乙酸和正丁醇的酯化反应, 物料比对收率的影响

$n_1:n_2$	1:3.2	1:3.7	1:4.2	1:4.7	1:5.2	1:5.7
收率	68.3	69.7	70.0	71.0	70.6	70.1

表2 催化剂用量对收率的影响

催化剂 (质量分数%)	0.01	0.015	0.02	0.025	0.03
收率	68.5	70.8	71.0	70.4	69.3

2.1.3 不同醇参加酯化反应时对收率的影响
在三氟乙酸和正丁醇的酯化反应时, 考察不同醇参与反应时对收率的影响。当三氟乙酸和醇

在对甲基苯磺酸催化作用下发生酯化反应制备三氟乙酸丁酯时, 考察不同醇参与反应时对收率的影响, 由实验得出正丁醇收率最高。

表3 不同醇参与反应时对收率的影响

种类	甲醇	乙醇	丙醇	正丁醇	异丙醇	叔丁醇
收率	15	16	43	71	60	51

2.2 缩合反应 三氟乙酸和正丁醇发生酯化反应后, 中间体不需分离, 直接和乙酸乙酯进行缩合反应, 考察不同物料比对收率的影响。

当乙酸乙酯用量少时, 反应不完全, 随着用量增大, 收率增加, 当过度时, 会导致自身缩合, 产生副产物, 因此, 选择最佳物料比为1:

2.2.1 物料比对收率的影响 从实验发现,

4.6。

表4 物料比对收率的影响

物料比	1:3.6	1:4.1	1:4.6	1:5.1	1:5.6
收率	67.5	69.1	71.0	70.6	68.2

2.2.2 催化剂用量对收率的影响 通过大量试验摸索, 当三氟乙酸丁酯和乙酸乙酯发生缩合

反应时, 生成三氟乙酰乙酸乙酯烯醇钾, 催化剂正丁醇钾的用量为0.62mol时, 收率最高。

表5 催化剂用量对收率的影响

正丁醇钾 (mol)	0.58	0.60	0.61	0.62	0.63	0.64
收率	68.3	69.7	70.0	71.0	70.6	70.1

2.2.3 不同催化剂对收率的影响 在同一批反应液中, 考察不同碱催化缩合反应时, 最高收率时, 应当选用正丁醇钾。

正丁醇钾进行缩合反应后, 生成三氟乙酰乙酸乙酯钾中间体和硫酸铵进行胺化反应, 考察不同物料比对反应收率的影响。在相同条件下, 考察胺化反应, 比较发现当物料比为1:1.11, 收率最高。

2.3 胺化反应 在三氟乙酸丁酯和乙酸乙酯, 正

表6 不同碱催化缩合反应对收率的影响

种类	甲醇钠	乙醇钠	正丁醇钾	正丁醇钠	叔丁醇钠
收率	31	57	71	68	53

表7 物料比对收率的影响

物料比	1:1.08	1:1.09	1:1.10	1:1.11	1:1.12
收率	63.4	64.7	70.8	71.0	68.0

3 结论

3.1 本研究克服了传统方法中间体容易水解,副反应严重,操作复杂,产品纯度低的问题。以三氟乙酸,正丁醇,乙酸乙酯,硫酸铵为原料,通过酯化,缩合,氨化反应“一锅煮”合成工艺,高收率合成了目标化合物。“一锅煮”合成工艺优越性不仅体现在避免中间体的分离纯化,简化操作过程和提高反应收率,它还具有特有的连续性串联反应功能来合成特有的化合物,能够服务于实际生产和药物制造。“一锅煮”法具备很好的连续性串联反应能力。

3.2 反应条件较为温和,总收率较高,合成路径高效,可靠,合成所用的全部原料无毒易得,该工艺具有很好的工业推广应用价值。综合考虑水资源、生态、环境、资金、技术,该方法的确能够推进资源的循环利用和清洁生产。

3.3 只有在引进先进产品的同时,构建自己的技术创新体系,搭建自己的产品研发与制造平台,工艺技术才能得到优化升级,才能不断提高产品质量和效益,才能形成生生不息的自主创新能力。以技术引进为契机,以消化吸收再创新,最终实现整体超越为目标。

参考文献

- [1] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra. Heterogeneous catalysts for the one-pot synthesis of chemicals and fine chemicals[J]. *Chem. Rev.*, 2011, 111: 1072-1133.
- [2] Z. G. Xu, F. De MoLiner, A. P. Cappelli, C. Hulme. Ugi/Aldol sequence: expeditions entry to several families of densely substituted nitrogen heterocycles[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, (51): 8037-8040.
- [3] Y. F. J. A. Jiang, H. W. Liu, D. H. Liao, X. Y. Wei. Practical preparation of trimethoprim: a classical antibacterial agent[J]. *Syn. Commun.*, 2013, (43): 1517-1522.
- [4] H. Duckert, V. Pries, V. Khedkar, S. Menninger, H. Bruss, et al. Natural product inspired cascade synthesis yields modulators of centrosome integrity [J]. *Nature, Chem., Biol.* 2012, (8): 179-184.
- [5] Casagrande M, Basilico N, Rusconi C, et al. Synthesis, antimalarial activity, and cellular toxicity of new arylpyrrolyl-aminquinolines[J]. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2010, 18(18): 6625-6633.
- [6] Cano C, Barbeau O R, Bailey C, et al. DNA-dependent protein kinase(DNA-PK) inhibitors. Synthesis and biological activity of quinolin-4-one and pyridopyrimidin-4-one surrogates for the chromen-4-one chemotype [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53 (24): 8498-8507.
- [7] Cin G T, Demirl S, Cakici A. Synthesis of novel ferrocenyl-containing pyrazolo[4,3,-c] quinolines[J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2011, 696(2): 613-621.
- [8] Peter J, Cameron P D, Duc T T. "Preparation of 3-deazapurine derivatives as Toll-like receptor 7 (TLR-7) agonists for therapeutic use in the -treatment of viral infection and cancer": WO, 2007 093 901 [P]. 2007-08-23.
- [9] 王娜,李亚明,王秀娜,等. 氟甲基嘧啶磺酸脒的合成与除草活性[J]. *合成化学*, 2006, 14(6): 597-599.
- [10] 刘民华,毛冠群,左文清. 三氟甲基嘧啶磺酸脒衍生物的合成与除草生物活性[J]. *精细化工中间体*, 41(1): 16-19.