



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108864144 A

(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201810608615.0

(22)申请日 2018.06.13

(71)申请人 兰州精细化工高新技术开发公司
地址 730000 甘肃省兰州市城关区古城坪1号

申请人 甘肃省化工研究院有限责任公司

(72)发明人 刘荣 王晓霞 姬鹏燕 魏万磊
何开宇 刘云利

(74)专利代理机构 甘肃省知识产权事务中心
62100

代理人 张克勤

(51)Int. Cl.

C07D 498/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

一种唑啉草酯的合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种唑啉草酯的合成方法,属于化工领域。具体过程如下:将2,6-二乙基-4-甲基苯胺经亚硝酸钠重氮化热分解生成2,6-二乙基-4-甲基溴苯;将丙二酸二乙酯加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂草二氢溴酸盐和碱催化剂中,合成二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮,将其与2,6-二乙基-4-甲基溴苯经偶联反应得到8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮;将其与新戊酰氯反应合成最终产物唑啉草酯。本发明缩短合成步骤,操作简便、降低了成本,经济性高并且环境污染小。

1. 一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于按照下述步骤进行:

步骤I:将2,6-二乙基-4-甲基苯胺经亚硝酸钠重氮化热分解生成2,6-二乙基-4-甲基溴苯;

步骤II:将丙二酸二乙酯加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂草二氢溴酸盐和碱催化剂中,合成二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮;

步骤III:二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮与2,6-二乙基-4-甲基溴苯经偶联反应得到8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮;

步骤IV:8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮与新戊酰氯反应合成最终产物唑啉草酯。

2. 根据权利要求1所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:所述步骤I所述具体过程为:在冰浴中,将2,6-二乙基-4-甲基苯胺溶于氢溴酸溶液中,和乙醇一起加入反应瓶中,向上述所得溶液中滴加亚硝酸钠的水溶液;然后将上述所得溶液加入到溴化亚铜的氢溴酸溶液中,升温至80-95℃反应1-3h,TLC检测反应完全;然后将反应液冷却至室温,加水稀释,乙酸乙酯萃取,收集有机层,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂得粗品;粗品通过柱层析纯化,洗脱剂为石油醚或正己烷中的一种,得2,6-二乙基-4-甲基溴苯纯品。

3. 根据权利要求2所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:步骤I所述2,6-二乙基-4-甲基苯胺和氢溴酸溶液的摩尔比为1:8-15,分两部分加入;所述2,6-二乙基-4-甲基苯胺和亚硝酸钠的摩尔比为1:1.1-1.5;所述2,6-二乙基-4-甲基苯胺和溴化亚铜的摩尔比为1:0.2-0.8。

4. 根据权利要求1所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:步骤II所述具体过程为:在氮气气氛下,将丙二酸二乙酯加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂草二氢溴酸盐和乙醇钠中,然后将外部温度升温至160-180℃,搅拌3-6小时,同时蒸馏掉反应中产生的乙醇;反应结束后,将反应溶液冷却至室温,减压下蒸馏出未反应的丙二酸二乙酯,残余物通过硅胶柱纯化,洗脱剂为体积比为1:7-15的乙醇和石油醚的混合物,得到二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮。

5. 根据权利要求4所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:步骤II所述丙二酸二乙酯和[1,4,5]-氧杂二氮杂草二氢溴酸盐的摩尔配比为1:0.8-1;所述丙二酸二乙酯和乙醇钠的摩尔配比为1:2-4。

6. 根据权利要求1所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:步骤III所述具体过程为:在18-22℃下将二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮溶于二甲基甲酰胺中,并加入2,6-二乙基-4-甲基溴苯以及Pd(PPh₃)₂Cl₂;然后将上述溶液在115-135℃下搅拌2-6小时,TLC检测反应完全;将反应体系冷却至室温后,加入等体积乙酸乙酯和乙醚,过滤;向过滤所得残余物中加入水和二氯甲烷,用盐酸酸化;分离有机相,干燥,浓缩;残余物硅胶柱上进行色谱分离,洗脱剂为体积比为2-7:1的乙酸乙酯和石油醚,得8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮。

7. 根据权利要求6所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:步骤III所述二氢-

1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮和2,6-二乙基-4-甲基溴苯的摩尔配比为1:0.9-1.1;所述二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮和Pd(PPh₃)₂Cl₂的摩尔配比为1:0.09-0.11。

8. 根据权利要求1所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:步骤IV所述具体过程为:向8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和三乙胺的四氢呋喃溶液中加入催化量的4-二甲氨基吡啶,然后加入新戊酰氯;将反应混合物在冰浴下搅拌25-40min,然后在室温下搅拌1-3小时,TLC检测反应完全后,向上述反应混合物中倒入饱和氯化钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取,合并有机层,分别用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,浓缩;残余物硅胶柱上进行色谱分离,洗脱剂为体积比为25-15:1的乙酸乙酯和甲醇,得唑啉草酯粗产物,粗产物用正己烷洗涤,过滤得唑啉草酯纯品。

9. 根据权利要求8所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:步骤IV所述8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和三乙胺的摩尔配比为1:1-2;所述8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和二甲氨基吡啶的摩尔配比为1:0.05-0.2;所述8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和新戊酰氯的摩尔配比为1:1.1-1.5。

10. 根据权利要求2所述的一种唑啉草酯的合成方法,其特征在于:所述氢溴酸采用市售40%氢溴酸溶液。

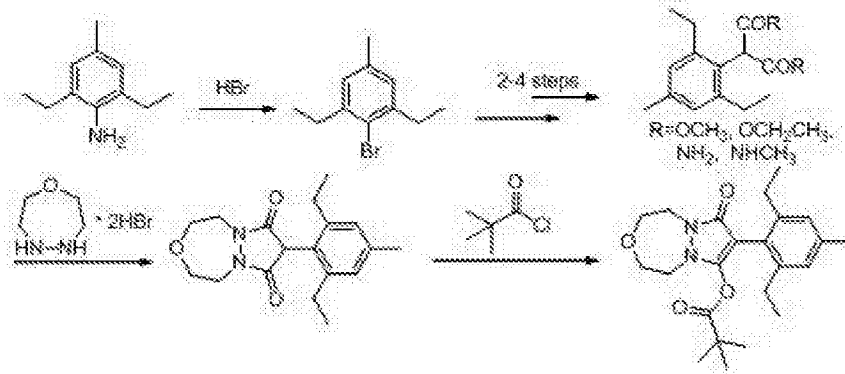
一种唑啉草酯的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于化工领域,具体涉及一种唑啉草酯的合成方法。

背景技术

[0002] 唑啉草酯是一种具有优良除草活性的新苯基吡唑类除草剂。因其高效、广谱、高安全性等优点,在农药领域得到广泛应用,尤其是在麦田除草剂领域发展迅速。其合成更是近年来农药领域的研究热点之一。研究唑啉草酯的合成,关键就在于研究中间体2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酸衍生物的合成,而现有方法中,以2,6-二乙基-4-甲基苯胺为起始原料合成2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酸衍生物是最符合工业生产需求的方法。传统的以2,6-二乙基-4-甲基苯胺为起始原料,合成唑啉草酯的方法如下所示:

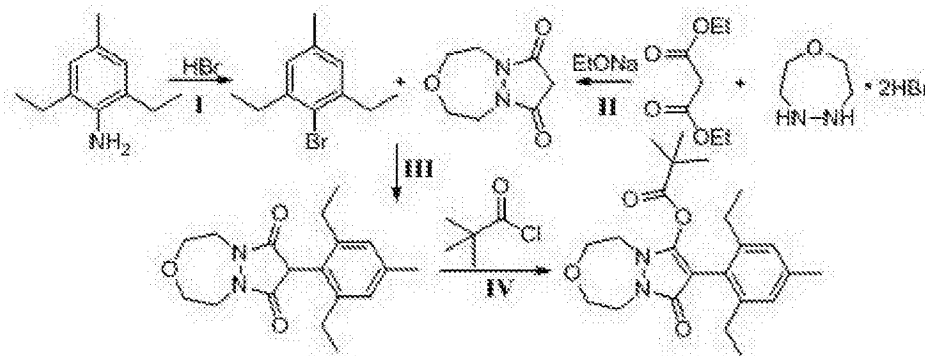


目前,以2,6-二乙基-4-甲基苯胺为起始原料合成唑啉草酯关键中间体2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酸衍生物的方法,国内外报道的有两种:一是合成2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺,二是合成2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酸二酯。而这两种方法,到最终产物唑啉草酯通常需要5-7步反应才能完成。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种一种唑啉草酯的合成方法,以解决现有方法反应步骤长、操作繁琐导致的成本高的问题。

[0004] 为了实现上述目的,本发明采取的技术方案如下:一种唑啉草酯的合成方法,反应式如下:



式中I、II、III、IV分别表示步骤I、步骤II、步骤III、步骤IV。

[0005] 具体过程如下：

步骤I：将2,6-二乙基-4-甲基苯胺经亚硝酸钠重氮化热分解生成2,6-二乙基-4-甲基溴苯；

步骤II：将丙二酸二乙酯加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮和碱催化剂中，合成二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮；

步骤III：二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮与2,6-二乙基-4-甲基溴苯经偶联反应得到8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮；

步骤IV：8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮与新戊酰氯反应合成最终产物唑啉草酯。

[0006] 作为本发明的进一步改进，所述步骤I所述具体过程为：在冰浴中，将2,6-二乙基-4-甲基苯胺溶于氢溴酸溶液中，和乙醇一起加入反应瓶中，向上述所得溶液中滴加亚硝酸钠的水溶液；然后将上述所得溶液加入到溴化亚铜的氢溴酸溶液中，升温至80~95℃反应1~3h，TLC检测反应完全；然后将反应液冷却至室温，加水稀释，乙酸乙酯萃取，收集有机层，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂得粗品；粗品通过柱层析纯化，洗脱剂为石油醚或正己烷中的一种，得2,6-二乙基-4-甲基溴苯纯品。

[0007] 作为本发明的进一步改进，步骤I所述2,6-二乙基-4-甲基苯胺和氢溴酸溶液的摩尔比为1:8~15，分两部分加入；所述2,6-二乙基-4-甲基苯胺和亚硝酸钠的摩尔比为1:1.1~1.5；所述2,6-二乙基-4-甲基苯胺和溴化亚铜的摩尔比为1:0.2~0.8。

[0008] 作为本发明的进一步改进，步骤II所述具体过程为：在氮气气氛下，将丙二酸二乙酯加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮和乙醇钠中，然后将外部温度升温至160~180℃，搅拌3~6小时，同时蒸馏掉反应中产生的乙醇；反应结束后，将反应溶液冷却至室温，减压下蒸馏出未反应的丙二酸二乙酯，残余物通过硅胶柱纯化，洗脱剂为体积比为1:7~15的乙醇和石油醚的混合物，得到二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮。

[0009] 作为本发明的进一步改进，步骤II所述丙二酸二乙酯和[1,4,5]-氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮的摩尔配比为1:0.8~1；所述丙二酸二乙酯和乙醇钠的摩尔配比为1:2~4。

[0010] 作为本发明的进一步改进，步骤III所述具体过程为：在18~22℃下将二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮溶于二甲基甲酰胺中，并加入2,6-二乙基-4-甲基溴苯以及Pd(PPh₃)₂Cl₂；然后将上述溶液在115~135℃下搅拌2~6小时，TLC检测反应完全。将反应体系冷却至室温后，加入等体积乙酸乙酯和乙醚，过滤；向过滤所得残余物中加入水和二氯甲烷，用盐酸酸化；分离有机相，干燥，浓缩；残余物硅胶柱上进行色谱分离，洗脱剂为体积比为2~7:1的乙酸乙酯和石油醚，得8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮。

[0011] 作为本发明的进一步改进，步骤III所述二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮和2,6-二乙基-4-甲基溴苯的摩尔配比为1:0.9~1.1；所述二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮和Pd(PPh₃)₂Cl₂的摩尔配比为1:0.09

~0.11。

[0012] 作为本发明的进一步改进,步骤IV所述具体过程为:向8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和三乙胺的四氢呋喃溶液中加入催化量的4-二甲氨基吡啶,然后加入新戊酰氯;将反应混合物在冰浴下搅拌25~40min,然后在室温下搅拌1~3小时,TLC检测反应完全后,向上述反应混合物中倒入饱和氯化钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取,合并有机层,分别用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,浓缩;残余物硅胶柱上进行色谱分离,洗脱剂为体积比为25~15:1的乙酸乙酯和甲醇,得唑啉草酯粗产物,粗产物用正己烷洗涤,过滤得唑啉草酯纯品。

[0013] 作为本发明的进一步改进,步骤IV所述8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和三乙胺的摩尔配比为1:1~2;所述8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和二氨基吡啶的摩尔配比为1:0.05~0.2;所述8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮和新戊酰氯的摩尔配比为1:1.1~1.5。

[0014] 作为本发明的进一步改进,所述氢溴酸采用市售40%氢溴酸溶液。

[0015] 本发明的优点在于:

1、本发明提供了一种创新性合成唑啉草酯的工艺,整个工艺只需要4步完成,缩短合成步骤,操作简便、降低了成本,经济性高并且环境污染小,易于实现工业化;

2、在二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮合成中只采用简单的乙醇钠作为催化剂,操作简便。

具体实施方式

[0016] 下面结合实施例,更具体的说明本发明的内容。在本发明中,若非特指,所有的份、百分比均为重量单位,所有的设备和原料等均可从市场购得或是本行业常用的。下述实施例中的方法,如无特别说明,均为本领域的常规方法。

[0017] 实施例中的氢溴酸采用市售40%氢溴酸溶液。

[0018] 实施例1

(1)、2,6-二乙基-4-甲基溴苯的合成

下述步骤中氢溴酸分两次加入,

首先在冰浴中,将2,6-二乙基-4-甲基苯胺(12g,73.5mmol)溶于氢溴酸(40%,14.9mL,第一次加)中,和乙醇(90mL)一起加入反应瓶中,然后向上述所得溶液中滴加亚硝酸钠(5.58g,80.9mmol)的水(6mL)溶液。然后将上述所得溶液加入到溴化亚铜(2.11g,14.7mmol)的氢溴酸(40%,68.9mL,第二次加)溶液中,升温至80℃,保温反应3h,TLC检测反应完全。然后将反应液冷却至室温,加水(50mL)稀释,乙酸乙酯(100mL)萃取3次,收集有机层,用碳酸氢钠溶液洗涤一次,硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂得粗品。粗品通过柱层析纯化(纯石油醚),得2,6-二乙基-4-甲基溴苯纯品10.9g,产率65.3%。

[0019] (2)、二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮的合成

在氮气气氛下,将丙二酸二乙酯(8g,50mmol)加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂草二氢溴酸盐(10.56g,40mmol)和乙醇钠(6.81g,100mmol)中,然后将外部温度升温至180℃,搅拌6小时,同时蒸馏掉反应中产生的乙醇。反应结束后,将反应溶液冷却至室温,减压下蒸馏出未

反应的丙二酸二乙酯,残余物通过硅胶柱纯化(乙醇/石油醚=1:7(V/V)),得到二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮4.9g,产率72%。

[0020] (3)、8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮的合成

在20℃下将二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮(3.4g, 20mmol)溶于40mL二甲基甲酰胺中,并加入2,6-二乙基-4-甲基溴苯(4.09g,18mmol)以及Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.26g,1.8mmol),然后在135℃下搅拌6小时。将上述反应体系冷却至室温后,加入200mL乙酸乙酯和200mL乙醚,将反应混合物倒入吸滤器中。向过滤残余物中加入100mL水和100mL二氯甲烷,用盐酸酸化。将有机相分离,干燥并通过蒸发浓缩。残余物硅胶柱上进行色谱分离(乙酸乙酯/石油醚=2:1(V/V)),得8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮4.72g,产率82.9%。

[0021] (4)、唑啉草酯的合成

向8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮(3.16g,10mmol)和三乙胺(1.01g,10mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中加入催化量的4-二甲氨基吡啶(0.06g,0.5mmol),然后加入新戊酰氯(1.33g,11mmol)。将反应混合物在冰浴下搅拌40min,然后在室温下搅拌3小时,TLC检测反应完全后。向上述反应混合物中倒入饱和氯化钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取,合并有机层,分别用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,浓缩。残余物硅胶柱上进行色谱分离(乙酸乙酯/甲醇=25:1(V/V))得唑啉草酯粗产物,粗产物用正己烷洗涤,过滤得唑啉草酯纯品2.9g,产率72.5%。

[0022] 实施例2

(1)、2,6-二乙基-4-甲基溴苯的合成

在冰浴中,将2,6-二乙基-4-甲基苯胺(12g,73.5mmol)溶于氢溴酸(40%,24.1mL)中,和乙醇(90mL)一起加入反应瓶中,然后向上述所得溶液中滴加亚硝酸钠(6.8g,98.5mmol)的水(6mL)溶液。然后将上述所得溶液加入到溴化亚铜(6.2g,44.1mmol)的氢溴酸(40%,121.3mL)溶液中,升温至95℃,保温反应2h,TLC检测反应完全。然后将反应液冷却至室温,加水(50mL)稀释,乙酸乙酯(100mL)萃取3次,收集有机层,用碳酸氢钠溶液洗涤一次,硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂得粗品。粗品通过柱层析纯化(正己烷),得2,6-二乙基-4-甲基溴苯纯品13.8g,产率82.7%。

[0023] (2)、二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮的合成

在氮气气氛下,将丙二酸二乙酯(8g,50mmol)加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂草二氢溴酸盐(18.02g,45mmol)和乙醇钠(10.21g,150mmol)中,然后将外部温度升温至170℃,搅拌4小时,同时蒸馏掉反应中产生的乙醇。反应结束后,将反应溶液冷却至室温,减压下蒸馏出未反应的丙二酸二乙酯,残余物通过硅胶柱纯化(乙醇/石油醚=1:10(V/V)),得到二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮5.74g,产率75%。

[0024] (3)、8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮的合成

在20℃下将二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮(3.4g, 20mmol)溶于40mL二甲基甲酰胺中,并加入2,6-二乙基-4-甲基溴苯(4.54g,20mmol)以及Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.4g,2mmol),然后在125℃下搅拌4h。将上述反应体系冷却至室温后,加入

200mL乙酸乙酯和200mL乙醚,将反应混合物倒入吸滤器中。向过滤残余物中加入100mL水和100mL二氯甲烷,用盐酸酸化。将有机相分离,干燥并通过蒸发浓缩。残余物硅胶柱上进行色谱分离(乙酸乙酯/石油醚=3:1(V/V)),得8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮5.23g,产率82.6%。

[0025] (4)、唑啉草酯的合成

向8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮(3.16g,10mmol)和三乙胺(1.52g,15mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中加入催化量的4-二甲基氨基吡啶(0.12g,1mmol),然后加入新戊酰氯(1.57g,13mmol)。将反应混合物在冰浴下搅拌30min,然后在室温下搅拌2小时,TLC检测反应完全后。向上述反应混合物中倒入饱和氯化钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取,合并有机层,分别用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,浓缩。残余物硅胶柱上进行色谱分离(乙酸乙酯/甲醇=19:1(V/V))得唑啉草酯粗产物,粗产物用正己烷洗涤,过滤得唑啉草酯纯品3.3g,产率82.5%。

[0026] 实施例3

(1)、2,6-二乙基-4-甲基溴苯的合成

在冰浴中,将2,6-二乙基-4-甲基苯胺(12g,73.5mmol)溶于氢溴酸(40%,27.9mL)中,和乙醇(90mL)一起加入反应瓶中,然后向上述所得溶液中滴加亚硝酸钠(7.61g,110.25mmol)的水(6mL)溶液。然后将上述所得溶液加入到溴化亚铜(8.4g,58.8mmol)的氢溴酸(40%,140.7mL)溶液中,升温至80℃,保温反应2h,TLC检测反应完全。然后将反应液冷却至室温,加水(50mL)稀释,乙酸乙酯(100mL)萃取3次,收集有机层,用碳酸氢钠溶液洗涤一次,硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂得粗品。粗品通过柱层析纯化(石油醚),得2,6-二乙基-4-甲基溴苯纯品12.2g,产率73.1%。

[0027] (2)、二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮的合成

在氮气气氛下,将丙二酸二乙酯(8g,50mmol)加入到[1,4,5]-氧杂二氮杂草二氢溴酸盐(13.2g,50mmol)和乙醇钠(13.61g,200mmol)中,然后将外部温度升温至160℃,搅拌3小时,同时蒸馏掉反应中产生的乙醇。反应结束后,将反应溶液冷却至室温,减压下蒸馏出未反应的丙二酸二乙酯,残余物通过硅胶柱纯化(乙醇/石油醚=1:15(V/V)),得到二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮6.6g,产率77.6%。

[0028] (3)、8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮的合成

在20℃下将二氢-1H-吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧杂二氮杂-7,9(2H,8H)-二酮(3.4g,20mmol)溶于40mL二甲基甲酰胺中,并加入2,6-二乙基-4-甲基溴苯(5g,22mmol)以及Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.54g,2.2mmol),然后在115℃下搅拌2h。将上述反应体系冷却至室温后,加入200mL乙酸乙酯和200mL乙醚,将反应混合物倒入吸滤器中。向过滤残余物中加入100mL水和100mL二氯甲烷,用盐酸酸化。将有机相分离,干燥并通过蒸发浓缩。残余物硅胶柱上进行色谱分离(乙酸乙酯/石油醚=7:1(V/V)),得8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮5.04g,产率79.6%。

[0029] (4)、唑啉草酯的合成

向8-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)四氢吡唑并[1,2-d][1,4,5]氧氮杂草-7,9(2H,8H)-二酮(3.16g,10mmol)和三乙胺(2.02g,20mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中加入催化量的4-二

甲基氨基吡啶 (0.24g, 0.2mmol), 然后加入新戊酰氯 (1.81g, 15mmol)。将反应混合物在冰浴下搅拌 25min, 然后在室温下搅拌 1 小时, TLC 检测反应完全后。向上述反应混合物中倒入饱和氯化钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 分别用水、盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩。残余物硅胶柱上进行色谱分离 (乙酸乙酯/甲醇=15:1 (V/V)) 得唑啉草酯粗产物, 粗产物用正己烷洗涤, 过滤得唑啉草酯纯品 3.38g, 产率 84.5%。