



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114656408 A

(43) 申请公布日 2022.06.24

(21) 申请号 202210379527.4

(22) 申请日 2022.04.12

(71) 申请人 药源药物化学(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区(上海)自由贸易试验区张江科学城李冰路67弄12号(A型楼)

(72) 发明人 刘传军 何训贵 王元

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

专利代理师 陈露 严彩霞

(51) Int. Cl.

C07D 239/54 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种植物保护剂中间体的合成工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种植物保护剂中间体的合成工艺,涉及含氮杂环化合物合成技术领域。所述合成工艺包括以下步骤:仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯在取代芳烃类溶剂和含磷催化剂存在下进行脱水缩合反应,生成3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯;进一步在碱性条件下进行环合反应,得到3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。本发明对脱水缩合反应催化剂和溶剂进行考察优化,相较于现有技术,明显提高了3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的收率和纯度,且生产成本低,工艺稳定可重复,满足商业化生产。

1. 一种3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的合成工艺,其特征在于,所述合成工艺包括以下步骤:

(1) 仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯在取代芳烃类溶剂和含磷催化剂存在下进行脱水缩合反应,生成3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯;

(2) 3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯在碱性条件下进行环合反应,得到3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

2. 根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,步骤(1)的取代芳烃类溶剂选自C1-C4烷基取代的苯类溶剂,优选选自邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯和乙苯中的一种或几种。

3. 根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,步骤(1)的含磷催化剂选自五氧化二磷、多聚磷酸、磷酸中的一种或几种。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的合成工艺,其特征在于,含磷催化剂的用量为仲丁基脲质量的0.1-5wt%,优选为0.5-3wt%。

5. 根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,步骤(1)包括:将仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯溶于取代芳烃类溶剂中,在含磷催化剂存在下,减压回流分水进行脱水缩合反应。

6. 根据权利要求5所述的合成工艺,其特征在于,步骤(1)的反应温度为50-100℃,优选为70-90℃;反应时间为6-30h。

7. 根据权利要求5所述的合成工艺,其特征在于,步骤(1)的减压真空度为0.05-0.1MPa。

8. 根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,步骤(2)包括:向体系中加入碱进行环合反应,特别地,碱选自甲醇钠或氢化钠。

9. 根据权利要求8所述的合成工艺,其特征在于,步骤(2)的反应温度为50-60℃,反应时间为0.5-3h。

10. 根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,步骤(2)包括环合反应后减压浓缩除去溶剂,浓缩液溶于水中,酸化进行析晶纯化,过滤分离、干燥得到3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

一种植物保护剂中间体的合成工艺

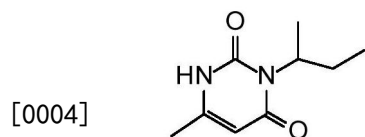
技术领域

[0001] 本发明涉及含氮杂环化合物合成技术领域,尤其是涉及一种植物保护剂中间体3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的合成工艺。

背景技术

[0002] 植物保护剂5-溴-3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶,作为含氮杂环化合物的脲嘧啶类化合物,是具有高选择性和内吸传导作用的茎叶处理剂,用于防除多种一年生和多年生禾本科杂草。对禾本科、阔叶杂草以及深根茎杂草有很好的杀灭效果,具有高活性、低毒性的特点。

[0003] 3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶作为5-溴-3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶重要的中间体,其结构式如下:

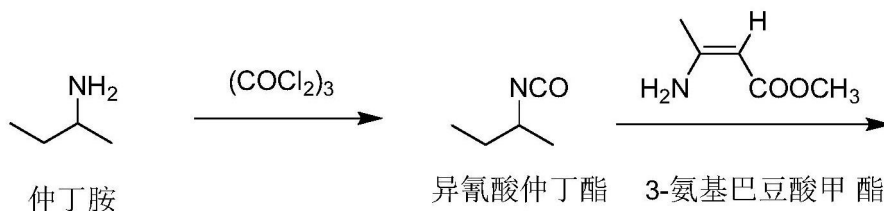


3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶

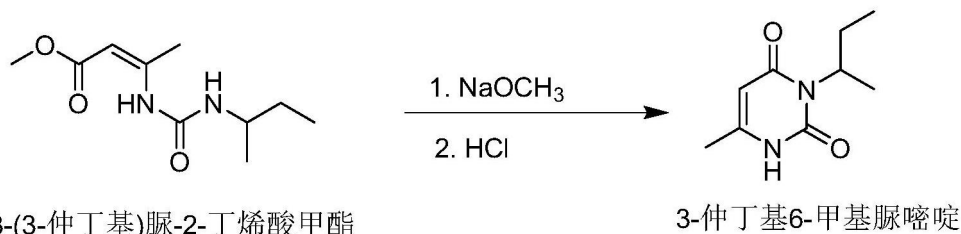
[0005] 目前中间体3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶主要有三种合成路线:

[0006] 路线一为异氰酸酯法,US3235363报道了以2-丁胺为原料,与三光气反应生成异氰酸酯,然后与3-氨基巴豆酸甲酯发生缩合反应,缩合产物在甲醇钠催化下环合,得到目标产物3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

[0007] 路线一:



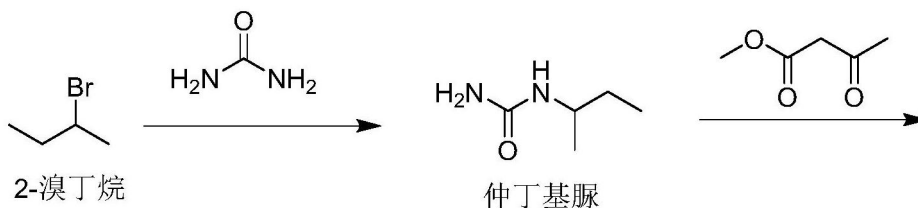
[0008]



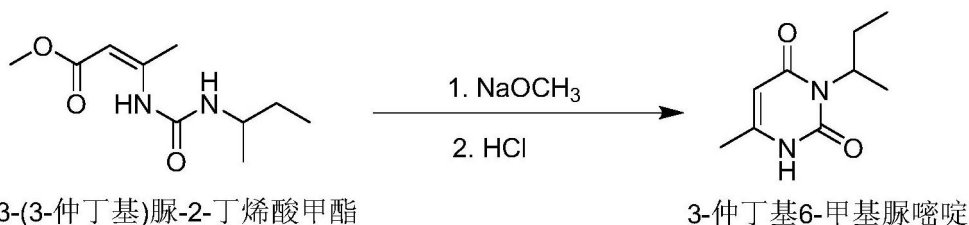
[0009] 但该路线的缺点是:用到二级有机毒品三光气;反应及后处理过程中气味重,环境污染较大;要求反应溶剂水分残留低,否则产生光气,所用原料较贵,经济性较差。

[0010] 路线二是以2-溴丁烷为原料,与尿素反应得到仲丁基脲,然后与乙酰乙酸甲酯在对甲苯磺酸作催化剂催化下脱水缩合得到3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯,再在碱性条件下环合、酸化后得到目标产物3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

[0011] 路线二:

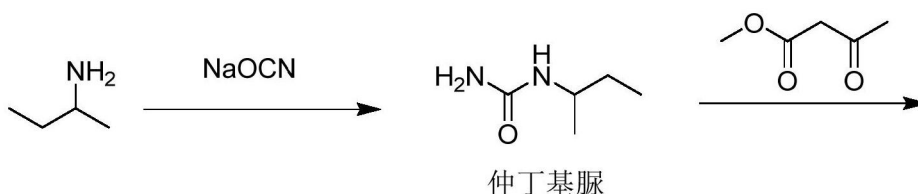


[0012]

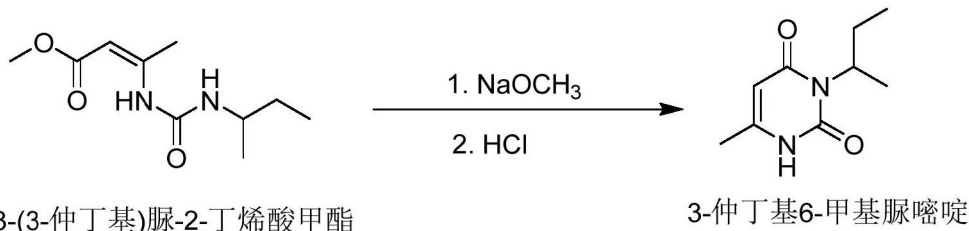


[0013] 路线三是以仲丁胺为原料,与氰酸钠(或氰酸钾)反应,得到仲丁基脲,然后与乙酰乙酸甲酯在对甲苯磺酸作催化剂催化下脱水缩合,再在碱性条件下环合、酸化后得到目标产物3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

[0014] 路线三:



[0015]

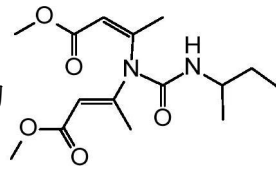


[0016] 路线二与路线三除了起始原料不同外,后续反应相同,在这两条路线中,最为关键的步骤是仲丁基脲与乙酰乙酸甲酯的脱水缩合反应,不同反应条件对收率及产品质量影响很大。但脱水缩合反应目前鲜有专利报道,目前较少的文献资料中,脱水缩合反应基本都是以环己烷或苯作溶剂,硫酸或对甲苯磺酸作催化剂,重复上述文献,发现上述反应条件下所得产品外观较深、收率低。

[0017] 专利CN103012286采用路线三进行制备,但没有详细说明以何种酸进行催化,其总收率只有50.52%。文献报道以对甲苯磺酸为催化剂,以环己烷为溶剂,在回流下分水生成3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯,然后3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯在甲醇钠或钠氢存在下进行环合反应,生成目标产物3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶(范晓泉等,3-仲丁基-6-甲基-5-溴脲嘧啶的合成[J].精细与专用化学品,2007,15(1):11-16),经小试重复收率仅为55%。还有文献报道以苯为溶剂以对甲苯磺酸为催化剂进行脱水反应、然后环合得3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶(J.A.Gardiner,Identification of Metabolites of Bromacil in Rat Urine[J].J.AGR.FOOD CHEM.,17(5):967-973),收率73%。

[0018] 但上述合成方法有如下缺点：

[0019] 首先，容易导致过度脱水生成副产物



过度脱水副产物的生

成导致产品收率较低、质量较差，尤其是以硫酸为催化剂得到的产品，颜色较深，呈深棕色，且产品含量和纯度均较低；

[0020] 其次，文献资料中虽然记载的收率为70~80%，但经发明人小试重现收率低（具体见对比实施例），不适合工业化，难以产生经济效益。

[0021] 另外，苯和环己烷分别为一类溶剂和二类溶剂，大量使用对操作人员身体伤害较大。

[0022] 有鉴于此，特提出本发明。

发明内容

[0023] 本发明的目的在于提供一种3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的合成工艺。

[0024] 为了实现本发明的上述目的，特采用以下技术方案：

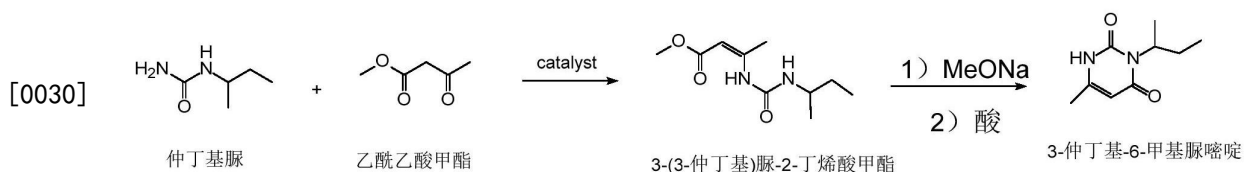
[0025] 本发明提供了一种3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的合成工艺，所述方法包括以下步骤：

[0026] (1) 仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯在取代芳烃类溶剂和含磷催化剂存在下进行脱水缩合反应，生成3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯；

[0027] (2) 3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯在碱性条件下进行环合反应，得到3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

[0028] 为了克服现有技术不足，本发明经过大量的试验，对脱水缩合反应催化剂和溶剂进行考察优化，本发明创造性的提供了一种新的植物保护剂中间体3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的合成工艺，相较于现有技术，明显提高了3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的收率和纯度，且生产成本低，工艺稳定可重复，满足商业化生产。

[0029] 合成路线为：



[0031] 其中，第一步反应为脱水缩合反应；第二步反应为环合反应。

[0032] 步骤(1)

[0033] 本步骤中，脱水缩合反应是将原料仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯在取代芳烃类溶剂和含磷催化剂存在下来进行，其中，仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯的重量比为1:0.9~1:2.0，优选为1:1.0~1:1.2。

[0034] 在一些实施方式中，取代芳烃类溶剂选自C1-C4烷基取代的苯类溶剂，优选为被选自C1-C4烷基（如甲基、乙基、正丙基等）中的1、2或3个取代基取代的苯类溶剂。

[0035] 在一些实施方式中，取代芳烃类溶剂选自邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯和乙苯中的一种或几种。

[0036] 含磷催化剂可以为本领域已知的含磷的酸性催化剂,在一些实施方式中,含磷催化剂选自五氧化二磷、多聚磷酸、磷酸中的一种或几种。

[0037] 在一些实施方式中,基于仲丁基脲的质量,含磷催化剂的用量为0.1-5wt%,例如0.1、0.2、0.5、0.6、0.8、1、1.5、2、3、4、5wt%,优选为0.5-3wt%。

[0038] 对含磷催化剂的用量进行了优化,发现最优的用量范围为0.1-5%。如果过多,会造成产品外观变深。

[0039] 在一些实施方式中,步骤(1)包括:将仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯溶于取代芳烃类溶剂中,在含磷催化剂存在下,在一定温度下减压回流分水进行脱水缩合反应。

[0040] 对减压回流分水不做特别限制,可以采用本领域常规的装置和形式进行。

[0041] 反应温度可以为50-100℃,优选为70-90℃(例如80-85℃),反应时间可以为6-30h(例如8h)。

[0042] 升温后可以用真空泵抽真空使反应液开始回流分水,真空度可以为0.05-0.1MPa。

[0043] 步骤(2)

[0044] 本步骤中,3-(3-仲丁基)脲-2-丁烯酸甲酯在碱性条件下发生环合反应得到3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

[0045] 此时在反应体系中加入碱可以促进环合反应。

[0046] 所述碱可以为本领域已知的能够用作环合反应的碱试剂,包括但不限于碳酸锂、氢氧化锂、叔丁醇锂、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸钠、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠、叔丁醇钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钾、磷酸钾、甲醇钾、乙醇钾、叔丁醇钾、碳酸铯、氢氧化铯、碳酸镁、氢氧化镁、磷酸镁、氧化镁、甲醇镁、乙醇镁、异丙醇镁、叔丁醇镁、三乙胺、二异丙基胺、二异丙基乙基胺、三正丁胺、吡啶、2-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、四氢吡咯、吗啉、哌啶或2,2,6,6-四甲基哌啶中的一种或其组合物,优选为甲醇钠或氢化钠,更优选为甲醇钠溶液,例如30wt%的甲醇钠溶液。

[0047] 在一些实施方式中,碱溶液例如甲醇钠溶液的用量为原料仲丁基脲重量的2.0~5倍,优选为2.1~2.3倍。

[0048] 在一些实施方式中,步骤(2)中反应温度为50-60℃;反应时间为0.5-3h,优选为1h。在环合反应中,反应温度不宜超过60℃,否则会产生较多杂质,影响最终产品的质量。

[0049] 在一些实施方式中,步骤(2)包括环合反应后减压浓缩除去溶剂,浓缩液溶于水中,酸化进行析晶纯化,过滤分离、干燥得到3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

[0050] 在一些实施方式中,3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的合成工艺,包括如下步骤:将原料仲丁基脲和乙酰乙酸甲酯溶于取代芳烃溶剂中,在含磷催化剂存在下,在合适的温度下减压回流分水进行缩合反应,反应结束后加入甲醇钠进行环合,后处理减压浓缩除去溶剂,浓缩液溶于水中,硫酸酸化进行析晶纯化,过滤分离、干燥得到99.0%以上的高纯度植物保护剂中间体3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶。

[0051] 有益效果

[0052] 1、本发明通过优化第一步脱水缩合反应的溶剂及催化剂,使反应速度加快,转化更彻底,且副产物少,后处理使用减压浓缩,纯化方法采用直接析晶的方法,产品纯度可以提高到99.0%(HPLC)以上。同时相较于现有技术,收率提高25%以上。

[0053] 2、本发明经过大量实验发现,以含磷的弱酸为催化剂,如磷酸或五氧化二磷或多

聚磷酸,取代芳烃作溶剂,可有效减少副产物的生成,所得产品收率和纯度高。

[0054] 3、本发明所得产品外观为白色,而根据现有技术得到的3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶外观为深棕色,本发明所得产品外观明显优于现有技术的产品。

[0055] 4、本发明路线原料易得、成本低廉,溶剂取代芳烃相较于苯或环己烷对环境友好、对设备无特殊要求,工艺可操作性强。

[0056] 在上文中已经详细地描述了本发明,但是上述实施方式本质上仅是例示性,且并不欲限制本发明。此外,本文并不受前述现有技术或发明内容或以下实施例中所描述的任何理论的限制。

[0057] 除非另有明确说明,在整个申请文件中的数值范围包括其中的任何子范围和以其中给定值的最小子单位递增的任何数值。除非另有明确说明,在整个申请文件中的数值表示对包括与给定值的微小偏差以及具有大约所提及的值以及具有所提及的精确值的实施方案的范围的近似度量或限制。除了在详细描述最后提供的工作实施例之外,本申请文件(包括所附权利要求)中的参数(例如,数量或条件)的所有数值在所有情况下都应被理解为被术语“大约”修饰,不管“大约”是否实际出现在该数值之前。“大约”表示所述的数值允许稍微不精确(在该值上有一些接近精确;大约或合理地接近该值;近似)。如果“大约”提供的不精确性在本领域中没有一个普通含义来理解,则本文所用的“大约”至少表示可以通过测量和使用这些参数的普通方法产生的变化。例如,“大约”可以包括小于或等于10%,小于或等于5%,小于或等于4%,小于或等于3%,小于或等于2%,小于或等于1%或者小于或等于0.5%的变化。

附图说明

[0058] 图1示出本发明实施例1制得的3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的核磁氢谱图。

[0059] 图2示出本发明实施例1制得的3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的HPLC图。

具体实施方式

[0060] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明,需要说明的是,提供以下实施例仅出于说明目的并不构成对本发明要求保护范围的限制。

[0061] 除特殊说明外,在实施例中所采用的原料、试剂、方法等均为本领域常规的原料、试剂、方法。

[0062] 主要仪器:AVANCE III 400M核磁共振波谱仪,瑞士布鲁克公司;Agilent 1120液相色谱仪,安捷伦科技公司;Buchi V-100旋转蒸发仪:瑞士步琪有限公司;DZF-6020真空干燥箱,上海精宏实验设备有限公司;SHZ-CD型循环水式多用真空泵,巩义市予华仪器有限责任公司;

[0063] 仲丁基脲(98%,工业级),湖北双焱化工有限公司;混二甲苯((二甲苯异构体+乙基苯)≥99%),上海泰坦科技股份有限公司;乙酰乙酸甲酯(99%,工业级),江苏普乐司生物科技有限公司;磷酸(85%),上海泰坦科技股份有限公司;多聚磷酸(≥85%),上海泰坦科技股份有限公司;甲醇钠(30%,工业级),济南润泰化工有限公司。其它试剂均为市售工业级或化学纯。

[0064] 实施例1

[0065] 取500ml三口瓶,搭好分水装置,冷凝器上部接真空泵。将100g仲丁基脲、110g乙酰乙酸甲酯和100g混二甲苯投入三口瓶内,加入1g磷酸,将反应液升温至80-85℃,真空泵抽真空使反应液开始回流分水,在80-85℃反应8小时左右,中控反应结束后,将反应液降温至60℃以下,向其中滴加210g 30%甲醇钠溶液,于50-60℃搅拌1小时,减压蒸馏蒸出溶剂,向残余物中加入300g水,滴加50%硫酸调反应pH至2-3,析出大量固体,抽滤,滤饼于50℃烘干,得125g产品,收率78%,纯度99.33%。

[0066] 样品检测:

[0067] 核磁:取样品10mg,用0.5ml氘代氯仿溶解,进行核磁检测,检测仪器为AVANCE III 400M核磁共振波谱仪,扫场范围为-2~13ppm。结果如图1所示。

[0068] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (t, 3H, CH_3); 1.43 (d, 3H, CH_3); 1.77~2.05 (m, 2H, CH_2); 4.91 (s, 1H, CH); 5.50 (s, 1H, 嘧啶环氢); 10.64 (s, 1H, NH);

[0069] 纯度测定:取本品约10mg,精密称定,置50ml量瓶中,加甲醇25ml超声溶解,用甲醇稀释至刻度,摇匀。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Waters Symmetry C18, 4.6mm×150mm, 3.5 μm 或效能相当的色谱柱);以水-乙腈-三氟乙酸(950:50:0.8)为流动相A,以乙腈-三氟乙酸(1000:0.8)为流动相B,按下表进行梯度洗脱;

	时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
[0070]	0	97	3
	35	30	70
[0071]	39	10	90
	45	10	90
	55	97	3

[0072] 流速为每分钟1.0ml;柱温为30℃;检测波长为254nm;进样体积10 μl 。注入液相色谱仪,记录色谱图。结果如图2所示,产品纯度为99.33%。

[0073] 实施例2

[0074] 取500ml三口瓶,搭好分水装置,冷凝器上部接真空泵。将100g仲丁基脲、110g乙酰乙酸甲酯和100g混二甲苯投入三口瓶内,加入1g五氧化二磷,将反应液升温至80-85℃,真空泵抽真空使反应液开始回流分水,在80-85℃反应8小时左右,中控反应结束后,将反应液降温至60℃以下,向其中滴加210g 30%甲醇钠溶液,于50-60℃搅拌1小时,减压蒸馏蒸出溶剂(蒸出的溶剂经精馏后回收二甲苯套用,甲醇作为副产回收),向残余物中加入300g水,滴加50%硫酸调反应pH至2-3,析出大量固体,抽滤,滤饼于50℃烘干,得127g产品,收率81%,纯度99.1%。

[0075] 实施例3

[0076] 取500ml三口瓶,搭好分水装置,冷凝器上部接真空泵。将100g仲丁基脲、110g乙酰乙酸甲酯和100g邻二甲苯投入三口瓶内,加入1g多聚磷酸,将反应液升温至80-85℃,真空泵抽真空使反应液开始回流分水,在80-85℃反应8小时左右,中控反应结束后,将反应液降温至60℃以下,向其中滴加210g 30%甲醇钠溶液,于50-60℃搅拌1小时,减压蒸馏蒸出溶剂,向残余物中加入300g水,滴加50%硫酸调反应pH至2-3,析出大量固体,抽滤,滤饼于50℃烘干,得126g产品,收率80%,纯度99.0%。

[0077] 对比实施例4专利CN103012286方法

[0078] 取500ml三口瓶,搭好分水装置。将100g仲丁基脲、110g乙酰乙酸甲酯和100g环己烷投入三口瓶内,加入1g对甲苯磺酸,将反应液升温至回流分水,反应24小时后,将反应液降温至60℃以下,向其中滴加210g 30%甲醇钠溶液,于50-60℃搅拌1小时,减压蒸馏蒸出溶剂,向残余物中加入300g水,滴加50%硫酸调反应pH至2-3,析出大量固体,抽滤,滤饼于50℃烘干,得86g产品,收率55%,纯度94.2%。

[0079] 对比实施例5文献Fine and Specialty Chemicals,2007,15(11),11-14方法

[0080] 取500ml三口瓶,搭好分水装置。将100g仲丁基脲、110g乙酰乙酸甲酯和100g环己烷投入三口瓶内,加入1g硫酸,将反应液升温至回流分水,反应48小时后,将反应液降温至60℃以下,向其中滴加210g 30%甲醇钠溶液,于50-60℃搅拌1小时,减压蒸馏蒸出溶剂,向残余物中加入300g水,滴加50%硫酸调反应pH至2-3,析出固体,抽滤,滤饼于50℃烘干,得57g产品,收率33%,纯度81.4%。

[0081] 对比实施例6

[0082] 取500ml三口瓶,搭好分水装置。将100g仲丁基脲、110g乙酰乙酸甲酯和100g混二甲苯投入三口瓶内,加入1g对甲苯磺酸,将反应液升温至回流分水,反应24小时后,将反应液降温至60℃以下,向其中滴加210g 30%甲醇钠溶液,于50-60℃搅拌1小时,减压蒸馏蒸出溶剂,向残余物中加入300g水,滴加50%硫酸调反应pH至2-3,析出大量固体,抽滤,滤饼于50℃烘干,得112g产品,收率72%,纯度95.8%。

[0083] 对比实施例7

[0084] 取500ml三口瓶,搭好分水装置。将100g仲丁基脲、110g乙酰乙酸甲酯和100g混二甲苯投入三口瓶内,加入1g硫酸,将反应液升温至回流分水,反应48小时后,将反应液降温至60℃以下,向其中滴加210g 30%甲醇钠溶液,于50-60℃搅拌1小时,减压蒸馏蒸出溶剂,向残余物中加入300g水,滴加50%硫酸调反应pH至2-3,析出固体,抽滤,滤饼于50℃烘干,得60g产品,收率35%,纯度83.1%。

[0085] 不同酸催化剂效果对比如下表所示,含磷催化剂效果最好,且反应时间大大缩短,节能降耗。

[0086]

样品	催化剂种类	溶剂	回流温度	产品收率
实施例1	磷酸	混二甲苯	80-85℃	78%
实施例2	五氧化二磷	混二甲苯	80-85℃	81%
实施例3	多聚磷酸	邻二甲苯	80-85℃	80%
对比实施例4	对甲苯磺酸	环己烷	80-83℃	55%
对比实施例5	硫酸	环己烷	80-83℃	33%
对比实施例6	对甲苯磺酸	混二甲苯	80-85℃	72%
对比实施例7	硫酸	混二甲苯	80-85℃	35%

[0087] 以上各实施例仅用以举例说明本发明的技术方案,而非对其限制。尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:在没有脱离本发明权利要求所限定的精神和实质的范围内,可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换仍然在本发明权利要求所限定的范围内。

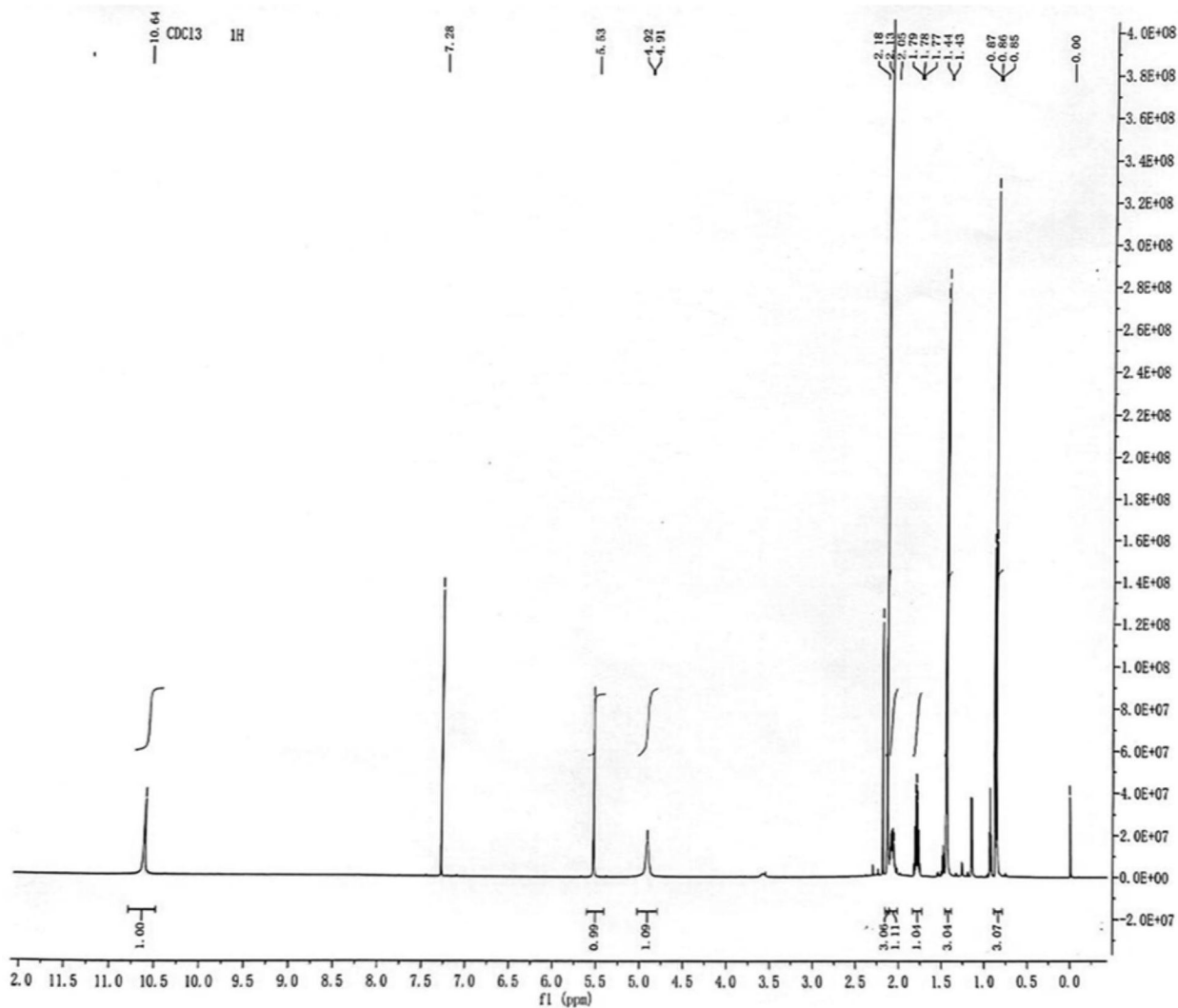
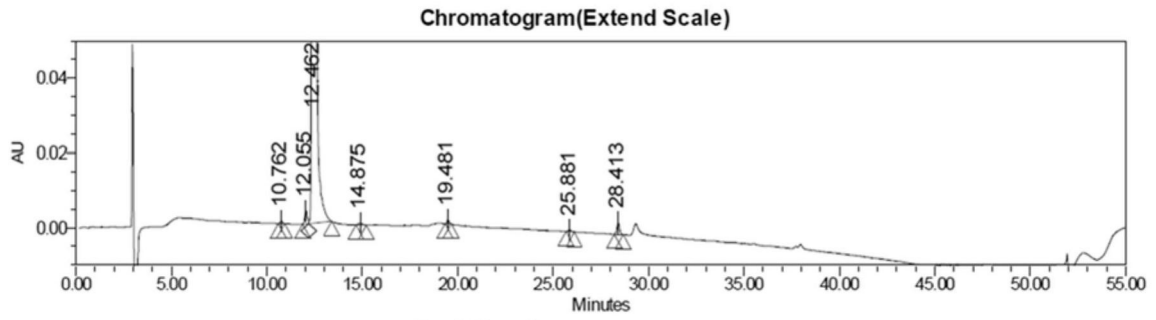


图1



Peak Results

Name	RT	RRT~	Height	Area	% Area	USP Resolution	USP Tailing	USP Plate Count
1	10.762		676	6212	0.05		1.01	32663
2	12.055		3458	29380	0.23	5.43		46446
3	12.462		1475776	12791692	99.33	1.80	1.10	51234
4	14.875		445	6937	0.05	6.90	1.23	16245
5	19.481		938	7768	0.06	13.06	1.03	121327
6	25.881		522	4608	0.04	26.74	1.20	231972

图2