

分类号: TQ450

密 级:

单位代码: 10422

学 号: 200811319



山东大学

硕士学位论文

Shandong University Master's Thesis

论文题目: 新型高效除草剂甲基磺草酮的合成研究

Study on the Synthesis of New Efficient

Herbicide Mesotrion

作 者 杨 静

专 业 应用化学

导 师 杨延钊 教授

合作导师

2011 年 05 月 24 日

分类号: TQ 450

单位代码: 10422

密 级:

学 号: 200811319



山东大学

硕士学位论文

Shandong University Master's Thesis

论文题目: 新型高效除草剂甲基磺草酮

的合成研究

Study on the Synthesis of New Efficient
Herbicide Mesotrion

作 者 杨静

专 业 应用化学

指导老师 杨延利 教授

合作导师 _____

2011 年 5 月 29 日

原创性声明

本人郑重声明:所呈交的学位论文,是本人在导师的指导下,独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外,本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体,均已在文中以明确方式标明。本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名: 柳静 日期: 2011.5.29

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解山东大学有关保留、使用学位论文的规定,同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版,允许论文被查阅和借阅;本人授权山东大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索,可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名: 柳静 导师签名: 杨强 日期: 2011.5.29

目录

摘要	- 1 -
ABSTRACT	- 3 -
符号说明	- 5 -
第一章 绪论	- 7 -
1.1 引言	- 7 -
1.2 我国农药概况及发展趋势	- 9 -
1.3 除草剂的发展历史	- 10 -
1.4 除草剂的分类	- 12 -
1.5 除草剂的作用原理	- 13 -
1.5.1 除草剂的选择性	- 13 -
1.5.2 除草剂的吸收、输导	- 15 -
1.5.3 除草剂的作用靶标	- 15 -
1.6 甲基磺草酮综述	- 18 -
1.6.1 甲基磺草酮的基本现状	- 18 -
1.6.2 甲基磺草酮的安全性及使用方法	- 19 -
1.6.3 HPLC 法测定甲基磺草酮的含量	- 20 -
1.7 本章小结	- 21 -
第二章 产品及合成路线概述	- 23 -
2.1 甲基磺草酮的物化性质	- 23 -
2.2 甲基磺草酮开发历程	- 24 -
2.3 合成设计及路线探讨	- 28 -
2.3.1 逆合成分析	- 28 -
2.3.2 合成路线设计与选择	- 28 -
2.4 实验试剂与仪器	- 31 -
2.4.1 实验试剂	- 31 -
2.4.2 实验仪器	- 31 -

2.5 本章小结.....	- 32 -
第三章 中间体对甲磺酰基甲苯的合成.....	- 33 -
3.1 引言.....	- 33 -
3.1.1 对甲磺酰基甲苯的物化性质.....	- 33 -
3.1.2 背景.....	- 33 -
3.2 合成路线选择.....	- 33 -
3.3 实验部分.....	- 35 -
3.3.1 实验步骤.....	- 35 -
3.3.2 产品与表征.....	- 35 -
3.4 反应影响因素讨论.....	- 37 -
3.4.1 亚硫酸钠与氯乙酸钠用量问题.....	- 37 -
3.4.2 还原反应 pH 值的控制.....	- 38 -
3.4.3 还原温度的确定.....	- 38 -
3.4.4 结论.....	- 39 -
3.5 磺酰化反应机理.....	- 39 -
3.6 本章小结.....	- 39 -
第四章 中间体2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的合成.....	- 41 -
4.1 引言.....	- 41 -
4.1.1 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的物化性质.....	- 41 -
4.1.2 硝化理论.....	- 41 -
4.2 实验步骤.....	- 44 -
4.3 产品与表征.....	- 44 -
4.4 反应影响因素的讨论.....	- 46 -
4.4.1 硝酸及硫酸的用量选择.....	- 46 -
4.4.2 硝化用硫酸浓度的选择.....	- 47 -
4.4.3 硝化反应温度的选择.....	- 48 -
4.4.4 硝化反应时间的选择.....	- 49 -

4.4.5 结论.....	49 -
4.5 硝化反应机理的探讨.....	50 -
4.6 本章小结.....	50 -
第五章 中间体 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的合成.....	51 -
5.1 引言.....	51 -
5.1.1 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的物化性质.....	51 -
5.1.2 背景介绍.....	51 -
5.1.3 氧化反应介绍.....	51 -
5.2 实验步骤.....	55 -
5.3 产品与表征.....	55 -
5.4 反应条件的选择.....	57 -
5.4.1 氧化催化剂投料量的选择.....	57 -
5.4.2 氧化反应温度的选择.....	57 -
5.4.3 氧化剂浓度的选择.....	58 -
5.4.4 结论.....	58 -
5.5 本章小结.....	58 -
第六章 甲基磺草酮的合成.....	59 -
6.1 引言.....	59 -
6.1.1 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯的物化性质.....	59 -
6.1.2 氯化反应介绍.....	59 -
6.1.3 缩合反应介绍.....	60 -
6.2 实验步骤.....	61 -
6.2.1 氯化反应.....	61 -
6.2.2 缩合重排反应.....	61 -
6.3 产品与表征.....	62 -
6.4 缩合重排反应影响因素的讨论.....	62 -
6.4.1 反应溶剂的选择.....	62 -

6.4.2 缚酸剂的选择.....	- 63 -
6.4.3 反应温度的选择.....	- 64 -
6.4.4 缩合反应时间的选择.....	- 64 -
6.4.5 重排反应时间的选择.....	- 65 -
6.4.6 结论.....	- 66 -
6.5 本章小结.....	- 66 -
第七章 总结与展望.....	- 67 -
参考文献.....	- 68 -
致谢.....	- 75 -
硕士期间发表论文.....	- 76 -

摘要

甲基磺草酮是瑞士先正达公司开发的三酮类除草剂，英文通用名为 mesotrion，并以商品名 callisto（密斯通）于 2001 年在欧洲销售，由于其对环境友好，同年通过美国环境保护局的批准，其单剂及混和制剂于 2002 年在欧盟各国与美国销售并获得广泛应用。

本文就甲基磺草酮的合成路线和工艺进行了细致的研究，目的是降低生产成本，提高反应总收率，简化工艺操作难度，使之有利于工业化生产。全文分为四章：

第一章概述了目前我国农药概况及发展趋势，并就除草剂的发展历史、除草剂的作用原理和分类、除草剂对杂草的除草行为等做了详细介绍，评述了甲基磺草酮的基本现状，并总结了甲基磺草酮的安全性及使用方法，以及用 HPLC 测定方法测定甲基磺草酮的含量。为本课题的研究做了铺垫。

第二章就甲基磺草酮的物化性质及开发历程进行了论述，指出了三酮类除草剂的化合物结构通式。在甲基磺草酮的合成过程中，通过逆合成分析得到 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的合成是关键步骤，在此基础上参考大量相关文献，提出了几条可行的工艺路线，并通过实验研究和理论文献分析，优选了其中最可行的生产工艺路线即：以对甲苯磺酰氯为起始原料，经还原、磺酰化、硝化、氧化、氯化、缩合重排等步骤合成甲基磺草酮。

在第三章到第六章中，通过试验，对确定的合成路线进行了工艺条件优化，筛选合适的反应原料，确定最优工艺条件和分离方法。其中在对对甲苯磺酰氯的还原跟磺酰化过程中，亚硫酸钠作为还原试剂，氯乙酸钠作为磺酰化试剂制得的对甲磺酰基甲苯，收率可达 92%，产品纯度高；以混酸进行硝化的过程中，反应副反应少，收率高，最终收率可达 96.2%，后处理方便，得到了纯度极高的 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯；用浓硝酸来氧化 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的过程中，使用了 V_2O_5 做催化剂，后处理方便，反应过程中压力较小，易于控制，但由于硝酸在氧化过程中，会被还原成氮的含氧化物，失去氧化能力，造成此步收率偏低，仅达 69%；以氯化亚砷为氯化剂在 DMF 溶剂中进行的氯化反应，收率达 92%，

选择性好；最后以二氯乙烷做溶剂，三乙胺作为缚酸剂，乙腈作为重排催化剂，2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯和 1,3-环己二酮缩合成目标产物甲基磺草酮，此步收率达 80%。还讨论了磺酰化和硝化反应的反应原理，介绍了 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸和甲基磺草酮的纯化方法。该合成方法最终总收率可达 45%（以对甲苯磺酰氯计算）。

第七章对全文做了总结并对未来研究进行了展望。

关键词：除草剂；合成；甲基磺草酮；对羟基丙酮酸双加氧酶抑制剂；三酮类除草剂

ABSTRACT

Mesotrion is a kind of triketone herbicides, which is developed by Syngenta Participations AG in Switzerland. It is sold by its brand name callisto in Europe since 2001, and authorized to produce in the same year by the United States environmental protection agency, due to its friendly to environment. Its single and mixed agent are sold and widely applied in 2002 in European Union and U.S.

In the paper, the synthetic routes and processes of mesotrion were investigated in detail and the aim was to reduce production costs, improve the reaction yield, simplify process operation and be applied in industry. The dissertation included seven chapters:

In the first Chapter, it summarized the current situation and development trend of pesticide in china. Then the development history, action principle, weeding behavior and classification of herbicide were summarized, and the detected method by HPLC was introduced. The preparation knowledge was necessary for our works.

In the second chapter, mesotrion with physical and chemical properties and development process was discussed and its chemical structure was given. In the synthesis of mesotrion, compound intermediate, 4-methylsulfonyl-2-nitrobenzoic acid was a key by the inverse synthetic analysis. On the basis of a mass of related references and experiment research, several practical synthesis routes were proposed. A feasible production process was attained. In the experiment, 4-methyl benzenesulfonyl chloride as starting material, mesotrion was attained by a series of chemical reactions, including reduction, sulfonylation, nitration, oxidation, chlorination, condensation rearrangement.

In the third to sixth chapter, the synthetic route was optimized, appropriate raw material was screened and the optimum process and separation methods were determined. In the process of reduction and sulfonylation of 4-methylbenzenesulfonyl chloride, the target product had high yield with 92% using sodium sulfite as reducing agent and sodium chloroacetate as sulfonylation reagent. The production with high yield of 96.2% was attained by nitration reaction, which was conducted by nitration

mixture. In this process, there are some advantages, including less by-products and higher purity. In the process of oxidating 2-nitro-4-methylsulfonyltoluene by strong nitric acid, V_2O_5 was used as catalyst, which was good for postprocessing and requiring low pressure during the reaction. The chlorination reaction with yield 92% by means of thionyl chloride as chlorinated agent and DMF as solvent was obtained. The aim production with yield 80% was synthesized by the condensation reaction between 4-mesy1-2-nitro-benzoyl chloride and 1,3-Cyclohexanedione under the reation condition of ethylene dichloride as solvent, triethylamine as the bind acid agent, and acetonitrile as rearrangement catalyst.

In the chapter VII, the major results and the prospects for the further research were reviewed.

Keywords: herbicide; synthesize; mesotrion; HPPD; triketone herbicides

符号说明

HPLC	高效液相色谱法
AR	Analytical Reagent, 分析纯
CP	Chemical Pure, 化学纯
DMF	N,N-Dimethylformamide, N,N-二甲基甲酰胺
pH	Power of Hydrogen, 酸碱值
IR	Infra-red Spectrogram, 红外光谱图
HNMR	H Nuclear Magnetic Resonance, H 核磁共振波谱
mol	摩尔
mL	毫升
g	克
h	小时
min	分钟
℃	摄氏度
δ	化学位移, 单位 ppm
g/hm ²	克/公顷, hm ² 是面积单位
wt	Weight, 质量

第一章 绪论

1.1 引言

在过去的 30 多年间,世界人口的年增长率从每年超过 2% 跌落至现在的每年 1.5%, 并且专家预测这样的下降趋势还将持续下去。然而,就绝对数字而言,世界人口的增长数量却比以往要大,从而对粮食的需求量也在不断增大。第二次世界大战以后,世界粮食生产发展很快。1950 年至 1984 年,世界粮食总产量从 6.3 亿吨增至 18 亿吨,增长了 180% 还多。此期间,世界人口从 25.1 亿增至 47.7 亿,增长约 90%。由于粮食增长速度快于人口增长,所以世界人均粮食呈增长趋势。世界人均粮食的增长对粮食的需求给今天世界的农业生产系统增加了沉重的负担,提高作物产量的任务迫在眉睫。“农业问题永远都是最基础的问题,中国更是如此。粮食一旦吃紧,国民经济的基础就会动摇。”中国人民大学农业与农村发展学院副院长朱信凯说。“十二五”发展现代农业规划中指出,提高作物产量最重要的因素是提高作物单产和品质,广泛开展高产创建活动。实施全国新增千亿斤粮食生产能力规划,加大粮食主产区投入和利益补偿,将粮食生产核心区和非主产区产粮大县建设成为高产稳产商品粮生产基地。对此,中国农业科学院农业环境与可持续发展研究所研究员林而达在接受记者采访时表示,提升农业科技含量和水平在确保粮食安全的各种因素中,已显得越来越重要。在全国后备耕地资源不多等情况下,必须依靠农业科技,减少农田杂草对农作物的损害,推广和普及粮食品种、中低产田改造和重大栽培技术^[1]。

古代社会的经济结构中,农业处于支配地位,农业生产状况如何,粮食收成的好坏,直接影响到政局稳定和国家安全。历朝历代无不把粮食问题摆在治国安邦的重要位置,认为“国家大本,食足为先”,粮食甚至被视为天下之大命的重要物资^[2]。历史上人们是通过扩大耕地面积和提高单产量来满足对粮食需求的增加,然而,随着世界各地耕地面积的不断减少,扩大种植面积已经不再是一个现实的办法。中国在不到全球 7% 的耕地上解决了占世界 22% 人口的吃饭问题,这是一件了不起的工程,同时它也说明了中国人口对土地和粮食的压力。中国陆地总面积为 960 万平方公里,是世界最大的国家之一。在现有的经济技术条件下,

可被农林牧副渔业和城乡建设利用的土地占总面积的三分之二,其他三分之一则是沙漠、戈壁、冰川、石山或荒漠,利用难度很高,成本极大。1952 年,中国耕地面积为 16.2 亿亩,人均耕地面积为 2.8 亩。当时世界人均耕地面积是 5.5 亩。虽然与世界平均水平相差一倍,却是中国 50 多年的最高水平。1997 年,中国的耕地面积约为 14.3 亿亩,人均只有 1.15 亩,比 1952 年下降了一倍多。1952-1997 年间,耕地面积减少了近 2 亿亩,人口却增长了 6 亿 5 千万,人多地少的矛盾大大加剧。随着人口数量的增加和耕地面积的减少,中国的人均耕地面积还将进一步下降。农田杂草从人类开始耕种那天起就一直阻碍农业发展,它不但会降低粮食的产量和质量,毒害人和家畜,还会激发病虫害以及提高农业生产成本。杂草是导致农业生产严重损失的重要因素,也是世界各国杂草科学家关注的焦点。在美国每年因杂草危害约损失总产量的 10%,即相当于损失 120 亿美元。在我国,列入名录的杂草有 704 种,对农业生产造成危害的重要农田杂草有 60 多种。我国的全部耕地因农田杂草的危害,每年作物产量损失达 10%以上。减少农田杂草对农作物的损害,已经成为提高农作物产量的一个重要的途径。

据联合国粮农组织报道,全世界有杂草 5 万种,其中,农田杂草为 8000 种,而危害主要粮食作物的杂草约 250 种。据农业部全国植物保护总站调查,我国农田杂草有 580 种,其中,旱田杂草 451 种,对农作物危害严重的全国性杂草有 120 种,地区性危害严重的杂草有 135 种。化学除草是利用化学农药防除杂草的方法,它是在 40 年代 2,4-D ((2,4-dichlorophenoxy)acetic acid)问世后迅速发展起来的,是农业上的一项现代先进技术。在农业生产机械化作业程度很高的西方发达国家,在农田使用除草剂早已普遍,我国化学除草始于上世纪 50 年代,目前我国的化学除草面积在近十年中发展尤其迅速。化学除草较人工除草有以下特点:首先是灭草及时、见效快、效果好;其次是有利于增产,只要掌握除草剂正常使用技术,可以避免对作物的伤害;最后省工,尤其可以代替繁重而低效的人工除草劳动,解放田间的劳动力,使用方便、易于大面积推广。目前,化学除草剂已经成为我国北方旱区农业现代化产业中不可缺少的组成部分并将得到更快地发展^[3]。

1.2 我国农药概况及发展趋势

最近 10 年,我国农药工业取得了长足发展,形成了包括农药原药生产、制剂加工、原料中间体、科研开发在内的工业体系,已成为化学工业的一个重要支农化学品行业,并为我国农业的稳产、丰产作出了很大贡献。据相关统计数据显示,2010 年 1-10 月,我国农药行业完成投资约 204.6 亿元,同比增长 29%,较去年同期上升了 4.2 个百分点。其中,生物农药子行业共完成投资 81.1 亿元,同比增长 31%;而化学农药子行业共完成投资 123.4 亿元,同比增长 16.2%^[4]。2010 年 12 月份,中国约 950 家农药企业实现农药产品销售额 43.9 亿元,同比增长 22.2%。2010 年 1-12 月累计,农药产品销售额 518.2 亿元,同比增长 20.8%。按类别统计,化学农药和生物农药累计销售额分别为 456.3 亿元和 62.0 亿元,同比增幅分别为 19.9%和 27.6%。生物农药销售额所占比重约为 12.0%,同比仅增长 0.7 个百分点。从产销率来看,农药销售形势仍以平稳为主。

由于大量使用化学农药后,给农业增产及减少传染病对人类的危害所发挥的巨大的作用和效益已毋庸多述。但在长期大量使用化学农药的同时,又会使土壤、大气和江河湖海等自然环境中的农药积累增多,农作物和食品中残留污染增大,对人类健康的潜在危害等方面也带来种种问题和忧虑,并引起全世界的广泛的关注,在一些国家由于大量使用农药而造成农作物残留污染的后果时有发生,故有些国家不得不对一些残留高、污染多、毒性大的农药品种采取禁用或限制的措施。

目前,我国已有相当规模的农药行业,所生产的农药品种虽然可以基本满足需要,但自主开发制造新农药的能力还较弱。国际上目前新农药创制的战略目标是发展超高效、无公害农药。展望 21 世纪的新农药,它将在保障人类环境、健康和自然前提下,充分利用靶酶的差异性,选择性地使有益生物得到保护,使有害生物得到有效调控,达到超低用量、易降解、不影响生态环境和生态平衡的目的。

在农药的组成中,除草剂的使用远远超过杀虫剂和杀菌剂的使用。随着除草剂使用面积的不断扩大、使用技术的提高,目前日益趋向于除草剂之间的混用、除草剂与其他农药的混用,以及同时应用除草剂的安全剂与增效剂。这些措施对各种药剂间的取长补短、降低用量、提高和延长药效、减少药物在作物与土壤中的残留、增强作物对气候的适应性、扩大杀草谱、提高对作物的安全等都是非常

有利的。

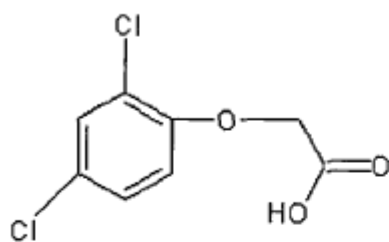
在新农药创制中常采用的方法之一模仿法^[5]：即合成与已知专利或其他文献中报道的化合物结构相似的化合物，此方法的关键是如何避开他人专利的保护。模仿法的结果通常有两种：(1)结构变化较大，超出他人专利保护的范围。此方法实例很多如磺酰脲类除草剂 NC311、TH913 等，众所周知，易于理解，亦容易获取专利；(2)结构虽变化不大，甚至没有超出他人专利保护的范围，却有难以预料的结果。即该化合物在先发明中没有具体公开，且在生物活性或作用机制或毒性等方面具有显著优越于既有专利中报道的所有化合物，这就是所谓的选择发明。在新农药创制中运用此方法成功开发的农药品种其投资少，加之其在某方面优越于既有化合物，故具有竞争力。缺点是必须提供尽可能多的对比试验结果，以确认其优越于在先发明中的化合物。尽管如此，该方法适宜于我国的国情，为创制出拥有我们自己专利权的农药新品种具有重要的意义。

1.3 除草剂的发展历史

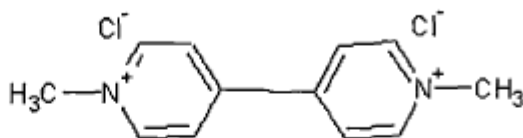
早期的除草剂大多是灭生性的，例如亚砷酸钠、氯酸钠等无机盐类，应用有限。1942年具有选择性除草作用的2,4-D的发现，是有机除草剂发展的开端。此后的40多年里，除草剂的发展非常迅速，涌现出许多系列的品种；在50~60年代开发的除草剂，多数是土壤处理的芽前除草剂；到上个世纪70年代，全球除草剂的销售金额已超过杀虫剂而居各类农药的首位。70年代中期以来，出现了较多的芽后除草剂，其使用剂量比芽前除草剂大大降低。如80年代初美国杜邦公司开发的新型高效芽后除草剂--磺酰脲类化合物，比一般除草剂活性提高10~100倍。近年来，为减轻除草剂对作物的药害，扩大使用范围，已研究出一些解毒剂或称安全剂，配合某些除草剂使用。另外，可以延长在土壤中持效期的延效剂也正在开发。为了适应各种用途的需要，除草剂的复合制剂有很大发展。到80年代，有使用价值的除草剂的品种已超过500种，重要的化学类型有20多类。据调查，1984年全世界除草剂销售金额达到59.5亿美元，占农药总销售额的43.3%。

1942年P.W.齐默尔曼和A.E.希契科克首次报道2,4-D用作植物生长调节剂。1944年美国农业部报道了2,4-D的杀草效果。后因其用量少、成本低而一直是世界主要除草剂品种之一。纯品为白色结晶，水中溶解度很小，易溶于乙醇、苯

等有机溶剂，但其钠盐、胺盐则极易溶于水。商品有多种盐类和酯的加工剂型。在 30 ppm 以下低浓度时可作为植物生长调节剂，用于防止番茄、棉、菠萝等落花落果及形成无子果实等。2,4-D 开创了有机除草剂工业的新纪元^[6]。



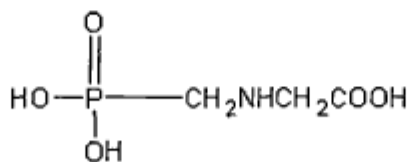
2, 4-二氯苯氧乙酸



百草枯

1955 年英国 ICI 公司发现了触杀性灭生性除草剂百草枯^[7]，1960 年开始商品化生产。其通用名称是 paraquat，又叫克无踪，化学名称是 1-1-二甲基-4-4-联吡啶阳离子盐，是世界上用量第二大的除草剂，仅次于草甘膦。它具有非选择性和触杀特性，能迅速被植物绿色组织吸收，使其枯死，对非绿色组织没有作用；杀草速度很快；药剂落到土壤里很快失效，在土壤中迅速与土壤结合而纯化；对植物根部及多年生地下茎及宿根无效。百草枯对人毒性极大，且无特效药，口服中毒死亡率可达 90% 以上，目前已被 20 多个国家禁止或者严格限制使用，与此同时，许多医生和科学家也投身于大量与百草枯有关的健康和环境研究^[8]。

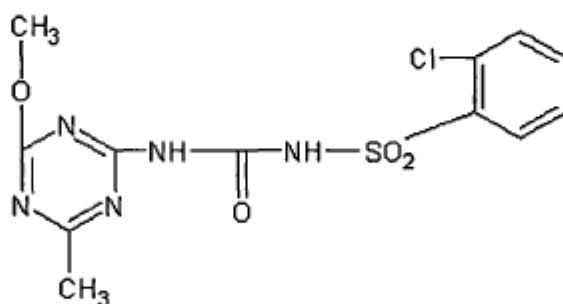
1971 年 Monsanto 公司开发成功灭生性除草剂草甘膦。草甘膦又叫镇草宁、农达，学名 N-(膦酰基甲基)甘氨酸，属于有机磷除草剂，纯品为白色固体，熔点约 230℃（分解），在水中溶解度为 1.2% (25℃)，不溶于一般有机溶剂，它的盐在水中有更大的溶解度。毒性低，对植物没有选择性。草甘膦属内吸除草剂，植物的绿色部分都能吸收药剂，可被茎、叶吸收向下传导，杀死多年生深根植物的地下根茎，但杀草速度较慢。草甘膦进入土壤后，很快与土壤中的金属离子结合而失去杀草能力，因此施药时必须是茎叶喷雾。基于草甘膦的优异除草性能和近年来抗草甘膦转基因作物的推广，它在国际市场上已占有极其重要的地位^[9]。



草甘膦

1979 年，杜邦公司 Levis 及 Finnerty 报导了超高效磺酰脲类除草剂氯磺隆 (Clorsulfuron)，又名绿黄隆、嗪磺隆、克 lean，代号为 DPX-W4189，1981 年将

其商品化，它是低毒广谱的麦田选择性除草剂，其突出的特点是具有超高活性。纯品为白色结晶，难溶于水，微溶于有机溶剂。在干燥情况下对光稳定，从土壤中消失是因微生物作用和水解所致。本品为低毒除草剂，对眼睛有轻微刺激，对皮肤无刺激性。本品属于磺酰脲类除草剂，是侧链氨基酸抑制剂。该药剂可被杂草根系吸收，也可被叶片吸收，在植物体内通过抑制乙酰乙酸合成酶的活性，导致支链氨基酸的生物合成中断，继而抑制根和枝梢的细胞分裂，植物生长停止、失绿枯萎而死。它可用于防除小麦、大麦和亚麻田杂草，有效地防除绝大多数阔叶杂草，也可防除稗草等禾本科杂草，亦能防除休闲地及非耕地的杂草，使用剂量及使用时期因杂草种类、土壤 pH 值、气候及轮作制度的不同而异。因氯磺隆高效且残效期长，使用量应严格控制，不能随意加大，以免对后茬作物产生不良影响。磺酰脲类除草剂作为内吸剂，不仅单位面积用量极少、杀草谱广、持效期长、使用方便，而且对哺乳动物的毒性也极低，通常在环境中很容易分解不易积累，它的发现在除草剂开发历史上具有重要的意义。在我国，对磺酰脲类除草剂的开发速度比较缓慢，目前国内自行研制的磺酰脲类除草剂仅有单嘧磺隆、单嘧磺酯和甲硫嘧磺隆三个品种。其中南开大学元素所研制的单嘧磺隆主要用于谷子田防除双子叶杂草和大部分单子叶杂草，单嘧磺酯主要用于麦田及玉米田防除阔叶杂草；湖南化工研究院开发的甲硫嘧磺隆主要用于小麦，防除各种阔叶杂草和某些禾本科杂草^[10]。



氯磺隆

1.4 除草剂的分类

除草剂可以从施药对象、使用范围、杀草性质、作用方式及化学结构等不同角度进行分类。

除草剂按施药对象分为土壤处理剂和芽叶处理剂。前者是通过杂草的根、芽

鞘或胚轴等部位进入植株体内发生毒杀作用,即以土壤处理法施用的除草剂;后者是利用杂草茎叶吸收和传导来消灭杂草,即以喷洒方式将药剂施于杂草茎叶的除草剂,也称苗后处理剂。按在作物不同的生长时期施药,除草剂可分为苗前和苗后二种。根据除草剂的杀草性质,又可分为灭生性除草剂和选择性除草剂,前者对所有植物都有杀伤作用,施用后不分作物和杂草统统杀光;后者能杀死杂草而不伤作物,或是杀死某些杂草而对另一些杂草无效,或是对某些作物安全而对另一些作物有伤害,目前使用的除草剂大多数属于这类。但是,除草剂的选择性是相对的,有条件的,不是绝对的。选择性是受对象、剂量、时间、方法等条件影响的。根据除草剂的作用方式的不同,分为触杀性和内吸性除草剂,前者药剂喷施后,只能杀死直接接触到药剂的杂草部位;后者可被植株体内所有部位吸收,从而破坏杂草内部结构和生理平衡,使之枯死。除草剂按化学结构分,可分为苯氧乙酸类、取代脲类、均三氮苯类、磺酰脲类、二苯醚类、二硝基苯胺类和酰胺类等^[11]。

1.5 除草剂的作用原理

由于作物与杂草都属于高等植物,除草剂必须具有特殊的选择性,才能安全而有效地在农田使用,同时也需要了解杂草与作物对除草剂的吸收、传导和消解过程,从而使除草剂破坏有害植物体内的代谢系统和直接破坏植物体细胞,最终起到杀草作用^[12]。

1.5.1 除草剂的选择性

除草剂对某种特定植物体的作用较其它植物更强时,把这种现象称为除草剂对这些植物的选择作用。除草剂的选择性是其本身具备的,也有些除草剂本身不具有选择性,但可通过恰当的使用方式达到安全有效地除草目的。除草剂的选择性可分为下面几种情况:

1、位差选择

位差选择性是指利用作物与杂草根系分布深浅不同产生相应的选择作用。除草剂在作物播种后出苗前地阶段施药,利用药剂仅固着在表土层而不向深层淋溶的特性,杀死或抑制表土层中杂草种子的萌芽,作物种子由覆土层保护,可正

常生长；利用除草剂在土壤中的位差，杀死表层浅根杂草，而无害于深根作物；在作物生育期，利用作物的空间分布，采用定向喷雾法，使对作物有毒害作用的除草剂不直接接触作物，从而避免和减轻对作物的毒害^[13]。

2、时差选择

时差选择性是指利用作物与杂草发芽时间的不同产生的选择作用。如百草枯或草甘膦，可在作物播种移栽前杀死已萌发杂草，而它们接触土壤后迅速钝化而失去活性，从而对播种和移栽无害^[14]。

3、形态选择

除草剂能利用杂草和作物在形态结构上的差异来达到保护作物而杀死杂草的目的。单子叶与双子叶植物形态上彼此有很大的差异，用除草剂喷雾，双子叶植物较单子叶植物对药物敏感。单子叶植物叶面积小，表层角质层和蜡质层较厚，表面积较小，药液易于滚落，叶片吸收药液量较少；双子叶植物叶面积大，叶片表面的角质层较薄，药液易于在叶子上沉积，叶片吸收药液量较大^[15]。

4、生理选择

植物茎叶或根系的差异产生的对除草剂吸收与运输的差异和使得除草剂获得选择性。若除草剂易被植物吸收与传导，则植物常表现敏感。如施用豆科威，黄瓜根系易于吸收，而南瓜根系难以从根部吸收，故南瓜耐药力强，若采用南瓜砧嫁接黄瓜，则黄瓜也表现耐药。2,4-D类除草剂在双子叶植物体内的输导速度与程度高于单子叶植物，因此，许多双子叶植物对2,4-D类除草剂敏感。

5、生化选择

由于除草剂在植物体内的生物化学反应有差异，主要是植物体内活化或钝化反应的差异和除草剂对生物毒害水平的差异。如部分除草剂本身对植物无毒害或毒性很小，而当其进入植物体内经过代谢后，就会变成毒性物质或毒性更强的物质，这样就导致了转变能力弱的生存、转变能力强的被毒死，形成该类除草剂的选择性。又如部分除草剂本身虽对植物有毒害，但经植物体内酶或其他物质的作用，则可钝化而失去活性，导致对植物无毒害或毒性降低。由于植物种类不同，植株体内解毒物质含量有差别，从而产生了选择性^[16]。

6、利用保护剂获得选择性

使用选择性差的除草剂，可以通过预先用保护物质或安全剂处理、混配复合

以及药后复喷等方法，保护作物免受除草剂的毒害而达到选择除草的效果。

1.5.2 除草剂的吸收、输导

除草剂对杂草产生毒害要经过一系列的过程，其中包括吸收、输导、降解与引起植物生理生化的变化，最后植物呈现毒害症状，直至死亡。

1.5.3 除草剂的作用靶标

所有除草剂品种都是通过干扰与抑制植物生长发育过程中的代谢作用而造成杂草死亡的，其中包括光合作用、细胞裂、氨基酸、蛋白质及脂肪酸合成、叶绿素及色素合成等，这些代谢过程都是由不同的酶系统诱导。20世纪80年代以来，大多数新开发的超高活性除草剂品种的作用靶标都是各种酶系统，通过对靶酶的抑制，最终干扰植物的代谢作用而发生除草效应。同一代谢过程包括一系列生物化学反应，其各个反应阶段由不同酶诱导。因此，不同类型除草剂可能抑制同一代谢反应，但它们的作用位点或靶酶却存在着明显差异。例如，三氮苯、取代脲及其它一些类型除草剂均抑制植物的光合作用，但它们的作用靶点却不同。此外，也有不同类型除草剂具有同一作用靶标。这是在杂草抗性治理及综合防治中需要考虑的问题。

除草剂作用靶标的分类（表1-1）既可指导新化合物的合成与筛选、特别是生物筛选方法的选定，又能够指导除草剂的实际应用，制定正确的使用技术，以充分发挥除草效应^[17]。

作用靶标	化合物类别	主要品种（通用名）
乙酰辅酶A羧化酶 (ACC)	芳氧苯氧丙酸类 (Aryloxyphenoxy propionic acids)	禾草灵(diclofop-methyl) 炔草酸 (clodinafop-propargyl)
	环己烯二酮类 (Cyclohexanedioncs)	烯草酮 (cletbodin)
咪唑甘油磷酸酯脱水酶	三唑类(Triazoles)	杀草强(amitrole)
EPSP合成酶 (EPSP synthase)	有机磷酸类 (Phosphoric acids)	草甘膦 (glyphosate)

乙酰乳酸合成酶 (ALS)	磺酰脲类 (Sulfonylureas)	胺苯磺隆 (ethametsulfuron-methyl) 氯嘧磺隆 (chlorimuron-ethyl) 氯磺隆(chlorsulfuron) 甲磺隆 (metsulfuron-methyl)
	咪唑啉酮类 (Imidazolinones)	咪草酸 (imazamethabenz)
	磺酰胺类(Sulfonamides)	咪嘧磺草胺(flumetsulam)
	嘧啶水杨酸类 (Pyrimidinylsalicylic acids)	嘧草硫醚 (pyritbiobac-sodium)
酯类合成 (Lipid synthesis)	硫代氨基甲酸酯类 (Thiocarbamates)	灭草敌 (vernolate)
	酰胺类(Amides)	甲草胺(alachlor)
合成激素类 (Synthetic auxins)	苯氧羧酸类 (Phenoxy carboxy acids)	2,4-滴 (2,4-D)
	吡啶羧酸类 (Pyridines carboxylic acids)	二氯吡啶酸 (clopyralid)
微管系统 (Microtubule assembly)	二硝基苯胺类 (Dinitroanilines)	氟乐灵 (trifluralin)
纤维素生物合成 (Cellulase biosynthesis)	腈类(Nitriles)	敌草腈(dichlobenil)
	酰胺类(Amides)	异噁酰草胺(isoxaben)
	三唑羧酰胺类 (Triazole carboxamides)	氟胺草唑 (flupoxam)
谷氨酰胺合成酶 (Glutamine synthase)	次磷酸类 (Phosphoric acids)	草胺磷 (glufosinate)

过氧化除草剂 (Peroxidizing) 1. 类胡萝卜素生物合成 2. 双萜合成 3. 原卟啉原氧化酶 4. 对羟基丙酮酸双氧化酶	三唑类(Triazoles)	杀草强(amitrole)
	烟酰替苯胺类 (Nicotinilides)	吡氟酰草胺 (diflufenican)
	异噁唑烷二酮类 (Isoxazolidinones)	异噁草松(clomazone)
	二苯醚类(Diphenylethers)	乙氧氟草醚(oxyfluorfen)
	尿嘧啶类(Uracils)	氟嘧苯甲酸(UCC-4243)
	三唑啉酮(Triazolinones)	甲磺草胺(sulfentrazone)
	噁二唑类(Oxadiazoles)	丙炔噁草酮(oxadiargyl)
	三酮类(Triketones)	磺草酮(sulcotrione)
光合系统I	联吡啶类(Bipyridyliums)	百草枯(paraquat)
光合系统II	三氯苯酮类(Trazinones)	噻草酮(metribuzin)
	尿嘧啶类(Uracils)	除草定(bromacil)
	苯胺基甲酸酯类 (Phenylcarbamates)	甜菜宁 (phenmedipham)
	苯腈类(Benzonitriles)	碘苯腈(ioxynil)
	苯并噻二唑类 (Benzothiazoles)	灭草松(bentazon)
	脲类(Ureas)	异丙隆(isoproturon)
	酰胺类(Amides)	敌稗(propanil)
	苯基吡嗪类 (Phenyl-pyridazines)	吡草特 (pyridate)

表1-1 除草剂作用靶标的分类

乙酰乳酸合成酶是支链氨基酸生物合成中的第一个酶^[18], 以它为靶标的除草剂成为研发高效、超低用量除草剂的发展方向, 具有生物活性高、杀草谱广、选

择性强、对哺乳动物毒性低等优点^[19]。EPSP是抗草甘膦转基因作物的关键性酶。草甘膦是唯一一种抑制EPSP的除草剂，草甘膦施用后被植物迅速吸收，对植物细胞分裂、叶绿素合成、蒸腾、呼吸以及蛋白质等代谢过程产生影响而导致植物死亡^[20]。原卟啉原氧化酶是植物体内亚铁原卟啉(血红素)与叶绿素生物合成过程中的一种关键酶^[21]。抑制纤维素生物合成的除草剂往往进行芽前土壤处理，使幼芽不能生长；苗后茎叶喷雾时则造成幼苗矮化及根部肿胀。此类除草剂抑制细胞板生成，而不影响微管功能，品种间不易产生交互抗性^[22]。植物体内含有多钟激素，对协调植物的生长发育具有重要意义，一些除草剂进入植物体内可打破原有激素的平衡，而使植物产生扭曲与畸型甚至死亡^[23]。原卟啉原氧化酶受抑制后，造成叶绿体色素白化及细胞死亡，绿色组织坏死，数日后植株死亡^[24]。杀草强 (amitrole)是咪唑甘油磷酸脱水酶抑制剂的第一个除草剂品种^[25-26]。

1.6 甲基磺草酮综述

1.6.1 甲基磺草酮的基本现状

甲基磺草酮是瑞士先正达公司开发的三酮类除草剂，其生物活性超过磺草酮10倍以上，更具有开发潜力与竞争性。甲基磺草酮原药为褐色或淡黄色固体，英文通用名为 mesotrion，化学名称是 2-(4-甲磺酰基-2-硝基-苯甲酰基)环己烷-1,3-二酮，并以商品名 callisto (密斯通) 于 2001 年在欧洲销售，由于其对环境友好，同年通过美国环境保护局的批准，其单剂及混和制剂于 2002 年在欧盟各国与美国销售并获得广泛应用。该产品是继吡啶类除草剂之后的另一类 HPPD 抑制剂，抑制对羟基丙酮酸双加氧酶 (HPPD) 的活性，最终影响类胡萝卜素的生成。它对玉米的选择性来源于代谢产物的不同 (代谢为 4-羟基衍生物)，HPPD 可将氨基酸络氨酸转化为质体醌。使用甲基磺草酮 3-5 天内植物分生组织出现黄化症状随之引起枯斑，两星期后遍及整株植物。具有弱酸性，在大多数酸性土壤中，能紧紧吸附在有机物质上；在中性或碱性土壤中，以不易被吸收的阴离子形式存在。具有在土壤中快速降解，以及用量低等特点。由于专利保护、资料保护和工艺技术等的多重作用，将使得先正达公司能够保持甲基磺草酮在欧盟和美国的市场份额，非专利生产商要进入该产品的市场可能存在一定的难度，全球登记的销量上

亿的农药品种中, 甲基磺草酮以每年 3.5 亿美元的销售额榜上有名。2005 年甲基磺草酮在中国获得行政保护, 保护期为 7.5 年, 这样有效阻止了其他公司生产或销售。作为内吸性玉米田广谱型除草剂, 甲基磺草酮能有效防除玉米田一年生阔叶杂草和某些禾本科杂草, 如苘麻、苍耳、刺苋、藜属杂草、地肤、蓼属杂草、芥菜、稗草、繁缕、马唐等, 不仅对玉米安全, 而且对环境、后茬作物安全。甲基磺草酮在使用中可混性强, 芽前处理可与莠去津、乙草胺、异丙草胺、异丙甲草胺等混用。苗后茎叶喷雾可与烟嘧磺隆(玉农乐)、砒嘧磺隆、莠去津、辛酰溴苯腈等混用。但甲基磺草酮由于其半衰期较短, 如果应用在苗前应用量加倍, 所以一般应用在苗后茎叶处理。甲基磺草酮防除抗三氮苯与 ALS 杂草特别有效, 杂草在它和这些类型除草剂之间不存在交互抗性, 这就给轮作中除草剂品种选择提供了便利。其在推荐计量的使用下对玉米品种没有选择性使用的弊端, 其有点可以与烟嘧磺隆媲美。甲基磺草酮以其杀草谱广、活性高、可混性强、对后茬作物安全、使用灵活、环境相容性强等特点在我国具有较大开发价值及较好的推广使用前景。

1.6.2 甲基磺草酮的安全性及使用方法

除草剂对作物可能产生形形色色的药害, 由于除草剂的种类、施用时期、施药方法及作物生育时期的不同, 引起作物不同的生理生化变化, 可能产生不同形式的药害症状。

甲基磺草酮土壤处理或茎叶处理对玉米的选择数大于 4, 说明其对玉米的安全性好。高剂量下处理, 对玉米的药害症状表现为叶部白化现象, 因不同类型玉米的敏感性不同, 叶片白化的程度也有所不同, 以甜玉米和爆裂玉米较敏感。甲基磺草酮在正常使用剂量下, 对玉米安全。国外研究结果表明, 玉米对甲基磺草酮的抗性是因为玉米对药剂的吸收速度缓慢; 单子叶植物如小麦体内 HPPD 酶对甲基磺草酮的敏感性比阔叶杂草低数百倍; 玉米能快速的将甲基磺草酮降解为无活性的化合物, 特别是通过 P450 (细胞色素) 催化的 4-羟基化作用。甲基磺草酮是商业化开发的第二个三酮类除草剂, 与磺草酮相比, 其除草活性明显提高, 与环境相容性好, 因此, 甲基磺草酮的开发与商业化具有重要的意义^[27]。

甲基磺草酮杀草速度快, 2-3 天即可见效, 对磺酰脲类除草剂产生抗性的杂

草有特效，在土壤湿润、气温相对较高时，有利于杂草对药剂的吸收。其使用方法主要分三种：(1)甲基磺草酮土壤处理：在 150 g/hm^2 时，对大部分供试阔叶杂草防效达 90%，对禾本科杂草防效 80%以上。甲基磺草酮的生物活性约为同类药剂磺草酮的 2 倍。(2)甲基磺草酮茎叶处理：在 100 g/hm^2 时，对阔叶杂草的防效可达 90%，对禾本科杂草的防效达 70%。甲基磺草酮茎叶处理的生物活性约为同类药剂磺草酮的 3 倍。(3)甲基磺草酮混配莠去津，弥补增效甲基磺草酮对禾本科杂草的药效，加入莠去津后能明显提高对禾本科杂草的防效，降低甲基磺草酮用量^[28]。

1.6.3 HPLC 法测定甲基磺草酮的含量

最常用，也是最实用的分析方法是HPLC法^[29-32]测定甲基磺草酮的含量，本方法线性范围宽，精密度好，准确度高，操作简便。测定步骤如下：

1. 溶液的制备

标准溶液和样品溶液的配制：称取甲基磺草酮标样或样品0.1 g（准确至0.000 2 g），置于50 mL容量瓶中，加入二氯甲烷10 mL，超声波下振动1 min，摇匀后取1.0 mL置于25 mL容量瓶中，用乙腈溶液定容，过滤（0.45 μ 尼龙膜），滤液备用。

2. 测定

在上述操作条件下，待仪器稳定后，连续注入数针标样溶液，直到相邻两针甲基磺草酮峰面积相对变化<1.5%后，按照标样溶液、试样溶液、试样溶液、标样溶液的顺序进行测定。

3. 色谱条件

Agilent 1100高效液相色谱仪（包括紫外吸收检测器、色谱工作站）；色谱柱：6.0 mm×150 mm不锈钢柱，内填5 μ m Shim-pack CLC-ODS；甲基磺草酮标准品（已知含量 $\geq 99.0\%$ ）；甲醇（色谱级）；乙腈（色谱级）；水（一级蒸馏水）；二氯甲烷（分析纯）。

4. 计算

甲基磺草酮含量X(%)按下式计算：

$$X = (A_2 \times M_1 \times P) / (A_1 \times M_2) \times 100\%$$

式中 A_1 —标样中甲基磺草酮峰面积的平均值；

A_2 —试样中甲基磺草酮峰面积的平均值；

M_1 —甲基磺草酮标样的称样量，g；

M_2 —样品的称样量，g；

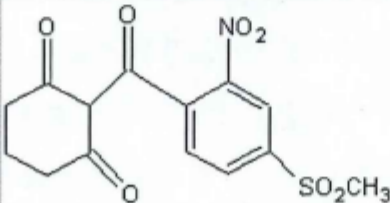
P—甲基磺草酮标样的含量，%。

1.7 本章小结

本章概述了目前我国农药的概况及今后的发展趋势，提出了近些年农药行业发展过程中的诸多问题和解决方法。并就除草剂的发展历史、除草剂的作用原理及分类、除草剂对杂草的除草行为等做了详细介绍，评述了甲基磺草酮的基本现状，并总结了甲基磺草酮的安全性及使用方法，以及用 HPLC 测定方法测定甲基磺草酮的含量。为本课题的研究做好了铺垫。

第二章 产品及合成路线概述

2.1 甲基磺草酮的物化性质

常用中文名称:	甲基磺草酮; 硝磺草酮; 米斯通; 2-[4-(甲基磺酰)-2-硝基苯]-1,3-环己胺酮; 2-(4-甲磺酰基-2-硝基苯甲酰基)环己烷-1,3-二酮; 2-[4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯甲酰基]-1,3-环己二酮
常用英文名称:	Mesotrion; Callisto; Mesotrione; 2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione
CAS 号:	104206-82-8
分子式:	C ₁₄ H ₁₃ NO ₇ S
分子量:	339
密度:	1146 g/mL(20℃)
熔点:	165℃~167℃
蒸气压:	4.27×10 ⁻⁸ mmHg(20℃)
毒性 LD ₅₀ (mg/kg):	大鼠急性经口 LD ₅₀ >5000 mg/kg, 急性经皮 LD ₅₀ >2000 mg/kg, 吸入 LC ₅₀ (4h)>5 mg/L, 对兔眼睛刺激性中等, 对皮肤无刺激作用, 无致畸、致癌与致突变。
性状:	原药为褐色或淡黄色固体, 纯品为白色结晶粉末。
溶解情况:	溶于二氯甲烷、乙腈与丙酮, 它是一种弱酸, pKa 3.12(20℃), 由于其弱酸性, 故离子化程度因 pH 而异, 水溶度系 pH 依赖型, 从 20℃时 2.2 g/L(pH 4.8), 15 g/L(pH 6.9)至 22 g/L(pH 9.0), pH 4~9 时抗水解。
结构式:	

2.2 甲基磺草酮开发历程

70 年代中期从来自澳大利亚与美国加州的桃金娘科(Myrtaceae) 红千层(Callistemon citrinus) 植物中分离出了一种挥发性油类植物毒素纤精酮(Leptospermone), 这是一种多聚乙酰天然产物, 用量 1000 g/hm^2 , 对若干阔叶与禾本科杂草具有中等除草活性, 杂草产生白化症状, 而玉米对其具有耐性; 1980 年, 以此化合物为基础的若干人工合成衍生物及其除草活性取得了专利。1982 年发现 NTBC [2-(2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰基)-环己烷-1,3 -二酮] 具有类似的白化活性, 而且, 其活性大于纤精酮。甲基磺草酮是由先正达公司发现、并于 1999 年在英国布赖顿会议上介绍的除草剂, 这是先正达公司继磺草酮(sulcotrione)之后开发的第二个三酮类除草剂。甲基磺草酮为内吸、选择性除草剂, 芽前或芽后用于玉米田防除一年生阔叶杂草和一些禾本科杂草^[33-35]。

甲基磺草酮的开发历程如图 2-1

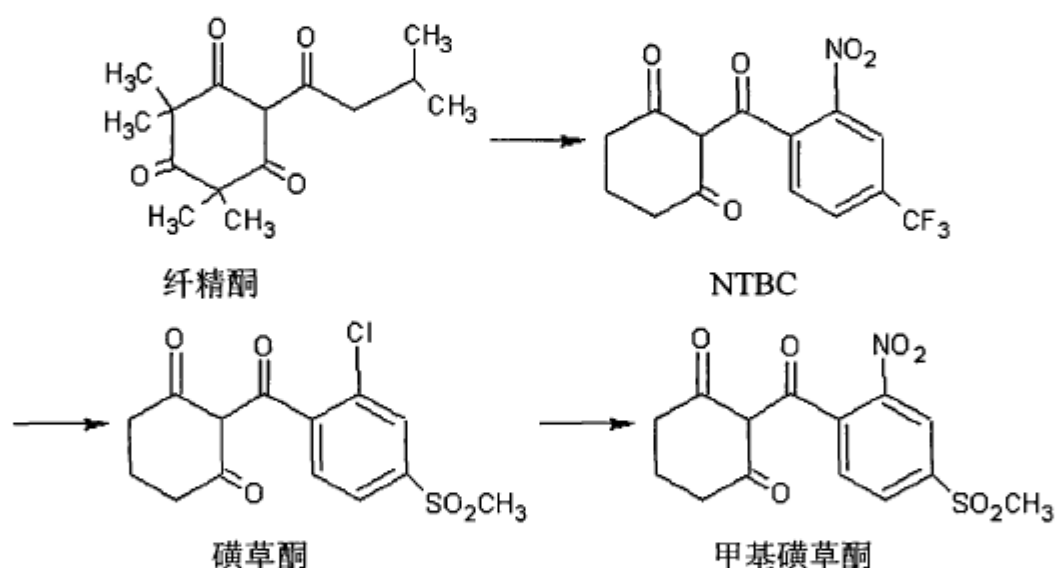


图 2-1 甲基磺草酮的开发历程

三酮类除草剂有磺草酮、甲基磺草酮、双环磺草酮(图 2-2)和 Ketospiradox(图 2-3)。磺草酮是玉米田除草剂, 可有效地防除多种阔叶杂草和禾本科杂草。甲基磺草酮主要用于防除玉米田杂草如苍耳等, 对磺酰脲除草剂产生抗性的杂草有效。双环磺草酮是由日本 SDS 生物技术公司开发, 主要用于防除稻田稗草、莎草等杂草。Ketospiradox 由杜邦公司开发, 用于防除玉米田一年生阔叶杂草和若干禾本科杂草^[36]。三酮类除草剂的优点^[34]: 水溶液的贮存稳定性强, 不易挥发与光解; 与其它除草剂的物理相容性好, 利于开发混合制剂; 弱酸性除草剂,

便于植物吸收。

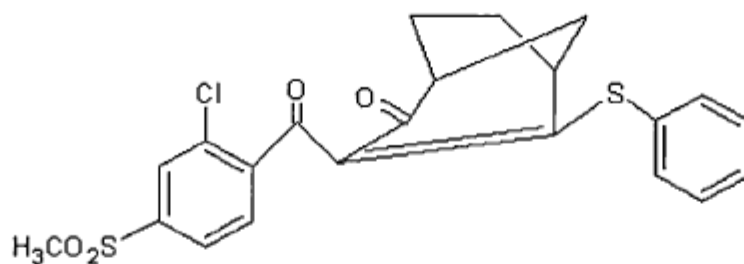


图 2-2 双环磷草酮的结构式

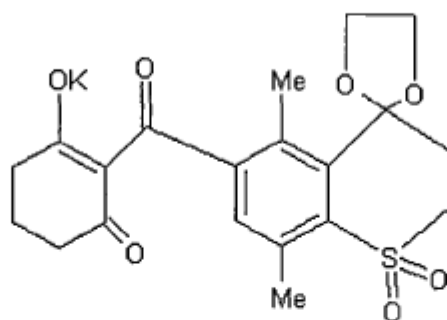


图 2-3 Ketospiradox 的结构式

三酮类化合物的结构可分为两部分（图 2-4），一部分是三酮结构（A 部分），另一部分是芳香环部分（B 部分）。

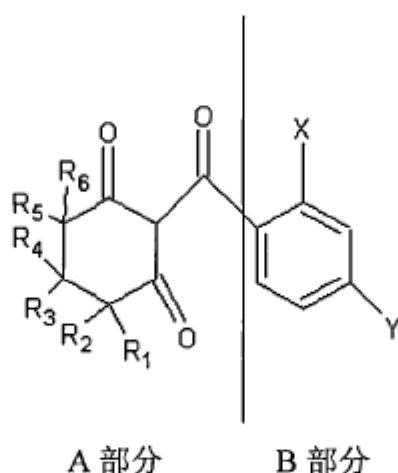
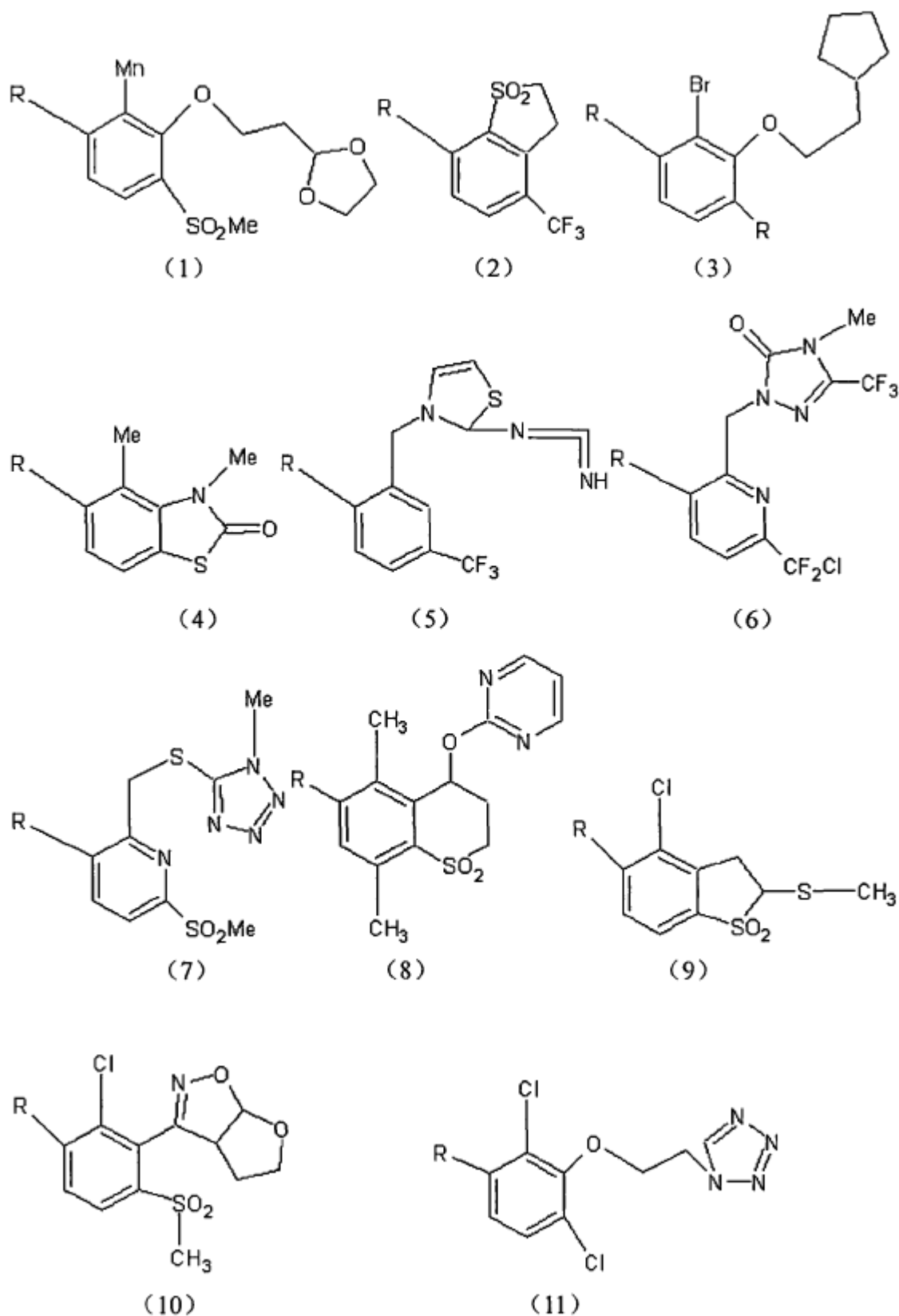
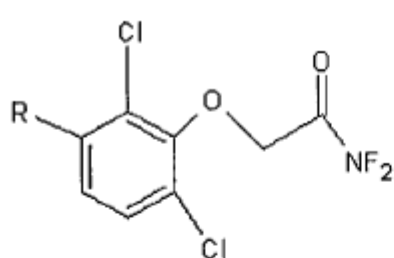


图 2-4 三酮类化合物的结构组成

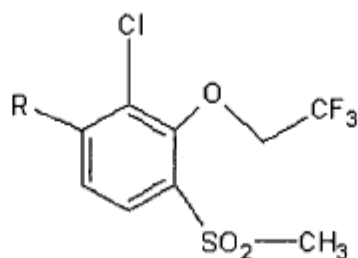
三酮类化合物是弱酸，其酸性与除草活性之间有一定的相关性，一般来说，酸性越强，除草活性越高。当芳香环部分的 X、Y 位取代基是强吸电子集团的卤素、硝基、三氟甲基、磺酰基时，苯环带有强正电性，使分子酸性增强，由此提高了除草活性。近几年专利报道的活性较好的这类化合物有很多，以 B 部分为例，如图 2-5 所示。化合物 1 由石原产业株式会社报道，化合物 2、6 由先正达公司报道，化合物 3、10、16 由安万特公司报道，化合物 5、7、8、11、12、13、

14 由拜耳公司报道, 化合物 9 由日本出光兴产株式会社报道, 化合物 4 由巴斯夫公司报道, 化合物 15 由日本三共农药报道。上述化合物在 250 g/hm^2 的剂量下, 表现出非常好的苗前苗后除草活性^[37-51]。

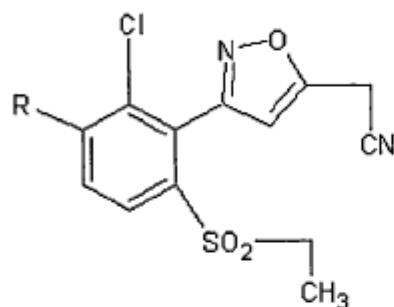




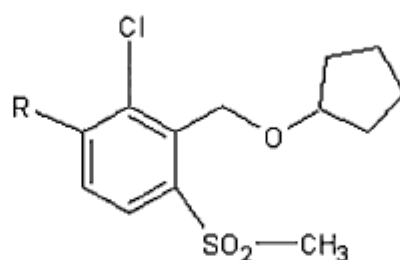
(12)



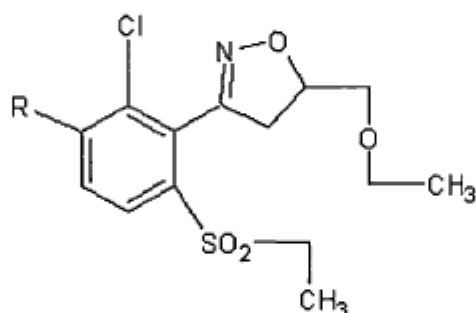
(13)



(14)



(15)



(16)

图 2-5 专利已报道的活性较高的化合物

在以上化合物中，三酮类部分均无取代基，当图 2-4 中 $R_1 \sim R_6$ 有其他取代基时，某些化合物也具有很好的活性（如图 2-6）。其中，化合物 17 为日本本出光兴产株式会社报道，在 300 g/hm^2 具有良好的苗后除草特性^[52]；化合物 18 与纤精酮结构类似，为先正达公司报道，在 250 g/hm^2 具有良好的苗前和苗后除草特性^[53]；化合物 19 由先正达公司报道，在 50 g/hm^2 剂量下具有良好的除草活性，双环磺草酮属于此类结构^[54]；化合物 20 因活性不是很好，故具有类似结构的除草剂不多，此化合物为先正达公司报道，在 250 g/hm^2 剂量下对燕麦、莎草等具有一定的活性^[55]。

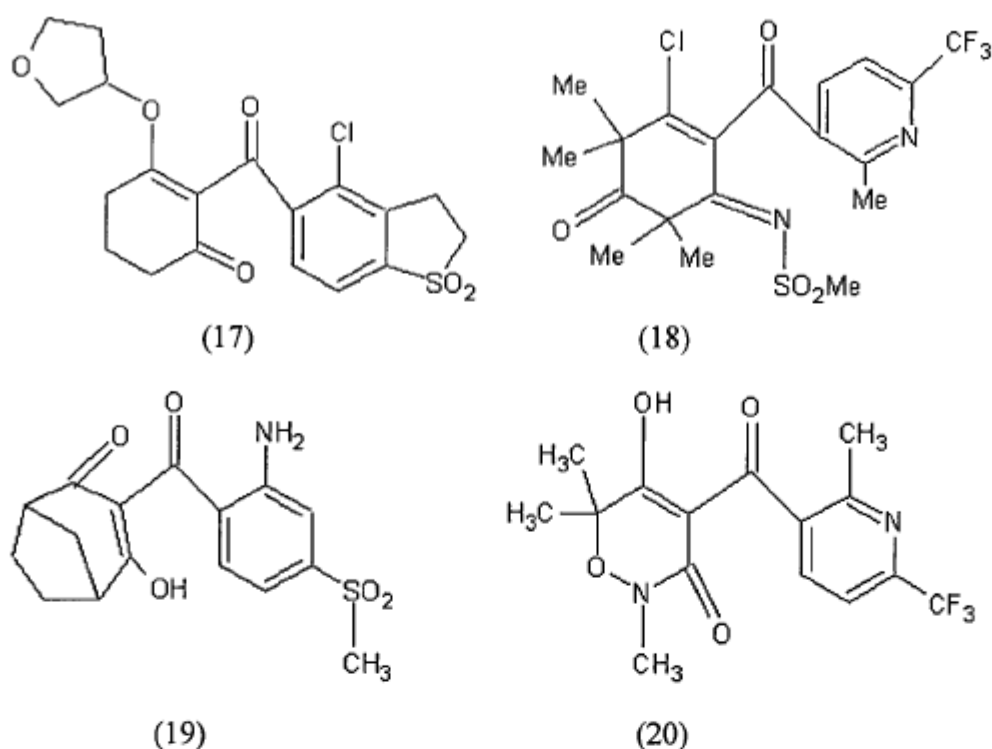
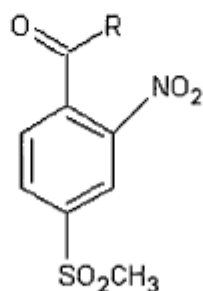


图 2-6 三酮类除草剂

2.3 合成设计及路线探讨

2.3.1 逆合成分析

分析甲基磺草酮的结构特点, 进行分子切割, 可以将甲基磺草酮分解为两部分, 一部分是 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰 R, 另一部分是 1,3-环己二酮, 在本实验中我们用的是 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯与酮发生缩合反应, 这是我们本实验讨论的重点。



2.3.2 合成路线设计与选择

通过上面的逆合成推理分析, 在参考大量相关文献基础上, 再结合

实际和实验合成经验我们主要设计了以下两条合成方案：

方案一（见图 2-7）是采用以对甲苯磺酰氯为起始原料，还原、磺酰化、硝化、氧化、氯化、缩合重排等步骤获得目标产物^[56-71]；

方案二（见图 2-8）亦采用对甲苯磺酰氯为起始原料，经还原、磺酰化、硝化、溴代、烃化、氧化等步骤获得目标产物^[72]；

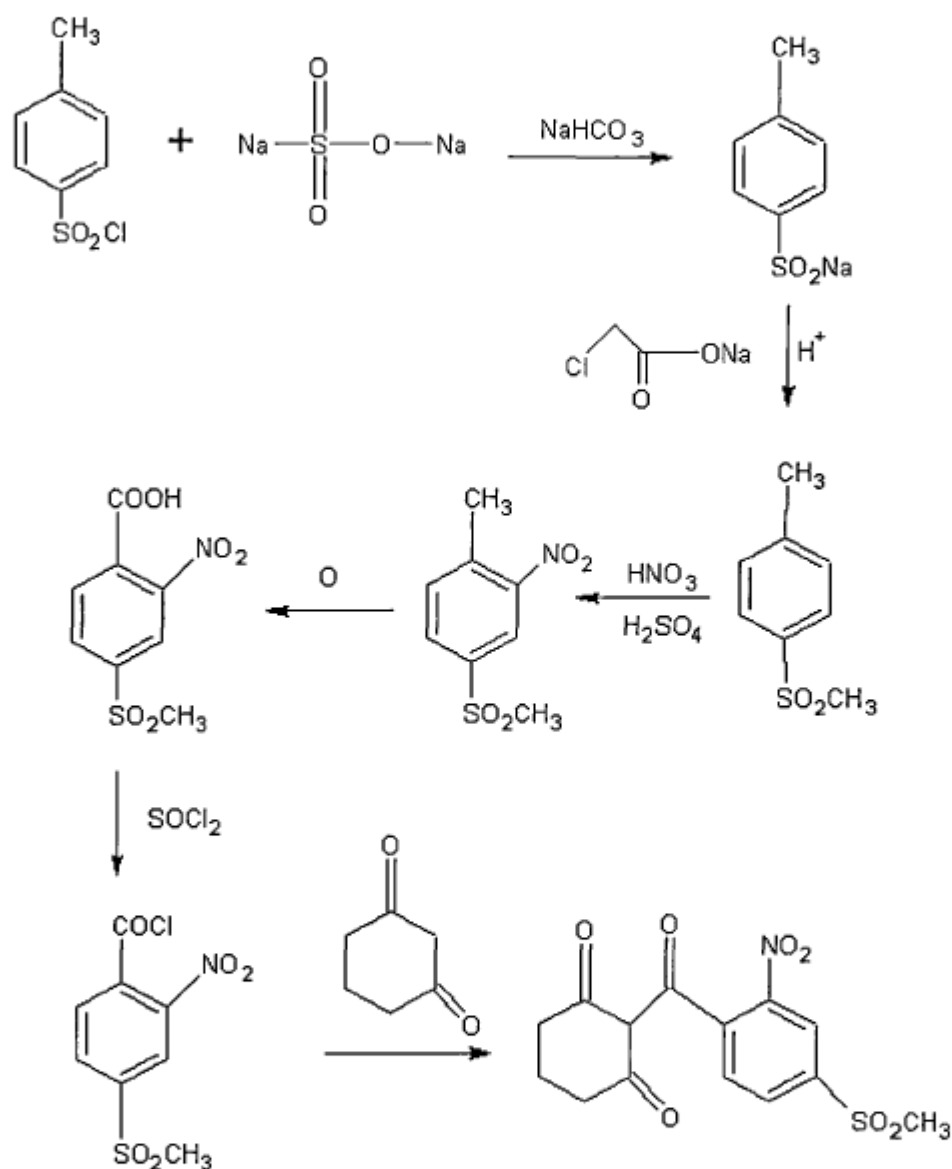


图 2-7 方案一

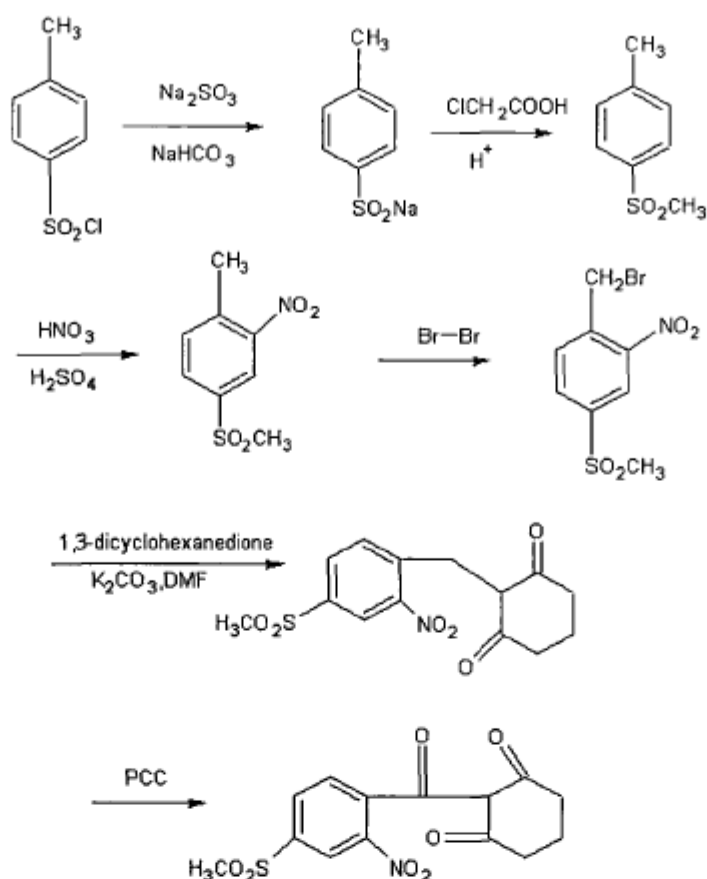


图 2-8 方案二

这两种方案都是选择从比较基本的对甲苯磺酰氯开始合成，路线长短也相差不多。方案一和方案二都是选择以对甲苯磺酰氯为起始原料，不同之处是方案一选用了硝化后的产物先氧化，后氯化后的产物直接与 1,3-环己二酮发生缩合重排反应得到最终产物，而方案二则在硝化结束后与溴素发生芳烃侧链的溴代反应，得到 2-溴甲基-4-甲磺基硝基苯，然后在碱存在下与 1,3-环己二酮作用，得到烃化产物，后直接在体系中加入氧化剂氯铬酸吡啶鎓盐（PCC），把苄位烃基氧化成羰基，从而得到了产物甲基磺草酮。但在此路线中，氧化剂 PCC 属于铬盐，对环境的污染较大。由于方案一收率高，选择性好，产品质量高，原料易得，对环境污染小，不管在成本、资源的有效利用还是对环境的友好程度上都有很大的优势，所以我们认为该方案是最有应用价值，最合理的合成路线。在此合成路线下，我们只使用了 19 种原料，即可获得我们的目标产物甲基磺草酮，并就此方案进行了详细的技术讨论和工艺的优化，在尽量保证产品质量的同时，减少成本，提高收率。

2.4 实验试剂与仪器

2.4.1 实验试剂

试剂	纯度	生产厂家
对甲基苯磺酰氯	A.R. ($\geq 99\%$)	天津市科密欧化学试剂有限公司
碳酸氢钠	A.R. ($\geq 99.5\%$)	天津市化学试剂一厂
亚硫酸钠	A.R. (97%)	天津市广成化学试剂有限公司
氯乙酸钠	A.R. ($\geq 99\%$)	天津市光复精细化工研究所
乙醇	A.R. ($\geq 99.7\%$)	莱阳市康德化工有限公司
氢氧化钠	A.R. ($\geq 96\%$)	莱阳经济技术开发区精细化工厂
硫酸	A.R. (95~98%)	莱阳市康德化工有限公司
硝酸	A.R. (65%)	江苏南京中山集团化工厂
盐酸	A.R. (36-38%)	国药集团化学试剂有限公司
五氧化二钒	A.R. ($\geq 99\%$)	天津市大茂化学试剂厂
氯化亚砷	A.R.	天津开发区乐泰化工有限公司
DMF	A.R.	天津市科密欧化学试剂有限公司
无水乙醚	A.R.	天津市富宇精细化工有限公司
二氯乙烷	A.R.	天津市登科化学试剂有限公司
三乙胺	A.R. (98%)	天津市博迪化工有限公司
碳酸钾	A.R. (99%)	天津市科盟化工工贸有限公司
乙腈	A.R. (99.5%)	烟台三和化学试剂有限公司
氯化钠	A.R. (99.5%)	天津市大茂化学试剂厂
1,3-环己二酮	A.R.	济南和业贸易有限公司

2.4.2 实验仪器

四口烧瓶；回流冷凝管；XMT-DA 数显调节恒温水浴锅，余姚市亚星仪器仪表有限公司；电子天平，上海第二天平仪器厂；磁力加热搅拌电热套，北京市佳祥科利仪器有限公司；60W 直流电动机，金坛市医疗仪器厂；JJ-1 定时电动搅拌器，

江苏金坛市中大仪器厂；RE-52 型旋转蒸发器，X-4 数字显示显微熔点测定仪，巩义市予华仪器有限责任公司；耐酸性高压反应釜，巩义市英峪高科仪器厂；电热真空干燥箱，上海实验仪器厂有限公司；红外光谱仪，德国 Braker 公司；Bruker AV400 型核磁共振波谱仪，美国瓦里安技术中国有限公司。

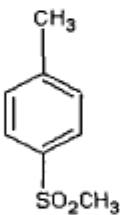
2.5 本章小结

本章概述了甲基磺草酮的一些其它常用名称及物化性质，介绍了试验过程中所需的试剂及仪器，并就三酮类除草剂的主要结构进行了分解和衍生论述，讲述了甲基磺草酮的开发历程，列举了多种活性较高的三酮类化合物。在阅读大量参考文献及资料的基础上，通过对甲基磺草酮进行的逆合成分析，提出了两条最可能的工艺路线，并通过探索性实验和理论文献分析，优选了其中最适宜的生产工艺路线，即：以对甲苯磺酰氯为起始原料，经还原、磺酰化、硝化、氧化、氯化、缩合重排等步骤合成了甲基磺草酮。

第三章 中间体对甲磺酰基甲苯的合成

3.1 引言

3.1.1 对甲磺酰基甲苯的物化性质

常用中文名称:	对甲磺酰基甲苯; 4-甲磺酰基甲苯; 4-甲基苯亚磺酸甲酯
常用英文名称:	p-(Methylsulfonyl)toluene; 4-(Methylsulfonyl)toluene; Methyl p-toluenesulfinate
CAS 号:	59203-01-9
分子式:	$C_8H_{10}O_2S$
分子量:	170.23
性质:	白色粉状结晶
用途:	医药、染料、兽药以及有机合成中间体。
结构式:	

3.1.2 背景

对甲磺酰基甲苯是一种重要的化学原料,为新型光谱抗生素甲磺霉素、甲磺霉素甘氨酸酯盐酸盐的重要中间体,尤其是合成除草剂甲基磺草酮的起始原料。

3.2 合成路线选择

在参考大量相关文献基础上,再结合实际和实验合成经验我们主要设计了以下几条合成路线^[73]:

路线一^[74-75]:以甲苯为主原料,将甲苯与甲基磺酰氯或甲基磺酸酐混合发生付克反应制得对甲磺酰基甲苯。

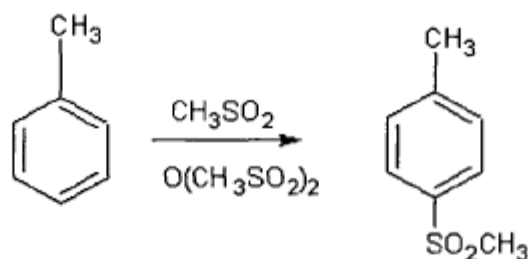


图 3.2-1 路线一

路线二^[76-77]：以对甲苯磺酰氯为原料，将对甲苯磺酰氯和亚硫酸钠混合，在碳酸氢钠的水溶液中反应，得到对磺酸钠甲苯，然后采用氯乙酸钠作为烷基化剂，得到对甲磺酰基甲苯。

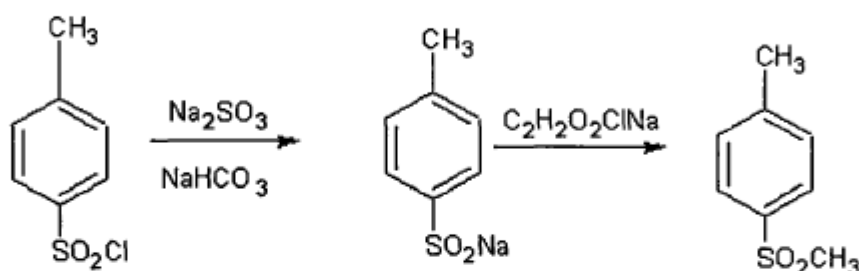


图 3.2-2 路线二

路线三^[77-78]：以对氯甲苯为原料，在甲醇溶液中和二硫乙醇或者乙硫醇高温反应，得到对甲基硫酚，然后与硫酸二甲酯在碱性条件下反应得到对甲硫基甲苯；再通过氧化得到对磺酰基甲苯。

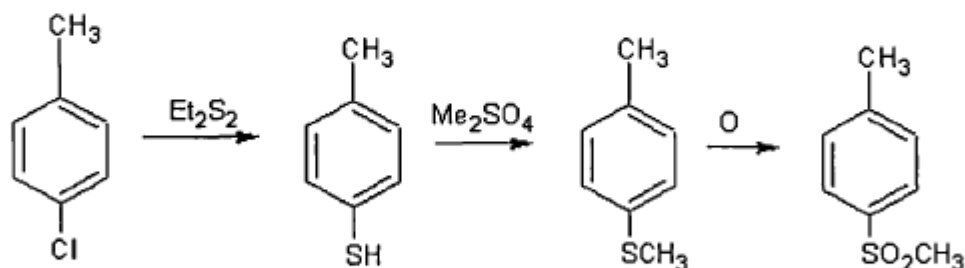


图 3.2-3 路线三

上述路线中，路线一反应步骤少，条件温和，缺点是第一步甲基化反应中用到的甲基磺酰氯为剧毒物品，不适合实验操作；路线三步骤多，原料中硫醇有强烈的蒜气味，明显的毒性、爆炸性，这给试验操作带来很大的危险性，而且此反应需要在 600℃ 的高温下进行，实验室条件难以达到；而路线二步骤少，反应容易控制，原料易得，生产成本低，能达到清洁生产，因此选择路线二进行实验。

3.3 实验部分

3.3.1 实验步骤

1) 还原

在装有温度计和搅拌器的 1 L 四口烧瓶中, 加入 300 mL 水, 92.4 g (1.1 mol) NaHCO_3 和 69.3 g (0.55 mol) Na_2SO_3 。开动搅拌及调温电热套加热, 20 min 均速升温至 75-80℃, 待烧瓶中固体完全溶解, 再将 95.3 g (0.5 mol) 对甲苯磺酰氯在 2h 内分 5 次加入(40 g, 20 g, 20 g, 10 g, 5.3 g), 控制温度在 75-80 ℃之间, 反应液 pH 值保持在 7.5-8.0 之间。保温搅拌 2h。

2) 磺酰化

然后加入 87.375 g (0.75 mol) 氯乙酸钠, 并将温度升至 103-106℃, 混合物在回流下搅拌反应 18h, 然后趁热将反应物倒入 500 mL 烧杯中之后冷却, 用浓盐酸酸化(玻璃棒蘸取测 pH 值至中性), 后将混合物倒出, 自然冷却抽滤后得粗品。将粗品用水醇双溶剂(体积比为 1: 1)重结晶。后进行自然冷却, 抽滤, 水洗。在 50℃下烘干得雪花片状固体结晶, 后称重计算收率。

重结晶方法^[79]: 在 1 L 的三口烧瓶中加入约 300 mL 混合溶液, 后加粗品至微沸。加热搅拌(回流)。

3.3.2 产品与表征

本实验制得的产品对甲苯磺酰基甲苯为雪花片状固体结晶, 最终收率为 92%, 经液相色谱分析, 纯度达 96%以上, 说明反应选择性很好。对甲苯磺酰基甲苯易溶于甲醇、乙醇、DMF、丙酮、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯等有机溶剂, 在乙醚、正己烷、石油醚等极性弱的溶剂中溶解度很小, 不溶于水, 最终选用水、乙醇双溶剂进行重结晶。

a. 经数显熔点仪测定其熔点为 85-87℃, 与文献值 86-88℃相符^[80]。

b. 红外图谱(KBr 压片)(见图 3.3-1)主要特征吸收峰峰归属: 查阅文献^[81]在 1300.77 cm^{-1} 及 1147.65 cm^{-1} 处的吸收峰是甲磺酰基的伸缩振动峰。

c. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ (见图 3.3-2): δ 7.8398, 7.8192(s, 2H, Ph-H); δ 7.3776,

7.3574(s, 2H, Ph-H); δ 3.0349(s, 3H, $\text{SO}_2\text{CH}_3\text{-H}$); δ 2.4570(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-H}$)。

表征结论：产品的熔点、红外特征峰、核磁共振的 H 的偶合常数和峰面积比与对甲苯磺酰基甲苯相符，因此可断定产品正确。

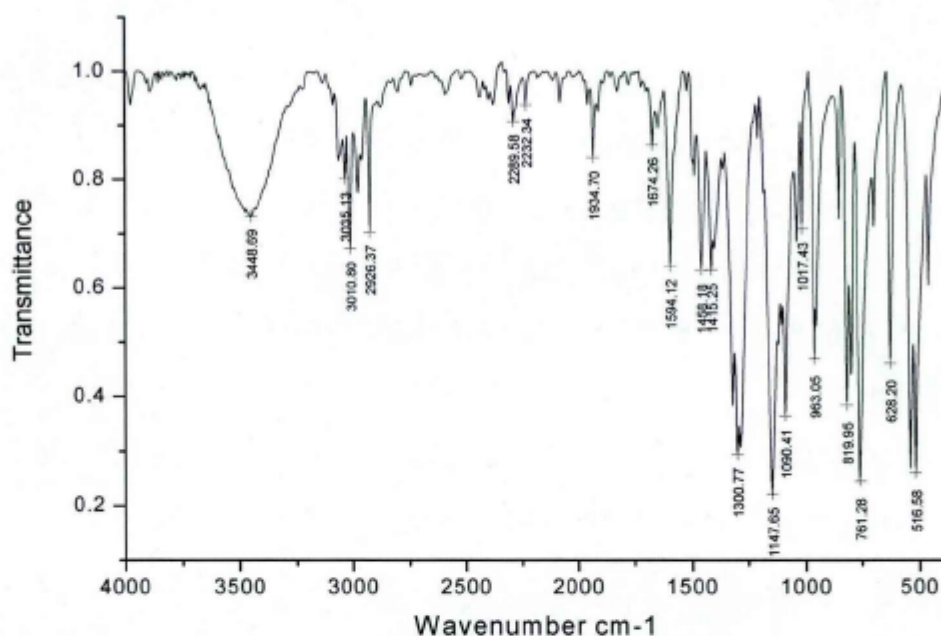


图 3.3-1 对甲苯磺酰基甲苯的红外图谱

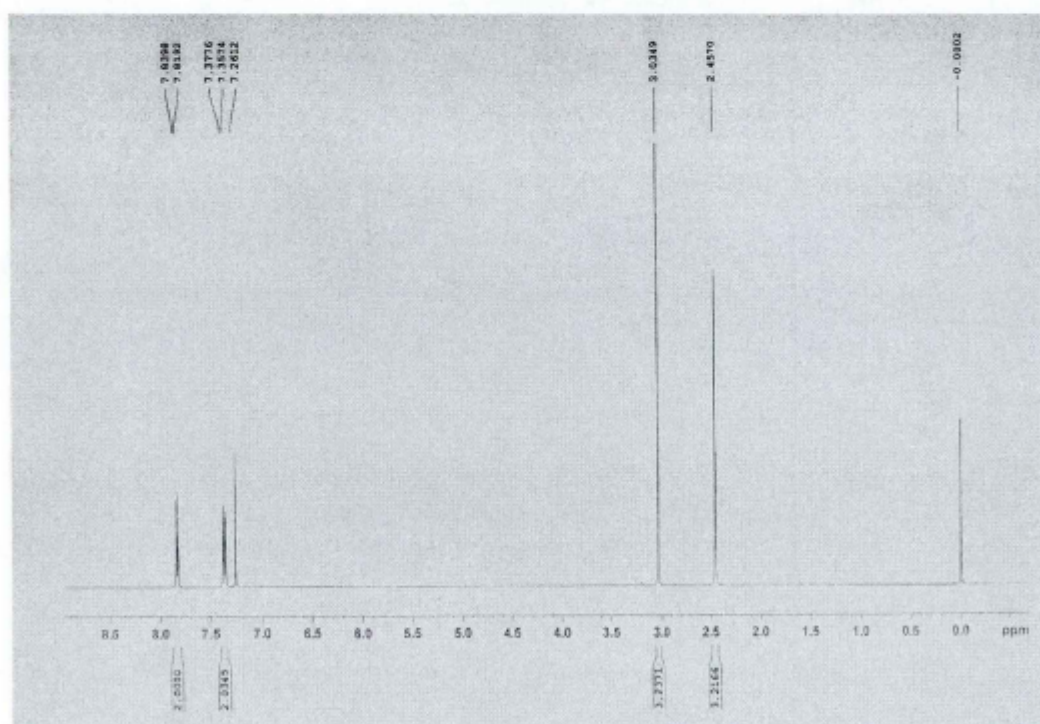


图 3.3-2 对甲苯磺酰基甲苯的 ¹H NMR (400 MHz) 谱图

3.4 反应影响因素讨论

3.4.1 亚硫酸钠与氯乙酸钠用量问题

在对甲苯磺酰氯的还原过程中，使用的亚硫酸钠由于贮运放置过程中极易被空气氧化成硫酸钠，失去还原能力，故反应过程中亚硫酸钠往往需要过量。固定其他反应条件，只改变加入的亚硫酸钠的量，考察其对对甲苯磺酰基甲苯收率的影响（见表 3.4-1）。

表 3.4-1 亚硫酸钠用量对收率的影响

实验序号	配比	收率
1	1	87%
2	1.1	91%
3	1.2	90%
4	1.4	89%
5	1.5	88%

注：配比 = $n(\text{亚硫酸钠}) : n(\text{对甲苯磺酰氯})$

从表中可以看出，随着亚硫酸钠用量的增加，收率会增加，但当亚硫酸钠与对甲苯磺酰氯摩尔比大于 1.1 时，反应的收率有所降低，因此从充分利用资源，降低成本的角度出发，本文确定亚硫酸钠与对甲苯磺酰氯的摩尔比为 1.1。

为了确定在反应过程中氯乙酸钠的用量，固定其他反应条件，做了如下的对比试验：

表 3.4-2 氯乙酸钠用量对收率的影响

实验序号	配比	收率
1	1	80%
2	1.4	86%
3	1.5	91%
4	1.6	90%
5	1.8	87%

注：配比 = $n(\text{氯乙酸钠}) : n(\text{对甲苯磺酰氯})$

从表中可以看出，氯乙酸钠与对甲苯磺酰氯摩尔比为 1.5 时，反应收率最高，

从经济性的角度出发, 选择此比例进行实验是合适的。

3.4.2 还原反应 pH 值的控制

为了确定反应液的 pH 值对对甲苯磺酰基甲苯收率的影响, 固定其他反应条件, 做了如下的对比试验:

表 3.4-3 pH 值对收率的影响

实验序号	pH 值	收率
1	7	80%
2	7.5	85%
3	8	89%
4	8.5	87%

还原反应必须在弱碱性介质中进行, 因为反应液的 pH 值过低会引起亚硫酸钠酸化放出二氧化硫, 而过高的 pH 值会造成对甲苯磺酰氯的水解。实验中以 pH 值为 7.5-8 为宜。

3.4.3 还原温度的确定

对甲苯磺酰氯是比较活泼的物质, 反应液温度过高, 利于对甲苯磺酰氯水解成对甲苯磺酸; 同时也利于副产物甲苯基砒的生成。温度过低, 还原速度慢、反应时间长, 不利反应进行。固定其他反应条件, 只改变还原反应的温度, 做了如下的对比试验 (见表 3.4-4), 通过实验发现反应温度在 75℃左右, 产品收率及反应速度均比较高。

表 3.4-4 还原温度对收率的影响

实验序号	温度/℃	收率
1	60	73%
2	70	80%
3	75	89%
4	80	87%
5	85	80%

3.4.4 结论

由以上反应因素的讨论结果,我们确定了最佳的反应条件:还原反应温度在75℃左右,还原反应 pH 值为 7.5-8 为宜, $n(\text{亚硫酸钠}):n(\text{对甲苯磺酰氯})=1.1:1$, $n(\text{氯乙酸钠}):n(\text{对甲苯磺酰氯})=1.5:1$ 。在最佳反应条件下,我们进行了还原磺酰化的重复试验,最终收率可达 92%,达到了理想效果。

3.5 磺酰化反应机理

由于对甲苯磺酸钠中硫原子周围富集电子,带有很强的给电子亲核效应,将会进攻氯代乙酸亚甲基中的碳原子,随即氯原子将会同时脱离亚甲基碳原子,此过程为典型的 S_N2 反应。在碱性环境下,羧基中的氧负离子由于亲核性极强,将进攻邻近的羰基碳原子,随即进行脱羧反应,形成亚甲基负离子,亚甲基负离子由于较强的碱性和水发生反应,生成甲基。图示如下:

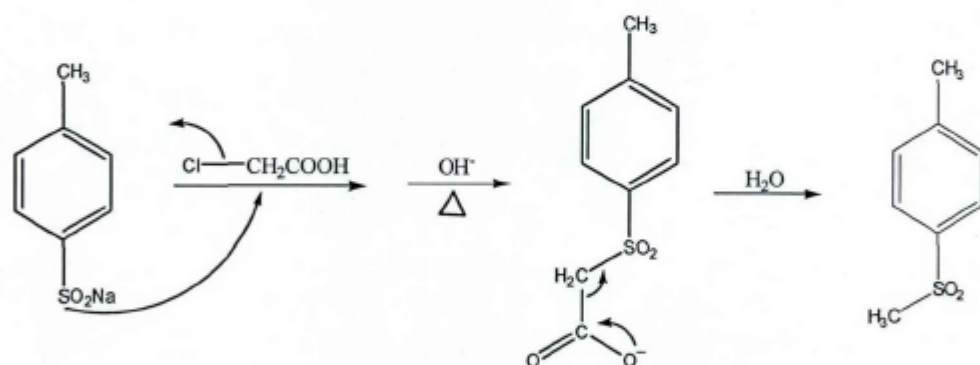


图 3.5 磺酰化反应机理

3.6 本章小结

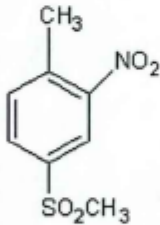
本章概述了对甲磺酰基甲苯的一些常用名称及物化性质,在阅读大量参考文献的基础上,提出了三条合成对甲磺酰基甲苯的可行性路线,并通过探索性实验及理论分析,优选了其中最适宜的工艺路线。以对甲苯磺酰氯为起始原料,通过反应影响因素的讨论,确定了反应最佳工艺条件:以亚硫酸钠为还原剂,氯乙酸钠为磺酰化试剂,控制还原反应温度在 75℃左右,还原反应 pH 值为 7.5-8 为宜,

$n(\text{亚硫酸钠}):n(\text{对甲苯磺酰氯})=1.1:1$, $n(\text{氯乙酸钠}):n(\text{对甲苯磺酰氯})=1.5:1$, 最终粗品用水醇双溶剂进行重结晶, 在最佳反应条件下, 我们进行了还原磺酰化的重复性试验, 收率可达 92%。通过红外及核磁等的物相分析, 确定了最终产品及其纯度, 最后进行了磺酰化反应机理的探讨。

第四章 中间体 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的合成

4.1 引言

4.1.1 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的物化性质

常用中文名称:	2-硝基-4-甲磺酰基甲苯; 2-硝基-4-甲磺甲苯; 邻硝基对甲磺基甲苯
常用英文名称:	2-Nitro-4-methylsulfonyltoluene; 4-Methy-2-Nitrosulfonyl Toluene; 2-Nitro-4-methylsulf
CAS 号:	1671-49-4
分子式:	$C_8H_9NO_4S$
分子量:	215.23
性质:	白色晶体
用途:	用作医药、染料中间体。
结构式:	

4.1.2 硝化理论

硝化反应是最普遍和最早的有机反应之一。早在 1834 年,就有人用硝化的方法将苯硝化为硝基苯。自 1842 年发现可以将硝基苯还原为苯胺以后,硝化反应在有机化学工业上的应用和研究就开始发展起来了。不同的硝化对象,往往需要采用不同的硝化方法。相同的硝化对象,如果采用不同的硝化方法,则常常得到不同的产物组成。因此硝化剂的选择是硝化反应必须考虑的^[82]。

常用的硝化剂有以下几种:

1) 硝酸

硝酸具有两性的特征，它既是酸，又是碱。硝酸对强质子酸和硫酸等起碱的作用，对水、乙酸则起酸的作用。当硝酸起碱的作用时，硝化能力就增强；反之，如果起酸的作用时，硝化能力就减弱。在用硝酸进行的硝化反应中，硝酸的浓度起着重要的作用。硝酸中含水量愈少，硝化反应进行得就愈好，伴随着的氧化副反应也就愈少。因此芳香族化合物一般用浓硝酸硝化。芳香族化合物用浓硝酸硝化时，反应生成的水能使硝酸稀释，这会促进氧化副反应的进行。因此必须使用过量的硝酸。

2) 混酸

混酸是硝酸与硫酸的混合物。早在 1846 年首先使用混酸作为硝化剂的是穆斯普拉特(MusPratts)。硫酸和硝酸相混合时，硫酸起酸的作用，硝酸起碱的作用。混酸是最常用的有效硝化剂，因为用混酸硝化能克服单用浓硝酸硝化的部分缺点，所以在工业上广泛应用。其优点是：

(A)混酸比硝酸会产生更多的硝基正离子，所以混酸的硝化能力强、反应速度快、副反应少、产率高。

(B)混酸中的硝酸用量接近理论量，硝酸几乎可全部被利用。

(C)硫酸由于比热大，能吸收硝化反应中放出的热量，可以避免硝化的局部过热现象，使反应温度容易控制。

(D)浓硫酸能溶解多数有机物，因此增加了有机物与硝酸的相互接触，使硝化易于进行。

(E)混酸对铁不起腐蚀作用，因而可使用碳钢或铸铁设备作反应器。

3) 硝酸与乙酸酐的混合硝化剂

奥顿(Orton)于 1902 年首先使用硝酸和乙酸酐的混合物作为硝化剂。这是仅次于硝酸和混酸常用的重要硝化剂，其特点是反应较缓和，适用于易被氧化和易为混酸所分解的硝化反应。它广泛地用于芳烃、杂环化合物、不饱和烃化合物、胺、醇以及脎等的硝化。

4) 氮氧化物

氮的氧化物除了 N_2O 以外，都可以作为硝化剂，如三氧化二氮(N_2O_3)，四氧化二氮(N_2O_4)及五氧化二氮(N_2O_5)。这些氮的氧化物在一定条件下都可以和烯烃进行加成反应。

5) 有机硝酸酯

单独的有机硝酸酯没有硝化能力，但在质子酸或碱存在的条件下，可以用有机硝酸酯硝化不同的有机物。用有机硝酸酯硝化时，可以使反应在完全无水的介质中进行。这种硝化反应可分别在碱性介质中或酸性介质中进行。近期以来，在碱性介质中用硝酸酯对活性亚甲基化合物进行硝化的研究工作还是引入注意的，因为它可以用来硝化通常不能在酸性条件下进行硝化的化合物，如一些酮、腈、酰胺、甲酸酯、磺酰酯以及杂环化合物等。在碱性介质或酸性介质中通常用硝酸乙酯作硝化剂进行硝化。

6) 硝酸盐

硝酸盐作为硝化剂的组分被广泛应用，在硝化反应中可以作为硝化剂的主要组分提供硝基，也可以作为添加剂改善硝化剂的性能，或作为脱水剂提高硝化剂的硝化能力。

7) 其它硝化剂

如亚硫酸硝酸酯、多硝基烷、偕二硝胺等，除非特殊需要，一般并不常用。

根据文献报道，大多是用混酸硝化，一般情况下，如果是比较难硝化的物质，一般用发烟硝酸和硫酸的混合物；如果是一般难硝化的物质，一般用浓硝酸（wt.65%）和硫酸的混合物；如果是易硝化的物质，一般使用硝酸（wt.40%）和硫酸的混合物。

工业上硝化方法主要有以下几种：

1) 稀硝酸硝化法

由于稀硝酸是较弱的硝化剂，且又受到硝化过程中生成水的稀释，使其硝化能力更加降低，所以一般只用于活泼芳香族化合物的硝化，如某些酰化的芳胺、酚、对苯二酚的醚类等。烷烃较难硝化，在加热加压条件下亦可由稀硝酸进行硝化。

2) 浓硝酸硝化法

主要应用于芳烃化合物的硝化。由于反应中生成的水使硝酸浓度降低，故往往要用过量很多倍的硝酸，且硝酸浓度降低，不仅减缓硝化反应速度，而且使氧化反应显著增加。目前仅用于少数硝基化合物的制备。

3) 浓硫酸介质中的均相硝化法

当被硝化物或硝化产物在反应温度下是固态时,常常将被硝化物溶解于大量的浓硫酸中,然后加入硫酸和硝酸的混合物进行硝化,这种方法只需要使用过量很少的硝酸,一般产率较高,所以应用范围较广。

4) 非均相混酸硝化法

当被硝化物和硝化产物在反应温度下都是液态时,常常采用非均相混酸硝化的方法。通过剧烈的搅拌,有机相被分散到酸相中而完成硝化反应。这种硝化方法有很多优点,是目前工业上最常用、最重要的硝化方法。

5) 有机溶剂中的硝化法

为了防止被硝化物和硝化产物与硝化混合物发生反应或水解,硝化反应可以采用在有机溶剂中进行,硝化用的有机溶剂有冰醋酸、氯仿、四氯甲烷、二氯甲烷、硝基甲烷、苯等,其中常用的是二氯甲烷。

4.2 实验步骤

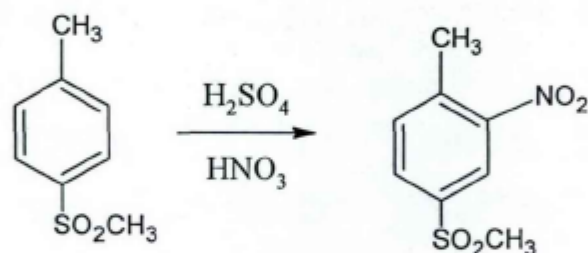


图 4.2 硝化反应化学反应方程式

将对甲磺酰基甲苯 (24 g) 加入 250 mL 四口烧瓶中,然后滴加 30 mL 98% 浓硫酸,冰浴冷却,在搅拌情况下滴加由浓硫酸和浓硝酸配成的混酸 (15.3 g 65% 的浓 HNO_3 和 12 mL 浓 H_2SO_4),滴速为 1 d/s,滴加过程中保持反应体系内的温度在 $0\sim 10^\circ\text{C}$ 之间,滴加完毕后,撤去冰浴,室温下搅拌 3h 后,往烧瓶中加入大量冰水,搅拌均匀后取出物料,过滤,水洗, 50°C 下烘干得到 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯。

4.3 产品与表征

制得的产品 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯为白色粉末状固体结晶,最终收率可达到 96.2%以上,经液相色谱分析,纯度达 97%,说明反应选择性很好。不溶于水、

甲醇、乙醇，难溶于石油醚、乙醚、正己烷等极性弱的有机溶剂，易溶于氯仿、丙酮、DMF、二氯甲烷、乙酸乙酯等有机溶剂。

- a. 经数显熔点仪测定其熔点为 118-121℃，与化工引擎中报道的相符。
- b. 红外图谱(KBr 压片) (见图 4.3-1) 主要特征吸收峰与仪器网检索到的谱图一致。
- c. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) (见图 4.3-2): δ 8.538, 8.077, 7.620(s, 3H, Ph-H); δ 3.114(s, 3H, SO₂CH₃-H); δ 2.718(s, 3H, CH₃-H)。

表征结论：产品的熔点、红外特征峰、核磁共振的 H 的偶合常数和峰面积比都与 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯相符，因此可断定产品正确。

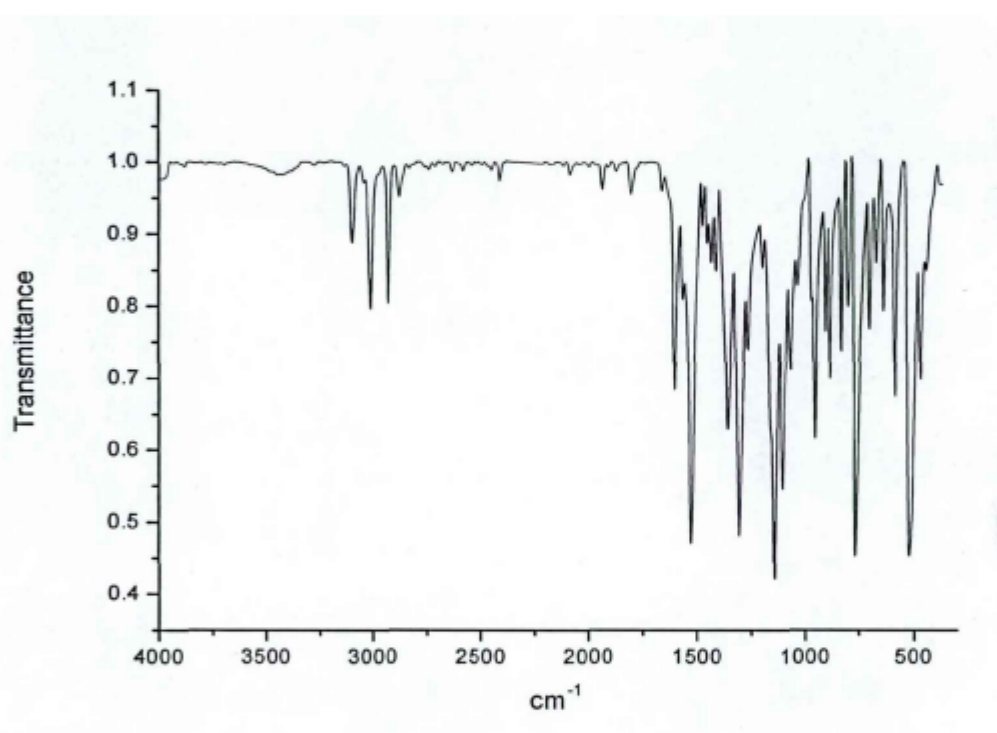
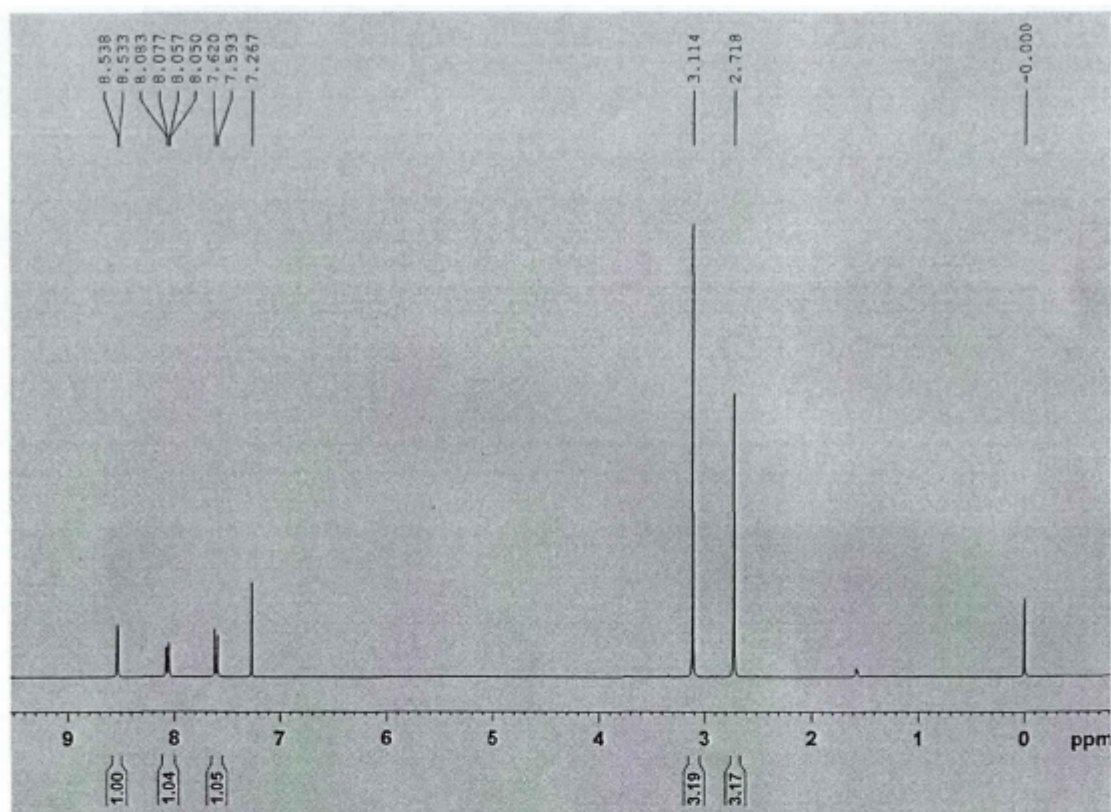


图 4.3-1 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的红外图谱


 图 4.3-2 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的 ^1H NMR (300 MHz) 谱图

4.4 反应影响因素的讨论

4.4.1 硝酸及硫酸的用量选择

硝化反应虽然是个经典反应,但具体到不同化合物的硝化,其硝化条件也略有不同。在其它反应条件固定的前提下,考察了硝酸与对甲磺酰基甲苯的配比对反应收率的影响(见表 4.4-1)。

表 4.4-1 硝酸用量对收率的影响

实验编号	配比	反应收率
1	1	85%
2	1.1	88%
3	1.125	96%
4	1.2	95%
5	1.25	96%

注：配比= $n(\text{硝酸}):n(\text{对甲磺酰基甲苯})$

由上表可以看出，对本硝化反应来说，硝酸的用量为(硝酸:对甲磺酰基甲苯=1.125:1, 摩尔比)为宜，硝酸量大了浪费严重，硝酸量小了反应不完全，原料转化率不高。

在本实验中，硫酸作为反应介质，硫酸的用量以对甲磺酰基甲苯重量的 2.3 倍为宜，用量低则反应体系粘稠，至使传质困难、反应不完全，用量高则浪费严重。

固定其它的反应条件，考察混酸的比对反应收率的影响，如下表。

表 4.4-2 混酸的比对收率的影响

实验编号	配比	反应收率
1	1	76%
2	1.2	87%
3	1.3	90%
4	1.35	96%
5	1.4	95.7%

注：配比= $n(\text{浓硫酸}):n(\text{浓硝酸})$

由上表可以看出， $n(\text{浓硫酸}):n(\text{浓硝酸})$ 增加，反应的收率增加，但当摩尔比增加到 1.35 时，反应的收率达到了极限，从反应的收率跟反应试剂的合理利用上，最后选择摩尔比 1.35 为最佳的反应条件。

4.4.2 硝化用硫酸浓度的选择

硫酸的作用：(1)为反应体系提供质子源；(2)对原料及产品产生溶解作用；(3)为硝酸分解后，反应中真正的亲电硝化试剂 NO_2^+ 提供催化和活化作用。固定其他反应条件，考察了硫酸浓度对收率的影响（见表 4.4-3）。

表 4.4-3 硝化用硫酸浓度对收率的影响

实验编号	硫酸浓度/%	硝酸浓度/%	反应收率/%
1	85	65.0	86
2	90	65.0	90
3	92	65.0	95
4	95	65.0	96
5	98	65.0	96

由表可以看出,随着硫酸浓度的增大,反应收率呈上升的趋势,而且当硫酸浓度低于 95%时,硝化反应所需的温度需提高,且硫酸浓度越低所需温度越高,考虑以上因素,最终选用市售的浓硫酸进行硝化,无需再进行稀释。

4.4.3 滴加混酸时反应温度的选择

在各反应物的配比及硫酸、硝酸的浓度不变的情况下,考察了滴加混酸时反应温度对硝化反应收率的影响试验,如下图所示。

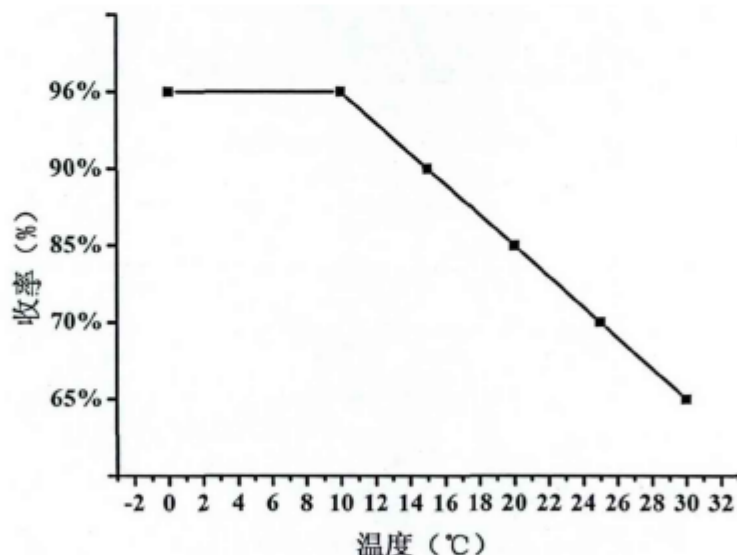


图 4.4-3 滴加混酸时反应温度对收率的影响

高温不利于反应的进行,由上图可以看出,随着温度的升高,反应的收率呈急剧下降的趋势。在实验室本身条件的限制下,在反应条件为 10°C时,不能准确控制,只能在冰盐浴的条件下,控制其在 0~10°C之间。

4.4.4 硝化反应时间的选择

硝化反应温度的影响：(1)硝化活性随温度的升高而增强。(2)温度还影响着硝异构体的分布。一般来说，随着温度的升高，硝化剂的活性增大，则其间位选择性降低。(3)不同的反应物对硝化反应的最低温度要求亦不同。滴加混酸时，保持反应体系内的温度在 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ 之间；后进行硝化反应时保持体系在室温下进行反应，考察了硝化反应的时间对目标产物收率的影响(保持其它反应条件不变)，如下图所示。

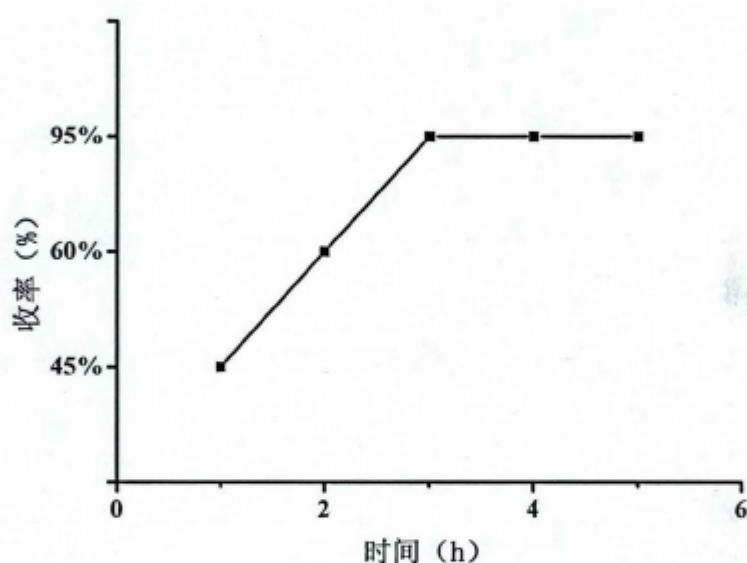


图 4.4-4 硝化反应的时间对收率的影响

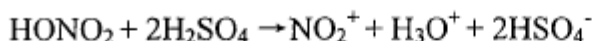
由上图可以看出，硝化反应 3 h 后，反应收率已达最高，继续搅拌反应，收率无提高，从节约能源的方面考虑，最终选择 3 h 为反应时间。

4.4.5 结论

由以上反应因素的讨论结果，我们确定了最佳的反应条件：硫酸作为反应介质时，用量以对甲磺酰基甲苯重量的 2.3 倍为宜，硝化反应温度控制在 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ 之间，硝化反应时间为 3 h，混酸的配比 $n(\text{浓硫酸}):n(\text{浓硝酸})=1.35:1$ ， $n(\text{硝酸}):n(\text{对甲磺酰基甲苯})=1.125:1$ 。在最佳反应条件下，进行了硝化的重复性试验，最终收率可达 96.2% 以上，达到了理想效果。

4.5 硝化反应机理的探讨

此硝化反应的反应机理是芳环上的亲电取代反应。亲电硝化试剂是 NO_2^+



硫酸的加入，使反应往有利于 NO_2^+ 的生成的正反应方向进行。 NO_2^+ 属于活性很强的亲电试剂，它能进攻苯环上的碳，结合生成带正电的络合物，带正电荷的芳环碳正离子失去一个质子而得到目标产物。

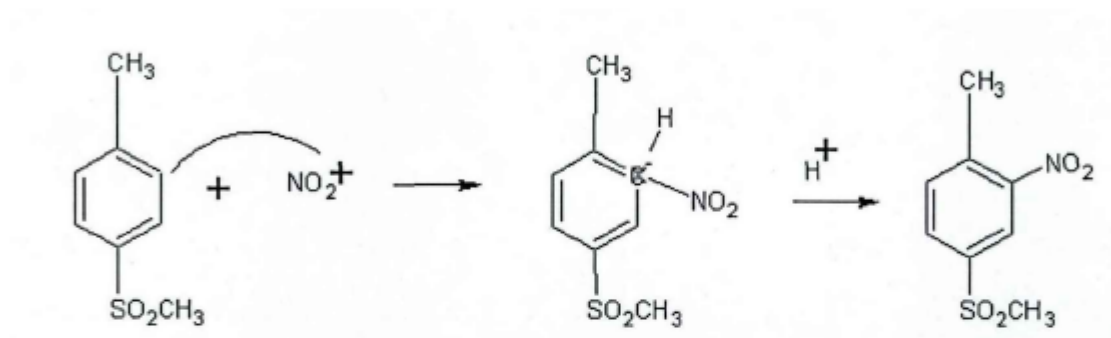


图 4.5 硝化反应机理

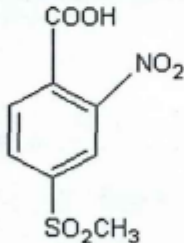
4.6 本章小结

本章概述了 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的一些常用名称及物化性质，在阅读大量参考文献的基础上，介绍了硝化理论，确定了混酸的硝化方法，并通过探索性实验及理论分析，选择了最适宜的工艺路线。以对甲磺酰基甲苯为起始原料，通过反应影响因素的讨论，确定了反应最佳工艺条件：硫酸作为反应介质时，用量以对甲磺酰基甲苯重量的 2.3 倍为宜，滴加混酸时反应温度控制在 $0\sim 10^\circ\text{C}$ 之间，硝化反应时间为 3 h，混酸的配比 $n(\text{浓硫酸}):n(\text{浓硝酸})=1.35:1$ ， $n(\text{硝酸}):n(\text{对甲磺酰基甲苯})=1.125:1$ 。在最佳反应条件下，进行了硝化的重复性试验，最终收率可达 96.2% 以上，通过红外及核磁等的物相分析，确定了最终产品及其纯度，最后进行了硝化反应机理的探讨。

第五章 中间体 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的合成

5.1 引言

5.1.1 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的物化性质

常用中文名称:	2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸; 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸; 邻硝基对甲磺基苯甲酸
常用英文名称:	2-Nitro-4-methylsulfonylbenzoic acid; O-Nitro-P-Methylsulfonyl Benzoic Acid; 4-methylsulphonyl-2-nitrobenzoic acid
CAS 号:	110964-79-9
分子式:	$C_8H_7NO_6S$
分子量:	245.21
密度:	1.576
性状:	纯品为白色或淡黄色结晶粉末。
结构式:	

5.1.2 背景介绍

2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸是一种重要的化学原料, 广泛应用于农药、医药、染料等。尤其在农药方面, 是合成甲基磺草酮的重要中间体, 它的合成工艺研究具有广阔的前景。

5.1.3 氧化反应介绍

在精细有机化工生产中, 氧化是一类重要的反应过程。根据反应条件不同可

分为化学试剂氧化法、催化氧化法和相转移催化氧化法等。

1、化学试剂氧化法

其主要优点是，低温反应，容易控制，操作简便，方法成熟，其主要缺点是化学氧化剂价格较贵，三废处理量大。只要选择适宜的氧化剂就可以得到良好的结果。由于化学氧化剂的高度选择性，它不仅能用于芳酸和醌类的制备，还可用于芳醇、芳醛、芳酮和羟基化合物的制备，尤其是对于产量小、价格高的精细化工产品的氧化有着广泛的应用。可用于合成 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的化学氧化法主要有以下几种方法：

1) 重铬酸钠氧化法

该方法主要用于将芳环侧链的甲基氧化成羧基，通常在各种浓度的硫酸中使用。可采用高锰酸钾或硫酸锰作为催化剂，提高重铬酸钠氧化法的产率。操作方法：将 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯、水、催化剂高锰酸钾、浓硫酸加入到反应瓶中，在一定温度下滴加重铬酸钠的水溶液，并反应数小时。然后将反应液倒入冰水，静置一段时间后过滤，滤出的固体用稀氢氧化钠溶液溶解后趁热过滤，滤液用盐酸调至酸性，过滤，得到橙色固体，烘干后得到产品。收率 88%，产品纯度 99%。该方法操作简单安全，收率高，质量好，反应条件较温和，设备投资少。但重铬酸盐价格较贵，生产过程中产生大量含硫酸和含铬废液，目前废液尚无较好的处理方法，存在严重的环境污染问题。因此此种氧化法将逐渐被其他氧化法所代替。

2) 高锰酸钾氧化法

高锰酸钾是广泛使用的氧化甲基成酸的氧化剂，主要用于芳环或芳环侧链氧化成羧基；在酸性、中性、碱性介质中均具有氧化作用，尤其是在酸性条件下氧化能力最强，但在酸性条件下其自身分解速度很高，很难达到较好的氧化效果，因此在生产中一般采用中性条件下进行，氧化能力适中，既可有效控制其自身的分解，又可达到较高的氧化性能。主要缺点是：高锰酸钾用量大，价格高，生产成本较高；反应过程中产生大量的副产物二氧化锰，且颗粒细，过滤困难，生产环境恶劣。

3) 次氯酸钠氧化法

次氯酸钠是一种氧化性较弱的氧化剂，要在催化剂存在下进行氧化反应，尤其是在相转移催化剂存在下。一般采用四丁基溴化铵-氯化钨做催化剂，反应条

件温和,氧化能力可调节,催化剂和有机溶剂可回收再用,收率较高。该方法使用昂贵的钨盐,成本较高。

4) 硝酸氧化法

硝酸是一种常用的氧化剂,优点是价廉,对于某些氧化反应选择性好、收率高、工艺简单。为了便于精制氧化产物,要求被氧化原料基本上单程完全转化,而且氧化不足的中间产物也尽可能地少。这就要求使用大过量的空气,并使用高活性的五氧化二钒做主催化剂,至于助催化剂则是多种多样的。该方法不存在重金属盐的污染,反应副产物是一氧化氮气体,反应液中无残渣,分离提纯氧化产物较为容易。缺点是,若采用高浓度的硝酸,氧化反应较激烈,反应的选择性不高,易产生副反应,且随硝酸浓度增大而加剧,并有大量 NO_x 生成,使反应体系压力过大而不安全,也易造成空气污染;若采用稀硝酸,可防止硝化副反应,但对设备的腐蚀严重。

5) 其它氧化剂

甲基氧化也有采用氧化硒的报导,常用乙酸、乙酸酐、乙醇、水、二氧六环、苯等作溶剂,使用有机溶剂时,微量水的存在往往加速反应的进行。因此,真正的氧化剂可能是亚硒酸,其氧化选择性强,收率高,主要用于氧化活化的甲基、亚甲基成为羰基。但氧化硒价格太高,无法真正应用于工业生产中。双氧水由于不够稳定,只能在低温下使用,用于 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的氧化,转化率和收率极低,没有实用价值。

2、液相氧(空)气氧化法

20 世纪 80 年代兴起的方法,它以低级脂肪酸为溶剂,过渡金属化合物和溴化物为催化剂,由空气或氧气氧化烷基芳香烃制取芳香族羧酸。主要优点是:不消耗价格较贵的化学氧化剂;反应选择性好;不产生废气、废液,利于环境保护。主要缺点是:氧化能力有限,转化率相对较低,后处理操作复杂;反应液是酸性的,氧化反应器需要用优良的耐腐蚀材料;一般需要加压操作,以增加氧在液相中的溶解度,从而提高反应速度、缩短反应时间,并减少尾气中有机物的夹带损失;此外由于空气中氧的浓度不高,因此设备大,生产效率不高。采用采用氧气替代空气可大大提高生产效率。

3、相转移催化氧化法

相转移催化法(Phase transfer catalysis)是 20 世纪 60、70 年代兴起的一种有机合成新方法,近几年发展较快,国内外均有许多报道。通常所用的相转移催化剂是季铵盐氯化乙基三烷基铵。据报道工业级季铵盐氯化乙基三烷基铵是一种优良的相转移催化剂,不仅价格便宜,而且具有可回收、能循环使用和易于分离等特点。与传统的化学氧化剂氧化法相比,相转移催化氧化法虽然产率高,条件温和,反应选择性高,不足之处是催化剂的选择较繁琐,反应的后处理比较复杂,而且生产周期较长,对设备也有腐蚀作用。空气催化氧化法的优点是反应混合物中反应物和产品容易分离,收率不仅高,而且其纯度都在 95%以上。空气作为氧化剂对环境友好,是一种较好的工业化生产方法。

当今化学工业生产过程中的关键步骤是氧化反应过程,而氧化过程中又有约 90%以上是催化氧化反应过程。传统的化学催化法由于反应条件过于强烈,产生很多的副反应,使产物选择性和催化效率均较低,而且造成很高的能源消耗和大量资源的浪费。仿生催化是不同于传统化学催化和生物酶催化的非常规催化技术。它是基于生命体中酶的催化原理,通过用大环化合物模拟生物催化剂的某些活性基团或部位,设计合成出的具有生物催化剂某些功能的化学催化剂,并在生物酶用量的特定条件下模拟酶的催化过程,通过用简单的均相反应体系代替常规的多相催化反应体系,实现在温和的条件下,高活性、高选择性地催化氧气选择性氧化饱和烃,使之功能化的清洁化工生产技术。催化氧气液相氧化甲苯类绿色合成苯甲酸类的新方法,目前该方法已取得一定的进展,还有待进一步研究和探索。仿生催化氧化法近几年发展非常快,但目前尚无系统的理论指导,而且仿生催化在应用于烃类氧气氧化制备醇、醛、酮、酸过程中,表现出许多不同于常规催化过程的现象和问题,因此研究仿生催化技术及其理论不仅具有重要的学术价值,而且具有广阔的应用前景。

结论:对中小企业来说,由于化学氧化设备简单,投资少,操作方便,因此是较为理想的选择。在上述几种化学方法中,采用稀硝酸法较可取,三废相对好处理,其氧化介质为硫酸,可充分利用对甲磺酰基甲苯硝化成 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯的体系,从而减少废酸量。此外,空气(氧气)是个非常有前途的较为洁净的合成方法,建议相关厂家和研究单位尽早研究,如能在弱酸性体系中实现反应,则将能大大增加该方法的应用前景。

5.2 实验步骤

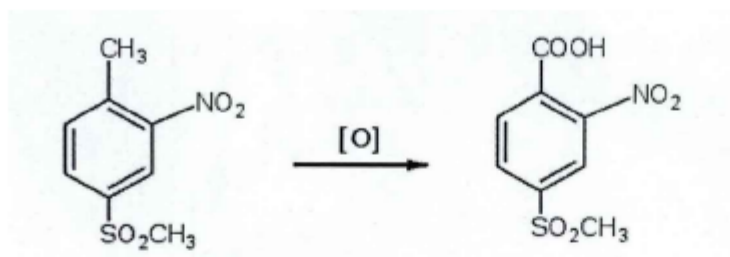


图 5.2 氧化反应化学反应方程式

将 0.1 mol(21.5 g)的 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯溶于约 70%的硫酸(130 mL 98%的浓硫酸, 50 mL 水)中, 后加入 1.0 g V_2O_5 , 缓慢滴加 60 g 浓硝酸, 滴加完毕, 常温搅拌反应 30 min, 后放入高压反应釜中搅拌反应(T:140~160℃)8h。反应完毕, 加水冷却, 抽滤得粗品。

纯化: 配制约 10%的 NaOH 溶液, 冷却至室温。在搅拌状态下加入粗品, 溶解后过滤, 得到的滤出液用 36%的盐酸酸化至强酸性, 析出, 过滤, 真空干燥, 得黄色结晶体。

注: V_2O_5 在使用前应在 500℃下进行活化。

5.3 产品与表征

制得的产品 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸为淡黄色固体结晶, 收率为 69%, 经液相色谱分析, 纯度达 94%, 说明反应选择性很好。微溶于水、氯仿, 易溶于丙酮, 不溶于甲苯、环己烷、石油醚、二氯甲烷, 与醇类发生酯化反应。

- a. 经数显熔点仪测定其熔点为 205-206℃, 与文献值 204-206℃相符^[78]。
- b. 红外图谱(KBr 压片)(见图 5.3-1)主要特征吸收峰与仪器网检索到的谱图一致。
- c. HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz) (见图 5.3-2): δ 3.393 (s, 3H, SO_2CH_3 -H); δ 8.534, 8.343, 8.130 (s, 3H, Ph-H) ; δ 14.419 (s, 1H, COOH-H)。

(δ 2.503 处的小杂峰为溶剂峰)

表征结论: 产品的熔点、红外特征峰、核磁共振的 H 的偶合常数和峰面积比都与 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸相符, 因此可断定产品正确。

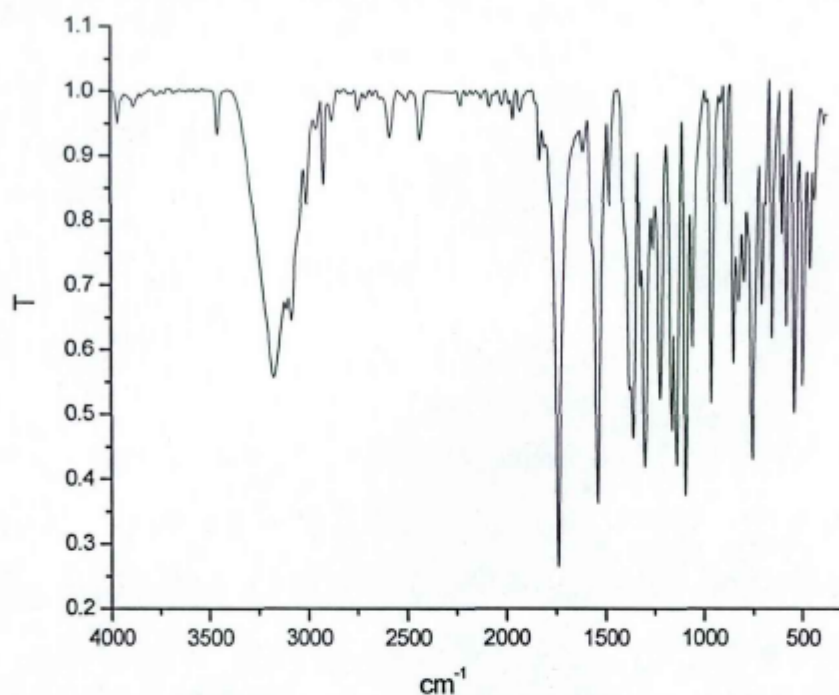


图 5.3-1 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的红外图谱

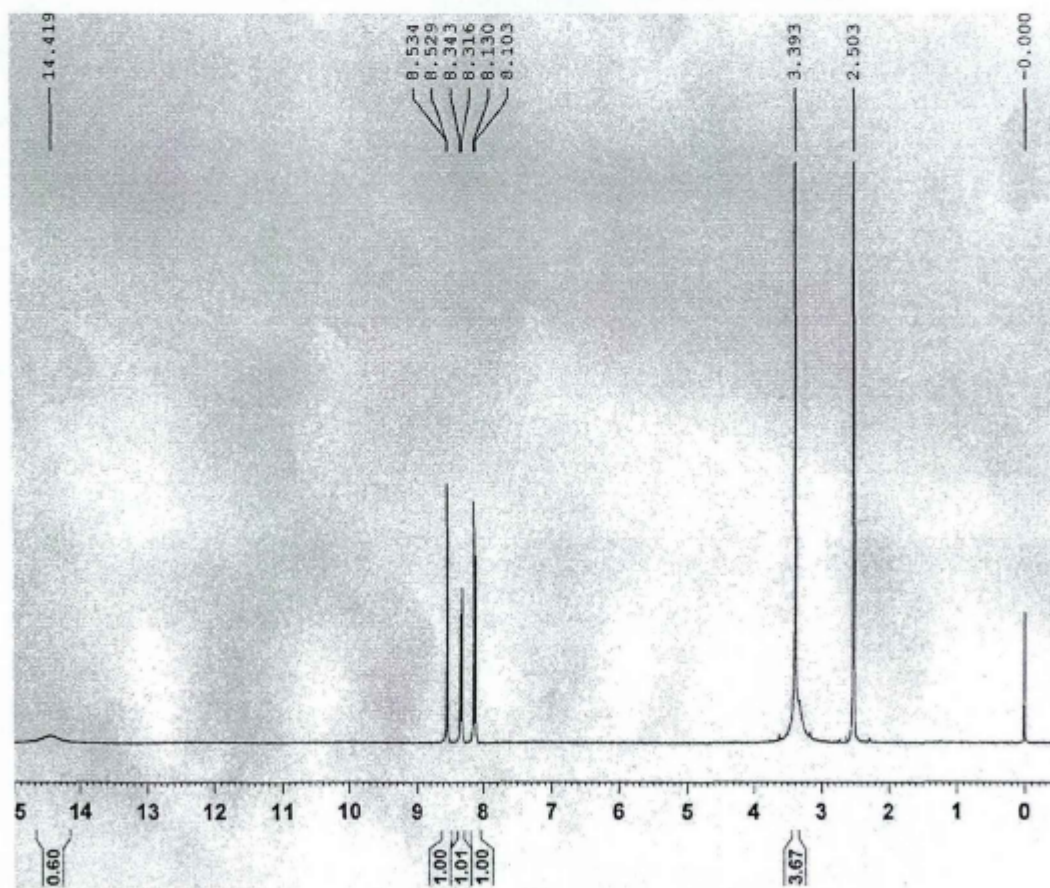


图 5.3-2 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的 ^1H NMR (300 MHz) 谱图

5.4 反应条件的选择

5.4.1 氧化催化剂投料量的选择

固定其他反应条件，考察了催化剂的用量对氧化反应收率的影响（见表 5.4-1）。

表 5.4-1 催化剂的投料量对收率的影响

实验编号	配比	反应时间/h	产品含量/%	收率/%
1	0.011	21	39.2	13.5
2	0.033	23	84.9	60.4
3	0.055	9.5	93.5	68.2
4	0.11	9	94.0	68.5

注：配比 = $n(\text{催化剂}):n(\text{2-硝基-4-甲磺酰基甲苯})$

由表可看出， $n(\text{催化剂}):n(\text{2-硝基-4-甲磺酰基甲苯})=0.055:1$ 时反应条件为最佳。催化剂的使用量较少时反应时间过长，且产品含量和收率均较低；催化剂用量多于 0.055 时，对反应的收率和产品含量无明显影响。综合考虑，选择催化剂用量为 $n(\text{催化剂}):n(\text{2-硝基-4-甲磺酰基甲苯})=0.055:1$ 时反应条件为最佳。

5.4.2 氧化反应温度的选择

固定其他反应条件，考察了氧化反应温度对收率影响的对比试验（见表 5.4-2）。

表 5.4-2 氧化反应的温度对收率的影响

实验编号	反应温度/℃	产品含量/%	收率/%
1	120	84.9	60.4
2	140	93.0	68.5
3	150	90.0	68.2
4	160	91.0	67.0

由表可看出，温度的增加有利于反应的进行，但温度超过 140℃ 后，导致产品收率略微降低。主要原因在于，温度太高时，硝酸会分解为氮的氧化物，降低了氧化能力。但由于反应放热进行，温度控制不稳，故反应过程中控制温度在 140℃~160℃ 之间即可。

5.4.3 氧化剂浓度的选择

固定硫酸的浓度及其他反应条件，考察硝酸的浓度对反应收率的影响（见表 5.4-3）。

表 5.4-3 氧化剂的浓度对收率的影响

实验编号	硝酸浓度/%	反应收率/%
1	35	40.2
2	40	48.6
3	50	57.4
4	65	66.8

由表可以看出，在 35%~65%的硝酸浓度范围内，产物的收率是呈现上升的趋势的；而且使用浓度高的硝酸进行反应时，还可以收集到浓度低的硝酸，打消了浓度高的硝酸在成本方面的顾虑，最终在本实验中选择了 65%的硝酸进行氧化反应。

5.4.4 结论

由以上反应因素的讨论结果，我们确定了最佳的反应条件：氧化反应过程中控制温度在 140℃~160℃之间，氧化剂硝酸的浓度是 65%，催化剂的用量 $n(\text{催化剂}):n(2\text{-硝基-4-甲磺酰基甲苯})=0.055:1$ 。在最佳反应条件下，进行了氧化的重复性试验，最终收率达到了 69%，达到了理想效果。

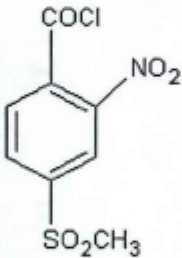
5.5 本章小结

本章概述了 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的一些常用名称及物化性质，在阅读大量参考文献的基础上，介绍了氧化理论，确定了硝酸的氧化方法，并通过探索性实验及理论分析，选择了最适宜的工艺路线。以 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯为起始原料，通过反应影响因素的讨论，确定了反应最佳工艺条件：氧化反应过程中控制温度在 140℃~160℃之间，氧化剂硝酸的浓度是 65%，催化剂的用量 $n(\text{催化剂}):n(2\text{-硝基-4-甲磺酰基甲苯})=0.055:1$ 。最后通过红外及核磁等的物相分析，确定了最终产品及其纯度。

第六章 甲基磺草酮的合成

6.1 引言

6.1.1 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯的物化性质

常用中文名称:	2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯; 2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯; 邻硝基对甲磺基苯甲酰氯
常用英文名称:	2-Nitro-4-methylsulfonylbenzoyl chloride; O-Nitro-P-Methylsulfonyl Benzoyl chloride; 4-methylsulphonyl-2-nitrobenzoyl chloride
分子式:	$C_8H_6NO_5ClS$
分子量:	263.66
性状:	纯品为淡黄色或浅棕色固体粉末。
结构式:	

6.1.2 氯化反应介绍

向有机物分子中引入卤素的反应称为卤化反应。因氯衍生物的制备最经济,所以氯化在工业上大量应用;溴化、碘化的应用较少;由于氟具有太高的活泼性,一般要用间接的方法来获得氟衍生物。卤化的目的为:制备卤素衍生物,它们是染料、农药、香料、药物的重要中间体(如氯苯、四氯苯酐等);某些精细化工产品中引入卤素,可改进性能,例如含氟氯嘧啶活性基的活性染料,具有优异的染色性能;铜酞菁分子中引入不同氯、溴原子,可制备不同黄光绿色调的颜料;有机物分子中引入卤素,由于分子极性增加,可通过卤素的转换制备合有其他取

代基的衍生物，如卤素置换成羟基、氨基、烷氧基等。

最广泛使用的卤化剂是卤素(氯、溴、碘)、盐酸和氧化剂(空气中的氧、次氯酸钠、氯酸钠等)、金属和非金属的卤化物(如三氯化铁、五氯化磷等)。其中二氯硫酰(SO_2Cl_2)是在芳香族化合物中引入氯的高活性反应剂，二氯硫酰、氯化硫、三氯化铝相混合为高氯化剂，也有用光气、卤胺(如 RNHCl)、卤酰胺(如 RSO_2NHCl)等。芳烃与卤素的反应，按反应条件不同，有取代卤化(核上取代、侧链取代)，加成卤化和卤素置换已有取代基(羟基、磺基、硝基、重氮基)等三种途径。本节讨论的是卤素置换羧羟基的反应。

羧羟基与卤化剂反应可制得酰卤衍生物。五氯化磷可将脂肪族或芳香族羧酸转化成酰氯，由于五氯化磷的置换能力极强，所以羧酸分子中不应含有羟基、醛基、酮基、烷氧基等敏感基团，以免发生氯的置换反应。三氯化磷的活性较小，仅适用于脂肪酸中羟基的置换。氯化亚砷也是制备酰氯的优良反应剂，反应生成的 HCl 、 SO_2 易与产物分离。氯化亚砷的活性并不大、但芳加入少量催化剂(如 DMF 、路易斯酸等)，则活性增大，本步实验就是采用氯化亚砷作为反应剂进行氯化反应的。

6.1.3 缩合反应介绍

缩合是精细有机合成中的一类重要单元反应，它包括的反应非常广泛，所以很难像磺化、卤化、烷基化等反应下一个确切的定义。缩合一般系指两个或两个以上分子通过生成新的碳—碳、碳—杂或杂—杂键，从而形成较大的单一分子的反应。在缩合反应过程中往往会脱去某一种简单分子，如 H_2O 、 HX 、 ROH 等。缩合反应能提供由简单有机物合成复杂有机物的许多合成方法，包括脂肪族、芳香族和杂环化合物，在香料、医药、农药、染料等许多精细化工生产中得到广泛应用。缩合反应的类型繁多，有下列分类方法：1)按参与缩合反应的分子异同；2)按缩合反应发生于分子内或分子间；3)按缩合反应产物是否成环；4)按缩合反应的历程；5)按缩合反应中脱去的小分子^[83]。

反应原理：溶解于溶剂中的 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯和 1,3-环己二酮，在低温下发生缩合反应，生成中间体烯醇酯。由于反应过程中有氯化氢生成，为促进反应向正进行，需加入碱性缚酸剂。烯醇酯在碱和催化剂的作用下发生重排反

应, 生成甲基磺草酮^[84]。

6.2 实验步骤

6.2.1 氯化反应

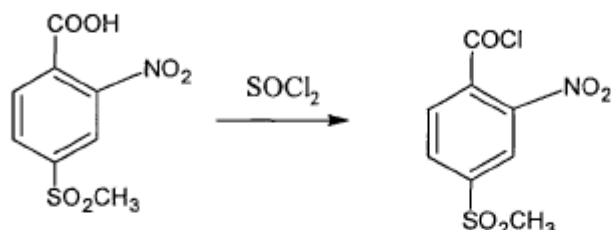


图 6.2-1 氯化反应化学反应方程式

将 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸 10 g 于 50 mL 氯化亚砷中（加入 DMF 作为催化剂）回流反应 4.5h, 脱溶后得到 2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯。由于合成的产物稳定性较差, 在后处理过程中易吸潮分解, 保存困难, 故氯化完成后的产物脱溶后不提纯直接用于 mesotrion 的合成, 并选择了适宜的催化剂, 获得了满意的收率。

6.2.2 缩合重排反应

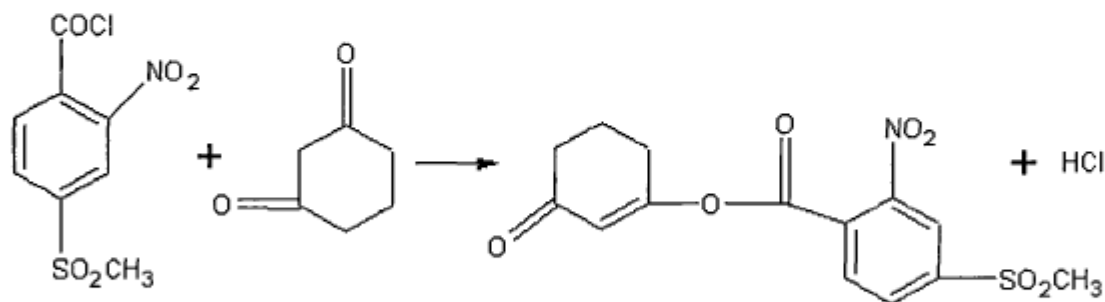


图 6.2-2 缩合反应化学反应方程式

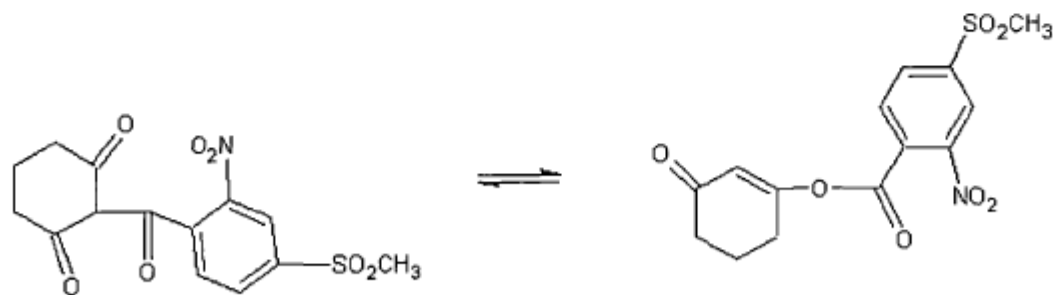


图 6.2-3 重排反应化学反应方程式

将一定量的 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯和过量的 1,3-环己二酮加入到四口烧瓶中,加入二氯乙烷(作为溶剂)搅拌将其溶解,加入三乙胺(作为缚酸剂),在冰浴冷却下发生缩合反应生成烯醇酯。缩合反应进行一定时间后(1h),加入乙腈(作为重排催化剂),升温(50℃),烯醇酯发生重排反应(1h),生成目的产物。

反应完毕后,将反应液冷却,用 2 mol/L 盐酸中和,分层后,水相可进行回收处理;取有机相,用饱和食盐水洗涤,分层,有机相用 5%碳酸钾溶液萃取,萃取液加入四口烧瓶中,加入一定量的乙醚作分散剂,用盐水冷却,搅拌,用 2 mol/L 盐酸调 pH=2~3,过滤,固体在 45℃下真空干燥,即得甲基磺草酮产品。

6.3 产品与表征

制得的产品 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯为淡黄色固体,收率为 92%。实验测定其难溶于水、甲醇、乙醇,易溶于丙酮、二氯甲烷,不溶于石油醚、环己烷,与氯仿生成油状物。重结晶可用的溶剂组合:水-乙醇,丙酮-石油醚,乙醚-氯仿。经数显熔点仪测定其熔点为 108-111℃,与文献值相符。

实验制得的产品甲基磺草酮为淡黄色结晶粉末,收率为 80%,经液相色谱分析,纯度达 85%,说明反应选择性较好。经数显熔点仪表征其熔点为 164-167℃与报道值相符。

6.4 缩合重排反应影响因素的讨论

6.4.1 反应溶剂的选择

反应物质中,2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯为固体,1,3-环己二酮是液体,反应体系是固-液二元体系,所以选择一种合适的溶剂将原料溶解并使反应液形成均一的体系至关重要,不同的溶剂对反应的影响不同,参考了一系列的参考文献,进行了下面的几种溶剂对反应的影响实验(见表 6.4-1)。

表 6.4-1 反应溶剂的选择

实验序号	溶剂	溶解能力	转化率	后处理
1	二氯甲烷	微溶	70%	处理简单
2	二氯乙烷	易溶	78%	处理容易
3	三氯甲烷	微溶	65%	一般情况
4	乙腈	难溶	60%	不好处理

注：转化率指的是烯醇酯的转化率（以 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯为基准计）

后处理（侧重于回收及对环境的污染）

参考溶剂的性质我们可知，乙腈不适合做溶剂，使用过程中的效果最差，最后处理麻烦，参照上表，我们最终选择二氯乙烷作为缩合反应的溶剂。

6.4.2 缚酸剂的选择

在合成 mesotrion 的过程中，体系的酸碱性很重要，因在烯醇酯的合成过程中会生成氯化氢，必须加入碱性缚酸剂，与其中和才能保证反应向正反应方向进行。在酸性条件下烯醇式产物无法转位成目标产物，只有在碱性的条件下转位过程才能进行。试验选取了三乙胺、DMF、吡啶、三甲胺、碳酸钠五种缚酸剂，考察了不同缚酸剂对反应收率的影响（如图 6.4-1）。

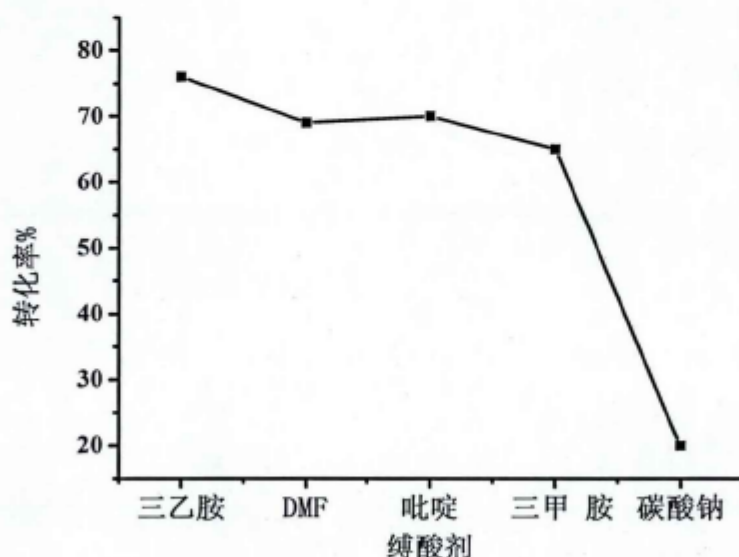


图 6.4-1 不同的缚酸剂对于中间体烯醇酯转化率的影响

以碳酸钠作为缚酸剂，反应成本低，但是它在后处理的过程中产生大量的气泡，在工业化生产中极易发生冲料，导致不必要的损失；三甲胺作为缚酸剂，反应条件要求苛刻，给操作带来了麻烦。而且，缚酸剂的碱性强弱也很重要，碱性太强，可能造成副产物的出现，进而导致产率的降低，碱性太弱，转位的速度太慢，反应需要的时间过长，资源不能合理的利用，综合各方面的因素，合适的缚酸剂以三乙胺为最佳，转化率高，反应条件温和，操作方便，效果最佳。

6.4.3 反应温度的选择

在缩合反应过程中产生大量的氯化氢，加入碱性缚酸剂后，发生酸碱中和反应，放出大量的热量，为进一步控制好反应的进程，避免大量溶剂挥发，反应在冰水浴冷却的条件下进行；而在重排反应中，需要加入适量的催化剂反应才能顺利进行，所以适宜的温度选择显得尤为重要。在其它反应条件固定不变的条件下，考察了重排反应温度的改变对重排反应的影响（如下图）。

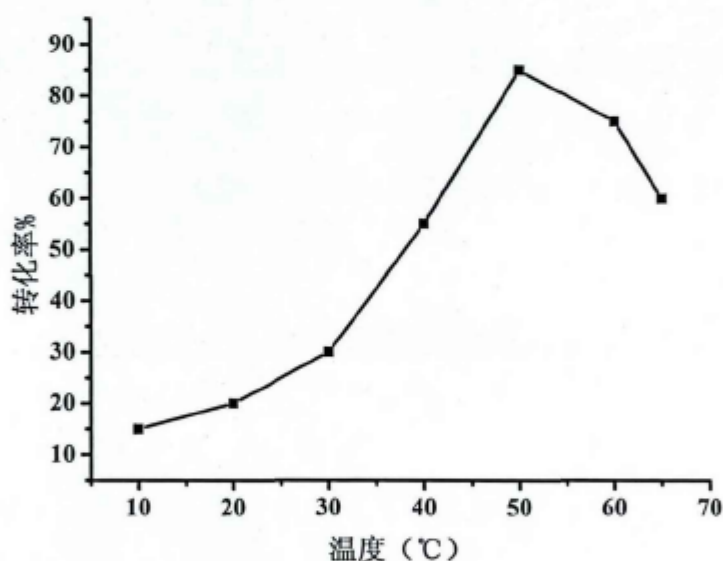


图 6.4-2 重排反应温度对收率的影响

从图表中可以看出，在低温下，重排反应很难进行，提高温度有利于反应的进行和反应收率的提高，但是当温度高于 50°C 之后，收率不再升高，反而在降低，故本着降低成本和提高反应收率的前提下，重排温度 50°C 为最佳反应温度。

6.4.4 缩合反应时间的选择

在以二氯乙烷为溶剂，三乙胺为缚酸剂，重排温度为 50°C 的条件下进行了缩合反应时间对烯醇酯的转化率的影响，如下图所示。

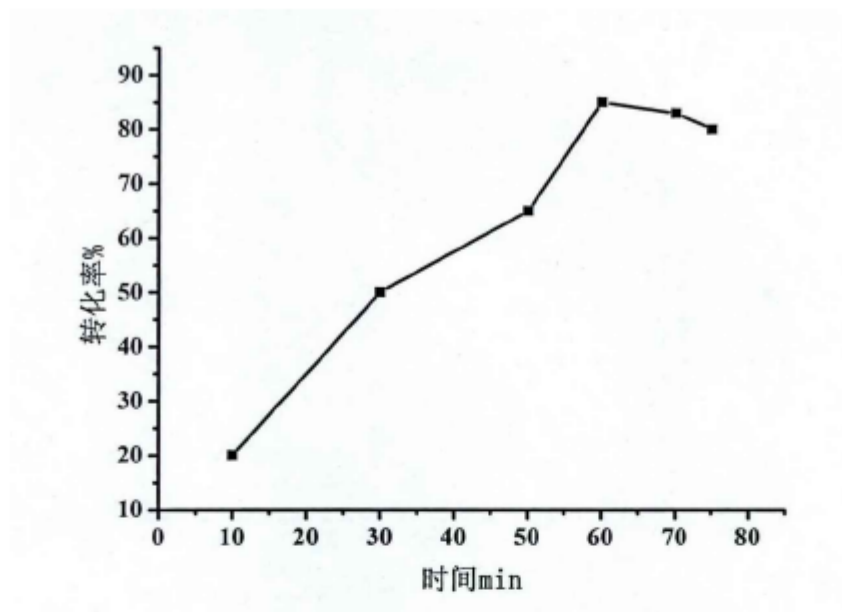


图 6.4-3 缩合反应时间对中间体烯醇酯转化率的影响

注：中间体烯醇酯的转化率/%（以 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯为基准计）

由表可以看出，随着反应时间的延长，中间体烯醇酯的转化率是升高的，但当反应时间超过 60min 后，转化率不再升高，反而有些减少，这是因为随着反应时间的继续延长，可能导致副反应发生，副产物的出现影响了烯醇酯的转化率，故从反应的转化率和能源的合理利用上，最后选择 60min 作为缩合反应的时间。

6.4.5 重排反应时间的选择

在以二氯乙烷为溶剂，三乙胺为缚酸剂，重排温度为 50℃等条件下进行了重排反应时间对甲基磺草酮收率的影响，如下图所示。

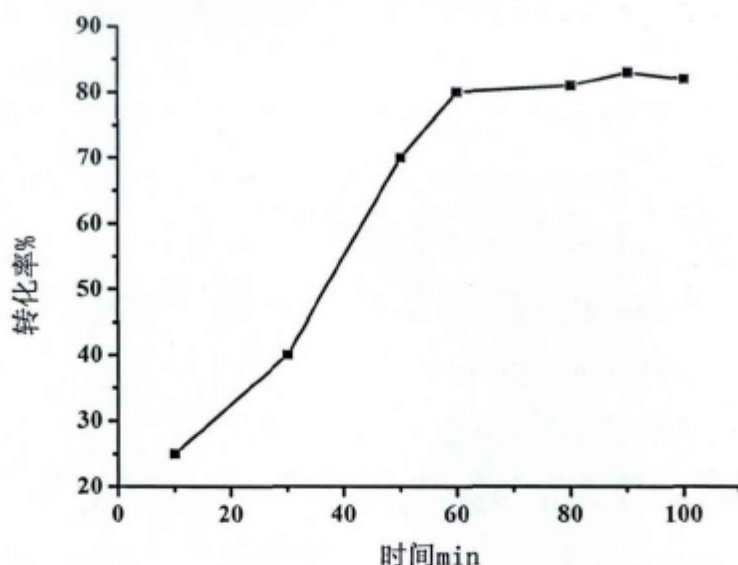


图 6.4-4 重排反应时间对目标产物转化率的影响

由表可以看出,在重排反应时间 60min 之前,目标产物的转化率呈明显上升的趋势,但是超过 60min 之后,转化率的增长趋势趋于平衡,说明 60min 的时候,重排反应已经进行完全,考虑到能源的有效利用,选择 60min 为重排反应的时间。

6.4.6 结论

由以上反应因素的讨论结果,我们确定了缩合重排反应的最佳反应条件:二氯乙烷作为缩合反应的溶剂,缚酸剂以三乙胺为最佳,重排反应以 50℃为最佳反应温度,缩合重排反应的时间均为 60min。在最佳反应条件下,进行了缩合重排反应的重复性试验,最终缩合重排反应收率达到了 80%,达到了理想效果。

6.5 本章小结

本章概述了 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯的一些常用名称及物化性质,介绍了氯化缩合反应,在阅读大量参考文献的基础上,通过探索性实验及理论分析,选择了最适宜的工艺路线。以 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸为起始原料,通过反应影响因素的讨论,确定了最佳反应条件:二氯乙烷作为缩合反应的溶剂,缚酸剂以三乙胺为最佳,乙腈作为重排催化剂,重排反应以 50℃为最佳反应温度,缩合重排反应的时间均为 60min。最终 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酰氯和 1,3-环己二酮缩合成目标产物甲基磺草酮,此步收率达 80%。

第七章 总结与展望

本论文以对甲苯磺酰氯、氯乙酸钠、浓硝酸、氯化亚砷、1,3-环己二酮、三乙胺等为主要原料,经还原、磺酰化、硝化、氧化、氯化、缩合重排六步反应合成了甲基磺草酮,用数显熔点仪测定了熔点,用红外和核磁表征了结构,并通过反应影响因素的讨论,优化了各步的反应条件,提高了收率及产物的选择性,研究了中间体或产物的分离与纯化方法,实验了多种新型溶剂,减少了对环境的污染和实验操作难度。本论文研究主要取得了以下创新性的技术成果:

(1) 在对甲苯磺酰氯的还原磺酰化反应中,在 2h 内分批加入对甲苯磺酰氯,比一次性加入到反应系统中,产率高,得到的产物几乎无颜色,是白色固体结晶。用亚硫酸钠作为还原剂时,选择了适宜的反应液温度与 pH 值,相比于其他的还原剂,产物的收率和纯度都得到了明显提高。

(2) 对甲磺酰基甲苯直接用混酸硝化,得到的产物是熔点为 118-121℃的 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯,本文参考相关文献,直接选用了浓硫酸做溶剂,减少了反应物的种类及副产物的生成,后处理方便;本硝化反应在室温下即可进行,且反应速度很快,3h 内即可反应完毕,节约了能源。硝化时采用了滴加的操作方式,易于混合均匀,减少了由于局部过热而造成的反应不完全及副产物的生成。

(3) 2-硝基-4-甲磺酰基甲苯使用浓硝酸进行氧化,使用了 V_2O_5 做催化剂,后处理方便,反应过程中压力较小,易于控制,相对于其他的铬、锰的氧化物,对环境的污染小。

(4) 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸与氯化亚砷进行氯化反应,DMF 作为催化剂的少量加入,极大地增大了化学反应速率。

(5) 最后甲基磺草酮的合成过程中,由于 2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯与 1,3-环己二酮在低温下发生的缩合反应过程中,会有氯化氢生成,为促进反应的正向进行,采用了三乙胺作为缚酸剂。

目前,随着社会进步和各种保护知识产权规章制度逐步的实施,研制出我国自己的、具有专利权的、高效安全的除草剂新品种势在必行。

参考文献

- [1] 中国农药网. <http://www.chinapesticide.gov.cn/doc11/11041308.html>.2011.04.13.
- [2] 吴宾. 论中国古代粮食安全问题及其影响因素[J]. 中国农史, 2008, 27 (1): 24-31.
- [3] 李亚卿, 高丁石, 陈红旗. 旱田杂草及其化学防除[M]. 北京:中国农业科技出版社, 1999.
- [4] 中国农药网. <http://www.chinapesticide.gov.cn/doc11/11021206.html>.2011.02.12.
- [5] 费有春, 徐映明. 农药问答[M]. 北京:化学工业出版社, 2000.
- [6] Shrestha A, Fidelibus M. Grapevine row orientation affects light environment, growth, and development of black nightshade (*Solanum nigrum*) [J]. Weed Sci., 2005, 53: 802-812.
- [7] 尚尔才, 杜英娟. 百草枯生产工艺的发展和简析[J]. 现代农药, 2003, 2(1):1-4.
- [8] 曹广宏. 百草枯合成工艺综述[J]. 安徽化工, 1999, 2:1-5.
- [9] Westhoven AM, Stachler JM, Loux MM, et al. Management of Glyphosate-Tolerant Common Lambsquarters (*Chenopodium album*) in Glyphosate-Resistant Soybean [J]. Weed Technol., 2008, 22(4) : 328-634.
- [10] Sarmah AK, Kookana RS, Alston A.M.. The environmental effects of agricultural land diversion schemes [J]. Aust. J. Agr. Res., 1998, 49: 775-790.
- [11] 陈茹玉. 农药化学[M]. 北京:清华大学出版社, 2002.
- [12] 刘长令. 新农药研究开发文集[M]. 北京:化学工业出版社, 2002.
- [13] Gimsing AL, Borggaard OK, Sestoft P. Modeling the kinetics of the competitive adsorption and desorption of glyphosate and phosphate on goethite and gibbsite and in soils [J]. Environ. Sci. Technol., 2004, 8: 1718-1722.
- [14] Matthews G, Wiles T, Baleguel P. A survey of pesticide application in Cameroon [J]. Crop Protection, 2003, 22: 704-714.
- [15] Schulte M, Haas H.U.J. Detection of geminiviruses in sweetpotato by polymerase chain reaction [J]. Plant Disease Protection, 2004, 19: 657-665.
- [16] Prade L, Huber R, Bieseler B. Lactate dehydrogenase from the

- hyperthermophilic bacterium *Thermotoga maritima*: the crystal structure at 2.1 angstrom resolution reveals strategies for intrinsic protein stabilization [J]. *Structure*, 1998, 6: 1445-1452.
- [17] 苏少泉. 除草剂作用靶标与新品种创制[M]. 北京:化学工业出版社, 2001.
- [18] Killenberg-Jabs M, Koning S, Eberhardt I, Hohmann S, Hübner G. Bicarbonate may be required for ligation of manganese in the oxygen-evolving complex of photosystem II [J]. *Biochemistry*, 1997, 36: 1900-1905.
- [19] 卢宗志, 张朝贤, 傅俊范. 杂草对乙酰乳酸合成酶抑制剂的抗药性研究进展 [J]. *河南农业科学*, 2009, 7:18-22.
- [20] Williams SR, Stuart G.J. Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons[J]. *Science*, 2002, 295: 1907-1910.
- [21] Fraunberg MV, Nyronen T, Kauppinen RJ. Effects of protoporphyrinogen oxidase inhibitors on soybean (*Glycine max* L.) response, *Sclerotinia sclerotiorum* disease development, and phytoalexin production by soybean [J]. *Bio. Chem.*, 2003, 278: 13376-13381.
- [22] Alonso-Simon A, Encina A E, Garcia-Angulo P, Alvarez JM, Acebes JL. FTIR spectroscopy monitoring of cell wall modifications during the habituation of bean (*Phaseolus vulgaris* L.) callus cultures to dichlobenil [J]. *Plant Sci.*, 2004, 167: 1273-1281.
- [23] Wei YD, Zheng HG, Hall JC. Effects of chloroacetanilide herbicides on membrane fatty acid desaturation and lipid composition in rice, maize, and sorghum [J]. *Pestic. Managa. Sci.*, 2000, 56: 377-387.
- [24] Nelson KA, Renner KA, Hammerschmidt R. Yellow nutsedge (*Cyperus esculentus*) control and tuber production with glyphosate and ALS-inhibiting herbicides [J]. *Weed Technology*, 2002, 16: 353-359.
- [25] La Rocca N, Rascio N, Oster U, Rudiger W. Amitrole treatment of etiolated barley seedlings leads to deregulation of tetrapyrrole synthesis and to reduced expression of Lhc and RbcS genes [J]. *Planta*, 2001, 213: 101-108.
- [26] Norcross RD, VonMatt P, Kolb HC, Bellus D. Synthesis of novel cyclobutylphosphonic acids as inhibitors of imidazole glycerol phosphate dehydratase [J].

- Tetrahedron, 1997, 53: 10289-10312.
- [27] 雷满香, 何莲, 欧晓明. 甲基磺草酮的室内除草活性及对玉米的安全性测定. 国家农药创制工程技术研究中心 2007 学术研讨会暨第四届湖南省湖北省农药植保学术交流会, 2007, 175-176.
- [28] 高爽, 张宗俭, 安伟良. 玉米田除草剂甲基磺草酮的生物活性及安全性[J]. 农药, 2004, 43(10):469-471.
- [29] 吴艳芳, 徐家俊, 李治国. 甲基磺草酮的高效液相色谱分析[J]. 农药, 2009, 48(3):183-184.
- [30] 黄超群, 熊莉莉. 甲基磺草酮原药的高效液相色谱分析. 国家农药创制工程技术研究中心 2007 学术研讨会暨第四届湖南省湖北省农药植保学术交流会, 2007, 227-229.
- [31] 袁张荣, 高永民, 颜廷英. HPLC 法测定甲基磺草酮原药的含量[J]. 河北化工, 2008, 31(11):71-72.
- [32] 庞民好, 刘顺, 张利辉. 新型玉米田除草剂甲基磺草酮在土壤中残留的高效液相色谱分析[J]. 河北农业大学学报, 2007, 30(5):75-78.
- [33] 聂开晟, 范志金, 刘长金. 三酮类除草剂的研究新进展[J]. 农药, 2006, 45(1): 4-12.
- [34] 苏少泉. 三酮类除草剂磺草酮与硝磺酮的作用特性与使用[J]. 现代农药, 2002, 1-7.
- [35] 李海屏. 最近 20 年世界除草剂新品种开发进展及特点[J]. 精细与专用化学品, 2004, 12 (5): 1-11.
- [36] 刘长令. 国外农药品种手册[M]. 沈阳:全国农药工业信息站, 2000, 322-325.
- [37] Nakamura Y, Chrastopher J P, Kikukawa K, et al. Cyclohexenane delivative, method for producing the same and herbicide containing the same[P]. JP 2001335573, 2001-12-04.
- [38] Mesmaeker A D, Schaetzer J, Edmunds A. New 2-(4-trifluorometttyl-2,3-dihydro-7-benzo{h}thiophenecar6onyl]-2-cyclohexena ne derivatives useful as Lerbicides[P]. DE 10130749, 2002-02-14.
- [39] Seitz T, Van A A, Willms L, et al. Herbicidal benzoyl cyclohexanc Dione [P]. WO 0218331, 2002-03-07.

- [40] Mayer G, Misslitz U, 8aumann E, et al. Benzalonylcarbonyl cyclohexenones and use thereof as herbicides [P]. WO 0248121, 2002-06-20.
- [41] Luethy C, Beaudegnies R, Edmunds A, et al. Novel herbicides [P]. WO 03106448, 2003-12-24.
- [42] Yanagi A, Narabu S, Goto T, et al. Novel tetrazole derivatives [P]. WO 0202536, 2002-01-10.
- [43] Van A A, Willms L, Auler T, et al. Preparation of ioxocyclohexylcarbonylthiochromene dioxides and related compounds as herbicides [P]. DE 19840337, 2000-03-09.
- [44] Tomita S, Saito M, Sekiguchi H, et al. Benzothiophene de-rivative and herhicial composition by using the same[P]. JP 2002114776, 2002-04-16.
- [45] Van A A, Willms L, Auler T, et al. Heterocyclically substituted benzoylcyclohexanediones, methods for producing them and their use as herbicides [P]. WO 0218352, 2002-03-07.
- [46] Yanagi A, Narabu S H, Yamaguchi Y, et al. Novel tetrazole derivative useful as herbicides [P]. WO 03066607, 2003-08-14.
- [47] Seitz T, Van A A, Willms L, et al. 3-Aminocarbonyl-substi-tuted benzoylcyclohexanediones that can be used as herbicides [P]. WO 03022810, 2003-03-20.
- [48] Seitz T, Van A A, Willms L, et al. Preparation of benzoylcyclohexanediones as herbicides [P]. WO 2002081434, 2002-10-17.
- [49] Feucht D, Dahmen P, Drewes M W, et al. Synergistic herhitidal compositions comprising aryl ketones[P]. WO 2003017766, 2003-03-06.
- [50] Van A A, Willms L, Auler T, et al. Preparaliun of benzoylcyclohexandiones as herbicides and plant growth regulators [P]. DE 19846792, 2000-04-13.
- [51] Willms L, Van A A, Bieringer H, et al. Preparation of isoxazolyl- and isoxazolinyl-substituted benzoylcyclohexanediones as herbicides [P]. WO 2001007422. 2000-07-14.
- [52] Conte E, Morali G, Galh M, Imbroglini G, Leake CRJ. Effect of extraction method on chemical composition and functional characteristics of high dietary

- fibre powders obtained from asparagus by-products [J]. Agric. Food Chem., 1998, 46: 4766-4770.
- [53] Mikulka J, Chodova D. Germination and emergence of prickly lettuce (*Lactuca serriola* L.) and its susceptibility to selected herbicides [J]. Plant. Soil. Environ., 2003, 49: 89-94.
- [54] Bresnahan GA, Koskinen WC, Dexter AG, Cox L. Sorption-desorption of 'aged' isoxaflutole and diketonitrile degradate in soil [J]. Weed.Res, 2004, 44: 397-403.
- [55] Adachi H, Yamaguchi M, Sagae T, et al. Heterocycle-substituted benzene derivatives useful as herbicides with crop selectivity [P]. WO 9735851, 1997-10-02.
- [56] Stephen Martin Brown, Howard Rawlinson. Process for the production of 2-(substituted benzoyl) 1, 3 cyclohexanediones[P]. US 5886231, 1999-03-23.
- [57] Charles N. Ludvik, et al. Method for preparation of alkylsulfonyl alkylchlorobenzenes [P]. US 4675447, 1987-06-23.
- [58] Tatao , Luo, et al. Herbicidal substituted 2-(1-(oxyamino)-alkylidene)-cyclohexane-1 , 3-diones[P]. US 4440566 , 1984-04-03.
- [59] Raymond A. Felix, et al. Herbicidal cyclohexenone derivatives [P]. US 4336062, 1982-06-22.
- [60] Fred Kuenzy. Preparation of 2 alkoxy-5-alkylsulphonyl-benzoic acids [P]. US 3878240, 1975-04-15.
- [61] ZIEGLER C, SPRAGUE J. SULFONYLBENZOIC ACIDS [P]. US 3729508, 1973-04-24.
- [62] Antoli Onopchenko, Johann G. D. Schulz. PROCESS FOR PREPARING PHENYL SULFONE CARBOXYLIC ACIDS [P]. US 3692828, 1972-09-19.
- [63] Clarence R. Bresson. OXIDATION OF ARALKYL COMPOUNDS [P]. US 3504022, 1970-03-31.
- [64] BROWN STEPHEN MARTIN, RAWLINSON HOWARD, WIFFEN JONATHAN WILLIAM. Process for the production of 2-(substituted benzoyl)-1,

- 3 cyclohexanediones [P]. WO 9622957, 1996-08-01.
- [65] Carter, Charles Garvie. Certain 2-(2'-nitrobenzoyl)-1, 3-cyclohexanediones [P]. EP 0186118, 1986-07-02.
- [66] Peter K. Wehrenberg, et al. Method for preparation of herbicide intermediates [P]. US 5648525, 1997-07-15.
- [67] Stephen E. Jacobson. Process for producing ortho-nitro aromatic acids by oxidation of ortho-nitroalkylaromatic compounds [P]. US 559189, 1997-06-07.
- [68] Oswald Ort, Kelkheim, et al. Method for controlling harmful plants in rice with 2-benzoyl-1, 3-cyclohexanedione derivatives [P]. US 5318947, 1994-06-07.
- [69] Christopher G. Knudsen, et al. Certain substituted bis (2-benzoyl-3-oxo-cyclohexenyl) thioglycols [P]. US 5152826, 1992-10-06.
- [70] Richard W. Brown. Preparation of 2-(chloro, bromo or nitro)-4-(alkyl-sulfonyl) benzoic acids and intermediates [P]. US 5008448, 1991-04-16.
- [71] 查理斯·加维·卡特. 2-(2' 硝基苯甲酰)-1, 3-环己二酮类化合物的制备及应用 [P]. CN 1039799, 1990-02-21.
- [72] 余刚, 顾宁, 秦林强. 玉米田除草剂甲基磺草酮的合成[J]. 江苏农业学报, 2007, 23(6):661-662.
- [73] 来虎钦, 黎金平, 郭建敏等. 2-硝基-4-甲磺酰基苯甲酸的绿色合成研究[J]. 浙江工业大学学报, 2009, 37 (3): 267-270.
- [74] ROQUES N, LE R C, PEYRONNEAU M. Use of gallium salts as Lewis acid-type catalysts and sulfonylation composition comprising these salts: Fr Demande, 2827194[P]. 2003-01-17.
- [75] CHOUDARY B, CHOWDARI N, KANTAM M. Friedel-Crafts sulfonylation of aromatics catalysed by solid acids: Aneco-friendly route for sulfone synthesis[J]. Perkin, 2000(16):2689-2693.
- [76] DERYAGINA E, SUKHOMASOVA E, LEVANOVA E. Thermal reactions of chloroarenes with hydrogen sulfide in the presence of ethanol[J]. Russian Journal of Organic Chemistry, 2005, 41(11):1624-1630.
- [77] VORONKOV M, DERYAGINA E, SUKHOMAZOVA E. High-temperature

- organic sy-nthesis. XXV II .Reaction of alkanethiols with chlorinated benzene derivatives, thiophene and naphthalene[J]. Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22(4):846-850.
- [78] HELMUT H. Preparation of methyl-sulfonylbenzoic acid: US, 5424481[P]. 1995-06-13.
- [79] 于志军, 李天铎, 刘耘等. 2-氯-4-甲砜基苯甲酸的合成. 山东化工, 2001, 30: 1-2.
- [80] 胡新河. 对甲砜基甲苯的研制. 浙江化工, 1995, 26(3): 27-28.
- [81] 张华. 现代有机波谱分析[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [82] 张铸勇. 精细有机合成单元反应[M]. 华东理工大学出版社, 2003.
- [83] 郝素娥. 精细有机合成单元反应与合成设计[M]. 哈尔滨工业大学出版社, 2001.
- [84] 田学芳, 王清国, 宋春霞. 新型玉米田除草剂甲基磺草酮的合成研究[J]. 河北化工, 2005, 5: 32-35.

致谢

值此论文完成之际，我要感谢我敬爱的导师杨延钊教授。从本科毕业设计开始便师从于杨延钊教授，老师给我最大的印象是待人和蔼可亲、治学严谨、学识渊博、品德高尚。作为我的导师，感谢您对我科研学习上的严厉与教诲；作为我的长辈，感谢您对我生活上的关怀与帮助。故借此机会向导师杨延钊教授表示衷心的感谢！

同时，我要感谢我的父母及亲人，感谢你们竭尽所能的为我提供良好的学习环境及精神上的支持；感谢你们给予了我健康的体魄及诚实正直的品质。

衷心感谢答辩委员会的各位老师，你们百忙之中抽出时间来审阅我的论文，为我指点迷津，谢谢你们。

感谢师兄刘德强、赵西丹、杨志杰，师姐梁慧、刘玲、路文娟、卢艳敏，同窗好友刘菲、商凯、杨红晓、孙青池、盛道鹏，师弟师妹郭庆伟、韩璐、王维等在实验过程中给我的帮助，同时感谢仪器中心的各位老师在产品检测中给予的帮助。

最后，感谢化学与化工学院 2008 级研究生全体同学的帮助与勉励，愿同窗之间的友谊长存。

杨静

二零一一年五月于济南

硕士期间发表论文

1. Jing Yang, Xidan Zhao, Yanzhao Yang. Separation of Gallium and Aluminum from HCl solution by Microemulsion [J]. Separation science and technology. IF=1.028.

学位论文评阅及答辩情况表

论文评阅人	姓 名		专业技术 职 务	是否博导 (硕导)	所 在 单 位		总体评价 ※
答辩委员会成员	姓 名		专业技术 职 务	是否博导 (硕导)	所 在 单 位		
	主席 委 员						
答辩委员会对论文的 总体评价※			答辩秘书		答辩日期		
备注							

※ 优秀为“A”；良好为“B”；合格为“C”；不合格为“D”。