

# 硝磺草酮的绿色合成

何小强, 杨鑫瑶, 沈 琼\*

(重庆华歌生物化学有限公司, 重庆 万州 404000)

## Green Synthesis of Mesotrione

He Xiaoqiang, Yang Xinyao, Shen Qiong (Chongqing Huage Biochemistry limited Company, Wanzhou Chongqing 404000, China)

**Abstract:** The aim is to synthesize mesotrione a new herbicide environmental - friendly. Mesotrione was synthesized from 2 - Nitro - 4 - methylsulfonylbenzoic acid via chlorination, condensation and rearrangement by three steps. In chlorination reaction, bis (trichloromethyl) carbonate was used instead of conventional thionyl chloride. In rearrangement reaction, acetonitrile was selected as catalyst instead of highly toxic substances potassium cyanide and acetone cyanohydrin. This method, which greatly reduced the damage to the environment and improved the safety factor during the synthesis of mesotrione, is suitable for industrial production. Under optimal conditions, the total yield of mesotrione is 87.0% and the purity is more than 95.0%.

**Key words:** 2 - Nitro - 4 - methylsulfonylbenzoic acid; mesotrione; green synthesis

**摘 要:** 绿色合成新型除草剂硝磺草酮。以 2 - 硝基 - 4 - 甲磺基苯甲酸为原料, 经氯化、缩合、重排 3 步反应制得硝磺草酮。氯化反应中氯化剂选用二 (三氯甲基) 碳酸酯替代常规的氯化亚砷; 重排催化剂选用乙腈代替剧毒物质氯化钾、丙酮氰醇。该方法极大的减少了硝磺草酮合成中对环境的伤害, 提高了反应中的安全系数, 适用于工业化生产。在优化的条件下, 最终产品总收率达 87.0%, 纯度在 95.0% 以上。

**关键词:** 2 - 硝基 - 4 - 甲磺基苯甲酸; 硝磺草酮; 绿色合成

**中图分类号:** S482.4      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1002 - 5480 (2018) 1 - 36 - 5

硝磺草酮又名甲基磺草酮、密斯通 (mesotrione), 是一种具有内吸性、芽前和苗后广谱

选择性的玉米田除草剂, 也是瑞士先正达公司继磺草酮之后开发的第 2 个三酮类除草剂<sup>[1-2]</sup>,

收稿日期: 2017 - 12 - 4

作者简介: 何小强, 男, 中级工程师, 主要从事农药及其中间体的合成。E-mail: 2474974485@qq.com。

通讯作者: 沈琼, 助理研究员。联系电话: 023 - 61000631; E-mail: 1369679045@qq.com。

于2005年2月2日在中国取得行政保护,保护期至2012年8月2日<sup>[3-4]</sup>。硝磺草酮能够有效抑制HPPD(4-羟基苯基丙酮酸双氧化酶)的活性,主要用来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、刺苋等。其特点是杀草谱广、活性强、可混性强、毒性低、对环境友好、对后茬作物安全、使用灵活等<sup>[5]</sup>,在我国具有较大的开发价值及较好的推广前景。

硝磺草酮的合成方法众多<sup>[6-11]</sup>,一般以对甲苯磺酰氯、对氯甲苯、对硝基甲苯为起始原料,经还原、磺酰化、硝化、氧化、氯化、缩合、重排7步反应合成。其中的氯化、缩合、重排3步反应存在着原料毒性大、催化剂活性差、产品收率低等问题,也存在着较大的环境污染和安全风险<sup>[12]</sup>,所以,有必要利用绿色化学原理进行改进,研发适宜工业化应用的清洁生产技术。本文着重研究了以中间体2-硝基-4-甲磺基苯甲酸为起始原料,经氯化、缩合、重排3步反应合成硝磺草酮的新工艺。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

1.1.1 仪器 岛津高效液相色谱仪(LC-16C,

岛津企业管理(中国)有限公司南京分公司);显微熔点测定仪(X4,巩义市予华仪器有限责任公司);恒温磁力搅拌器(DF-101S,巩义市予华仪器有限责任公司);高压反应釜(TGYF-C,巩义市予华仪器有限责任公司)等。

1.1.2 试剂 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸(工业级,99%,寿光市丽盛化工有限公司);二(三氯甲基)碳酸酯(工业级,99%,武汉拉那白医药化工有限公司);1,3-环己二酮(工业级,99%,济南谷瑞特化工有限公司);乙腈(工业级,99%,南昌金沙化工原料有限公司);二氯乙烷(工业级,99.9%,山东茂军化工科技有限公司);三乙胺(工业级,99%,济南创世化工有限公司);乙酸乙酯(工业级,99.5%,武汉远城共创科技有限公司)等。

1.2 实验原理 将一定量的2-硝基-4-甲磺基苯甲酸(a)和二(三氯甲基)碳酸酯加入到反应釜,使其发生氯化反应生成2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯(b),然后再与过量的1,3-环己二酮发生缩合反应生成烯醇酯(c),最后在乙腈的条件下进行重排得到最终产品硝磺草酮(d)。其合成路线(图1):

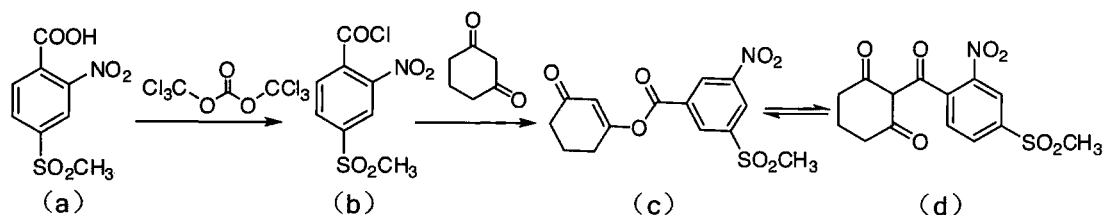


图1 硝磺草酮的合成路线

### 1.3 实验方法

1.3.1 氯化反应 将24.5g(0.1mol)的2-硝基-4-甲磺基苯甲酸加入到装有温度计、回流冷凝管和搅拌器的四口烧瓶中,用乙酸乙酯溶解后,加入10.4g的氯化剂二(三氯甲基)碳酸酯,恒温35℃加热搅拌,待其反应完全(用HPLC检测),转移至烧杯,室温冷却结晶,过滤得到中

间体2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯25.8g。收率96.5%,纯度97.6%。用熔点仪测得其熔点109.2℃(与文献值108~111℃相符<sup>[13]</sup>)。

1.3.2 缩合重排反应 将上述制得的2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯加入到装有电动搅拌器、滴液漏斗和温度计的四口烧瓶中,加入80mL二氯乙烷(溶剂),缓慢加入46mL三乙胺

(缚酸剂)、1, 3-环己二酮 12.6g, 在 0℃ 的条件下进行缩合反应 1h 生成烯醇酯, 加入重排催化剂乙腈, 将反应温度升至 50℃ 重排反应 1h, 得到硝磺草酮粗品, 将反应液冷却至室温, 加入水静止分层, 水相进行回收处理, 有机相用甲醇重结晶, 过滤, 干燥, 得到黄色固体硝磺草酮 30.6g, 收率 87.4%, 纯度 95.9%, 用熔点仪测得其熔点 165.4℃ (与文献值 164~167℃ 相符<sup>[13]</sup>), 表征结果 <sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.441 (s, 1H, CH-H), 0.899 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-H), 3.136 (s, 3H, SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>-H), 8.041 (d, 1H, ArH), 8.267 (d, 1H, ArH),

8.481 (d, 1H, ArH)。

## 2 结果与讨论

2.1 氯化反应 二(三氯甲基)碳酸酯别名固体光气, 简称 BTC。外观为白色结晶固体, 用二(三氯甲基)碳酸酯作为氯化剂, 副产物为氯化氢和二氧化碳, 二者不溶于反应体系而气化溢出, 氯化氢经水吸收可制得盐酸。因此用二(三氯甲基)碳酸酯作为氯化剂相对于传统的氯化亚砷而言对环境的危害要小很多。考察 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸和二(三氯甲基)碳酸酯发生氯化反应时, 物料配比对收率的影响。结果(表 1)所示:

表 1 氯化反应中原料配比对收率的影响

2-硝基-4-甲磺基苯甲酸 (g)	二(三氯甲基)碳酸酯 (g)	原料摩尔比	产品质量 (g)	产品纯度 (%)	产品收率 (%)
24.5	9.5	1: 0.32	23.4	98.0	87.9
24.5	9.8	1: 0.33	25.1	97.5	93.8
24.5	10.1	1: 0.34	25.4	97.4	94.8
24.5	10.4	1: 0.35	25.8	97.6	96.5
24.5	10.7	1: 0.36	25.6	97.2	95.3
24.5	11.0	1: 0.37	25.5	97.1	94.9

注: 表格中的原料摩尔比 = n (2-硝基-4-甲磺基苯甲酸): n (二(三氯甲基)碳酸酯), 产品为中间体 2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯。收率以 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸计。

由表 1 可知, 氯化反应后所得中间体的纯度在 97.0% 以上, 当 n (2-硝基-4-甲磺基苯甲酸): n (二(三氯甲基)碳酸酯) = 1: 0.35 时, 产品收率最佳, 为 96.0%。因此, 在氯化反应中原料的最佳配比为 n (2-硝基-4-甲磺基苯甲

酸): n (二(三氯甲基)碳酸酯) = 1: 0.35。

2.2 缩合重排反应 2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯和 1, 3-环己二酮发生缩合反应, 考察其生成 2-硝基-4-甲磺基苯甲酸时, 原料配比对收率的影响。结果(表 2)所示:

表 2 缩合反应中原料配比对收率的影响

2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯 (g)	1, 3-环己二酮 (g)	原料摩尔比	产品质量 (g)	产品纯度 (%)	产品收率 (%)
26.3	12.0	1: 1.09	28.7	95.0	81.2
26.3	12.2	1: 1.11	29.5	95.2	83.6
26.3	12.4	1: 1.13	30.0	95.5	85.3
26.3	12.6	1: 1.15	30.6	95.9	87.4
26.3	12.8	1: 1.17	30.4	95.3	86.2
26.3	13.0	1: 1.19	30.1	95.7	85.7

注: 表格中的原料摩尔比 = n (2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯): n (1, 3-环己二酮), 2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯为自制(纯度 97%), 产品为目标产物硝磺草酮, 产品收率以 2-硝基-4-甲磺基苯甲酰氯计。

由表 2 可知, 缩合重排反应后所得目标产物硝磺草酮的纯度在 95.0% 以上, 当 n (2-硝

基-4-甲砒基苯甲酰氯):  $n(1, 3\text{-环己二酮}) = 1: 1.15$  时, 产品收率最佳, 为 87.4%。因此, 在缩合重排反应中原料的最佳配比为  $n(2\text{-硝基-4-甲砒基苯甲酰氯}): n(1, 3\text{-环己二酮}) = 1: 1.15$ 。

按照上述的最佳物料配比, 在固定的条件下, 研究了用该方法合成硝磺草酮的重复性试验, 结果(表3)所示:

按照上述的最佳物料配比, 在固定的条件下, 研究了用该方法合成硝磺草酮的重复性试验, 结果(表3)所示:

表3 硝磺草酮合成的稳定性数据

序号	产量 (g)	纯度 (%)	收率 (%)	熔点 (°C)
1	30.8	95.3	87.4	164.5
2	30.6	95.6	87.1	164.7
3	30.9	94.9	87.3	165.0
4	30.7	95.8	87.6	165.5
5	30.7	96.0	87.7	164.8

观察其稳定性, 由表3可知, 硝磺草酮的纯度在 95.0% 以上, 最终收率超过 87.0%, 该方法反应平稳, 可操作性强。

### 参考文献

### 3 结论

3.1 以 2-硝基-4-甲砒基苯甲酸为原料, 经氯化、缩合、重排反应制得硝磺草酮, 在优化的条件下, 硝磺草酮的收率超过 87.0%, 纯度 >95.0%。

3.2 经过实验, 最终确定氯化反应中原料的最佳配比为  $n(2\text{-硝基-4-甲砒基苯甲酸}): n(\text{二(三氯甲基)碳酸酯}) = 1: 0.35$ , 缩合反应中原料的最佳配比为  $n(2\text{-硝基-4-甲砒基苯甲酰氯}): n(1, 3\text{-环己二酮}) = 1: 1.15$ 。

3.3 氯化反应中氯化剂采用二(三氯甲基)碳酸酯代替常规的氯化亚砷, 不仅可以消除二氧化硫所带来的尾气治理难题, 而且产品的品质得到了改善, 色泽比氯化亚砷法好。二(三氯甲基)碳酸酯法是用环境友好的原料替代有毒有害原料, 而且副产物无毒, 与绿色化学相符, 适宜在农药合成上广泛使用。

3.4 重排催化剂选用乙腈代替剧毒物质氰化钾、丙酮氰醇, 极大的减少了硝磺草酮合成中对环境的伤害, 提高了反应中的安全系数, 适用于工业化生产。

- [1] 聂开晨, 范志金, 刘长令. 三酮类除草剂的研究新进展 [J]. 农药, 2006, 45 (1): 4 - 7. NIE Kaicheng, Fan Zhijin, Liu Changling. New progress in the study of tertiary herbicides [J]. Pesticide, 2006, 45 (1): 4 - 7 (in Chinese).
- [2] Lee D L, Knudsen C G, Michaely W J, et al. The structure - activity relationships of the triketone class of HPPD herbicides [J]. Pesticide science, 1998, 54 (4): 377 - 384.
- [3] 傅桂平, 吴进龙, 吴志凤. 农药专利、行政保护与农药登记关系处理之建议 [J]. 农药科学与管理, 2011, 32 (6): 10 - 13. FU Guiping, WU Jinglong, WU Zhifeng. Suggestions on dealing with pesticide patent, administrative protection and pesticide registration [J]. Pesticide science and administration, 2011, 32 (6): 10 - 13 (in Chinese).
- [4] 胡笑彤. 甲基磺草酮和啶酰菌胺的中国专利保护 [J]. 新农药, 2005 (2): 27. HU Xiaoting. Patent protection of methyl sulfonyl ketone and acetamiprid in China [J]. New pesticides, 2005 (2): 27 (in Chinese).
- [5] 杨静. 新型高效除草剂甲基磺草酮的合成研究 [D]. 山东: 山东大学, 2011. YANG Jing. Study on Synthesis of New Highly Efficient Herbicide [D].

- Shan Dong: Shan Dong University, 2011 (in Chinese) .
- [6] 程正载, 王洋, 龚凯, 等. 新型除草剂甲基磺草酮的合成 [J] . 农药, 2013, 52 (5): 328 - 330. CHEN Zhengzai, WANG Yang, GONG Kai, et al. Synthesis of new herbicide mesotrione [J] . Pesticide, 2013, 52 (5): 328 - 330 (in Chinese) .
- [7] 李永芳, 黄碧波, 凌云, 等. 一种甲基磺草酮的制备方法 . 中国, 201310743858. 2 [P], 2014 - 05 - 07. LI Yongfang, HUANG Bibo, LING Yun, et al. A preparation method of mesotrione. CN, 201310743858. 2 [P], 2014 - 05 - 07 (in Chinese) .
- [8] 游华南, 骆大为, 温沛宏, 等. 硝磺草酮合成工艺的改进 [J] . 农药, 2013, 52 (9): 645 - 646. YOU Huanan, LUO Dawei, WEN Peihong, et al. Improvement of synthesis technology of mesotrione [J] . Pesticide, 2013, 52 (9): 645 - 646 (in Chinese) .
- [9] 田学芳, 王清国, 宋春霞, 等. 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 - 33. TIAN Xuefang, WANG Qingguo, SONG Chunxia, et al. Study on the synthesis of a novel corn-field herbicide mesotrione [J] . Hebei chemical industry, 2005 (5): 32 - 33 (in Chinese) .
- [10] 冯应江, 陈国斌, 梁俊芳, 等. 一种硝磺草酮的合成方法 . 中国, 201510770055. 5 [P], 2016 - 05 - 21. FENG Yingjiang, CHEN Guobing, LIANG Junfang, et al. A Method for Synthesis of mesotrione. CN, 201510770055. 5 [P], 2016 - 05 - 21.
- [11] 李岳林, 张晓臣, 李萍, 等. 一种硝磺草酮的合成工艺 . 中国, 201610995353. 9 [P] . 2016 - 11 - 11. Li Yuelin, Zhang Xiaochen Li Ping, et al. Synthesis of a kind of mesotrione. CN, 201610995353. 9 [P], 2016 - 11 - 11.
- [12] 梁建国, 凌广轩, 相聪, 等. 新型除草剂甲基磺草酮及其合成路线概述 [J] . 化工管理, 2015 (26): 122 - 123. LIANG Janguo, LING Guangxuan, XIANG Cong, et al. A summary of the new herbicide mesotrione and its synthetic route [J] . Chemical enterprise management, 2015 (26): 122 - 123 (in Chinese) .
- [13] 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

