

◆ 开发与分析 ◆

3-氯-2-甲基苯甲硫醚的合成研究

徐 宁, 李林虎*, 许宜伟, 葛凤敏

(利民控股集团股份有限公司, 江苏徐州 221400)

摘要:以3-氯-2-甲基苯胺为原料, 亚硝酸叔丁酯为重氮化试剂, 在三氟甲磺酸水溶液中经重氮化反应得到三氟甲磺酸芳基重氮盐, 然后与甲硫醇钠发生取代反应, 得到3-氯-2-甲基苯甲硫醚。基于三氟甲磺酸芳基重氮盐极高的稳定性、安全性和反应活性, 在优化的工艺条件下, 产品含量和收率均在98%以上。该合成工艺“三废”量少, 操作流程简单, 绿色环保安全。

关键词:3-氯-2-甲基苯甲硫醚; 亚硝酸叔丁酯; 三氟甲磺酸; 重氮化; 合成

中图分类号:O 625.72 **文献标志码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1671-5284.2024.06.008

Study on synthesis of 3-chloro-2-methylphenyl methyl sulfide

XU Ning, LI Linhu*, XU Yiwei, GE Fengmin

(Limin Group Co., Ltd., Jiangsu Xuzhou 221400, China)

Abstract: Arenediazonium trifluoromethanesulfonate was synthesized from 3-chloro-2-methylaniline, *tert*-butyl nitrite (*t*-BuONO) via diazotization reaction in trifluoromethanesulfonic acid (TfOH) aqueous solution. And then, 3-chloro-2-methylphenyl methyl sulfide was obtained from arenediazonium trifluoromethanesulfonate and sodium thiomethoxide via substitution reaction. Based on the high stability, safety and reactivity of arenediazonium trifluoromethanesulfonate, the yield and purity of the product were over 98% under the optimized process conditions. The synthesis process had the advantages of less wastes, simple operation, and safety.

Key words: 3-chloro-2-methylphenyl methyl sulfide; *tert*-butyl nitrite; trifluoromethanesulfonic acid; diazotization; synthesis

环磺酮为三酮类对羟基苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)抑制剂类除草剂, 主要用于玉米, 防除禾本科杂草、阔叶杂草, 对部分恶性杂草及抗药性杂草有效。其具有非常高的除草活性, 市场容量巨大^[1]。3-氯-2-甲基苯甲硫醚是一种重要的有机合成中间体, 广泛用于医药和农药的合成, 如环磺酮的合成。其CAS登录号为82961-52-2, 又称2-氯-6-甲硫基甲苯, 沸点225℃。

据专利报道, 合成3-氯-2-甲基苯甲硫醚主要是以3-氯-2-甲基苯胺为原料, 在强酸性条件下与亚硝酸钠经重氮化反应制得重氮盐, 然后再与甲硫醇钠发生亲核取代得到^[2-3]。

重氮盐一般是由亚硝酸钠与盐酸、硫酸、磷酸

等无机酸临时制备。重氮盐往往很不稳定, 容易自发分解, 固态的重氮盐还存在分解爆炸的风险。因此, 重氮化反应需要在低温(-5~5℃)下进行, 且无机酸的用量一般要过量50%~100%, 有的甚至更多^[4]。反应时间长增加了偶合、分解等副反应发生的几率。因此, 在重氮化反应中, 酸的用量、反应温度、反应时间等因素直接决定了产品的质量。

目前, 采用传统的重氮化方法制备3-氯-2-甲基苯甲硫醚, 存在反应时间长、副反应多、收率低、能耗高等问题, 文献报道的收率最高仅为85%^[3]。同时, 反应产生大量的酸性废水, 环保处理难度大。粗产品需经高真空精馏才能得到合格的产品, 条件苛刻, 能耗高, 不能实现绿色清洁化生产, 不利于本质安

收稿日期: 2024-03-12

作者简介: 徐宁(1987—), 男, 江苏新沂人, 本科, 工程师, 主要从事农药原药合成及化工工艺研究。E-mail: xnnjxz586@126.com

通信作者: 李林虎(1987—), 男, 山东德州人, 博士, 高级工程师, 主要从事药物化学工程与工艺研究。E-mail: lilinhu@chinalimin.com

全的提升。三氟甲磺酸芳基重氮盐($\text{ArN}_2^+\text{TfO}^-$)是一种非常稳定、安全(分解热低于800 J/g)及具有很高的反应活性的重氮盐,在水中、极性有机溶剂甚至非极性溶剂中均具有良好的溶解性^[5]。本研究基于三氟甲磺酸芳基重氮盐极高的稳定性、安全性和反应活性,以3-氯-2-甲基苯胺(**S0**)为原料,亚硝酸叔丁酯(*t*-BuONO)为重氮化试剂,在三氟甲磺酸(TfOH)水溶液中经重氮化反应得到三氟甲磺酸芳基重氮盐(**S1**),然后与甲硫醇钠发生取代反应,得到3-氯-2-甲基苯甲硫醚。开发出一条反应收率高,“三废”量少,操作流程简单,绿色环保安全的3-氯-2-甲基苯甲硫醚合成新工艺。合成路线见图1。

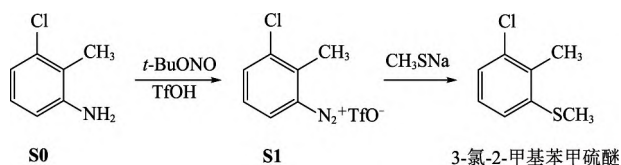


图1 3-氯-2-甲基苯甲硫醚合成路线图

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

SPD-20A高效液相色谱仪,日本岛津株式会社;JY-3002电子天平,上海浦春计量仪器有限公司;JJ-1机械搅拌,常州润华电气有限公司;BUCHI R-100旋转蒸发仪,瑞士步琦有限公司;GG-17四口烧瓶,四川蜀玻(集团)有限责任公司;SHZ-Ⅲ循环水式真空泵,郑州长城科工贸有限公司;DFY-5/40低温恒温反应浴,上海予华仪器设备有限公司。

3-氯-2-甲基苯胺(99.0%),山东鲁南化工科技有限公司;三氟甲磺酸(99.5%),江西国化实业有限公司;亚硝酸叔丁酯(99.0%),河南万象精细化工有限公司;甲硫醇钠(20%),南京协尊医药科技有限公司;1,2-二氯乙烷(99.0%),南通润丰石油化工有限公司。

1.2 实验步骤

1.2.1 三氟甲磺酸芳基重氮盐(**S1**)的合成

在反应瓶中加入水157.5 g,降温至15℃以下,滴加三氟甲磺酸158.3 g(1.05 mol),得到50%三氟甲磺酸水溶液。向其中滴加3-氯-2-甲基苯胺(**S0**)143.0 g(1.0 mol),温度不超过40℃,滴毕,搅拌10 min。然后滴加入亚硝酸叔丁酯109.4 g(1.05 mol),滴毕,于35~40℃搅拌30 min,得到澄清透明的三氟甲磺酸芳基重氮盐溶液,备用。

1.2.2 3-氯-2-甲基苯甲硫醚的合成

向上一部得到的三氟甲磺酸芳基重氮盐溶液中滴加20%甲硫醇钠溶液385.5 g(1.1 mol),维持反应温度35~40℃,保温反应2 h。反应结束后,加入1,2-二氯乙烷200 g萃取2次,合并有机相,水洗2次。有机相脱除1,2-二氯乙烷,得到浅黄色3-氯-2-甲基苯甲硫醚产品170.3 g。HPLC检测其质量分数为99.6%,收率为98.2%。

2 结果与分析

根据目前3-氯-2-甲基苯甲硫醚的合成工艺和实验室前期工作,重点考察了关键参数三氟甲磺酸(TfOH)用量、反应温度和甲硫醇钠用量对产品收率和含量的影响,并优化了工艺条件。在研究过程中通过高效液相色谱仪确定反应进程和产品含量。

2.1 TfOH用量的优化

确定重氮化反应温度为40℃,反应时间30 min,考察了三氟甲磺酸(TfOH)用量对3-氯-2-甲基苯胺(**S0**)转化率的影响。结果见表1。

表1 TfOH用量对**S0**转化率的影响

序号	$n(\text{S0}) : n(\text{TfOH})$	S0 转化率/%
1	1.00 : 1.00	97.8
2	1.00 : 1.05	99.5
3	1.00 : 1.10	99.6
4	1.00 : 1.20	99.5
5	1.00 : 1.25	98.8

由表1可以看出:当 $n(\text{S0}) : n(\text{TfOH})$ 为1.00 : 1.05时,**S0**转化率可达99.5%;继续增加TfOH的用量,转化率增加不明显。从原料成本及“三废”角度考虑,优选3-氯-2-甲基苯胺、三氟甲磺酸两者物质的量之比为1.00 : 1.05。

与传统的采用无机酸(如盐酸、硫酸)进行重氮化反应相比,大幅降低了酸的用量,从而大幅减少了“三废”量。

2.2 重氮化反应温度的优化

重氮化反应温度影响反应的速率及偶合、分解等副反应发生几率。采用优化的配比 $n(\text{S0}) : n(\text{TfOH}) = 1.00 : 1.05$,反应时间30 min,研究了重氮化反应温度对产品含量的影响。结果见表2。

由表2可以看出:温度在10~40℃,产品质量分数均可在98.0%以上;但当温度达到50℃时,副反应增加,导致产品含量降低。因此,反应温度优选30~40℃。同时可以看出,采用TfOH进行重氮化反应合

成3-氯-2-甲基苯甲硫醚,无需在低温条件下进行,工艺条件温和,操作流程简单,能耗低。

表 2 重氮化反应温度对产品质量分数的影响

序号	反应温度/℃	反应时间/min	产品质量分数/%
1	10	30	98.7
2	20	30	98.8
3	30	30	99.5
4	40	30	99.5
5	50	30	95.8

2.3 甲硫醇钠用量对产品收率和含量的影响

在优化的重氮化反应工艺条件下,取代反应温度设为35~40℃,反应时间为2 h,考察了不同用量的甲硫醇钠对产品收率和含量的影响。结果见图2。

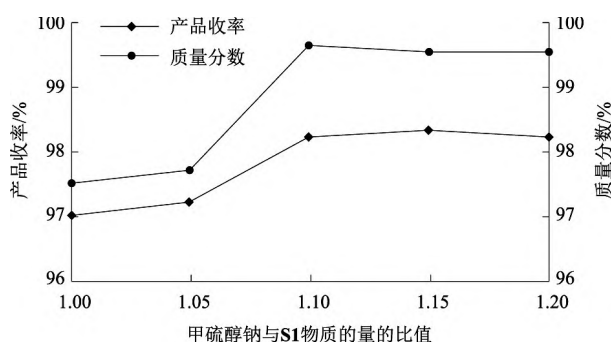


图 2 甲硫醇钠用量对产品收率和质量分数的影响

由图2可以看出:当甲硫醇钠与S1的物质的量之比为1.10:1.00时,产品收率和质量分数均在98.0%以上;继续增加甲硫醇钠用量,产品收率和含量增长不显著。因此,从原料成本角度考虑,优选 $n(\text{CH}_3\text{SNa}):n(\text{S1})$ 为1.10:1.00。

3 结论

以3-氯-2-甲基苯胺为原料,亚硝酸叔丁酯(*t*-BuONO)为重氮化试剂,三氟甲磺酸与3-氯-2-甲基苯胺的物质的量之比为1.05:1.00,在温度30~40℃条件下经重氮化反应、取代反应得到3-氯-2-甲基苯甲硫醚。基于三氟甲磺酸芳基重氮盐极高的稳定性、安全性和反应活性,在优化的工艺条件下,产品质量分数和收率均在98%以上。该合成工艺“三废”量少,操作流程简单,反应条件温和,绿色环保安全,适合工业化应用。

参考文献

- [1] 顾林玲,汪徐生.除草剂环磺酮应用研究与开发进展[J].现代农药,2017,16(5):40-44.
- [2] ALMSICK A V, LOTHAR W, THOMAS A, et al. New benzoyl-cycloalkanone and benzoyl-cycloalkanedione derivatives useful as herbicides, especially for selective weed control in crops, and plant growth regulators: DE, 19846792[P]. 2000-04-13.
- [3] 袁云龙,郑栋,戴信培,等.3-氯-2-甲基苯甲硫醚的制备方法:ZL, 200510030163.5[P]. 2006-06-28.
- [4] 苏秋宁,唐辉,刘志达.重氮化反应及其应用[J].精细化工中间体,2012,42(3):13-16.
- [5] FILIMONOV D V, KRASNOKUTSKAYA A E, KASSANOVA Z A, et al. Synthesis, structure, and synthetic potential of arenediazonium trifluoromethanesulfonates as stable and safe diazonium salts [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2019(4): 665-674.

(编辑:顾林玲)

(上接第54页)

2023(22):67-72.

- [6] 叶翠娇.长效芸苔素内酯的合成与硫酰氟促进的重氮化反应[D].南昌:南昌大学,2023.
- [7] 吕习栋,袁留斌.油菜素内酯研究进展[J].农业灾害研究,2013(1):56-57;60.
- [8] 储昭庆,李李,宋丽卫,等.油菜素内酯生物合成与功能的研究进展[J].植物学通报,2006,23(5):543-555.
- [9] SUN L Q, ZHOU W S, PAN X F. Studies on steroidal plant growth regulators 22. osmium tetroxide catalyzed asymmetric dihydroxylation of the (22*E*, 24*R*)- and the (22*E*, 24*S*)-24-alkyl steroidal unsaturated side chain[J]. Tetrahedron: Asymm, 1991, 2(10): 973-976.

- [10] HUANG L F, ZHOU W S. Studies on steroid plant-growth regulator 27. enhanced product diastereomeric excesses in asymmetric dihydroxylation of the (22*E*,24*R*)- and the (22*E*,24*S*)-24-alkyl steroidal unsaturated side chain by using the sharpless improved chiral ligand[J]. Chinese Chemical Letters, 1992(12): 969-970.
- [11] 汪蕾.(22*E*,24*R*)-5 α -麦角甾-2,22-二烯-6-酮的合成[D].吉林延吉:延边大学,2005.
- [12] 陈锡全,李永才.以麦角甾醇为原料合成24-表油菜素内酯工艺探索[J].广东化工,1999(1):32-34.
- [13] 周孝瑞,何竟,林学圃.24-表油菜素内酯中间体——(22*E*,24*R*)-3 α -5-环-5 α -麦角甾-22-烯-6-酮的合成[J].农药,1996(8):319-321.

(编辑:顾林玲)