

编 号:0141

内 部

科学技术成果报告

除草剂“黄草灵”小试总结

科学技术文献出版社

目 录

前言.....	(1)
一、黄草灵合成路线的研究.....	(2)
二、黄草灵中间体碳酸二甲酯的合成研究.....	(10)
三、黄草灵分析方法的研究.....	(13)
四、黄草灵药效的研究.....	(24)
参考文献.....	(33)

除草剂“黄草灵”小试总结

南开大学元素有机化学研究所

前 言

除草剂黄草灵的化学名称：对-氨基苯磺酰氨基甲酸甲酯，系1965年首先由英国 May & Baker公司发现。目前国外已商品化，商品名称为Asulam或Asulox⁽¹⁾。

通过在世界范围内的大面积田间试验证实，黄草灵是一种杀草效果高，杀草谱广，兼有叶面处理和土壤处理效果的除草剂。它对一些难以杀死的一年生及多年生杂草如：酸模、石茅、蕨类、款冬等有特效，并具有低毒低残毒的特点，可用于甘蔗、马铃薯、亚麻、牧场及果园中防除多种一年生及多年生杂草。

多年生杂草为我国及世界难治草害，它对农作物的危害极大。目前，对其有效的药剂不多。我国生产的唯一品种茅草枯，由于原料问题，远不能满足农业上的需要。另一品种草甘膦亦正处于试制阶段。因而，防除多年生杂草，我国还处于基本无药使用的状况。

根据化工部下达的任务，我们通过合成样品、室内药效测定，1974—1975年在湖南、广东等地经过两年田间小区试验。1976年与湖南衡阳有机合成化工厂协作，提供大田试验用药。经湖南汨罗江农场、钱粮湖农场、广东海南热作院、广东甘蔗糖业研究所试验农场、广东农科院植保所、广西甘蔗研究所、昆明市农科所等单位共同试验证明，黄草灵用量5—7两/亩，在甘蔗地中可防除双穗雀稗、狗牙根、蒿、丝茅草、蓼、稗、苋、猪耳草、狗尾草、马唐等十多种多年生及一年生杂草，效果显著（而对莎草科杂草却抗性较大），具有杀草谱广，残效期长，使用时期要求不严格，对作物及人畜低毒等特点，是一个比较好的防除多年生杂草的药剂。黄草灵对甘蔗极为安全。经湖南钱粮湖农场试验结果表明，甘蔗可增产1890—2100斤/亩，含糖量提高0.6—1.0%。此外，在茶园、果园、橡胶园和苗圃应用效果也较好。

为了便于工业生产，我们对黄草灵的合成路线进行了试验对比，结合国内情况，最后决定选用碳酸二甲酯法。确定了最优惠条件。产品的纯度和收率均可达90%，即使采用工业原料，亦可得相同结果。反应中所用过量原料及溶剂基本可以回收循环使用。同时，确定了合成黄草灵时的主要副产物的化学结构。完成了中间体碳酸二甲酯的合成工艺的研究，纯收率可达86%以上。

关于黄草灵的成品分析及中间体碳酸二甲酯的分析方法已基本建立。对于成品分析建立了三个方法，即亚硝酸钠滴定法，紫外分光光度法及薄层分离后紫外分光光度测定。三个方法所得结果基本一致，误差±4%。中间体碳酸二甲酯的分析，系采用气相色谱分析，以乙酸甲酯为内标，可以分别确定其中碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯及甲醇的含量，误差±2%。

黄草灵是一个低毒品种，国外曾进行过详细的毒性研究。它对大、小白鼠等哺乳动物的经皮、口服和内吸毒性以及对鸟、鱼、蜂的毒性都很低。在致畸试验中，给药与未给药的胎儿无异样。

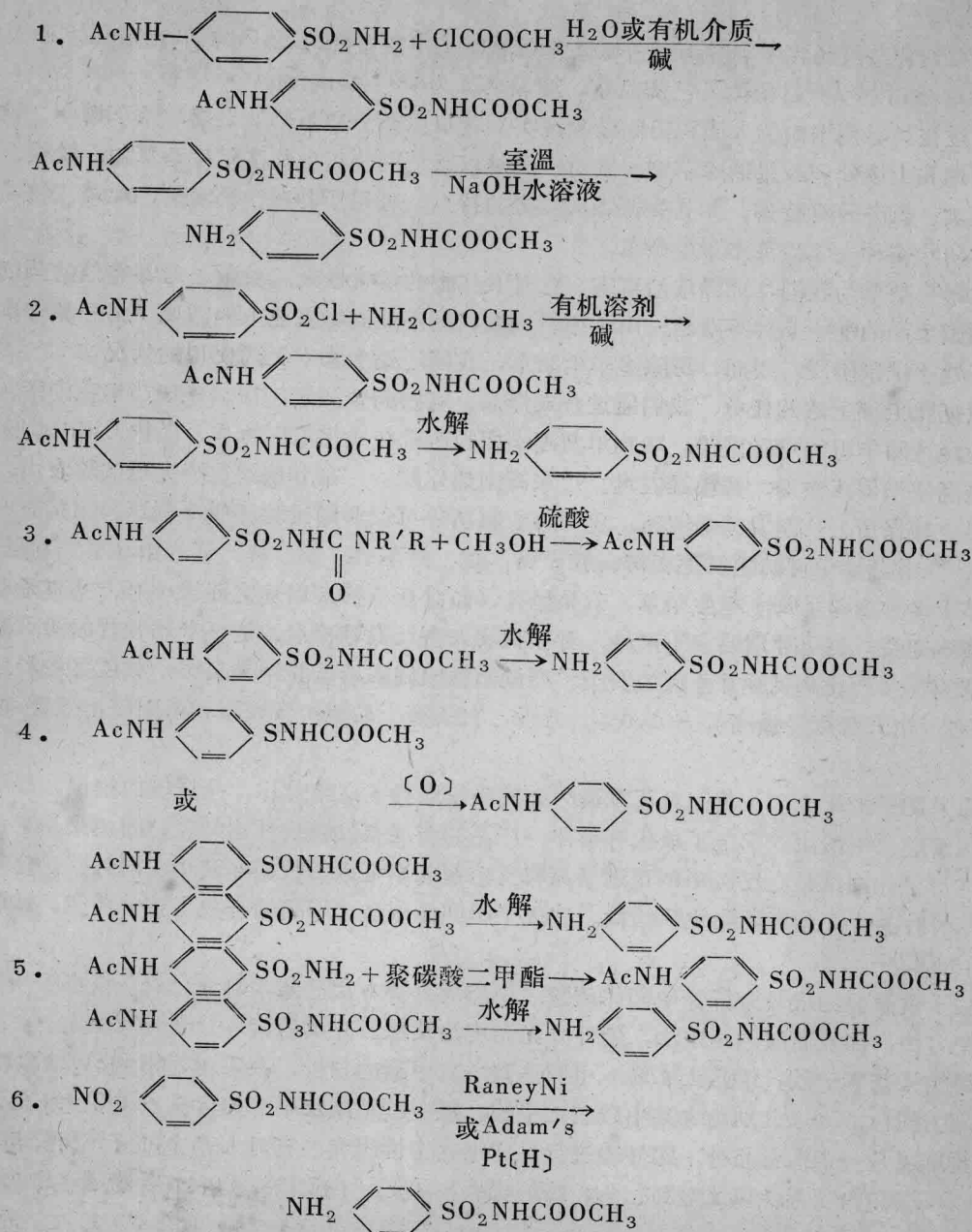
经天津市劳动卫生研究所测定, LD₅₀为10000毫克/公斤(小白鼠); 蓄积系数大于12.8(雄性小白鼠)。

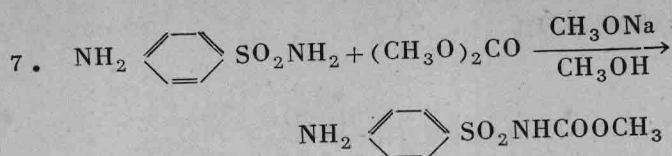
经中山医学院Ame's法试验, 黄草灵呈阴性反应, 故亦可能不存在致癌性。

一、黄草灵合成路线的研究

(一) 合成路线的选择

根据文献报导, 可用以下几种路线合成:

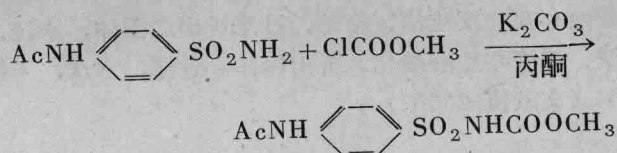




比较以上各法,我们认为:(1)法(氯甲酸甲酯法)可以直接使用氯甲酸甲酯,不用制备碳酸二甲酯是其优点;(3)法(脲素法)可不用剧毒光气是其优点;(7)法(碳酸二甲酯法)则合成条件简便,收率较好,故在实验中选择以上三法进行比较。

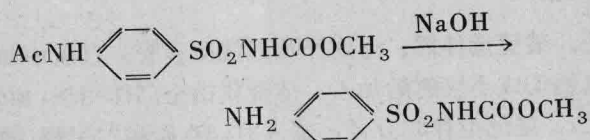
(1) 氯甲酸甲酯法:〔2〕〔3〕

① 缩合:



在250毫升四口瓶中,加入17.5克(0.13克分子)无水碳酸钾,21.4克(0.1克分子)对一乙酰氨基苯磺酰胺(熔点209—211℃)及160毫升丙酮。迴流搅拌1小时。然后冷却到30℃以下,将11.4克(0.12克分子)氯甲酸甲酯(沸点71—73℃)在25—30℃滴加入,40分钟加毕。迴流13小时。蒸去丙酮后加入60毫升水溶解固体。过滤。滤液用盐酸酸化至pH4,此时有大量固体析出。过滤。所得固体,水洗,干燥,重13.2克,熔点223—225℃。收率49%(文献值为235—237℃,收率47%)。

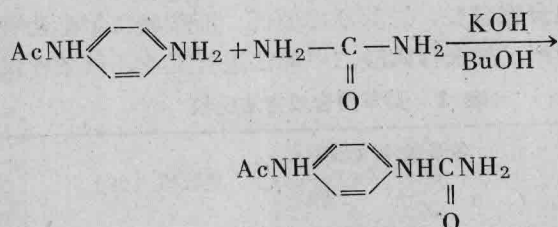
② 水解:



在25克10%NaOH水溶液中加入6.8克(0.025克分子)对一乙酰氨基苯磺酰氨基甲酸酯,得一透明溶液。维持在40—50℃。18小时后,用浓盐酸酸化。过滤所析出之固体,溶于2N盐酸中。滤去酸不溶物。滤液用10%NaOH水溶液调节至pH4。此时所析出之固体即为黄草灵。水洗干燥,重4.3克,熔点145—47℃(分解),收率74.8%。

(2) 脲素法:〔4〕〔5〕

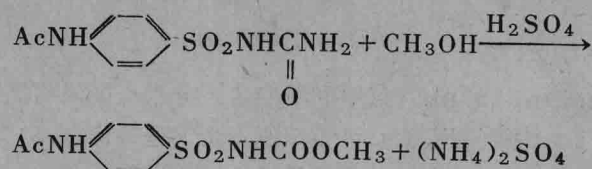
① 缩合



在250毫升四口瓶上装置搅拌器,温度计,分水器及迴流冷凝管。在瓶中加入21克(0.35克分子)脲,14.3克(0.255克分子)氢氧化钾及65毫升正丁醇。加热至70℃,将53.5克(0.25克分子)对一乙酰氨基苯磺酰胺加入。加毕,在油浴上搅拌加热迴流8小时。蒸去丁醇。冷却至室温后加入水200毫升,使固体大部分溶解。过滤。滤液用6N盐酸酸化,有大量固体析出。过滤,水洗,干燥。熔点为186℃(分解)(文献值186—188℃(分解)),重52.3

克, 收率81.4%。如改用NaOH, 收率为70%

②酯化

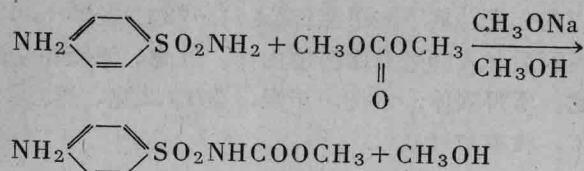


在250毫升四口瓶中加入12.9克对一乙酰氨基苯磺酰脲, (熔点186—188℃分解) 及100毫升甲醇, 加热迴流30小时。将1.5毫升硫酸在其间断续加入, 以使反应中生成之氨不断被除去, 但又没有过量的酸存在。反应毕, 冷却, 过滤析出之固体, 水洗, 干燥, 并用饱和碳酸氢钠溶液溶解。过滤。滤液用盐酸酸化, 析出固体。过滤, 水洗, 干燥。重11克, 收率81%, 熔点233—235℃ (文献值 235℃)。

③水解

同氯甲酸甲酯法。

3. 碳酸二甲酯法^{[6][7]}



在250毫升四口瓶上, 装置搅拌器、温度计及迴流冷凝管。在瓶中加入60毫升甲醇, 将5.3克(0.23克分子)金属钠切成小块逐渐加入。待金属钠全部作用毕, 加入34.4克对一氨基苯磺酰胺(熔点160—162℃)。迴流搅拌35分钟, 加入21.6克碳酸二甲酯(沸点88—90℃), 然后迴流搅拌20小时。蒸去甲醇22毫升后, 加入80毫升水继续蒸馏至内温达到95℃时为止。冷却到室温, 用盐酸调节反应液至pH7, 加入少许对氨基苯磺酰胺作为晶种, 搅拌1小时, 以使未作用之对一氨基苯磺酰胺充分析出。过滤去未作用之对一氨基苯磺酰胺。加入盐酸酸化至pH3, 则有大量固体析出。过滤, 水洗, 干燥。产品重40.6克, 收率88.3%, 熔点140—142℃。

总结以上三法, 所得结果如表1所示:

由实验情况看出, 氯甲酸甲酯法收率较低, 反应中还需要碳酸钾等难得原料。脲素法虽可避免采用剧毒光气, 但步骤较长, 总收率亦偏低。而碳酸二甲酯法合成条件较为简便, 收率较高, 较有利于工业生产。故选择碳酸二甲酯法进行工业小试条件试验。

表1 黄草灵合成方法比较

方 法	各步收率 (%)			总收率 (%)	熔点 (℃)
	1	2	3		
氯甲酸甲酯法	49	75		37	145—7
脲素法	81	81	75	49	145—7
碳酸二甲酯法	89*	89		79	140—41

*系指由氯甲酸甲酯合成碳酸二甲酯的收率。

表 2 黄草灵正交试验条件 (SN: 0.2克分子)

水 平	碳酸二甲酯(克分子数)	甲醇钠 (克分子数)	反应时间 (小时)	溶剂体积 (毫升)
1	0.24	0.23	20	60
2	0.26	0.26	10	50
3	0.28	0.24	16	70

表 3 黄草灵正交设计实验结果 (SN: 0.2克分子)

编 号	因 素				熔点 (℃)	收率(%)	分析结果 (%)	
	碳酸二甲酯 (克分子数)	甲醇钠 (克分子数)	反应时间 (小时)	溶 剂* (毫升)			亚硝酸钠法 测定产品 含 量	TLC法测定 SN含量
1	0.24 1	0.23 1	20 1	60 1	136—7	91	93.86	0.65
2	0.24 1	0.23 1	20 1	60 1	140—42	88.1	97.33	1.57
3	0.24 1	0.26 2	10 2	50 2	139—40	93.5	96.60	0.30
4	0.24 1	0.26 2	10 2	50 2	137—39	91.5	92.90	1.24
5	0.24 1	0.24 3	16 3	70 3	138—40	90	94.85	0.51
6	0.24 1	0.24 3	16 3	70 3	139—41	90	95.55	0.64
7	0.26 2	0.23 1	10 2	70 3	138—40	87	95.84	0.11
8	0.26 2	0.23 1	10 2	70 3	136—38	85.4	98.95	3.98
9	0.26 2	0.26 2	16 3	60 1	141—43	97	92.27	0.28
10	0.26 2	0.26 2	16 3	60 1	138—39	97.6	90.92	0.58
11	0.26 2	0.24 3	20 1	50 2	138—40	98.3	89.63	0.27
12	0.26 2	0.24 3	20 1	50 2	139—41	96.5	89.08	0.35
13	0.28 3	0.23 1	16 3	50 2	141—2	98	89.91	0.39
14	0.28 3	0.23 1	16 3	50 2	139—41	95.4	92.32	0.52
15	0.28 3	0.26 2	20 1	70 3	139—40	100	86.06	0.16
16	0.28 3	0.26 2	20 1	70 3	139—40	99.6	87.66	0.26
17	0.28 3	0.24 3	10 2	60 1	139—40	95.4	93.66	0.56
18	0.28 3	0.24 3	10 2	60 1	138—40	97.6	93.37	0.51

*指反应中投入甲醇之总量

表 4 黄草灵合成试验计算表

编号	因 素				熔点(℃)	收率(%)	亚硝酸钠法 测定产品 含量(%)	实际收率 (%)	二次平均 收率(%)
	碳酸二甲酯	甲醇钠	时 间	溶 剂					
1	1	1	1	1	136—7	91.0	93.86	85.4	85.7
2	1	1	1	1	140—2	88.0	97.33	85.9	
3	1	2	2	2	139—40	93.5	96.60	90.3	87.6
4	1	2	2	2	137—9	91.5	92.90	85.0	
5	1	3	3	3	138—40	90.0	94.85	85.4	85.7
6	1	3	3	3	139—40	90.0	95.55	86.6	
7	2	1	2	3	138—40	87.0	95.84	83.4	84.2
8	2	1	2	3	136—8	85.4	98.95	85.0	
9	2	2	3	4	141—3	97.0	92.27	89.5	89.1
10	2	2	3	4	138—9	97.6	90.92	88.7	
11	2	3	1	2	138—40	98.3	89.63	88.1	87.1
12	2	3	1	2	139—41	96.5	89.68	86.0	
13	3	1	3	2	141—2	98.0	89.91	88.1	88.1
14	3	1	3	2	139—41	95.4	92.32	88.1	
15	3	2	1	3	139—40	100	86.06	86.1	86.7
16	3	2	1	3	139—41	99.6	87.66	87.3	
17	3	3	2	1	138—9	95.4	93.68	89.4	90.2
18	3	3	2	1	138—40	97.6	93.37	91.1	
K ₁	259	258	259.5	265.0					
K ₂	260.4	263.4	262	262.8					
K ₃	265.0	263	262.9	256.6					
k ₁	86.3	87.0	86.5	88.3					
k ₂	86.8	86.8	87.3	87.6					
k ₃	88.3	87.7	87.6	85.5					
K	2.0	1.8	1.1	2.8					

(二) 最优实验条件的选择

碳酸二甲酯法合成黄草灵, 根据文献^[6]报导, 随着甲醇钠及碳酸二甲酯克分子比加大, 收率有所增加, 但当对一氨基苯磺酰胺(磺胺, SN): 甲醇钠超过1:1.2, SN: 碳酸二甲酯超过1:1.5时, 随着收率增高, 纯度却下降, 产品中副产物大量增加, 而反应时间长短, 对收率影响不太显著。

结合我国实际情况, 为了有利于工业化, 我们拟定以下条件进行正交设计, 摸索最优合成条件。因素及水平见表2。

根据四因素三水平, 我们选用L₉(3⁴)表进行试验, 并进行一次重复。

原料及规格如下:

SN: 分子量172, 熔点160—162℃, 由工业品提纯。

金属钠: 分子量23, 化学纯。

碳酸二甲酯: 分子量90, 沸点88—90℃, 自制精馏。

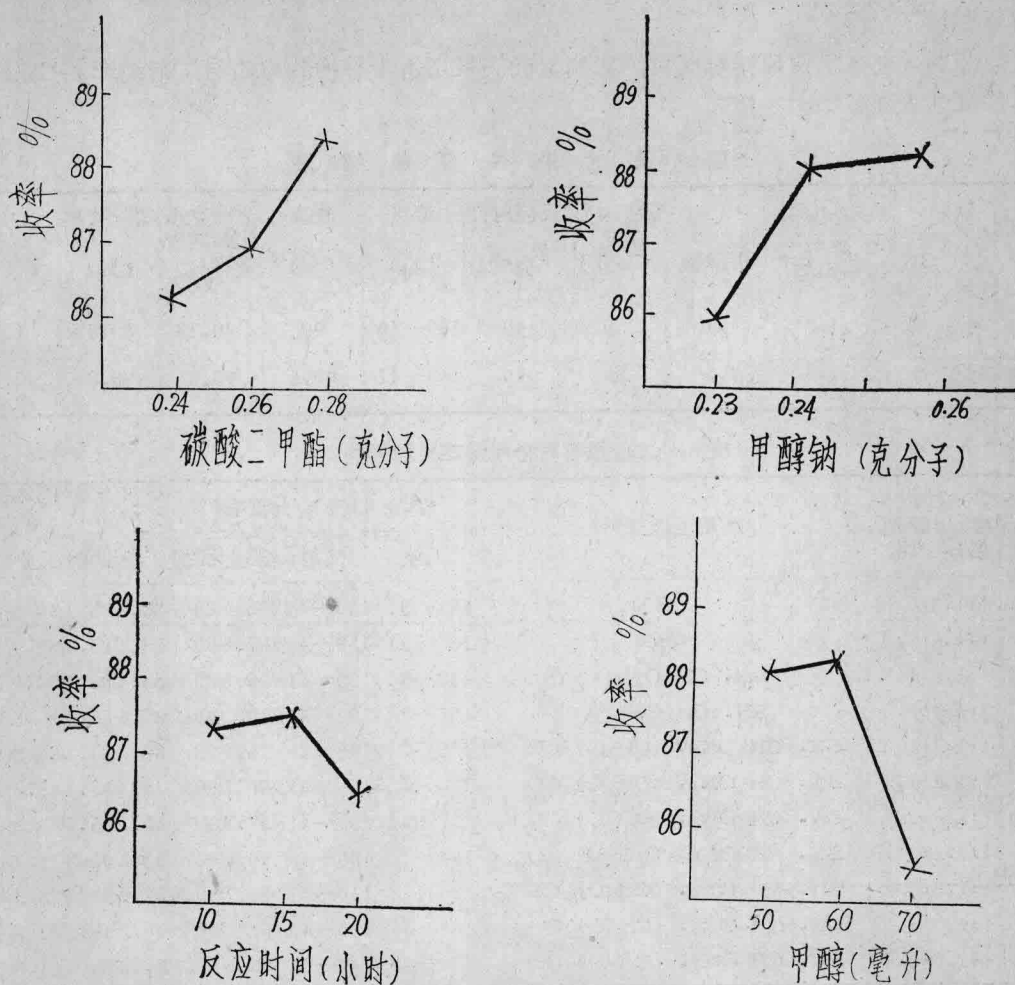
甲醇: 化学纯。

盐酸: 化学纯。

操作同前。

所得结果见表3。

所得结果进行直观分析, 结果见表4及图一。



图一 正交设计试验因素与收率的关系

由表3、表4及图一可看出, 克分子比在实验范围内变化对于黄草灵收率变化不很显著, 碳酸二甲酯及甲醇钠克分子比加大时, 粗收率虽然增加, 但产品含量降低, 说明生成的副产物增多。而反应时间由10小时增到20小时, 或多用溶剂收率均未显著增加。

由此确认, 上述因素的三个水平的变化对收率影响不大。从经济价值考虑, 拟取其最低水平为宜。即SN:碳酸二甲酯:甲醇钠=1:1.2:1.5, 反应时间: 10小时, 所用溶剂体积(以0.2克分子SN计)50毫升。

利用此最优惠条件进行重复, 所得结果如表 5。

由表 5 可以看出, 上述最优惠条件实验所得结果与正交设计所得结果是一致的。

(三) 采用工业原料的试验

所用工业原料的规格为:

SN: 熔点159-163℃, 天津长征制药厂出品。经亚硝酸钠法测定, 含量为97.45%。

甲醇钠: 天津中津制药厂出品。含量为27.9%。

总碱量28.8%。游离碱0.96%。

碳酸二甲酯: 自制, 含量为89.8%, 经气相色谱仪分析, 其中含甲醇12%, 无多余氯甲酸甲酯存在。

为分别考查各工业原料对反应的影响, 我们采用逐步替换的方法与试剂纯产品进行比较, 结果见表 6。

表 5 最 优 条 件 实 验 结 果

编 号	克分子比			溶剂体积 (毫升)	反应时间 (小时)	熔点 (℃)	收率 (%)	分光光度 法测定含 量 (%)	实际收率 (%)	SN (%)
	SN	碳酸二甲酯	甲醇钠							
1	1	1.2	1.15	50	10	139—40	90	99.16	89.5	1.99
2	1	1.3	1.20	50	10	140—41	99.8	93.5	93.3	0.37

表 6 工业原料对合成黄草灵的影响

编号	SN*:碳酸二甲酯:甲醇钠 (克分子比)	所用工业原料	熔点 (℃)		收率 (%)		分析含量 (%)		实际收率 (%)	
			工业	试剂	工业	试剂	工业	试剂	工业	试剂
I ₅	1:1.4:1.3	SN	134—36	139—41	95.0	99	83.4	85.1	79.2	84.2
I ₆	1:1.4:1.3	SN	135—36	139—41	97.8	99	84.1	85.1	82.1	84.2
I ₇	1:1.4:1.3	SN, CH ₃ ONa	143—3	139—41	98.3	99	86.4	85.1	84.9	84.2
I ₈	1:1.4:1.3	SN, CH ₃ ONa	137—9	139—41	100	99	85.8	85.1	85.8	84.2
I ₁₀	1:1.4:1.3	SN, CH ₃ ONa, (CH ₃ O) ₂ CO	135—7	139—41	95.2	99	88.6	85.1	84.3	84.2
I ₁₁	1:1.4:1.3	SN, CH ₃ ONa, (CH ₃ O) ₂ CO	136—7	139—41	96.7	99	88.5	85.1	85.6	84.2
I ₁₆	1:1.4:1.3	SN, CH ₃ ONa, (CH ₃ O) ₂ CO	137—9	139—41	97.8	99	88.2	85.1	86.3	84.2
I ₁₃	1:1.2:1.15	SN, CH ₃ ONa, (CH ₃ O) ₂ CO	131—4	139—40	90.0	90	98.5	99.2	88.7	89.3
I ₁₂	1:1.3:1.2	SN, CH ₃ ONa, (CH ₃ O) ₂ CO	135—7	140—41	94.7	99.8	93.6	93.5	88.6	93.3
综I ₁	1:1.2:1.15	SN, CH ₃ ONa, (CH ₃ O) ₂ CO	139—41	139—40	87	90	96.2	99.2	83.7	89.3
综I ₂	1:1.3:1.2	SN, CH ₃ ONa, (CH ₃ O) ₂ CO	138—40	140—41	93.6	99.8	97.9	93.5	91.6	92.3

*SN用量为0.2克分子

由表 6 可以看出, 所用原料全部改为工业品, 对黄草灵的收率及质量没有什么影响。

(四) 放大试验

SN:碳酸二甲酯:甲醇钠=2:2.4:2.3(克分子比)

反应时间: 10小时

SN(97.45%) 2 克分子 (353克)

碳酸二甲酯 (89.8%) 2.4克分子(241克)

甲醇钠 (27.9%) 2.3克分子 (445克)

总碱量28.8%

甲醇 70毫升

碳酸二甲酯中含有甲醇12%，甲醇钠中含有甲醇71.2%。

在2000毫升四口瓶上，装置搅拌器、温度计及迴流冷凝管。在瓶中加入353克SN，445克27.9%的甲醇钠的甲醇溶液及70毫升甲醇。加热迴流35分钟。待其冷却至60℃以下，将241克(89.8%)碳酸二甲酯加入，20分钟加毕。加热迴流10小时，蒸出甲醇304克。加入800毫升水。继续蒸馏至内温达95℃。蒸馏液重282克。冷却至室温。调节pH至7。加入少量SN，搅拌1小时，以使未作用的SN充分析出。过滤。滤液调节至pH3。过滤。水洗。干燥。熔点138—140℃，产品重416克，收率90%。经分析黄草灵含量为93.55%，其收率及含量与小样同。

滤渣干后重25.2克，熔点132—160℃，用饱和碳酸氢钠溶液处理，不溶物重13.4克，熔点158—160℃，与SN测混合熔点158—160℃，回收SN，回收率3.9%。

(五) 后处理问题

黄草灵回流反应完毕后，甲醇应尽量在加水前蒸出。此时所回收之甲醇内含少量未作用之碳酸二甲酯可循环使用，亦可用以作合成碳酸二甲酯之原料。但在蒸馏时要注意的，外浴温度控制在120℃以下为宜，过高恐怕引起产品分解。加水后继续蒸出之甲醇，经分析已不含碳酸二甲酯，但所得甲醇尚需进一步脱水后方可循环使用。

回收结果见表7。

表7 黄草灵合成中甲醇、碳酸二甲酯的回收情况 (工业条件)

投料SN: 0.2克分子

实验 编号	投料克分 子 SN: 碳酸 二甲酯: 甲 醇钠	回 收 第 一 馏 份										回收第二馏份			
		外 温 (℃)	总 量 (克)	回 收 甲 醇				回收碳酸二甲酯				总重 (克)	回 收 甲 醇		
				含 量 (%)	折 重 (克)	应 回 收 量 (克)	回 收 率 (%)	含 量 (%)	折 重 (克)	应 回 收 量 (克)	回 收 率 (%)		含 量 (%)	折 重 (克)	回 收 率 (%)
I 10	1:1.4:1.3	105以下	31.8	96.7	30.75	52.61	58.44	2.13	0.68	7.2	9.4	20	43.5	8.7	16.53
I 11	1:1.4:1.3	105以下	30.8	95	29.26	52.61	55.61	2.25	0.69	7.2	9.63	14.6	79.3	11.58	22.01
I 16	1:1.4:1.3	105以下	28.3	86.1	24.36	52.61	46.31	3.2	0.91	7.2	12.57	21.9	68.5	15	28.51
I 13	1:1.2:1.15	105以下	37	95.3	35.26	52.61	67.01	2.63	0.97	3.6	27.03	11.8	65.9	7.78	14.79
综合															
I 1	1:1.2:1.15	110—16	34.7	91	31.57	52.61	60	3.23	1.12	3.6	31.13	18.4	68.2	12.55	23.85
I 12	1:1.3:1.2	105—10	30.8	93	28.65	52.61	55.46	6.26	1.93	5.4	35.71	17.6	63.9	11.25	19.95
综合															
I 2	1:1.3:1.2	112—14	31	85.9	26.63	52.61	50.61	3.78	1.172	5.4	21.7	24.2	71.3	17.26	32.8
放大 试验	1:1.2:1.15	98—116	304	85.7	26.05	526.1	49.52	2.71	8.24	36	22.89	282	57.8	163	30.98

(六) 副产物

由表4的实验结果可以看出，克分子比在SN:碳酸二甲酯:甲醇钠=1:1.4:1.3时，收率虽可高达99—100%，但是含量却只有86—87%。根据薄层分析，其中有一杂质，其 R_f 值介于SN与黄草灵之间，估计即文献报导之副产物，其化学结构是：

$\text{CH}_3\text{OCNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHCOOCH}_3$ 。我们参考Brit 1,052,881之法合成后进行对照,

由Rf值可以证明,副产物确为 $\text{CH}_3\text{OCNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHCOOCH}_3$, 熔点 207—208°C

(文献值217—219°C^[2])。元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$, 实验值% S 11.28, 计算值% S 11.11。

(七) 结论

1. 合成黄草灵通过路线对比, 以碳酸二甲酯法合成简便, 收率及纯度均可达90%, 可以进一步进行中试。

2. 利用工业原料合成黄草灵, 可达到与试剂合成同样的水平。

3. 黄草灵副产物 $\text{CH}_3\text{OCNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHCOOCH}_3$, 在 SN: 碳酸二甲酯: 甲醇

钠=1:1.2:1.15时, 生成量较少。

4. 黄草灵合成中回收之甲醇, 可以进一步在合成产品或合成碳酸二甲酯时循环使用。

5. 黄草灵在使用时剂型为其钠盐, 故在今后生产中可以酸化至 pH 8—9 后, 即可直接使用。

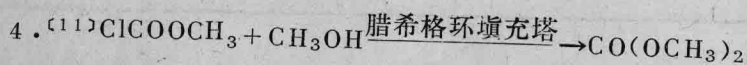
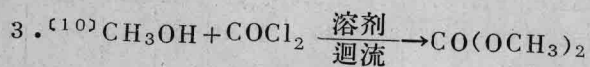
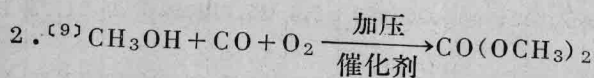
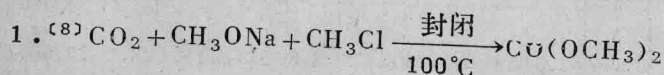
6. 用碳酸二甲酯法合成黄草灵时的主要副产物为

$\text{CH}_3\text{OCNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHCOOCH}_3$, 因其亦有除草活性, 对作物无不良影响, 故可不予除去。

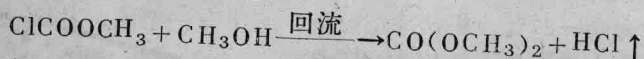
二、黄草灵中间体碳酸二甲酯的合成研究

(一) 合成实验

碳酸二甲酯是黄草灵的中间体, 其合成路线见诸文献报导的近20种, 现选列其主要路线如下:



根据我国实际情况, 氯甲酸甲酯的生产工艺已成熟, 原料易得, 再参考国外的合成路线, 我们采用的方法是:



操作步骤:

在100毫升的三口瓶中，加入47.3克（0.5克分子）氯甲酸甲酯。加热到回流。然后将规定的甲醇从氯甲酸甲酯的液面下滴入。滴完后，回流到规定时间。记录反应到达的最高温度。冷却到室温。称量溶液总重。取样作气相色谱分析，测碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯和甲醇的含量。计算产量、收率。

（1）克分子比和反应时间的选择

克分子比：1:1, 1:1.2, 1:1.4, （氯甲酸甲酯:甲醇）

反应时间：5, 10, 15（小时）

实验结果见表8。

表 8

实 验 编 号	氯甲酸甲酯:* 甲醇(克分子比)	反 应 时 间 (小时)	碳 酸 二 甲 酯含量(%)	收 率 (%)	反 应 到 达 最 高 温 度 (°C)
1	1:1.0	5	89.5	90.7	71
2	1:1.0	5	88.3	89.3	72
3	1:1.0	10	94.2	88.2	75
4	1:1.0	10	93.2	90.2	76
5	1:1.0	15	97.8	90.0	78
6	1:1.0	15	93.0	87.8	77
7	1:1.2	5	83.8	87.3	69
8	1:1.2	5	81.4	85.1	71
9	1:1.2	10	85.5	86.6	70
10	1:1.2	10	86.6	86.4	70
11	1:1.2	15	89.4	86.4	70
12	1:1.2	15	80.9	84.2	71
13	1:1.4	5	78.8	85.3	68
14	1:1.4	5	78.8	85.3	69
15	1:1.4	10	80.2	83.3	69
16	1:1.4	10	78.2	80.9	69
17	1:1.4	15	77.7	76.2	69
18	1:1.4	15	78.2	77.5	69

*氯甲酸甲酯用量为0.5克分子

从表8可以看出，似乎是氯甲酸甲酯与甲醇的克分子比为1:1时收率较高。回流时间多于5小时对反应无益。然而，氯甲酸甲酯与甲醇的克分子比为1:1时收率虽高，但需进一步考查是否还有氯甲酸甲酯存在。因为氯甲酸甲酯的存在，在黄草灵的合成中易有副产物产生，影响产品质量。为此所得实验结果见表9。

从表9可以看出，氯甲酸甲酯与甲醇的克分子比为1:1时，反应10小时后仍有少量未作用的氯甲酸甲酯，但当氯甲酸甲酯与甲醇的克分子比为1:1.1时，反应5小时有少量氯甲酸甲酯，而10小时后，氯甲酸甲酯已全部消失。

复证试验:

克分子比：1:1.1（氯甲酸甲酯:甲醇）

反应时间：5, 10（小时）。

表 9

实验编号	氯甲酸甲酯:甲醇 (克分子比)	反应时间 (小时)	分 析 含 量 (%)		
			碳酸二甲酯	氯甲酸甲酯	甲 醇
1	1:1.0	5	87.0	3.43	3.20
2	1:1.0	10	89.0	1.34	4.03
3	1:1.1	5	86.1	0.76	7.31
4	1:1.1	10	88.5		7.14

表 10

实验编号	加料量 (克)		克分子比 I : II	反应时间 (小时)	分析含量 (%)		
	氯甲酸甲酯 (I)	甲 醇 (II)			碳酸二甲酯	氯甲酸甲酯	甲 醇
1	189	70.4	1:1.1	5	84.4	1.095	7.97
2	189	70.4	1:1.1	10	86.3		7.26
3	189	70.4	1:1.1	15	86.4		8.89

表 11

实验 编号	氯甲酸甲酯:甲 醇(克分子比)	反应时间 (小 时)	分 析 含 量 (%)			收 率 (%)	反应到达 最高温度 (℃)
			碳酸二甲酯	氯甲酸甲酯	甲 醇		
1	1:1.1	5	79.3	2.2	6.74	82.2	70
2	1:1.1	10	89.7		7.36	87.8	70

试验结果见表10。

从表10可以看出，其结果是与上述实验一致的。

由此，我们认为，氯甲酸甲酯与甲醇的克分子比为1:1.1，反应时间5—10小时较好，因此条件下，收率较高而又无氯甲酸甲酯存在。

(2) 投料方式

为简化操作，改用甲醇与氯甲酸甲酯首先混合，然后加热回流的方法。所得实验结果见表11。

从表11看出，投料方式对收率基本没有影响，所以甲醇可以一次直接加入，以简化操作。

(3) 回收甲醇对反应的影响

在合成黄草灵时，要回收不少含有少量碳酸二甲酯的甲醇，这些甲醇如能用来合成碳酸二甲酯，不仅解决了合成碳酸二甲酯所需的原料，而且，也解决了回收甲醇的出路问题，达到甲醇循环使用的目的，从而可以降低产品的成本。为此，进行了下述实验，结果见表12。

从表12可以看出，合成黄草灵中回收的甲醇是完全可以用来合成碳酸二甲酯的。

表 12

实验 编号	氯甲酸甲酯:甲 醇(克分子比)	反应时间 (小 时)	分 析 含 量 (%)			收 率 (%)	反应到达 最高温度 (℃)
			碳酸二甲酯	氯甲酸甲酯	甲 醇		
1	1:1.1	5	81.2	1.57	7.26	83.1	71
2	1:1.1	10	81.9		8.56	80.0	71

(二) 结论

1. 氯甲酸甲酯与甲醇的克分子比以 1:1.1 为好, 这时既无氯甲酸甲酯, 而碳酸二甲酯的收率又较高。
2. 在上述克分子比时, 反应时间以 5—10 小时为宜。
3. 投料方法: 氯甲酸甲酯与甲醇首先混合, 然后迴流即可。
4. 合成黄草灵中回收的甲醇, 可以用来合成碳酸二甲酯。

三、黄草灵分析方法的研究

用前述的路线合成黄草灵时, 将会遇到原料 (氯甲酸甲酯、甲醇、甲醇钠及磺胺)、中间体 (碳酸二甲酯) 及成品黄草灵的分析。现将我们所建立和采用的各分析方法综述如下:

(一) 黄草灵的原料分析

- 1 甲醇 用下面的气相色谱法 (从略)
- 2 甲醇钠 用酸碱滴定法 (从略)
- 3 磺胺 用《中华人民共和国药典》所载的方法^[12]
- 4 氯甲酸甲酯 用下面的气相色谱法

(二) 中间体—碳酸二甲酯的测定

沈阳化工研究院比较成功地用气相色谱法测定了氯甲酸甲酯及碳酸二甲酯^[13]。参照此工作, 我们建立了同时测定碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯及甲醇的气相色谱法。方法的误差是: 碳酸二甲酯 $\leq \pm 2\%$; 氯甲酸甲酯 $\leq \pm 1\%$; 甲醇 $\leq \pm 3\%$ 。

1. 仪器和药品

- (1) SP—2305E 气相色谱仪
- (2) 1 微升进样器, 1 毫升注射器
- (3) 5 毫升带塞磨口瓶
- (4) 内标物 乙酸甲酯 (在本方法条件下出单峰)

2. 色谱条件

检测器及温度: 热导池, 130℃

柱及固定相: 2 m × 4 mm 螺旋不锈钢柱。

20% PEG—400/60—80 目 620/白色担体,

80℃ 下老化得平稳基线。

柱温: 48℃

进样口温度: 150℃

桥电流：200毫安

载气及流速： H_2 21毫升/分

进样体积：0.2—0.4微升

3. 碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯及甲醇的重量校正因子的测定。

用1毫升注射器取碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯、甲醇及内标物各一定体积（内标与被测物1:2或1:3），均放入同一个带塞磨口瓶中。每取一物都称一次重量（ ± 0.1 毫克）。摇匀后，在上述色谱条件下，取0.2—0.4微升混合溶液进样绘图。测量出各峰的面积，按下式计算校正因子：

$$F_i = \frac{A_s \cdot W_i}{A_i \cdot W_s}$$

式中： F_i 某被测定物的校正因子

W_i 某被测物的重量（毫克）

W_s 内标物重量（毫克）

A_i 某被测物的峰面积（毫米²）

A_s 内标物的峰面积（毫米²）

4. 碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯及甲醇的同时测定。

称取一定量的碳酸二甲酯粗品及内标物一併放入带塞磨口小瓶中，摇匀后如上述法进样绘图，测量各峰面积。按下式计算各被测组分的百分含量：

$$P_i \% = \frac{A_i \cdot W_s \cdot F_i}{A_s \cdot W} \times 100\%$$

式中： P_i 某被测物的百分含量

W 称样品量（毫克）

A_i 、 W_s 及 F_i 、 A_s 同上式。

5. 讨论

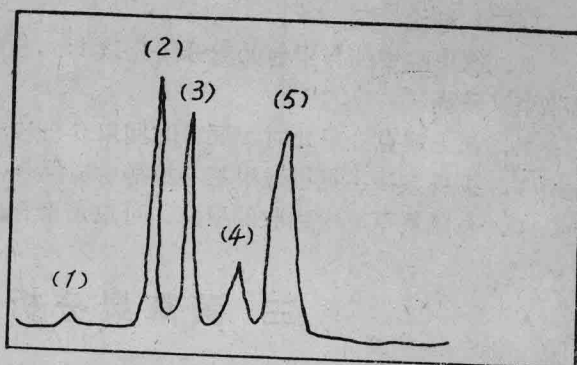
（1）碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯、甲醇等的分离条件

在确定分离条件中，发现柱温低和载气流速低有利于分离，但甲醇在这种情况下峰形不好，各组分全流出时间也太长。兼顾分离效果和完成测定的时间，在选用上述色谱条件时，能得到耗时不长，各组分峰的分离度很好的色谱图（图二）。

各组分的保留时间列于表13。

表13 各组分保留时间

组 分 名 称	出 峰 顺 序	保 留 时 间
HCl	(1)	
乙 酸 甲 酯	(2)	2'32"
氯甲酸甲酯	(3)	3'41"
甲 醇	(4)	4'45"
碳酸二甲酯	(5)	6'33"

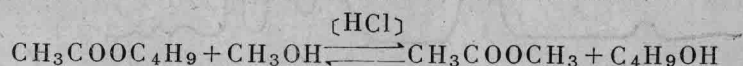


图二 碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯等的分离色谱图

(1) $HCl \uparrow$ (2) 乙酸甲酯
(3) 氯甲酸甲酯
(4) 甲醇 (5) 碳酸二甲酯

(2) 内标物的选择

考虑到所测定的对象多是酯类，先后选用过乙酸丁酯、乙酸丙酯及乙酸甲酯作内标物。这三种酯，对碳酸二甲酯和氯甲酸甲酯都能得到恒定的校正因子值。但是，在用丁酯及丙酯为内标物所得的校正因子值测定粗品碳酸二甲酯（特别是刚结束反应而得的粗品）时，却发现多出几个未知物峰，如用乙酸丁酯作内标时，就得到如图三的色彩图。其中峰2、峰7是进样溶液中不应有的。而且随着配样后搁置时间的延长，峰2、峰7增长，峰4、峰6变低，最后可达到一个相对固定的高度。根据粗品碳酸二甲酯中含有的杂质推测，可能是其中剩余的甲醇，被同时存在的极少量HCl催化，与乙酸丁酯发生醇酯交换反应：



而峰2可能是乙酸甲酯，而峰7可能是丁醇。用已知物作保留时间对比试验，确实说明上述

表14 碳酸二甲酯、氯甲酸甲酯重量校正因子

测定号	物质名称	样品重量(克)	峰面积(毫米 ²)		校正因子	
			A	B	A	B
1	乙酸甲酯	0.1992	310.6	356		
	氯甲酸甲酯	0.2959	370.5	415	1.242	1.275
	碳酸二甲酯	0.4759	728	817.5	1.019	1.042
2	乙酸甲酯	0.2045	329	331.8		
	氯甲酸甲酯	0.2997	360.5	365.6	1.338	1.328
	碳酸二甲酯	0.4837	744	765	1.043	1.023
3	乙酸甲酯	0.1853	287.3	329.5		
	氯甲酸甲酯	0.2895	347	399.5	1.317	1.312
	碳酸二甲酯	0.4810	739	837.5	1.01	1.047
4	乙酸甲酯	0.1956	294	339		
	氯甲酸甲酯	0.2830	323.5	381.2	1.314	1.287
	碳酸二甲酯	0.4777	698.5	805	1.026	1.029
5	乙酸甲酯	0.1997	340.5	357		
	氯甲酸甲酯	0.2725	365	387	1.271	1.260
	碳酸二甲酯	0.4818	798	842	1.028	1.023

表15 甲醇的重量校正因子

测定号	物质名称	样品重量(克)	峰面积(毫米 ²)	校正因子
1	乙酸甲酯	0.2012	338	0.830
	甲 醇	0.3588	726	
2	乙酸甲酯	0.1962	355	0.832
	甲 醇	0.3463	667	
3	乙酸甲酯	0.1933	312	0.824
	甲 醇	0.3479	682	