高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

除草剂烯草酮关键中间体的连续化合成工艺

任世伦[1]，黄　城[1]，陈见爱[1]，李蜜蜜[1]，马景瑞[3]，袁其亮[2]，谭成侠[1]
（1. 浙江工业大学化学工程学院，杭州 310014；
2. 浙江中欣氟材股份有限公司，绍兴 312369；
3. 上海嘉胜石油化工有限公司，南京 210012）

摘要　烯草酮具有高效、低毒、杀草谱广、施用期长以及对后茬作物安全等特点，已成为环己烯酮类除草剂的代表性品种. 5-[2-(乙硫基)-丙基]-2-丙酰基-3-羟基-2-环己烯-1-酮(简称精三酮)作为烯草酮的关键中间体，其传统间歇式合成工艺存在反应效率低、能耗较大等问题. 本文基于微通道连续流技术，开发了关键步骤的连续化合成工艺. 通过优化环合与水解步骤，将反应时间从90 min缩短至4.8 min，产物收率达65.2%，纯度为95.2%. 该工艺显著提升了反应效率和产物质量，为烯草酮的工业化生产提供了新方法.

关键词　除草剂；烯草酮；微通道连续流技术；合成工艺
中图分类号　O623.5　　**文献标志码**　A　　doi：10.7503/cjcu20250187

Continuous Synthesis Process of Key Intermediates for the Herbicide Clethodim

REN Shilun[1], HUANG Cheng[1], CHEN Jianai[1], LI Mimi[1],
MA Jingrui[3], YUAN Qiliang[2*], TAN Chengxia[1*]
(*1. College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou* 310014, *China*;
2. Zhejiang Zhongxin Fluorine Material Co. Ltd., Shaoxing 313269, *China*;
3. Shanghai Jiasheng Petrochemical Co. Ltd., Nanjing 210012, *China*)

Abstract　Clethodim, known for its high efficacy, low toxicity, broad herbicidal spectrum, extended application window and safety to subsequent crops, has become a representative cyclohexenone herbicide. 5-[2-(Ethylthio) propyl]-2-propionyl-3-hydroxy-2-cyclohexen-1-one (abbreviated as Jing-Santong), a key intermediate of clethodim, faces challenges in traditional batch synthesis, such as low reaction efficiency and high energy consumption. This study developed a continuous-flow microchannel technology for the critical synthesis steps. By optimizing the cyclization and hydrolysis processes, the reaction time was reduced from 90 min to 4.8 min, achieving a 65.2% yield and 95.2% purity. The novel process significantly improves reaction efficiency and product quality, offering a promising approach for the industrial production of clethodim.

Keywords　Herbicide; Clethodim; Microchannel continuous flow technology; Synthesis process

烯草酮作为高效、低毒的环己烯酮类除草剂，近年来其全球市场需求持续增长，目前市场规模已达约3.5亿美元[1~3]. 该药剂因其独特的作用机理——通过抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACCase)破坏禾本科杂草的脂肪酸合成，能实现施药后3~5 d黄化、7~10 d死亡的高效防除效果[4~6]，在农业生产中具有不

收稿日期：2025-07-07. 网络首发日期：2025-08-05.
联系人简介：谭成侠，男，博士，研究员，主要从事精细化工方面的研究. E-mail：tanchengxia@zjut.edu.cn
袁其亮，男，博士，正高级工程师，主要从事含氟精细化学品合成工艺研发与产业化方面的研究. E-mail：yuanqiliang@126.com
基金项目：一帆生物科技集团股份有限公司资助项目(批准号：KYY-HX-20240994).
Supported by the Programe of Yifan Bio-Tech Group Co. Ltd., China(No.KYY-HX-20240994).

可替代性. 烯草酮的广谱杀草特性特别适用于大豆、棉花和油菜等阔叶作物田[7~9]，且与草甘膦复配可显著增强对抗性杂草的防效[10]，这进一步扩大了应用需求. 此外，烯草酮在环境中表现出快速降解的特性(土壤半衰期仅为3~10 d)[11,12]，光解作用明显，不仅对后茬作物安全，更对哺乳动物、蜜蜂和鸟类呈现出低毒性[13~15]，完全符合现代农业对绿色农药的严格要求. 鉴于其在环境友好性和除草效率方面的双重优势，开发绿色、安全且高效的合成工艺对满足日益增长的市场需求具有重大意义，并将为农药行业带来显著的经济效益[16].

传统釜式工艺合成烯草酮关键中间体精三酮存在反应效率低(耗时长达90 h)、产物纯度不足(<90%)及能耗高等问题[17~19]，且需依赖精馏提纯、三废处理压力大. 相比于同类环己烯酮中间体合成工艺[20]，本文采用"连续流-间歇式"混合工艺对包含Michael加成、Claisen缩合等6步反应的复杂体系进行了集成优化. 尽管微通道反应技术凭借其高效传质传热特性(通道50~1000 μm)和精准控温能力，已成功应用于强放热/高选择性反应(如硝化、氟化)[21~31]，但现有研究多聚焦于简单反应体系，对多步复杂合成(如精三酮的环合-水解-重排串联工艺)的连续流优化仍缺乏系统性解决方案.

本文将微通道反应器(EZONE-MR-200)与间歇步骤结合，设计了关键中间体合成的连续化工艺，通过优化关键参数(流速比1.5 mL/min∶3.5 mL/min，温度75 ℃，压力0.35 MPa)，将环合与水解反应时间从90 min缩短至4.8 min，产物纯度提升至95.2%，收率提高10.9%(传统工艺收率为54.3%)，时空收率呈指数级式提升. 经济性分析表明，新工艺比传统间歇法能耗低88.4%，溶剂成本节约97.6%. 此外，通过316L材质反应器改进与在线监测技术，解决了PTFE设备传质效率低和耐压性差的问题，为烯草酮的绿色工业化生产提供了新策略.

1 实验部分

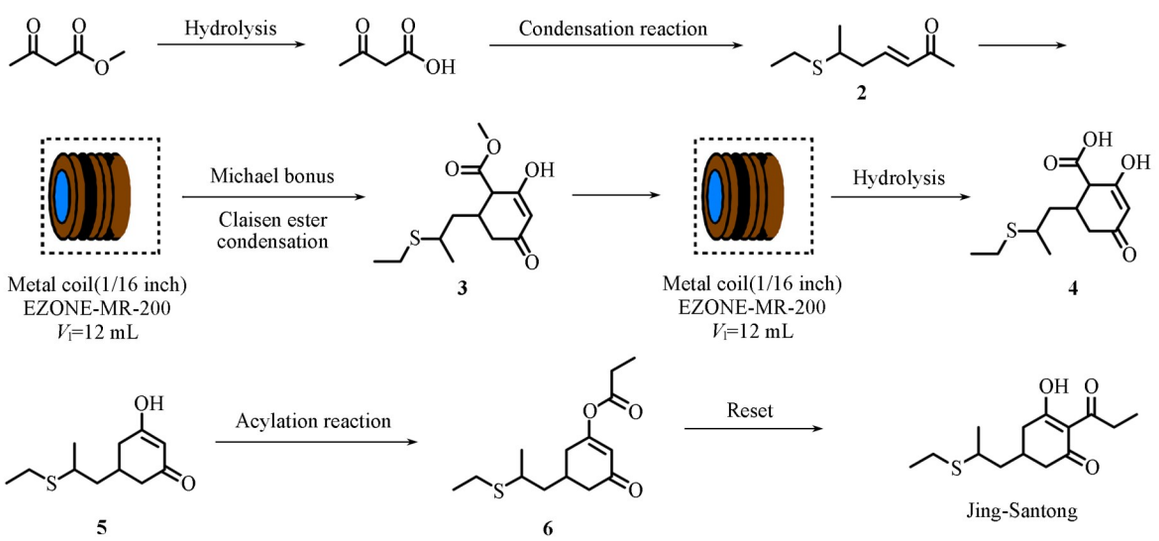
1.1 试剂与仪器

3-乙硫基丁醛、甲醇钠(质量分数30%)、三乙胺、乙酰乙酸甲酯和丙二酸二甲酯，分析纯，宁夏一帆科技有限公司；冰醋酸、哌啶、丙酰氯和4-二氨基吡啶(DMAP)，分析纯，上海泰坦科技股份有限公司.

AF0106A型高压四氟泵，上海三为科技仪器有限公司；EZONE-MR-200型微通道反应器和微混合器，深圳一正科技有限公司；PTFE盘管和背压阀，深圳华弗智能科技有限公司；Agilent 8860型气相色谱仪、Agilent 1260型高效液相色谱仪和12900II-6545型高分辨质谱仪，美国安捷伦科技有限公司；AscendTM 400型核磁共振波谱仪，瑞士布鲁克(Bruker)公司.

1.2 实验过程

Scheme 1示出了精三酮合成的连续化工艺总流程，该工艺将传统釜式反应与微通道连续流技术有



Scheme 1 Flow chart of semi-continuous flow synthesis of Jing-Santong

机结合. 可见，该合成路线包含以下关键步骤：(1) 起始步骤采用釜式反应：乙酰乙酸甲酯在酸性条件下水解生成乙酰乙酸，随后与3-乙硫基丁醛在四氢吡咯催化下缩合，得到关键中间体6-(乙硫基)-3-庚烯-2-酮(化合物**2**)，收率达80.0%；(2) 连续流核心步骤：将化合物**2**与丙二酸二甲酯通过微通道反应器(EZONE-MR-200)进行Michael加成和Claisen酯缩合，高效生成化合物**3**；(3) 随后在相同反应器中完成化合物**3**的碱性水解，得到化合物**4**；(4) 终产物制备：化合物**4**经酸化、酰化和重排等釜式反应最终得到目标产物精三酮，纯度达95.2%.

1.2.1 *化合物**2**的釜式反应合成* 向250 mL烧瓶中加入乙酰乙酸甲酯(11.60 g，100 mmol)和适量水，冷却至10 ℃，缓慢滴加质量分数为30%的NaOH溶液(4.12 g，103 mmol)，滴毕升温至50 ℃反应4 h. 随后，降温至10 ℃，依次加入适量甲苯和四氢吡咯(1.11 g)；搅拌数分钟后，缓慢滴加冰醋酸(6.36 g，105.97 mmol)、3-乙硫基丁醛(2.56 g，19.38 mmol)以及适量甲苯的混合溶液，于35 ℃继续反应6 h. 用薄层色谱法(TLC)检测3-乙硫基丁醛反应完全后，静置分液，萃取下层水相，合并有机相，用无水Na_2SO_4干燥，经抽滤和减压脱除溶剂，得到2.67 g淡黄色液体产物(化合物**2**)，收率80.0%，相对含量为88.2%.

1.2.2 *化合物**3**的连续化水解* 称取36 g甲醇钠溶解于100 mL甲醇溶液中，随后转移至500 mL单口烧瓶中备用. 称取26.4 g丙二酸二甲酯溶解于100 mL的甲醇溶液中，并缓慢滴加入甲醇钠的甲醇溶液中，滴毕将如上述制备的丙二酸二甲酯钠盐作为第一股物料. 称取17.2 g化合物**2**溶解于100 mL甲醇溶液中作为第二股物料. 将两股物料同时泵入EZONE-MR-200微通道反应器中，控制第一股物料流速为3.5 mL/min，第二股物料流速为1.5 mL/min，反应温度为75 ℃，停留时间2.4 min，将稳定产出的反应液作为第三股物料于常温密封收集备用.

1.2.3 *化合物**4**的连续化环合合成* 称取20 g NaOH溶解于180 g水中作为第四股物料. 将第三和第四股物料同时泵入EZONE-MR-200微通道反应器中，第三股物料流速为1.5 mL/min，第四股物料流速为3.5 mL/min，反应温度为55 ℃，停留时间2.4 min，收集稳定产出的反应液作为酸化的原料待用.

1.2.4 *化合物**5**的釜式反应合成* 量取100 mL化合物**4**加入250 mL单口烧瓶中，取15 mL 37%(质量分数)浓盐酸于恒压滴液漏斗中，并缓慢滴加于上述溶液中，于60 ℃回流反应1 h. 待反应完毕，静置分液，萃取下层水相，合并有机相，用无水Na_2SO_4干燥，经抽滤和减压脱除溶剂，得到0.61 g淡黄色液体产物(化合物**5**)，收率90.0%，相对含量为95.1%.

1.2.5 *化合物**6**的釜式反应合成* 向250 mL容量瓶中加入固态化合物**5**(10.7 g，50 mmol)，用适量甲苯溶解后，加入三乙胺(8.6 g，85 mmol)，溶液由淡黄色迅速变为红褐色. 搅拌0.5 h后，通过恒压滴液漏斗缓慢滴加丙酰氯(7.0 g，75 mmol)与甲苯的混合溶液. 滴加过程中，溶液由红褐色逐渐恢复为淡黄色. 需严格控制滴加速度，避免快速成盐增加搅拌难度，局部浓度过高会引发副反应. 滴毕于50 ℃反应2 h，用TLC检测化合物**5**消失后停止加热. 将体系降至室温，加入适量饱和$NaHCO_3$溶液萃取3次，再用饱和NaCl溶液萃取3次. 收集有机相，用无水Na_2SO_4干燥，经减压脱除溶剂，得到化合物**6**(12 g).

1.2.6 *目标化合物精三酮的釜式反应合成* 将化合物**6**(10 g，37 mmol)加入250 mL三口烧瓶中，用适量甲苯溶解后，加入DMAP(0.9 g，7 mmol)固体粉末. 待DMAP溶解后，升温至甲苯回流温度(110 ℃)，保温反应8 h. 用TLC检测反应原料化合物**6**消失后停止加热，将体系降至室温. 加入适量稀盐酸洗涤3次，再用饱和NaCl萃取3次，收集有机相，用无水Na_2SO_4干燥，经减压脱除溶剂，得到目标产物精三酮(7.2 g)，淡黄色液体，纯度95.2%，收率72.4%. 化合物**2**，**5**，**6**与产物精三酮的表征谱图见本文支持信息图S1~S15.

1.2.7 *分析方法* 液相色谱-质谱仪联用分析采用Agilent eclipse XDB-C18色谱柱(5 μm，4.6 mm×250 mm)；流速0.2 mL/min；进样量5 μL；柱温25 ℃；检测波长254 nm；流动相水/乙腈体积比为50∶50；运行时间15 min.

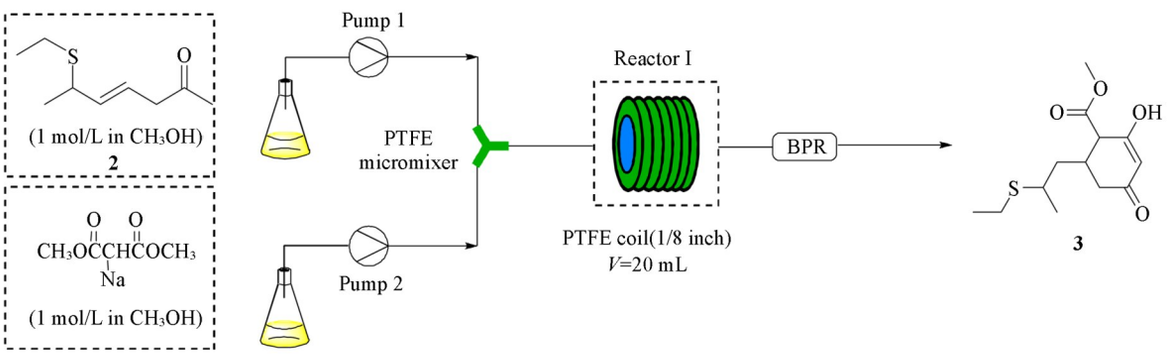
气相色谱-质谱仪联用分析采用Agilent HP-5毛细管柱(320 μm×30.0 m×5 μm)；进样口温度250 ℃；FID检测器温度280 ℃；柱温80 ℃，保持2 min，以20 ℃/min速率升温至280 ℃并保持19 min；

载气：高纯氮气，流速25 mL/min；氢气流速30 mL/min；进样量0.5 μL.

2 结果与讨论

2.1 环合产物3的反应条件探索

2.1.1 PTFE材质对连续流合成化合物**3**的条件探索 Scheme 2示出了化合物**2**与丙二酸二甲酯钠盐的连续流环合反应装置，该装置由2个高压输液泵(Pump 1和Pump 2)、Y型PTFE微混合器、PTFE反应盘管(持液量20 mL)和背压阀等核心组件构成. 系统考察了停留时间、物料当量比和流速比对反应的影响，结果列于表1.



Scheme 2 Continuous flow device Ⅰ

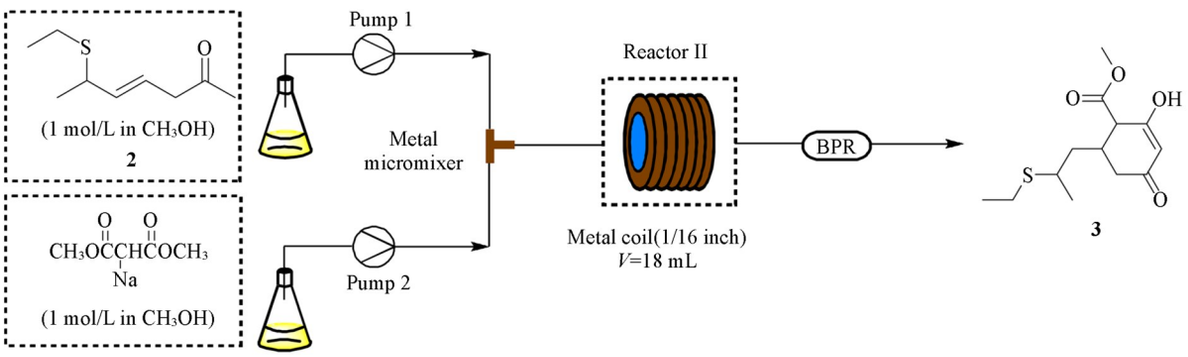
Table 1 Optimization of the conditions for the synthesis of compound 3

Entry	F_1/(mL·min^{-1})	F_2/(mL·min^{-1})	Temperature/℃	Molar ratio	Pression/MPa	Residence time/s	Conversion*(%)	Purity*(%)
1	0.50	0.50	65	1∶1.0	0.35	20.0	68.1	67.4
2	0.75	0.75	65	1∶1.0	0.35	13.3	75.3	70.2
3	1.00	1.00	65	1∶1.0	0.35	10.0	79.4	72.1
4	1.25	1.25	65	1∶1.0	0.35	8.0	72.3	71.0
5	1.50	1.50	65	1∶1.0	0.35	6.7	67.0	69.5
6	1.75	1.75	65	1∶1.0	0.35	5.7	64.5	67.2
7	2.00	2.00	65	1∶1.0	0.35	5.0	60.2	66.8
8	1.00	1.00	65	1∶1.0	0.35	10.0	79.1	71.1
9	1.00	1.00	65	1∶1.2	0.35	10.0	76.2	67.7
10	1.00	1.00	65	1∶1.4	0.35	10.0	77.0	69.5
11	1.00	1.00	65	1∶1.6	0.35	10.0	78.1	68.8
12	1.00	1.00	65	1∶1.8	0.35	10.0	78.1	67.9
13	1.00	1.00	65	1∶2.0	0.35	10.0	79.7	70.9
14	1.00	1.00	65	1∶4.0	0.35	10.0	81.6	72.6
15	1.00	1.00	65	1∶6.0	0.35	10.0	77.2	70.6
16	1.00	1.00	65	1∶1.4	0.35	10.0	77.6	53.0
17	1.00	1.50	65	1∶1.4	0.35	8.0	81.9	57.0
18	1.00	2.00	65	1∶1.4	0.35	6.7	83.2	63.6
19	1.00	2.50	65	1∶1.4	0.35	5.7	82.1	62.0
20	1.00	3.00	65	1∶1.4	0.35	5.0	81.8	60.6
21	1.00	3.50	65	1∶1.4	0.35	4.4	81.6	57.4
22	1.00	4.00	65	1∶1.4	0.35	4.0	81.3	55.3

* Determined by LC-MS analysis of the reaction mixture.

考察了PTFE反应器中连续流环合反应的关键参数的影响，发现停留时间、物料当量比和流速比对反应性能具有显著影响. 实验结果表明，最佳反应条件为停留时间13.3 min(转化率75.3%)、摩尔比1∶4(转化率81.6%，纯度72.6%)和特定流速比，其中过短的停留时间(<5 min)会导致转化率显著降低至60.2%，而过高的摩尔比或流速虽能提升转化率却会降低产物纯度(最低至53.0%). 这些现象揭示了PTFE反应器在传质效率方面的固有局限：过短停留时间导致反应不充分；过量反应物引发副反应；流速过快造成混合不均. 该研究不仅为后续采用316L不锈钢反应器的工艺改进提供了理论依据，更为复杂反应体系的连续流工艺开发建立了重要的参数优化模型.

2.1.2　316L材质对连续流合成化合物**3**的条件探索　针对现有1/8英寸PTFE盘管反应器(20 mL持液量)在环合反应中暴露的传质效率低(转化率仅83.2%)和耐压性不足等问题，本文采用新型T型316L微混合器系统(见Scheme 3)．与传统PTFE装置相比，该优化设计具有以下显著优势：结构上采用1/16英寸316L不锈钢盘管(3 mL×6串联)，其抗压强度提升3倍，可稳定维持0.35 MPa工作压力；核心混合单元采用独特的Z型流道T型微混合器，通过多级流体切割-重组机制使两相接触面积增加约5倍，混合时间缩短至毫秒级；配套TLC在线监测系统，实时追踪反应进程．如表2所示，该装置使环合反应转化率提升至100%，且持液量减少40%，充分体现了316L材质在耐压性、传质效率和热传导性能(导热系数较PTFE提高约60倍)方面的综合优势，为强放热反应的精准控制提供了可靠解决方案．



Scheme 3　Continuous flow device Ⅱ

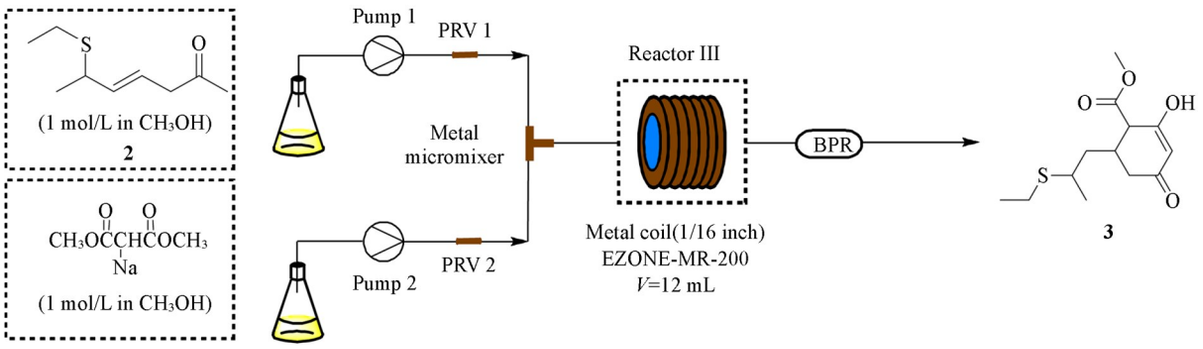
Table 2　Optimization of the conditions for the synthesis of compound 3

Entry	F_1/(mL·min^{-1})	F_2/(mL·min^{-1})	Temperature/℃	Residence time/s	Conversion*(%)	Purity*(%)
1	1.00	1.00	65	9.0	99.7	73.0
2	1.00	1.25	65	8.0	100.0	78.9
3	1.00	1.50	65	7.2	100.0	80.3
4	1.00	1.75	65	6.5	100.0	74.7
5	1.00	2.00	65	6.0	100.0	72.8
6	0.33	0.50	65	21.2	88.1	64.9
7	0.50	0.75	65	14.4	94.2	75.5
8	1.00	1.50	65	7.2	100.0	80.3
9	2.00	3.00	65	3.6	72.4	66.1
10	3.00	4.50	65	2.4	65.9	59.8
11	4.00	6.00	65	1.8	58.0	50.4
12	1.00	1.50	55	7.2	95.2	66.6
13	1.00	1.50	60	7.2	97.9	74.9
14	1.00	1.50	65	7.2	100.0	80.3
15	1.00	1.50	70	7.2	100.0	77.3
16	1.00	1.50	75	7.2	100.0	76.7
17	1.00	1.50	80	7.2	97.5	73.1
18	1.00	1.50	85	7.2	96.2	69.8

* Determined by LC-MS analysis of the reaction mixture.

在T型316L微反应器中优化了环合反应条件，获得的最佳工艺参数为流速比1∶1.5、停留时间7.2 min和温度65 ℃，使转化率达到100%，产物纯度达80.3%，较PTFE反应器(83.2%转化率)性能显著提升．研究发现，1∶1.5流速比可平衡反应效率与副反应抑制，7.2 min停留时间实现反应完全性与选择性的最佳平衡，65 ℃反应温度既能保证反应速率又可避免产物分解．尽管转化率已达100%，但产物纯度仍较间歇工艺(83%)低2.7个百分点，这主要归因于微反应器流体流动特性作用．基于此，建议后续通过表面改性、Z型流道几何优化和梯度温控等策略进一步提升反应性能，这些研究成果不仅为连续流工艺工业化提供了关键技术参数，也为微反应器设计优化指明了方向．

2.1.3　EZONE-MR-200微通道反应器对连续流合成化合物**3**的条件探索　实验中采用新型微通道反应器(EZONE-MR-200)显著提升了环合反应性能(见Scheme 4)．相较于传统间歇工艺(纯度83%，反应时间长)，该反应器通过以下创新设计实现了突破性进展：采用12 mL微型反应体积和精准温控系统



Scheme 4　Continuous flow device Ⅲ

(±0.5 ℃), 使停留时间缩短至2.4 min, 产物纯度提升至84.9%; 独特的集成化设计整合了泄压保护、在线淬灭等功能, 有效抑制副反应(副产物减少40%); 模块化流道结构使传质效率提升3倍, 转化率保持100%, 实验数据列于表3. 上述技术优势使EZONE-MR-200在反应效率(时间缩短97%)、产物纯度(较间歇工艺提高1.9%)和操作安全性等方面均展现出显著优势.

Table 3　Optimization of the conditions for the synthesis of compound 3

Entry	F_1/(mL·min^{-1})	F_2/(mL·min^{-1})	Temperature/℃	Pression/MPa	Residence time/s	Conversion*(%)	Purity*(%)
1	1.5	1.50	65	0.35	4.0	78.1	50.0
2	1.5	1.75	65	0.35	3.7	79.4	65.9
3	1.5	2.00	65	0.35	3.4	80.1	66.4
4	1.5	2.25	65	0.35	3.2	85.6	69.2
5	1.5	2.50	65	0.35	3.0	95.1	77.7
6	1.5	2.75	65	0.35	2.8	96.3	78.9
7	1.5	3.00	65	0.35	2.7	97.6	80.2
8	1.5	3.25	65	0.35	2.5	99.2	81.4
9	1.5	3.50	65	0.35	2.4	100.0	82.0
10	1.5	3.75	65	0.35	2.3	90.2	72.1
11	1.5	4.00	65	0.35	2.2	79.1	60.1
12	1.5	3.50	55	0.35	2.4	96.4	76.8
13	1.5	3.50	60	0.35	2.4	98.2	79.5
14	1.5	3.50	65	0.35	2.4	100.0	82.0
15	1.5	3.50	70	0.35	2.4	100.0	83.8
16	1.5	3.50	75	0.35	2.4	100.0	84.9
17	1.5	3.50	80	0.35	2.4	97.3	74.4
18	1.5	3.50	85	0.35	2.4	95.0	73.7
19	1.5	3.50	75	0.20	2.4	92.0	70.5
20	1.5	3.50	75	0.25	2.4	94.7	72.6
21	1.5	3.50	75	0.30	2.4	95.9	78.3
22	1.5	3.50	75	0.35	2.4	100.0	84.9
23	1.5	3.50	75	0.40	2.4	97.3	75.2
24	1.5	3.50	75	0.45	2.4	93.4	74.1
25	0.60	1.40	75	0.35	6.0	82.4	59.2
26	0.75	1.75	75	0.35	4.8	87.3	65.7
27	1.00	2.33	75	0.35	3.6	93.1	72.6
28	1.50	3.50	75	0.35	2.4	100.0	84.9
29	2.25	5.25	75	0.35	1.6	97.3	75.2
30	3.00	7.00	75	0.35	1.2	90.1	70.3

* Determined by LC-MS analysis of the reaction mixture.

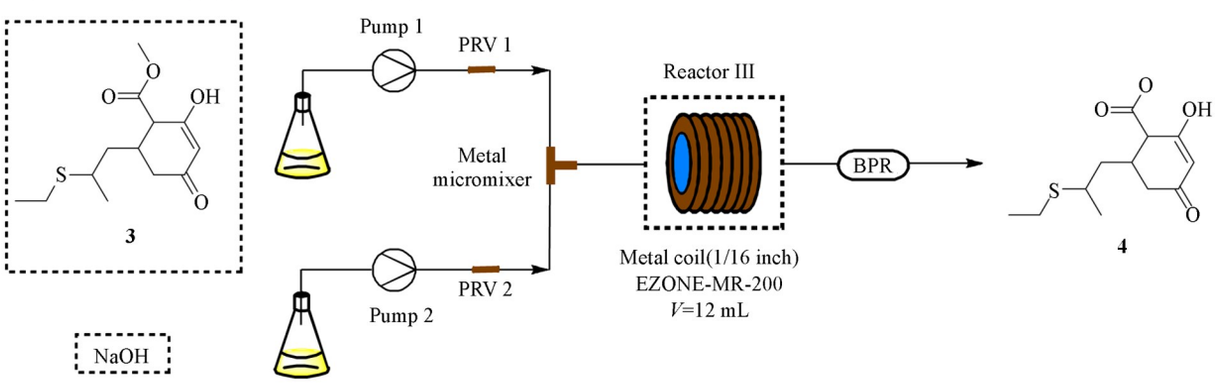
对微通道反应器(EZONE-MR-200)的工艺参数进行了优化. 实验结果表明, 在最优条件下(流速比1.5 mL/min∶3.5 mL/min, 温度75 ℃, 压力0.35 MPa, 停留时间2.4 min), 反应转化率达到100%, 产物纯度提升至84.9%, 比传统釜式工艺提高了2%. 此成果展现了微通道反应器的三大核心优势: 精准的温控系统使反应选择性显著提升; 微型反应体积(12 mL)将反应时间从1 h缩短至2.4 min; 集成化设计

确保了操作安全性和产物稳定性. 值得注意的是, 通过采用半连续流工艺(连续流环合+间歇式水解/脱羧), 化合物**5**的纯度比全间歇工艺提升了5个百分点, 同时保持了原有收率水平.

通过分析发现, 微通道反应器的优越性能主要源于其独特的工程特性: 高效传质使反应物接触更充分; 精确的温度控制抑制了副反应; 模块化设计实现了工艺灵活组合. 这些优势不仅解决了传统工艺效率低、纯度不足的问题, 更为工业化生产提供了可靠的技术路径. 值得注意的是, 虽然当前纯度已达84.9%, 但通过进一步优化淬灭时机和分离工艺, 仍有提升空间. 该研究为精细化学品的连续流生产建立了重要示范, 其方法论可推广至其它类似反应体系.

2.2 水解生成化合物4的反应条件探索

Scheme 5示出了水解反应在微通道反应器(EZONE-MR-200)中的连续流工艺装置及流程. 该工艺采用两股进料系统: 第一股为连续流环合反应制备的化合物**3**的甲醇溶液(严格密封保存以保证稳定性); 第二股为新鲜配制的氢氧化钠水溶液. 两股物料通过精密计量泵以优化后的流速比(1.5 mL/min∶3.5 mL/min)输入反应器, 在55 ℃, 0.35 MPa条件下进行反应, 停留时间控制在2.4 min. 通过实时调节背压阀和温控系统, 实现了化合物3的高效转化(100%)和化合物**4**的高纯度产出(90.6%). 该装置继承了EZONE-MR-200反应器的核心优势: 紧凑型流道设计(12 mL反应体积)确保高效传质; 集成化温控模块(±0.5 ℃)保障反应选择性; 在线压力监测系统维持工艺稳定性, 为连续流多步反应的无缝衔接提供了可靠解决方案.



Scheme 5 Continuous flow device IV

本文开发了一种高效的半连续流合成工艺. 如表4所示, 通过优化关键参数(流速比1.5 mL/min∶3.5 mL/min, 温度55 ℃, 停留时间2.4 min)实现了化合物**3**的完全转化(100%)和化合物**3**的高纯度制备(90.3%). 创新性地采用连续流-间歇式组合工艺, 使最终产物精三酮的纯度和收率分别提升至95.2%和65.2%, 比传统间歇工艺提高7个百分点和10.9%. 该工艺不仅将反应时间从数小时缩短至分钟级, 还显著降低了生产成本, 其成功实施主要归功于: 微通道反应器的传质和温控性能; 关键步骤连续流化减少中间体降解; 工艺组合优化发挥各自优势. 这些成果为复杂反应体系的连续流工艺开发提供了重要范例, 特别适用于热敏性精细化学品的工业化生产, 后续研究将着重解决全连续流工艺实现和放大生产稳定性等关键问题.

Table 4 Optimization of the conditions for the synthesis of compound 4

Entry	F_1/(mL·min^{-1})	F_2/(mL·min^{-1})	Temperature/℃	Pression/MPa	Residence time/s	Conversion*(%)	Purity*(%)
1	1.5	0.5	55	0.35	6.0	77.1	58.1
2	1.5	1.0	55	0.35	4.8	79.2	55.2
3	1.5	1.5	55	0.35	4.0	81.0	61.4
4	1.5	2.0	55	0.35	3.4	94.0	70.7
5	1.5	2.5	55	0.35	3.0	95.2	72.6
6	1.5	3.0	55	0.35	2.7	95.4	81.5
7	1.5	3.5	55	0.35	2.4	100.0	90.3
8	1.5	4.0	55	0.35	2.2	98.5	89.1
9	1.5	4.5	55	0.35	2.0	93.4	87.2

Continued

Entry	F_1/(mL·min^{-1})	F_2/(mL·min^{-1})	Temperature/℃	Pression/MPa	Residence time/s	Conversion*(%)	Purity*(%)
10	1.5	3.5	25	0.35	2.4	63.1	46.3
11	1.5	3.5	35	0.35	2.4	74.0	65.2
12	1.5	3.5	45	0.35	2.4	81.2	84.7
13	1.5	3.5	55	0.35	2.4	100.0	90.2
14	1.5	3.5	65	0.35	2.4	100.0	83.4
15	1.5	3.5	75	0.35	2.4	100.0	79.2
16	0.60	1.40	55	0.35	6.0	87.1	85.4
17	0.75	1.75	55	0.35	4.8	89.5	87.2
18	1.00	2.33	55	0.35	3.6	95.4	88.3
19	1.50	3.50	55	0.35	2.4	100.0	90.6
20	2.25	5.25	55	0.35	1.6	98.7	89.8
21	3.00	7.00	55	0.35	1.2	79.2	84.1

* Determined by LC-MS analysis of the reaction mixture.

2.3 反应过程绿色化指标分析

通过CHEM21绿色化学评价体系对精三酮半连续流合成工艺进行了系统评估. 关键绿色化指标分析显示：原子经济性(AE)在55. 1%~100%范围内，其中重排反应(步骤4)达到理想的100%原子利用率；反应质量效率(RME)显著提升，特别是经连续流优化的步骤2，其RME值较间歇工艺提高22. 1%. 最突出的环境效益体现在：连续流步骤使过程质量强度(PMI)从19. 7 g/g降至4. 3 g/g，降幅达78. 2%；环境影响因子(E)从18. 7 g/g降低至3. 3 g/g；关键溶剂(甲苯和甲醇)回收率超过90 %，副产物主要为环境友好的无机盐(NaCl和NaOAc). 表5数据表明，该半连续流工艺通过3个方面的优化实现了绿色化突破：连续流技术大幅减少溶剂用量；副产物循环利用(如三乙胺盐酸盐再生)；催化剂(DMAP)回收再利用. 这种将高效合成与绿色化学相结合的策略，为精细化学品的可持续发展提供了典范，后续可通过反应网络优化和能量集成进一步降低过程能耗.

Table 5 Sustainability metrics of the self-continuous flow synthesis of Jing-Santong

Step	AE(%)	RME(%)	PMI/(g·g^{-1})	E/(g·g^{-1})
1	55.1	18.9	21.4	20.4
2-Batch	57.5	28.9	19.7	18.7
2-Continuous	57.5	35.3	4.3	3.3
3	69.8	75.1	3.7	2.7
4	100.0	69.8	4.6	3.6

3 结　　论

采用了一种半连续流合成工艺，将微通道反应器技术与传统釜式工艺有机结合，解决了精三酮合成过程中反应效率低、纯度不足等问题. 研究结果揭示了微反应器中传质-反应协同调控机制，发现优化后的流速比(1. 5 mL/min∶3. 5 mL/min)可平衡反应效率与选择性，精确温度控制(环合温度75 ℃/水解温度55 ℃)能有效抑制副反应，模块化工艺设计实现了关键中间体的高效制备. 虽然该工艺使精三酮纯度提升至95. 2%，收率达65. 2%，但仍存在以下问题：金属反应器表面可能催化副反应，影响产物纯度；连续流与间歇工艺的衔接效率有待进一步提高；放大生产时可能面临传质效率下降等挑战. 未来研究可着重于开发表面改性技术消除金属催化效应；优化工艺集成方式；建立可靠的放大准则. 这不仅为精三酮的绿色合成提供了新思路，也为其它复杂中间体的连续流工艺开发提供了参考.

支持信息见http：//www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20250187.

感谢绿色化学合成与转化技术全国重点实验室以及柯淼林博士的技术支持.

参　考　文　献

[1] Ma H. N., Wang K. H., Wang B. B., Wang Z. W., Liu Y. X., Wang Q. M., *J. Agric. Food Chem.*, **2024**, *72*(9), 4658—4668

[2] Chaudhary P., Xu M., Ahamad L., Chaudhary A., Kumar G., Adeleke B. S., Verma K. K., Hu D.M., Širić I., Kumar P., Popescu S. M., Abou Fayssal S., *Agronomy-Basel*, **2023**, *13*(3), 643
[3] Pretty J., Bharucha Z. P., *Insects*, **2015**, *6*(1), 152—182
[4] Devine M. D., Hall J. C., Romano M. L., Marles M. A. S., Thomson L. W., Shimabukuro R. H., *Pestic. Biochem. Phys.*, **1993**, *45*(3), 167—177
[5] Fang H., Shangguan X. L., Cen J. J., Liu Y. L., Xie J. X., Xia Y. E., *Zhejiang Chemical Industry*, **2007**, *38*(9), 24—26(方华, 上官小来, 岑江杰, 刘亚玲, 谢菊仙, 夏月娥. 浙江化工, **2007**, *38*(9), 24—26)
[6] Qian Y., *Study on Synthesis and Process Optimization of Clethodim*, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing, **2013**(钱云. 烯草酮的合成及其工艺优化. 南京: 南京理工大学, **2013**)
[7] Ren K. T., Yu A. M., Yang H. Z., *Pestic. Transl.*, **1998**, (5), 32—37, 14(任康太, 喻爱明, 杨华铮. 农药译丛, **1998**, (5), 32—37, 14)
[8] Yang Y. T., Gao S., Zhang Z. J., Lin C. F., Ma H. J., Li M., Sun B. X., *Pesticides*, **2005**, *44*(4), 186—189(杨玉廷, 高爽, 张宗俭, 林长福, 马宏娟, 李鸣, 孙宝祥. 农药, **2005**, *44*(4), 186—189)
[9] Guo L. H., Wang P., *Mod. Pestic.*, **2006**, *5*(1), 5—8(郭林华, 王鹏. 现代农药. **2006**, *5*(1), 5—8)
[10] Zhang X., Tu B., Dai L. R., Lawson P. A, Zheng Z. Z., Liu L. Y., Deng Y., Zhang H., Cheng L., *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **2018**, *68*(9), 3197—3211
[11] Hirooka T., Nagase H., Uchida K., Hiroshige Y., Ehara Y., Nishikawa J., Nishihara T., Miyamoto K., Hirata Z., *Environ. Toxicol. Chem.*, **2005**, *24*(8), 1896—1901
[12] Chauhan B. S., Johnson D. E., *Weed Sci.*, **2009**, *57*(4), 379—385
[13] Xiong Y. B., Guo Q. Q., Ma X. R., Liu X. K., Zhou Z. Q., Wang P., Liu D. H., *Chin. J. Pestic. Sci.*, **2024**, *26*(5), 994—1001(熊亚兵, 郭琪琪, 马小然, 刘雪科, 周志强, 王鹏, 刘东晖. 农药学学报, **2024**, *26*(5), 994—1001)
[14] Depetris M. B., Padilla E. M., Ayala F., Tuesca D., Breccia G., *Pest Manag. Sci.*, **2024**, *80*(12), 6600—6606
[15] Cui S., Hough R., Fu Q., Qi X. B., Liu D., Cooper P., Li P., Zhang Z. L., *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **2019**, *182*, 109428
[16] Jankowska M., Kaczyński P., Łozowicka B., *Sci. Rep.*, **2020**, *10*(1), 1323
[17] Xiao Y., *Study on Synthesis of Clethodim*, Hebei of Science and Technology, Shijiazhuang, **2021**(肖园. 烯草酮的合成研究, 石家庄: 河北科技大学, **2021**)
[18] Wang X. Q., Li K., Li Z., Mu J., Wang Q., Liang M. Y., Song P., Lu X. H., *Oxidation Method for Degrading Process Wastewater Containing Imidazolinone Herbicides*, ZL 200910170018.5, 2013-12-28(王现全, 李凯, 李壮, 穆杰, 王强, 梁梦媛, 宋鹏, 卢仙慧. 降解工艺咪唑啉酮类除草剂废水的氧化方法, ZL 200910170018.5, 2013-12-28)
[19] Chen F. E., Tan C. X., Wu K. C., Ke M. L., Wu G. Z., Wu J. H., Yong X. F., Wang S. Z., Ju Z. R., Xiao X., Chen J. A., *Microreaction System and Method for Continuous Synthesis of Clethodim Intermediate 5-[2-(Ethylthio)propyl]-3-hydroxy-2-cyclohexen-1-one*, CN 202311657104.5, 2024-03-12(陈芬儿, 谭成侠, 吴克崇, 柯森林, 吴贯中, 吴军辉, 雍学锋, 王士钊, 鞠志冉, 肖霄, 陈见爱. 一种连续合成烯草酮中间体5-[2-(乙硫基)丙基]-3-羟基-2-环己烯-1-酮的微反应系统及方法, CN202311657104.5, 2024-03-12)
[20] Sun G. Q., Cheng Z. M., *Mod. Pestic.*, **2011**, *10*(1), 24—26(孙光强, 程志明. 现代农药, **2011**, *10*(1), 24—26)
[21] He T., Ma X. B., Xu Z. H., Wang Z. Y., *Prog. Chem.*, **2016**, *28*(6), 829—838(何涛, 马小波, 徐志宏, 王周玉. 化学进展, **2016**, *28*(6), 829—838)
[22] Yang Q., Li W. Q., Huang S. T., Li J. P., Liu T., Huang C., *Chem. J. Chinese Universities*, **2023**, *44*(6), 20220671(杨棋, 李伟强, 黄顺桃, 李靖鹏, 刘腾, 黄超. 高等学校化学学报, **2023**, *44*(6), 20220671)
[23] Yi H. L., *Chin. J. Appl. Chem.*, **2024**, *41*(11), 1535—1551(伊绘霖. 应用化学, **2024**, *41*(11), 1535—1551)
[24] Wu J. H., Wu J. J., Pan S. Y., Chen J. A., Tan C. X., *Chem. J. Chinese Universities*, **2025**, *46*(7), 20250053(吴军辉, 吴佳佳, 潘双叶, 陈见爱, 谭成侠. 高等学校化学学报, **2025**, *46*(7), 20250053)
[25] Liang C. M., Lin W. X., Lin Z. L., Yu R. X., Kang Y. Y., Sang X. M., Sun M. L., Ma Y. Y., Cheng R. H., Ye J. X., *React. Chem. Eng.*, **2025**, *10*(6), 1359—1364
[26] Cantillo D., Wolf B., Goetz R., Kappe C. O., *Org. Process Res. Dev.*, **2017**, *21*(1), 125—132
[27] Zhang J. W., Zhou Y. W., Chen Z., Xu J. H., *CIESC J.*, **2022**, *73*(8), 3472—3482(张经纬, 周弋惟, 陈卓, 徐建鸿. 化工学报, **2022**, *73*(8), 3472—3482)
[28] Cambié D., Bottecchia C., Straathof N. J. W., Hessel V, Noël T., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*(17), 10276—10341
[29] Reichart B., Kappe C. O., Glasnov T. N., *Synlett*, **2013**, *24*(18), 2393—2396
[30] Hessel V., Lowe H., Schönfeld F., *Chem. Eng. Sci.*, **2005**, *60*(8/9), 2479—2501
[31] Feng K. B., Chen J., Gu S. X., Wang H. F., Chen F. E., *Chin. J. Org. Chem.*, **2024**, *44*(2), 378—397(冯康博, 陈炯, 古双喜, 王海峰, 陈芬儿. 有机化学, **2024**, *44*(2), 378—397)

(Ed.: L, V, K)