

文章编号:1006-4184(2006)11-00009-02

高纯度异噁草酮原药的制备

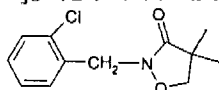
曾仲武 (浙江禾本农药化学有限公司, 浙江 温州 325008)

摘要:以 3-氯-2,2-二甲基丙酰氯为原料,经酰化、环合、缩合制得异噁草酮,总收率达到 70%以上。采用氯化氢和冷却结晶的方法,使异噁草酮原药的纯度达到 95%以上。

关键词:3-氯-2,2-二甲基丙酰氯;异噁草酮;制备;纯度

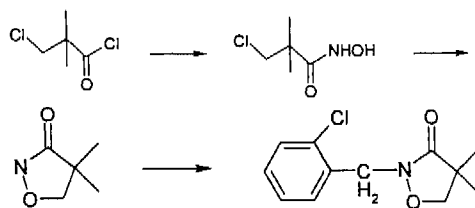
中图分类号:TQ457.2 **文献标识码:**A

异噁草酮^[1-2]是一种高效低毒、属于噁唑酮类的选择性苗前除草剂。美国食品机械化学公司(FMC Corporation)于 1983 年首先开发,1984 年申请专利。通用名为 clomazone; 商品名称 Command、Gamit; 其他名称有 Dimethazone、Command 4E、fenoxan 和 FMC-57020; 中文通用名为异噁草酮; 化学名称为 2-(2-氯苄基)-4,4-二甲基-3-异噁唑酮。CAS 登录号为[81777-89-1]。化学结构式为:



据文献^[3-6]报道,合成异噁草酮的工业化路线主要有两条:一是以邻氯苯甲醛为起始原料,经肟化、还原、酰化、闭环,制得异噁草酮。由于还原步骤需要用到的氰基硼氢化钠价格昂贵,且国内未工业化;另外,中间体 3-氯-N-(2-氯苄基)-N-羟基-2,2-二甲基丙酰胺很不稳定,极易分解,收率过低。使得该路线在我国难以工业化。

另一条合成路线是以 3-氯-2,2-二甲基丙酰氯为起始原料,经酰化、闭环、缩合制得异噁草酮。该路线合成步骤少,原料易得,反应所用溶剂均为水,反应条件温和容易控制,操作简便,收率较高,是一条容易工业化的合成路线。但该路线的闭环产物在碱性条件下容易异构化,导致异噁草酮的纯度不高。因此,我们选择该路线作为合成路线,重点考察影响产品收率和产品纯度的各种因素,优化工艺条件,将异噁草酮的纯度由文献报道的 86.6%提高到 95%以上,收率达到 70%。经过试生产证明,产品收率和产品纯度完全达到实验室小试水平。



1 试剂与仪器

1.1 试剂

盐酸羟胺(含量 98%)、3-氯-2,2-二甲基丙酰氯(含量 98%)、邻氯氯苄(含量 99%)、乙基黄原酸钾(含量 99%)、三辛基甲基氯化铵(含量 99%)均为工业级。

1.2 仪器

LC-10AT 型液相色谱仪、PE1605 型红外光谱仪、HP6890/5973 GC/MS 联用仪(美国 Hgilent Co.)、Avance-300 超导核磁共振仪(Bruker Co.)。

2 实验部分

2.1 3-氯-N-羟基-2,2-二甲基丙酰胺的合成

往 500mL 四口瓶中加入 53g 盐酸羟胺,水 115g, 0.12g 乙基黄原酸钾,启动搅拌,将温度控制在 20~25℃。待固体完全溶解后开始滴加 50%的 NaOH 溶液以维持体系的 pH 值在 7.0~7.2。在上述温度下,开始滴加 69g 3-氯-2,2-二甲基丙酰氯,于 2h 内滴完,然后继续反应 1~2h。整个反应期间用 50% NaOH 溶液调节体系的 pH 值在 7.0~7.2。反应结束后过滤,所得白色颗粒即为 3-氯-N-羟基-2,2-二甲基丙酰胺,含量为 75%(HPLC),收率 85%。

2.2 4,4-二甲基-3-异噁唑酮的合成

往 500mL 四口反应瓶中,加入上步反应得到的 3-氯-N-羟基-2,2-二甲基丙酰胺 47g,水 175g,开动搅拌,升温至 40℃,然后,缓慢滴加 50%的 NaOH 溶液,

使体系的 pH 值为 8.8 ± 0.1 。此时固体已完全溶解。再加入适量纯碱,使 pH 值稳定。维持温度在 $40 \sim 45^\circ\text{C}$,反应 3h。然后,在室温反应 18h。反应结束,得到的 4,4-二甲基-3-异噁唑酮不必分离,可直接用于下步反应。

2.3 2-(2-氯苄基)-4,4-二甲基-3-异噁唑酮的合成

将上步反应得到的混合物加热到 85°C ,然后加入 2.6g 三辛基甲基氯化铵和 52.8g 邻氯氯卡,30min 加完。再保温反应 5h。然后降温至 35°C ,静置分层。往下层有机相加入甲苯进行共沸脱水,减压脱溶后得到 2-(2-氯苄基)-4,4-二甲基-3-异噁唑酮,含量 80%(HPLC),两步合计收率 87%。

2.4 产品精制

将氯化氢气体通入上步反应得到的异噁草酮粗品(含量 80%)中,至不吸收为止。然后加热到 45°C ,搅拌 3h。冷却到室温,用 50% 的 NaOH 溶液中和至 pH 为 8.5,再加入适量纯碱,使 pH 值稳定。然后加热到 85°C ,保温 2~3h。用 90°C 热水洗涤两次,真空脱水。得到含量为 85%~87% 的异噁草酮原油。将该原油进行冷冻结晶处理,可以得到含量为 90%~95% 以上的异噁草酮原油。精制收率为 95%。

3 试生产

上述制备异噁草酮的合成工艺在浙江禾本农药化学有限公司进行了试生产。试生产规模为年产 200t 异噁草酮原药,主要设备有:两台 1500L 酰化反应釜,两台 2000L 闭环缩合反应釜。试生产结果表明,酰化反应收率为 85%,闭环和缩合两步合计收率为 87%,精制收率为 95%,总收率为 70%。可分别得到含量为 90% 和 95% 的两种规格的异噁草酮原药。

4 结果与讨论

4.1 结构表征

异噁草酮原药经过红外光谱、质谱、核磁共振测试,并与标准样品进行比较,结果与标准样品一致,确证了其结构。

IR(cm^{-1}): 757(s, 苯环 $\delta_{\text{C-H}}$), 1473(苯环骨架振动), 17029(s, $\gamma_{\text{C=O}}$), 3064(m, 内酰胺吸收带), 2969(s, 甲基 $\gamma_{\text{C-H}}$)。

MS: 分子离子峰 $M^+ = 239$ 。

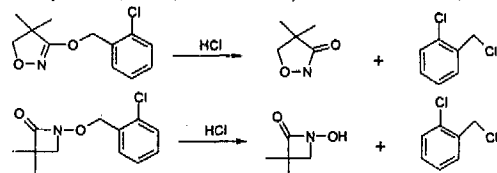
^1H NMR (溶剂 CDCl_3), δ (ppm): 1.268(6H, C_{10}H_3 ,

C_{11}H_3), 4.022(2H, C_2H_2), 4.845(2H, C_3H_2), 7.251~7.358(4H, ArC_1H , C_3H , C_4H)。

^{13}C NMR(溶剂 CDCl_3), δ (ppm): 21.56(C_{10} , C_{11}), 42.67(C_1), 46.43(C_3), 78.89(C_2), 126.87~129.50(ArC_5 , C_6 , C_7 , C_8), 132.84(ArC_4), 133.32(ArC_9), 174.31(C_{12})。

4.2 提高异噁草酮原药纯度的措施

由于闭环反应产物在碱性条件下容易异构化,闭环反应产物又未经分离就直接用于下步缩合反应,因此,导致最终反应产物纯度不高,只有 80%。其主要杂质为 3-[(2-氯苄基)甲氧基]-4,5-二氢-4,4-二甲基异噁唑和 1-[(2-氯苄基)甲氧基]-3,3-二甲基-2- β -丙内酰胺。我们采用通入氯化氢的方法,使上述杂质分解。3-[(2-氯苄基)甲氧基]-4,5-二氢-4,4-二甲基异噁唑分解为 4,4-二甲基-3-异噁唑酮和邻氯氯苄,分解产物又可以在碱性条件下缩合成为异噁草酮。这样,既提高了产物收率,又提高了产物纯度。



采用上述方法也只能将异噁草酮的纯度提高到 87%,我们再进行冷冻结晶处理,就得到 95% 以上纯度的异噁草酮原药。

参考文献:

- [1] 农业部农药检定所.新编农药手册[M].北京:农业出版社,1989.534~536.
- [2] 张敏恒.农药商品手册[M].沈阳:沈阳出版社,1999.852~854.
- [3] Chang J H.Herbicidal 3-isoxazolidinones and hydroxamic acids[P].US 4405357,1983-09-20.
- [4] Guiducci M A,Levinson M I.Process for 2-[(2-chlorophenyl)methyl]-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinone [P].US 4742176,1988-05-03.
- [5] Chang J H.Herbicidal 3-isoxazolidinones and hydroxamic acids[P].FR 2483406,1983,09.
- [6] Gerhard R M.Process for air-oxidation of beta-acyloxyaldehydes to beta-acyloxycarboxylic acid [P].US 3251876,1966-05-17.

Preparation of Clomazone Technical of High Purity

ZENG Zhong-wu

(Zhejiang Heben Pesticide & Chemicals co., Ltd. Wenzhou 325008, China)

Abstract: clomazone is prepared starting from 3-chloro-2,2-dimethyl-propionylchloride by acylation, cyclization and condensation. The total yield is more than 70%. The purity of clomazone technical is up to 95% by introducing anhydrous hydrogen chloride gas into the crude product and then Cooling it.

Keywords: 3-chloro-2,2-dimethyl-propionyl chloride; clomazone; preparation; purity