

农药中间体 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑的合成研究

熊国银, 姚日生*, 周可祥, 武斌

(1. 合肥工业大学医学工程学院, 安徽合肥 230009; 2. 合肥久易农业开发有限公司研究所, 安徽合肥 230088)

摘要 [目的] 研究农药中间体 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑的合成。[方法] 以 3-硝基邻二甲苯为原料, 经亚硝化、氯化、氧化、1,3-偶极环加成法合成 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑。[结果] 2-甲基-6-硝基苯亚甲基醛肟(I)和 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑(II)合成总收率为 73.1%, 结构经 LC-MS、¹HNMR 确证。[结论] 该方法具有工艺简单、收率高和对设备要求低的优点, 为农药中间体的合成实现工业化提供了理论指导。

关键词 农药中间体; 氯化; 氧化; 1,3-偶极环加成

中图分类号 S482 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)34-13232-02

Study on Synthesis of 3-(2-methyl-6-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazole

XIONG Guo-yin et al (School of Medical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei, Anhui 230009)

Abstract [Objective] The purpose of this research was to study the synthesis of 3-(2-methyl-6-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazole. [Method] 3-(2-methyl-6-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazole was prepared with 1,2-dimethyl-3-nitrobenzene as raw materials by nitrosation, chlorination, oxidation, 1,3-dipolar cycloaddition. [Result] The results indicated that total yield of 3-(2-methyl-6-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazole amounted to 73.1%. Structures of the products were confirmed by LC-MS and ¹HNMR. This method had the excellence simple craftwork high yield and low demand for equipment. [Conclusion] This study will provide theoretical guidance for realizing industrialization of the synthesis of herbicide intermediate.

Key words Herbicide intermediate; Chlorination; Oxidation; 1,3-dipolar cycloaddition

3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑是一种重要的农药中间体, 主要用于合成新型高效除草剂苯唑草酮^[1]。苯唑草酮是德国巴斯夫公司研发上市的新型羧基苯基丙酮酸酯双氧化酶抑制剂(HPPD)专利除草剂, 在目前市场上所销售的玉米田当家禾本科除草剂和 HPPD 类除草剂中, 苯唑草酮对玉米的安全性最好, 属于环境友好型高效除草剂。笔者以 3-硝基邻二甲苯为起始原料, 经亚硝化、氯化、氧化、1,3-偶极环加成法制得 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑^[2], 并对每步工艺条件进行优化, 筛选合适的工艺条件, 旨在为农药中间体的合成实现工业化提供理论指导。

1 材料与与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象。工业级 3-硝基邻二甲苯(98.7%), 由上海顺强生物科技有限公司生产。

1.1.2 主要仪器。X-4 显微熔点仪, 购自上海精密仪器有限公司; 安捷伦 6400 系列液相色谱质谱联用仪, 购自美国 Agilent 公司; AVANCE 400 超导傅里叶变换核磁共振波谱仪, 购

自德国 Bruker 公司。

1.1.3 主要试剂。亚硝酸异戊酯(98%)、叔丁醇钾、DMF、液氯、乙酸、碳酸钾、乙烯和甲苯等, 均为国产分析纯, 市售。

1.2 方法

1.2.1 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑的制备。3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑的制备工艺流程见图 1。

1.2.2 中间体(I)中间体(I)的制备。在干燥的 500 ml 三颈瓶内加入 DMF 150 ml、3-硝基邻二甲苯(24 g, 0.16 mol)、亚硝酸异戊酯(22 g, 0.19 mol), 搅拌冷却至 -10 °C, 控制温度在 -10 ~ -5 °C, 缓慢分批加入叔丁醇钾(30 g, 0.26 mol), 控制温度在 -10 ~ -5 °C, 反应 30 min, TLC 板跟踪监测反应完毕。控制温度在 -10 ~ 0 °C, 滴加 100 ml 蒸馏水, 加完后, 控制温度在 -10 ~ 0 °C, 缓慢滴加 10% 的稀盐酸溶液至 pH 为 5~6; 过滤, 用 500 ml 冷水洗涤 2 次, 得淡黄色固体; 将该固体放入烘箱内, 在 30 °C 下干燥过夜, 最终得中间体(I)粗品, 称重, 采用 HPLC 法测定含量, 并采用 LC-MS、¹HNMR 对结构进行鉴定。

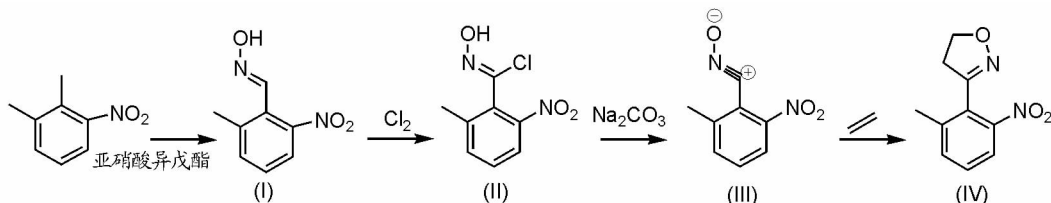


图 1 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑的合成路线

1.2.3 目标产物(IV)的合成。将 2-甲基-6-硝基苯亚甲基醛肟

肟^[4](5 g, 0.028 mol) 溶于约 50 ml 的冰醋酸中, 一边搅拌一边通入氯气控制稳定气流约 2 h; TLC 检测氯化反应完毕后, 通入氮气 30 min, 将多余的氯气带走后, 减压蒸馏将剩余冰醋酸除去, 将残液与 100 ml 甲苯混合均匀后, 转移到 500 ml 压力反应釜内。将反应釜通入乙烯气体, 在保持乙烯气体的

作者简介 熊国银(1980 -), 男, 安徽合肥人, 高级工程师, 从事有机中间体的合成与研究。* 通讯作者, 教授, 从事教学与科研工作。

收稿日期 2013-11-05

环境下,将三乙胺(3 g,0.03 mol)用 30 ml 甲苯稀释后缓慢加入反应釜中,将乙烯通入反应釜保持压力为 0.6 MPa,反应 10 h。TLC 跟踪检测反应完毕后,将反应液用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤 1 次,再用水洗涤 1 次后,将有机相用无水硫酸镁干燥后过滤,减压蒸馏除去有机溶剂干燥后得目标产物(IV),称重,采用 HPLC 法测定含量,并采用 LC-MS、¹HNMR 对结构进行鉴定。

2 结果与分析

2.1 中间体(I)的制备结果 计算得中间体(I)粗品为 24.5 g,含量为 95% (HPLC),收率为 85%,m. p. 189 ~ 193 °C (文献值:190 ~ 192 °C)^[3]。该副产物经¹HNMR 分析主要为:1,2-双(2-甲基-6-硝基苯基)乙烷^[5]。中间体(I)结构鉴定结果为:¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.35 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 2.34 (s, 3H); ES-MS *m/z*: 181 (M + H⁺), 确定为 2-甲基-6-硝基苯亚甲基醛。

2.2 目标产物(IV)的制备结果 目标产物(IV)为淡黄色固体,计算得重量为 4.9 g,含量为 96.5% (HPLC),收率为 86%,m. p. 99 ~ 103 °C (文献值:100 ~ 105 °C)^[6]。目标产物(IV)的鉴定结果为:¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.39 (s, 3H); ES-MS *m/z*: 207 (M + H⁺), 确定为 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑。

3 结论与讨论

试验采用 3-硝基邻二甲苯合成 3-(2-甲基-6-硝基苯基)-4,5-二氢异恶唑,路线简单,收率适中,原料易得,总生产成本低,为进一步合成高效除草剂苯唑草酮提供了参考依据^[7-8]。

中间产物反应属于低温反应,在分批加入叔丁醇钾过程中一定要控制温度在 -10 ~ -5 °C,温度过高副产物增加,过

(上接第 13231 页)

试验结果表明,200 g/L 氯虫苯甲酰胺悬浮剂对甘蔗螟虫具有良好的防效,且用量少、持效期长。225 ml/hm² 的剂量在甘蔗出苗 70% 时喷施(螟虫幼虫孵化盛期),并以相同的剂量在药后 14 ~ 30 d 再次喷施,使用稀释液倍数为 2 000 ~ 3 000 倍液,对螟虫的防效最佳,枯心率显著降低,在药后 14 ~ 60 d 4 次调查中的防效均达 80% 左右,在第 1 次药后 90 d 进行调查,螟虫枯心的防效仍达 70% 以上,该结果与覃振强等和张益美等的结果相当^[6-7]。

使用 200 g/L 氯虫苯甲酰胺悬浮剂防治甘蔗螟虫可对甘蔗起到很好的保苗作用,在第 1 次药后 120 d 的调查中发现,200 g/L 氯虫苯甲酰胺悬浮剂处理的甘蔗有效株数显著比空白对照的多。而甘蔗总株数与空白对照差异不大,这可能是由于甘蔗分蘖能力较强,被螟虫为害枯心后仍分蘖出新苗,但后分蘖的新苗未能形成有效株。

收获测产调查结果表明,200 g/L 氯虫苯甲酰胺悬浮剂处理对甘蔗有增产的作用,特别是处理 1 和处理 2 的增加作用尤为明显,平均增产分别为 12 450 和 11 850 kg/hm²,增幅

低反应速度变慢。加料顺序也应注意,目前实验室条件下最佳的加料顺序应为:先加邻硝基二甲苯与亚硝酸异戊酯混合后,再分批加入叔丁醇钾固体,其他加料顺序副产物明显增多。反应溶剂选择也很重要,实验室最先采用四氢呋喃,后来验证 DMF 更佳。

合成目标产物是将 3 种不同类型的反应合为 1 步反应。3 个反应过程为连续操作过程,不可中断时间过长。第 1 过程为氯化过程,最初采用 NCS 氯化收率较低且成本较高,后采用氯气反应得到较好的收率;氯化涉及到气液两相反应,关键应控制反应过程中氯气的通气速率,以维持氯化反应的收率。第 2 反应过程为氧化反应,该过程为放热反应,应注意碱液的滴加速度,滴加速度过快将导致反应温度上升从而副反应增加。第 3 过程为 1,3 偶极环加成反应,在通入乙烯后反应很快注意乙烯压力,及时补充乙烯。最后还应注意使用乙烯的安全管控及防护。

参考文献

- [1] TAKUO KONOTSUNE, TAKUO KONOTSUNE. Herbicidal compositions; US, US4063925[P]. 1997-12-20.
- [2] DAS B P, WOODARD R W, WHISENANT L K, et al. Synthesis of Some Substituted 10-Amino-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepines[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1970, 13(5): 979-981.
- [3] HIROYUKI ADACHI, MASAMI KOGUCHI, AKIHIRO TAKAHASHI, et al. Benzoylpyrazole compounds, intermediate preparing therefor and herbicides; US, US6147031[P]. 2000-11-14.
- [4] WOLFGANG VON DEYN, JOACHIM GEBHARDT, MICHAEL RACK, et al. Method and novel intermediate products for producing isoxazolin-3-ylacylbenzenes; US, US6469176[P]. 2002-10-22.
- [5] HIROSHI SHIMOHARADA. Benzoylpyrazole compounds and herbicides containing them; WO, WO069771[P]. 2007-06-21.
- [6] MATTHIAS BRATZ. Herbicidal mixture containing a 3-heterocyclyl-substituted benzoyl derivative; US, US6479437[P]. 2002-12-12.
- [7] 张一宾. HPPD 抑制剂类除草剂及其市场开发进展[J]. 现代农药, 2013, 12(5): 5-8.
- [8] 邓红霞, 钱跃言, 陈亚萍. 新型除草剂苯唑草酮研究进展[J]. 浙江化工, 2012, 43(11): 1-3.

分别达 16.40% 和 15.61%。这可能是由于 200 g/L 氯虫苯甲酰胺悬浮剂防治甘蔗螟虫,有很好的保苗效果,使甘蔗有效株数显著多于空白对照区;而受螟虫危害的甘蔗生长受阻、节间缩短、株高降低,严重影响产量。该结果与韦广厚等的试验效果相当^[8]。调查中还发现,受螟虫危害的甘蔗茎径、有效茎节数和锤度均明显低于未被危害的甘蔗。

参考文献

- [1] 周至宏,王助引,陈可才.甘蔗病虫鼠草防治彩色图志[M].南宁:广西科学技术出版社,1999.
- [2] 潘雪红,黄诚华,辛德富.甘蔗螟虫主要优势天敌及其生物防治意义[J].广西农业科学,2009,40(1):49-52.
- [3] 龚恒亮,管楚雄,林明江.咪喃丹 3G 防治甘蔗主要害虫研究报告[J].甘蔗糖业,2005(2):11-14.
- [4] 龚恒亮,安玉兴,刘玉彩,等.高效低毒杀虫剂 Regent 0.3G 对甘蔗螟虫控制作用的研究[J].甘蔗糖业,2008(6):20-23.
- [5] 张会华,薛晶,何文志,等.几种新农药防治甘蔗螟虫药效研究[J].现代农业科技,2012(16):130.
- [6] 覃振强,邓展云,黄冬发,等.几种杀虫剂防治甘蔗螟虫田间药效试验[J].广东农业科学,2012(16):72-74.
- [7] 张益美,李剑钊,黄熊娟.新型农药杜邦康宽防治甘蔗螟虫药效研究[J].现代农业科技,2010(15):188,190.
- [8] 韦广厚,龚恒掌,罗广益,等.高效微毒农药杜邦康宽对甘蔗螟虫防治效果初探[J].现代园艺,2012(12):161,163.