

文章编号: 1005-8893 (2005) 03-0012-04

二甲氧基嘧啶胺合成工艺改进研究^{*}

穆学玲¹, 李为民², 郑晓林²

(1. 荆门职业技术学院 化环分院, 湖北 荆门 448000; 2. 江苏工业学院 化学工程系, 江苏 常州 213016)

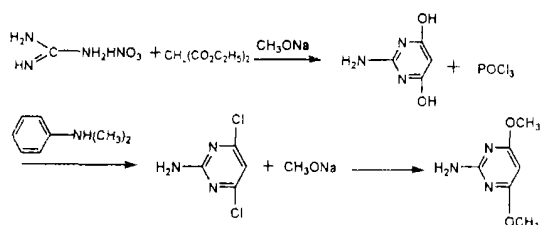
摘要: 以硝酸胍和丙二酸二乙酯为原料, 经过环合生成 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶, 氯化生成 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶, 再经甲氧基化得最终产品 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶。得到了该 3 步合成过程的合适工艺条件, 3 步合成总的收率为 81.3%, 最终产品纯度为 99.2%, 熔点 95℃。

关键词: 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶; 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶; 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶

中图分类号: O 621.3

文献标识码: A

二甲氧基嘧啶胺学名 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶, 被广泛应用于杀虫剂、除草剂、杀菌剂和医药中间体而倍受人们的关注, 超高效嘧啶类药物及磺酰类农药需要二甲氧基嘧啶胺, 因此有很好的发展前景。该产品的合成方法比较多^[1~5], 本研究采用 3 步法合成 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的路线, 即以硝酸胍为起始原料经过环合生成 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶、再氯化得 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶、最后甲氧基化得 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶。文献 [3, 6] 在环合过程中使用大大过量的甲醇钠, 过量的甲醇钠会加剧副反应的发生, 并不能提高目的产物的收率, 本研究采用稍为过量的甲醇钠, 降低了原料的消耗, 而目的产物的收率有所提高; 氯化过程中文献 [6, 7] 采用过量 POCl_3 的方法制备 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶, POCl_3 既作反应物又作溶剂, 但过量的 POCl_3 不仅会引起副反应的加剧, 容易生成副产物 4, 6-二氯-2-嘧啶氨基磷酸二氯, 且其价格相对较昂贵, 遇水又会生成大量的气体, 容易爆炸, 在此改用甲苯作溶剂, POCl_3 稍稍过量, 并采用 N, N-二甲基苯胺作催化剂, 取得比较好的结果。目的产物总收率高于文献报道。反应过程如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

所有实验仪器均要求无水条件, 用甲醇和丙酮冲洗后吹干即用。甲醇钠溶液的质量分数为 27.5%, 其它试剂均为分析纯。富里叶变换红外光谱仪 (Nicolet-460 美国); 高效液相色谱仪 (WATERS2010 美国); 熔点仪 (WZS-1 上海)。

1.2 实验过程

(1) 在 500 mL 四口反应瓶中, 加入无水甲醇, 开启搅拌, 再加入硝酸胍、丙二酸二乙酯, 搅拌 15 min 后缓慢升温至一定温度, 然后滴加甲醇钠溶液。滴加完毕后, 在该温度下反应 1 h, 升温至回流温度回流 4 h 后, 冷却至室温过滤, 滤饼用水溶解后, 用 10% 的 HCl 溶液调 pH 为 6 进行酸析, 过滤, 并用大量的水冲洗滤饼至中性, 烘干得

^{*} 收稿日期: 2005-07-01

作者简介: 穆学玲 (1963-), 女, 辽宁葫芦岛人, 高级讲师, 从事化工与环保的教学与科研工作。

白色固体 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶。

(2) 将上述制备好的产品加到 500 mL 反应瓶中, 加甲苯后搅拌, 常温下加入三氯氧磷, 搅拌 15 min 后缓慢升温至 55 °C, 在该温度下滴加 N, N-二甲基苯胺 (或其它催化剂) 约 0.5 h, 滴加完毕, 升温至 110 °C 回流 3.5 h。回流反应结束后, 冷却至 50 °C 后将反应液缓慢地倒入盛有蒸馏水的烧杯中水解, 过滤得到固体产物, 用水洗至 pH 为 7, 烘干得淡黄色固体 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶。

(3) 将制备好的 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶加入到 500 mL 反应瓶中, 加无水甲醇搅拌, 缓慢升温至 40 °C 左右, 滴加甲醇钠溶液 30 min 左右, 滴加完毕后保温 0.5 h, 升温至甲醇回流温度反应 5 h, 反应结束后蒸馏掉甲醇, 加蒸馏水, 充分搅拌后静置 4 h, 过滤, 用水洗涤滤饼, 滤饼烘干得淡黄色固体产品 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶。

2 结果讨论

2.1 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶合成

2.1.1 n (甲醇钠) / n (丙二酸二乙酯) 的影响

丙二酸二乙酯分子中的 α -亚甲基上的氢原子非常活泼, 能与醇钠作用形成钠盐, 生成的碳负离子是一个强亲核试剂能与硝酸胍反应。文献 [3] 报道甲醇钠/丙二酸二乙酯的物质的量比为 7.37 : 1, 但过量的甲醇钠会加剧副反应的发生, 并不能增加目的产物的收率, 为此, 研究甲醇钠/丙二酸二乙酯的物质的量比对反应的影响, 其它反应条件: 无水甲醇 200 mL, 硝酸胍 25 g, 丙二酸二乙酯 31.7 g。50 °C 下滴加甲醇钠 1 h, 甲醇回流温度下反应时间 4 h, 实验结果见表 1, 可知, 甲醇钠/丙二酸二乙酯的物质的量比从 7.37 : 1 减少到 2.1 : 1, 目的产物的收率由 90.1% 增加到 94.1%, 因此, 甲醇钠/丙二酸二乙酯的物质的量比最终确定为 2.1 : 1。

表 1 甲醇钠/丙二酸二乙酯的物质的量比对反应结果的影响

Table 1 Effect of the molar ratios of sodium methanol to diethyl malonate on the yield

| No. | n (sodium methanol) / n (diethyl malonate) | Yield / % |
|-----|--|-----------|
| 1 | 7.37 | 90.1 |
| 2 | 2.50 | 93.4 |
| 3 | 2.10 | 94.1 |
| 4 | 2.05 | 92.2 |

2.1.2 滴加时反应温度的影响

在上述反应条件下改变滴加时的反应温度, 结

果见图 1。滴加时的反应温度 60 °C, 目的产物的收率最高为 96.0%, 而继续提高滴加反应温度并不能增加收率, 这主要是反应初期, 反应物浓度较高, 过高的反应温度会增加副反应的进行, 而较低的反应温度, 反应速度又比较慢。在滴加完毕的反应后期反应物浓度较低, 可以在甲醇回流温度进行反应, 以加快反应速度。

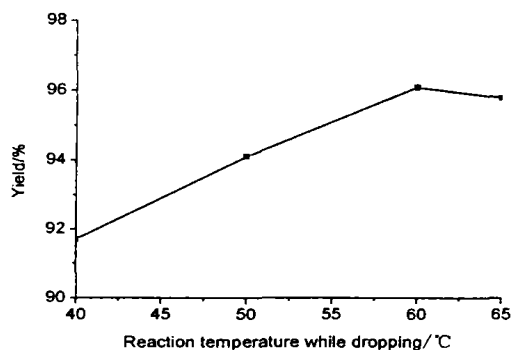


图 1 甲醇钠滴加时反应温度的影响

Fig. 1 Effect of the reaction temperature while dropping sodium methanol on the yield

反应产物加入盐酸 (10%) 调 pH = 6 进行酸析, 过滤后烘干得固体中间产品 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶。

3 次平行实验得到甲醇钠、丙二酸二乙酯和硝酸胍反应生成 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶平均收率为 96.1%。

所得的产物 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶的红外谱图与标准谱图吻合, 液相色谱分析得 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶产物的纯度为 97.1%, 熔点大于 330 °C (文献 [6] 中的值大于 330 °C)。

2.2 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶的合成

2.2.1 催化剂的选择与影响

对二乙胺和 N, N-二甲基苯胺两种催化剂进行比较选择, 反应条件为: 甲苯 130 g, 制备好的 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶 25 g、三氯氧磷与 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶的投料比 3 : 1、回流时间 3.5 h、反应温度 110 °C、催化剂/2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶为 1.3 : 1。结果以 N, N-二甲基苯胺为催化剂产品收率为 86.2%, 以二乙胺为催化剂产品收率仅为 74.2%。因此, 选用 N, N-二甲基苯胺作为本反应的催化剂。

图 2 是以 N, N-二甲基苯胺作为催化剂, 改变催化剂/2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶, 其它反应条件同上的实验结果, 由图 2 可知, 当投料比为

1.3:1 时, 产物 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶的收率最高, 因此, 催化剂/2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶定为 1.3:1。

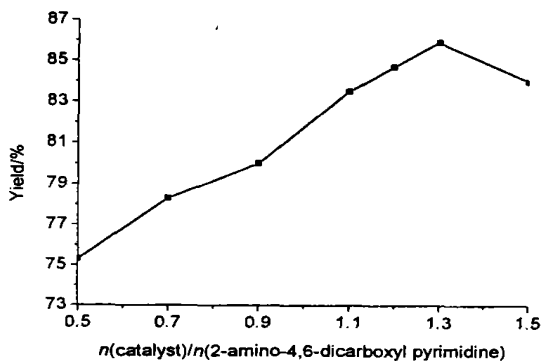


图 2 催化剂用量的影响

Fig. 2 Effect of catalyst dosage on the yield

2.2.2 三氯氧磷用量对反应的影响

文献 [6] 报道在 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶制备过程中 POCl_3 大大过量, 因它既作反应物又作溶剂, 但过量的 POCl_3 不仅会引起副反应的加剧, 容易生成副产物 4, 6-二氯-2-嘧啶氨基磷酸二氯。在此改用甲苯作溶剂, 使 POCl_3 /2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶的投料比下降。反应条件: 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶 25 g、N, N-二甲基苯胺催化剂 31 g, 回流时间 3.5 h、反应温度 110 °C, 甲苯 130 g (其中 POCl_3 /2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶比为 15:1 时没有加甲苯), 图 3 为 POCl_3 /2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶比对反应的影响, 由图可见, 投料比 3:1 是最合适的, 收率为 86%。

2.2.3 反应时间对反应结果的影响

在上述反应条件下, 反应时间从 3.5 h 延长到 5.5 h, 收率由 86.0% 提高到 86.2%, 没有明显的变化, 因此, 反应时间取 3.5 h。

在此反应条件下进行了二次平行实验, 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶的平均收率为 86.1%, 高于文献 [1, 2] 报道的 79% 与 82%。

实验所得的 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶产品的红外谱图与标准谱图吻合, 液相色谱分析得 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶产物的纯度为 99.0%, 熔点 223~224 °C (文献 [6] 中为 223~225 °C)。

2.3 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的合成

2.3.1 甲醇钠滴加时反应温度的影响

反应条件: 制备好的 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶 15 g、无水甲醇 45 g、甲醇钠/2-氨基-4, 6-二氯嘧啶 2.1:1, 甲醇钠滴加完后在 68 °C 下反应

时间 5 h, 考察甲醇钠滴加时反应液温度对结果的影响 (见图 4)。在 45 °C 的反应液中滴加甲醇钠时 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的收率最高为 97.3%。

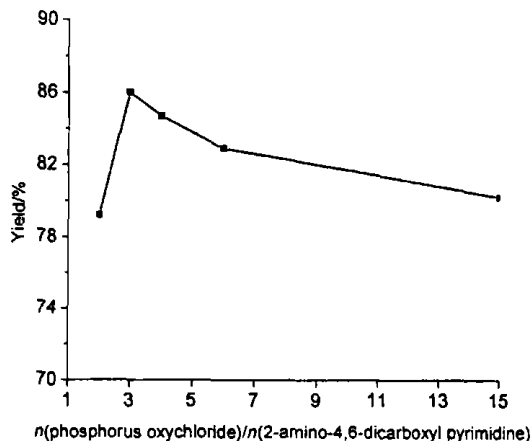


图 3 POCl_3 /2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶比对反应的影响

Fig. 3 Effect of the molar ratios of phosphorus oxychloride to 2-amino-4, 6-dicarboxyl pyrimidine on the yield

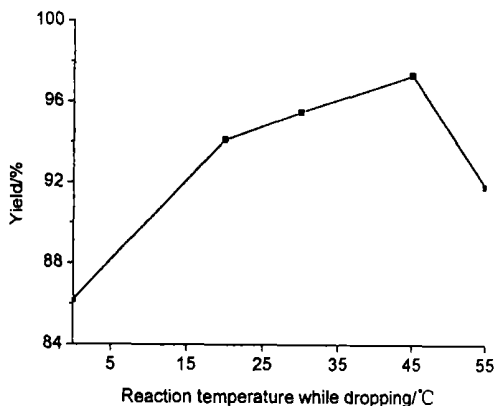


图 4 甲醇钠滴加时反应温度的影响

Fig. 4 Effect of the reaction temperature while dropping sodium methanol on the yield

2.3.2 甲醇钠投料量的影响

反应条件: 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶 15 g、无水甲醇 45 g、反应温度 68 °C、反应时间 5 h、甲醇钠的滴加温度为 45 °C。考察甲醇钠/2-氨基-4, 6-二氯嘧啶投料比对反应的影响。结果见图 5, 可知, 投料比为 2.1:1 时收率最高为 97.2%。

2.3.3 反应时间的影响

在上述反应条件下改变反应时间。反应时间由 5 h 延长到 7 h, 其收率由 97.2% 增加到 97.6%, 增加不多, 故反应时间选 5 h。

在此反应条件下进行 2 次平行验证实验, 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶平均收率为 98.3%, 高于文献 [3] 报道的 93%。

实验所得的产物 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的红外谱图与标准谱图吻合, 液相色谱分析得 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶产物的纯度为 99.2%, 熔点 95 °C (文献 [6] 中为 94~95 °C)。

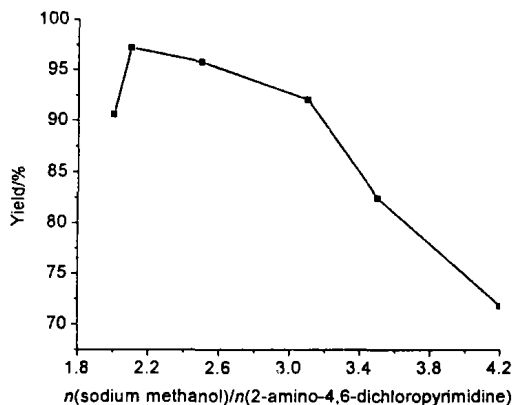


图 5 甲醇钠/2-氨基-4, 6-二氯嘧啶的影响

Fig. 5 Effect of the molar ratios of sodium methanol to 2-amino-4, 6-dichloropyrimidine on the yield

3 小 结

甲醇钠、丙二酸二乙酯和硝酸胍环合反应生成 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶, 收率 96.1%; 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶以甲苯为溶剂、N, N-二甲基苯胺为催化剂与三氯氧磷反应得 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶, 收率为 86.1%; 2-氨基-4, 6-

二氯嘧啶在无水甲醇溶液下与甲醇钠反应得 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶, 收率为 98.3%。以硝酸胍和丙二酸二乙酯为原料, 经过环合、氯化、甲氧基化得 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的总收率 81.3%。

参考文献:

- [1] 孙晓红, 宋纪蓉, 谭志诚, 等. 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的低温热容和热力学性质研究 [J]. 化学学报, 2003, 61 (12): 1897-1903.
- [2] 朱路, 赵蕾, 任翠萍. 2-氨基-4-氯-6-甲氧基嘧啶的合成 [J]. 郑州大学学报 (自然科学版), 2000, 32 (2): 87-88.
- [3] 赵蕾, 朱路, 朱景阳. 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的合成 [J]. 河南化工, 2000, (5): 14-15.
- [4] 薛思佳, 陈乔, 王海涛. 2-氨基-4, 6-二取代嘧啶的合成 [J]. 华中师范大学学报 (自然科学版), 1992, 26 (4): 465-470.
- [5] 李斌, 林柄栋, 刘长令, 等. 2-取代基-4, 6-二氯嘧啶类化合物的合成及其杀菌活性 [J]. 合成化学, 1996, 4 (2): 176-179.
- [6] Braker W, Pribyl E J, Sheehan J T, et al. Substituted Sulfanilamide Pyrimidines [J]. J Am Chem Soc, 1947, 69: 3074-3075.
- [7] 唐培. 精细有机合成及工艺 [M]. 天津: 天津大学出版社, 1986. 242-243.

Improved Synthesis of 2-Amino-4, 6-Dimethoxy Pyrimidine

MU Xue-ling¹, LI Wei-min², ZHENG Xiao-lin²

(1. Department of Chemical Engineering and Environmental Engineering, Jingmen Institute of Technology, Jingmen 448000, China; 2. Department of Chemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213016, China)

Abstract: Guanidine nitrate and diethyl malonate were used as main materials to prepare 2-amino-4, 6-dicarboxyl pyrimidine by cyclization, followed by chloridization to prepare 2-amino-4, 6-dichloropyrimidine, and then by methoxidization to prepare 2-amino-4, 6-dimethoxy pyrimidine. The suitable reaction conditions of these processes have been obtained. The overall yield of the end product was 81.3%. The purity of the end product was 99.2%, and m. p. was 95 °C.

Key words: 2-amino-4, 6-dicarboxyl pyrimidine; 2-amino-4, 6-dichloropyrimidine; 2-amino-4, 6-dimethoxy pyrimidine