

文章编号: 2095-0411 (2011) 01-0015-04

4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶的合成^{*}

方永勤, 郭丽婷

(常州大学 设计研究院, 江苏 常州 213164)

摘要: 以硫脲, 丙二酸二乙酯为起始原料, 经环合得到 2-硫代巴比妥酸钠盐, 收率 96.7%; 硫甲基化得到 4, 6-二羟基-2-甲硫基嘧啶, 收率 86.9%; 再在三氯氧磷, 三乙胺作用下氯化合成了高纯度的 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶, 收率 91.5%。反应总收率 76.9%, 产品含量 $\geq 99.0\%$ 。中间体及目标产品结构经 ^1H NMR, IR 确认。

关键词: 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶; 氯化; 缚酸剂; 甲基化

中图分类号: TQ 254.1

文献标识码: A

Research on the Synthesis of 4, 6-Dichloro-2-Methylthiopyrimidine

FANG Yong-qin, GUO Li-ting

(Institute of Design and Research, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstracts: Sodium 2-thiobarbiturate was synthesized from the reaction of thiourea and diethyl malonate, with 96.7% yield. 4, 6-Dihydroxy-2-methylthiopyrimidine was prepared by methylation of sodium 2-thiobarbiturate, with 86.9% yield. 4, 6-Dichloro-2-methylthiopyrimidine was achieved by chloration, with 91.5% yield. The total yield was 76.9%. The content of the product was more than 99.0%. The structures of the intermediates and target product were identified by IR and ^1H NMR.

Key words: 4, 6-dichloro-2-methylthiopyrimidine; chloration; acid-catcher; methylation

嘧啶杂环类衍生物因其高的生物活性一直受到农药界和医药界的广泛关注。4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶是合成嘧啶类化合物的重要中间体, 可用于合成农用化学杀菌剂^[1], 嘧啶类除草剂, 如丙酯草醚^[2], 双草醚^[3]; 用于合成治疗肿瘤药物的极光激酶抑制剂^[4,5], 合成治疗多种疾病的受体拮抗剂, 如内皮素受体拮抗剂^[6], 腺苷受体拮抗剂^[7]及抗病毒药物^[8]等。

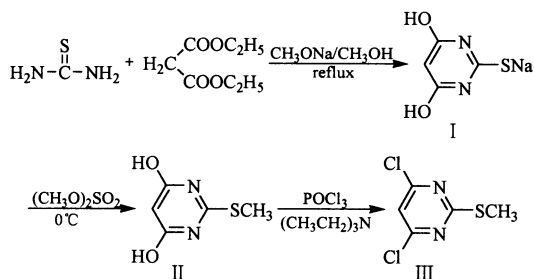
目前文献报道的 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶的合成方法有: 方法 1 是以硫代巴比妥酸为原料, 采用碘甲烷^[9]或溴甲烷^[10]甲基化后三氯氧磷氯化

法。该法碘甲烷试剂昂贵, 溴甲烷由于沸点低需采用高压反应, 成本比较高。方法 2 是直接以 4, 6-二羟基-2-甲硫基嘧啶为原料, 非质子极性溶剂下光气氯化法^[11]。该法由于 4, 6-二羟基-2-甲硫基嘧啶的极性大, 供选择的非质子极性溶剂极少, 原料光气为剧毒品。方法 3 是以硫脲, 丙二酸酯为原料, 硫酸二甲酯甲基化, 三氯氧磷氯化法制得 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶, 收率 52%^[12]。

现在方法 3 的基础上对甲基化, 氯化工艺进行了优化, 收率提高至 76.9%。合成路线如下:

* 收稿日期: 2010-09-05

作者简介: 方永勤 (1966-), 女, 江苏姜堰人, 研究员级高级工程师。



1 实验部分

1.1 主要仪器及试剂

仪器: SP-502 气相色谱仪 (山东鲁南化工仪器厂); Waters515 高效液相色谱仪 (美国沃特斯公司); Nicolet-460 红外吸收光谱仪 (美国 Nicolet 公司); WRS-2 微机熔点仪 (上海申光仪器仪表有限公司); AV500 核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司)。

试剂: 硫脲, 丙二酸二乙酯, 无水甲醇, 无水乙醇, 硫酸二甲酯, 三氯氧磷均为化学纯, 30% 甲醇钠/甲醇溶液 (自制)。

1.2 实验步骤

1.2.1 I 的合成

在 250mL 四口烧瓶中加入 7.6g (0.1mol) 硫脲, 17.6g (0.11mol) 丙二酸二乙酯, 20mL 甲醇, 加热回流, 逐渐滴加 19.8g (0.11mol) 的 30% 的甲醇钠/甲醇溶液, 有白色固体析出, 滴毕继续反应 5h, 冷却至室温, 抽滤干燥得白色固体 2-硫代巴比妥酸钠盐 16.1g, 收率 96.7%。

1.2.2 II 的合成

在 250mL 四口烧瓶中加入 16.6g (0.1mol) I, 120mL 水, 搅拌使其完全溶解, 0℃ 下逐渐滴加 15.2g (0.12mol) 硫酸二甲酯, 滴毕维持溶液的 pH 在 4-5, 继续反应 4h, 用 10% 盐酸调溶液的 pH 至 1, 静置抽滤, 干燥得白色固体 4,6-二羟基-2-甲硫基嘧啶 13.7g。收率 86.9%, 含量 98.5% (HPLC), 熔点 >300℃。IR (KBr 压片), ν/cm^{-1} : 3 010.0 为 O-H 的缔合吸收峰; 2 932.8、2 782.9 为甲基中 C-H 伸缩振动吸收峰; 1 650.6、1 605.9 为内酰胺中 C=O 的振动吸收峰; 1 556.9、1 477.1、1 428.8 为芳环骨架的振动吸收峰; 1 337.0、1 288.5 为 C-N 的振动吸收峰; 991.0 为 C-S 振动吸收峰; ^1H NMR (CD_3OD), δ : 2.54 (s, 3H, CH_3), 5.23 (s,

H, Ar-H)。

1.2.3 III 的合成

在装有尾气吸收装置的 250mL 的四口烧瓶中加入 15.8g (0.1mol) II, 76.7g (0.5mol) 三氯氧磷, 开动搅拌, 室温下滴加 15.2g (0.15mol) 三乙胺, 滴毕升温至 80℃ 反应 4h, 减压蒸馏回收过量的三氯氧磷, 冰浴冷却下向剩余物料中逐滴加 50mL 冰水, 析出淡黄色固体过滤、水洗、干燥得 16.9g, 水层用 3×30mL 的二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥后减压浓缩回收得 0.9g 固体。共计收率 91.5%, 含量 99.6% (GC: 氢火焰离子化检测器, 固定相 SE-54, 柱温 180℃, 柱前压: 0.05MPa, 进样 0.5 μL , 面积归一法分析), mp 40.4-40.6℃ (文献 [13] 值: 40-41℃)。

IR (KBr 压片), ν/cm^{-1} : 3 108.3 为嘧啶环上 C-H 伸缩振动吸收峰; 3 005.3、2 927.4 为甲基中 C-H 伸缩振动吸收峰; 1 540.8、1 508.5、1 417.9 为芳环骨架的振动吸收峰; 1 271.2 为 C-N 的伸缩振动吸收峰; 1 099.1 为 C-Cl 的伸缩振动吸收峰; 824.1 为 C-H 面外弯曲振动吸收峰; ^1H NMR (CDCl_3): 2.58 (s, 3H, CH_3), 7.04 (s, H, Ar-H)。

2 结果与讨论

2.1 温度对甲基化反应的影响

甲基化反应常用的试剂有硫酸二甲酯、碘甲烷及碳酸二甲酯。由于碳酸二甲酯的活性相对较低, 需加入相转移催化剂甚至要加压才能使反应进行。笔者采用碳酸二甲酯为甲基化试剂, 加入一定量的四丁基溴化铵为催化剂, 但是未得到理想的结果。碘甲烷相对硫酸二甲酯价格昂贵, 也限制了它的应用。以硫酸二甲酯为甲基化试剂, n (2-硫代巴比妥酸钠盐) : n (硫酸二甲酯) = 1 : 1.2, 以水做溶剂, 反应温度对 4,6-二羟基-2-甲硫基嘧啶收率的影响, 结果见图 1。

由图 1 可见, 0℃ 左右为适宜的反应温度, 升高温度收率逐渐降低, 50℃ 收率降低明显, 由于高温会加速硫酸二甲酯的水解。

2.2 三氯氧磷对氯化反应的影响

酚羟基上的氯化反应条件比较苛刻。以氯气为氯化试剂, 氯仿为溶剂, 加入相转移催化剂四丁基溴化铵, 反应得到糊状的多氯化物, 未得到预期的

产物。以三氯化磷为氯化试剂，加热至回流原料仍不溶解，过程中原料未发生反应。以三氯氧磷为反应试剂，80℃下，反应 4h，不同的三氯氧磷用量对 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶收率的影响，结果见图 2。

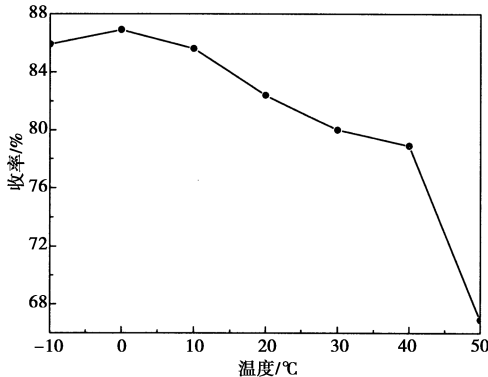


图 1 温度对甲基化收率的影响

Fig. 1 Effect of temperature on yield of III

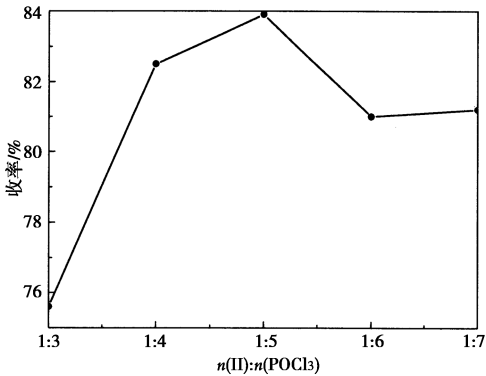


图 2 三氯氧磷的用量对收率的影响

Fig. 2 Effect of amount of phosphorus oxychloride on yield of III

由图 2 可见，当 $n(\text{II}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 5$ 时，收率最高达 83.9%。

2.3 温度对氯化反应的影响

$n(\text{II}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 5$ ，反应 4h，不同的反应温度对收率的影响，结果见图 3。

由图 3 可见，75—90℃反应的收率无明显变化，选择 80℃为适宜的反应温度。

2.4 缚酸剂对氯化反应的影响

三氯氧磷为氯化试剂，在反应过程中产生盐酸，形成嘧啶盐酸盐，缚酸剂可有效吸收盐酸，加速反应进行，同时可减少氯化产物的水洗用量。 $n(\text{II}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 5$ ， $n(\text{缚酸剂}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 2$ ，80℃反应 4h，不同的缚酸剂对收率的影响，结果见表 1。

表 1 不同缚酸剂对收率的影响

Table 1 Effect of different acid-catcher on yield of III

缚酸剂	三乙胺	吡啶	N, N-二甲基甲酰胺
收率/%	88.9	77.3	63.4

由表 1 可见，三乙胺作为缚酸剂时，氯化反应的收率最高，由于三乙胺的碱性最强，对盐酸的结合能力大于吡啶及 N, N-二甲基甲酰胺，故选用三乙胺为缚酸剂。

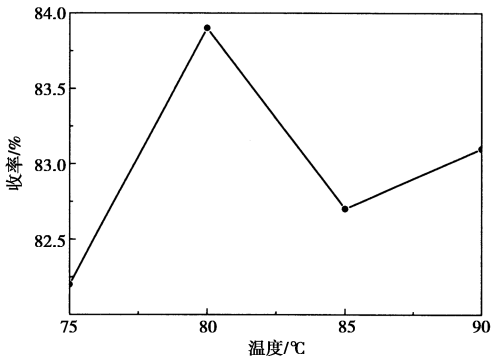


图 3 温度对氯化反应的影响

Fig. 3 Effect of temperature on yield of III

2.5 三乙胺对氯化反应的影响

三乙胺作为氯化反应的缚酸剂，随着三乙胺用量的增加，产物颜色加深，由淡黄色变成红褐色，增加了反应后处理的难度。在 $n(\text{II}) : n(\text{POCl}_3) = 1 : 5$ ，80℃下反应 4h，不同的三乙胺的用量对收率的影响，结果见图 4。

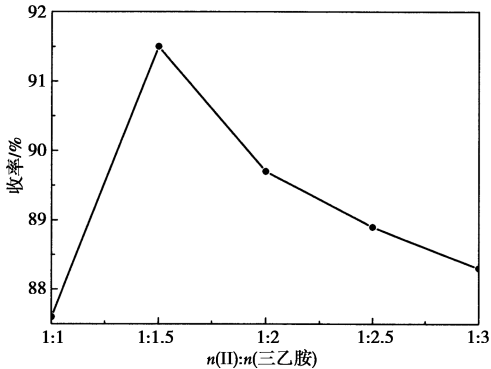


图 4 三乙胺的用量对收率的影响

Fig. 4 Effect of amount of TEA on yield of III

由图 4 可见，当 $n(\text{II}) : n(\text{三乙胺}) = 1 : 1.5$ 时，收率 91.5%。与不加缚酸剂时的收率 83.9%相比有了很大的提高。

3 结 论

以硫脲、丙二酸二乙酯为原料，经环合、硫甲基化、羟基的氯取代制得 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶，产物经红外，核磁得到确认。

环合反应中, n (硫脲) : n (丙二酸二乙酯) : n (甲醇钠/甲醇溶液) = 1 : 1.1 : 1.1, 回流反应 5h, 获得 2-硫代巴比妥酸钠盐, 收率 96.7%; 甲基化反应中, n (I) : n (硫酸二甲酯) = 1 : 1.2, 水为溶剂, 0℃反应 4h 获得 4, 6-二羟基-2-甲硫基嘧啶, 收率 86.9%; 氯化反应中, n (II) : n (POCl₃) : n (三乙胺) = 1 : 5 : 1.5, 80℃反应 4h 获得目标产物 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶, 收率 91.5%, 反应总收率 76.9%, 产品含量 ≥ 99.0%。

参考文献:

- [1] Nagata T, Masuda K, Maeno S, et al. Synthesis and structure-activity study of fungicidal anilinopyrimidines leading to mepanipyrim (KIF-3535) as an anti-Botrytis agent [J]. Pest Manag Sci, 2004, 60 (4): 399-407.
- [2] 杨征敏, 叶庆富, 唐庆红, 等. 新型除草剂丙酯草醚的微量合成 [J]. 核农学报, 2006, 20 (5): 423-428.
- [3] 徐振元, 金声超, 李俊, 等. 超高效除草剂双草醚合成研究 [J]. 农药, 2002, 41 (6): 15-18.
- [4] Binch H, Young S, Davis C, et al. Preparation of aminopyrimidines as kinase inhibitors: WO, 2008128009A2 [P]. 2008-10-23.
- [5] Sabat M, VanRens J C. The development of 2-benzimidazole substituted pyrimidine based inhibitors of lymphocyte specific kinase (Lck) [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16 (23): 5 973-5 977.
- [6] Harbeson S L. Pyrimidine derivatives as selective endothelin type-a antagonists and their preparation: WO, 2008097468A [P]. 2008-08-14.
- [7] Lanier M, Slee D. Substituted pyrimidines as adenosine receptor antagonists: WO, 2008070661A1 [P]. 2008-06-12.
- [8] Cai Z H, Xu J. Preparation of N-propyl-1-aminocyclopropanecarboxylic acid peptides as antiviral agents: WO, 2009005690A2 [P]. 2009-01-08.
- [9] Malcolm W M, Diane M R, Kalama M. Antifungal method, formulation and compounds: US, 4199583A [P]. 1980-04-22.
- [10] Marcel F C, Friedrich G N. Process for the preparation of 2-(methylthio) barbituric acid: US, 5097030A [P]. 1992-03-17.
- [11] 陆明若, 田庆海, 张中泽, 等. 一种取代二氯嘧啶的生产方法: CN, 101519377A [P]. 2009-09-02.
- [12] 吴发明. 4, 6-二氯-2-甲硫基嘧啶的合成: 中国, 1343665A [P]. 2002-04-10.
- [13] Datri G, Gomarasca P, Resnati G, et al. Novel pyrimidine and 1, 3, 5-triazine hypolipidemic agents [J]. J Med Chem, 1984, 27 (12): 1 621-1 629.