

文章编号: 2095-0411 (2012) 04-0024-04

2,6-二异丙基-4-苯氧基苯基异硫氰酸酯的合成^{*}

方永勤, 武安邦

(常州大学 设计研究院, 江苏 常州 213164)

摘要: 以 2,6-二异丙基苯胺为原料, 经溴化、Ullmann 缩合、硫氰化得到 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯基异硫氰酸酯, 并考察了反应条件对收率的影响。较优工艺为, 溴化: -5°C , $n(2,6\text{-二异丙基苯胺}) : n(\text{Br}_2) = 1.00 : 1.05$; Ullmann 缩合: 155°C , 8-羟基喹啉铜为催化剂, $n(2,6\text{-二异丙基-4-溴苯胺}) : n(\text{苯酚}) : n(\text{KOH}) = 1.0 : 1.3 : 1.2$; 硫氰化: 70°C , $n(\text{BTC}) : n(\text{硫代甲酸盐}) = 1.0 : 3.0$, 3 步总收率 82.2%。产品结构经 IR、 ^1H NMR 谱确认。

关键词: 2,6-二异丙基苯胺; 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯基异硫氰酸酯; 二(三氯甲基)碳酸酯; Ullmann 反应

中图分类号: TQ 454.2

文献标识码: A

Synthesis of 2,6-Diisopropyl-4-Phenoxyphenyl Isocyanate

FANG Yong-qin, WU An-bang

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

Abstract: 2,6-Diisopropyl-4-phenoxyphenyl isocyanate was prepared by 2,6-diisopropylaniline via bromation, Ullmann condensation and thiocyanation reaction. The effects of reaction conditions were investigated, and the optimal conditions were as follows, bromation: at -5°C , $n(2,6\text{-diisopropylaniline}) : n(\text{Br}_2) = 1.00 : 1.05$; Ullmann condensation: at 155°C , copper 8-hydroxyquinoline as catalyst, $n(2,6\text{-diisopropyl-4-bromo aniline}) : n(\text{phenol}) : n(\text{KOH}) = 1.0 : 1.3 : 1.2$; thiocyanation: at 70°C , $n(\text{BTC}) : n(\text{dithiocarbamate}) = 1.0 : 3.0$, total yield after three steps was 82.2%. All compounds obtained were identified by IR and ^1H NMR.

Key words: 2,6-Diisopropylaniline; 2,6-Diisopropyl-4-phenoxyphenyl isocyanate; Triphosgene; Ullmann condensation

2,6-二异丙基-4-苯氧基苯基异硫氰酸酯是合成杀螨剂丁醚脒(商品名称: 杀螨隆)的重要中间体^[1-2]。其类似结构在抗菌、抗癌、治疗白血病等有着广泛的应用^[3-7]。已报道的合成方法有: ① 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯胺与硫光气缩合, 收率 90%^[8]; ② 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯胺盐酸盐与 NaSCN 缩合、热分解, 收率 93%^[9]; ③ 取代苯胺与 CS_2 、有机胺缩合合成氨基甲酸盐, 再与氯甲酸酯作用得到异硫氰酸酯化合物, 收率

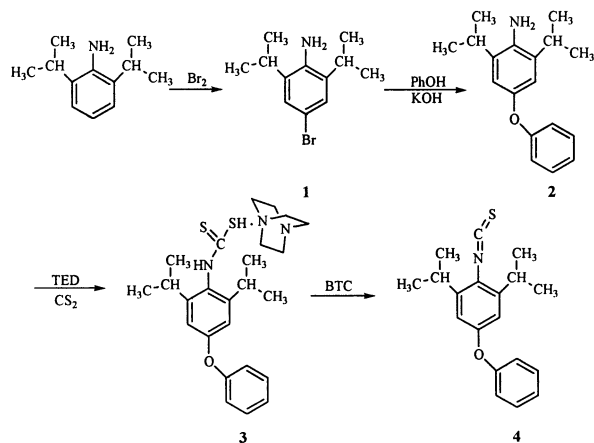
94%^[10]。路线①、③分别使用的硫光气和氯甲酸酯毒性大; 路线②热分解不利于工业化。

现以 2,6-二异丙基苯胺为原料, 溴化合成 2,6-二异丙基-4-溴苯胺, 经有机铜盐催化与苯酚钾 Ullmann 缩合合成 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯胺, 再与 CS_2 成盐得硫代甲酸盐, 最后与固体光气反应合成目标化合物, 3 步总收率 82.2%。此路线采用固体光气代替高毒性原料、反应条件温

* 收稿日期: 2012-09-25

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

和、收率较高。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 试剂及仪器

2,6-二异丙基苯胺 (工业级, 含量 99%); BTC (工业级, 含量 98%); Br_2 、 KOH 、 CH_2Cl_2 、苯酚、邻二甲苯、 CS_2 、三乙烯二胺 (TED) 为试剂级。

WRS-2 微机熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司); Nicolet-460 型红外吸收光谱仪 (美国 Nicolet 公司); Waters-515 型高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); AV-500 核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司)。

1.2 实验步骤

1.2.1 化合物 1 的合成

向 250mL 四口烧瓶中加入 16.5g (90mmol) 2,6-二异丙基苯胺、40mL CH_2Cl_2 。冰盐冷却至 -5°C , 缓慢滴加 15.5g (95mmol) Br_2 , TLC 跟踪至原料反应完全 (展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:8$), 10% NaOH 溶液调节 pH 至 7, 分液, 水相 CH_2Cl_2 萃取 20mL \times 3, 合并有机相, 无水 MgSO_4 干燥, 蒸出溶剂, 得粘稠液体 22.6g, 含量 99.0% (HPLC), 收率 94.0%。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 488、3 406 (N-H), 3 071、2 962 (—CH), 1 577、1 460 (C=C), ^1H HMR (CDCl_3), δ : 7.25 (s, 2H, Ph-H), 3.70 (s, 2H, NH_2), 2.84—2.89 (m, 2H, CH), 1.22 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 12H, CH_3)。

1.2.2 化合物 2 的合成

向 250mL 四口烧瓶中加入 4.2g (75mmol) KOH 、6.6g (70mmol) 苯酚、30mL 邻二甲苯,

回流分水。分水毕, 加入 15.0g (59mmol) 2,6-二异丙基-4-溴苯胺、0.1g 8-羟基喹啉铜, 155°C 回流反应, TLC 跟踪至原料反应完全 (展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{甲苯})=1:1$)。有机相经 10% NaOH 15mL \times 3 洗涤, 无水 NaSO_4 干燥, 蒸出溶剂, 得褐色固体, 粗品乙醇重结晶得纯品 15.6g, 含量 99.4% (HPLC), 收率 99.1%, m. p. $68-69^\circ\text{C}$ (文献 [5] 值 $68-70^\circ\text{C}$)。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 488、3 407 (N-H), 3 069 (—CH), 2 957 (CH_3), 1 586、1 490、1 459 (C=C), 1 219 (C—O—C), ^1H HMR (CDCl_3), δ : 6.91—7.26 (m, 5H, Ph-H), 6.77 (s, 2H, Ph-H), 3.63 (s, 2H, NH_2), 2.91—2.96 (m, 2H, CH), 1.24 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 12H, CH_3)。

1.2.3 化合物 3 的合成

向 250mL 四口烧瓶中加入 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯胺 9.0g (30mmol)、TED 12.6g (110mmol)、甲苯 50mL, 常温滴加 8.6g (110mmol) CS_2 , TLC 跟踪至原料反应完全 (展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{甲苯})=1:1$), 析出大量淡黄色固体。抽滤, 用少量甲苯洗涤, 烘干, 得淡黄色粉末状固体 14.4g, 收率 943%。

1.2.4 化合物 4 的合成

向 50mL 四口烧瓶中加入化合物 3 0.9g (2.0mmol)、乙酸乙酯 15mL、0.1g DMF。冰水浴冷却至 5°C , 慢慢滴加 10mL 溶有 BTC 0.2g (0.7mmol) 的乙酸乙酯溶液, 滴毕, 70°C 反应, TLC 跟踪至原料反应完全 (展开剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{甲苯})=1:1$)。冷却至室温, 过滤, 有机相减压蒸出溶剂, 柱层析 (洗脱剂: $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:8$) 分离得纯品 0.6g, 含量 99.4% (HPLC), 收率为 95.1%。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 2 938 (CH_3), 2 882 (—CH), 1 915、851 (N=C=S), 1 476、1 445 (C=C), 1 172 (C—O—C), ^1H HMR (CDCl_3), δ : 6.99—7.02 (m, 2H, Ph-H), 6.93—6.97 (m, 3H, Ph-H), 6.92 (s, 2H, Ph-H), 2.94—2.95 (m, 2H, C—H), 1.20 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 12H, CH_3)。

2 结果与讨论

2.1 溴化反应

2.1.1 温度对化合物 1 收率的影响

同 1.2.1 节, 考察温度对化合物 1 收率的影响, 如表 1 所示。

表 1 温度对化合物 1 收率的影响

Table 1 Effect of temperature on yield of compound 1					
温度/℃	-10	-5	0	5	10
收率/%	90.2	94.2	92.4	89.7	82.0

由表 1 可知, -5℃, 溴化反应收率最高为 94.2 %。温度过低, 反应速率慢; 温度过高易生成多溴代副产物^[11-12], 故选择反应温度为-5℃。

2.1.2 投料比对化合物 1 收率的影响

同 1.2.1 节, 考察投料比对化合物 1 收率的影响, 如表 2 所示。

表 2 投料比对化合物 1 收率的影响

Table 2 Effect of reactant ratio on yield of compound 1	
$n(\text{Br}_2) : n(2,6\text{-二异丙基苯胺})$	收率/%
1.20 : 1.00	81.0
1.15 : 1.00	87.4
1.05 : 1.00	92.4
1.00 : 1.00	89.0

由表 2 可知, 当 $n(\text{Br}_2) : n(2,6\text{-二异丙基苯胺}) = 1.05 : 1.00$, 收率最高。溴化反应是亲电取代反应, 底物浓度高有利于反应进行, 等比例投料反应后期 Br_2 浓度过低, 底物转化不完全; Br_2 用量过多, 易生成多溴代副产物^[13], 故选择 $n(\text{Br}_2) : n(2,6\text{-二异丙基苯胺}) = 1.05 : 1.00$ 。

2.2 Ullmann 反应

2.2.1 催化剂对化合物 2 收率的影响

同 1.2.2 节, 考察催化剂对化合物 2 收率的影响, 如表 3 所示。

表 3 催化剂对化合物 2 收率的影响

Table 3 Effect of catalysts on yield of compound 2	
催化剂	收率/%
无催化剂	47.6
Cu 粉	70.4
CuCl	78.0
CuCl+N-甲基咪唑	96.8
8-羟基喹啉铜	99.1

Alain 等人以 CuCl 和 1-甲基咪唑为催化剂合成了 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯胺, 收率为 99.0%, 反应时间达到了 30h, 且以 K_2CO_3 代替 KOH, 增加了后处理的难度。

由表 3 可知: 8-羟基喹啉铜作为催化剂, 收率最高为 99.1%。Ullmann 催化机理是通过有机铜络合物嵌入 C-X 键, 促进卤素原子离去, 从而加速 C-O 偶联反应^[14]。无催化剂时, 反应速率

较慢, 氨基在长时间高温下易氧化形成焦油, 导致收率下降。单质铜、CuCl、CuCl+N-甲基咪唑、8-羟基喹啉铜 4 种催化剂, 在二甲苯中的分散性逐步提高, 不易被焦油包裹, 可促进催化剂与底物的接触, 故选择 8-羟基喹啉铜代替传统的其他铜系催化剂。

2.2.2 温度对化合物 2 收率的影响

同 1.2.2 节, 考察了温度对化合物 2 收率的影响, 如表 4 所示。

表 4 温度对化合物 2 收率的影响

Table 4 Effect of temperature on yield of compound 2					
温度/℃	145	150	155	160	165
收率/%	0	97.2	99.1	96.6	94.4

由表 4 可知, 155℃ 收率最高, 达到 99.1 %。Ullmann 反应是固液两相, 故需要较高的活化能。温度过低, 反应无法进行, 过高, 氨基易氧化成焦油, 故选择反应温度 155℃。

2.2.3 投料比对化合物 2 收率的影响

同 1.2.2 节, 考察了投料比对化合物 2 收率的影响, 如表 5 所示。

表 5 投料比对化合物 2 收率的影响

Table 5 Effect of reactant ratio on yield of compound 2	
$n(\text{化合物 1}) : n(\text{苯酚})$	收率/%
1.0 : 1.1	92.4
1.0 : 1.2	95.0
1.0 : 1.3	99.1
1.0 : 1.4	99.0
1.0 : 1.5	98.8

由表 5 可知, 当 $n(\text{化合物 1}) : n(\text{苯酚}) = 1.0 : 1.3$ 时, 收率最高为 99.1 %。Ullmann 是亲核取代反应, 底物浓度高有利于反应进行, 由于苯酚钾在二甲苯中的溶解度较低, 故须过量。继续增加苯酚用量, 收率无明显的增加, 所以选择 $n(\text{化合物 1}) : n(\text{苯酚}) = 1.0 : 1.3$ 。

2.3 硫氰化反应条件对化合物 4 的影响

2.3.1 温度对化合物 4 收率的影响

同 1.2.4 节, 考察温度对化合物 4 收率的影响, 如表 6 所示。

表 6 温度对化合物 4 收率的影响

Table 6 Effect of temperature on yield of compound 4					
温度/℃	40	50	60	70	80
收率/%	58.6	60.2	73.0	95.1	94.5

由表 6 可知, 70℃ 收率最高为 95.1%。此反应为吸热反应, 收率随着温度的升高而增加。温度过高, 异硫氰酸酯易发生自身缩合反应成硫脲类化

合物^[15]。

3 结 论

以 2,6-二异丙基苯胺为原料,经溴化、Ullmann 缩合、硫氰化 3 步反应得到了 2,6-二异丙基-4-苯氧基苯基异硫氰酸酯,中间体及产物经 IR、¹H NMR 确认了结构。

较优工艺条件如下,溴化: -5℃, n (2,6-二异丙基苯胺) : n (Br₂) =1.00 : 1.05, 化合物 1 收率 94.0%; Ullmann 缩合: 155℃, 8-羟基喹啉铜为催化剂, n (化合物 1) : n (苯酚) : n (KOH) = 1.0 : 1.3 : 1.2, 化合物 2 收率 99.1%; 硫氰化反应: 70℃, n (BTC) : n (化合物 3) =1.0 : 3.0, 化合物 4 收率 95.1%; 3 步反应的总产率为 82.2%。

参考文献:

[1] 宋玉泉,王军锋. 丁醚脒对几种主要害虫的室内生物活性 [J]. 农药, 2008, 47 (8): 610-611.

[2] 丁从文,张明杰,马宁. 硫脲化合物的合成方法研究进展 [J]. 有机化学, 2010, 30 (2), 173.

[3] 高中良,刘修莲,刘东,等. 异硫氰酸酯的合成 [J]. 农药, 2009, 48 (5): 322-325.

[4] Phetsuksiri B, Baulard A R, Cooper A M. Antimycobacterial ac-

tivities of isoxyl and new derivatives through the Inhibition of mycolic acid synthesis [J]. Antimicrobial Agents and Chemo-Theraphy, 1999, 43 (5): 1042-1051.

[5] 龚银香,王子云,张正文,等. N-(2-羧基-1,3,4-噻二唑-5-基)-N-芳酰基硫脲与芳氧乙酰基硫脲的合成与生物活性 [J]. 有机化学, 2006, 26 (3): 360-363.

[6] 何谋海,钟宏,张宝元. 异硫氰酸酯及其衍生物的制备和应用进展 [J]. 精细与专用化学品, 2010, 18 (7): 9-13.

[7] 高宁. 异硫氰酸酯化合物在制备治疗白血病的药物中的应用: CN, 101474170A [P]. 2009-07-08.

[8] Drabek J D. Use of N-(4-Phenoxy-2,6-Diisopropylphenyl)-N'-Tert. Butylthiourea in the Control of White Flies: EP, 210487 [P]. 1985-07-12.

[9] Robert H. Process of the Preparation of Isothiocyanates; US, 4997967 [P]. 1991-03-05.

[10] Mikio Y, Hideo O. Process for Production there of Isothiocyanate Using said Dithiocarbamic Acid Salt; US, 5274166 [P]. 1993-12-28.

[11] 于宏伟,段书德,刘会茹. 2,6-二烷基-4-溴苯胺的合成与表征 [J]. 化学试剂, 2009, 31 (9): 757-758.

[12] 方永勤,席化远. 对氟苯甲酰氯的合成 [J]. 常州大学学报: 自然科学版, 2012, 24 (1): 18-20.

[13] Alain C, Nikolaus M. Improved Process for the Catalytic Synthesis of Diaryl Ethers; EP, 2065357 [P]. 2009-06-03.

[14] 潘元佳. 铜催化的 Ullmann 反应研究进展评介 [J]. 化工之友, 2007, 5 (3): 44-45.

[15] 钱兆生,周传健,曹玲化. 糖基异硫氰酸酯的合成及应用 [J]. 化学进展, 2006, 18 (4): 430-438.

声 明

1. 凡在本刊发表之作品,如双方无特殊约定,一经支付稿酬,则自动视为作者已将该作品的著作权全部转让给本编辑部;
2. 为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已被 CNKI 中国期刊全文数据库、万方数据-数字化期刊群和中国核心期刊(遴选)数据库收录,作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付。如作者不同意文章被收录,请在来稿时向本刊声明,本刊将做适当处理。