

2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶的合成工艺改进

殷玉洁^{1*}, 鄢小燕^{1,2*}, 晏英^{1,2#}

¹贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳

²贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心, 贵州 贵阳

Email: 10667066893@qq.com, #283926290@qq.com

收稿日期: 2021年6月15日; 录用日期: 2021年7月16日; 发布日期: 2021年7月26日

摘要

本文以硝酸胍和丙二酸二乙酯为起始原料, 在醇钠的碱性条件下发生环化反应生成2-氨基-4,6-二羟基嘧啶, 再通过N,N-二甲基苯胺催化条件下, 与三氯氧磷发生反应, 氯化得到2-氨基-4,6-二氯嘧啶, 最后再与甲醇钠发生甲氧基化反应得到目标化合物2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶, 收率84.97%。目标化合物HPLC纯度为99.8%。试验通过探讨反应条件对目标化合物的产率和纯度的影响, 优选出最佳的反应条件, 获得了一个环保, 成本低廉, 操作简单, 反应条件温和, 适合于工业化的生产工艺。

关键词

2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶, 合成, 工艺改进

Improved Synthesis of 2-Amino-4,6-Dimethoxypyrimidine

Yujie Yin^{1*}, Xiaoyan Yan^{1,2*}, Ying Yan^{1,2#}

¹School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou

²Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guiyang Guizhou

Email: 10667066893@qq.com, #283926290@qq.com

Received: Jun. 15th, 2021; accepted: Jul. 16th, 2021; published: Jul. 26th, 2021

Abstract

By using Guanidine nitrate and Diethyl malonates starting material, and 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidine was obtained by cyclization reaction under the basic condition of sodium alcohol. Then 2-amino-4,6-dichloropyrimidine was obtained by 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidine chlorination

*第一作者。

#通讯作者。

reaction with phosphorus oxychloride under the catalysis of *N,N*-dimethylaniline. Finally, 2-amino-4,6-dichloropyrimidine was obtained by methoxylation with sodium methoxide. The total yield was 84.97%. The purity of the target compound was 99.8%. By discussing the effect of reaction conditions on the yield and purity of target compounds, the best reaction conditions were selected to save energy, reduce costs, mild reaction conditions, simple operation, suitable for industrial production.

Keywords

2-Amino-4,6-Dimethoxypyrimidine, Synthesis, Crafts Improvement

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶(2-amino-4,6-dimethoxypyrimidine, 1)是磺酰脲类除草剂的重要中间体,磺酰脲类除草剂是一种广谱高效的除草剂,具有活性高、应用范围广、药物残留少、无挥发性、用量少以及毒性低等特点,是世界上公认的高效、环保的绿色型农药。以 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶为原料制备的磺酰脲类除草剂品种繁多,例如烟嘧磺隆、苄嘧磺隆、吡嘧磺隆、啉嘧磺隆、砒嘧磺隆等等[1] [2] [3] [4]。因此,对 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶的合成工艺进行改进具有十分重要的意义。

文献对化合物 1 的合成方法进行了归纳总结[2]。其中,合成路线较适合于工业生产的是以硝酸胍与丙二酸二乙酯为起始原料,在醇钠的碱性条件下发生亲核加成-消除反应环化生成 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶(4),在三乙胺的催化条件下,与三氯氧磷发生反应,氯化得到 2-氨基-4,6-二氯嘧啶(5),最后再与甲醇钠发生甲氧基化反应得到目标化合物 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶(1)。文献中报道的其他合成化合物 1 的方法选择了不同的原料,主要包括 2,4,6-三氯嘧啶、4,6-二甲氧基-2-甲磺酰嘧啶、2-氨基-4,6-二羟基嘧啶与重氮甲烷等,但是以上合成方法存在着原料昂贵、毒性很强,反应条件要求苛刻,生产周期长、收率低、设备繁琐、成本高等缺点而不适合用于工业生产。在以硝酸胍与丙二酸二乙酯为原料的合成路线基础上,文献[5]报道了在氯化反应中,采用不同种类的催化剂对产率的影响,文献[2]报道了甲氧基化反应中,甲醇钠与 2-氨基-4,6-二氯嘧啶的投料比对产率的影响。该合成路线原料相对低廉易得,但总收率不高。因此,综合分析相关文献,本研究对反应中各步反应条件进行改进与优化,设计出以下改进的合成路线(图 1)。

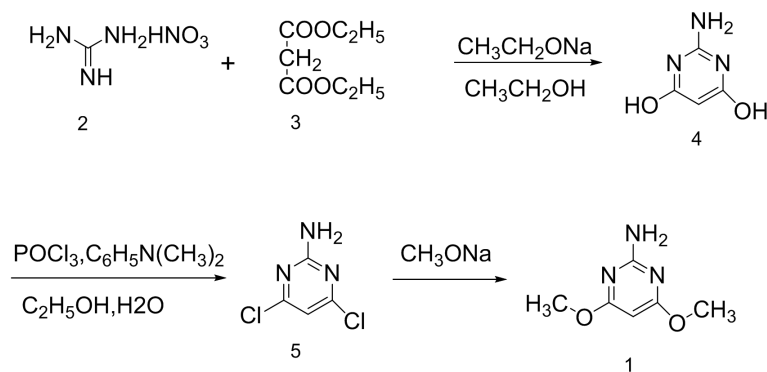


Figure 1. The synthetic route of the title compound
图 1. 目标化合物的合成路线

2. 实验部分

2.1. 主要仪器与试剂

2.1.1. 仪器

Varian Mercury-400 核磁共振仪(美国 Varian 公司); Magna FT-IR-750 光谱仪(美国 Nicolet 公司); 1100 型高效液相色谱仪(配有二级管阵列(DAD)检测器, 美国 Agilent 公司); Xevo G2-XSQTof 高分辨质谱仪(美国 Waters 公司)。

2.1.2. 试剂

Table 1. Reagent information

表 1. 试剂信息

试剂名称	生产厂家	纯度
硝酸胍	淄博纳诺工贸有限公司	≥98%
丙二酸二乙酯	国药集团化学试剂有限公司	化学纯
无水乙醇	国药集团化学试剂有限公司	分析纯
钠	成都金山化学试剂有限公司	分析纯
盐酸	国药集团化学试剂有限公司	分析纯
三氯氧磷	山东西亚化学股份有限公司	分析纯
N,N-二甲基苯胺	阿拉丁	≥99.5%
浓氨水	重庆江川化工(集团)有限公司	分析纯
无水甲醇	国药集团化学试剂有限公司	分析纯
三乙胺	天津市科密欧化学试剂有限公司	分析纯
N,N-二甲基甲酰胺	西陇科学股份有限公司	分析纯
吡啶	GENERAL-REAGENT	分析纯

实验所用试剂信息见表 1。

3. 合成

3.1. 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶的合成

将化合物 2 (1 g, 8.2 mmol), 乙醇钠 3 g (无水乙醇 20 ml, 单质钠 1 g)依次加入到 50 ml 反应瓶中, 加热至回流反应 30 min, 然后再向反应瓶中滴加化合物 3 (1.28 g, 8.0 mmol), 滴加完后继续回流反应 6 小时。TLC 监控至反应结束。待反应液冷却至室温后过滤, 滤饼用水溶解, 后再采用 10%的盐酸溶液调节 pH 至 5.0, 使产物在酸性条件下析出, 待析出完成后, 过滤, 并用大量的水冲洗滤饼至中性, 烘干得白色固体, 即 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶(化合物 4) 1.233 g, 收率: 94.3% (文献[5]收率为 83.4%), m.p.: 331°C~332°C (文献[6]值: >330°C), 不用纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 128.04 [M + H]⁺。

3.2. 2-氨基-4,6-二氯嘧啶的合成

将上述分批制备好的化合物 41 g (7.8 mmol), 加入到 500 ml 反应瓶中, 在常温下搅拌并滴加三氯氧磷 2.2 ml (23.6 mmol), 并继续搅拌 15 min, 后缓慢升温至 55°C, 在该温度下滴加 N,N-二甲基苯胺 3 ml (23.4 mmol), 滴加时间约为 10 min, 滴加完毕后, 将反应体系升温至 110°C~115°C 保持回流反应 4 h。回流反

应结束后, 减压蒸馏掉过量的三氯氧磷, 冷却至室温后将反应液缓慢地倒入盛有冰水的烧杯中, 用浓氨水中和 pH 至 7~8, 静置, 过滤得到固体产物, 烘干, 用无水乙醇进行重结晶, 得到淡黄色固体, 即 2-氨基-4,6-二氯嘧啶(化合物 5) 1.189 g, 收率: 92.7% (文献收率 79% [6]), m.p.: 221°C~223°C (文献值: 223~225°C [7])。ESI-MS (m/z): 163.97 [M + H]⁺。

3.3. 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶的合成

向 25 ml 反应瓶中共投入上述制备好的 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶(化合物 5) 1 g (6.1 mmol), 再缓慢滴加甲醇钠溶液(向 10 ml 无水甲醇中加入 0.42 g (18.3 mmol)金属钠, 待金属钠完全溶解于无水甲醇中即制得甲醇钠溶液)。升温至回流温度反应 3.5 h, 反应结束后冷却至室温, 真空抽滤, 滤饼用无水甲醇洗涤 3 次。滤液减压蒸馏回收甲醇, 向蒸馏所得剩余物中加入适量蒸馏水, 充分搅拌后静置 4 h, 析出固体, 过滤, 用水洗涤滤饼, 烘干得淡黄色固体产品 2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶(化合物 1) 0.925 g, 收率: 97.2% (文献[6] [7]收率 82.5%), m.p.: 95°C~97°C(文献值[6] [7]: 94°C~95°C)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 6.59 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.81 (3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ: 172.1, 163.2, 78.4, 53.5, 40.3, 39.7; ESI-MS (m/z): 156.12[M + H]⁺。

4. 结果与讨论

本研究对已有的合成路线进行了改进优化, 采用单因素法探讨了回流反应时间, 原料投料比, pH 值和催化剂种类与用量等因素对反应产物收率的影响, 优化了反应条件, 为大规模工业化生产提供了一条可行的路线。

4.1. 亲核加成 - 消去反应的影响因素

在亲核加成 - 消去反应过程中, 主要对回流反应进行的时间和 pH 值对产率的影响这两个因素进行了考察, 考察结果如下。

4.1.1. 回流反应时间对产率的影响

在制备化合物 4 时, 对回流反应时间进行了考察, 结果见表 2。

Table 2. Effect of reflux reaction time on Yield

表 2. 回流反应时间对产率的影响

序号	反应时间(h)	产率%
1	2	65.2%
2	4	72.3%
3	6	92.1%
4	8	92.3%

从表 2 中实验数据可以看出, 随着回流反应进行时间的延长, 产率逐渐提高, 但当反应时间超过 6 h, 产率上升很缓慢, 且延长反应时间会造成严重的能耗浪费, 所以将反应时间控制在 6 h 为最佳。

4.1.2. pH 值对产率的影响

在制备化合物 4 时, 对 pH 值进行了考察, 结果见表 3。

从表 3 结果显示, 控制 pH 值为 4~5 产率最佳。由此根据最佳回流反应时间和 pH 值确定该步反应的最终优化产率达到了 88.4%。

Table 3. Effect of pH on Yield
表 3. pH 值对产率的影响

序号	pH	产率%
1	3~4	58.5%
2	4~5	88.4%
3	5~6	78.8%
4	6~7	62.4%

4.2. 氯化反应的影响因素

在氯化反应过程中, 对回流反应时间、催化剂的种类以及化合物 4 与催化剂的投料比对反应产率的影响这三个因素进行了考察, 考察结果如下。

4.2.1. 回流反应时间对氯化反应产率的影响

在制备化合物 5 时, 对回流反应时间进行了考察, 结果见表 4。

Table 4. The effect of reflux reaction time on the yield of chlorination
表 4. 回流反应时间对氯化反应产率的影响

序号	反应时间(h)	产率%
1	1	35.6%
2	2	56.8%
3	3	71.2%
4	4	87.3%
5	6	88.2%
6	8	88.1%

从表 4 中可以看出, 随着反应时间的延长, 反应进行的与充分, 当收率达到 88.2% 时, 再延长反应时间, 收率出现降低现象, 说明当反应时间在 6 h 时反应的进行的最充分, 副产物也少, 结果表明在合成化合物 5 时的最佳反应时间为 6 h。

4.2.2. 催化剂种类对氯化反应产率的影响

在制备化合物 5 时, 对催化剂进行了考察, 结果见表 5。

Table 5. Effect of catalyst on the yield of chlorination
表 5. 催化剂种类对氯化反应产率的影响

序号	催化剂	产率%
1	三乙胺	87.3%
2	N,N-二甲基苯胺	89.4%
3	N,N-二甲基甲酰胺	80.2%
4	吡啶	78.4%

从表 5 中可以看出, 采用 N,N-二甲基苯胺为催化剂时, 反应收率高达 89.4%。为该合成路线的工业

化生产提供了很好的合成方法, 同时降低了生产成本。

4.2.3. 化合物 4 与 N,N-二甲基苯胺的投料比对氯化反应产率的影响

在制备化合物 5 时, 对原料与催化剂(N,N-二甲基苯胺)的比例进行了考察, 结果见表 6。

Table 6. Reaction formula on the yield of chlorination

表 6. 投料比对氯化反应产率的影响

序号	化合物 4 与 N,N-二甲基苯胺的投料比	产率%
1	1:1	35.4%
2	1:2	62.2%
3	1:3	88.2%
4	1:4	88.5%

表 6 中实验数据发现, 随着 N,N-二甲基苯胺的量增加, 产物收率逐步上升, 但是考虑工业化生产的成本, 将化合物 4 与 N,N-二甲基苯胺的投料比为 1:3 时, 最适合于工业生产。因此, 该步反应的最终优化后的产物产率达到了 92.7%。

4.3. 甲氧基化反应的影响因素

在合成目标化合物时(甲氧基化反应时), 考察了甲醇钠与 2-氨基-4,6-二氯嘧啶的投料比对产率的影响, 结果见表 7。

Table 7. Synthetic optimization of compound 1

表 7. 化合物 1 的合成优化

编号	甲醇钠与 2-氨基-4,6-二氯嘧啶的投料比	产率%
1	1: 1	44.7%
2	1.5: 1	56.4%
3	2: 1	77.2%
4	2.5: 1	88.9%
5	3: 1	97.2%
6	3.5: 1	94.2%
7	4: 1	92.7%

由表 7 中数据可知, 当甲醇钠与 2-氨基-4,6-二氯嘧啶的投料比为 3:1 时, 产物的产率最高, 为 97.2%, 随着甲醇钠的量逐渐增加, 产率开始下降, 生成了副产物。分别考察了不同回流反应进行的时间长短对产率有何影响, 当回流反应时间在 3.5 h 内, 产率上升较快, 大于 3.5 h 后, 产率上升极缓慢, 综合分析考虑产率及成本, 将回流反应时间控制在 3.5 h 为最佳。

5. 结论

本研究以硝酸胍和丙二酸二乙酯为原料, 在乙醇钠的碱性条件下发生环化反应, 得到 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶, 后在 N,N-二甲基苯胺的催化条件下, 与三氯氧磷发生氯化反应, 得到 2-氨基-4,6-二氯嘧啶, 最后再与甲醇钠发生甲基化反应, 得到目标化合物 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶, 总收率 84.97%。目标化合物的纯度为 99.8%。通过该工艺路线合成 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶, 合成路线短, 原材料便宜易购, 毒性较小, 操作简便, 安全可控, 反应条件温和, 为工业化生产 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶提供了一条安全

可靠的可放大生产的路线。

参考文献

- [1] 潘海龙. 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶的合成[J]. 今日农药, 2016(9): 29-31.
- [2] 杨南松, 黄武, 赵云德, 郭恒和, 陈军, 丁靖. 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶的合成研究进展[J]. 化工时刊, 2019, 33(8): 16-20.
- [3] 孙晓红, 宋纪蓉, 谭志诚, 邸友莹, 马海霞, 王美涵, 孙立贤. 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.
- [4] 李静, 左兰兰, 董浩浩, 杨国忠, 范李科, 顾文涛, 李娟, 李成果. 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶合成工艺研究[J]. 精细与专用化学品, 2020, 28(12): 38-42.
- [5] 石桂珍, 车光贤, 王兴涌. 2-氨基-4,6-二甲氧基嘧啶的合成研究[J]. 淮阴工学院学报, 2007(5): 70-72.
- [6] 穆学玲, 李为民, 郑晓林. 二甲氧基嘧啶胺合成工艺改进研究[J]. 江苏工业学院学报, 2005, 17(3): 12-15.
- [7] Braker, W, Pribyl, E.J., *et al.* (1947) Substituted Sulfanilamidopyrimidines. *Journal of American Chemical Society*, **69**, 3072-3078. <https://doi.org/10.1021/ja01204a044>