

文章编号:1671-9352(2007)07-0009-04

5-溴-3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶的合成及表征

任会学^{1,2}, 杨延钊², 林吉茂², 齐银山³, 张业清³

(1. 山东建筑大学 市政环境工程学院, 山东 济南 250010;

2. 山东大学 化学与化工学院, 山东 济南 250001;

3. 淄博华联矿业有限公司, 山东 淄博 256100)

摘要:研究了5-溴-3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶(除草定)的新合成方法. 以2-溴丁烷和尿素作为起始原料, 经缩合、环化、溴代三步反应得到除草定, 总收率为61%. 用¹HNMR, ¹³CNMR, IR对产物结构进行了表征.

关键词:除草定; 缩合; 环化; 溴代

中图分类号:TQ463.4 **文献标识码:**A

Synthesis and characterization of 5-bromo-3-sec-butyl-6-methyluracil

REN Hui-xue^{1,2}, YANG Yan-zhao², LIN Ji-mao², QI Yin-shan³ and ZHANG Ye-qing³

(1. School of Municipal and Environmental Engineering, Shandong Jianzhu Univ., Jinan 250010, Shandong, China;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong Univ., Jinan 250001, Shandong, China;

3. Zibo Hualian Mining Industry Co Ltd, Zibo 256100, Shandong, China)

Abstract: A new synthetic method of 5-bromo-3-sec-butyl-6-methyluracil(Bromacil) was described. Bromacil was synthesized using 2-bromobutane and urea as the starting materials in three steps including condensation, cyclization and bromination with total yield of 61%. The structure of Bromacil was characterized by ¹HNMR, ¹³CNMR and IR.

Key words: Bromacil; condensation; cyclization; bromination

5-溴-3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶, 商品名除草定(Bromacil), 主要被根吸收、内导, 也有接触茎叶杀草作用, 对禾本科和阔叶杂草以及深根茎杂草都有效^[1~3]. 除草定作为含氮杂环化合物的脲嘧啶类除草剂, 其活性在于其5位的氢原子被溴取代, 它具有高活性、低毒性的特点. 目前, 所采用的合成工艺主要是杜邦公司开发的方法^[4~7]. 合成途径如下(图1): 首先以仲丁胺与固体光气发生异氰酸酯化反应, 得到的异氰酸酯再与3-氨基巴豆酸甲酯反应, 其产品在甲醇钠催化剂的作用下环化得到脲嘧啶, 最后再经过溴代反应得到目标产物-5-溴-3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶(除草定). 此工艺存在以下问题: (1) 原料仲丁胺、固体光气都属于刺激性较强的物质, 环保问题突出, 尤其是固体光气极易潮解, 且在反应中容

易残留, 导致副反应的发生, 使产品的纯度降低; (2) 环化反应中, 使用的催化剂-甲醇钠, 选择性差, 难以排除四元环的竞争反应, 影响产品的纯度和产率; (3) 溴代反应中采用的是在极性溶剂中直接滴加溴素的方法, 产生较多的二溴代副产物, 需用柱色谱分离, 致使产品的收率较低, 仅为35%.

通过对文献[4,5]的改进, 首次采用以2-溴丁烷为原料, 首先与尿素反应得到仲丁基脲(I), 仲丁基脲再和乙酰乙酸乙酯反应, 在新型环化催化剂氢化钠的催化下直接环化得到脲嘧啶(II), 最后在乙酸和三氯甲烷作混合溶剂的条件下, 用络合的溴选择性取代试剂Pyr-HBr-Br₂取代得到产品-除草定. 此工艺, 不但简化了反应步骤, 而且提高了产品收率. 具体合成路线见图2.

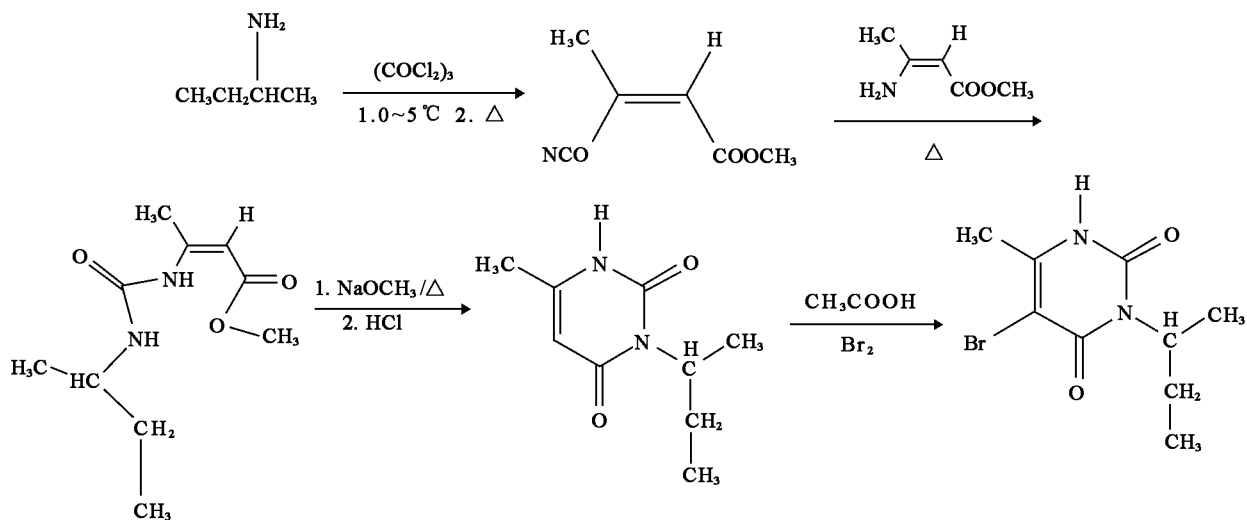


图1 文献[5]报道的工艺路线
Fig.1 The process reported by reference[5]

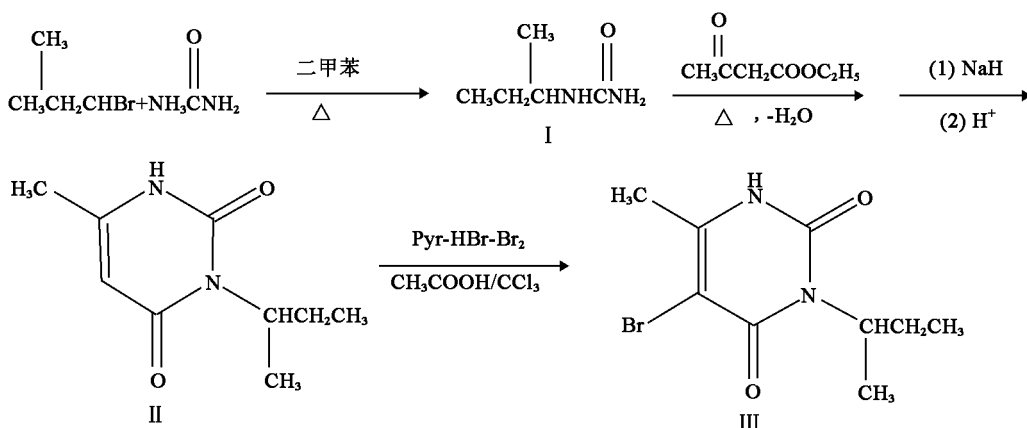


图2 除草定合成工艺路线
Fig.2 The process of Bromacil synthesis

2 实验

2.1 仪器与试剂

旋转蒸发器 RE-52A(上海); WRS-1B 型数字熔点仪(上海); AVENCE-400MHz 核磁共振仪(BRUKER)(CDCl_3 作溶剂, TMS 作内标), 北京 WD-9403C 型紫外分析仪; TENSOR 27 红外光谱分析仪(BRUKER); 数显恒温水浴锅 HH-I 型。

2-溴丁烷和尿素(CP), 其余的试剂均为 AR。

2.2 仲丁基脲(I)的合成

装有温度计、回流冷凝管、电动搅拌的 250 mL 三口反应瓶中, 加入 27.4 g(0.2 mol) 2-溴丁烷、150 mL 的二甲苯、16.8 g(0.3 mol) 的尿素, 在搅拌下, 回流反应 8 h, TLC 薄层色谱检测原料点没有, 表示反应完成。冷却至室温, 抽滤, 将液体用饱和食盐水(2×10 mL)洗涤两次, 然后用无水硫酸钠干燥 1 h, 抽滤得到的滤

液, 用旋转蒸发器减压蒸馏得到固体, 用乙醇重结晶得到白色产品 - 仲丁基脲 15.10 g, 收率 86%, 熔点: $169 \sim 171$ °C. IR (KBr 压片, ν/cm^{-1}) 3 425.35(N-H 伸缩), 1 659.21(C=O), 2 974.23 ($-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 10.74(s, 2H, $-\text{NH}_2$), 10.12(d, 1H, $-\text{NH}-$), 3.85(q, 1H, $-\text{CH}-$), 1.56(m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.68(q, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.96(t, 3H, 乙基中的 $-\text{CH}_3$)。

2.3 3-仲丁基-6-甲基-嘧啶(II)的合成

装有温度计、回流冷凝管、恒压滴液漏斗、电动搅拌的 250 mL 四口反应瓶中, 加入 8.8 g(0.1 mol) 的仲丁基脲(I), 100 mL 二甲苯, 加热使其回流, 然后在搅拌下缓缓向反应瓶中滴入 11.8 g(0.1 mol) 的乙酰乙酸乙酯, 在 30 min 内滴完。然后再回流反应 5 h, TLC 薄层色谱检测其反应完成。产物不进行分离, 直接在反应液中加入 2.4 g(0.1 mol) 的氢氧化钠, 边搅拌边回流反应 8 h, TLC 薄层色谱检测反应完成,

用20%的盐酸调节pH=3,冷却后,将得到的固体用乙酸乙酯-丙酮(体积比3:1)重结晶,得到白色固体,为3-仲丁基-6-甲基-脲嘧啶16.2g,产率为89.1%。IR(KBr压片, ν/cm^{-1}) 3457.2(N-H伸缩), 3099.9(-CH₂,-CH₃), 1754.2(α , β 不饱和酮), 1624.5(-C=C-)¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 9.78(S,¹H,-NH-), 2.43(S, 3H, =C-CH₃), 2.21(m, 2H,-CH₂-), 1.87(m, 1H,-CH-), 1.76(S, 1H, =CH-), 1.45(d, 3H,-CH₃), 0.89(t, 3H, 乙基中的-CH₃)。

2.4 5-溴-3-仲丁基-6-甲基脲嘧啶(III)的合成

装有温度计、回流冷凝管、电动搅拌的三口反应瓶中,加入产品(III)18.2g(0.1mol),然后加入三氯甲烷150mL和冰乙酸50mL,室温下搅拌30min,然后在冰水浴中降温至0℃,将自制的溴代试剂Pyr-HBr-Br₂60mL,在0℃下用滴液漏斗缓缓加入反应瓶中,然后在室温下反应8h,TLC薄层色谱检测反应完成.将反应物在旋转蒸发器中减压蒸馏,得到的固体用丙酮-乙酸乙酯(体积比=2:3)的混合溶剂进行重结晶,得到白色产品21.14g,产率81%,测熔点159~160℃(文献[5]报道:158~160℃)。IR(KBr压片, ν/cm^{-1}): 2878.3, 2938.6, 2945.7(-CH₃), 1543.4, 2958.6, 2809.3(-CH₂), 1643.5(C=C), 1721.0(α , β 不饱和酮), 1657.3, 3289.5, 1523.4,

1321.3, 713.4, 577.5, 658.9(C-Br)。

¹H NMR(CDCl₃, TMS内标) 1.79(m, 1H, CH₂), 1.45(dd, 3H, $J=7.42$ Hz, CH₃-CH), 0.86(t, 3H, $J=7.43$ Hz, CH₃-CH₂); ¹³C NMR δ : 159.35, 152.08, 147.74, 97.13, 52.38, 25.49, 19.37, 17.01, 10.839。

3 结果与讨论

3.1 环化反应

此步反应存在六元环和四元环的反应竞争(见图3),因此选择合适闭环反应催化剂十分重要.与原催化剂甲醇钠相比,氢化钠有易燃的缺陷,但从反应的整体来看具有以下优点:(1)氢化钠的碱性大于甲醇钠,所以它更容易活化N原子,提高N原子的进攻能力,因此更易生成稳定的六元环化合物;(2)利用氢化钠作催化剂反应,在得到反应产物的同时放出氢气,可促进反应向正反应方向进行,提高反应收率;(3)利用氢化钠作催化剂,可一锅法合成环化产品(II),比文献简化了反应步骤和反应时间.实验结果发现,在同等反应条件下,甲醇钠做催化剂反应需12h才完成,得到的产品III的收率为71.7%;而在氢化钠为催化剂时,反应仅需8h即完成,而得到的产品III的收率达到89%。

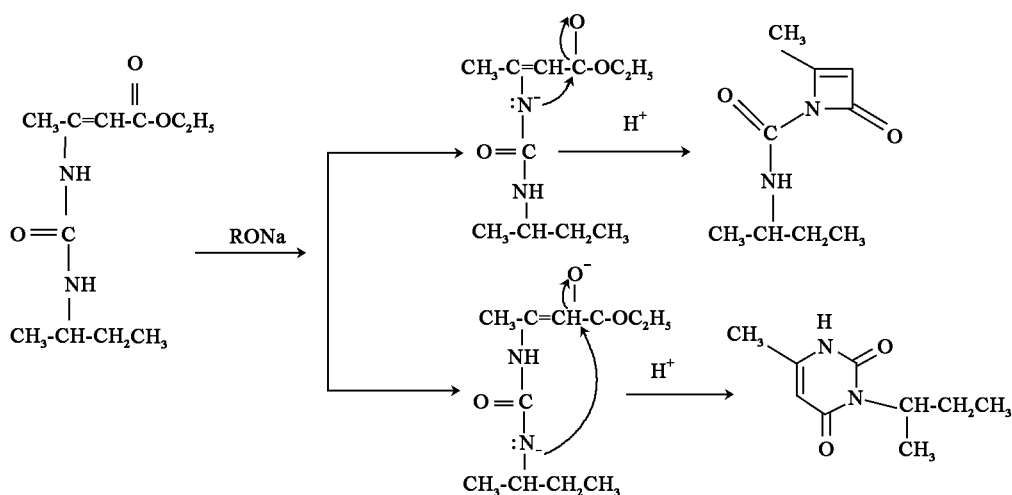


图3 环化反应中的四元环与六元环的竞争性反应
Fig.3 Competitive reaction between fourth and sixth cycle in cyclization

3.2 溴代反应

合成除草定的关键是减少副产物二溴代脲嘧啶的产生.文献报道的反应路线是采用液溴作溴化试剂,其存在的问题主要表现为:(1)反应选择性差,由于脲嘧啶的反应活性较高,因此反应中的二溴代难以避免,而且产物的理化性质极其相似,所以只好采用柱色谱分离,产品的收率十分低;(2)使用液溴时

操作不安全,且易产生污染,因此我们选择了络合的选择性溴化试剂,并且通过调节反应的助溶剂,最终使产品的收率和纯度都有较大提高。

3.2.1 溴代试剂的选择

根据文献[8~10]的报道,适合环烯烃进行溴代反应的溴化试剂主要有三种:它们分别是吡啶氢溴酸盐过氧化物,溴化溴代二甲基磺盐,N-溴代酰亚胺

类化合物.根据实验进行对比筛选,吡啶氢溴酸盐过溴化物最适合脲嘧啶环己烯的加成.不同试剂的反

应结果见表2.

表2 溴代试剂对IV的收率影响

Table 2 The influence of bromination reagent on the yield of IV

IV的收率/(%)	溴代试剂种类		
	吡啶氢溴酸盐过溴化物	溴化溴代二甲基砷盐	N-溴代酰亚胺类化合物
	80.5	69.4	74.3

3.2.2 溶剂对溴代反应的影响

在溴代反应中,一般是采取乙酸作为强极性溶剂来促进溴原子的进攻.但从脲嘧啶的结构分析,溴取代了芳环上的一个氢原子后,虽使芳环钝化,但溴同时也有向芳环供给电子的能力,使钝化程度减小.

为提高单溴化取代反应的选择性,通过降低反应溶剂的极性来减少二溴副产物的生成.通过实验选择非质子溶剂三氯甲烷作溶剂,只以少量的乙酸为助溶剂,结果见表3,此方法也大大提高了反应的收率.

表3 溶剂对IV收率的影响

Table 3 The influence of solvent on the yield of IV

IV的收率/(%)	溶剂种类			
	甲醇	乙酸乙酯	乙酸	三氯甲烷-乙酸
	50.5	54.6	53.1	80.5

4 结论

以2-溴丁烷、尿素和乙酰乙酸乙酯为主要原料的路线,较之以仲丁胺和固体光气为原料的路线,更经济和更环保.特别是通过筛选新型环化催化剂氢化钠替代甲醇钠,用络合溴代试剂 Pyr-HBr-Br_2 替代液溴,提高了单溴代产物的收率,使总反应收率达到61%.

参考文献:

[1] 张一宾,张 恻. 农药[M]. 北京:中国物质出版社, 1997:586~587.
 [2] Berthod Alain, CHEN Xianghong. Role of the carbohydrate moieties in chiral recognition on telcoplanin-based LC stationary phases[J]. Anal Chem, 2000, 72(8):1767~1780.
 [3] Wang Andy X, Lee J T, Beeslay Thomas E. Coupling chiral stationary phases as a fast screening approach for HPLC method development[J]. LC-GC, 2000, 18(6):626~628.
 [4] P J Bhuyan, H N Borah, R C Boruah. Studies on uracils: Synthesis of novel pyridol [2,3-d] pyrimidine oxides via ring

transformation of isoxazolo [3,4-d] pyrimidine[J]. Tetrahedron letters, 2003, 44:1847~1849.

[5] Raymond W, Lckenbaugh Wilmlugton Del. Method for the control of undesired vegetation[P]. US 3235363,1966-2-15.
 [6] Pizzoti M, Cenini S, Quici S, et al. Role of alkali halides in the synthesis of nitrogen containing heterocycles by reductive carbonylation of aromatic nitro-derivatives catalyzed by $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ [J]. J Chem Soc Perkin Trans II, 1994, 4:913~917.
 [7] Cotarca L, Bacacoglu R, Cunderlik C, et al. Aminolyse des bis (trichloremethyl) carbonates[J]. J Prakt Chem, 1987, 329: 1052~1062.
 [8] 史达清,周龙虎. 溴代反应中的选择性试剂[J]. 化学试剂, 1995,17(4):345~350.
 [9] Biehl E R, Daniel T, Reeves D C, et al. Improved synthesis of 3-bromo-10-methyl-and 3-bromo-10-ethylphe-nothiazines (1a)[J]. J Heterocycl Chem, 1974, 11(2):247~249.
 [10] Dauben W G, Warshawsky A M. Synthesis of functionalized α -bromo- α, β -cyclopentenones[J]. Synthe Commun, 1988, 18(12):1323~1326.

(编辑:胡春霞)