

◆ 创制与开发 ◆

## 乙嘧酚磺酸酯的合成

宋国盛, 侯 静, 李斌栋\*

(南京理工大学化工学院, 南京 210094)

**摘要:**以乙胺、单氰胺为起始原料,经加成、中和、环合、酯化4步反应合成了目标化合物乙嘧酚磺酸酯。目标化合物经 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、IR、MS表征确定其结构式。反应总收率可达55%,产物纯度可达97%。

**关键词:**乙嘧酚磺酸酯;嘧啶类杀菌剂;合成

中图分类号:TQ 455.4 文献标志码:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2020.01.005

### Synthesis of Bupirimate

SONG Guosheng, HOU Jing, LI Bindong\*

(School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

**Abstract:** Starting from ethylamine and monocyandiamide, bupirimate was synthesized by four steps of addition, neutralization, ring, and esterification. The title compound was characterized by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, MS to determine its structural formula. The total yield is 55% and the purity is 97%.

**Key words:** bupirimate; bactericide; synthesis

小麦白粉病是一种常见病害,小麦一旦感染,产量就会大幅度下降。因此,开发新型、高效、作用机制独特的杀菌剂尤为重要。而嘧啶类化合物因其具有良好的生物活性,在医药及农药领域被广泛应用<sup>[1]</sup>,其中包括抗增殖<sup>[2]</sup>、抗癌<sup>[3]</sup>、抗病毒<sup>[4]</sup>、抗菌<sup>[5]</sup>、杀虫<sup>[6]</sup>等。

乙嘧酚磺酸酯(bupirimate)属于内吸性嘧啶类杀菌剂,由英国帝国化学工业集团(ICI)研发,对植物白粉病药效显著,在小麦等禾谷类农作物以及观赏植物上使用较多。化学名称:5-正丁基-2-乙基胺基-6-甲基嘧啶-4-基二甲胺基磺酸酯;分子式:

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ;分子量:316.42;CAS登录号:41483-43-6;为白色偏淡黄色腊状固体;熔点:50~51℃;结构式见图1。

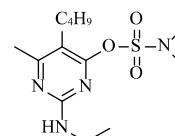


图1 乙嘧酚磺酸酯的结构式

笔者在现有的文献<sup>[7-9]</sup>基础上,以乙胺、单氰胺等为起始原料,经加成、中和、环合、酯化4步反应合成目标化合物乙嘧酚磺酸酯。具体合成路线见图2。

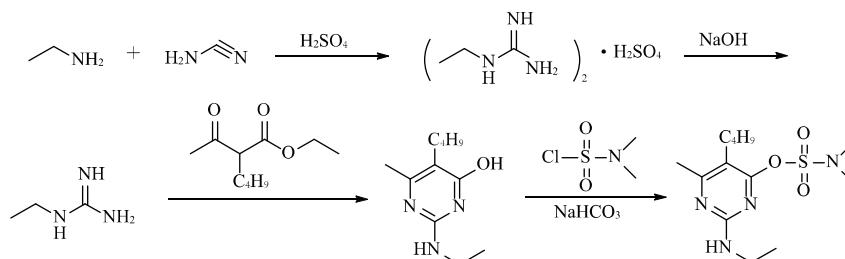


图2 乙嘧酚磺酸酯的合成路线

收稿日期:2019-11-16

作者简介:宋国盛(1993—),男,安徽芜湖人,硕士,主要从事精细化工研究。E-mail:qq347617764@163.com

通信作者:李斌栋(1972—),男,江苏丹阳人,研究员,主要从事精细化工研究。E-mail:henrylbd@sina.com

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂及仪器

主要试剂:乙胺水溶液(68%~72%),分析纯;单氰胺水溶液(50%),分析纯;2-正丁基乙酰乙酸乙酯,工业级;*N,N*-二甲胺基磺酰氯,工业级。

主要仪器:WRS-1B数字熔点仪,上海精密科学仪器有限公司;Bruker Avance III 500MHz核磁共振波谱仪,德国布鲁克公司;Nicolet IS 10傅里叶变换红外光谱仪,美国赛默飞世尔公司;Agilent 1200高效液相色谱仪,美国安捷伦公司;Shimadzu LC-MS TI TOF液质联用仪,日本岛津公司。

### 1.2 关键中间体的合成步骤

#### 1.2.1 *N*-乙基胍硫酸盐的合成

将装有搅拌机械、温度计、冷凝管的100 mL四口烧瓶置于冰水浴中,加入19.3 g (0.3 mol) 乙胺水溶液,搅拌下缓慢滴加10.0 g (0.1 mol) 浓硫酸(98%),滴加完毕后,升温至35℃,匀速滴加16.8 g (0.2 mol) 单氰胺水溶液,滴加完毕后,保温反应1 h,待反应结束后,减压抽滤,滤饼用无水乙醇重结晶,烘干得白色颗粒状晶体19.7 g,收率72%,非水滴定法测得含量96%。熔点:250~252℃,ESI-MS: $m/z=88[M+1]^+$ 。

IR (KBr)  $\nu$ : 3 319、3 245、3 115、1 675、1 615、1 479、1 061  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3.18–3.13 (m, 3H)、1.15–1.12 (t, 2H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 156.69、36.30、13.27 ppm。

#### 1.2.2 5-正丁基-2-乙基氨基-4-羟基-6-甲基嘧啶的合成

在装有搅拌机械、温度计、回流冷凝器的250 mL四口烧瓶中,依次加入10.4 g (0.037 mol) *N*-乙基胍硫酸盐、3.25 g (0.078 mol) 固体氢氧化钠及50 mL 甲苯,于50℃下搅拌1 h,不做任何处理,直接升温至回流温度,开始滴加13.3 g (0.07 mol) 2-正丁基乙酰乙酸乙酯,滴加完毕后,继续保持回流温度反应2 h。待反应结束后将反应液冷却至室温,加入稀硫酸调节反应液至pH=7,搅拌30 min,析出淡黄色固体,抽滤后,将滤液静置分层,收集上层有机相,减压蒸除有机溶剂,合并淡黄色固体,用丙酮进行洗涤,抽滤烘干,得到白色固体12.3 g。反应收率84%,产物含量98%。熔点:160~161℃,ESI-MS: $m/z=210[M+1]^+$ 。

IR (KBr)  $\nu$ : 3 249、2 954、2 926、2 870、1 644、1 585、

1 373、1 332、1 242、1 140、1 045、974、876、824、790、769、730  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 10.44 (s, 1H)、6.02 (s, 1H)、3.20–3.14 (m, 2H)、2.21–2.16 (t, 2H)、2.00 (s, 3H)、1.27–1.18 (m, 4H)、1.04–1.01 (t, 3H)、0.84–0.81 (t, 3H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO)  $\delta$ : 163.16、160.90、151.98、111.86、35.28、31.43、24.86、22.64、21.96、15.17、14.37 ppm。

#### 1.2.3 乙嘧啶磺酸酯的合成

在装有搅拌机械、温度计、回流冷凝器的250 mL四口烧瓶中,依次加入10.2 g (0.048 mol) 5-正丁基-2-乙基氨基-4-羟基-6-甲基嘧啶、8.4 g (0.1 mol) 碳酸氢钠及50 mL 甲苯,升温至回流温度,开始滴加9.7 g (0.067 mol) *N,N*-二甲胺基磺酰氯,保温反应8 h。待反应结束后,将反应液冷却至50℃左右,水洗2次,静置分层,减压蒸馏得到淡黄色油状液体,用石油醚精制后,得到白色偏淡黄色腊状固体13.7 g。反应收率91%,产物含量97%。熔点:48~51℃,ESI-MS: $m/z=317[M+1]^+$ 。

IR (KBr)  $\nu$ : 3 414、2 959、2 924、2 856、1 613、1 573、1 531、1 448、1 369、1 369、1 194、1 161、958、758、722  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.95 (s, 1H)、3.42–3.36 (m, 2H)、3.04 (s, 6H)、2.48–2.45 (m, 2H)、2.33 (s, 3H)、1.47–1.32 (m, 4H)、1.21–1.18 (t, 3H)、0.94–0.91 (s, 3H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$ : 169.30、163.15、159.76、110.33、38.78、36.37、31.66、24.72、22.64、21.83、14.84、13.93 ppm。

## 2 结果与讨论

### 2.1 *N*-乙基胍硫酸盐含量的测定

以乙胺及单氰胺作为原料,取代了硫脲,避免了污染环境的硫醇生成。采用非水滴定分析法中的高氯酸-冰乙酸标准溶液测定了其含量。

*N*-乙基胍硫酸盐含量 $P$ 的计算公式如下。

$$P/\% = \frac{(V_1 - V_0) cM}{1\ 000m} \times 100 \quad (1)$$

式中: $c$ 为高氯酸-冰乙酸标准溶液的浓度, mol/L;  $V_1$ 为滴定样品所消耗的标准溶液的体积, mL;  $V_0$ 为滴定空白试样所消耗的标准溶液的体积, mL;  $M$ 为待测样*N*-乙基胍硫酸盐的摩尔质量, g/mol;  $m$ 为待测样*N*-乙基胍硫酸盐的质量, g。

### 2.2 乙嘧啶磺酸酯的液相谱图

高效液相色谱检测条件:检测波长240 nm,流动相为水+乙腈(体积比40:60),柱温30℃,流速1.2 mL/min,进样量20  $\mu\text{L}$ 。乙嘧啶磺酸酯的保留时间为7.838 min。乙嘧啶磺酸酯的液相谱图见图3。

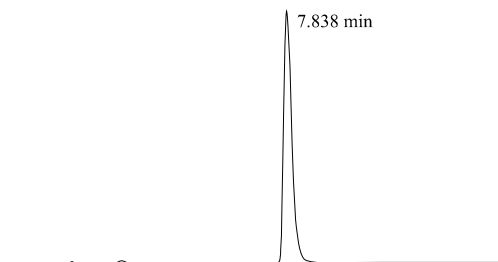


图3 乙噻酚磺酸酯的液相色谱图

### 3 结 论

本文以乙胺和单氰胺为起始原料,经加成、中和、环合、酯化4步反应合成了乙噻酚磺酸酯,总收率可达55%,纯度可达97%。该方法原料廉价,反应条件温和,操作简单,适合工业化生产。

#### 参考文献

- [1] 吴琴,宋宝安,金林红,等.噻啉类化合物的合成及抗菌活性研究进展[J].有机化学,2009(3):68-82.
- [2] 杨毓溥,张前军,许志玲,等.8-取代苯并呋喃[3,2-d]噻啉类化合物的合成及其体外抗白血病细胞活性研究[J].贵州大学学报(自

然科学版),2016,33(2):31-34.

- [3] 赵祥麟,赵燕芳,徐德胜,等.[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]噻啉类化合物的合成及其抗肿瘤活性[J].中国药物化学杂志,2007(5):269-273.
- [4] TANAKA H, TAKASHIMA H, UBASAWA M, et al. Synthesis and antiviral activity of deoxy analogs of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT) as potent and selective anti-HIV-1 agents[J]. Cheminform, 1994, 25(10): 2860-2865.
- [5] VANPARIA S F, PATEL T S, RITU B, et al. Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some newer quinazolinone-sulfonamide linked hybrid heterocyclic entities derived from glycine[J]. Medicinal Chemistry Research, 2013, 22(11): 5184-5196.
- [6] 谭海军. 新型介离子噻啉酮类杀虫剂三氟苯噻啉及其开发[J]. 现代农药, 2019, 18(5): 42-46.
- [7] 刘昱霖,王胜得,毛春晖,等.杀菌剂乙噻酚的合成研究[J].精细化工中间体,2012,42(1):25-27.
- [8] 丁秀丽,李宗英,黄晓英.5-正丁基-2-乙基胺基-6-甲基噻啉-4-基-二甲胺基磺酸酯的合成方法:CN,101307024[P].2008-11-19.
- [9] 李景侠.乙噻酚磺酸酯合成工艺的优化[J].三门峡职业技术学院学报,2013,12(3):115-116.

(责任编辑:范小燕)

(上接第5页)

- [8] ZHAO P, CAO L, MA D, et al., Translocation, distribution and degradation of prochloraz-loaded mesoporous silica nanoparticles in cucumber plant[J]. Nanoscale, 2018, 10(4): 1798-1806.
- [9] 张波,罗锡文,兰玉彬,等.基于无线传感器网络的无人机农田信息监测系统[J].农业工程学报,2015,31(17):176-182.
- [10] LIU X G, DONG F S, LI S, et al. Determination of mepiquat chloride residues in cotton and soil by liquid chromatography/mass spectrometry[J]. Journal of AOAC International, 2008, 91(5): 1110-1115.
- [11] QIN Y H, ZHANG J R, ZHANG Y, et al. Automated multi-plug fil-

tration cleanup for liquid chromatographic-tandem mass spectrometric pesticide multi-residue analysis in representative crop commodities[J]. Journal of Chromatography A, 2016, 1462: 19-26.

- [12] TAO Y, DONG F S, XU J, et al. Green and sensitive supercritical fluid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the separation and determination of flutriafol enantiomers in vegetables, fruits, and soil[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(47): 11457-11464.
- [13] 刘刚.《化学农药环境安全评价试验准则》系列国家标准发布[J].农药科学与管理,2014,35(11):15.

(责任编辑:徐娟)

(上接第20页)

- [8] XIONG L, LI H, JIANG L N, et al. Structure-based discovery of potential fungicides as succinate ubiquinone oxidoreductase inhibitors[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(5): 1021-1029.
- [9] 李慧.呼吸链复合体II和复合体III抑制剂的筛选及动力学研究[D].武汉:华中师范大学,2012.

- [10] ZHU X L, XIONG L, LI H, et al. Computational and experimental insight into the molecular mechanism of carboxamide inhibitors of succinate-ubiquinone oxidoreductase[J]. Chem Med Chem, 2014, 9(7): 1512-1521.

- [11] 康卓,顾宝根.农药生物活性测试标准操作规范[M].北京:化学工业出版社,2016.

(责任编辑:石凌波)

欢迎订阅《现代农药》(双月刊) 定价:120元/年

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎广告惠顾

编辑部电话:025-86581148 传真:025-86581147 联系人:靳红华