



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111454215 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 07

(21) 申请号 202010352384.9

(22) 申请日 2020.04.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111454215 A

(43) 申请公布日 2020.07.28

(73) 专利权人 爱斯特(成都)生物制药股份有限公司

地址 610000 四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园科林路西段488号

(72) 发明人 周家焱 胡林强 刘斌 夏雨 郭鹏

(74) 专利代理机构 成都慕川专利代理事务所(普通合伙) 51278
专利代理师 杨艳

(51) Int.Cl.

C07D 239/30 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108409745 A, 2018.08.17

CN 108997324 A, 2018.12.14

WO 2008077769 A1, 2008.07.03

CN 1512984 A, 2004.07.14

刘津等. 4-甲基烟腈衍生物的合成研究.《解放军药学报》. 2011, 第27卷(第04期), 283-285.

Daniel M. Bowles等. Development of an Early Enabling Synthesis for PF-03052334-02: A Novel Hepatoselective HMG-CoA Reductase Inhibitor.《Organic Process Research & Development》. 2010, 第15卷(第1期), 148-157.

审查员 费嘉

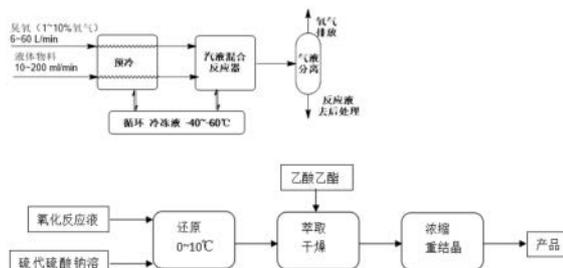
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

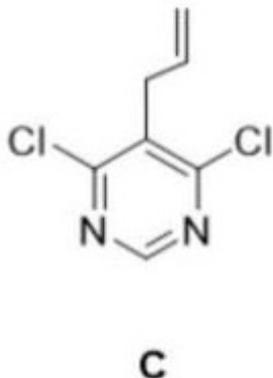
一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,所述生产工艺包括以下工序:以5-烯丙基-4,6-二氯嘧啶为原料,经连续流臭氧氧化,再经硫代硫酸钠还原得到目标产物。本发明提供一种安全、操作简单,高效,易于大规模生产的全新的臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的连续流工艺。



1. 一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,其特征在于,包括以下步骤:将原料C溶解于甲醇与二氯甲烷的混合溶剂中,按原料C:甲醇:二氯甲烷1:2~12:0~10的质量比配成液体物料,用计量泵将液体物料按10~200ml/min的流量通入预冷器并将液体物料预冷到反应温度,反应温度为-60℃~-20℃;将臭氧按6~60L/min的流量经预冷器预冷后与液体物料同时通入预冷到反应温度为-60℃~-20℃的气液混合反应器,液体物料在气液混合反应器内停留20s~200s后流到气液分离器内,分离出的反应液与还原剂配成的水溶液进行还原反应,溶剂萃取,干燥,浓缩,重结晶即得到目标产物D,目标产物D即为2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛;原料C的化学结构式为:



臭氧通入气液混合反应器的步骤为:臭氧发生器中先通入臭氧发生器外壳冷却水,再接通氧气并将氧气调整到需要的流量,随后接通电源并调节到需要的功率,臭氧发生器生成臭氧,生成的臭氧通入气液混合反应器并与同时通入气液混合反应器的液体物料进行反应,所述氧气的流量为6~60L/min,电功率为0.25~5.0KW;

所述还原剂为硫代硫酸钠、硫脲、偏重亚硫酸钠或锌粉中的一种或多种;

所述萃取溶剂为乙酸乙酯或二氯甲烷;

重结晶使用的重结晶溶剂为乙酸乙酯和石油醚混合物,乙酸乙酯:石油醚的质量比为1:1~10。

2. 根据权利要求1所述的一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,其特征在于,臭氧发生器使用的氧气气源均是钢瓶装氧气。

3. 根据权利要求1所述的一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,其特征在于,所述计量泵为蠕动泵、隔膜泵、平流泵或柱塞泵中的一种。

4. 根据权利要求1所述的一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,其特征在于,所述气液混合反应器为文丘里混合器、SK混合器、康宁G1混合器中的一种。

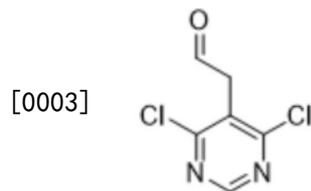
一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及一种合成工艺,具体涉及一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺。

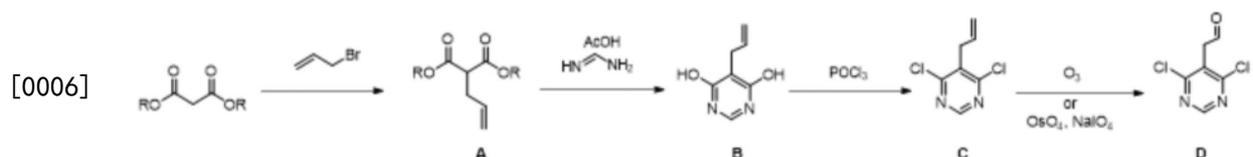
背景技术

[0002] 4,6-二氯嘧啶-5-乙醛的CAS号为16019-33-3,中文别名为2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛,它的分子式为 $C_6H_4Cl_2N_2O$,是一种重要的化工中间体,其具体的化学结构式为:



[0004] 该化合物是合成治疗类风湿性关节炎JAK抑制剂-鲁索替尼、托法替尼的重要中间体。

[0005] 目前合成4,6-二氯嘧啶-5-乙醛的主要方法是根据CN108409745A、CN103534257A、CN104230939A、W003105770、W02013138436、W02010009207、W02010009208、W02011062885和Chemistry of Heterocyclic Compounds 2018,54(6),638-642等文献报道,以丙二酸酯为原料,与3-溴丙烯反应得到中间体A,再跟甲脒关环,得到中间体B,中间体B经过氯化后得到中间体C,最后中间体C经过氧化后得到目标产物4,6-二氯嘧啶-5-乙醛,其反应方程式如下:



[0007] 上述方法主要问题是在最后一步的氧化反应,众所周知的,钼酸钾或者四氧化钼都属于无机有毒品,四氧化钼更是剧毒品,非常不利于工业化生产和环境保护;而臭氧氧化反应虽然较为经济、绿色的符合工业化生产,但是也是一个非常危险的化学反应,操作不当就会有爆炸风险,而且需要臭氧发生器设备,所以此法不适用于工业化大规模生产。

[0008] 目前,上述两种氧化反应均采用间歇式工艺生产4,6-二氯嘧啶-5-乙醛,间歇工艺操作过程中反应器内物料(包括中间产物、最终产物)的组成、温度等状态参数会随时间变化,是非稳态过程,生产过程和产品质量具有很大的不确定性,直接导致下游产品的质量不稳定,难以控制。采用间歇工艺生产4,6-二氯嘧啶-5-乙醛,存在以下问题:1、间歇批次操作效率不高,反应时间很长。2、传统在釜内臭氧氧化生产,需要更低的温度,存在安全隐患。

[0009] 另外臭氧氧化工艺属于政府重点管控的18种危险工艺中第10条氧化工艺,存在极高的危险性。臭氧氧化安全事故也经常在网上报道,行业内也有做臭氧氧化反应出现事故的传闻。因此,需要寻找一种安全,操作简单,高效,易于大规模生产4,6-二氯嘧啶-5-乙醛连

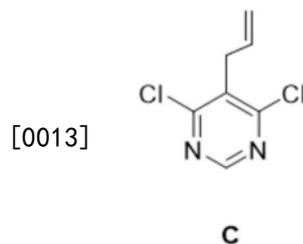
续合成工艺。

发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题是间歇式工艺生产2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛产率低、风险高、安全系数低,不利于工业化生产,目的在于提供一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,解决上述问题,提供一种安全、操作简单、高效、易于大规模生产的、全新的臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛工艺。

[0011] 本发明通过下述技术方案实现:

[0012] 一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,包括以下步骤:将原料C溶解于甲醇与二氯甲烷的混合溶剂中,按原料C:甲醇:二氯甲烷1:2~12:0~10的质量比配成液体物料,用计量泵将液体物料按10~200ml/min的流量通入预冷器并将液体物料预冷到反应温度,反应温度为-60℃~-20℃;将臭氧按6~60L/min的流量经预冷器预冷后与液体物料同时通入预冷到反应温度为-60℃~-20℃的气液混合反应器,液体物料在气液混合反应器内停留20s~200s后流到气液分离器内,分离出的反应液与还原剂配成的水溶液进行还原反应,溶剂萃取,干燥,浓缩,重结晶即得到目标产物D,目标产物D即为4,6-二氯嘧啶-5-乙醛;原料C的化学结构式为:



[0014] 本发明以5-烯丙基-4,6-二氯嘧啶为原料,经连续流臭氧氧化,再经还原剂还原得到目标产物,5-烯丙基-4,6-二氯嘧啶为原料C。连续流合成工艺作为一种快速高效的全流程连续工艺,具有用时短、效率高、易操作等特点,过程中连续不间断地加入原料,连续不间断地生产制得产品,过程中物料(即包含有原料、中间体、产品、溶剂等的反应混合物)是连续流动的,没有间断,没有停留等待,即产品被源源不断地生产出来,是一种“流水线”式的化工生产过程。当工艺操作达到定态时,反应器内任何位置上物料的组成、温度等状态参数不随时间而变化,是稳态过程,因而生产过程和产品质量都是稳定的;相对于间歇式臭氧氧化工艺操作,本发明具有以下优点:设备小、用时短、效率高、易操作等特点,使本工艺本质安全。

[0015] 本发明中臭氧与液体物料同时依次通过预冷器、气液混合反应器、气液分离器就能够快速得到反应液,氧化反应液无需经过长时间的停留,快速进入还原体系当中进行还原反应。物料在每个阶段停留时间短,避免了进一步的副反应,保证了产品的高收率,生产效率也高,实现反应和后处理全连续流合成。

[0016] 臭氧通入气液混合反应器的步骤为:

[0017] 臭氧产生过程:臭氧发生器中先通入臭氧发生器外壳冷却水,再接通氧气并将氧气调整到需要的流量,随后接通电源并调节到需要的功率,臭氧发生器生成臭氧。

[0018] 生成的臭氧通入气液混合反应器并与同时通入气液混合反应器的液体物料进行反应,所述氧气的流量为6~60L/min,电功率为0.25~5.0KW。

[0019] 高温不利于臭氧的产生但利于臭氧的分解,导致臭氧产量和浓度下降,臭氧发生器外壳冷却水用于散热;本发明臭氧现制现用,臭氧发生器的参数调节与连续流氧化反应参数是匹配的。

[0020] 优选地,臭氧发生器使用的氧气气源均是钢瓶装氧气。

[0021] 优选地,所述还原剂为硫代硫酸钠、硫脲、偏重亚硫酸钠或锌粉中的一种或多种。

[0022] 优选地,所述萃取溶剂为乙酸乙酯或二氯甲烷。

[0023] 优选地,重结晶使用的重结晶溶剂为乙酸乙酯和石油醚混合物,乙酸乙酯:石油醚的质量比为1:1~10。

[0024] 优选地,所述计量泵为蠕动泵、隔膜泵、平流泵或柱塞泵中的一种。

[0025] 优选地,所述气液混合反应器为文丘里混合器、SK混合器、康宁G1混合器中的一种。

[0026] 本发明与现有技术相比,具有如下的优点和有益效果:

[0027] 1、本发明一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺节省了多个中间体的生产工艺,工艺简单,能够实现连续流合成,生产效率高,操作简单;

[0028] 2、本发明一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺采用连续流合成工艺,当工艺操作达到定态时,反应器内任何位置上物料的组成、温度等状态参数不随时间而变化,是稳态过程,因而生产过程和产品质量都是稳定的。

附图说明

[0029] 此处所说明的附图用来提供对本发明实施例的进一步理解,构成本申请的一部分,并不构成对本发明实施例的限定。在附图中:

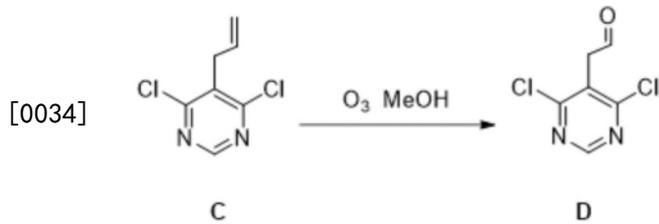
[0030] 图1为本发明流程示意图。

具体实施方式

[0031] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚明白,下面结合实施例和附图,对本发明作进一步的详细说明,本发明的示意性实施方式及其说明仅用于解释本发明,并不作为对本发明的限定。

[0032] 实施例1

[0033] 如图1所示,本发明一种连续流臭氧氧化合成2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛的工艺,包括以下步骤:将原料C溶解于甲醇与二氯甲烷的混合溶剂中,按原料C:甲醇:二氯甲烷1:2~12:0~10的质量比配成液体物料,用计量泵将液体物料按10~200ml/min的流量通入预冷器并将液体物料预冷到反应温度,反应温度为-60℃~-20℃;将臭氧按6~60L/min的流量经预冷器预冷后与液体物料同时通入预冷到反应温度为-60℃~-20℃的气液混合反应器,液体物料在气液混合反应器内停留20s~200s后流到气液分离器内,分离出的反应液与还原剂配成的水溶液进行还原反应,溶剂萃取,干燥,浓缩,重结晶即得到目标产物D,目标产物D即为4,6-二氯嘧啶-5-乙醛;反应流程见图1所示,反应方程式为:



[0035] 臭氧通入气液混合反应器的步骤为：

[0036] 臭氧产生过程：臭氧发生器中先通入臭氧发生器外壳冷却水，再接通氧气并将氧气调整到需要的流量，随后接通电源并调节到需要的功率，臭氧发生器生成臭氧。

[0037] 生成的臭氧通入气液混合反应器并与同时通入气液混合反应器的液体物料进行反应，所述氧气的流量为6~60L/min，电功率为0.25~5.0KW。

[0038] 高温不利于臭氧的产生但利于臭氧的分解，导致臭氧产量和浓度下降，臭氧发生器外壳冷却水用于散热。

[0039] 优选地，臭氧发生器使用的氧气气源均是钢瓶装氧气。

[0040] 优选地，所述还原剂为硫代硫酸钠、硫脲、偏重亚硫酸钠或锌粉中的一种或多种。

[0041] 优选地，所述萃取溶剂为乙酸乙酯或二氯甲烷。

[0042] 优选地，重结晶使用的重结晶溶剂为乙酸乙酯和石油醚混合物，乙酸乙酯：石油醚的质量比为1:1~10。

[0043] 优选地，所述计量泵为蠕动泵、隔膜泵、平流泵或柱塞泵中的一种。

[0044] 优选地，所述气液混合反应器为文丘里混合器、SK混合器、康宁G1混合器中的一种。

[0045] 相对于间歇式臭氧化工艺操作，本发明具有以下优点：设备小、用时短、效率高、易操作等特点，使本工艺本质安全。

[0046] 实施例2

[0047] 基于实施例1，本实施例具体合成步骤为：20克原料C与40克甲醇、200克二氯甲烷混合溶解作为液体物料，用蠕动泵将液体物料以15ml/min流量依次通入预冷器、反应混合器，同时臭氧发生器按照6L/min的氧气流量、0.35KW的臭氧放电功率将臭氧依次通入预冷器、反应混合器；反应混合器的反应温度为-30℃，反应混合器为SK混合器；液体物料在反应混合器内停留时间60S，TLC检测原料消失后流到气液分离器内，气液分离器分离出氧气与反应液，收集所有反应液，将其加入到30克硫代硫酸钠与60克水配成的溶液中，控制温度0~10℃反应1小时，淀粉碘化钾试纸检测不变兰，结束反应；分出下层二氯甲烷相，用盐水洗涤，无水硫酸钠干燥有机相，有机相浓缩至干，加入乙酸乙酯20克加热溶解，再加入40克石油醚析出固体，过滤出固体，干燥得到12克浅黄色结晶固体，收率60%，高于现有技术中产品的收率50%；产品GC纯度99.5%，氢谱检测结果：¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 4.23 (s, 2H)。

[0048] 以上所述的具体实施方式，对本发明的目的、技术方案和有益效果进行了进一步详细说明，所应理解的是，以上所述仅为本发明的具体实施方式而已，并不用于限定本发明的保护范围，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

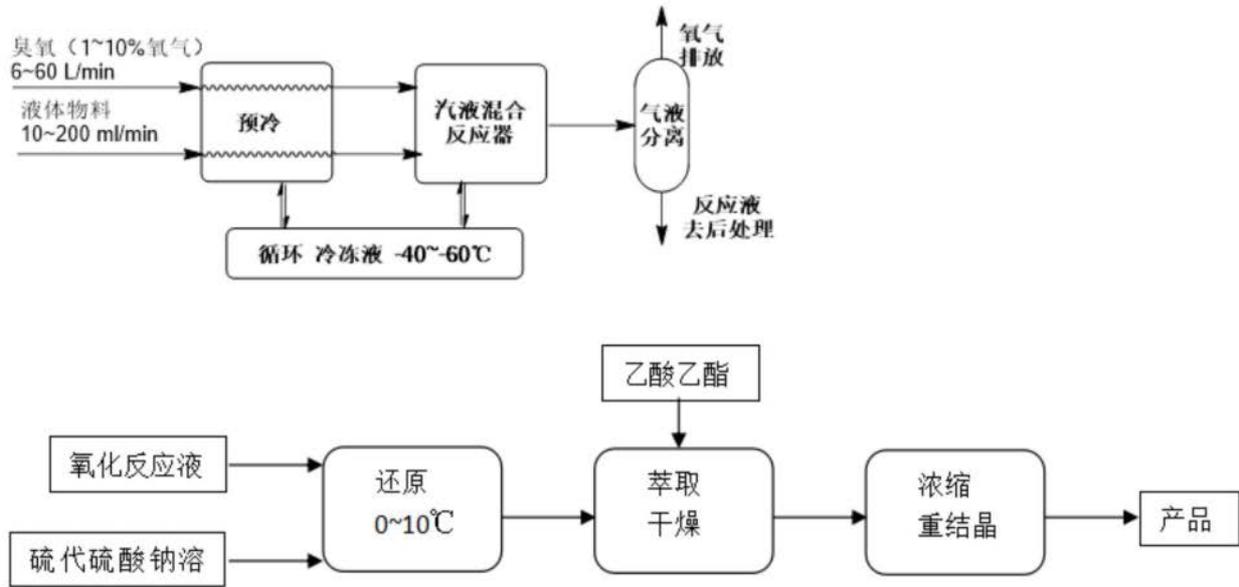


图1