



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105348285 B

(45)授权公告日 2017.03.22

(21)申请号 201510874134.0

(22)申请日 2015.12.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105348285 A

(43)申请公布日 2016.02.24

(73)专利权人 新发药业有限公司

地址 257513 山东省东营市垦利县黄店村

(72)发明人 戚聿新 李新发 吕强三 王成威

鞠立柱

(74)专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限

公司 37219

代理人 陈桂玲

(51)Int.Cl.

C07D 473/34(2006.01)

(56)对比文件

CN 103709164 A,2014.04.09,全文.

CN 102887899 A,2013.01.23,全文.

CN 102321086 A,2012.01.18,全文.

CN 104327081 A,2015.02.04,全文.

审查员 张雄辉

权利要求书2页 说明书4页

(54)发明名称

一种低成本高收率制备腺嘌呤的方法

(57)摘要

本发明涉及一种低成本高收率制备腺嘌呤的方法。该方法是利用环氧氯丙烷为起始原料,依次加入并与氨水、甲醛、双氧水、氯气、氨水、甲酰胺反应制备腺嘌呤。本发明原料价廉易得,操作简单,不使用三氯氧磷,工艺绿色环保、成本低,产品纯度高,收率高,适于规模化工业生产。

1. 一种腺嘌呤的制备方法,以环氧氯丙烷为初始原料,采用一锅法制备,包括如下步骤:

(1) 环氧氯丙烷和氨水于醇溶剂中,于10-40℃温度下反应制得2-羟基-1,3-丙二胺;

(2) 向步骤(1)的反应物中加入甲醛,于10-40℃反应制得3,5-二氮杂环己醇;

(3) 向步骤(2)的反应物中加入双氧水,于10-40℃氧化生成3,5-二氮杂环己酮;

(4) 向步骤(3)的反应物中于20-28℃温度下缓慢通入氯气,于20-40℃氯代反应生成2,2,6,6-四氯-3,5-二氮杂环己酮;

(5) 向步骤(4)的反应物中加入氨水,于10-40℃反应生成4,5,6-三氨基嘧啶;

(6) 向步骤(5)的反应物中加入甲酰胺,于60-100℃温度下反应制得腺嘌呤。

2. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于步骤(6)反应完成后,回收醇溶剂,向剩余物中加入活性炭,加热脱色,趁热过滤,滤液冷却、过滤,干燥得腺嘌呤固体结晶。

3. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于步骤(1)中所述醇溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇;所述氨水中的氨和环氧氯丙烷的物质的量比为(3.0-5.0):1;步骤(1)的反应温度为25-30℃。

4. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于步骤(2)中,所述甲醛和环氧氯丙烷的物质的量比为(1.0-1.6):1;步骤(2)的反应温度为25-30℃;反应时间1-5小时。

5. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于步骤(3)中,双氧水和环氧氯丙烷的物质的量比为(1.0-1.8):1。

6. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于步骤(3)的反应温度为25至30℃;反应时间1-5小时。

7. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于步骤(4)中,氯气和环氧氯丙烷的物质的量比为(4.0-6.0):1;步骤(4)的反应温度为25至30℃;反应时间0.5-3小时。

8. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于步骤(5)中,氨水中氨和环氧氯丙烷的物质的量比为(5.0-8.0):1;步骤(5)的反应温度为25至30℃;反应时间1-6小时。

9. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于,步骤(6)中,甲酰胺和环氧氯丙烷的物质的量比为(1.0-2.0):1;步骤(6)的反应温度为75-90℃,反应时间2-8小时。

10. 如权利要求1所述的腺嘌呤的制备方法,其特征在于,步骤如下:

向带有尾气吸收装置的250毫升反应釜中加入50克甲醇,9.3克环氧氯丙烷,22.5克质量分数为25%的氨水,25至30℃反应3小时;再加入11.0克质量分数为30%的甲醛,25至30℃反应2小时;加入15.0克质量分数为30%的双氧水,25至30℃反应2小时;于25至28℃之间缓慢通入33克氯气,25至30℃反应1小时,加入35克质量分数为30%的氨水,25至30℃反应3小时;加入6.8克甲酰胺,加热,85至90℃反应2小时,同时回收蒸馏出的甲醇;回收甲醇后,加入0.5克活性炭,80-85℃反应2小时,趁热过滤,冷却滤液至0-5℃,过滤,干燥得固体腺嘌呤;

或者,

向带有尾气吸收装置的250毫升反应釜中加入50克甲醇,9.3克环氧氯丙烷,22.5克质量分数为25%的氨水,30至35℃反应2小时;再加入13.0克质量分数为30%的甲醛,30至35℃反应2小时;加入15.0克质量分数为30%的双氧水,30至35℃反应2小时;于30至35℃之间缓慢通入35克氯气,保温反应1小时,加入35克质量分数为30%的氨水,30至35℃反应3小

时;加入6.8克甲酰胺,加热,80至85℃反应3小时,同时回收蒸馏出的甲醇;加入0.5克活性炭,80-85℃反应2小时,趁热过滤,冷却滤液至0-5℃,过滤,干燥得到固体腺嘌呤。

一种低成本高收率制备腺嘌呤的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种低成本高收率制备腺嘌呤的方法,属于医药生物化工技术领域。

背景技术

[0002] 腺嘌呤(I),化学名为6-氨基嘌呤,是核酸的组成成分,参与遗传物质的合成。腺嘌呤具有重要的生理机能,能促进白细胞增生,用于防治各种原因引起的白细胞减少症,特别用于肿瘤化疗或其它原因引起的白细胞减少症。同时腺嘌呤还用于制备嘌呤类衍生物等药品,每年有数百吨腺嘌呤出口销往国际市场。

[0003] 现有腺嘌呤的制备方法主要有三种:次黄嘌呤法、丙二酸二乙酯法和腺苷法。

[0004] 次黄嘌呤法:文献J. Med. Chem. 1966, 9(1)143-144报道了以次黄嘌呤为原料,经三氯氧磷氯化、盐酸羟胺羟氨化、钨炭催化氢化制备腺嘌呤。CN104327081A提供了一种合成腺嘌呤的方法,以乙酰次黄嘌呤为原料,将其分散于1,2-二氯乙烷中,加入无水吡啶和三乙胺,再加入三氯氧磷进行反应,得到中间体;然后将中间体立即加入氨水/甲醇混合液中,进行氨解,制得腺嘌呤。产品收率为62.2%至65.1%。该方法使用吡啶、二氯乙烷等大量有毒有害的有机溶剂,且使用三氯氧磷,后处理产生大量废液,无法工业化生产。

[0005] 丙二酸二乙酯法:丙二酸二乙酯和甲脒盐酸盐于甲醇钠存在下缩合生成4,6-二羟基嘧啶,然后经硝化、三氯氧磷氯化制备4,6-二氯-5-硝基嘧啶,氨水氨化得4,6-二氨基-5-硝基嘧啶,再与甲酸、甲酰胺和保险粉环合而得腺嘌呤。中国专利文件CN102127081A进行了优化,以4,6-二氯-5-硝基嘧啶为原料,铁粉还原制备4,6-二氯-5-氨基嘧啶,再与甲酰胺、氨水‘一锅法’反应制备腺嘌呤;产品收率59-64.9%。该方法反应步骤长,操作繁琐,且使用三氯氧磷氯代和铁粉还原,后处理产生大量废液,三废治理量大,难于工业化生产。

[0006] 腺苷法:吕志东等,医药前沿2012年11期报告了“用腺苷制备腺嘌呤的合成新工艺研究”,利用腺苷在酸催化下经N-乙酰化制备乙酰腺嘌呤,然后于氢氧化钠水溶液水解制备腺嘌呤,该法原料价格较高,不易获得,且腺苷乙酰化时容易产生其它乙酰化副产物。

[0007] 综上,为了满足工业化生产的需求,需要开发一种成本低廉,收率高、绿色安全的腺嘌呤生产方法。为此提出本发明。

发明内容

[0008] 针对现有技术的不足,本发明提供一种低成本、高收率的腺嘌呤的制备方法,用于腺嘌呤工业化绿色、安全生产。

[0009] 本发明的技术方案如下:

[0010] 一种腺嘌呤的制备方法,以环氧氯丙烷为初始原料,采用一锅法制备,包括如下步骤:

[0011] (1)环氧氯丙烷和氨水于醇溶剂中,于10-40℃温度下反应制得2-羟基-1,3-丙二胺;

[0012] (2)向步骤(1)的反应物中加入甲醛,于10-40℃反应制得3,5-二氮杂环己醇;

[0013] (3)向步骤(2)的反应物中加入双氧水,于10-40℃氧化生成3,5-二氮杂环己酮;

[0014] (4)向步骤(3)的反应物中于20-28℃温度下缓慢通入氯气,于20-40℃氯代反应生成2,2,6,6-四氯-3,5-二氮杂环己酮;

[0015] (5)向步骤(4)的反应物中加入氨水,于10-40℃反应生成4,5,6-三氨基嘧啶;

[0016] (6)向步骤(5)的反应物中加入甲酰胺,于60-100℃温度下反应制得腺嘌呤。

[0017] 上述步骤(6)反应完成后,回收醇溶剂,向剩余物中加入活性炭,加热脱色,趁热过滤,滤液冷却、过滤,干燥得腺嘌呤固体结晶。

[0018] 根据本发明优选的,步骤(1)中所述醇溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇;所述氨水中的氨和环氧氯丙烷的物质的量比为(3.0-5.0):1。进一步优选,所述氨水中的氨和环氧氯丙烷的物质的量比为(3.3-3.5):1。

[0019] 根据本发明优选的,步骤(1)的反应温度为25至30℃。反应时间1-6小时;优选2-4小时。

[0020] 根据本发明优选的,步骤(2)中,所述甲醛和环氧氯丙烷的物质的量比为(1.0-1.6):1;进一步优选,甲醛和环氧氯丙烷的物质的量比为(1.1-1.3):1;步骤(2)的反应温度为25至30℃。反应时间1-5小时;优选1.5-2.5小时。

[0021] 根据本发明优选的,步骤(3)中,双氧水和环氧氯丙烷的物质的量比为(1.0-1.8):1;

[0022] 根据本发明优选的,步骤(3)的反应温度为25至30℃,反应时间1-5小时;优选1.5-2.5小时。

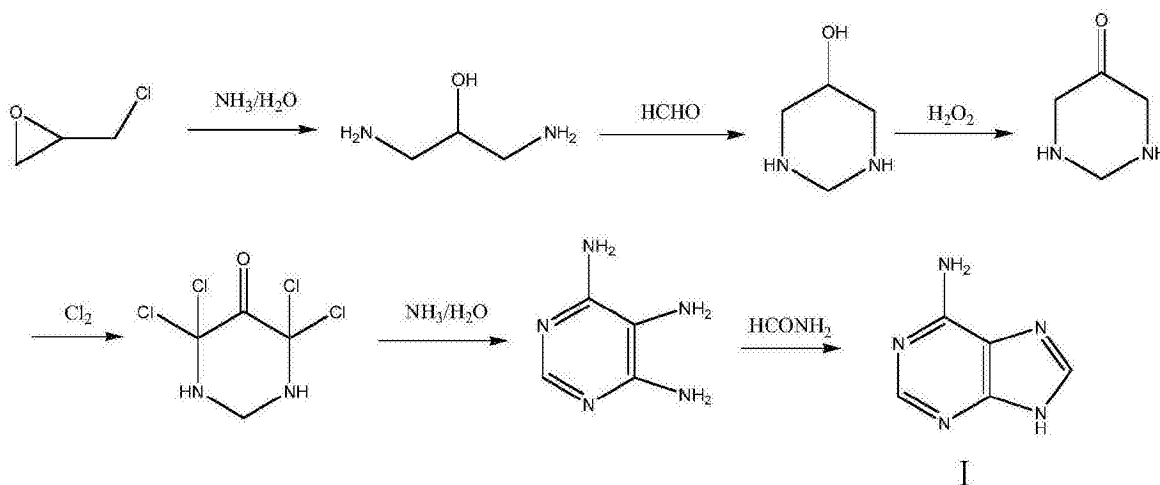
[0023] 根据本发明优选的,步骤(4)中,氯气和环氧氯丙烷的物质的量比为(4.0-6.0):1;步骤(4)的反应温度25至30℃。反应时间0.5-3小时;优选1-2小时。

[0024] 根据本发明优选的,步骤(5)中,氨水中氨和环氧氯丙烷的物质的量比为(5.0-8.0):1;进一步优选,所述氨水中的氨和环氧氯丙烷的物质的量比为(6.0-6.5):1;步骤(5)的反应温度为25至30℃;反应时间1-6小时;优选反应时间3-4小时。

[0025] 根据本发明优选的,步骤(6)中,甲酰胺和环氧氯丙烷的物质的量比为(1.0-2.0):1;优选步骤(6)的反应温度为75-90℃,反应时间2-8小时。

[0026] 本发明的方法反应路线如下:

[0027]



[0028] 本发明的技术特点及优良效果:

[0029] 1、本发明以环氧氯丙烷为初始原料,先与氨水经开环取代和 SN_2 取代反应生成2-羟基-1,3-丙二胺,2-羟基-1,3-丙二胺再与甲醛经分子内缩合生成3,5-二氮杂环己醇;然后通入氯气,经氯代反应生成2,2,6,6-四氯-3,5-二氮杂环己酮;2,2,6,6-四氯-3,5-二氮杂环己酮与氨水经氨基取代、氯化氢消除和亚胺化生成4,5,6-三氨基嘧啶;最后与甲酰胺于60-100℃经缩合反应制得目标产物腺嘌呤。各步骤反应完全,收率大幅度提高。收率可达90%以上,比背景技术文献中一锅法反应制备腺嘌呤的收率提高了20%以上。

[0030] 2、本发明所述各个步骤均在同一反应器中完成,易于操作,设备投入大大降低。同时,各个中间产物不必分离,减少了废水废液的排放。

[0031] 3、本发明的方法从初始原料环氧氯丙烷,到各步骤加入的氨水、甲醛、双氧水、氯气、氨水、甲酰胺均为易购产品,且价格低廉,进一步降低了生产成本。

[0032] 4、本发明各步骤反应条件温和,前五步的优选温度接近于常温,节省热能消耗,降低成本。

[0033] 综上,本发明的原料价廉易得、操作简单、废水量少、节约热能,可使产品成本显著低,适于规模化绿色工业生产。

具体实施方式

[0034] 以下所述的实施例详细说明了本发明,但是本发明不仅限于以下实施例。原料环氧氯丙烷、17-40%氨水、20-50%双氧水、20-50%甲醛、甲酰胺等均为市售产品。产品纯度通过高效液相色谱检测,标示为(HPLC)。实施例中使用溶剂的浓度%均为质量百分比。利用25%氢氧化钠水溶液作为尾气吸收,吸收产生的氯化氢和过量氯气。

[0035] 说明:17-40%氨水是指氨在水中的质量分数17-40%,优选为质量分数30%的氨水。其他同类表达方式的含义与此相同。

[0036] 实施例1:腺嘌呤的制备

[0037] 向带有尾气吸收装置的250毫升反应釜中加入50克甲醇,9.3克(0.1摩尔)环氧氯丙烷,22.5克(0.33摩尔)25%氨水,25至30℃反应3小时;再加入11.0克(0.11摩尔)30%甲醛,25至30℃反应2小时;加入15.0克(0.13摩尔)30%双氧水,25至30℃反应2小时;于25至28℃之间缓慢通入33.0克(0.46摩尔)氯气,通毕,25至30℃反应1小时,加入35克(0.62摩尔)30%氨水,25至30℃反应3小时;加入6.8克(0.15摩尔)甲酰胺,加热,85至90℃反应2小时,同时回收蒸馏出的甲醇;回收甲醇后,加入0.5克活性炭,80-85℃反应2-小时,趁热过滤,冷却滤液至0-5℃,过滤,干燥得到10.5克浅黄色固体腺嘌呤,收率87.5%,HPLC纯度为99.2%。

[0038] 实施例2:腺嘌呤的制备

[0039] 以50克乙醇代替实施例1中的50克甲醇,其余同实施例1,得到10.6克浅黄色固体腺嘌呤,收率88.3%,HPLC纯度为99.1%。

[0040] 实施例3:腺嘌呤的制备

[0041] 以50克异丙醇代替实施例1中的50克甲醇,其余同实施例1,得到10.3克浅黄色固体腺嘌呤,收率85.8%,HPLC纯度为99.5%。

[0042] 实施例4:腺嘌呤的制备

[0043] 以10.0克(0.15摩尔)50%双氧水代替实施例1中的15.0克(0.13摩尔)30%双氧

水,其余同实施例1,得到10.8克浅黄色固体腺嘌呤,收率89.9%,HPLC纯度为98.9%。

[0044] 实施例5:腺嘌呤的制备

[0045] 向带有尾气吸收装置的250毫升反应釜中加入50克甲醇,9.3克(0.1摩尔)环氧氯丙烷,22.5克(0.33摩尔)25%氨水,30至35℃反应2小时;再加入13.0克(0.13摩尔)30%甲醛,30至35℃反应2小时;加入15.0克(0.13摩尔)30%双氧水,30至35℃反应2小时;于30至35℃之间缓慢通入35.0克(0.49摩尔)氯气,通毕,保温反应1小时,加入35克(0.62摩尔)30%氨水,30至35℃反应3小时;加入6.8克(0.15摩尔)甲酰胺,加热,80至85℃反应3小时,同时回收蒸馏出的甲醇;加入0.5克活性炭,80-85℃反应2-小时,趁热过滤,冷却滤液至0-5℃,过滤,干燥得到10.9克浅黄色固体腺嘌呤,收率90.8%,HPLC纯度为99.0%。