



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112645886 A

(43) 申请公布日 2021.04.13

(21) 申请号 202110122777.5

(22) 申请日 2021.01.29

(66) 本国优先权数据

202011535380.0 2020.12.23 CN

(71) 申请人 浙江本立科技股份有限公司

地址 317016 浙江省台州市临海市头门港
新区东海第六大道15号

(72) 发明人 吴政杰 顾海宁 欧阳凯

(74) 专利代理机构 杭州宇信联合知识产权代理
有限公司 33401

代理人 刘艳艳

(51) Int. Cl.

C07D 239/54 (2006.01)

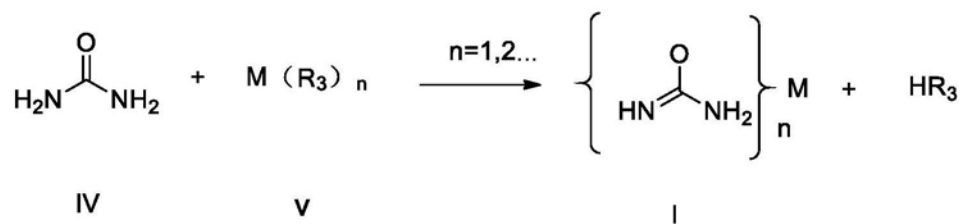
权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

一种尿嘧啶绿色生产工艺

(57) 摘要

本发明涉及化学领域,具体提供了一种尿嘧啶的绿色生产工艺,本发明将3-烷氧基(氨基)丙烯酸酯(酰胺)和尿素碱金属盐环合,再经酸化后转化为尿嘧啶,收率达到95%以上。



其中：

M为Na, Mg, K, Ca等碱金属；

R₃为H基, NH₂基, OH基, C₁-C₄的烷氧基；

优选的, 所述M(R₃)_n为氢化钠, 氢化钾, 氨基钠, 氨基钾, 以及C₁-C₄的醇钠或醇钾, 更优选为甲醇钠。

10. 根据权利要求1所述的生产工艺, 包括: 将化合物式I, 化合物式II, 加入到溶剂中, 加入催化剂, 升温反应至反应完全, 加入水, 分去上层, 下层用酸调pH值; 调毕, 化合物式III析出过滤, 洗涤干燥得到所述尿嘧啶。

一种尿嘧啶绿色生产工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及化学领域,具体涉及一种尿嘧啶绿色生产工艺。

背景技术

[0002] 尿嘧啶是RNA特有的碱基,是组成RNA四种构成的碱基之一。它是合成抗肿瘤药物5-氟尿嘧啶,抗病毒药物,治疗艾滋病药物,治疗乙肝药物尿昔,碘昔的重要中间体,同时也是合成2-氯-4-氨基-5-硝基嘧啶、2,4-二氯嘧啶、2,4-二溴嘧啶、5-羟甲基脲嘧啶等医药中间体的重要原料,应用广泛,需求量大。

[0003] 目前合成尿嘧啶的方法有多条路线。在专利申请公布号为CN107793366A中提供了以苹果酸,尿素,发烟硫酸为原料合成尿嘧啶的路线。该方法污染严重,后处理繁琐,收率在50%左右,不符合当今可持续发展的需要。

[0004] 在专利申请公布号为CN106674135A中提供了以木炭,二氧化碳,乙酸乙酯,尿素为原料,在碱的作用下合成尿嘧啶的路线。路线反应温度高于200℃,其中涉及木炭和二氧化碳的反应,设备要求高。

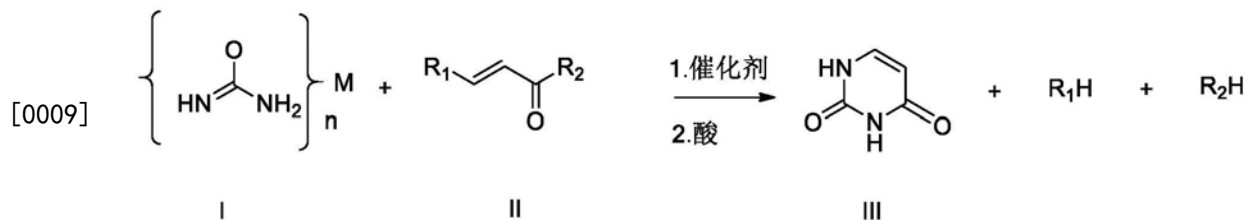
[0005] 在专利申请公布号为CN110437160A中提供了以原甲酸三甲酯,乙酸酯为原料制备3-二甲氧基-丙酸酯,3-二甲氧基-丙酸酯与尿素,在碱的作用下环合制备尿嘧啶。该路线中原甲酸三甲酯价格昂贵,反应产生大量副产物,后处理繁琐,不适合尿嘧啶的产业化发展。

[0006] 同时以上几篇专利均忽略了反应过程中,原料和尿素在溶剂中不可避免的发生物料结块现象,使传质,传热严重受阻,导致尿素,碱用量的大大增加,后处理成本 and 环境保护成本增加。

[0007] 另有专利申请公布号为CN106928152A公布了以乙酸乙酯和甲酸乙酯为原料,在甲醇钠的作用下得到3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠,该中间体和硫脲环合得到硫脲嘧啶。硫脲嘧啶在双氧水的氧化下制备得到尿嘧啶。该路线使用硫脲为环合物,后又通过氧化合成得到尿嘧啶,过程反复,后处理有大量含硫物质产生,污染大。并且硫脲相对于尿素价格较贵。生产成本更高,环境污染严重,所以该路线不可取。

发明内容

[0008] 为了克服以上问题,本发明创新性的使用了反应活性和选择性更高的化合物式II,化合物式I为原料,在有机溶剂下环合得到尿嘧啶。



[0010] 其中:

[0011] M为Na,Mg,K,Ca等碱金属,优选为Na;

[0012] R_1 为 C_1 - C_4 的烷氧基,氨基,二甲氨基;

[0013] R_2 为 C_1 - C_4 的烷氧基,氨基,二甲氨基。

[0014] 其中 R_1 和 R_2 各自独立,即,可同时为同一种基团或不同基团。

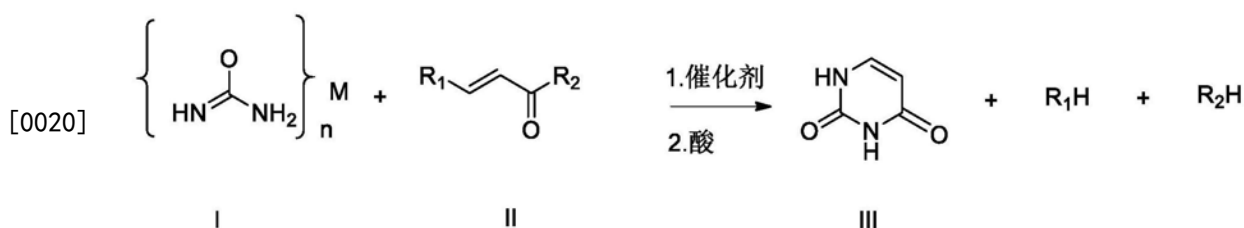
[0015] 具体的 R_1 或 R_2 选自 $OC(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCHCH_3CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, OCH_2CH_3 , OCH_3 , NH_2 , $N(CH_3)_2$ 。

[0016] 优选的, R_1 或 R_2 各自独立的为氨基,甲氧基,乙氧基。

[0017] 优选的,在所述反应体系中存在催化剂。

[0018] 进一步优选的,为了克服反应过程中物料结块带来的尿素碱金属盐的用量过大,产率降低以及后处理成本增加这一系列问题,本发明在相转移催化剂存在下进行反应,该选择可以使原料均匀的分散在有机溶剂中,可有效降低尿素碱金属盐的用量,同时还提高了尿嘧啶的产率。

[0019] 具体的技术方案如下:



[0021] 其中:

[0022] M为Na, Mg, K, Ca等碱金属,优选为Na;

[0023] R_1 为 C_1 - C_4 的烷氧基,氨基,二甲氨基;

[0024] R_2 为 C_1 - C_4 的烷氧基,氨基,二甲氨基。

[0025] 其中 R_1 和 R_2 各自独立,即,可同时为同一种基团或不同基团。

[0026] 具体的 R_1 或 R_2 选自 $OC(CH_3)_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OCHCH_3CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, OCH_2CH_3 , OCH_3 , NH_2 , $N(CH_3)_2$ 。

[0027] 优选的, R_1 或 R_2 各自独立的为氨基,甲氧基,乙氧基。

[0028] 所述相转移催化剂,选自吐温60,吐温80,聚二甲基硅氧烷,聚三氟丙基甲基硅氧烷,聚乙二醇硅氧烷,OP-3,聚氧乙烯烷基苯醚磷酸酯三乙醇胺盐,聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐中的一种或多种,优选为聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐。所述相转移催化剂的用量为化合物式II的0.9%-2%,优选为4%-7%。

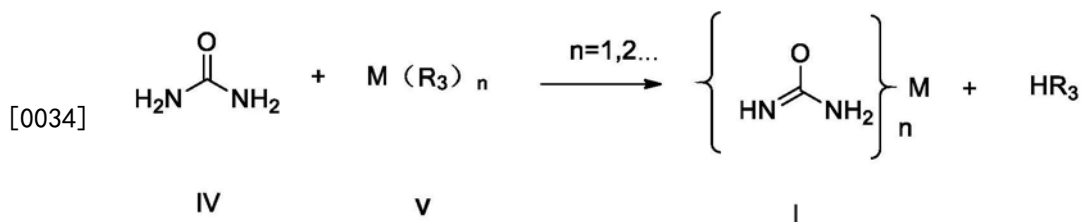
[0029] 所述反应溶剂选自甲苯,二甲苯,氯苯,二氯苯,正己烷,环己烷,正庚烷,异庚烷,正辛烷,异辛烷的一种或多种,优选为甲苯和二甲苯;所述溶剂与化合物式II的质量比为(20-5):1,优选为(15-10):1。

[0030] 所述的反应温度第一阶段为40-120℃,优选为80-90℃,其特征为环合生成尿嘧啶碱金属盐。第二阶段为110-140℃,优选为110℃,其特征为蒸出反应产生的醇类物质或氨类物质。

[0031] 所述反应化合物式I和化合物式II的摩尔质量比,范围为(1-3):1。优选为(1-1.5):1之间,更优选为1.1:1。

[0032] 所述反应中所用的酸为盐酸。但不限定为盐酸,可为其他的有机酸或无机酸。

[0033] 根据技术方案,进一步地,其中所述化合物式I,是由以下反应制备得到的:



[0035] 其中：

[0036] M为Na, Mg, K, Ca等碱金属；

[0037] R_3 为H基, NH_2 基, OH基, C_1 - C_4 的烷氧基。

[0038] 优选的, 所述 $\text{M}(\text{R}_3)_n$ 为氢化钠, 氢化钾, 氨基钠, 氨基钾, 以及 C_1 - C_4 的醇钠或醇钾, 更优选为甲醇钠。

[0039] 进一步地, 所述反应温度为40-135℃, 优选60-120℃。更优选为60-80℃。反应时间为1-6h, 优选为2-4h, 更优选为4h。

[0040] 进一步地, 所述的反应溶剂为二甲苯, 甲苯, 二氯苯, 氯苯, 四氢呋喃, 甲基四氢呋喃, 优选为甲苯, 二甲苯。

[0041] 进一步地, 所述的反应溶剂的量的计算方式为尿素质量的2-20倍, 优选为5倍。

具体实施方式

[0042] 化合物式I的合成：

[0043] 实施例1

[0044] 将12.0g (0.2mol) 的尿素, 相同 R_3 摩尔量的不同碱性物质, 加入到60g的二甲苯中, 搅拌升温到60℃反应4h。蒸出二甲苯和低沸点化合物, 真空干燥得到尿素碱金属盐。

碱性物质	产率
氢化钠	99.1%
氨基钠	99.0%
氢氧化钠	89.0%
甲醇钠	99.1%
乙醇钠	96.3%
[0045] 正丁醇钠	93.6%
甲醇钾	97.5%
乙醇钾	95.4%
氢化钙	91.3%
氢氧化钙	68.9%
氢化镁	65.0%

[0046] 实施例2

[0047] 将12.0g (0.2mol) 的尿素, 10.8g (0.2mol) 的甲醇钠, 加入到60g的二甲苯中, 搅拌

升温到不同温度下反应4h。蒸出二甲苯和甲醇，真空干燥得到尿素钠盐。

	温度 (°C)	产率
[0048]	40	93.1%
	60	99.1%
	80	98.2%
	120	89.4%
	135	65.1%

[0049] 实施例3

[0050] 将12.0g (0.2mol) 的尿素, 10.8g (0.2mol) 的甲醇钠, 加入到60g的二甲苯中, 搅拌升温到60°C反应不同时间。蒸出二甲苯和甲醇, 真空干燥得到尿素钠盐。

	时间 (h)	产率
[0051]	1	83.8%
	2	95.7%
	3	98.2%
	4	99.1%
	5	92.4%
[0052]	6	86.4%

[0053] 实施例4

[0054] 将12.0g (0.2mol) 的尿素, 10.8g (0.2mol) 的甲醇钠, 加入到60g的不同溶剂中, 搅拌升温到60°C反应4h。蒸出溶剂和甲醇, 真空干燥得到尿素钠盐。

	溶剂	产率
[0055]	二甲苯	99.1%
	甲苯	98.2%
	二氯苯	85.8%
	氯苯	81.4%
	四氢呋喃	93.9%
	甲基四氢呋喃	91.3%

[0056] 实施例5

[0057] 将12.0g (0.2mol) 的尿素, 10.8g (0.2mol) 的甲醇钠, 加入到不同量的二甲苯, 搅拌升温到60°C反应4h。反应结束后蒸出二甲苯和甲醇, 真空干燥得到尿素钠盐。

	二甲苯的量 (g)	产率
	24	93.7%
	60	99.1%
[0058]	90	98.4%
	150	92.7%
	180	81.4%
	240	69.2%

[0059] 尿嘧啶的合成:

[0060] 实施例6

[0061] 在500ml的三颈瓶中加入9.02g (0.11mol) 的尿素钠盐, (0.10mol) 的化合物式 II, 120g的二甲苯, 加入0.05g的聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐, 升温至80℃搅拌下反应4h, 提高温度至110℃, 反应2h, 蒸出醇类物质或氨类物质。反应结束后, 冷却至50℃后加水100ml, 溶清后分液, 上层二甲苯回收, 下层水层加盐酸酸化, 常温下静置4h, 有大量晶体析出, 过滤, 滤饼用冷水洗涤三次, 合计50ml水, 干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%, 计算尿嘧啶产率得下表。

	化合物式II	产率
	3-甲氧基丙烯酸甲酯	95.2%
	3-乙氧基丙烯酸乙酯	92.4%
	3-正丁氧基丙烯酸正丁酯	81.1%
	3-甲氧基丙烯酸乙酯	90.6%
	3-乙氧基丙烯酸甲酯	89.2%
[0062]	3-氨基丙烯酸甲酯	85.8%
	3-氨基丙烯酸乙酯	83.4%
	3-氨基丙烯酸丙酯	79.2%
	3-二甲氨基丙烯酸甲酯	30.0%
	3-二甲氨基丙烯酸乙酯	25.1%
	1-N,N-二甲基-3-甲氧基丙烯酰胺	35.5%
	1-N,N-二甲基-3-乙氧基丙烯酰胺	27.5%

[0063] 实施例7

[0064] 在500ml的三颈瓶中加入9.02g (0.11mol) 的尿素钠盐, 11.6g (0.10mol) 的3-甲氧基丙烯酸甲酯, 120g的二甲苯和0.05g不同种类的相转移催化剂, 升温至80℃搅拌下反应4h, 提高温度至110℃, 反应2h, 蒸出甲醇。反应结束后, 冷却至50℃后加水100ml, 溶清后分

液,上层二甲苯回收,下层水层加盐酸酸化,常温下静置4h,有大量晶体析出,过滤,滤饼用冷水洗涤三次,合计50ml水,干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%,计算尿嘧啶产率得下表。

	催化剂的种类	产率
	无	31.1%
	聚氧乙烯烷基苯醚磷酸酯三乙醇胺盐	83.3%
[0065]	聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐	95.2%
	OP-3	54.8%
	聚乙二醇硅氧烷	63.4%
	聚三氟丙基甲基硅氧烷	66.7%
	聚二甲基硅氧烷	57.7%
	吐温 60	45.3%
[0066]	吐温 80	49.8%

[0067] 实施例8

[0068] 在500ml的三颈瓶中加入9.02g (0.11mol) 的尿素钠盐,11.6g (0.10mol) 的3-甲氧基丙烯酸甲酯,120g的二甲苯,加入不同量的聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐,升温至80℃搅拌下反应4h,提高温度至110℃,反应2h,蒸出甲醇。反应结束后,冷却至50℃后加水100ml,溶清后分液,上层二甲苯回收,下层水层加盐酸酸化,常温下静置4h,有大量晶体析出,过滤,滤饼用冷水洗涤三次,合计50ml水,干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%,计算尿嘧啶产率得下表。为方便称量和计算方便,在这里我们优化催化剂的量为0.01 (0.9%), 0.03 (2.6%), 0.05 (4.3%), 0.07 (6.0%), 0.15 (1.3%), 0.20 (1.7%), 0.23 (2.0%)

	催化剂的量 (g)	产率
	0.01	54.2%
	0.03	82.3%
	0.05	95.0%
[0069]	0.07	95.1%
	0.10	95.2%
	0.15	95.2%
	0.20	95.1%
	0.23	94.2%

[0070] 实施例9

[0071] 在500ml的三颈瓶中,根据不同比例,加入不同量的尿素钠盐和11.6g (0.10mol) 的3-甲氧基丙烯酸甲酯,120g的二甲苯和0.05g的聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐,升温至80℃下搅拌反应4h,提高温度至110℃,反应2h,蒸出甲醇。反应结束后,冷却至50℃后加水100ml,溶清后分液,上层二甲苯回收,下层水层加盐酸酸化,常温下静置4h,有大量晶体析出,过滤,滤饼用冷水洗涤三次,合计50ml水,干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%,计算尿嘧啶产率得下表。

	尿素钠盐和甲氧基丙烯酸甲酯摩尔物质的量比	产率
[0072]	1:1	91.1%
	1.1:1	95.2%
	1.3:1	95.3%
	1.5:1	95.3%
[0073]	2:1	95.1%
	2.5:1	95.1%
	3:1	95.2%

[0074] 实施例10

[0075] 在500ml的三颈瓶中加入9.02g (0.11mol) 的尿素钠盐,11.6g (0.10mol) 的3-甲氧基丙烯酸甲酯,120g的二甲苯,加入0.05g的聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐,升温至不同温度下,搅拌反应4h,提高温度至110℃,反应2h,蒸出甲醇。反应结束后,冷却至50℃后加水100ml,溶清后分液,上层二甲苯回收,下层水层加盐酸酸化,常温下静置4h,有大量晶体析出,过滤,滤饼用冷水洗涤三次,合计50ml水,干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%,计算尿嘧啶产率得下表。

	温度 (°C)	产率
	50	76.2%
	60	81.8%
[0076]	70	88.3%
	80	95.2%
	90	93.2%
	100	92.1%
	110	91.5%

[0077] 实施例11

[0078] 在500ml的三颈瓶中加入9.02g (0.11mol) 的尿素钠盐,11.6g (0.10mol) 的3-甲氧

基丙烯酸甲酯,120g的二甲苯,加入0.05g的聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐,升温至80℃下,搅拌反应4h,提高温度至110℃-140℃的不同温度下,反应2h,蒸出甲醇。反应结束后,冷却至50℃后加水100ml,溶清后分液,上层二甲苯回收,下层水层加盐酸酸化,常温下静置4h,有大量晶体析出,过滤,滤饼用冷水洗涤三次,合计50ml水,干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%,计算尿嘧啶产率得下表。

	温度 (°C)	产率
[0079]	110	95.2%
	120	94.1%
[0080]	130	90.9%
	140	81.7%

[0081] 实施例12

[0082] 在500ml的三颈瓶中加入9.02g (0.11mol) 的尿素钠盐,11.6g (0.10mol) 的3-甲氧基丙烯酸甲酯,120g的不同有机溶剂,加入0.05g的聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐,升温至80℃下搅拌反应4h,提高温度至110℃,反应2h,蒸出甲醇。反应结束后,冷却至50℃后加水100ml,溶清后分液,上层有机溶剂回收,下层水层加盐酸酸化,常温下静置4h,有大量晶体析出,过滤,滤饼用冷水洗涤三次,合计50ml水,干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%,计算尿嘧啶产率得下表。

	溶剂	产率
	甲苯	92.8%
	二甲苯	95.3%
	二氯苯	85.6%
	氯苯	84.5%
[0083]	正己烷	62.3%
	环己烷	74.9%
	正庚烷	83.2%
	异庚烷	83.7%
	正辛烷	87.9%
	异辛烷	88.3%

[0084] 实施例13

[0085] 在500ml的三颈瓶中加入9.02g (0.11mol) 的尿素钠盐,11.6g (0.10mol) 的3-甲氧基丙烯酸甲酯,加入不同量的二甲苯和0.05g的聚氧乙烯十二烷基醚磷酸酯钠盐,升温至80℃下搅拌反应4h,提高温度至110℃,反应2h,蒸出甲醇。反应结束后,冷却至50℃后加水100ml,溶清后分液,上层二甲苯回收,下层水层加盐酸酸化,常温下静置4h,有大量晶体析

出,过滤,滤饼用冷水洗涤三次,合计50ml水,干燥后得到尿嘧啶。用HPLC检测尿嘧啶纯度为99.1%,计算尿嘧啶产率得下表。为方便称量和计算方便,在这里我们优化二甲苯的量为60,80,100,120,140,160,180,200,230。

	二甲苯的量 (g)	产率
	60	89.3%
	80	91.1%
	100	93.6%
[0086]	120	95.3%
	140	94.5%
	160	94.1%
	180	93.6%
	200	90.3%
	230	85.9%