



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113444050 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 19

(21) 申请号 202111001329.6

(22) 申请日 2021.08.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113444050 A

(43) 申请公布日 2021.09.28

(73) 专利权人 潍坊滨海石油化工有限公司
地址 261108 山东省潍坊市滨海经济开发
区香江西一街001001号

(72) 发明人 王丽 窦荣坦 王龙富 杨文涛
张均盈 周成伟 李茂春 刘娟

(74) 专利代理机构 青岛鼎尖知识产权代理有限
公司 37318

代理人 宋涛

(51) Int. Cl.

C07D 239/54 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1175576 A, 1998.03.11

CN 1406934 A, 2003.04.02

CN 102115463 A, 2011.07.06

CN 106397337 A, 2017.02.15

WO 2020136130 A1, 2020.07.02

CN 111689908 A, 2020.09.22

审查员 杨杰

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种4,6-二羟基嘧啶的生产方法

(57) 摘要

本发明属于4,6-二羟基嘧啶合成技术领域,具体涉及一种4,6-二羟基嘧啶的生产方法,包括以下步骤:a.环化反应;b.降温及溶解;c.减压蒸醇;d.酸化及分离;e.洗涤干燥。本发明提供的方法,不仅提高了产品含量及收率,还降低了回收甲醇中氨气的含量,保证主反应的顺利进行,降低了原料的消耗,解决了废水产生量大、废水难于处理的难题,具有很好的经济效益和社会效益。



1. 一种4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,包括以下步骤:

a. 环化反应:取甲醇钠的甲醇溶液,先加入甲酰胺和甲酸甲酯,升温,再加入丙二酸二甲酯,在一定压力下,控制反应温度为60-80℃,保温1-6小时,得到含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的固液混合物;

b. 降温及溶解:环化反应完成后,降温,加水,搅拌,使所述固液混合物溶解,得物料溶液;

c. 减压蒸醇:所述物料溶液通过精馏塔进行减压精馏,所述物料溶液中的甲醇被蒸出,回收所述甲醇;

d. 酸化及分离:回收所述甲醇后的物料溶液用无机酸酸化,酸化完成后,离心分离,得到4,6-二羟基嘧啶固体和酸化母液;

e. 洗涤干燥:所述4,6-二羟基嘧啶固体用水进行洗涤,洗涤后进行干燥,得4,6-二羟基嘧啶成品。

2. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤a中,所述甲醇钠的甲醇溶液浓度为30%wt,环化反应时,先将所述甲醇钠的甲醇溶液浓度浓缩为35-40%wt。

3. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤a中,所述甲酸甲酯的加入量为所述甲酰胺重量的3-3.5%。

4. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤a中,所述压力为0-0.5MPa。

5. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤b中,降温至30-35℃。

6. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤b中,所述水的加入量为所述4,6-二羟基嘧啶钠盐重量的3.3倍或为所述丙二酸二甲酯重量的3.4倍。

7. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤b中,所述搅拌时间为1-2小时。

8. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤c中,所述精馏塔的温度在40-80℃。

9. 根据权利要求8所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤c中,所述精馏塔的温度在50-60℃。

10. 根据权利要求1所述的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,其特征在于,步骤d中,所述无机酸为盐酸。

一种4,6-二羟基嘧啶的生产方法

技术领域

[0001] 本发明属于4,6-二羟基嘧啶合成技术领域,具体涉及一种4,6-二羟基嘧啶的生产方法。

背景技术

[0002] 4,6-二羟基嘧啶作为合成中间体,主要用于生产磺胺类药物,也是制备杀菌剂嘧啶菌酯的主要中间体,市场需求量大。

[0003] 目前,工业上4,6-二羟基嘧啶普遍采用丙二酸二甲酯与甲酰胺、甲醇钠进行反应生成的,反应完成后,脱除部分甲醇,后加入水溶解,用活性炭脱除杂质后,再加入无机酸析出4,6-二羟基嘧啶,析出固体经过水洗干燥后得到产品。

[0004] 生产工艺分为常压法(CN1105110C)和加压法(CN1224617C、CN1175576)。常压法反应周期长,对反应设备传质、传热要求低;加压法反应周期短,对反应过程物料的混合搅拌效率和换热要求特别高,需要特殊的耐压反应设备。但不管使用哪种生产工艺,一个不可避免的问题是反应过程中副产氨气的发生。由于氨气的产生,导致两种工艺上都存在如下几个缺点:(1)反应后蒸出的甲醇中氨含量大约1.5%,需要进一步加压精馏才能得到无氨甲醇,加大了甲醇的处理难度;(2)氨气的产生来源于反应条件下加入甲酰胺后物料的分解,增加了原料甲酰胺的消耗;(3)副产的氨气引起原料丙二酸二甲酯的氨解,生成丙二酸二酰胺,导致形成了烟酰胺类的成环杂质,商品4,6-二羟基嘧啶产品的含量在98%左右,无法进一步提高产品的含量。

发明内容

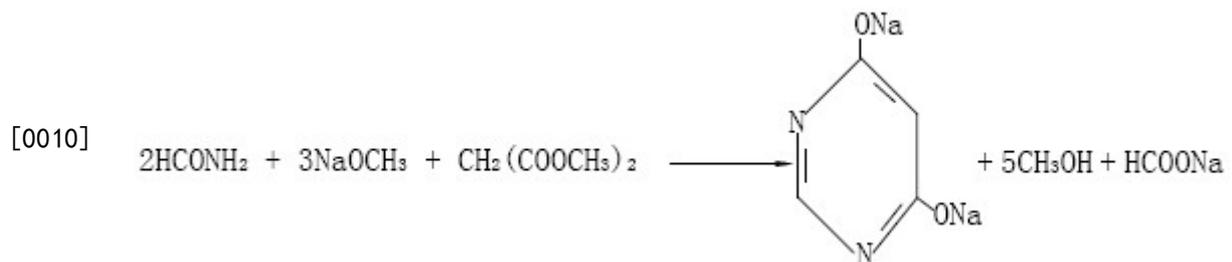
[0005] 本发明的目的在于提供一种产品含量高,产品收率高,原料消耗低,废水产生量小和废水易于处理的4,6-二羟基嘧啶的生产方法,以解决上述背景技术中提出的问题。

[0006] 为达到上述技术目的,本发明的技术方案为:

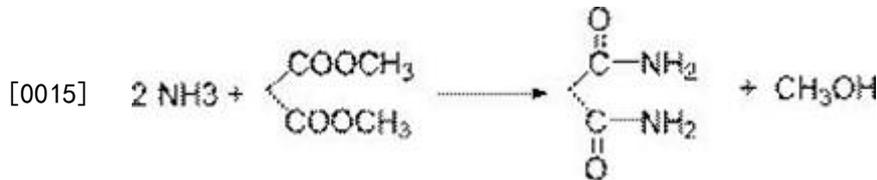
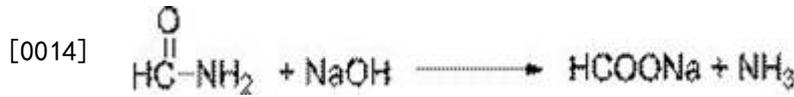
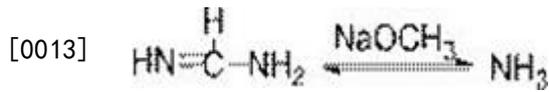
[0007] 一种4,6-二羟基嘧啶的生产方法,包括以下步骤:

[0008] a. 环化反应:取甲醇钠的甲醇溶液,先加入甲酰胺和甲酸甲酯,升温,再加入丙二酸二甲酯,在一定压力下,控制反应温度为60-80℃,保温1-6小时,得到含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的固液混合物;

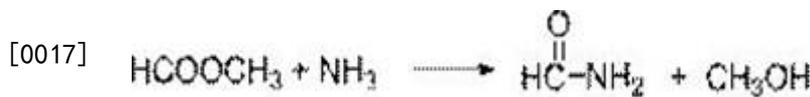
[0009] 正反应(环化反应):



[0011] 副反应:



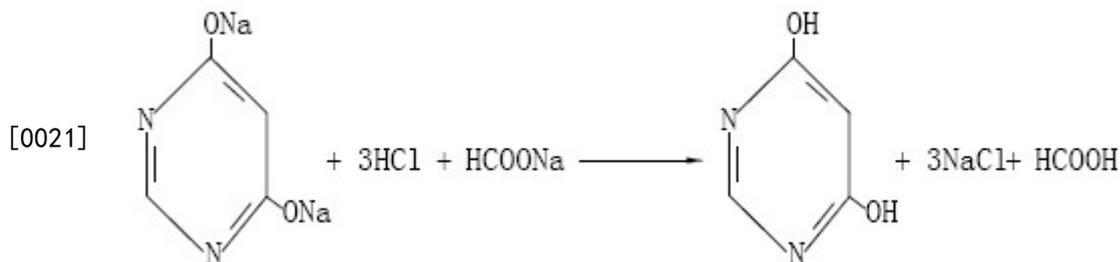
[0016] 甲酸甲酯可与副产物氨气反应：



[0018] b. 降温及溶解：环化反应完成后，降温，加水，搅拌，使所述固液混合物溶解，得物料溶液；

[0019] c. 减压蒸醇：所述物料溶液通过精馏塔进行减压精馏，所述物料溶液中的甲醇被蒸出，回收所述甲醇；

[0020] d. 酸化及分离：回收所述甲醇后的物料溶液用无机酸酸化，酸化完成后，离心分离，得到4,6-二羟基嘧啶固体和酸化母液；



[0022] e. 洗涤干燥：所述4,6-二羟基嘧啶固体用水进行洗涤，洗涤后进行干燥，得4,6-二羟基嘧啶成品。

[0023] 作为一种改进，步骤a中，所述甲醇钠的甲醇溶液浓度为30%wt，环化反应时，先将所述甲醇钠的甲醇溶液浓度浓缩为35-40%wt，优选的，溶液浓度浓缩为38%wt。

[0024] 作为一种改进，步骤a中，所述甲酸甲酯的加入量为所述甲酰胺重量的3-3.5%。

[0025] 作为一种改进，步骤a中，所述压力为0-0.5MPa。

[0026] 作为一种改进，步骤b中，降温至30-35℃。

[0027] 作为一种改进，步骤b中，所述水的加入量为所述4,6-二羟基嘧啶钠盐重量的3.3倍或为所述丙二酸二甲酯重量的3.4倍。

[0028] 作为一种改进，步骤b中，所述搅拌时间为1-2小时。

[0029] 作为一种改进，步骤c中，所述精馏塔的温度在40-80℃。

[0030] 作为进一步地改进，步骤c中，所述精馏塔的温度在50-60℃。

[0031] 作为一种改进，步骤d中，所述无机酸为盐酸，所述盐酸的浓度优选为20-30%wt。

[0032] 由于采用上述技术方案,本发明的有益效果:

[0033] (1) 环化反应过程中,会伴随着一些副反应的发生,比如甲酰胺缩合形成甲脒中间体时会分解产生氨气,由于加入了定量的甲酸甲酯,甲酸甲酯和副产的氨气在一定压力条件下可重新生成甲酰胺和甲醇,降低了甲酰胺原料的消耗;压力条件下的反应抑制了甲酰胺相关中间体分解成氨气,又促进了甲酸甲酯和副产氨气的正向氨化反应形成原料甲酰胺。

[0034] (2) 4,6-二羟基嘧啶的产品收率由89%提高到95%以上,产品含量超过99.5%。

[0035] (3) 该方法使反应过程副产的氨气量大大减少,回收甲醇中的氨气含量降低到500ppm,减少了蒸出甲醇后处理的难度。

[0036] (4) 反应收率的提高和反应过程中副反应的减少,减少了废水的量和废水后处理的难度。

[0037] (5) 反应蒸醇后水溶液杂质减少,避免了使用活性炭脱色,减少了固废的产生。

[0038] 本发明提出的一种4,6-二羟基嘧啶的生产方法,不仅提高了产品含量及收率,还降低了回收甲醇中氨气的含量,保证主反应的顺利进行,降低了原料的消耗,解决了废水产生量大、废水难于处理的难题,具有很好的经济效益和社会效益。

附图说明

[0039] 图1是本发明提供的工艺流程图。

具体实施方式

[0040] 下面结合具体实施方式及附图对本发明作进一步的说明。其中,附图仅用于示例性说明,表示的仅是示意图,而非实物图,不能理解为对本专利的限制。

[0041] 实施例1

[0042] (1) 环化反应:向20000L反应釜投加含30wt甲醇钠的甲醇溶液12600kg,然后浓缩至其中的甲醇钠含量为38wt,降温,然后加入甲酰胺2172kg,甲酸甲酯76kg,关闭反应釜放空阀,升温至60℃,然后再加入2627kg丙二酸二甲酯,控制反应温度在60-65℃,反应压力为0.01MPa,保温保压(利用升温后反应釜内自身压力保压)反应6小时;

[0043] (2) 降温及溶解:降温至30℃,加入水8930kg,搅拌2小时使4,6-二羟基嘧啶钠盐溶解;

[0044] (3) 减压蒸醇:将充分溶解后的反应液连续加入精馏塔中,控制塔釜温度40-50℃,从塔顶回收无水甲醇,从塔釜连续排出含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液;

[0045] (4) 酸化及分离:将从塔釜排出的含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液中加入28wt盐酸进行酸化至pH为2-3,析出4,6-二羟基嘧啶,离心过滤,得4,6-二羟基嘧啶固体湿料和酸化滤液;

[0046] (5) 洗涤干燥:用去离子水洗涤4,6-二羟基嘧啶固体湿料,烘干,得4,6-二羟基嘧啶固体产品2124.6kg,收率95.5%,含量99.72%。

[0047] 实施例2

[0048] (1) 环化反应:向20000L反应釜投加含30wt甲醇钠的甲醇溶液12600kg,然后浓缩至其中的甲醇钠含量为40wt,降温,然后加入甲酰胺2170kg,甲酸甲酯72kg,关闭反应釜放

空阀,升温至65℃,然后再加入2640kg丙二酸二甲酯,控制反应温度在65-70℃,反应压力为0.03MPa,保温保压(利用升温后反应釜内自身压力保压)反应5小时;

[0049] (2)降温及溶解:降温至32℃,加入水8980kg,搅拌1小时使4,6-二羟基嘧啶钠盐溶解;

[0050] (3)减压蒸醇:将充分溶解后的反应液连续加入精馏塔中,控制塔釜温度50-60℃,从塔顶回收无水甲醇,从塔釜连续排出含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液;

[0051] (4)酸化及分离:将从塔釜排出的含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液中加入28%wt盐酸进行酸化至pH为2-3,析出4,6-二羟基嘧啶,离心过滤,得4,6-二羟基嘧啶固体湿料和酸化滤液;

[0052] (5)洗涤干燥:用去离子水洗涤4,6-二羟基嘧啶固体湿料,烘干,得4,6-二羟基嘧啶固体产品2141.5kg,收率95.8%,含量99.80%。

[0053] 实施例3

[0054] (1)环化反应:向20000L反应釜投加含30%wt甲醇钠的甲醇溶液12600kg,然后浓缩至其中的甲醇钠含量为36%wt,降温,然后加入甲酰胺2170kg,甲酸甲酯68kg,维持反应釜常压,升温至70℃,然后再加入2635kg丙二酸二甲酯,控制反应温度在70-75℃,反应压力为0.3MPa(充干燥的氮气保压),保温反应4小时;

[0055] (2)降温及溶解:降温至35℃,加入水8960kg,搅拌1小时使4,6-二羟基嘧啶钠盐溶解;

[0056] (3)减压蒸醇:将充分溶解后的反应液连续加入精馏塔中,控制塔釜温度60-70℃,从塔顶回收无水甲醇,从塔釜连续排出含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液;

[0057] (4)酸化及分离:将塔釜排出的含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液中加入30%wt盐酸进行酸化至pH为2-3,析出4,6-二羟基嘧啶,离心过滤,得4,6-二羟基嘧啶固体湿料和酸化滤液;

[0058] (5)洗涤干燥:用去离子水洗涤4,6-二羟基嘧啶固体湿料,烘干,得4,6-二羟基嘧啶固体产品2124.2kg,收率95.2%,含量99.58%。

[0059] 实施例4

[0060] (1)环化反应:向20000L反应釜投加含30%wt甲醇钠的甲醇溶液12600kg,然后浓缩至其中的甲醇钠含量为35%wt,降温,然后加入甲酰胺2170kg,甲酸甲酯65kg,维持反应釜常压,升温至75℃,然后再加入2634kg丙二酸二甲酯,控制反应温度在75-80℃,反应压力为0.4MPa(充干燥的氮气保压),保温反应2小时;

[0061] (2)降温及溶解:降温至33℃,加入水8990kg,搅拌2小时使4,6-二羟基嘧啶钠盐溶解;

[0062] (3)减压蒸醇:将充分溶解后的反应液连续加入精馏塔中,控制塔釜温度70-80℃,从塔顶回收无水甲醇,从塔釜连续排出含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液;

[0063] (4)酸化及分离:将塔釜排出的含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液中加入20%wt盐酸进行酸化至pH为2-3,析出4,6-二羟基嘧啶,离心过滤,得4,6-二羟基嘧啶固体湿料和酸化滤液;

[0064] (5)洗涤干燥:用去离子水洗涤4,6-二羟基嘧啶固体湿料,烘干,得4,6-二羟基嘧啶固体产品2130.5kg,收率95.48%,含量99.60%。

[0065] 实施例5

[0066] (1) 环化反应:向20000L反应釜投加含30%wt甲醇钠的甲醇溶液12600kg,然后浓缩至其中的甲醇钠含量为37%wt,降温,然后加入甲酰胺2170kg,甲酸甲酯70kg,维持反应釜常压,升温至75℃,然后再加入2633kg丙二酸二甲酯,控制反应温度在75-80℃,反应压力为0.5MPa(充干燥的氮气保压),保温反应1小时;

[0067] (2) 降温及溶解:降温至35℃,加入水8980kg,搅拌2小时使4,6-二羟基嘧啶钠盐溶解;

[0068] (3) 减压蒸醇:将充分溶解后的反应液连续加入精馏塔中,控制塔釜温度50-60℃,从塔顶回收无水甲醇,从塔釜连续排出含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液;

[0069] (4) 酸化及分离:将塔釜排出的含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液中加入25%wt盐酸进行酸化至pH为2-3,析出4,6-二羟基嘧啶,离心过滤,得4,6-二羟基嘧啶固体湿料和酸化滤液;

[0070] (5) 洗涤干燥:用去离子水洗涤4,6-二羟基嘧啶固体湿料,烘干,得4,6-二羟基嘧啶固体产品2118kg,收率94.9%,含量99.51%。

[0071] 对比例

[0072] (1) 环化反应:向20000L反应釜投加含30%wt甲醇钠的甲醇溶液12600kg,然后浓缩至其中的甲醇钠含量为40%wt,降温,然后加入甲酰胺2175kg,升温至65℃,然后再加入2640kg丙二酸二甲酯,控制反应温度在60-80℃,保温反应6小时;

[0073] (2) 降温及溶解:降温至30-35℃,加入水8980kg,搅拌1小时使4,6-二羟基嘧啶钠盐溶解;

[0074] (3) 减压蒸醇:将充分溶解后的反应液连续加入精馏塔中,控制塔釜温度40-70℃,从塔顶回收无水甲醇,从塔釜连续排出含4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液;

[0075] (4) 活性炭吸附过滤:向脱醇后的4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液中加入约1%wt的活性炭搅拌脱色1小时,然后过滤除去活性炭;

[0076] (5) 酸化及分离:将吸附除杂后的4,6-二羟基嘧啶二钠盐的溶液中加入30%wt盐酸进行酸化至pH为2-3,析出4,6-二羟基嘧啶,离心过滤得4,6-二羟基嘧啶固体湿料和酸化滤液;

[0077] (6) 洗涤干燥:用去离子水洗涤4,6-二羟基嘧啶固体湿料,烘干,得4,6-二羟基嘧啶固体产品1987.4kg,收率88.9%,含量98.38%。

[0078] 上述实施例1-5及对比例中4,6-二羟基嘧啶的收率以丙二酸二甲酯计,收率=4,6-二羟基嘧啶产品的实际重量/4,6-二羟基嘧啶理论重量×100%。

[0079] 以上所述发明的具体实施方式,并不构成对本发明保护范围的限定。任何根据本发明的技术构思所做出的各种其他相应的改变与变形,均应包含在本发明权利要求的保护范围内。



图1