

文章编号:1674-2869(2011)05-0022-03

2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶盐酸盐的合成

王 凯¹, 黄 婷¹, 张天畅², 黄 强¹

(1. 武汉工程大学绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北 武汉 430074;

2. 荆楚理工学院生物工程学院, 湖北 荆门 480000)

摘 要:以丙二酸二乙酯和盐酸胍为起始原料,通过环合、硝化、还原、酸化得到 2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶盐酸盐,其结构通过了熔点、MS、元素分析的确证;同时,对于反应条件和操作过程进行改进,有效地降低原料成本,简化操作过程,提高产品质量。

关键词:丙二酸二乙酯;2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶;合成

中图分类号:TQ460.31

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2011.05.007

0 引 言

嘧啶类化合物是生命活动中一类很重要的物质,广泛存在于人体及生物体内,如核酸中最常见的 5 种含氮碱性组分中就有 3 种含嘧啶结构,即尿嘧啶、胞嘧啶和胸腺嘧啶.嘧啶类化合物因具有较强的生物活性而受到广泛关注^[1-2].嘧啶类化合物在除草、抗病毒、抗肿瘤等方面具有较好的生物活性,而 2,5-氨基-4,6-二羟基嘧啶盐酸盐(2,5-diamino-4,6-dihydroxypyrimidine hydrochloride, **1**)是合成和设计嘧啶类化合物的关键中间体。

本实验在加料方式、原辅料变更、中间体 **3** 的后处理过程、还原反应条件和最终产品纯化处理过程上进行了相关的研究,使之更符合工业化的生产过程。

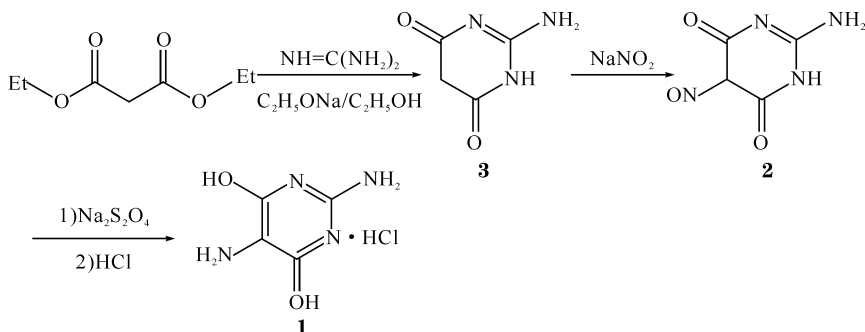
1 合 成

1.1 仪器与试剂

元素分析由 VarioEL III 元素分析仪完成;FAB 质谱由 Finnigan TSQ710 质谱仪测定;熔点测定由天津 RY-1 型熔点仪(温度计未经校正);含量测定由 Waters 公司 2695 Alliance 型高效液相色谱仪;pH 值采用 pH 广泛试纸测定.所有试剂均为分析纯,未经进一步纯化。

1.2 制备过程

以丙二酸二乙酯和盐酸胍为起始原料,通过环合得到 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶(**3**),经硝化制备 2-氨基-4,6-二羟基-5-亚硝基嘧啶(**2**).再采用保险粉还原、HCl 酸化得到 2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶盐酸盐(**1**).合成路线如下所示:



1.2.1 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶(**3**)的制备

将 3.5 g(0.15 mol)的金属钠溶于 80 mL 的乙醇中,溶解后加入 4.8 g(0.05 mol)盐酸胍,再加入 8 g(0.05 mol)丙二酸二乙酯,回流反应 2 h,减压

至干,加入 100 mL 水,用乙酸调 pH 到 6,有大量白色沉淀,过滤,滤饼用少量水洗涤,依次用乙醇,乙醚洗涤,得白色固体粉末 5.7 g,收率 90.0%. m. p. > 330 °C (文献值^[3]>330 °C),FAB-MS

收稿日期:2010-07-09

作者简介:王凯(1976-),男,湖北武汉人,副教授,博士.研究方向:医药产品及中间体开发和技术革新。

(m/z):128 [M]⁺.

1.2.2 2-氨基-4,6-二羟基-5-亚硝基嘧啶(2)的制备^[4] 将 11 g(0.087 mol) 化合物 3 溶于 120 mL 水中,然后依次加入 120 mL 乙醇和 9 mL 冰醋酸待其充分溶解后,分次加入亚硝酸钠的水溶液室温反应(6 g 亚硝酸钠溶于 20 mL 水,每隔 20 min 加一次每次 5 mL,最后一次加完后继续反应 20 min). 抽滤,用水和乙醇充分洗涤滤饼,干燥,得到 13.2 g 粉红色粉末,收率 97.8%. FAB-MS (m/z):173 [M]⁺.

1.2.3 2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶盐酸盐(1)的合成 取 6 g(0.038 mol)化合物 2 产品溶解在 80 mL 水中,升温至 70 ℃,分次加入保险粉(每半小时加一次每次 1 g,约加入 10 g 保险粉),待其变为亮黄色后停止加入,搅拌 30 min. 放入冰浴中降温,然后加入 10 mL 浓硫酸,搅拌,放入冰箱中静置过夜. 过滤,并先后用冰水和冰乙醇反复洗涤滤饼,干燥,得到黄色固体,直接加入 20 mL 水中溶解,用 2 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 到 7~8,过滤得紫色固体,用少量冰水和冰乙醇洗涤滤饼,烘干得 4.4 g 固体,收率 80.6%. 取 2 g 溶于 40 mL 盐酸溶液中(6 mol/L)并加入 0.2 g 活性炭脱色,得到盐酸盐 1.70 g,收率 67.1%,含量 99.18%(HPLC). m. p. >260 ℃. FAB-MS (m/z): 143 [M]⁺. Anal. Calcd. for C₄H₇ClN₄O₂: C 26.90, H 3.95, N 31.37, Found: C 27.05, H 4.08, N 31.45.

2 结果与讨论

在中间体(3)的制备中,后处理主要是由于反应后的产物为 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶的钠盐,该钠盐溶于水,酸化使得 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶析出. 在 pH 调节时,本文采用乙酸替代文献[5]中的盐酸. pH 对与收率的影响的单因素实验可知,当 pH<6 时,会出现中间体收率的严重下降(如图 1),主要是由于产物与 HCl 形成盐酸盐溶解于水中,而使得固体沉淀变少. 而采用乙酸调节 pH,生成的醋酸钠可以与乙酸形成一个缓冲体系,能有效稳定 pH 调节过程. 因此,这样可以避免在工业化操作过程中出现 pH 调过而导致收率的降低.

在中间体(2)的制备中,利用羰基的 alpha-H 活性较高的特点,将 NO 引入. 亚硝酸钠的一次性加入,使得体系反应过于剧烈,副产物增加,从而导致收率下降. 因此,亚硝基钠采用分次加入的方式,使得反应收率高达 97.8%,取得较好的结果.

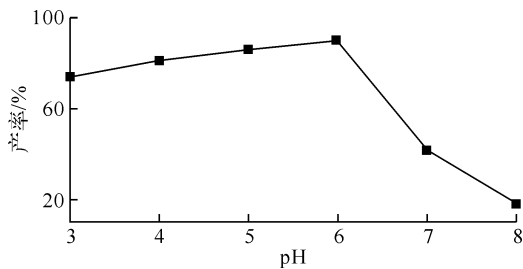


图 1 pH 值对收率的影响

Fig. 1 Relationship of the pH and yield

在还原反应中,笔者采用 Fe/HCl、Pd-水合肼、NaBH₃ 体系、保险粉进行合成研究. 具体结果如表 1 所示.

表 1 不同还原体系对于收率的影响

Table 1 Results of the different reduction system against the yield

还原体系类别	反应温度/℃	反应收率/%
Fe/HCl	70	75.1
Pd-水合肼	70	86.1
NaBH ₃ /乙醇体系	70	15.1
保险粉	70	80.6

从表中可知,NaBH₃ 体系对于硝基还原的能力远远低于通常的羰基还原. 而 Pd-水合肼体系的反应收率是四种体系中最高,达到 86.1%. 但是与保险粉相比,虽收率略高 6%,但是金属钯价格昂贵,而水合肼毒性也较大. 此外,对于硝基还原反应的 Fe/HCl 体系而言,存在部分反应物分解情况以及产物可能混于铁泥中,导致了还原收率的降低,同时,还原后的铁泥黏度较大且颗粒微小,给过滤操作增加了难度. 因此,从经济角度和反应收率高低判断,选择保险粉更加符合工业化要求. 同时,由于保险粉在一定温度和水的条件下容易分解,因此,采用分次加入的方法,能有效保证保险粉的还原能力.

随后,分离的粗品薄层层析发现,滞后于主产物后面的存在一个杂质点. 采用活性炭脱色后,杂质点消失. 因此,酸化过程中增加活性炭脱色能有效提高最终产品的质量,采用 HPLC 归一法测定,产物的含量达到 99.2%,如图 2 所示.

综上所述,本实验探讨了 2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶盐酸盐及其中间体的后处理 pH、还原体系选择、原料加料方式、操作过程等对于反应收率的影响,确定相关的技术参数和条件. 使得最终的产品生产操作简单,降低原料成本,产品收率和质量都可获得满意的结果,能很好的满足工业化大生产要求.

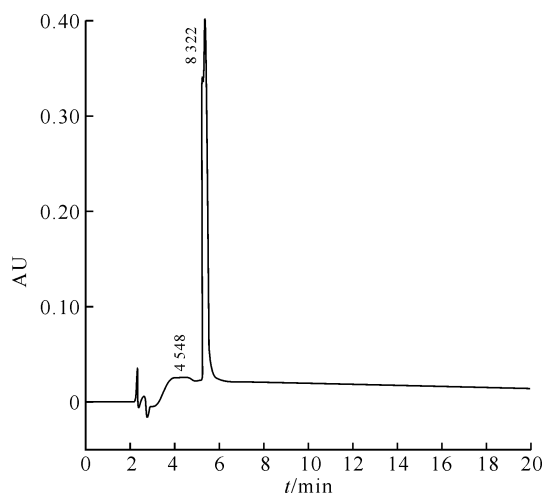


图 2 2,5-二氨基-4,6-二羟基嘧啶的 HPLC 图
Fig. 2 HPLC result of 2,5-diamino-4,6-dihydroxy pyrimidine

参考文献:

- [1] Sun F F, Ma N, Li Z M, et al. 2-Amino-4-(2, 2-trifluoroethoxy) pyrimidine [J]. Acta Cryst, 2006, E62: 3864-3865.
- [2] 马大有, 余蓓芳. 新型 2-芳基氨基嘧啶衍生物的合成[J]. 有机化学, 2008, 28(8): 1448-1453.
- [3] Herry H C, Roland K R. Potential purine antagonists. XL. Synthesis of some 9-aryl(alkyl)-2, 6-disubstituted purines[J]. J Am Chem Soc, 1958, 80 (11): 2751-2755.
- [4] Dunn D L, Skinner C G. Pyrimido[4, 5-b][1, 4]oxazines, 8-oxadihydropteridines[J]. J Org Chem, 1975, 40(25): 3713-3716.
- [5] 贾志涛, 张未星, 杜鹃, 等. 2-氨基-4,6-二氯-5-甲酰氨基嘧啶的合成[J]. 合成化学, 2005, 13 (3): 270-272.

Preparation of 2, 5 - diamino - 4, 6 - dihydroxypyrimidine hydrochloride

WANG Kai^{1*}, HUANG Ting¹, ZHANG Tian - chang², HUANG Qiang¹

(1. Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. Bioengineering College, Jingchu University of Technology, Jingmen 480000, China)

Abstract: With diethyl malonate and guanidine hydrochloride as the starting material, 2,5-diamino-4,6-dihydroxypyrimidine was prepared by cyclization, nitration, reduction and acid reaction and its structure was confirmed through the melting point, MS, elemental analysis. At the same time, some measures were taken to investigate the processing technology in the fields of reaction condition and operation procedures, which effectively reduced the material cost, simplified operation and improved product quality.

Key words: diethyl malonate; 2,5 - diamino - 4, 6 - dihydroxypyrimidine; preparation

本文编辑:张瑞