

文章编号:1674-2869(2009)07-0016-02

2-氨基-4-甲氧基嘧啶的合成改进

王凯, 邓艳丽, 葛燕丽, 张秀兰, 巨修练*

(武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室, 湖北武汉 430074)

摘要:以异胞嘧啶为起始原料,通过氯化得到中间体2-氨基-4-氯嘧啶,再进行甲氧化反应得到2-氨基-4-甲氧基嘧啶,并借助¹H NMR、质谱和元素分析手段,并对其结构进行表征。同时,在反应条件和操作过程两方面,对其合成工艺进行改进,从而有效地降低原料成本,简化操作过程,提高反应收率,使之更加符合工业化生产。

关键词:异胞嘧啶;2-氨基-4-甲氧基嘧啶;合成;工艺改进

中图分类号:O624.42 **文献标识码:**A

0 引言

嘧啶类化合物具有广泛的生物活性,如抗病毒、抗肿瘤、抗HIV和除草功能等,而2-氨基-4-甲氧基嘧啶(2-amino-4-methoxypyrimidine, **1**)是合成和设计嘧啶类化合物的关键中间体^[1]。它的合成方法通常是盐酸胍或碳酸胍^[2]与苹果酸缩合形成异胞嘧啶(**3**),再用三氯氧磷氯化得到中间体2-氨基-4-氯嘧啶(**2**),最后在甲醇钠的存在下,得到目标化合物2-氨基-4-甲氧基嘧啶(**1**),合成路线如图1。

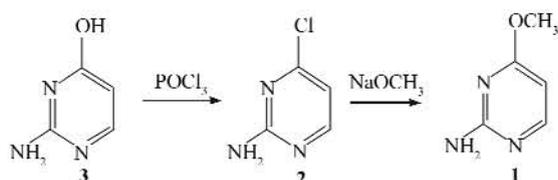


图1 2-氨基-4-甲氧基嘧啶的合成

Fig. 1 Preparation of 2-amino-4-methoxypyrimidine

在文献报道的合成方法中,苹果酸是一次性加入反应以及采用价格较贵的碳酸钡为敷酸剂^[3],同时在中间体**2**的制备中,采用了柱层析的纯化方法^[4],以及目标化合物**1**的重结晶是在甲苯溶剂中完成的^[5]。本实验在加料方式、原辅料变更、中间体**2**的后处理过程简化和最终产品纯化处理过程上进行了相关的改进,使之更符合工业化的生产过程。

1 仪器和试剂

核磁共振氢谱由 Varian INOVA 400 核磁共振仪测定,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。所有试剂均为分析纯,未经进一步纯化。

2 工艺改进

2.1 异胞嘧啶(**3**)的制备

在冰浴下,先加入质量分数为 20% 的发烟硫酸 100 mL,搅拌 30 min 后,再加入 25 g (0.26 mol) 盐酸胍。随后分次加入 25 g (0.19 mol) DL 苹果酸,控制温度不超过 70 °C,加毕,温度升至 100 °C。气体不再产生后,继续反应 1 h。冷却后,加入 3 000 mL 冰水,加入碳酸钙固体中和至 pH 7~8,于 80~90 °C 趁热过滤,滤液减压除水至 100 mL,过滤除去少量微溶于水中的碳酸钙,滤液继续浓缩直至产生白色晶体为止,冷却 0~5 °C 静置过夜,过滤,得到白色结晶性粉末 12.0 g,收率 57.1%。熔点:276~278 °C(文献值:276 °C),¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): δ=5.49~5.50(d, J=6.6 Hz, 1H, pyrimidine H₅), 6.78(s, 2H, NH₂), 7.49~7.50(d, J=6.6 Hz, 1H, pyrimidine-H₆), 11.13(s, 1H, OH)。FAB-MS(m/z): 111.7。

2.2 2-氨基-4-氯嘧啶(**2**)的制备

20 g (0.18 mol) 异胞嘧啶,加于 30 mL 三氯氧磷中,回流 5 h 后,呈现黄色溶液。加入 3 L 冰水分解过量的三氯氧磷,再加入固体碳酸钠中和至 pH 8~9。每次加入 1 L 乙酸乙酯萃取二次,合并油层,无水硫酸钠干燥,过滤。滤液减压至干,产生白色固体粉末,粗品为 12.1 g,收率 51.9%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ=5.25(s, 2H,

收稿日期:2009-03-31

作者简介:王凯(1976-),男,湖北武汉人,讲师,博士,研究方向:新药研究与过程开发。*通讯联系人

NH₂), 6.66~6.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, pyrimidine-H₅), 8.16~8.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, pyrimidine-H₆).

2.3 2-氨基-4-甲氧基嘧啶(1)的制备

在带有回流冷凝管的烧瓶中加入 250 mL 甲醇溶液, 搅拌下加入 12 g (0.52 mol) 金属钠, 待钠丝完全消失后, 再加入 9.4 g (0.07 mol) 2-氨基-4-氯嘧啶粗品, 回流反应 5 h 后, 减压出去甲醇, 加入 200 mL 冰水溶解, 每次用 100 mL 乙酸乙酯萃取三次, 酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压至干, 再用 30 mL 甲苯溶解, 活性炭脱色, 过滤, 冷却到室温, 产生白色针状结晶 7.5 g, 收率 82.4%。熔点: 118~120 °C [文献值: 119~120 °C]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ (s, 3H, OCH₃), 5.02 (s, 2H, NH₂), 6.06~6.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, pyrimidine H₅), 7.98~7.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, pyrimidine-H₆)。FAB-MS (m/z): 125.3 [M]⁺。Anal. calcd. for C₅H₇N₃O: C 47.99, H 5.64, N 33.58. Found: C 48.02, H 5.57, N 33.64.

3 结果与讨论

在异胞嘧啶(3)的制备中, 由于环合脱羧反应, 产生大量的气体, 会出现溢料现象。同时, DL-苹果酸的一次性加入, 使得体系温度突然增加, 导致收率下降。因此, DL-苹果酸的分次加入使得反应收率由文献报道的 32.2% 增加至 57.1%。同时, 在后处理中, 采用较廉价的碳酸钙替代碳酸钡^[2], 从而降低成本。

在 2-氨基-4-氯嘧啶(2)的制备中, 最初采用氯化亚砷回流 10 h, 反应基本没有发生, 而使用三氯氧磷却取得了较好效果, 可能是因为两者的沸点存在较大差别, 反应体系的温度是反应顺利发生的一个十分重要的因素。文献采用柱层析对于产物进行了纯化操作, 但是在反应研究中, 发现杂质的存在并不影响 2-氨基-4-甲氧基嘧啶(1)的制备。因为薄层层析显示, 有两个极性比较强的物质滞

后于氯化物 2, 似乎与滞后于甲氧化物 1 的两个杂质点相同, 且直接浓缩至干后的氯化物 2 粗品的 ¹H NMR 数据显示, 没有异胞嘧啶原料。所以, 2-氨基-4-氯嘧啶(2)的粗品不经过纯化直接用于下一步反应, 能有效地简化操作过程。

在 2-氨基-4-甲氧基嘧啶(1)的制备中, 反应后的薄层层析发现, 滞后于主产物后面的两个杂质点, 采用活性炭脱色后, 两个杂质点完全消失。因此, 可增加活性炭脱色过程来提高最终产品的质量。

本研究针对操作过程的改变, 使得 2-氨基-4-甲氧基嘧啶生产操作简单, 减低原料成本, 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^[6]。

致谢: 湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室开放基金(XLHX2007007)和 2009 年武汉工程大学创新实验项目资助。

参考文献:

- [1] 马大有, 余萋芳. 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.
- [2] Erwin K. Preparation of Isocytosine; US 552624[P]. 1942-2-2.
- [3] Caldwell W T, Kline H B. A New synthesis of isocytosine [J]. Journal of the American Chemical Society, 1940, 62; 2365-2366.
- [4] Pryde D C, Maw G N, Planken S, et al. Synthesis and Activity of Functionalized Glutaramides. Journal of Medicinal Chemistry[J]. 2006, 49(14); 4409-4424.
- [5] Adams R R, Whitmore F C. Heterocyclic basic compounds. IV. 2-Aminoalkylamino pyrimidines. Journal of the American Chemical Society[J], 1945, 67; 735-738.
- [6] 王凯, 符兆林, 王林元, 等. 盐酸利托君合成新工艺. 武汉工程大学学报, 2008, 30(4); 31-32.

(下转第 22 页)

characterized by scanning electron microscopy and capillary rheometer. The results show that the HIPS/MH composite is a shear-thinning non-Newtonian, and its apparent viscosity and non-Newtonian index (n) are bigger than those of the HIPS melt. The apparent viscosity and n of HIPS/MH composites increase, with the increasing of MH loading. The PS encapsulated on MH whiskers surface enhances the interface adhesion between inorganic particles and HIPS matrix, and obviously reduces the flow activation energy (ΔE) of the HIPS/MH composite.

Key words: high impact polystyrene; magnesium hydroxide whiskers; in situ copolymerization; rheological property

本文编辑:张 瑞



(上接第 3 页)

Residue analysis of organochlorine pesticides in soil from Wuhan rural

JIN Shi-wei^{1,2}, LI Ming¹, LIAO Tao³, HUI Yang², XU Ying

(1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan 430074, China; 2. State Key Laboratory of Freshwater Ecology and Biotechnology, Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072, China; 3. Institute for Farm Products Processing and Nuclear-Agricultural Technology, Hubei Academy of Agricultural Sciences, Hubei Innovation Center of Agricultural Science and Technology, Wuhan 430064, China)

Abstract: The residues of DDT and its metabolites (DDTs) and hexachlorocyclohexane isomers (HCHs) in topsoil from Wuhan Rural were analysed by GC-ECD method. The results showed the concentration of \sum HCHs and \sum DDTs in the soil ranged from 0.18—18.90 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ and 1.82—165.34 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ respectively, and the mean of them were 1.97 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ and 31.41 $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$, respectively. It was found that \sum DDTs concentrations in some samples (2 out of 11) exceeded the official Chinese norms for DDT. And the preliminary results revealed the concentrations of DDTs and HCHs were low in soils from Wuhan Rural.

Key words: DDT; HCH; soil; gas chromatography

本文编辑:张 瑞



(上接第 17 页)

Synthetic innovation of 2-amino-4-methoxypyrimidine

WANG Kai, DENG Yan-li, GE Yan-li, ZHANG Xiu-lan, JU Xiu-lian*

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

Abstract: 2-Amino-4-methoxypyrimidine was prepared by methoxylation reaction of the intermediate 2-amino-4-chloropyrimidine which can be obtained through chlorination reaction of isocytosine as a starting material. The structure was characterized by ¹H NMR, MS and elemental analysis. Based on reacting conditions and operating processes, technological innovation of 2-amino-4-methoxypyrimidine was accomplished in order to be more fitted for industrial production because of low cost, easy process and high yields.

Key words: isocytosine; 2-amino-4-methoxypyrimidine; synthesis; technology innovation

本文编辑:张 瑞