

文章编号: 2095-0411 (2012) 02-0028-03

4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶的氧化*

邱滔, 罗鸿, 吕新宇

(常州大学 设计研究院, 江苏 常州 213164)

摘要: 用过氧化尿素, 双氧水, 过硫酸氢钾等氧化剂, 对 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶进行氧化研究, 得到 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫酰基嘧啶, 并对其工艺路线做了优化。确定 n (4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶) : n (钨酸钠) : n (乙酸) : n (过氧化尿素) : n (二氯甲烷) = 1 : 0.002 : 1.48 : 3 : 20。

关键词: 氧化; 过氧化尿素; 过硫酸氢钾

中图分类号: R 914.5 **文献标识码:** A

Study of the Oxidation of 4-Amino-2-(Cyclopropylamino)-6-(Methylthio)Pyrimidine-5-Carbonitrile

QIU Tao, LUO Hong, LV Xin-yu

(Institute of Design and Research, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Urea peroxide, hydrogen peroxide and potassium persulfate were used as oxidants to study the oxidation of 4-amino-2-(cyclopropylamino)-6-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile. Successful oxidation of 4-amino-2-(cyclopropylamino)-5-cyano-6-methylsulfonylpyrimidine and the process route were optimized. The mole ratio n (4-amino-2-(cyclopropylamino)-6-(methylthio)pyrimidine-5-carbonitrile) was determined : n (sodium tungstate) : n (acetic acid) : n (urea peroxide) : n (dichloromethane) = 1 : 0.002 : 1.48 : 3 : 20.

Key words: oxidation; urea peroxide; potassium peroxydisulfate

嘧啶类化合物中嘧啶环上接入的甲硫基, 要将其变为易于离去的官能团, 最简单常用的方法是用合适的氧化体系将其氧化为亚砷或砷, 从而达到引入新官能团的目的^[1]。现有文献报道的氧化方法有氯气氧化法^[2], 直接用氯气将甲硫基转化为砷。用钨酸钠、乙酸、双氧水为催化氧化体系进行氧化^[3]。用双氧水在不同温度下进行氧化得到砷^[4]。采用钨酸钠、草酸、双氧水体系进行氧化^[5]。采用

钨酸钠、硫酸、三辛基甲基氯化铵、双氧水、邻二氯苯氧化体系进行氧化^[6]。

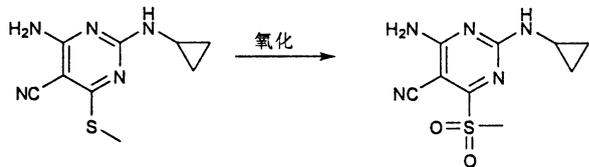
本文研究的是一种兽用药地昔尼尔^[7]中间体的制备。现有制备地昔尼尔的方法中甲硫基的氨化, 或是甲氧基的氨化都必须涉及到加压反应, 采用间接氨化法能有效地避开加压氨化, 这对实际工业生产有比较大的意义, 他不仅降低了生产设备要求、生产能耗, 也提高了生产安全性。该方法对合

* 收稿日期: 2012-03-11

作者简介: 邱滔 (1967-), 男, 江苏常州人, 研究员。

成同类型化合物具有很大的参考价值。

经研究, 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶尝试在不同氧化剂作用下进行氧化研究, 得到 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲磺酰基嘧啶^[2], 其合成路线为:



1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Agilent-1200 型液相分析仪 (安捷伦公司), Avance III 500MHz 核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司), 电动搅拌器 JJ-1 型 (金坛市恒丰仪器厂)。

4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶 (HPLC 含量 $\geq 95\%$, 亚邦齐晖医药化工有限公司); 过氧化尿素 (双氧水含量 $\geq 35\%$, 活化氧 16%, 武汉远城科技有限公司); 双氧水 (含量 $\geq 35\%$, 中盐常州化工股份有限公司); 过硫酸氢钾 (有效成分 42.8% - 46.0%, 活化氧含量 4.5% - 4.9%, 上海安而信化学有限公司); 钨酸钠 (含量 $\geq 99.5\%$, 南通万邦科技新材料有限公司); 乙酸 (含量 $\geq 99\%$, 常州苏杭精细化工有限公司); 甲醇 (含量 $\geq 99\%$, 无锡市竹晨化工贸易有限公司); 乙腈 (含量 $\geq 99\%$, 常州市旭东化工有限公司)。

1.2 底物氧化

向装有机械搅拌、温度计、干燥管的 500mL 四口烧瓶中, 投入 240g 二氯甲烷, 30g (0.135mol) 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶、12g 乙酸、1g 钨酸钠、39g (0.414mol) 过氧化尿素, 加热保温回流, TLC 跟踪 (展开剂 V (丙酮) : V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1.5 : 1 : 3), 抽滤, 水洗, 干燥处理得到 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲磺酰基嘧啶 33g, 收率 95.5%, HPLC 含量 $\geq 98\%$ 。¹H NMR (500MHz, d₆ - DMSO), δ : 0.515 - 0.541, 0.644 - 0.699 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), δ : 2.793 - 2.880 (m, 1H, -CH-), δ : 5.493 (s, 3H, -SO₂CH₃)。

2 结果与讨论

2.1 氧化剂对反应的影响

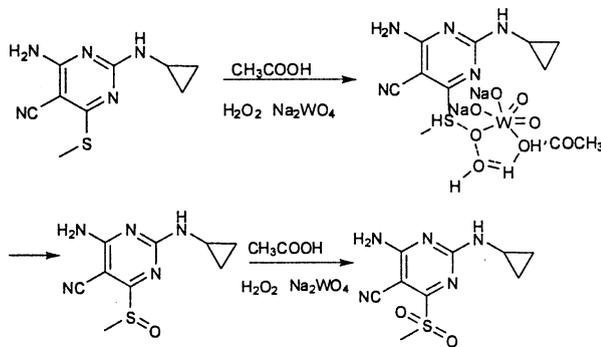
本论文主要是讨论用氧化剂过氧化尿素, 双氧水, 过硫酸氢钾对 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶进行氧化, 将其嘧啶环上的甲硫基氧化为甲磺酰基, 其氧化结果见表 1。

表 1 氧化剂的选择

Table 1 Effect of oxidants on the oxidation reaction

氧化剂	反应现象	收率
过氧化尿素	放出大量热并有大量气体产生	95.5%
35% 双氧水	无明显现象	无目标产物
过硫酸氢钾	无明显现象	无目标产物

过硫酸氢钾不能进行氧化反应的原因可能是由于活化氧的含量不足, 过氧化尿素活化氧含量为 16%, 而过硫酸氢钾活化氧含量仅为 4.5% - 4.9%, 其反应机理为:



经过两次氧化得到 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲磺酰基嘧啶^[8]。通过实验, 双氧水不能进行氧化的原因可能是大量水的存在影响了反应的进行, 因 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶不溶于水, 而钨酸钠、乙酸、双氧水等更易溶于水中, 二氯甲烷不能够与水互溶。该反应中间体可能无法稳定存在, 而导致反应无法进行。最终确定采用过氧化尿素、钨酸钠、乙酸催化体系进行氧化。

2.2 反应溶剂的选择

反应路线中溶剂的影响情况见表 2。

表 2 不同溶剂对反应的影响

Table 2 Effect of solvent on the reaction

反应溶剂	反应现象	反应温度/°C	收率/%
二氯甲烷	较为平稳回流	39-41	95.5
甲醇	较为剧烈回流	59-60	88.7
乙醇	极为剧烈回流	79-80	45.2
乙腈	极为剧烈回流	78-79	57.4

从表 2 中可以看出 4 种不同溶剂由于其沸点差异, 导致其各自回流温度的不同, 而此氧化反应为放热反应, 反应过程中反应温度会急剧上升, 反应一旦引发将会迅速达到回流状态。而过氧化尿素热稳定性比较差^[9], 过高的反应温度导致过氧化尿素的分解, 而导致氧化能力的减弱。

另外, 当其应用于生产时, 由于放大效应导致反应过于剧烈, 不利于生产的安全。剧烈的反应以及过氧化尿素分解产生的大量气体, 可能造成反应体系压力过大, 而发生生产事故。综合考虑二氯甲烷不管是在反应平稳性还是反应进行的程度上都是最优选择。

2.3 过氧化尿素用量讨论

4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶为 30.0g (0.135mol), 过氧化尿素对反应的影响见表 3。

表 3 过氧化尿素对反应的影响

Table 3 Effect of urea peroxide on the reaction

过氧化尿素/g	亚砷含量/%	砷含量/%
12.7	85.3	0
19.0	73.7	18.6
25.4	27.8	68.4
31.7	4.3	95.1
39.0	0.3	98.6
45.4	0.2	98.6

过氧化尿素用量对反应的影响, 当其用量不足时反应进行不完全, 其与 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶物质的量比为 1 : (1-2.5) 之间时, 其反应将会停留在反应机理图反映的第一种亚砷的状态与砷的混合物。经实验结果发现, 过氧化尿素与 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶质量比大于 1 : 1.3 (物质的量比为 1 : 3) 以上时可以保证反应完全。

3 结 论

经过实验研究, 最终确定了 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶氧化路线为: 二氯甲烷作溶剂, 钨酸钠、乙酸、过氧化尿素为催化体系, 在回流情况下反应 4h, 得到 4-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲磺酰基嘧啶。其反应物质的量比为 $n(4\text{-氨基-2-(环丙胺基)-5-氰基-6-甲硫基嘧啶}) : n(\text{钨酸钠}) : n(\text{乙酸}) : n(\text{过氧化尿素}) : n(\text{二氯甲烷}) = 1 : 0.002 : 1.48 : 3 : 20$ 。

参考文献:

- [1] 黄宪, 王彦广, 陈振初. 新编有机合成化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 220-226.
- [2] Kristinsson H, Kristiansen O. Insecticidal 5-pyrimidine carbonitriles: US, 4783468A [P]. 1988-11-08.
- [3] 邓继勇, 林原斌. 4, 6-二甲氧基-2-甲磺基嘧啶的合成研究 [J]. 精细化工中间体, 2005 (3): 9-10.
- [4] 韩光军. 二甲基硫醚直接生产二甲基砷新工艺研究 [J]. 河北化工, 2002 (6): 21-24.
- [5] 占昌朝, 彭游, 陶春元, 等. 钨酸钠催化过氧化氢合成 4, 6-二甲氧基-2-甲磺基嘧啶 [J]. 中国钨业, 2008, 23 (4): 38-41.
- [6] 马玉卓, 刘鹰翔, 周玉平, 等. 4-(4-甲磺基) 苯基-3-苯基-2(5H)-咪喃酮的合成和体外抑癌活性 [J]. 广东药学院学报, 2005 (6) 649-651.
- [7] 阿瑟克 J M, 施维雷 H P, 伯里 J W. 制备取代的 4, 6-二氨基-5-氰基嘧啶的方法: CN, 1128024A [P]. 1996-07-31.
- [8] Borroni E M, Huber-trottmann G, Kilpatrick G J, et al. Adenosine Receptor Ligands and Their Use in the Treatment of Disease: US, 20010027196A1 [P]. 2001-10-04.
- [9] 俞马宏, 崔学军, 黄练军. 过氧化尿素的制备及其热稳定性研究 [J]. 南京理工大学学报, 2005, 29 (1): 59-61.