(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106928152 A
(43)申请公布日 2017.07.07

(21)申请号 201710122415.X

(22)申请日 2017.03.03

(71)申请人 符爱清
地址 226400 江苏省南通市如东县掘港镇陈高工业园区9号

(72)发明人 符爱清 马明亮 张春

(74)专利代理机构 南通市永通专利事务所 32100
代理人 葛雷

(51)Int.Cl.
C07D 239/54(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种尿嘧啶的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种尿嘧啶的制备方法，(a)将甲酸乙酯、乙酸乙酯和甲醇钠反应制备得到(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠；(b)(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠中加入硫脲和乙酸乙酯，加热反应，再经过盐酸酸化得到硫脲嘧啶；(c)在硫脲嘧啶中加入碱和乙醇，冷却后滴加过氧化氢水溶液，滴加完成后加热反应制得尿嘧啶。本发明以硫脲为原料制备尿嘧啶的工艺，所用到的原料甲酸乙酯、乙酸乙酯、硫脲、过氧化氢均为常用易得，价格低廉的化工产品，具有较低的生产成本。本发明操作简便快捷，收率较高，适于大规模工业化生产。

CN 106928152 A

1.一种尿嘧啶的制备方法，其特征是：所述方法包括以下步骤：

(a)将甲酸乙酯、乙酸乙酯和甲醇钠反应制备得到(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠；

(b)(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠中加入硫脲和乙酸乙酯，加热反应，再经过盐酸酸化得到硫脲嘧啶；

(c)在硫脲嘧啶中加入碱和乙醇，冷却后滴加过氧化氢水溶液，滴加完成后加热反应制得尿嘧啶。

2.根据权利要求1所述的一种尿嘧啶的制备方法，其特征是：所述步骤(a)中，所述投料量的摩尔比为甲酸乙酯：甲醇钠：乙酸乙酯=1：(1.1-1.5)：(2.0-5.0)。

3. 根据权利要求1所述的一种尿嘧啶的制备方法，其特征是：所述步骤(b)中，所述投料量的摩尔比为硫脲：(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠=(0.9-1.1) ： 1。

4.根据权利要求1所述的一种尿嘧啶的制备方法，其特征是：所述步骤(c)中，所述碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

5.根据权利要求1所述的一种尿嘧啶的制备方法，其特征是：所述步骤(c)中，所述投料量的摩尔比为硫脲嘧啶：碱：过氧化氢=1：(1.0-2.0)：(2.0-4.0)。

一种尿嘧啶的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种尿嘧啶的制备方法。

背景技术

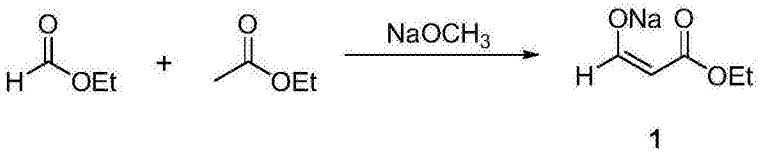
[0002] 尿嘧啶是一种有机碱，它是合成抗肿瘤药5-氟尿嘧啶、替加氟、去氧氟尿苷和抗病毒药5-碘-2'-脱氧鸟苷等的重要中间体，也用于有机合成。日本专利JP2001151761公布了一种尿嘧啶的制备方法，是以氰乙酰脲经缩合反应和钯碳催化还原合成尿嘧啶，该方法所用原料和催化剂较昂贵，限制了反应的应用范围。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种原料低廉，操作简便安全，易于大规模生产的尿嘧啶的制备方法。

[0004] 本发明的技术解决方案是：

[0005] 第一步，乙酸乙酯和甲酸乙酯在甲醇钠作用下发生亲核取代反应制备得到(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠。

[0006] 

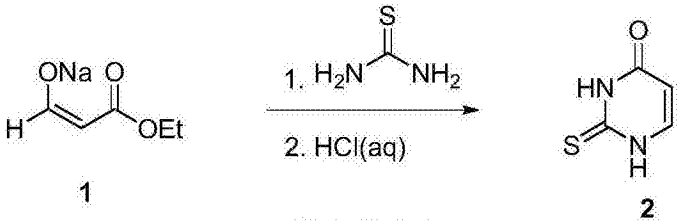
1

反应式（I）

[0007] 先将乙酸乙酯和甲醇钠在室温条件下混合搅拌10-30分钟后滴加甲酸乙酯，滴加完成后30-40℃下搅拌3-5小时，待反应结束后停止搅拌，不分离进行下一步反应；

[0008] 上述投料量摩尔比为甲酸乙酯:甲醇钠:乙酸乙酯＝1:(1.1-1.5):(2.0-5.0)；

[0009] 第二步，(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠与硫脲经过环合和酸化制备得到硫脲嘧啶；

[0010] 

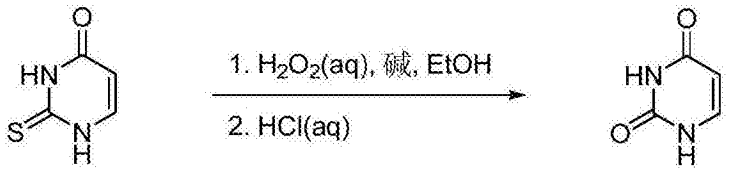
1 2

反应式（II）

[0011] 向第一步制得的(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠粗品中加入研细的硫脲，并加入适量乙酸乙酯进行稀释，60℃下搅拌反应2-4小时，待反应结束后减压浓缩至干，所得白色固体中加入盐酸溶液打浆1小时，再经过抽滤，洗涤，烘干得到硫脲嘧啶。

[0012] 上述投料量的摩尔比为硫脲：(E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-酸钠＝(0.9-1.1):1；

[0013] 第三步，硫脲嘧啶经过过氧化氢溶液氧化和酸化制得尿嘧啶；

[0014] 

反应式（III）

[0015] 将硫脲嘧啶和乙醇混合后加入适量碱，冰水浴冷却至0-10℃，然后缓慢滴加过氧化氢溶液，滴加完成后在50-80℃下搅拌反应2-5小时，抽滤，滤饼用水溶解后滴加盐酸溶液至酸性，60℃下反应1小时，冷却至室温后依次经过抽滤，洗涤，烘干得到尿嘧啶；

[0016] 上述投料量的摩尔比为硫脲嘧啶：碱：过氧化氢＝1：(1.0-2.0)：(2.0-4.0)；

[0017] 上述碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

[0018] 本发明的有益效果在于：本发明公开了一种以硫脲为原料制备尿嘧啶的工艺，所用到的原料甲酸乙酯、乙酸乙酯、硫脲、过氧化氢均为常用易得，价格低廉的化工产品，具有较低的生产成本。本发明操作简便快捷，收率较高，适于大规模工业化生产。

具体实施方式

[0019] 以下通过实施例对本发明的内容进一步阐述，但不限于实施例所描述的方法。

[0020] 实施例1

[0021] 向50mL反应瓶中加入甲醇钠(4.32g，0.08mol)和乙酸乙酯(0.13mol，12.5mL)，常温下搅拌10min，缓慢滴加甲酸乙酯(0.05mol，4.1mL)，30min滴加完成。转移至35℃油浴锅中继续反应，体系先溶清，一段时间后有大量白色固体产生。4小时后GC-MS检测甲酸乙酯完全反应，不分离直接用于下一步反应。

[0022] 实施例2

[0023] 称取硫脲(0.045mol，3.42g)，研碎后加入到实施例1所得粗品中，反应液变粘稠，加入15mL乙酸乙酯稀释反应体系，60℃下搅拌反应2小时，TLC检测反应完成。将反应液浓缩至干，所得白色固体中加入40mL盐酸溶液(3mol/L)打浆1小时后抽滤，滤饼用10mL水淋洗，50℃下真空干燥4小时得白色固体粉末4.25g，两步合并收率74％，纯度：98.97％。

[0024] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO)δ12.43(s，1H)，12.26(s，1H)，7.41(d，J＝7.5Hz，1H)，5.82(d，J＝7.6Hz，1H)．

[0025] 实施例3

[0026] 向100mL反应瓶中加入硫脲嘧啶(4.15g，0.033mol)，氢氧化钾(2.79g，0.05mol)和30mL乙醇，冷却至0-5℃，缓慢滴加30％Wt H2O2(10.2ml，0.1mol)，滴加完成后转移至60℃油浴锅中搅拌反应4小时，TLC检测反应完成，冷却至室温后抽滤，滤饼用5mL乙醇洗涤。所得类白色固体中加入15mL水搅拌均匀后缓慢滴加4.5mL浓盐酸，滴加完成后转移至60℃油浴锅中搅拌1小时，待体系冷却至室温后抽滤，滤饼用5mL冷水洗涤，得到白色在50℃真空干燥5小时，得到白色粉末状固体2.37g，收率：65.3％，纯度99％。

[0027] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO)δ10.97(s，1H)，10.78(s，1H)，7.38(dd，J＝7.5，5.9Hz，1H)，5.45(d，J＝7.6Hz，1H)。

[0028] 本发明的保护内容不局限于以上实施例。在不背离发明构思的精神和范围下，本

领域技术人员能够想到的变化和优点都被包括在本发明中，并且以所附的权利要求书为保护范围。