# 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯的工艺优化

王海涛 王宏雁 杨亮茹* 毛 璞 屈凌波
(河南工业大学化学化工学院 郑州 450000)

**摘 要** 以 *S*-甲基异硫脲半硫酸盐和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯为主要原料,乙醇为溶剂,合成出 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯,研究了 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯的工艺优化,考察了投料比、反应温度、反应时间等因素对产率的影响。获得较好的反应条件:$n(C_2H_6N_2S\cdot 1/2H_2SO_4):n(C_{10}H_{16}O_5):n(NaOH)=1.2:1:1.8$,在室温下缓慢滴加 NaOH 溶液,搅拌反应 6 h,酸化得白色固体产物,产率为 81.1%。产物结构经熔点测定仪、$^1$H NMR、ESI-MS、FT-IR 等技术手段得到验证。

**关键词** 甲硫基羟基嘧啶甲酸乙酯;工艺优化;嘧啶衍生物
中图分类号:O626.4 文献标识码:A 文章编号:1000-0518(2015)04-0412-04
DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2015.04.140294

嘧啶衍生物是一类重要的含氮杂环化合物,其种类很多,根据嘧啶环上所连取代基的种类与方式不同,可以分为 6 类:单取代嘧啶、二取代嘧啶、三取代嘧啶、四取代嘧啶、噻唑并嘧啶、吡啶并嘧啶[1]。其在自然界和生物体内广泛存在,常被用作农药、兽药、医药合成的中间体[2-5]。2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯是 2,4,5 位三取代嘧啶的一种,常被用于医药合成中间体,所以研究此类氮杂环化合物的合成有较大应用价值。

阿伐那非是于 2012 年 4 月 27 日由美国 FDA 批准在美国上市的一种新药,2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯的合成是阿伐那非合成路线中的关键步骤之一。Cho 等[6]以 *S*-甲基异硫脲半硫酸盐和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯为原料、乙醇钠为强碱、乙醇作溶剂、过夜反应,合成了 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯,产率 81%。该法以乙醇钠为强碱,价格比较贵,用于工业化生产成本较高,且反应时间较长。张彦等[7]以甲基异硫脲和甲氧基亚甲基丙二酸二甲酯为原料,合成了 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸甲酯,产率报道仅为 52.9%。Bredereck 等[8]以 *N*,*N*′,*N*″-三甲酰基甲烷与丙二酸二乙酯为原料,对甲苯磺酸催化、合成 4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯,该路线中原料 *N*,*N*′,*N*″-三甲酰基甲烷价格比较昂贵,不适合工业化生产。本研究以 *S*-甲基异硫脲半硫酸盐和乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯为主要原料,在氢氧化钠水-乙醇溶液溶液中合成了 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯,并对实验条件进行了优化,得到了一条反应条件温和、成本低、收率高的合成路线。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

Bruker Avance 400 型超导核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);ICPMS7700 型电感耦合等离子体质谱仪(深圳华普通用科技有限公司);WQF-510 型傅里叶变换红外光谱仪(北京北分瑞利分析仪器);X-4 型数字显微熔点测定仪(北京福凯科仪科技有限公司);BS224S 型电子天平(福州志华科学仪器有限公司);DF-101D 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司);SHD-D(Ⅲ)型循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司);DZF-6020 型真空干燥箱(上海申贤恒温设备厂)。

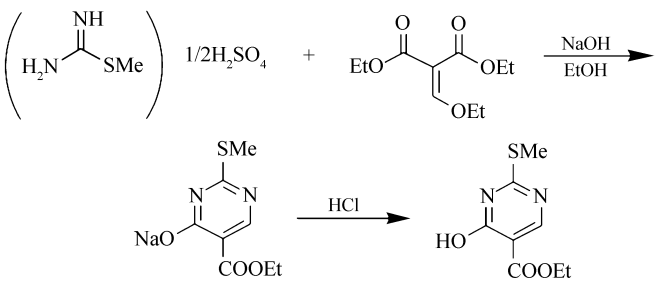
*S*-甲基异硫脲半硫酸盐($C_2H_6N_2S\cdot 1/2\ H_2SO_4$)(上海晶纯生化科技股份有限公司)、乙氧基亚甲基

2014-08-25 收稿,2014-10-30 修回,2014-12-17 接受
国家自然科学基金资助项目(21172055)
通讯联系人:杨亮茹,副教授; Tel:0371-67756718; E-mail:lryang2003@aliyun.com; 研究方向:有机合成及金属有机

丙二酸二乙酯($C_{10}H_{16}O_5$)(百灵威科技有限公司)、氢氧化钠、无水硫酸钠、无水乙醇、乙酸乙酯等均为分析纯试剂。

### 1.2　化合物的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入一定量的 *S*-甲基异硫脲半硫酸盐,乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯,无水乙醇作溶剂,将一定量的氢氧化钠溶于蒸馏水中,缓慢滴加,30 min 滴加完毕,在一定温度下继续搅拌,反应结束后,用稀盐酸调节 pH 值 2 ~ 3,过滤,滤饼用冰水淋洗;滤液用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,旋蒸除去溶剂后得粗品,用乙酸乙酯重结晶,合并滤饼和晶体真空干燥 48 h,得白色固体。mp 134 ~ 136 ℃;$^1$H NMR(400 MHz,DMSO-$d_6$),$\delta$:8.44(s,1H),4.21(q,$J$ = 7.08 Hz,2H),2.54(s,3H),1.26(t,$J$ = 7.08 Hz,3H);ESI-MS $m/z$:[M + H]$^+$ 215.00;IR(KBr),$\sigma$/cm$^{-1}$:3431,2902,2806,1739,1697,1527,1171;与文献[6]结果相符。




Scheme 1　Synthetic route of 4-hydroxyl-2-(methylsulfanyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester

## 2　结果与讨论

### 2.1　实验条件的优化

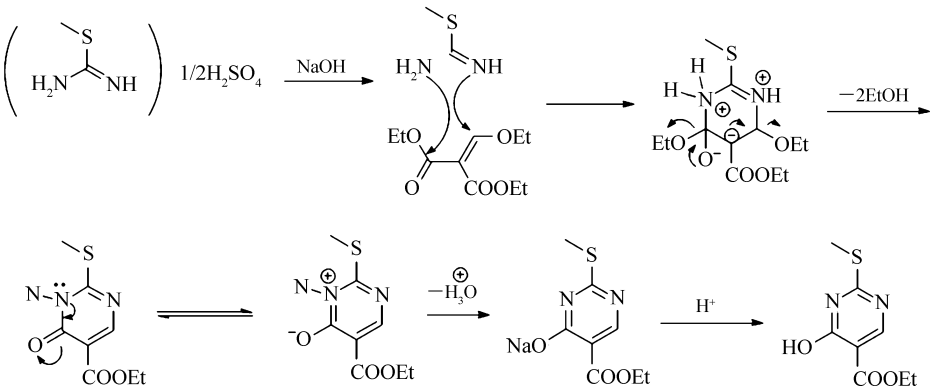
反应条件对产物的影响结果如表 1 所示,*S*-甲基异硫脲半硫酸盐与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯的投料比增大产率提高,当 $n(C_2H_6N_2S\cdot1/2H_2SO_4):n(C_{10}H_{16}O_5)$ = 1.2∶1 时,产率达到 81.0%,再增加 *S*-甲基异硫脲半硫酸盐的量对产率没有明显影响。随着 NaOH 用量的增加,产物的产率先增加后减小,当 $n(NaOH):n(C_{10}H_{16}O_5)$ = 1.8∶1 时,产率最高。随着反应温度的升高,产物产率先增加后趋于平缓,在 20 ~ 25 ℃时可得到较高的收率。随着反应时间的延长,产物的产率先逐渐增大后趋于平缓。当反应时间在 6 h 时产物产率 81.1%,再延长反应时间对产物产率影响不大。

**表 1　实验条件的优化**

**Table 1　Optimization of experimental conditions**

| Entry | $n(C_2H_6N_2S\cdot1/2\ H_2SO_4)/n(C_{10}H_{16}O_5)$ | Yield/% | $n(NaOH)/n(C_{10}H_{16}O_5)$ | Yield/% | Temperature/℃ | Yield/% | Time/h | Yield/% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.9 | 63.5 | 1.4 | 58.3 | 10 | 62.5 | 2 | 54.5 |
| 2 | 1.0 | 72.2 | 1.6 | 67.1 | 15 | 71.1 | 4 | 70.1 |
| 3 | 1.1 | 77.3 | 1.8 | 80.3 | 20 | 79.5 | 6 | 81.1 |
| 4 | 1.2 | 81.0 | 2.0 | 71.4 | 25 | 80.1 | 8 | 81.3 |
| 5 | 1.3 | 80.9 | 2.2 | 65.5 | 30 | 80.6 | 10 | 81.3 |

该反应是一个由氮原子进攻引起的亲核加成-消除反应,反应机理见 Scheme 2。反应需要在碱性条件下进行,在反应体系中加入 NaOH 水溶液,中和了 *S*-甲基异硫脲半硫酸盐,使氮原子上电子云密度升高,亲核反应速度加快。碱性过强可能导致产物中乙酯基的水解,在试验条件下,并没有观察到酯的水解,这可能与反应温度较低有关。反应介质的碱性是使 *S*-甲基异硫脲去硫酸呈游离态,所以该反应介质可由文献的 NaOEt 改为 NaOH 水溶液。通过实验,确定了 NaOH 用量和反应温度对产率的影响,为使反应更加经济适用,考察了反应时间和投料比对产率的影响。试验表明,当 $n(C_{10}H_{16}O_5):n(C_2H_6N_2S\cdot1/2H_2SO_4):n(NaOH)$ = 1∶1.2∶1.8 时,室温下反应 6 h,反应产率可达 81.1%。



Scheme 2 Reaction mechanism of 4-hydroxyl-2-(methylsulfanyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester

### 2.2 放大试验

在较优条件下,在 20 L 玻璃反应釜中做放大 500 倍试验:在反应釜中加入乙醇做溶剂,搅拌下加入 1000 g 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯,756 g *S*-甲基异硫脲半硫酸盐,将氢氧化钠 333 g 溶于 3000 mL 水,冷至室温,用蠕动泵将氢氧化钠水溶液打入反应釜,反应釜夹套用自来水降温。产物用布氏漏斗抽滤,真空烘箱干燥。3 次试验收率分别为 81%、80.3% 和 79.5%,证实了该工艺的放大可行性。

## 3 结 论

以 *S*-甲基异硫脲半硫酸盐与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯为原料,在 NaOH-$H_2O$-EtOH 体系中合成了 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯。考察了投料比、反应时间、反应温度等条件对反应的影响,发现 $n(C_2H_6N_2S\cdot 1/2H_2SO_4):n(C_{10}H_{16}O_5):n(NaOH)=1.2:1:1.8$,室温下搅拌反应 6 h 后,得 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸乙酯,产率为 81.1%,放大试验证实了该合成路线的可行性。

## 参 考 文 献


[1] YUAN Dan, RONG Rubin, YU Zongyuan. Research Progress of Pyrimidine Analogues[J]. *Chem Bioeng*, 2008, **25**(6): 13-17(in Chinese).
袁丹,容如滨,喻宗沅. 嘧啶类化合物的研究进展[J]. 化学与生物工程,2008,**25**(6):13-17.

[2] Suryawanshi V D, Anbhule P V, Gore A H, *et al*. A Spectral Deciphering the Perturbation of Model Transporter Protein (HSA) by Antibacterial Pyrimidine Derivative: Pharmacokinetic and Biophysical Insights[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2013, **118**: 1-8.

[3] Hortua Triana M A, Huynh M H, Garavito M F, *et al*. Biochemical and Molecular Characterization of the Pyrimidine Biosynthetic Enzyme Dihydroorotate Dehydrogenase from Toxoplasma Gondii[J]. *Mol Biochem Parasit*, 2012, **184**(2): 71-81.

[4] Tian Y, Du D, Rai D, *et al*. Fused Heterocyclic Compounds Bearing Bridgehead Nitrogen as Potent HIV-1 NNRTIs. Part 1: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 5,7-Disubstituted Pyrazolo [1,5-α] pyrimidine Derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, **22**(7): 2052-2059.

[5] LUO Xingxi, CHEN Tao. Development of New Anticancer Drug on Fluorouraci l[J]. *Lingnan Mod Clin Surg*, 2005, **4**(4): 299-300(in Chinese).
罗兴喜,陈涛. 氟尿嘧啶类抗癌药物新发展[J]. 岭南现代临床外科,2005,**4**(4):299-300.

[6] Cho H, Nishimura Y, Yasui Y, *et al*. Synthesis of 4-Unsubstituted Dihydropyrimidines. Nucleophilic Substitution at Position-2 of Dihydropyrimidines[J]. *Tetrahedron*, 2011, **67**(14): 2661-2669.

[7] ZHANG Yan, XU Xiangsheng. Synthesis of 2-Methylthio-4-hydroxyl-5-pyrimidine Methyl Formate[J]. *Chem Prod Technol*, 2011, **18**(5): 22-23(in Chinese).
张彦,许响生. 2-甲硫基-4-羟基-5-嘧啶甲酸甲酯的合成[J]. 化工生产与技术,2011,**18**(5):22-23.

[8] Bredereck H, Effenberger F, Schweizer E H. Synthesen in der heterocyclischen Reihe, I. Neue Synthesen 5-Monosubstituierter Pyrimidine[J]. *Chem Ber*, 1962, **95**(3): 803-809.

# Process Optimization of 4-Hydroxyl-2-(methylsulfanyl)-pyrimidine-5-carboxylic Acid Ethyl Ester Synthesis

WANG Haitao, WANG Hongyan, YANG Liangru*, MAO Pu, QU Lingbo
(*School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou* 450000, *China*)

**Abstract** 4-Hydroxyl-2-(methylsulfanyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester was synthesized from *S*-methylisothiourea hemisulfate salt and diethyl ethoxymethylenemalonate in ethanol. The feed ratio, reaction temperature, reaction time and other factors were optimized to improve the yield. The 81.1% yield of white solid product is obtained when the sodium hydroxide solution is dropwisely added into the reaction mixture in a molar ration of $n(C_2H_6N_2S\cdot 1/2H_2SO_4):n(C_{10}H_{16}O_5):n(NaOH)=1.2:1:1.8$ under stirring at room temperature for 6 h then with acid treatment. Its structure was characterized by melting point, $^1$H NMR, ESI-MS and FT-IR.

**Keywords** hydroxyl-(methylsulfanyl)-pyrimidine-carboxylic acid ethyl ester; optimization; pyrimidine derivatives

## 关于举办《第十五届国际电分析化学会议》的通知

《第十五届国际电分析化学会议》经中国科学院批准,并受中国化学会委托,由中国科学院长春应用化学研究所电分析化学国家重点实验室举办。会议将于2015 年8 月13 日~16 日在长春应用化学研究所举办,特邀国际著名电分析化学家出席,会议语言为英语,欢迎参加。本次会议采取网上投稿和注册(请提交英文摘要,截止日期:2015 年5 月15 日),随后寄上录用通知,现场收费(国内来宾注册费900 元)。详细信息(电子文件格式等)请登录 http://iseac2015.csp.escience.cn。联系人:徐国宝 研究员,吉林省长春市人民大街5625 号,邮编:130022。电话/传真:0431-85262747,电子邮件:徐国宝,iseac15gbxu@ciac.ac.cn;张巍,mirandazhang@ciac.ac.cn)。

第十五届国际电分析化学会议组委会

Reveived 2014-08-25; Revised 2014-10-30; Accepted 2014-12-17
Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172055)
Corresponding author: YANG Liangru, associate professor; Tel: 0371-67756718; E-mail: lryang2003@aliyun.com; Research interests: organic synthesis and organometallic chemistry