

新苄基嘧啶类抗菌药溴莫普林的合成

林木荣, 廖联安

(厦门大学化学系, 福建 厦门 361005)

摘要: 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲醛(2)与 β -甲氧丙腈缩合得61.3%的(Z)-肉桂腈(4a), 4a经碱性催化1,3-质子转移异构化后与胍环合得65.6%的溴莫普林(1)。(1)是一种具有广谱抗菌活性的新苄基嘧啶类抗菌药。

关键词: 合成; 溴莫普林; 苄基嘧啶; Knoevenagel 缩合; 异构化

中图分类号: 0626.26

文献标识码: A

溴莫普林(brodimoprim, 1)是一种具有广谱抗菌活性的二氢叶酸还原酶选择性抑制剂, 化学名为5-[4-溴-3,5-二甲氧基苯基]甲基]-2,4-嘧啶二胺, 是甲氧苄胺嘧啶(trimethoprim, 8)分子中苯环的4位甲氧基被溴取代而形成的新苄基嘧啶类抗菌药^[1]。关于它的合成, 文献^[2]采用“吗啉-苯胺”方法, 先是芳醛与吗啉丙腈加成脱水, 于异丙醇中以苯胺盐酸盐取代, 再于乙醇中在微碱性条件下与盐酸胍缩合得目标化合物溴莫普林(1)。本文报道以4-溴-3,5-二甲氧基苯甲醛(2)和 β -甲氧丙腈为起始原料, 经Knoevenagel缩合制得Z型肉桂腈(4a), 再利用4a在碱性催化1,3-质子转移异构化后与碳酸胍环合制备溴莫普林(1), 总收率40.2%, 反应式见图1。

1 实验部分

实验所用有机试剂均经过重蒸或重结晶纯化后使用, 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲醛为自制品^[3], 无机试剂使用化学纯试剂。熔点用Yanaco MP-500型显微熔点测定仪测定(温度计未经校正), 红外光谱用Nicolet 740 FT-IR型仪器测定, ¹H-NMR用Varian公司Unity Plus 500型核磁共振波谱仪测定(内标TMS), 质谱用HP-5988A型质谱仪测定。

1.1 4-溴-3,5-二甲氧基- α -(甲氧基甲基)肉桂腈(4a)的制备

方法1: 将0.11 g(4.78 mmol)钠加入4 mL无水甲醇中, 待钠全溶后, 加入2.33 g(9.51 mmol)2、1.85 mL重蒸的 β -甲氧基丙腈及10 mL甲醇配成的溶液, 缓慢升温回流4 h。反应毕, 冷至室温, 后于冰箱中冷却过夜, 抽滤, 1.5 mL甲醇洗, 干燥后得粗品。粗品加5 mL甲醇回流10 min, 冷却, 抽滤, 干燥得4a 1.4 g, 收率47.3%。m. p. 113~114.5 °C(文献[4]为113~

收稿日期: 1999-10-13

作者简介: 林木荣(1972-), 男, 理学硕士, 现在福建省永春制药厂工作。

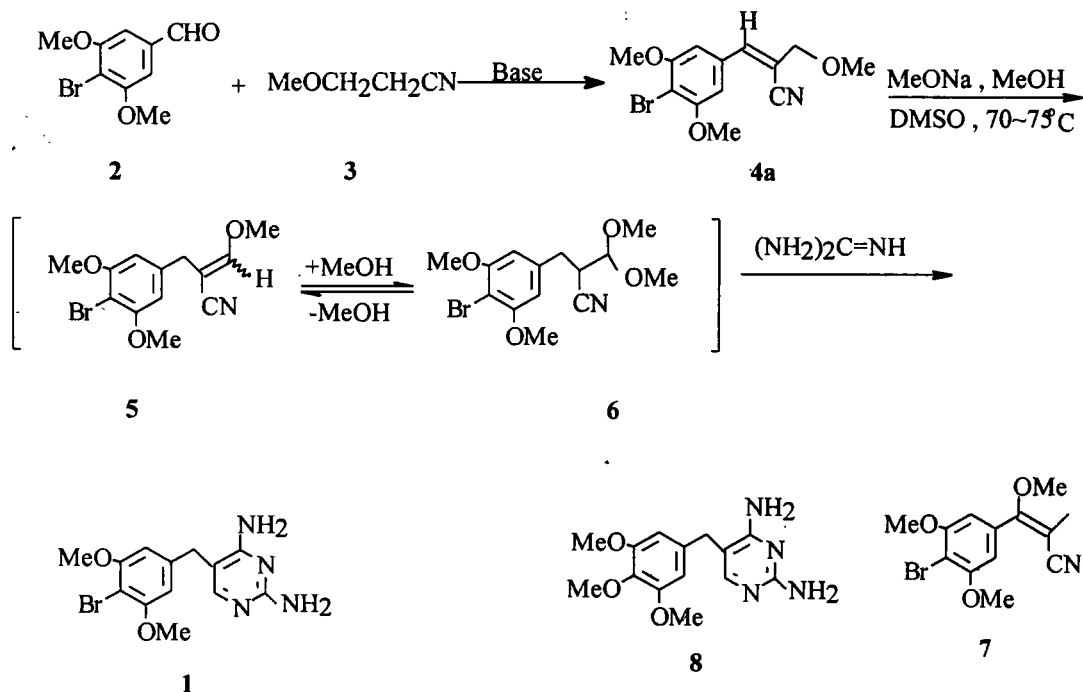


图1 溴莫普林的合成路线

Fig. 1 Synthesis method of brodimoprim

114 °C). $R_f = 0.56$ (silica gel, 4:3 PE-EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.47 (s, 3H, CH_3O), 3.94 (s, 6H, CH_3O), 4.18 (s, 2H, CH_2), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.12 (s, 1H, CH) IR (KBr, pellet) ν_{max} : 3082 (=CH), 2933 and 2831 (COCH_3), 2208 (CN), 1457, 1325, 1123 (CH_3O), 1623 (C=C), 1577 (C=C), 1194 and 1098 (COC), 1253 (COC), 1028cm^{-1} MS (EI) m/z : 311 (96, M^+), 313 (100), 296 (35), 298 (35), 280 (18), 282 (14).

方法2: 将 0.82 g (3.35 mmol) **2**、0.45 mL 丙烯腈及 0.9 mL 甲醇配成的混合液滴加入冰水浴下搅拌着的新制甲醇钠的甲醇溶液(0.54 g 甲醇钠于 1.3 mL 甲醇中), 滴加完后于 25 °C 左右搅拌 20 h. 冰水浴冷却静置 2h, 抽滤, 少许冰水及冷甲醇洗, 干燥后得粗品, 粗产物用甲醇重结晶得 **4a** (0.6 g), 收率 57.7%, 其理化常数及波谱数据如前所述.

方法3: 将 0.035 g 氢氧化钾溶于 2.3 mL 甲醇中, 在不高于 40 °C, 搅拌下滴加 1.37 mL 丙烯腈, 混合液于 40 °C 下搅拌 1 h, 在该温度下加入 2.5 g (10.2 mmol) **2**, 反应混合物于 60 °C 下搅拌反应 8 h. 冷至 30 °C, 加入 1.1 mL 甲醇, 分批加入 0.6 g 氢氧化钾. 所形成的悬浮液于 30 °C 搅拌 5 h, 冷至 20 °C, 滴加 10 mL 水, 于冰水浴中静置 1 h. 抽滤, 滤饼用甲醇(0.5 mL \times 2)洗、水(2 mL \times 3)洗. 干燥后用甲醇重结晶得 **4a** (1.95 g), 收率 61.3%. 其理化常数与波谱数据如前所述.

1.2 溴莫普林(1)的制备

将 0.13 g (5.65 mmol) 钠溶于 1.7 mL 甲醇中, N_2 保护下加入 1.56 g (5 mmol) **4a**、1

mLDMSO, 升温于 70~75 °C 搅拌反应 1 h, 加入 0.5 g (2.78 mmol) 粉状碳酸脒, 1 h 内升温至 110 °C 并伴随蒸除甲醇, 再于 110 °C 搅拌 1 h. 冷至 5 °C, 加 1.95 mL 水稀释, 于 5 °C 搅拌 1 h. 抽滤, 水 (4 mL) 洗, 冷 (5 °C) 丙酮 (2 mL × 2) 洗. 滤饼干燥后用甲醇重结晶得白色结晶 **1** (1.11 g), 收率 65.6%. m. p. 225~227 °C (文献^[2], 225~228 °C) $R_f=0.43$ (silica gel, 95:7.5:1 CHCl₃-CH₃OH-NH₄OH).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.58 (s, 2H, ArCH₂), 3.79 (s, 6H, CH₃O), 5.71 (s, 2H, NH₂), 6.12 (s, 2H, H₂N), 6.65 (s, 2H, ArH), 7.54 (s, 1H, H-C(6)) IR (KBr, pellet), ν_{\max} : 3480, 3401, 3321, 3192 (NH₂), 2926 and 2852 (-CH₂), 1639, 1596, 1456, 1124, 1243, 1045 (COC) cm⁻¹ MS (EI) m/z : 338 (26, M⁺), 340 (24), 323 (6), 325 (5), 307 (5), 309 (5.4), 185 (14), 123 (67), 81 (52), 43 (100).

1.3 E/Z 烯醇醚混合物 (5) 及缩醛 (6)

将 0.13 g (5.65 mmol) 钠溶于 1.75 mL 甲醇, N₂ 保护下加入 1.56 g (5 mmol) **4a** 及 1 mL DMSO, 反应混合物于 70~75 °C 搅拌 90 min. 冷至室温, 加 20 mL 饱和食盐水稀释, 用乙醚 (40 mL × 2) 提取. 醚液用饱和食盐水 (20 mL × 2) 洗. 无水硫酸钠干燥. 蒸除溶剂后得 1.48 g 胶状物.

7, R_f 0.72 (silica gel; Et₂O-Hexane 7.5:2); 缩醛 **6**, R_f 0.49 (silica gel; Et₂O-Hexane 7.5:2); 烯醇醚混合物 **5**, R_f 0.31 (silica gel; Et₂O-Hexane 7.5:2). 真空液相色谱 (VLC) 分离 (PE-EtOAc (9:1 7:3, V:V) 极性梯度洗脱) 得:

1) 1.19 g (69.2%) **6**, m. p. 81.5~82 °C (from CH₂Cl₂-Et₂O)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.93 (s, 2H, ArCH₂), 2.94 (m, 1H, CH), 3.46 (s, 3H, CH₃O), 3.48 (s, 3H, CH₃O), 3.84 (s, 6H, CH₃O), 4.40 (d, 1H, J = 6, CH), 6.50 (s, 2H, ArH) IR (KBr, pellet) ν_{\max} : 2241 (ν_{CN}), 1121 ($\nu_{\text{as(COC)}}$) cm⁻¹ MS (EI) m/z 343 (9, M⁺), 345 (10), 232 (29), 231 (20), 230 (28), 229 (18), 75 (100).

2) 0.15 g (9.6%) **7**, m. p. 114~117 °C (from CH₂Cl₂-Et₂O)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.96 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 3H, CH₃O), 3.93 (s, 6H, CH₃O), 6.65 (s, 2H, ArH) IR (KBr, pellet) ν_{\max} : 2210 (ν_{CN}), 1623 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1122 ($\nu_{\text{as(COC)}}$) cm⁻¹ MS (EI) m/z 311 (92, M⁺), 313 (100).

3) 0.1 g (6.5%) **5**, m. p. 170~172 °C (from CH₂Cl₂-Et₂O)

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.33 (s, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 3.89 (s, 6H, CH₃O), 6.43 (s, 2H, ArH), 6.65 (s, 1H, CH) IR (KBr, pellet) ν_{\max} : 2213 (ν_{CN}), 1644 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1121 ($\nu_{\text{as(COC)}}$) cm⁻¹ MS (EI) m/z 311 (100, M⁺), 313 (95), 298 (11), 296 (12), 282 (9), 280 (10).

2 结果与讨论

2.1 Knoevenagel 反应

对于 Knoevenagel 缩合反应, 我们尝试了三种实验方案. 一是直接由芳醛 (**2**) 与 β-甲氧丙腈在缩合剂甲醇钠碱性催化下回流搅拌反应 4 h; 二是 β-甲氧基丙腈不预先制备而是由芳醛 (**2**) 与丙烯腈、适量甲醇配成的混合液滴加入甲醇钠的甲醇溶液中, N₂ 保护下室温反应 18~20 h; 三是将缩合剂由原来的甲醇钠改用氢氧化钾溶于甲醇中反应制得甲醇钾, 控制 T < 40 °C

滴加丙烯腈并于 40 °C 左右搅拌反应 1 h 以制得 β -甲氧丙腈, 然后再与芳醛(2)在弱碱性条件下发生加成反应, 随后降温, 加碱脱水制得肉桂腈(4a). 本反应的主要副反应乃芳醛(2)在强碱作用下发生 Cannizzaro 反应, 因此反应体系碱性强弱的控制对反应结果的影响至关重要. 文献^[5]报道该 Knoevenagel 缩合将得到肉桂腈及烯炔异构化了的苄基衍生物, 然而我们经调整芳醛与 β -甲氧丙腈的克当量比(1 : 2), 提高反应的选择性, 只得 Z 型的肉桂腈(4a), 这可从产物的 ¹H NMR 来证实. 其 ¹H NMR 谱图数据表征 -CH= 中的 H 为 $\delta=7.12$ ppm.

烯氢的化学位移可用如下公式近似计算:

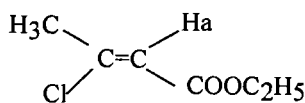
$$\delta_{C=C-H} = 5.28 + Z_{gem} + Z_{cis} + Z_{trans}$$

$$\delta_{4(E)} = 5.28 + 1.35 + 0.78(cis) - 0.07(trans) = 7.34 \text{ ppm}$$

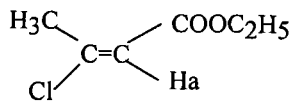
$$\delta_{4(Z)} = 5.28 + 1.35 + 0.58(trans) - 0.02(cis) = 7.19 \text{ ppm}$$

$$\delta_{11(E)} = 5.28 + 1.18 + 0.78(cis) + (-0.29) = 6.95 \text{ ppm}$$

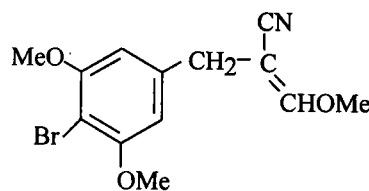
$$\delta_{11(Z)} = 5.28 + 1.18 + 0.58(trans) + (-0.26) = 6.78 \text{ ppm}$$



9



10



11

从计算结果知应为 Z 型 4. 另外, 据文献^[6]报道, 可用核 Overhauser 效应 (NOE) 来判断烯键 Z. E 构型. 例如, 当照射 CH₃ 信号时, 9 的 Ha 质子的信号面积要增加 16%, 而 10 的 Ha 质子的信号面积不变. 因此, 我们照射 4 中的 CH₂ (δ 4.18), 发现 -CH= (δ 7.12) 信号面积增益 10%, 这也证实了所得产物应为 Z 型 4.

2.2 环合

环合阶段乃肉桂腈(4a)与甲醇在甲醇钠碱性催化下发生 1,3-质子转移异构化及亲核加成反应后再与胍缩合脱去甲醇环合而得目标分子 Brodimoprim(1). 实验表明, 由 4a 与胍环合形成嘧啶环, 4a 预先转化为烯醇醚是必要的, 因该转变去除了双键与苯环的共轭, 通过碱性催化 1,3-质子转移异构化实现了该转变. 最初选择胍作为碱, 因为这样也必然形成嘧啶环. 然而, 尝试了许多反应条件以寻求 4a 与胍的环合, 却得到大量树脂状物质而只得非常有限的目标物 1, 其结果与文献^[5]报道相符. 后来发现甲醇钠特别是当反应于非质子极性溶剂 DMSO 中进行时可较容易实现 4a 的 1,3- σ 迁移异构化. 这样, 肉桂腈 4a 于 DMSO 中用甲醇钠的甲醇溶液碱性催化, 升温加热至 70~75 °C 反应所得的混合物, 经柱层析分离知: 烯醇醚 E/Z 混合物 5(7%), 缩醛 6(82.6%) 及 7(10.4%). 该混合物与胍环合得目标物 1, 收率 65.6%.

同时, 我们还初步确定了肉桂腈(4a)碱性催化 1,3- σ 迁移异构化所得的混合物的各种化合物组成. 用 TLC (silica gel; Et₂O-Hexane 7.5:2) 可观察到三点: $R_{f1}=0.72$, $R_{f2}=0.49$, $R_{f3}=0.31$. 经柱层析分离后用 ¹H NMR、IR 和 MS 谱图表征, 主要特征分析如下:

1) $R_{f1}=0.72$. ¹H NMR 中 δ 1.96 单峰(3H)为 CH₃-C=C 的甲基质子信号. IR 中 1623 cm⁻¹ (s) 为 ν (C=C) 吸收带, ν (C=C) 吸收带一般都较弱, 但 1623 cm⁻¹ 的吸收带是强吸收带, 这表

示可能有 C=C-OR 或共轭系; 2210 cm^{-1} 为 $\nu(\text{CN})$ 的吸收带. MS 表明 M^+ 为 311 和 $M+2$ 为 313, 说明该化合物是肉桂腈(4a)异构化而得. 这样 $R_{11}=0.72$ 的化合物可初步确定为 7, 但还无法确定其立体化学.

2) $R_{12}=0.49$. 其 IR 在 1600~2000 cm^{-1} 无吸收带, 可认为无链烯键存在. 2241 cm^{-1} 为 $\nu(\text{CN})$ 吸收带. $^1\text{H NMR}$ 中除 $\delta 3.84$ 单峰(6H)为 $\text{Ar}(\text{OCH}_3)_2$ 的甲基质子信号外, 还有 $\delta 3.46$ (3H) 和 $\delta 3.48$ (3H) 两组峰亦为 CH_3O 的甲基质子信号; $\delta 4.40$ 二重峰(1H, $J=6\text{Hz}$) 为 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-CH-CH}$ 中邻接 O 的 CH 的质子信号. MS 表明 M^+ 为 343, $M+2$ 为 345. 这样, $R_{12}=0.49$ 可认为是肉桂腈(4a)经 1,3- σ 迁移后与甲醇加成的结果, 从而其结构式可确定为 6.

3) $R_{13}=0.31$. IR 中 2213 cm^{-1} 为 $\nu(\text{CN})$ 吸收带, 1644 cm^{-1} 为 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 吸收带, 如(1)所述可认为该化合物中有 C=C-OR 或共轭系. $^1\text{H NMR}$ 中 $\delta 6.65$ 单峰(1H)为烯氢质子信号, $\delta 3.89$ (6H) 为 ArOCH_3 的甲基质子信号, $\delta 3.84$ (3H) 为 CH_3O 的甲基质子信号, $\delta 3.33$ (2H) 为 CH_2 的质子信号. MS 中 M^+ 为 311, $M+2$ 为 313 表明该化合物为肉桂腈(4a)的异构体. 根据上述分析, 可初步确定 $R_{13}=0.31$ 的化合物为肉桂腈(4a)1,3- σ 迁移所得的化合物 5.

波谱测定由厦门大学核磁共振实验室和固体表面物理化学国家重点实验室及南开大学元素有机所协助完成, 特此致谢!

参考文献:

- [1] 林木荣, 廖联安. 新苄基嘧啶类抗菌药溴莫普林[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(5): 345.
- [2] Kompis I, Wick A. Synthese von 4-halo-gensubstituierten analogen von trimethoprim[J]. Helv. Chim Acta, 1977, 60(8): 3 025.
- [3] Cannon JR, Cresp TM, Metcalf BW, et al. The bromination of some derivatives of resorcinol[J]. J. Chem. Soc(C), 1971, 20: 3495.
- [4] Hoffer M, Kompis I. Neue benzylpyrimidine[P]. Ger. Pat: 2452889, 1975.
- [5] Stenbuck P, Baltzly R, Hood HM. A new synthesis of 5-benzylpyrimidines[J]. J. Org. Chem., 1963, 28: 1983.
- [6] 洪山海. 光谱解析法在有机化学中的应用[M]. 北京: 科学出版社, 1980: 201.

Studies on the Synthesis of Brodimoprim, a New Antibacterial Benzylpyrimidine

LIN Mu-rong, LIAO Lian-an

(Dept. of Chem., Xiamen Univ., Xiamen 361005, China)

Abstract: Synthesis of Brodimoprim was studied and the products was characterized by using NMR method. The results indicated that: The reaction of 4-bromo-3,5-dimethoxybenzaldehyde (2) with β -methoxy-propanenitrile can give Z-cinnamonitrile (4a) with a yield of 61.3%; the synthesis of (1) was accomplished by base-promoted condensation of 4a with guanidine (65.6%). (1) is a new antibacterial benzylpyrimidine with a broad spectrum of antimicrobial activities.

Key words: synthesis; brodimoprim; benzylpyrimidine; knoevenagel condensation; isomerization