

2-(取代苯氧基)-5-羟基嘧啶类化合物的制备方法研究

魏海洋^{1,2}, 刘娜¹, 周有骏¹, 吕加国¹, 朱驹¹ (1. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433; 2. 上海信旗医药科技有限公司, 上海 200232)

[摘要] 目的 探索 2-取代苯氧基-5-苯甲氧基嘧啶、2-取代苯氧基-5-羟基嘧啶类化合物的制备方法。方法 以 2-氯-5-羟基嘧啶为起始原料, 经溴苄羟基保护、威廉森醚合成法、脱苄基保护等多步反应制得目标化合物。结果 采用该合成路线制得 13 个未见文献报道的取代苯氧基嘧啶类化合物。结论 本研究提出了一条操作简便、条件温和的全新苯氧基嘧啶类化合物合成方法。

[关键词] 2-取代苯氧基-5-苯甲氧基嘧啶; 2-取代苯氧基-5-羟基嘧啶; 合成

[中图分类号] R914.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0446-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.013

Synthesis of 2-substitudephenoxy-5-benzyloxypyrimidines compounds

WEI Hai-yang^{1,2}, LIU Na¹, ZHOU You-jun¹, LV Jia-guo¹, ZHU Ju¹ (1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Sinch Pharmaceuticals Tech. Co., Ltd, Shanghai 200232, China)

[Abstract] **Objective** To prepare 2-substitudephenoxy-5-benzyloxypyrimidines and 2-substitudephenoxy-5-hydroxypyrimidines which had not been reported. **Methods** The target compounds were prepared from 2-chlorine-5-hydroxypyrimidine through hydroxy protection, Williamsom reaction and reduction of benzyl group. **Results** The synthetic process provided a simple, easy diposal procedure and high overall yield. Fourteen new phenoxy pyrimidines compounds were prepared. **Conclusions** It was a new synthetic method which was easy to operate with moderate reaction conditions.

[Key words] 2-substitudephenoxy-5-benzyloxypyrimidines; 2-substitudephenoxy-5-hydroxypyrimidines; synthesis

2-(取代苯氧基)-5-羟基嘧啶类化合物是一类重要的医药和化工中间体, 广泛应用于抗真菌^[1]等有机化学和药物化学领域。2-取代苯氧基-5-苯甲氧基嘧啶、2-取代苯氧基-5-羟基嘧啶是本课题组设计的新型抗真菌化合物的关键中间体, 由于此类化合物价格昂贵, 且未见有其合成报道的相关文献, 因此, 研究提出对 2-取代苯氧基-5-苯甲氧基嘧啶、2-取代苯氧基-5-羟基嘧啶的制备方法进行研究, 对于合成含有取代苯氧基-5-苯甲氧基嘧啶、2-取代苯氧基-5-羟基嘧啶片段的化合物具有重要的指导意义。本研究报道二类取代苯氧基嘧啶类化合物的合成方法。合成路线如图 1 所示。

以 2-氯-5-羟基嘧啶为起始原料, 经溴苄羟基保护、威廉森醚合成法得到 2-取代苯氧基-5-苯甲氧基嘧啶类化合物, 再经脱苄基保护, 得到 5-羟基-2-取代苯氧基嘧啶类化合物。

1 实验部分

无水碳酸钾、N,N-二甲基甲酰胺、溴化苄、乙酸乙酯、甲醇、均为分析纯。Bruker DPX 400 型核磁共振仪, 烘箱 (DHG 9123A), 日立 270-50 型红外分光光度仪, 上海精科 SGW-4 熔点测定仪。

1.1 2-氯-5-(苯甲氧基)嘧啶的合成 称取 5 g (38.3 mmol) 2-氯-5-羟基嘧啶溶于 75 ml DMF 中, 加入 6.34 g (46.0 mmol) 无水碳酸钾, 室温下滴加入 7.2 g (42.1 mmol) 溴化苄, 滴加完室温反应 2 h, 反应完全后, 反应液倾入 200 ml 水中, 200 ml 乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用饱和氯化钠洗涤, 浓缩, 残留物经柱层析纯化得白色固体 7.3 g。收率: 86%, mp: 78 ~ 80°C (文献^[5]: 76 ~ 80°C)。

1.2 2-(4-甲酸甲酯苯氧基)-5-苯甲氧基嘧啶(1c)的合成 称取 0.6 g (2.72 mmol) 2-氯-5-(苯甲氧基)嘧啶溶于 15 ml DMF 中, 加入 0.83 g (5.44 mmol) 4-羟基苯甲酸甲酯和 0.83 g (6 mmol) 碳酸钾, 0.01 g 碘化钾, 加热至 130 °C, 反应 10 h, 反应完全后, 冷却至室温, 反应液倒入 45 ml 冰水中, 加入 30 ml 乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用饱和氯化钠洗涤, 浓缩, 残留物经

[基金项目] 国家自然科学基金(20972187)。

[作者简介] 魏海洋 (1986-), 男, 硕士研究生。Tel: 13585638064, E-mail: weihaiyang@sinch.com.cn.

[作者简介] 周有骏。Tel: (021) 81871231, E-mail: zhouyoujun2006@yahoo.com.cn.

柱层析纯化得白色固体 0.7 g, 收率 77%。1a, 1b, 1d, 1e, 1f, 1g 的合成方法与此类似。

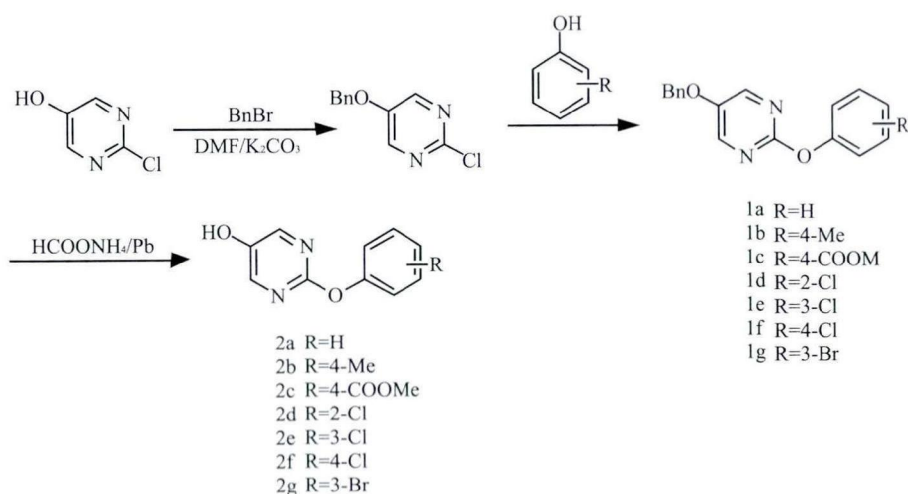


图 1 2-取代苯氧基-5-羟基嘧啶的合成路线

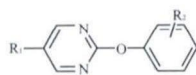
1.3 2-(4-甲酸甲酯苯氧基)-5-羟基嘧啶(2c)的合成 称取 2-(4-甲酸甲酯苯氧基)-5-苯甲氧基嘧啶 0.7 g (2.08 mmol) 溶于 10 ml 甲醇中, 加入 0.07 g 10% 钯碳, 加入 0.4 g (6.24 mmol) 甲酸铵, 加热回流 2 h, 反应完全后, 过滤, 浓缩反应液, 冷却至室温, 加入 5 ml 乙酸乙酯搅拌 15 min 后过滤得白色固体 0.48 g。收率: 94%。2a, 2b, 2d, 2e, 2f, 2g 的合成方

法与此类似。

2 结果与讨论

共合成了 14 个目标化合物, 除 2a 以外, 其余 13 个化合物均未见文献报道。所有新化合物的结构均经 $^1\text{H-NMR}$ 确证(表 1)。

表 1 目标化合物的熔点及 NMR $^1\text{H-NMR}$ 数据



化合物	R ₁	R ₂	收率 (%)	熔点(°C)	$^1\text{H-NMR}$
1a	OBn	H	86	88~90	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.18 (s, 2H, CH-N), 7.45~7.32 (m, 5H, Ph), 7.34~7.20 (m, 2H, Ar), 7.13~6.91 (m, 3H, ArH), 5.13 (s, 2H, CH ₂)
1b	OBn	4-Me	89	88~90	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.19 (s, 2H, CH-N), 7.51~7.38 (m, 5H, Ph), 7.06? (d, J=7.6 Hz, 2H, ArH), 7.03~7.01 (d, J=8.5, 2H, ArH), 5.12 (s, 2H, CH ₂), 2.26 (s, 3H, Me)
1c	OBn	4-COOMe	87	96~98	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.19 (s, 2H, CH-N), 8.10 (d, J=8.7, 2H, ArH), 7.45~7.34 (m, 5H, Ph), 7.23 (d, J=8.7, 2H, ArH), 5.12 (s, 2H, CH ₂), 3.92 (s, 3H, COOMe)
1d	OBn	2-Cl	94	89~91	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.18 (s, 2H, CH-N), 7.52~7.36 (m, 4H, Ph), 7.36~7.22 (m, 3H, Ar), 7.13~6.86 (m, 2H, ArH), 5.15 (s, 2H, CH ₂)
1e	OBn	3-Cl	88	83~85	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.18 (s, 2H, CH-N), 7.48~7.36 (m, 5H, Ph), 7.31~7.20 (m, 3H, Ar), 6.92~6.90 (d, J=8.2, 1H, ArH), 5.20 (s, 2H, CH ₂)
1f	OBn	4-Cl	88	85~87	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.16 (s, 2H, CH-N), 7.49~7.37 (m, 5H, Ph), 7.36~7.27 (m, 4H, Ar), 5.18 (s, 2H, CH ₂)
1g	OBn	3-Br	83	97~98	NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.17 (s, 2H, CH-N), 7.54~7.39 (m, 4H, Ph), 7.38~7.23 (m, 3H, Ar), 7.12~6.84 (m, 2H, ArH), 5.17 (s, 2H, CH ₂)
2a	OH	H	92	186~188	NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.29 (s, 1H, OH) δ : 8.24 (s, 2H, CH-N), 7.52~7.45 (m, 2H, ArH), 7.31~7.29 (d, J=8.2, 1H, ArH), 7.24~7.18 (m, 2H, ArH)

氧化的作用。然而,本研究为单中心研究,未探讨相关机制,尚存不足。

【参考文献】

[1] 黄顺玲,戴水奇,张雪红,等. 湖南省酒精性肝病流行病学调查概况[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(3): 426.
[2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(1): 167.
[3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第1辑)[S]. 1993: 57.

[4] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2010, 51(4): 307.
[5] 应景妮. 五酯片治疗轻度药物性肝损害效果观察[J]. 中国乡村医药, 2012, 19(12): 50.
[6] 肖刚,熊富良,张良,等. 高效液相色谱法测定五酯分散片中五味子酯甲含量[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(10): 1485.
[7] 殷晓轩,尹常健. 酒肝宁煎剂对酒精性肝损伤大鼠 CYP2E1 及白介素6、肿瘤坏死因子- α 含量的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(4): 305.

[收稿日期]2013-01-07

[修回日期]2013-05-30

(上接第447页)

(续表1)

化合物	R ₁	R ₂	收率(%)	熔点(°C)	¹ H-NMR
2b	OH	4-Me	95	171~173	(400 MHz, DMSO) δ : 10.30 (s, 1H, OH), 8.22 (s, 2H, CH-N), 7.46~7.43 (d, J = 9.2, 2H, ArH), 7.28~7.26 (d, J = 8, 2H, ArH), 2.26 (s, 3H, Me)
2c	OH	4-COOMe	94	185~188	(400 MHz, DMSO) δ : 10.30 (s, 1H, OH), 8.23 (s, 2H, CH-N), 8.01~7.99 (d, J = 8.8, 2H, ArH), 7.27~7.24 (d, J = 8, 2H, ArH), 3.86 (s, 3H, COOMe).
2d	OH	2-Cl	94	149~150	NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.32 (s, 1H, OH) δ = 8.24 (s, 2H, CH-N), 7.47~7.45 (dd, 1H, J = 7.9, 1.2, ArH), 7.34~7.29 (m, 1H, ArH), 7.24~7.18 (m, 2H, ArH).
2e	OH	3-Cl	93	144~145	(400 MHz, DMSO) δ : 10.28 (s, 1H, OH), 8.21 (s, 2H, CH-N), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.38~7.15 (m, 3H, ArH),
2f	OH	4-Cl	94	153~155	(400 MHz, DMSO) δ : 10.31 (s, 1H, OH), 8.24 (s, 2H, CH-N), 7.46~7.7.32 (m, 4H, ArH)
2g	OH	3-Br	93	189~191	NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.30 (s, 1H, OH) δ = 8.26 (s, 2H, CH-N), 7.46~7.43 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2, ArH), 7.36~7.26 (m, 1H, ArH), 7.26~7.19 (m, 2H, ArH).

对2-氯-5-羟基嘧啶进行苄基保护时,溴苄的摩尔量由文献^[2]的2当量改进为1.1当量,降低了成本;反应温度由90~100°C改进为室温下进行,使操作更简便,收率达到86%,与文献(89%)相当。

合成2-(4-甲酸甲酯苯氧基)-5-羟基嘧啶的过程中,130°C反应10h后,但仍较多量原料不能完全反应,可能由于氯的活性不好,后加入催化量的碘化钾,反应进行较完全,收率明显提高,可达82%~94%。

文献脱苄基保护过程中,常用钨碳加氢方法^[3,4],但此方法需在一定压力下进行,且高压下易造成卤素被脱去,笔者采用钨碳在甲酸铵条件下加热反应3h即可,反应时间由8h缩短为3h,无需压力,不需要使用氢气,且未对卤素产生影响。

本研究提出了一条全新的取代苯氧基嘧啶类化合物制备方法,并合成了13个未见文献报道的取代苯氧基嘧啶类化合物。该合成方法操作简单,条件温和,适用性广。本研究提出的制备工艺对开展同

类合成工作具有一定的指导意义。

【参考文献】

[1] Zoller G, Schmoll D, Mueller M, et al. Heterocyclic compounds, processes for their preparation, medicaments comprising these compounds, and the use thereof [P]. WO, 2010003624, 2010-01-14.
[2] Okada H, Koyanagi T, Yamada N, et al. Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides (1R*, 2S*, 3R*, 4S*)-N-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl] butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (Tandospirone) and related compounds [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39: 1308.
[3] Susheel JN, Mukund J, Johan B, et al. A simple Cu-catalyzed coupling approach to substituted 3-Pyridinol and 5-Pyrimidinol antioxidants [J]. J Org Chem, 2008, 73(23): 9326.
[4] Chapman D, Gabos B, Munck RM, et al. Preparation of hydantoin derivatives for use as MMP inhibitors [P]. WO, 2008065393, 2008-06-05.

[收稿日期]2012-10-24

[修回日期]2013-04-25