

抗菌增效剂甲黎嘧胺的合成方法

安佩东 李安良 王瑜琴 (北京医科大学药学院, 北京 100083)

甲黎嘧胺, (Ormetoprim, OMP, I), 化学名*2,4-二氨基-5-(2'-甲基-4',5'-二甲氧苄基)-嘧啶, 是TMP的类似物。其对二氢叶酸还原酶具有较强的抑制活性, 显示较强的抗菌作用, 对原虫的抑制作用尤为明显⁽¹⁾。OMP也可显著增强磺胺药物的抗菌活性, 其复方制剂对耐药菌有很强的抑制作用⁽²⁾。OMP通常与磺胺二甲氧嘧啶(Sulfadimothxine)配伍, 用于治疗家畜的细菌感染, 为常用的兽用抗球虫药⁽³⁾。OMP比TMP更容易通过血脑屏障, 在脑内的含量明显高于TMP, 因此, 如将OMP用于脑部感染, 其效果可能优于TMP⁽⁴⁾。

国外对OMP的合成进行了许多研究, 现将已见报道的有关合成路线及关键中间体的合成综述如下。

1 以6-甲基藜芦醛为中间体的合成路线

OMP的合成最初是以6-甲基藜芦醛(Ⅰ)与3-甲氧丙腈(Ⅱ)缩合, 生成的2-甲基-4,5-二甲氧基-5-(2'-甲氧甲基)-肉桂腈(Ⅲ)与胍(V)环合而得⁽⁵⁾。该合成路线的各步操作较为简单, 但最后与胍环合的收率低于40%, 且副产物不易分离, 对产品的纯度影响较大。

(Ⅰ)→(Ⅲ)→(Ⅳ)→(Ⅰ)的路线, (Ⅲ)在过量甲醇钠的存在下转变成缩醛(Ⅳ), 再与胍进行环合可抑制副反应的发生, 产率明显提高。最近文献报道其收率可达70%以上⁽⁶⁾。该方法收率较好, 操作简单, 生产的实用性较强。国内的TMP生产即采用类似的合成路线。

与此相似的是(Ⅰ)+(Ⅳ)→(Ⅳ)→(Ⅰ)的路线⁽⁷⁾, 所用的原料较上法复杂。

(Ⅰ)还可与β-苯胺基丙腈(Ⅴ)缩合得(Ⅵ), 再与胍盐(V)环合而生成(Ⅰ)⁽⁸⁾。该法优点在于所得OMP的纯度及产率较高。

(合成路线图略抄)(图1)

2 以3,4-二甲氧基甲苯为中间体的合成路线

先将3-甲氧丙腈(Ⅱ)与甲酸甲酯缩合, 再用硫酸二甲酯进行甲基化, 生成的2-(甲氧甲基)-3-甲氧基丙烯腈(X)和少量(Ⅲ), 在Lewis酸(BF₃·OEt₂, P-TSA, AlCl₃, SnCl₄等)催化下, 与3,4-二甲氧基甲苯(Ⅶ)反应生成E/Z烯醚混合物(Ⅷ)及少量的缩醛(Ⅳ), 与胍缩合即得OMP。以3,4-二甲氧基甲苯计算, 产率75~85%⁽⁶⁾。该路线原料易得, 收率较高。但第一步反应甲氧丙腈与甲酸甲酯

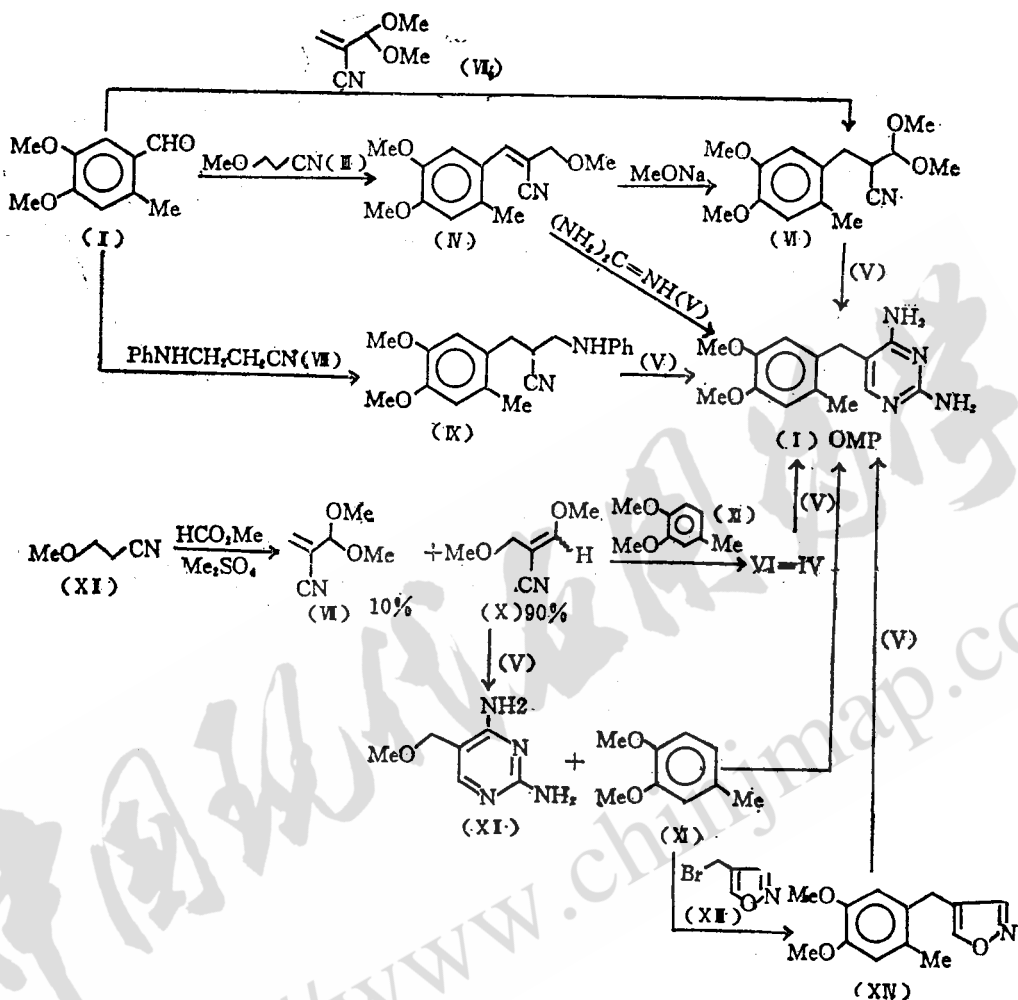


图 1

的缩合需要50大气压的一氧化碳,对设备要求较高。

另一条类似路线是用甲氧丙腈与甲酸甲酯缩合,生成的(X)与胍缩合得2,4-二氨基-5-甲氧基嘧啶(XI),再与3,4-二甲氧基甲苯(II)缩合生成OMP⁽⁹⁾。此路线收率偏低。

(II)还可与4-溴甲基异恶唑(III)反应得(XIV),后者与碳酸胍环合得OMP⁽¹⁰⁾。该方法步骤较短,操作简单,但原料不易得,第一步反应收率偏低。

3 其它路线

除上述用6-甲基藜芦醛或3,4-二甲氧基甲苯为

起始原料,还可从2-甲基-4,5-二甲氧基氯苄(XV)出发,和氰乙酸乙酯(XVI)缩合,然后与胍环合,经氯化,脱氯合成OMP⁽¹¹⁾。该路线各步收率均较高,总收率达60%以上,也是合成OMP的较好路线。

(图2)

另一条路线是3-甲酰基-2-(2'-甲基-4',5'-二甲氧苄基)-乙腈(XX)与原甲酸三乙酯反应合成OMP⁽¹²⁾。

(图3)

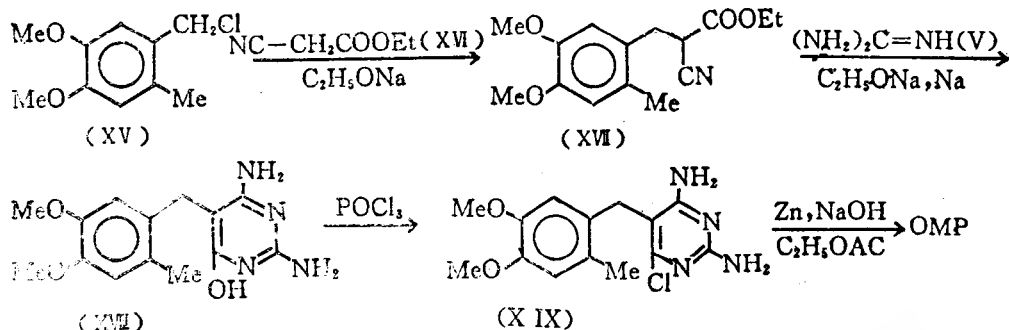


图 2

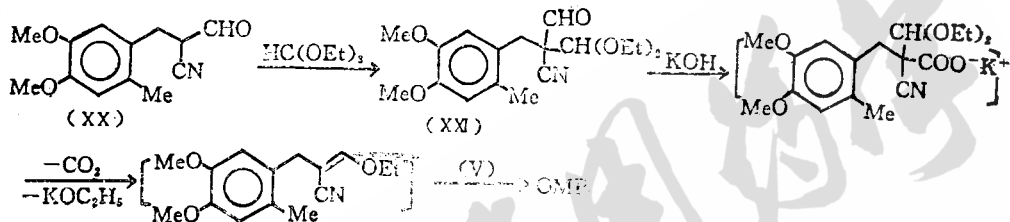


图 3

该法所用原料复杂，合成收率亦不高，故实用价值不大。

4 关键中间体 I 和 II 的合成

I 和 II 的合成如以下路线图解所示

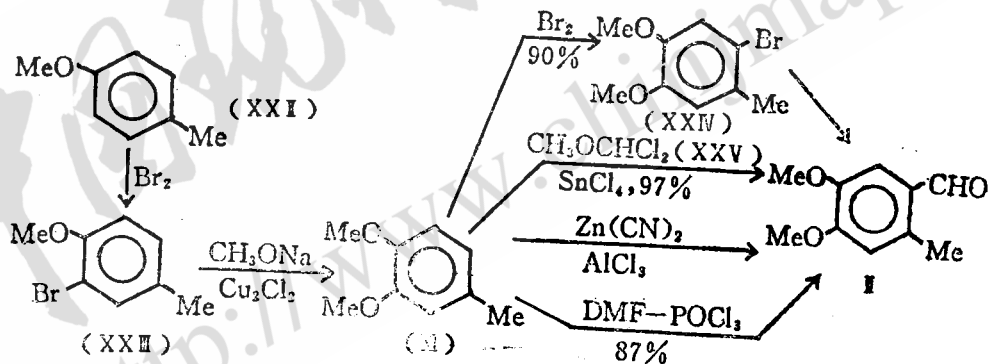


图 4

(II) $\rightarrow$ (XXIV) $\rightarrow$ (I) 法需用大量的溴及叔丁基锂⁽¹³⁾，成本较高，不适于工业生产。

(XI) 与 1,1-二氯甲基甲醚 (XXV) 反应得 (I)⁽¹⁴⁾。其优点是收率很高，操作亦不复杂，是较有价值的方法。

(II) 与 Zn(CN)_2 、盐酸反应得 (I)⁽¹⁵⁾。该法由于使用大量氰化物，故需解决污染及劳动保护问题。

(II) 与 DMF- POCl_3 发生 Vilsmeier 反应得

(I)^(6,16)。其原料易得，操作简便，收率亦较高，是很有价值的合成方法。

结语

通过以上分析，(I) $\rightarrow$ (IV) $\rightarrow$ (V) $\rightarrow$ (I) 路线所用原料易得，反应条件温和，为一般工业生产的首选路线。中间体 (I) 需从基本原料经数步合成。(II) $\rightarrow$ (V + X)，再与 (II) 缩合得 (V + IV) $\rightarrow$ (I)，这条路线综合成本低，但第一步需 50 大气压的加压

反应, 设备投资及技术要求较高, 不适于工业生产。

中间体(Ⅰ)的合成则以 DMF-POCl₃ 为原料的方法为佳。

参 考 文 献

- 1 周伟澄. 2,4-二氨基-5-取代嘧啶类药物研究. 国外药学—合成药、生化药、制剂分册, 1988, 9(4):207
- 2 Yoshimizu, Mamoru, Kimura, Takahisa. In Vitro antibacterial activity of the combination of sulfamonomethoxine and ometoprim on bacterial fish pathogens. Hokkaido Daigaku Suisangakubu kenkyu Iho, 1986, 37(1):38 (CA 1986 105:130612y)
- 3 Schildknecht, Eugene G., Untawale, Govind G. Sulfadimethoxinebased anticoccidial composition. U. S. 4,996,198,26, Feb 1991 (CA 1991, 115:174638x)
- 4 刘昌孝, 郑惠芬, 资布明. 抗菌增效剂 DVD 和 OMP 与 TMP 药物代谢动力学的比较研究. 药学报, 1985, 20(7):413
- 5 Paul Stenbuck, Richard Baltzly. A new synthesis of 5-Benzylpyrimidines. J Org Chem, 1963, 28:1983
- 6 Percy S. Manchand, Perry Rosen, Peter S. Belica, et al. Synthesis of antibacterial 2,4-diamino-5-benzylpyrimidines Ormetoprim and Trimethoprim. J Org Chem, 1992, 57:3531
- 7 Tokuyama, Kanji. 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine derivatives. Japan. Kokai 7,469,679,05, Jul 1974 (CA 1974, 81:136177t)
- 8 Cresswell, Ronald M., Menta, John W. Ring substituted β -hydroxyphenylethylmethyl sulphone or sulfoxide. US 3, 878, 252, 15, Apr 1975 (CA 1975, 83:78855r)
- 9 Rosen, Perry. Process for substituted 5-benzyl(-2,4-diaminopyrimidines. US 4,143, 227, 6, Mar 1979 (CA 1979, 90:204133p)
- 10 Jernow, Jane Liu, Rosen, Perry. Process for preparing substituted 2,4-diaminopyrimidines and isoxazole intermediate. US 4,075,209, 21, Feb 1978 (CA 1978, 89:43479d)
- 11 Szilagyi Geza, Kasztreiner Endre. Preparation of 2,4-diamino-5-(Substituted benzyl) pyrimidines. Acta Chem Acad Sci Hung, 1975, 87(2):177
- 12 Yeowell, David Arthur, Swaringen, Roy Archibald, Jr. Benzylcyano acetals: preparation and use. Ger offen 2,725,992, 29, Dec 1977 (CA 1978, 88:104958b)
- 13 James L. Charlton, Kerinkoh, Guy L. Plourde. An asymmetric synthesis of 2-amino-6, 7-dihydroxy-1,2,3, 4-tetrahydronaphthalene(ADTN). Can J Chem, 1990, 68:2028
- 14 Omar Abou-Teim, Robert B. Jansen, John F. W. Mcomie et al. Benzocyclobutene. Part 5. Synthesis of 4-Hydroxy-4,5-dihydroxy)and 3,6-dihydroxy-benzocyclobutene-1,2-dione. J C S Perkin I, 1980, 1841
- 15 F. Šorm, J. Gut, J. Hlaonička et al. Total synthesis of s-guaiazulene. Collection Czechoslovak Chemical Communications, 1951, 16:168
- 16 J. Malcolm, Bruce, F. K. Sutcliffe. Synthesis and Oxidative studies in the polyhydroxydiphenyl series. Part 3. 2,3-dihydroxy-5, 6-dimethyldiphenyl. J C S, 1956:3824

收稿日期, 1995—06—19