

# 溴匹立明合成工艺的改进

张万金 (广东药学院药物化学教研室, 广州 510224)

**摘要:**目的 合成溴匹立明并进行工艺改进。方法 以乙酰乙酸乙酯为起始原料,经酰化、环合、溴化 3步反应合成溴匹立明。结果 所得产物化学结构经红外光谱、核磁共振氢谱及质谱确证,总收率为 44.2%。结论 改进的合成工艺简便、合理且可行。  
**关键词:**溴匹立明;膀胱癌;合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)03-0298-02

## Improve on the synthetic process of bropirim ine

ZHANG Wan-jin (Department of Medicinal Chemistry, Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510224, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To synthesize bropirim ine by improved method. **METHODS** Bropirim ine was synthesized by 3 steps reaction of acylation, cyclization and bromination with ethyl acetoacetate as starting material. **RESULTS** Chemical structure of the product was confirmed by IR, <sup>1</sup>HNMR and MS. Total yield was 44.2%. **CONCLUSION** This synthetic technique is simple, reasonable and feasible.

**KEY WORDS:** bropirim ine; bladder cancer; synthesis

溴匹立明 ( bropirim ine, 1)属于芳基嘧啶类抗代谢抗肿瘤药物,由美国 Pharmacia&Upjohn和日本 Yakult Honsha公司联合研制开发的膀胱癌化疗药物。其化学名为 2-氨基-5-溴-6-苯基-4(3H)-嘧啶酮。通过诱导体内 α-干扰素的合成,1能提高人体的免疫能力,从而抑止肿瘤细胞的增殖,同时该化合物还具有抗病毒作用<sup>[1]</sup>。

文献报道<sup>[2]</sup>1的合成路线见图 1。

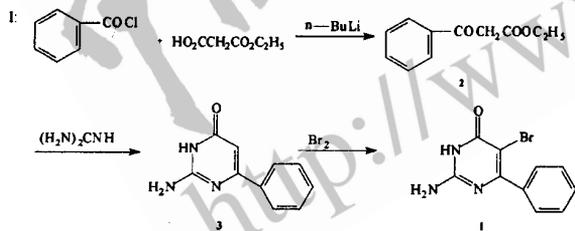


图 1 1的合成路线

Fig 1 Synthetic route of 1

其中化合物 2的合成需要低温和价格昂贵的正丁基锂,不适合工业化大生产,作者参考了 2合成的文献资料<sup>[3-4]</sup>,路线见图 2。

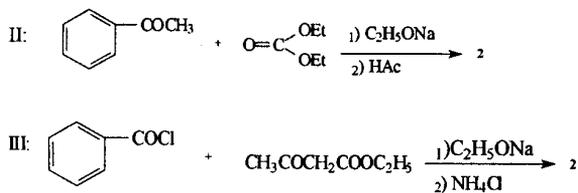


图 2 2的合成路线

Fig 2 Synthetic route of 2

路线 II 采用碳酸二乙酯和苯乙酮为起始原料,收率仅为 60%左右;且需要用过量的碳酸二乙酯做溶剂,溶剂回收率低;反应体系黏稠,反应不均匀,条件很难控制。路线 III 采用苯甲酰氯和乙酰乙酸乙酯为原料,原料易得,价格便宜,反应操作简单,易于工业化大生产,作者在路线 III 的基础上,采用浓氢氧化钠溶液代替乙醇钠于非均相体系中反应,操作简单。由于反应中可能会产生水解副产物,通过控制反应温度,碱液浓度以及反应体系 pH 值,发现在 0~5℃滴加碱液,体系 pH 值稳定在 11 左右,氢氧化钠浓度为 33%时,产率最高,副产物苯甲酰乙酸钠盐溶于水,在后处理过程中很容易除去。

### 1 仪器

<sup>1</sup>HNMR 用 Varian INOVA 500NB 型傅立叶变换超导核磁共振谱仪 (500MHz, 美国 Varian 公司生产) 测试; IR 用 EQUINOX55 型傅立叶变换红外光谱-红外显微镜联用仪 (德国 Bruker 公司生产) 测试; MS 用 ZAB- HS 双聚焦磁质谱仪 (英国 VG 公司生产) 测试; 纯度用岛津 14-B 气相色谱仪测定。

### 2 苯甲酰乙酸乙酯 (2) 制备

在一附有机机械搅拌,两个滴液漏斗的 500mL 三颈瓶中,放置水 (100mL)、甲苯 (50mL)、乙酰乙酸乙酯 (39g, 0.3mol),冰浴冷至 5℃,然后加入 33% 氢氧化钠 (13mL),在剧烈搅拌下,同时滴加苯甲酰氯 (45g, 0.32mol)、33% 氢氧化钠 (54mL),保持 pH11 左右,然后在室温下继续反应 30min。加入氯化铵 (16g, 0.3mol),乙醚萃取,有机相水洗,干燥,减压蒸馏,收集 138~139℃/4mmHg 馏分,得无色或淡黄色油状物 (45.2g, 78.5%, 纯度 GC ≥ 98.5%), (文献值: 138~

140°C /4mmHg, 收率 61.5%)。

### 3 2-氨基-6-苯基嘧啶-1-酮 (3) 制备

在一附有机机械搅拌、冷凝管、温度计的 500mL 三颈瓶中, 放置无水甲苯 (250mL), 碳酸胍 (7.2g, 0.04mol), 1 (16.9g, 0.088mol), 回流 6h。加水 (100mL), 继续回流 30min。调 pH 近中性, 析晶, 抽滤, 乙醚重结晶, 得白色固体 3 (12.2g, 73.8%)。

### 4 溴匹立明 (1) 制备

在一附有机机械搅拌、滴液漏斗的 500mL 三颈瓶中, 放置 2 (5.6g, 0.03mol), 氢氧化钠 (1.44g, 0.036mol) 和水 (100mL), 搅拌至固体全溶。加入氯仿 (80mL), 冷至室温, 滴加溴素 (5.21g, 0.033mol), 滴毕后继续搅拌反应 1h, 抽滤, 乙醚重结晶, 得白色固体 1 (6.1g, 76.3%), mp > 290°C, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.68 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.41 (2H, d, *o*-ArH), 7.43 (1H, d, *p*-ArH), 7.55 (2H, 四重峰, *m*-ArH), 11.32 (1H,

s, ArNH)。IR (cm<sup>-1</sup>): 3430 (-NH<sub>2</sub>), 1674 (C=O)。MS (EI): *m/z* 268 (同位素 +1), 266 (M+1)。

### 参考文献

- [1] Witjes J A. Treatment of carcinoma in situ of urinary bladder with bropirim ine [ J ]. Eur Urol, 1997, 31 ( Supl. 1 ): 27.
- [2] Stringfellow Dale A, Fast Patricia E. Method for immunoregulation with 6-aryl pyrimidine compounds: US 4543248 [ P ]. 1985-09-24 ( CA1985 94: 84159k )
- [3] Swamer, Hauser. Claisen acylations and carbethoxylations of ketones and esters by means of sodium hydride [ J ]. J Am Chem Soc, 1950, 72: 1352.
- [4] 有机合成第二集 [ M ]. 南京大学化学系有机化学教研组译. 北京: 科学出版社, 1964: 184.

收稿日期: 2005-05-25