

文章编号:1674-2869(2015)02-0001-04

4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈的合成

巨修练^{1,2*}, 乔 恒¹, 古双喜^{1,2}, 朱园园³

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430074;

3. 武汉工程大学化学与环境工程学院, 湖北 武汉 430074

摘 要: 4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈(I)是二芳基嘧啶类 HIV-1 逆转录酶抑制剂及其类似物的重要中间体。以 2-硫脲嘧啶为原料, 碘甲烷为甲基化试剂, 氢氧化钠作碱, 于室温下制备得到 2-甲硫基-4-嘧啶酮(II); 经反应条件优化发现, 2-硫脲嘧啶: 碘甲烷: 氢氧化钠的摩尔比为 1.00:1.25:1.05 时, II 的收率可达 83.5%。II 无需重结晶等纯化操作即可直接与对氨基苯腈于 180~190 °C 下发生无溶剂反应以 71.9% 的粗品收率得到 4-[(4-氧-1,4-二氢-2-嘧啶基)氨基]苯腈(III), III 不经进一步纯化直接在三氯氧磷作用以 67.3% 的纯品收率得到氯代产物 4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈(I)。三步反应累计总收率达到 40.4% (以 2-硫脲嘧啶计)。I 经核磁共振氢谱(¹H NMR)和核磁共振碳谱表征(¹³C NMR), 产品的核磁数据与 I 的结构完全吻合; 除产品的特征峰和核磁溶剂峰外, 未出现任何其它杂质的化学位移。I 的核磁共振氢谱和核磁共振碳谱数据未曾见文献报道。

关键词: 4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈; HIV-1 抑制剂; 甲基化; 无溶剂反应; 氯代

中图分类号: O626.4

文献标识码: A

doi: 10. 3969/j. issn. 1674-2869. 2015. 02. 001

0 引 言

非核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂(NNRTIs)是 HIV-1 高效抗逆转录病毒疗法中的重要组分之一, 因其靶点明确、作用机制清楚、高效低毒、副作用小且可与其它药物协同作用等显著优点而备受关注^[1]。在药物化学家已设计合成的多类 NNRTIs^[2-4]中, 以二芳基嘧啶类 HIV-1 逆转录酶抑制剂(DAPYs)最具代表性^[5-8]。4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈(I, 见图 1)是多类 DAPYs 及其活性类似物的重要中间体^[6,9]。本研究以廉价易得的 2-硫脲嘧啶为原料, 参考 Spychala 合成策略^[10]经甲基化反应得到中间体 2-甲硫基-4-嘧啶酮(II, 见图

1), II 与对氨基苯腈在无溶剂条件下发生亲核取代反应得到 2-(对氨基苯胺基)嘧啶-4-酮(III, 见图 1), III 在三氯氧磷同时作氯代试剂和溶剂的条件下发生氯代反应得到 I。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器: 熔点使用 SGW X-1 显微熔点仪测定, ¹H NMR 用 Brucker AV400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标, 氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)为溶剂。

试剂: 原料 2-硫脲嘧啶, 购自徐州市人元化工有限公司; 对氨基苯腈, 购自金坛市百灵化学试剂厂; 三氯氧磷, 购自格雷西亚(成都)化学技术有限公司, 规格为分析纯; 其它试剂均购自国药集团上海化学试剂公司或武汉格奥化学技术有限公司, 规格均为分析纯。

1.2 化合物的合成

1.2.1 2-甲硫基-4-嘧啶酮(II)的合成 将 2563 g (0.20 mol) 2-硫脲嘧啶和溶于 8.40 g (0.21 mol) 氢氧化钠的水溶液(200 mL)投入到 500 mL 单口烧瓶中, 开启搅拌, 然后将反应混合物冷却至 10 °C, 用恒压滴液漏斗滴加 35.49 g (0.25 mol) 碘甲

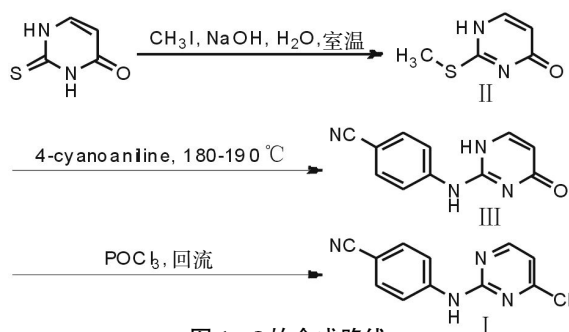


图 1 I 的合成路线

Fig.1 Synthetic route of I

收稿日期: 2015-01-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(21402148); 湖北省教育厅科学技术研究计划青年人才项目(Q20141505)

作者简介: 巨修练(1959-), 男, 陕西乾县人, 教授, 博士, 博士研究生导师。研究方向: 药物构效关系。* 通信联系人

烷, 30 min 滴毕, 然后用气球封住烧瓶口, 于室温下继续搅拌 14 h, 薄层色谱(TLC)显示原料消失, 将反应液置于冰浴中冷却至 5 ℃, 过滤, 滤饼用 45 mL 冷水分三次洗涤, 干燥得 23.74 g 白色固体 II, 收率 83.5%. 熔点: 200.4~200.9 ℃ (文献[11]值: 200~201 ℃).

1.2.2 4-[(4-氧-1,4-二氢-2-嘧啶基)氨基]苯腈(III)的合成 将 22.75 g (0.16 mol) 中间体 II 和 56.71 g (0.48 mol) 对氰基苯胺投入到 500 mL 单口烧瓶中, 振摇使之混合后, 缓慢升温 180~190 ℃, 保温 10 h. 反应液自然冷却, 放置过夜后凝固成黄色固体, 加入 200 mL 乙腈并用超声仪粉碎固体, 过滤, 滤饼用乙腈和二氯甲烷交替洗涤至洗液中无法用 TLC 检测出原料对氰基苯胺为止, 烘干后得到 24.41 g 浅黄色固体 III, 粗品收率为 71.9%, 全部投入下一步反应.

1.2.3 4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈(I)的合成 将 24.41 g (0.115 mol) III 和 60 mL 三氯氧磷投入 150 mL 单口烧瓶中, 加热回流 30 min 后停止加热, 于空气中自然冷却, 然后将反应液于剧烈搅拌下缓慢倾入 250 g 碎冰中, 析出黄色固体, 过滤, 滤饼加入到 100 mL 冷水中用稀氢氧化钠溶液调至 pH=7, 过滤, 滤饼干燥后加入到 50 mL 乙腈中搅拌打浆 2 h, 过滤, 干燥, 得 19.02 g 浅黄色固体 I, 粗品收率 71.7%. 如要进一步纯化, 可用柱层析(二氯甲烷为洗脱剂)分离得到纯度极高的白色固体 I 17.85 g, 纯品收率为 67.3%; 三步反应总收率为 40.4% (以 2-硫脲嘧啶计). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.09(d, $J=5.2$ Hz, 1H, pyrimidine H_5), 7.74(d, $J=8.0$ Hz, 2H, benzene $H_{3,5}$), 7.90(d, $J=8.0$ Hz, 2H, benzene $H_{2,6}$), 8.51 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, pyrimidine H_6), 10.55 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 103.35, 113.13, 118.71, 119.43, 133.11, 144.04, 159.16, 160.08, 160.11.

2 结果与讨论

2.1 中间体 II 的合成

在中间体 II 的合成过程中, 考察了硫脲嘧啶:碘甲烷:氢氧化钠的摩尔比对反应收率的影响, 如表 1 所示.

由表 1 可发现, 2-硫脲嘧啶:碘甲烷:氢氧化钠的摩尔比为 1.00:1.25:1.05 时反应收率最高 (粗品收率达 83.5%), 产品熔程窄 (200.4~200.9 ℃), 且与文献[11]报道的熔点数据 200~201 ℃吻合. 虽然该反应较容易实现, 但碘甲烷的用量需过量

0.25 mol/L, 一方面是因为市售的碘甲烷在使用前已有部分发生分解, 另一方面碘甲烷与氢氧化钠水溶液在反应瓶中长时间共存时亦不可避免会有部分碘甲烷发生水解. 溶液保持碱性对反应有利, 但如果碱用量过大, 对反应有两个不利影响: a、反应后需加酸调 pH 值, 这会增加产品的含盐量; b、过多的碱会增加碘甲烷的水解量. 实验发现, 氢氧化钠用量为 1.05 mol/L 较适宜. 此外, 在操作中用气球封住烧瓶口可以防止低沸点的碘甲烷逸出导致原料无法完全反应, 同时又可避免塞紧瓶塞时可能导致的危险.

表 1 投料摩尔比对反应收率的影响
Table 1 Effect of molar ratio on the yield

	摩尔比 (2-硫脲嘧啶:碘甲烷:氢氧化钠)	收率
1	1.00:1.10:1.10	74.4%
2	1.00:1.20:1.10	80.9%
3	1.00:1.30:1.10	82.1%
4	1.00:1.40:1.10	82.7%
5	1.00:1.25:1.10	82.2%
6	1.00:1.25:1.05	83.5%
7	1.00:1.25:1.00	78.6%

2.2 中间体 III 的合成

Spychala 合成策略^[10]中曾采用高沸点的溶剂二乙二醇单甲醚作为溶剂实现 II 与取代苯胺间的反应. 本研究中也曾采用乙二醇单甲醚作为溶剂试图降低对氨基苯腈的使用量, 结果发现反应产物复杂, 纯化操作繁琐. 最终采用的是无溶剂反应策略, 升温后两种固体原料会熔为一相; 反应完后得到的固体于乙腈溶剂中用超声波粉碎, 过滤并洗涤可以方便的除去绝大部分杂质, 可以不经进一步纯化直接投入下一步反应.

2.3 I 的合成

曾试图以甲苯和四氯化碳为溶剂期望能减小三氯氧磷的用量, 但未成功. 氯代反应中三氯氧磷既是氯代试剂又是反应溶剂. 反应后的溶液也可以先常温蒸馏回收大部分三氯氧磷再将剩余物加入到碎冰中得到产品, 这样可以降低成本, 大大减少废酸的产生.

柱层析纯化得到的产品 I 经 ^1H NMR (图 2) 和 ^{13}C NMR (图 3) 表征, 核磁数据与其结构完全一致; 且除产品的特征峰和核磁溶剂峰外, 核磁谱图上未出现任何其它杂质峰. I 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据未曾见文献报道.

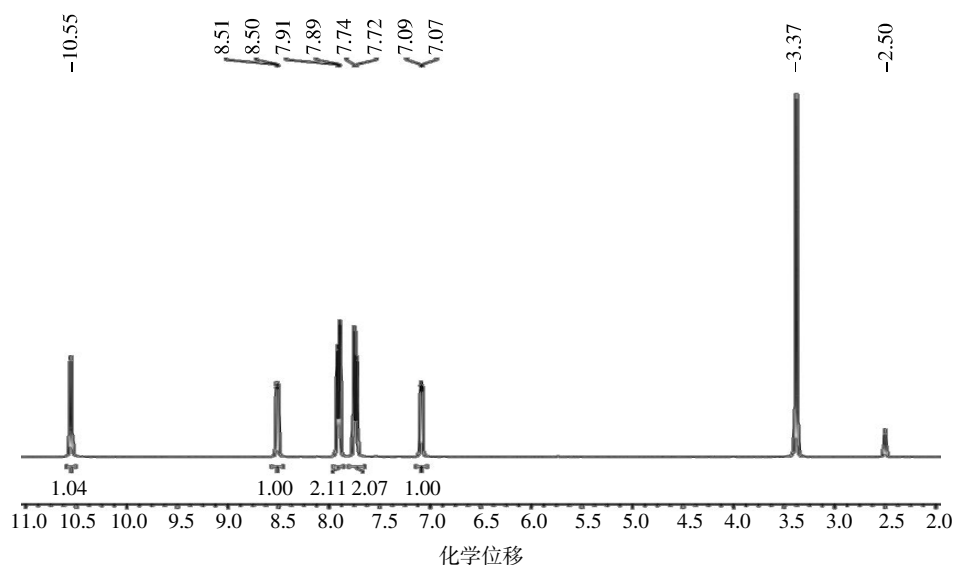
图2 I的¹H NMR谱图

Fig.2 Proton nuclear magnetic resonance spectrum of I

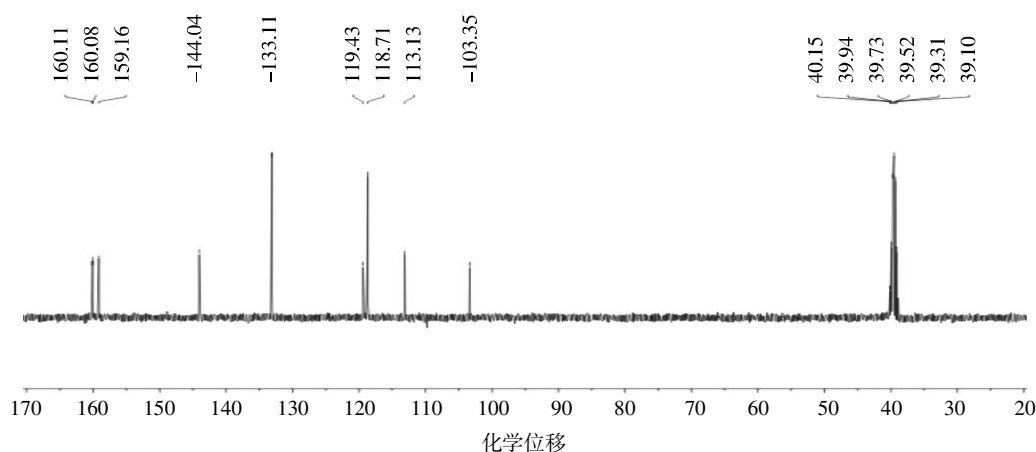
图3 I的¹³C NMR谱图

Fig.3 Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectrum of I

3 结 语

原料硫脲嘧啶:碘甲烷:氢氧化钠的摩尔比为1.00:1.25:1.05,于室温下反应以83.5%的收率制备得到2-甲硫基-4-嘧啶酮(Ⅱ);Ⅱ与过量的对氨基苯腈于180~190℃下反应10h以71.9%的粗品收率得到4-[(4-氧-1,4-二氢-2-嘧啶基)氨基]苯腈(Ⅲ),Ⅲ不经纯化直接与三氯氧磷作用以71.7%的粗品收率得到4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苯腈(I)。I经柱层析纯化以67.3%的收率(以Ⅲ计)得到纯品I。三步反应总收率达到40.4%。经¹H NMR和¹³C NMR表征,产品I的核磁数据与其结构完全一致;且除产品的特征峰和核磁溶剂峰外,未出现任何其它杂质峰,可见产品纯度高。I的¹H NMR和¹³C NMR数据未曾见文献报道。

致 谢

感谢国家自然科学基金委和湖北省教育厅的资助!

参考文献:

- [1] MEHELLOU Y, DE C E. Twenty-six years of anti-HIV drug discovery: where do we stand and where do we go [J]. J Med Chem, 2010, 53(2): 521-538.
- [2] De B M P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: a review of the last 20 years (1989 - 2009) [J]. Antiv Res, 2010, 85(1): 75-90.
- [3] CIHLAR T, RAY A S. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovu-

- dine [J]. *Antiv Res*, 2010, 85(1): 39–58.
- [4] ZHAN P, LIU X. Novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; a patent review (2005–2010) [J]. *Expert Opin Ther Patents*, 2011, 21(5): 717–796.
- [5] CHEN X, ZHAN P, LI D, et al. Recent advances in DAPYs and related analogues as HIV-1 NNRTIs [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(3): 359–376.
- [6] GU S X, HE Q Q, YANG S Q, et al. Synthesis and structure-activity relationship of novel diarylpyrimidines with hydroxymethyl linker(CH(OH)-DAPYs) as HIV-1 NNRTIs [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(17): 5117–5124.
- [7] GU S X, LI Z M, MA X D, et al. Chiral resolution, absolute configuration assignment and biological activity of racemic diarylpyrimidine CH(OH)-DAPY as potent nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 53: 229–234.
- [8] 古双喜, 乔恒, 段婷, 等. HIV-1 抑制剂依曲韦林的合成 [J]. *武汉工程大学学报*, 2014, 36(6): 10–13.
- GU S X, QIAO H, DUANT, et al. Synthesis of HIV-1 inhibitors etravirine [J]. *J Wuhan Inst Tech*, 2014, 36(6): 10–13. (in Chinese)
- [9] GU S X, YANG S Q, HE Q Q, et al. Design, synthesis and biological evaluation of cycloalkyl arylpyrimidines (CAPYs) as HIV-1 NNRTIs [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(23): 7093–7099.
- [10] SPYCHALA J. A Facile Preparation of N2-Arylisocytosines [J]. *Synth Commun*, 1997, 27(11): 1943–1949.
- [11] TIBILETTI F, SIMONETTI M, NICHOLAS K M, et al. One-pot synthesis of meridianins and meridianin analogues via indolization of nitrosoarenes [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(6): 1280–1288.

Synthesis of 4-((4-chloropyrimidin-2-yl)amino)benzonitrile

JU Xiu-lian^{1,2*}, QIAO Heng¹, GU Shuang-xi^{1,2}, ZHU Yuan-yuan³

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. Key Lab for Green Chemical Process of Ministry of Education (Wuhan Institute of Technology), Wuhan 430074, China;

3. School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

Abstract: 4-((4-chloropyrimidin-2-yl)amino)benzonitrile (I) is an important intermediate of diarylpyrimidine HIV-1 reverse transcriptase inhibitors and its derivatives. 2-(methylthio)pyrimidin-4(1H)-one (II) was prepared at room temperature from 2-thiouracil using iodomethane as methylation reagent and sodium hydroxide as base. The yield of crude II reached 83.5% under the optimized molar ratio of 1.00(2-thiouracil) : 1.25(iodomethane) : 1.05(sodium hydroxide). With no further purification, such as recrystallization, II reacted with para-aminobenzonitrile in the absence of solvent at 180–190°C and the crude 4-((4-oxo-1,4-dihydropyrimidin-2-yl)amino)benzonitrile (III) was obtained with a yield of 71.9%. Then, the unpurified III reacted with phosphorus oxychloride and the chlorinated product was obtained with a yield of 67.3%. The three-step total yield of I reached 40.4% (calculated from 2-thiouracil). The structure of I was confirmed by proton nuclear magnetic resonance spectra and carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra, which showed no any other chemical shift of impurities except for the characteristic absorption peaks of I. Now the data of nuclear magnetic resonance have not been reported publicly.

Key words: 4-((4-chloropyrimidin-2-yl)amino)benzonitrile; HIV-1 inhibitors; methylation; solvent-free reaction; chlorination

本文编辑: 张 瑞