

· 实验研究 ·

4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶的合成工艺研究

刘志友, 叶俊杰, 孟红, 赵平

天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300193

摘要: 目的 设计并合成安立生坦降解杂质 4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶。方法 以 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯为起始原料经水解、脱羧、开环、亲核取代反应定向合成目标化合物。结果 合成目标化合物并经 IR、¹H-NMR、HRMS 确证其结构; HPLC 归一化法测得样品质量分数为 99.5%。结论 该杂质作为对照品用于安立生坦的质量研究工作。

关键词: 4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶; 安立生坦; 亲核取代反应; 合成

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)12-1877-02

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.001

Synthesis of 2-[(2,2-diphenylethenyl)oxy]-4,6-dimethylpyrimidine

LIU Zhi-you, YE Jun-jie, MENG Hong, ZHAO Ping

Tianjin Pharmaceutical Tech-Development Co. Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To design and synthesize 2-[(2,2-diphenylethenyl)oxy]-4,6-dimethylpyrimidine, degradation impurity of ambrisentan. **Methods** Methyl 3,3-diphenyl-2,3-epoxypropionate was used as starting material to synthesize the target compound by hydrolysis, decarboxylation, open-loop, and nucleophilic substitution reactions. **Results** The target compound was synthesized and characterized by IR, ¹H-NMR, HRMS data, and the purity was 99.5% by HPLC. **Conclusion** The impurity can be used as reference substance to study the quality of ambrisentan.

Key words: 2-[(2,2-diphenylethenyl)oxy]-4,6-dimethylpyrimidine; ambrisentan; nucleophilic substitution reaction; synthesis

安立生坦化学名为(+)-(2*S*)-2-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)氧基]-3-甲氧基-3,3-二苯基丙酸,是一种有效的选择性内皮素受体拮抗剂,可强效抑制内皮素所致的血管收缩,抑制肺动脉压力升高,且不引起肝脏转氨酶水平的升高。安立生坦由美国吉利德科学公司研制,2007年被FDA批准用于治疗肺动脉高压,商品名为Letairis(US)和Volibris(EU),可改善患者的运动能力,提高生命质量,具有高效、低毒等优点^[1]。安立生坦的进口注册标准^[2]中明确列出了化学名为4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶的杂质。该杂质为安立生坦重要的工艺和降解杂质。通过对安立生坦合成工艺的研究,推测杂质可能产生的反应过程为:未完全反应的少量残留原料3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯,在后续水解反

应、酸解处理等过程中,产生少量的二苯乙醛,二苯乙醛在强碱条件下发生烯醇式转化生成二苯基乙烯醇,与4,6-二甲基-2-甲磺酰嘧啶发生反应,产生杂质4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶。根据以上推测,并参照文献报道^[3-4],本研究设计了以3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯为起始原料,经过水解、脱羧、开环、取代反应制备得到目标化合物,合成路线见图1。

1 仪器与试剂

Bruker AV-400型NMR仪;Agilent 6520 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS; Nicolet MAGNA-560FT-IR红外光谱仪;Co Metro 6000型高效液相色谱仪。

3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯(自制,质量分数99.5%),对甲苯磺酸(天津光复化学试剂有限公司,

收稿日期: 2016-07-15

收稿日期: 天津市科技支撑计划重点项目(05YFGZGX03100)

作者简介: 刘志友,男,本科,研究方向: 药物合成。Tel: (022)23006902 E-mail: gentlethree@126.com

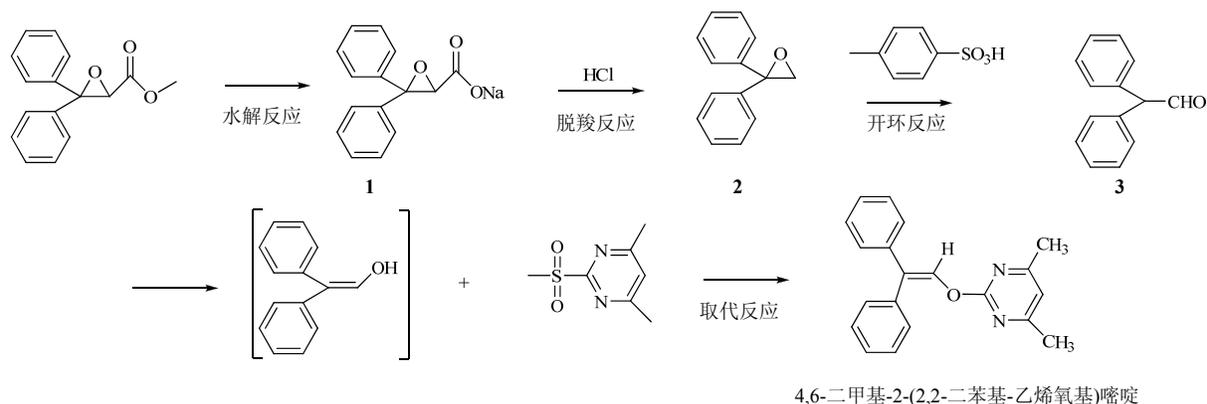


图 1 4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 2-[(2,2-diphenylethenyloxy)-4,6-dimethylpyrimidine

质量分数 99.0%), 4,6-二甲基-2-甲磺酰嘧啶 (衢州市瑞尔丰化学试剂有限公司, 质量分数 99.0%), 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸钠 (1) 的合成

室温下, 将 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸甲酯 25 g 溶于 200 mL 甲基叔丁基醚中, 加入 20% 氢氧化钠 65 mL, 保温 (20~30 °C) 反应 9 h, 逐渐析出固体, 滤过, 得 22 g 化合物 1, 收率为 85.3%。

2.2 1,1-二苯基环氧乙烷 (2) 的合成

室温下, 将 3,3-二苯基-2,3-环氧丙酸钠 22 g 加到 80 mL 甲基叔丁基醚中, 用 4 mol/L 盐酸调节 pH 值至 3~4, 于 40 °C 保温反应 2 h。降温, 静置分层, 分得醋酸乙酯液, 将其浓缩至干, 得 14 g 黄色油状物化合物 2, 收率为 85.0%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.73 (d, 2H, CH₂), 7.35~7.40 (t, 6H, ArH), 7.75~7.77 (d, 4H, ArH)。

2.3 2,2-二苯基乙醛 (3) 的合成

50 °C 下, 将 14 g 化合物 2 溶于 70 mL 甲苯中, 加入 1 g 对甲苯磺酸, 反应 1 h。降温, 用 10% 碳酸钠溶液萃取反应液至中性, 得到甲苯液。浓缩甲苯液至干, 得 13 g 浓缩油化合物 3, 收率为 92.9%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.14~5.22 (s, 1H, CH); 7.12~7.30 (m, 10H, ArH); 9.95~9.95 (d, 1H, O=CH)。

2.4 4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶的合成

将 13 g 化合物 3 溶于 78 mL DMF 中, 加入氨基锂 6.0 g 和 4,6-二甲基-2-甲磺酰嘧啶 11.1 g, 加热

至 50 °C 反应。反应结束后滤过, 将滤液加到水中析出黄色固体。取固体, 加适量丙酮重结晶, 得白色固体化合物 6.9 g, 收率为 34.5%。HPLC 面积归一化法质量分数为 99.5%。HRMS (*m/z*): 303.149 5 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.38 (d, 6H, CH₃), 7.04 (s, 1H, CH), 7.24~7.42 (m, 10H, ArH), 7.83 (s, 1H, =CH-O)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 023, 3 106, 1 597, 1 646, 1 547, 2 920, 2 984, 1 442, 1 370。

3 讨论

本研究以安立生坦合成工艺为基础, 分析了杂质 4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶的可能产生过程。最后一步反应中, 由于 2,2-二苯基乙醛以过渡态烯醇式参与反应, 因此需使该反应处于强碱性且无水条件, 以保证烯醇式的形成条件, 确保反应的顺利进行。通过实验定向合成了 4,6-二甲基-2-(2,2-二苯基-乙烯氧基)嘧啶, 所制备的目的化合物质量分数和收率高, 结构正确, 可以作为对照品用于安立生坦的质量研究工作。

参考文献

- [1] 日本病院薬剤師会医薬品インタビューフォーム—Ambrisentan.
- [2] 安立生坦片进口药品注册标准 [JX20090317].
- [3] 刘敏, 孙文娇, 李效军, 等. Z-N 催化剂内给电子体—2,2-二苯基-1,3-丙二醇二甲醚的合成研究 [J]. 化学试剂, 2011, 33(5): 420-422.
- [4] 周付刚, 谷建敏, 苏信杰, 等. 安立生坦的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(1): 1-3.