

2, 4-二氨基-6-取代嘧啶派嗪之合成

理學院 化學系

許春峰 陳朝棟 洪志明 王澄霞

滅殺除癌 (Methotrexate, MTX) 是一種於癌症化學療法中被廣泛使用的藥物。2, 4-二氨基-6-取代嘧啶派嗪 (6) 可作為合成 MTX 的起始反應物。本研究分別從嘧啶衍生物 (Pyrimidine derivatives) 及派嗪衍生物 (Pyrazine derivatives) 合成化合物 (6)。

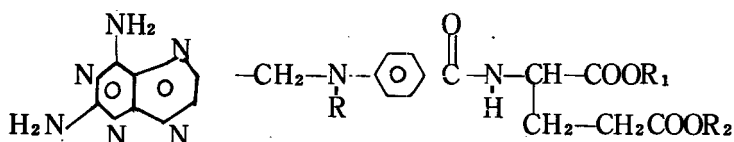
2,4-二氨基-6-取代嘧啶嘧啶之合成

理學院 化學系

許春峰 陳朝棟 洪志明 王澄霞

一、前言

滅殺除癌 (Methotrexate, 6-L-MTX. N [4'- { [2, 4 - diamino - 6 - PteridinyI - methyl -] - N¹⁰ - methylamine } - benzoyl] - L - glutamic acid) (1a), 自從發現在治療毛絨癌 (chorioepithelioma) ⁽¹⁾ 上, 具有特殊之藥效後, (1a) 就成為癌症化學療法 (chemotherapy) 上很重要的一種藥物。



1

1a R = -CH₃, R₁ = R₂ = -H

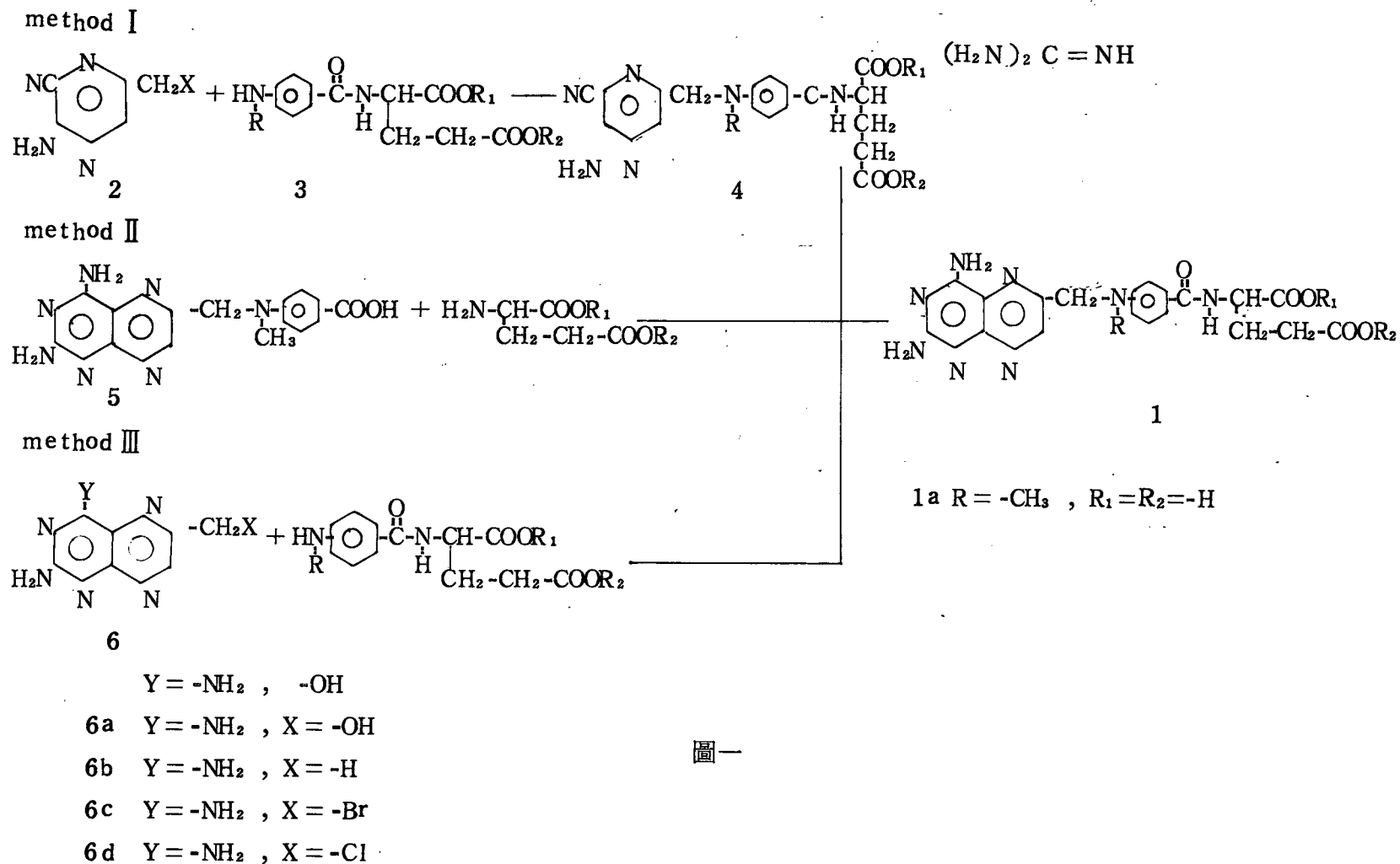
合成化合物(1)的方法, 依其起始物之不同, 可概分成下述三大類:

- (I) 由嘧啶衍生物 (PYRAZINE derivatives) 為起始物之合成法: (2 - 6)
- (II) 由 4 - 氨基 - 4 - 去氧 - 氮¹⁰ - 甲基蝶酸 (4 - amino - 4 - deoxyI - N¹⁰ - methyl pteroiC acid) 為起始物質: (10 - 11)
- (III) 由嘧啶衍生物 (PYRIMIDINE derivatives) 為起始物質: (12 - 25)

此三類合成法之簡單合成步驟, 可參閱流程圖(-)。

上述三類方法, 其起始物質除(2)、(5)、(6)不同外, 第(I)、(III)類均使用化合物(3), 而第(II)類則使用膠氨酸 (glutamic acid) 或其酯類為反應物, 在第(I)、(III)類中, 為了使化合物(3)在反應過程中不致於被破壞分解, 所以使用的反應條件較溫和, 例如在第(I)類常以碳酸鉀 (K₂CO₃) 為催化劑, 第(III)類中則以醋酸鈉 (CH₃COONa) 為催化劑, 但在第(II)類中, 使用酯類時才有第(I)、(III)類中反應條件限制。

第(I)類合成法最大缺點在於化合物(4)和胍 (guanidine) 環化時, 胍會與化合物(4)中的酯基起反應, 最終產率很低, 但此法的優點是合成化合物(2)時, 中間產物均可分離, 而且僅有化合物(4)產生。故合成最終產物(1)時, 較易純化。



圖一

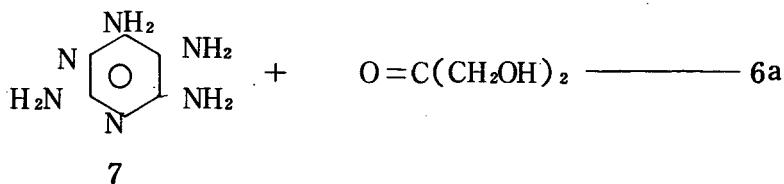
第(II)類合成法由於合成步驟很多，而且有些步驟的產率很低，故可預期其總產率必是很低。

第(III)類合成法，如中間物嘧啶嘧嗪(pteridine)不分離，雖是一種很簡便的方法，但是產物的純度很低，若將化合物(6)加以分離再進行下一步反應，則可提高其純度。

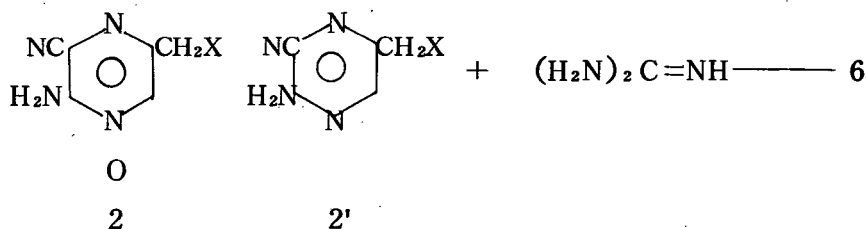
對於合成化合物(1)而言，如何合成化合物(6)，是一個很重要的課題，所以本研究之目的，即在探討此化合物(6)之合成。

關於合成 2, 4 - 二氨基 - 6 - 取代——嘧啶嘧嗪(6)的方法，文獻記載可分成下述二大類：

(A)由 2, 4, 5, 6 - 四氨基嘧啶(2, 4, 5, 6 - tetraamino Pyrimidine, 7) 為起始反應物：20、23、24



(B)由嘧啶衍生物為起始反應物：(2 - 6)



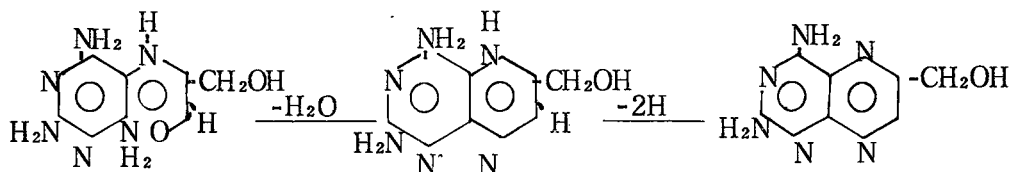
(B)類合成法的優點在於所得產物純度很高，但是在合成化合物(2)或(2')時，其總產率不高，而且起始物質合成後不易保持，分解時會產生有毒的氰酸(HCN)。

2, 4, 5, 6 - 四氨基嘧啶可由田中博法⁽²⁵⁾合成，由化合物(7)環化合成(6)的缺點是不易控制環化取代基的位置^(24,26)，即會產生 6 - 或 7 - 取代基的產物，而且此二異構物不易分離，因此如果能找出純化化合物(6)的方法，則應用化合物(7)和二羥基丙酮(dihydroxyacetone) 合成化合物(6)，該是一種可行的方法，故本實驗擬分別從嘧啶衍生物及嘧啶嘧嗪衍生物合成化合物(6)，並嘗試找出純化化合物(6)的方法。

二結果與討論

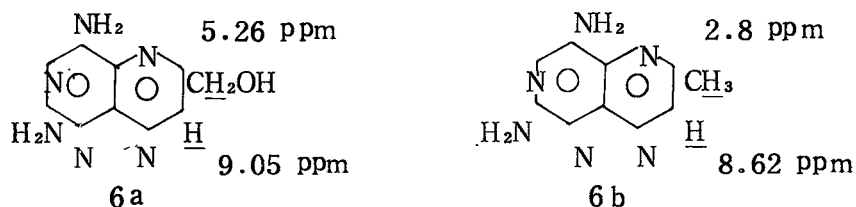
本實驗依據左藤秀雄⁽¹⁷⁾法製備 2, 4, 5, 6 - 四氨基嘧啶(7)，再參考 Niculescu - DuVay Ion⁽²⁰⁾法，以化合物(7)和二羥基丙酮環化，合成化合物(6)，其流程如圖二。

在合成化合物(6)時，發現通入空氣量之多寡會影響到化合物(6)的產率，這種現象是因為環化後，必須藉氧化作用去掉三個氫，才能形成氮碳雙鍵：



因此必須有充分的空氣供應，空氣流量與產率關係如圖三。

用此種方法合成化合物(6)，最大缺點是不論反應條件如何選擇，均會有副產物產生，這可由 pmr 光譜圖上看出。圖上 δ 9.05 ppm (1H, S) 及 5.25 ppm (2H, S) 為產物 (6a) 之吸收峯外，8.62 ppm 及 2.80 ppm 該是另一種產物 (6b) 的吸收峯：



本作者嘗試使用矽膠 (silica gel)，氧化鋁礬土 (Alumina)，纖維素 (cellulose) 等管柱加以分離，但均無法達成。這可由紙色層分析 $R_f = 0.38$ 及 $R_f = 0.35$ 二點看出。

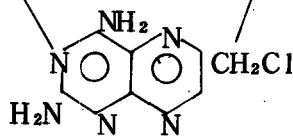
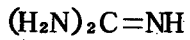
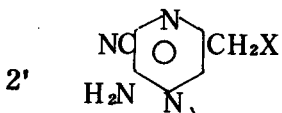
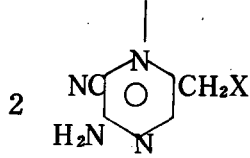
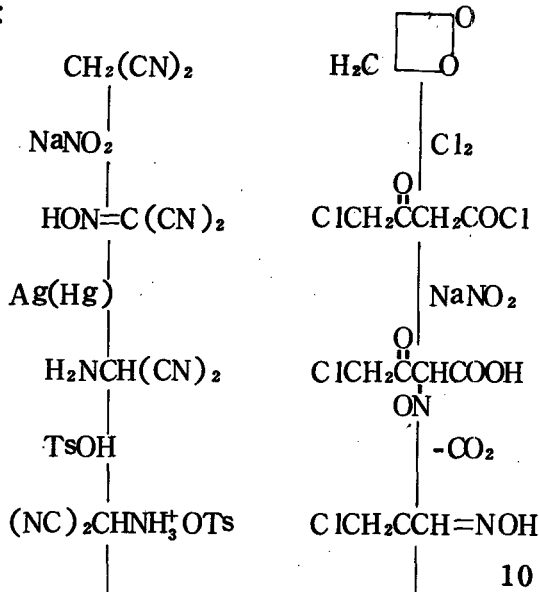
如果連續使用活性碳處理三次，則在 pmr 光譜上看不出有雜質存在。

將 (6a) 和 SOCl_2 反應合成 (6d)，純化後，紙色層分析有三點存在，即 $R_f = 0.64$ (大量)、 $R_f = 0.38$ (小量)、 $R_f = 0.35$ (極少量)， $R_f = 0.64$ 及 $R_f = 0.38$ 二點對合成 MTX (1a) 而言，是不必加以分離的，因 $R_f = 0.64$ 為 (6d)， $R_f = 0.38$ (6a)，二者均可產生取代反應。

若從 (2) 或 (2') 與胍環化合成 (6d) (如流程圖二)，從紙色層分析僅有 $R_f = 0.64$ 的產物，這和我們在前面所作的推論相符合。(6d) 之 pmr 光譜數據為：(CF_3COOD)， δ ，9.01 ppm (1H, S)，4.86 ppm (2H, S)。文獻上無 (6d) 的光譜及物理常數資料，但 James R. Piper⁽²³⁾於合成化合物 (6c) 中曾提出 6- CH_2Br 之化學位移為 4.7 ppm，7-H 為 9.08 ppm。可知 (6d) 的 pmr 光譜和 (6c) 是相似的。

於 2, 4, 6-三氨基嘧啶 (2, 4, 6-triamino pyrimidine) 的 cmr 光譜中，第五個碳的吸收位置在 75 ppm，6c 另外三個碳吸收位置高出很多 (C_2 163.2 ppm， C_4 ， C_6 164.0，74.0 ppm)，這種現象和吡啶⁽²⁷⁾上如果有氨基取

B:



6d

A:

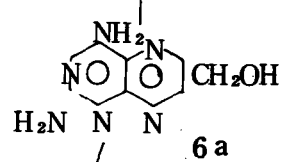
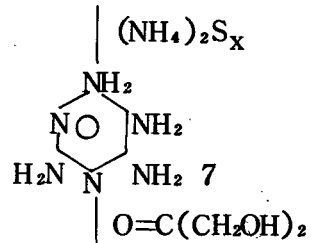
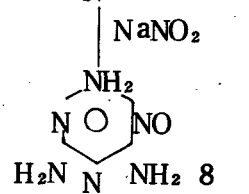
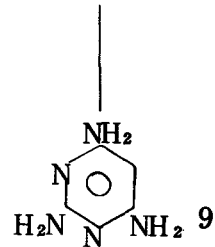
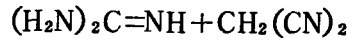


圖 二

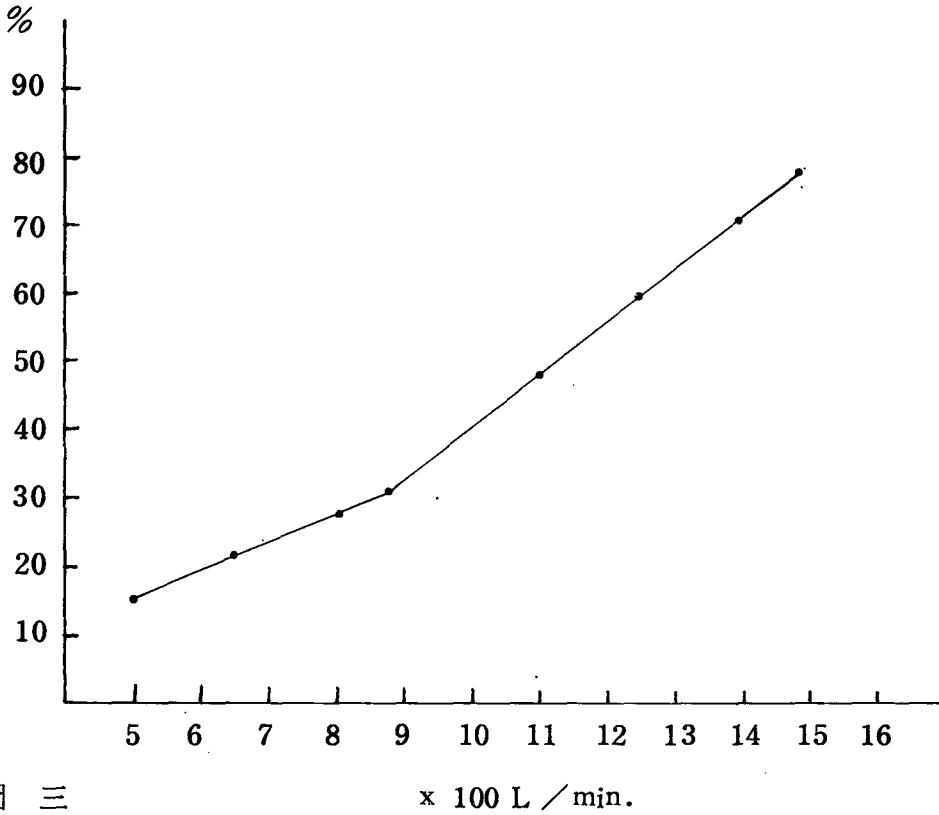
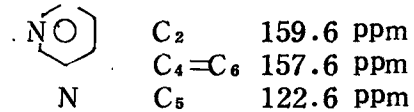
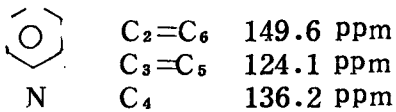
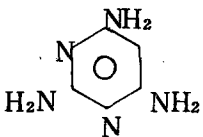


圖 三

代時情形相似：



如果將吡啶上氮取代對不同位置碳的影響值⁽²⁷⁾應用到嘧啶環上則：

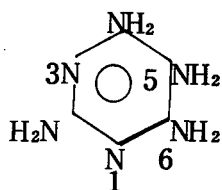


$$\delta : C_5 = 122.6 - 29.4 = 82.6 \text{ ppm (測定值 : 75.0 ppm)}$$

$$C_6 = 157.6 + 11.3 + 2.3 - 0.9 = 170.3 \text{ ppm (測定值 : 164.7 ppm)}$$

$$C_2 = 159.6 + 11.3 - 0.9 = 170.0 \text{ ppm (測定值 : 163.2 ppm)}$$

對於 2, 4, 5, 6-四氨基嘧啶之 cmr, 如用相同的方式加以計算, 其結果如下



$$\delta: C_5 = 122.6 + 21.9 - 29.4 - 10.6 = 104.5 \text{ ppm (測定值: 93.9 ppm)}$$

$$C_4 = 157.6 + 11.3 - 0.9 - 11.9 + 0.9 = 157.0 \text{ ppm (測定值: 152.8 ppm)}$$

$$C_6 = 159.6 + 11.3 - 10.8 - 0.9 + 2.3 - 11.9 = 150.6 \text{ ppm (測定值: 150.2 ppm)}$$

本實驗分別依 A、B 二種方法 (圖二) 合成化合物 (6d)，結果發現，對合成化合物 (6d) 而言，以 B 法較為適合。

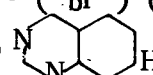
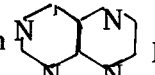
本實驗熔點測定是用 Yamato Melting Point Apparatus Madel-21 測定，紅外測光譜是用 Perkin-Elmer 735B Infrared Spectrophotometer 測定，核磁共振光譜是用 Jeol Fx-100 FT nmr Spectrophotometer 測定，並且使用 TMS 為內標準，紙色層分析用 Whatman NO: 1 色層分析用紙，並用 UV 燈顯點。

1) 2, 4-二氨基-6-羥甲基吡啶嘧啶 (6a) 之製備⁽²⁰⁾：

2, 4, 5, 6-四氨基嘧啶(7)，可依佐藤秀雄⁽¹⁷⁾法製備。

氯化鋇 (BaCl₂) 6.4 克，溶於少量的熱水，於 70~80℃，加入 7.6 克 2, 4, 5, 6-四氨基吡啶硫酸鹽懸浮液 (水量 104 毫升)。攪拌 30 分鐘，過濾，即得化合物(7)之鹽酸水溶液。

硫酸鈉 175 克，二羥基丙酮 45 克，二氧化硒 (SeO₂) 4.25 克，水 275 毫升，及上述(7)之水溶液，置於三頸瓶中，加熱至 35℃，通入空氣，攪拌二小時，冷卻至 5℃，攪拌四小時，過濾，固體用水洗三次後，將固體加入 250 毫升熱水中，加入活性碳，過濾，加入 25 克氯化鈉，靜置過夜 (0℃)，沈澱物用水、酒精、酒精和乙醚混合液 (1:1) 洗滌，於 60℃ 乾燥後，可得 3.8 克，產率 80.5%。熔點 295~298℃ (dec) (文獻值⁽²⁾310℃ dec.)，R_f 值 0.38 (丁醇：酒精：水 100：35：72) (文獻值⁽²⁰⁾R_f = 0.38)。

IR : (KBr) 3000 cm⁻¹ (br) (-NH₂, -OH) Pmr : CDMSO-d₆, δ) ; 8.77 ppm (1H, S)  ; 7.64 ppm (2H, br) -NH₂ ; 4.64 ppm (2H, S) -CH₂ C- ; 3.54 ppm (br, 1H) -C-O-HO (CF₃COOD, S) ; 9.06 ppm  H ; 5.77 ppm (2H, S) -CH₂-O-。

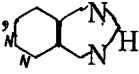
通入空氣量，亦會影響產率，本實驗發現每分鐘通入 1500 毫升空氣時，可得最高的產率。

2) 2, 4-二氨基-6-氯甲基吡啶嘧啶 (6d) 的合成：

(a) Niculescu - Duraz Ion 法⁽²⁰⁾ :

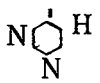
(6a) 10 克, 無水氯仿 200 毫升, 無水吡啶 5 毫升, SOCl_2 30 毫升, 加熱迴流八小時, 過濾, 固體用氯仿洗, 乾燥, 可得 8.4 克, 用紙色層分析: $R_f = 0.64$ (大量), $R_f = 0.38$ (小量), $R_f = 0.35$ (極少量)。

(b) E.C. Taylor 法² :

(2) 2 克, 四氫化呋喃 (THF) 80 毫升, 三氯化磷 (PCl_3) 4 克, 攪拌 30 分鐘, 減壓濃縮, 加入冰水, 可得黃色固體 1.6 克, 熔點 $152 - 154^\circ\text{C}$ (文獻值²: $151 - 154^\circ\text{C}$), 將固體溶於 30 毫升無水甲醇中, 加入胍 0.059 克, 加熱迴流二十四小時, 過濾得固體 1.7 克, 產率 70%, 熔點 $180 - 182^\circ\text{C}$, $R_f = 0.64$, IR: $\text{KBr } 3000 \text{ cm}^{-1}$ (br) — NH_2 , pmr (CF_3COOD , δ) 9.01 ppm (1H, S), ; 4.86 ppm (2H, S) — $\text{CH}_2 - \text{Cl}$ 。

3) 2, 4, 6-三氨基嘧啶 (2, 4, 6-triamino pyrimidine) (9) 的製備⁷ :

金屬鈉 6 克溶於 100 毫升的無水甲醇中, 加入 36 克硝酸胍 (gu amidine nitrate), 於室溫下攪拌四小時, 過濾, 濾液於 50°C 水浴中減壓濃縮, 殘留液加入 10 毫升無水酒精, 得胍的酒精溶液。

縮蘋果腈 (malonitrile) 10 克, 溶於 10 毫升正丁醇中, 於 40°C 水浴中, 將正丁醇溶液例入上述胍酒精溶液中, 酒精蒸發後, 過濾, 用酒精再結晶, 收量 15 克, 產率 80%, 熔點 $245^\circ\text{C} - 246^\circ\text{C}$ (文獻值¹⁷: 246°C 。pmr (CDCl_3 , δ) 5.55 ppm (4H, br. S), 5.40 ppm (4H, br. S) — NH_2 ; 4.85 ppm (1H, S) 。cmr: 164.7 ppm C_4 , C_6 ; 163.2 ppm C_2 ; 75.0 ppm C_5 。

4) 2, 4, 6-三氨基-5-亞硝基嘧啶 (2, 4, 6-triamino-5-nitroso pyrimidine) (8) 的製備¹⁷ :

2, 4, 5-三氨基嘧啶 6.0 克溶於 40 毫升的醋酸中, 慢慢滴入 3.4 克亞硝酸鈉 (NaNO_2) 水溶液, 直到產生紅色沈澱, 過濾, 乾燥得 8.35 克, 產率 100%。

5) 2, 4, 5, 6-四氨基嘧啶 (7) 的製備⁽¹⁷⁾ :

2, 4, 6-三氨基-5-亞硝基嘧啶 10.0 克溶於熱水中, 加熱, 慢慢滴入 5% 多硫化氫 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_x$ 溶液, 直至桃紅色消失, 濃縮, 過濾, 可得 (7) 之硫酸塩 11.0 克, 收率 70%, 用水再作結晶, 熔點 $254 - 256^\circ\text{C}$ (dec) (文獻值¹⁷: 256°C dec.)。IR: (KBr) 3300 cm^{-1} , 3000 cm^{-1} (br) — NH_2 。cmr: (CDCl_3 , δ) 152.8 ppm, 152.6 ppm C_4 , C_6 ; 150.2 ppm C_2 ; 93.0 ppm

C₅。

6) β -氯化焦性葡萄肪 (β -chloropyruvadoxime) (10) 的製備⁷⁾:

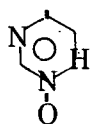
二乙醯酮 (diketene) 3.36 克, 無水四氯化碳 300 毫升, 置於三頸瓶中, 冷卻至 0°C, 通入氯氣 28.4 克, 溫度控制 +2°C 至 -2°C, 減壓濃縮, 殘留液加入 300 毫升的無水乙醚, 得 γ -氯化乙醯基代乙醯氯 (γ -chloroacetoacetyl chloride) 溶液。

亞硝酸鈉 27.6 克, 水 300 毫升, 冷卻至 0°C, 慢慢滴入上述乙醚溶液, 溫度控制 5°C 以下, 用乙醚萃取, 以硫酸鈉脫水, 固體以四氯化碳再結晶得 2.8 克, 收率 50%, 熔點 101°C - 103°C (文獻值⁷⁾: 98 - 100°C)。IR (KBr) 3275 cm⁻¹ (br) -OH; 1720 cm⁻¹ >C=O; 1690 cm⁻¹ >C=N; 940 cm⁻¹ -N-O-。Pmr (CDCl₃, δ): 12.86 ppm (1H, S), C=N-O-H; 7.69 ppm (1H, S) CH=N; 4.81 ppm (2H, S), -CH₂-Cl。

7) 2-氨基-3-腈基-5-氯化甲基脈嗪-1-氧(2)製備²⁾:

氨基縮蘋果酸對蒴磺酸鹽 (aminomalonnitrile tosylate) 可依 O.W. Webster 法製備⁶⁾。

上述磺酸鹽 10.7 克, β -氯化焦性葡萄肪 5.0 克, 2-丙醇 140 毫升, 攪拌二十四小時, 減壓濃縮, 加入水 100 毫升, 以二氯甲烷 (dichloromethane) 連續萃取二十四小時, 脫水, 蒸去二氯甲烷, 加水 50 毫升氯仿, 得 4.6 克黃色固體, 產率 67%, 熔點 140 - 142°C (dec.) (文獻值⁶⁾: 140 - 142°C (dec.)) ; IR: (KBr) 2240 cm⁻¹ -C \equiv N。Pmr (CDCl₃, δ), 8.69 ppm (1H, S) 8.10 ppm (2H, br) -NH₂; 4.67 ppm (2H, S) -CH₂-Cl。



参考文献

1. D. C. Suster, G. Ciustea, Ana. Dumitrescu, L. Y. Feyns, E. Tarnauceanu, G. Botex, S. Angelescu, V. Dobre, and I. Niculescu-Duváz, *Revue Roumaine De Chime*, 22(8), 1195 (1977).
2. E. C. Taylor, K. L. Perlman, I. P. Sword, Mo Sequin-Frey, and P. A. Jacobi, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6407 (1973).
3. E. C. Taylor and T. Kobayaski, *J. Org. Chem.*, 38, 2817 (1973).
4. E. C. Taylor, E. C. Portnoy, D. C. Hochstetler, and T. Kobayaski, *J. Org. Chem.*, 40, 2347 (1975).
5. E. C. Taylor, K. L. Perlman, Y. Ho. Kim, I. P. Sword, and P. A. Jacobi, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6413 (1973).
6. O. W. Webster and R. E. Benson, *Org. Syntheses, Coll. 5*, 32.
7. E. C. Taylor and R. C. Portnoy, *J. Org. Chem.*, 38, 806 (1973).
8. N. Chaykovsky, A. Rosowsky, N. Paphthanasopoulos, K. N. Katherine, C. Edward, and J. Modest, *J. Med. Chem.*, 17, 1212 (1974).
9. D. V. Santi, *J. Heterocycl Chem.*, 4, 475 (1975).
10. R. D. Elliott, C. J. Temple, and J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, 35, 1676 (1970).
11. D. I. Weisblat, B. J. Magerlein, A. R. Havze, and S. T. Rolfson (to Upion Co.), U. S. 2,558,771, 26 Jun 1951; *Chem. Abstr.*, 46, 541g (1962).
12. C. W. Waller, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, E. L. R. Stokstad, J. H. Boothe, R. B. Angier, J. Semb, Y. Subbarow, D. B. Cosulich, M. J. Fahrenbach, M. E. Hutauis, E. Kuh, E. H. Northey, D. R. Seeger, J. P. Sickels, and J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 19 (1948).
13. S. Uyeo, S. Mizukami, T. Kubota, and T. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5339 (1950).
14. M. E. Hultquist, E. Kuh, D. B. Cosulich, F. M. Fahrenbach, E. H. Northey, J. M. Smith, J. P. Sickels, R. B. Angier, J. H. Boothe, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, J. Semb, E. L. R. Stokstad, Y. Subbarow, and C. W. Waller, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 23 (1948).
15. R. B. Angier, E. L. R. Stokstad, J. H. Mowat, B. L. Hutchings, J. H. Boothe, C. W. Waller, J. Semb, Y. Subbarow, D. B. Cosulich, M. J. Fahrenbach, M. E. Hultquist, E. Kuh, E. H. Northey, D. R. Seeger, J. P. Sickels, and J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 25 (1948).

Bulletin of National Taiwan Normal University Vol. XXIX

16. 佐藤秀雄，日本化學雜誌，72(9)，815-817。(昭和26年)
17. 佐藤秀雄，中島通公，田中博，日本化學雜誌，72(10)，866-870。(昭和26年)
18. D. I. Weisbitt, A. R. Hanze, and K. Mich (To the Upjohn Co.), U. S. 2,560,616 (Cl. 260-251.5), 17 Jul 1951, Appl. 41,885, 31 Jul 1948.
19. J. H. Boothe, C. W. Waller, B. L. R. Stokstad, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, R. B. Angier, J. Semb, Y. Subbarow, D. B. Cosulich, M. J. Fahrenbach, M. E. Hultquist, E. Kuh, E. H. Northey, D. R. Seeger, J. P. Sickels, and J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 27 (1948).
20. I. Niculescu-Duraz, V. F. Liviu, D. Suster, and G. Ciustea (Inst. Oncologic), U. S. 3,989,703 (Cl. 260-252.5, CO7d 475/08), 02 Nov 1976, Appl. 453,914, 22 Mar 1974.
21. J. R. Piper (United States Dept. of Health, Education, and Welfare), U. S. 563,466, 31 Mar 1975.
22. J. R. Piper and J. A. Montgomery (Kettering-Meyer Lab. South Res. Inst., Birmingham, Ala.), *J. Org. Chem.*, 42, 208 (1977).
23. J. R. Piper and J. A. Montgomery, *J. Heterocyclic Chem.*, 11, 279 (1974).
24. C. M. Baugh and E. Shaw, *J. Org. Chem.*, 29, 3610 (1964).
25. D. C. Suster, L. V. Feyns, G. Ciustea, G. Botex, V. Dobre, R. Blick, and I. Niculescu-Duvaz, *J. Med. Chem.*, 17, 758 (1974).
26. F. W. Wehrli and T. Wirthin, "Interpretation of Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra," Heyden & Son Ltd., 1976
(問學出版社出版，第49頁)
27. J. P. Ferris and L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3829 (1966).

Synthesis of 2,4-Diamino-6-Substitued Pteridine

Synthesis of 2,4-Diamino-6-Substitued Pteridine

by

Chunfeng Shey, Chao-Tung Chen, Jhy-Ming Horng,
Cheng-Hsia Wang

Abstract

Methotrexate (MTX) is an important anticancer drug widely used in cancer chemotherapy. 2,4-Diamino-6-substitued pteridine (6) is the intermediate for MTX. In this research the intermediate (6) was synthesized from a pyrimidine derivative and also from a pyrazine derivative.