合成甲氧苄氨嘧啶缩合产物同分异构体的分析和转化工艺研究

王　琳[1]，李入林[2]
(1. 南阳师范学院化学系,河南 南阳 473061;2. 南阳理工学院生化系,河南 南阳 473004)

摘　要:对以三甲氧基苯甲醛为原料合成甲氧苄氨嘧啶(TMP)的缩合产品中的同分异构体 2-甲氧甲基-3-(3,4,5-三甲氧苯基)-丙烯腈(Ⅰ)和 2-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3-甲氧基丙烯腈(Ⅱ)的相对含量提出了用高效液相色谱分析的方法,其中色谱柱为 C_{18} 柱,流动相为四氢呋喃-水(体积比为 30∶70),检测波长为 320 nm。并对同分异构体的相互转化工艺进行了优化,当缩合产品的用量为 15 g 时,甲醇钠用量为 27 mL,用 35 mL 无水乙醇或乙二醇单甲醚作溶剂,一次回流温度和时间为80 ℃和 2 h,二次回流温度和时间分别为 84～86 ℃和 3 h 时,其中可进行环合反应所需的同分异构体 Ⅱ 的相对含量转化至 99 %以上。

关键词:三甲氧基苯甲醛;甲氧苄氨嘧啶;2-甲氧甲基-3-(3,4,5-三甲氧苯基)-丙烯腈;2-(3,4,5-三甲氧基苄基)-3-甲氧基丙烯腈;分析
中图分类号:O 621;TQ 463　　**文献标识码**:A
文章编号:0367-6358(2006)08-451-03

Study on Analysis and Conversion of Isomers in Condensation Products of Trimethoprim Synthesis

WANG Lin[1], LI Ru-lin[2]
(1. Department of Chemistry, Nanyang Normal University, Henan Nanyang 473061, China;
2. Department of Biochemisty, Nanyang Institute of Science and Technology, Henan Nanyang 473004, China)

Abstract: The contents of isomers 2-methoxymethyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl) acrylic nitrile (Ⅰ) and 2-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-methoxy acrylic nitrile (Ⅱ) in the condensation products of trimethoprim synthesis from 3,4,5-trimethoxy benzaldehyde were analyzed by high performance liquid chromatography with C_{18} column at 320 nm detection wave length and tetrahydrofuran-water (30∶70) as mobile phase. The conversion process of the isomers was optimized. When the mass of condensation products was 15 g, sodium methanol was 27 mL and 35 mL of alcohol or ethylene glycol monomethylether was used as solvent, the temperature/time of the first and second reflux were 80 ℃/2 h and 84～86 ℃/3 h respectively, the relative content of isomer Ⅱ reached over 99 %.

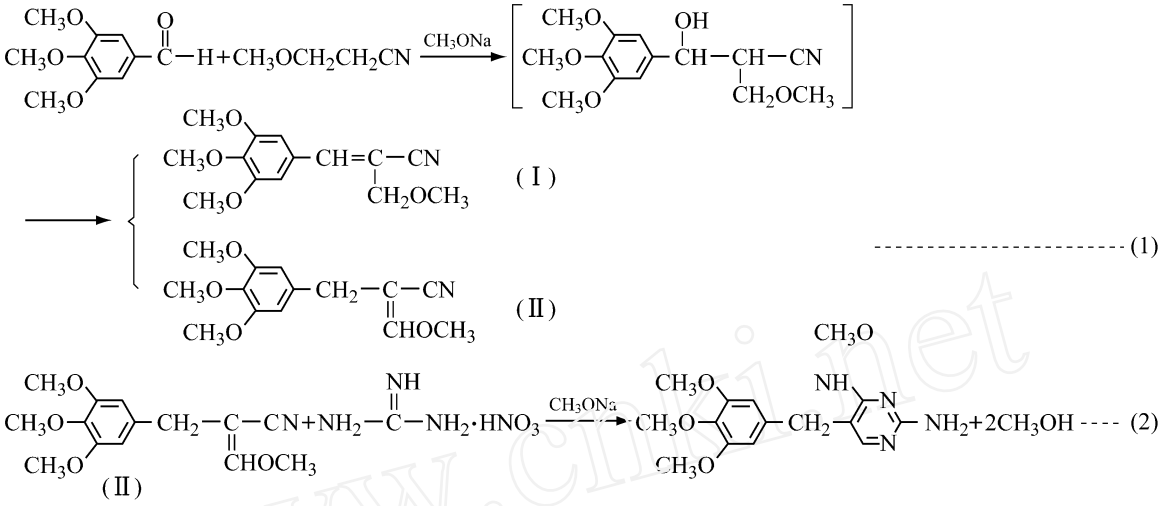
Key words: trimethoxybenzaldehyde; trimethoprim; 2-methoxymethyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl) acrylic nitrile; 2-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-methoxy acrylic nitrile; analysis

甲氧苄氨嘧啶(TMP),是一广谱、高效、低毒的抗菌药和杀菌剂,能显著地增加磺胺类药物的效力[1]。在甲醇钠催化剂地作用下,由关键中间体 3,4,5-三甲氧基苯甲醛与甲氧丙腈缩合、再与胍盐进行环化反应而成。据报道[2,3],缩合产物中同时含有 2-甲氧甲基-3-(3,4,5-三甲氧苯基)-丙烯腈(Ⅰ)和2-

收稿日期:2005-12-24;**修回日期**:2006-05-17
基金项目:河南省教育厅科技攻关项目(2000530008)
作者简介:王　琳(1971～),女,硕士生,副教授,主要从事精细化工方面的教学和科研工作。E-mail: yueyuewanglin@163.com

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

(3,4,5-三甲氧基苄基)-3-甲氧基丙烯腈(Ⅱ)两种同分异构体,其中Ⅰ的相对含量约为80%,Ⅱ的相对含量约为20%。而只有含量低的Ⅱ与胍盐环化生成最终产物TMP,反应方程式见式(1-2)。故建立一种分析和快速监测缩合产物中两种同分异构体相对含量的分析方法,寻找新的工艺条件,促进Ⅰ向Ⅱ转化的新工艺,对提高TMP的收率起着决定性的作用。Ⅱ式存在着O与双键的p-π共轭,为类烯醇式结构,根据提高混合物中烯醇式结构的方法[4],提出了强碱性介质,弱极性溶剂及提高转化温度的新工艺。



1 实验部分

1.1 实验仪器和药品

HPLC 600型高效液相色谱测定仪(美国Waters公司),2487紫外-可见分光光度监测器(美国Waters公司),超声波清洗剂(昆山市超声仪器有限公司),FA1604型电子天平(上海天平仪器厂),WMZK-01型温度指示控制仪(上海医用仪表厂)。

三甲氧基苯甲醛(工业品,含量98%,上海大众制药厂);甲醇钠自制,甲醇和四氢呋喃(THF)为分析纯,其它均为化学纯。

1.2 色谱条件和定量方法

色谱柱:C_{18}不锈钢柱(4 μm,φ3.9 mm×150 mm),流量:1.0 mL/min;检测波长:320 nm,进样量:20 μL,柱温:室温(25±1)℃;数据采集和处理由M32数据采集和处理系统执行。

向含有一定量的缩合产品试液的10 mL容量瓶中,加入流动相稀释定容,用孔径为0.45 μm的滤膜过滤,按色谱条件进行操作,两种同分异构体的相对含量按峰面积之比计算。峰的定性按文献[2]报道数值确定。

1.3 实验过程

1.3.1 缩合产品同分异构体的转换

将甲醇钠、乙酸乙酯和溶剂按量加入到装有搅拌器、温度计和冷凝器的干燥四口瓶中,搅拌升温至50～60℃,反应30 min,加入15 g缩合产品,在不同反应条件下取样,在高效液相色谱中对两种同分异构体的相对含量进行分析,确定最佳同分异构体转化条件。

1.3.2 TMP的制备

在上面确定的最佳同分异构体转化条件下,将甲醇钠、乙酸乙酯和溶剂按量加入到装有搅拌器、温度计和冷凝管的干燥四口瓶中,搅拌升温至50～60℃,反应30 min,加入缩合产品,待同分异构体转化之后,加入硝酸胍,于70℃反应2 h,蒸出部分醇后,加入异丁醇或乙二醇单甲醚作溶剂,于100℃环化反应4 h,冷却到25℃以下,过滤,滤饼用蒸馏水洗涤至中性,干燥,得TMP产品。

2 结果与讨论

2.1 同分异构体的分离、定性和流动性的选择

配制一定的缩合产品标准溶液,分别以不同体积比的甲醇-水体系和THF-水体系作为流动相,在最大吸收波长320 nm下,研究了两种同分异构体的分离条件,试验结果见图1和表1。

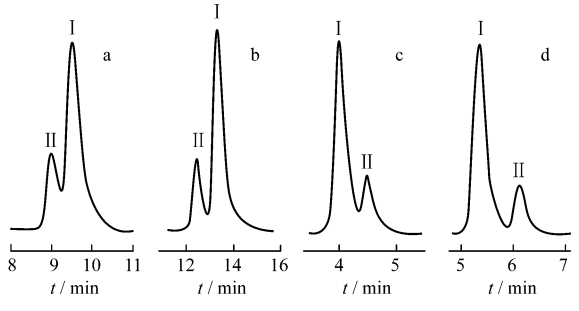


图1 缩合产品同分异构体Ⅰ、Ⅱ的色谱分离

a. $V_{(CH_3OH)}:V_{(H_2O)}=50:50$, $S_Ⅰ:S_Ⅱ=74.50:25.50$; b. $V_{(CH_3OH)}:V_{(H_2O)}=40:60$, $S_Ⅰ:S_Ⅱ=77.94:22.06$; c. $V_{(THF)}:V_{(H_2O)}=40:60$, $S_Ⅰ:S_Ⅱ=74.78:25.22$; d. $V_{(THF)}:V_{(H_2O)}=30:70$, $S_Ⅰ:S_Ⅱ=76.78:23.22$

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　不同流动相及组成对同分异构体 Ⅰ、Ⅱ保留和拆分的影响

流动相	$t_{Ⅰ}$/min	$t_{Ⅱ}$/min	α
$V_{(CH_3OH)}:V_{(H_2O)}=50:50$	9.522	9.005	1.077
$V_{(CH_3OH)}:V_{(H_2O)}=40:60$	13.272	12.393	1.087
$V_{(THF)}:V_{(H_2O)}=40:60$	4.000	4.502	1.295
$V_{(THF)}:V_{(H_2O)}=35:65$	5.275	6.109	1.280
$V_{(THF)}:V_{(H_2O)}=30:70$	6.790	7.790	1.223
$V_{(THF)}:V_{(H_2O)}=25:75$	9.411	10.618	1.170

由图 1 可见,当使用不同流动相时,两组分峰的面积比与文献报道的数值基本一致,即相对含量分别约为 80 %和 20 %,可以认为两组分分别对应于两种同分异构体。甲醇-水体系和 THF-水体系的选择性不同,使两种异构体的流出顺序发生逆变。

从表 1 可知,使用 THF-水体系既可以得到理想的分离,又能够满足快速分析检测的要求。试验结果表明,同分异构体 Ⅰ、Ⅱ的保留时间均随 THF 浓度的增加而减小,THF 体积分数在 30 %以下时,两种同分异构体峰均变宽,拖尾严重;而在 30 %以上时,分离清晰,故选择 THF 体积分数为 30 %。此分离条件在反应液中不受影响。

2.2　同分异构体转化结果与讨论

对甲醇钠用量、溶剂种类与用量、反应温度等进行单因素试验,以 Ⅰ、Ⅱ两种同分异构体的相对含量为评价指标,以期找出最佳转化条件。实验结果见表 2～表 4 和图 2。

表 2　甲醇钠用量对同分异构体 Ⅰ、Ⅱ转化率的影响/ %

甲醇钠用量/mL	反应时间/h									
	1		2		3		4		5	
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ
15	73.23	26.77	68.52	31.48	66.07	33.93	65.32	34.68	62.01	37.99
21	70.09	29.91	55.24	44.76	43.22	56.78	35.16	64.84	32.31	67.69
27	65.84	34.16	37.87	62.17	21.09	78.91	10.37	89.63	8.64	91.36
33	61.23	38.77	33.65	66.35	20.17	79.83	9.99	90.01	8.01	91.99
40	60.86	39.14	31.94	67.06	13.12	86.88	10.02	89.98	8.38	91.62

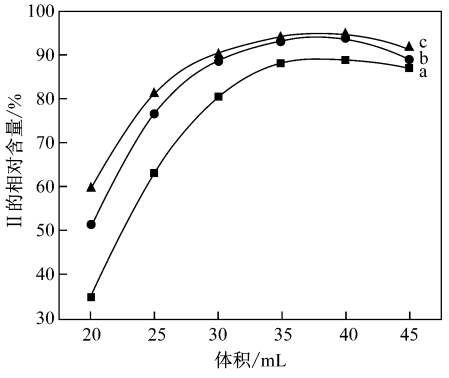


图 2　不同溶剂对同分异构体转化量的影响

a. 甲醇;b. 无水乙醇;c. 乙二醇单甲醚

表 3　回流时间对同分异构体转化的影响

No.	一次回流时间/h(80 ℃)	二次回流时间/h(85 ℃)	Ⅱ的相对含量/ %
1	5	0	94.23
2	1	4	95.43
3	1.4	3.6	96.76
4	2	3	99.16
5	2.5	2.5	94.15

实验结果表明,当缩合产品用量为 15 g 时,甲醇钠用量为 27 mL,用 35 mL 无水乙醇或乙二醇单甲醚作溶剂,一次回流温度和时间分别为 80 ℃和 2 h,二次回流温度和时间分别是 84～86 ℃和 3 h 时,同分异构体 Ⅱ的含量可达99 %以上。

表 4　第二次回流温度对同分异构体转化的影响

No.	温度/℃	Ⅱ的相对含量/ %
1	80	91.23
2	82	95.93
3	84	99.11
4	86	99.15
5	88	96.74

2.3　TMP 的制备

在上面得出的最佳同分异构体转化条件下,用缩合产品与硝酸胍反应制备甲氧苄氨嘧啶(TMP),其最终收率达 90 %以上。

3　结　论

在以三甲氧基苯甲醛为原料合成甲氧苄氨嘧啶的过程中,通过利用强碱性介质、弱极性溶剂和提高反应温度等方法,促进了缩合产品中同分异构体 Ⅰ向 Ⅱ的转化,从而提高了最终产品TMP的收率。为

(下转第 507 页)

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

两种:固定催化剂以控制催化剂活性中心环境:通过与黏土相作用、分子筛负载化、与有机聚合物键合,或利用两相体系等来固定催化剂;新的反应介质如超临界流体,增大氧化剂 O_2 在体系中的溶解度。上述几种方法虽然还没能取得很好的效果,然而这对提高催化体系的效率也起到了非常重要的作用。

致谢

本项目在"教育部优秀青年教师资助计划项目"(项目编号:41198053)及"上海市教育委员会青年基金"(项目编号:00JG05041)资助下得以完成,在此表示衷心的感谢。

参考文献:

[1] Collinson S R, Fenton D E. Coord Chem Rev[J], 1996, 148:19-40.
[2] Solomon E I, Sundaram U M, Machonkin T E. Chem Rev[J], 1996, 96:2563-2605.
[3] Mukherjee A, Rudra I, Naik S l G. Inorg Chem[J], 2003, 42:5660-5668.
[4] Sixt T, Kaim W. Inorg Chim Acta[J], 2000, 300-302:762-768.
[5] Prabhakar R, Siegbahn P E M. J Phys Chem B, [J], 2001, 105:4400-4408.
[6] Li P Y, Solanki N K I, Ehrenberg H. J Chem Soc Dalton Trans[J], 2000, 24(10):1559-1565.
[7] de Vries S, van Spanning R J M. J Mole Cata[J]., 2000, B8:111-120.
[8] Saysell C G, Tambyrajah W S, Murray J M. Biochem J[J], 2002, 365:809-816.
[9] Klinman J P. Chem Rev. [J], 1996, 96:2541-2561.
[10] Okajima T K S, Kim M. J Am Chem Soc[J], 2003, 125(4):1041-1055.
[11] Dooley D M, McGuirl M A, Brown D E. Nature[J], 1991, 349:262-264.
[12] Turowski P N, McGuirl M A, Dooly D M. J Biol Chem[J], 1993, 268:17680-17682.
[13] Su Q, Klinman J P. Biochemistry[J], 1998, 37:12513-12525.
[14] Mills S A, Klinman J P. J Am Chem Soc[J], 2000, 122:9897-9904.
[15] Schwartz B, Olgin A K, Klinman J P. Biochemistry[J], 2001, 40:2954-2963.
[16] Adams H, Bailey N A, Dwyer M J S, D E J Chem Soc, Dalton Trans. [J], 1993, 1207.
[17] Wegner R, Gottschaldt M, Görls H. Chem Eur J[J], 2001, 7:2143-2157.
[18] PAN R, Chakravaty AR N M. Inorg Chim Acta[J], 2002, 337:450-458.
[19] 梁芳珍,杜　鸣,任建成. 无机化学学报[J], 1999, 15(3):393-396.
[20] Mayadevi S, Sridevi N, Monammed Yusuff K K. Indian J Chem[J], 1998, 37:413-417.
[21] Cheng A, Meng R, Yang F. 第八届络合催化会议论文集[C], 2003:68-69.
[22] Halcrow M A, Mei L, Chia L, X. *et al*. Chem Soc, Dalton Trans[J], 1999, 1753-1762
[23] Srinivas B, Arulsamy N, Zacharias P S. Polyhdron[J], 1991, 10(7):731-736.
[24] Louloudi M, Mitopoulou K, Evaggelou E, J Mole Cata[J], 2003, A98:231-240.
[25] Gao E, Bu W, Yang G. J Chem Soc, Dalton Trans. [J], 2000, 1431-1436.
[26] Knoblauch S, Benedix R, Ecke M. Eur J Inorg Chem[J], 1999, 1393-1403.

(上接第 453 页)

工业化生产提供了有价值的理论依据。并利用高效液相色谱成功地对两种同分异构体的相对含量进行了分析。此方法快速、高效,可直接用于生产中的监测和分析。

参考文献:

[1] 奚弱明,张明国. 中国医药产品大全[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1991:2186.
[2] Imre B, Ivan B, Laszlo, *et al*. Improved process for the preparation of 2, 4-Diamino-5-(3′, 4′, 5′-trimethoxy) pyrimidine [P]. UK 2 104 508, 1982.
[3] Ivan B, Andras D, Istvan S, *et al*. Preparation of 2, 4-Diamino-5-(3′,4′,5′-trimethoxybenzyl) pyrimidine [P]. UK 2 106 098, 1982.
[4] 恽魁宏. 有机化学[M]. 北京:高等教育出版社, 1991, 232.

© 1994-2009 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net