

[文章编号] 1003—4684(2023)01-0059-03

5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯的合成工艺研究

王溥照, 何世波, 詹一丰, 刘明星

(湖北工业大学 生物工程与食品学院, 湖北 武汉 430068)

[摘 要] 以 5-氟尿嘧啶为原料,经取代和酰基化反应合成目标化合物 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯,探讨反应原料配比、温度和时间对各步产率的影响。这种抗癌药物关键中间体 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯的合成新方法最佳工艺为:第一步反应中原料配比为 1 : 1.6,反应温度和时间分别为 60℃和 2 h;第二步反应中原料配比为 1 : 10,反应温度和时间分别为 80℃和 2 h。产物总收率达 65.1%,并经¹H-NMR 分析表征。该合成工艺路线具有原料廉价易得、条件温和、操作简便等优点。

[关键词] 抗癌药物; 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯; 5-氟尿嘧啶; 化合物合成

[中图分类号] R914.4 [文献标识码] A

5-氟尿嘧啶是治疗直肠癌、胃癌、乳腺癌等嘧啶类抗肿瘤药物,是早期临床上使用较广泛的化疗药物之一。然而,该药物具有骨髓抑制、胃肠道刺激等副作用,因此,5-氟尿嘧啶前体药物的研发受到广泛关注,例如,5-氟尿嘧啶-1-乙酸的抗肿瘤效果优于 5-氟尿嘧啶,特别是在肝癌的治疗上取得了较好的疗效^[1],且对正常心脏成纤维细胞的毒性更低^[2];卡莫氟(1-己氨基甲酰氟尿嘧啶)由于其可以抑制负责神经酰胺降解的溶酶体酶,在控制癌细胞增殖中起着重要作用,被称为酸性神经酰胺酶抑制剂^[3-4],与 5-氟尿嘧啶相比,其半衰期更长,毒性更低^[5-6]。5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯是研发 5-氟尿嘧啶前体药物的关键中间体,其工艺路线是以 5-氟尿嘧啶为起始原料,经取代和酰基化反应合成目标化合物 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯(合成路线见图 1)。本文对其进行了表征分析,探讨了工艺参数对产率的影响。

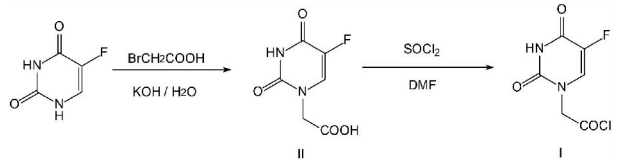


图 1 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯的合成路线

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

DF-101S 型集热式恒温磁力搅拌器,郑州长城

科工贸有限公司;RE-52 型旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂;WRS-1C 型微机熔点仪,上海申光仪器仪表有限公司;SHZ-D 型循环水式真空泵,巩义市予华仪器有限责任公司;400M 超导核磁共振波谱仪,安捷伦科技有限公司。

氢氧化钠、盐酸、二氯亚砷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF);5-氟尿嘧啶;溴乙酸均为分析纯。

1.2 实验步骤

1.2.1 5-氟尿嘧啶-1-乙酸(Ⅱ)的合成 将 7.5 g (0.13 mol)氢氧化钾溶于 10 mL 水中,加入 7.0 g (0.048 mol)5-氟尿嘧啶,搅拌 30 min 后,加入 10.0 g(0.08 mol)溴乙酸的水溶液,加热至 60℃反应至终点(TLC 跟踪),冷却后调 pH 至 2,过滤,固体用水重结晶,得 5-氟尿嘧啶-1-乙酸针状晶体 6.2 g,产率为 68.7%,m. p. 280~281℃。¹H-NMR (400 MHz, dmsO), δ : 13.22(s, 1 H), 11.91(d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.05(d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H)。

1.2.2 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯(Ⅰ)的合成 将 3.1 g (0.016 mol)5-氟尿嘧啶-1-乙酸置于 50 mL 圆底烧瓶内,加入 12 mL(0.16 mol)二氯亚砷,加入 3~5 滴 DMF,加热至 80℃反应至终点(TLC 跟踪),蒸除剩余的二氯亚砷,得到黄色固体 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯 3.2 g,产率为 94.7%,m. p. 267~270℃。¹H-NMR(400 MHz, dmsO), δ : 11.87(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1 H), 4.34

[收稿日期] 2021-10-14

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练计划项目(202010500019)

[第一作者] 王溥照(2000—),男,湖北随州人,湖北工业大学本科生,研究方向为药物中间体的合成

[通信作者] 刘明星(1970—),男,湖北武汉人,工学博士,湖北工业大学教授,研究方向为化学创新药物的合成与工艺

(s, 2 H)。

2 结果与讨论

2.1 不同因素对化合物(Ⅱ)产率的影响

2.1.1 溴乙酸对产率的影响 选择溴乙酸作为第一步反应的羧甲基试剂,探讨不同用量的溴乙酸对化合物(Ⅱ)产率的影响。

表 1 溴乙酸用量对产率的影响

实验编号	$n(5\text{-氟尿嘧啶}):n(\text{溴乙酸})$	产率/%
1	1:1	49.1
2	1:1.2	56.3
3	1:1.4	61.7
4	1:1.6	68.7
5	1:1.8	64.1

由表 1 可知,在其他反应条件相同情况下,当 $n(5\text{-氟尿嘧啶}):n(\text{溴乙酸})=1:1.6$ 时,化合物(Ⅱ)的产率为 68.7%;继续增加溴乙酸的量,产率略微降低。因此确定 $n(5\text{-氟尿嘧啶}):n(\text{溴乙酸})=1:1.6$ 作为第一步反应的最佳配比。

2.1.2 温度和时间对产率的影响 在 $n(5\text{-氟尿嘧啶}):n(\text{溴乙酸})=1:1.6$ 以及其它反应条件相同情况下,选择 40℃、50℃、60℃、70℃ 和 80℃ 作为反应温度,薄层色谱监测反应,考察温度和时间对化合物(Ⅱ)产率的影响。

表 2 温度和时间对产率的影响

温度/℃	反应时间/h						产率/%
	1	2	3	4	5	6	
40	—	—	—	—	+	+	51.8
50	—	—	—	+	+	+	58.9
60	—	+	+	+	+	+	68.7
70	—	+	+	+	+	+	62.3
80	—	+	+	+	+	+	60.4

“—”代表未完全反应,“+”代表完全反应

由表 2 可知,在其他反应条件相同情况下,随着温度的升高,反应达到终点的用时逐渐缩短,并且通过薄层硅胶板发现在 70℃ 以后副产物逐渐增多,因此选择 60℃ 下反应 2 h 为最优工艺条件。

2.2 不同因素对化合物(Ⅰ)产率的影响

2.2.1 二氯亚砦对产率的影响 二氯亚砦作为酰化试剂,反应过程中产生的副产物较少,主要为 HCl 和 SO₂ 气体,且容易处理,用碱水吸收即可处理掉。

表 3 二氯亚砦用量对产率的影响

实验编号	$n(5\text{-氟尿嘧啶-1-乙酸}):n(\text{二氯亚砦})$	产率/%
1	1:6	81.3
2	1:8	88.7
3	1:10	94.7
4	1:12	93.1

由表 3 可知,在其他反应条件相同情况下,当 $n(5\text{-氟尿嘧啶-1-乙酸}):n(\text{二氯亚砦})=1:10$ 时,化合物(Ⅰ)的产率为 94.7%;继续增加二氯亚砦的量,产率有所降低,因此确定 $n(5\text{-氟尿嘧啶-1-乙酸}):n(\text{二氯亚砦})=1:10$ 的摩尔配比作为该步反应的最佳配比。

2.2.2 温度和时间对产率的影响 在 $n(5\text{-氟尿嘧啶-1-乙酸}):n(\text{二氯亚砦})=1:10$ 以及其它反应条件相同下,探讨反应时间和温度对化合物(Ⅰ)产率的影响,采用薄层色谱跟踪反应终点。

表 4 温度和时间对产率的影响

温度/℃	反应时间/h						产率/%
	1	2	3	4	5	6	
50	—	—	—	—	—	+	60.8
60	—	—	—	+	+	+	86.4
70	—	—	—	+	+	+	90.2
80	—	+	+	+	+	+	94.7

“—”代表未完全反应,“+”代表完全反应

由表 4 可知,反应温度达到 80℃ 时,原料在 2 h 时基本达到反应终点。80℃ 已经达到二氯亚砦的回流温度,相比于 70℃,产率有所增加,因此确定 80℃ 和 2 h 分别为最优反应温度和时间。

2.3 化合物(Ⅱ)和化合物(Ⅰ)的结构表征

由图 2 可看出,化合物(Ⅱ)的核磁氢谱图如下:¹H-NMR(400 MHz, dms_o), δ : 13.22(s, 1H), 11.91(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.05(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.34(s, 2H)。其中:化学位移处于 4.34 的质子积分面积为 2.00,正好对应亚甲基中处于同一环境的两个质子;化学位移处于 8.05 的质子积分面积为 1.01,对应烯炔碳原子上的一个质子;化学位移处于 11.91 的质子积分面积为 1.01,对应亚氨基上的一个质子;化学位移处于 13.22 的质子积分面积为 1.00,对应羧基上的一个质子。以上可证明合成的化合物是目标产物(Ⅱ)。

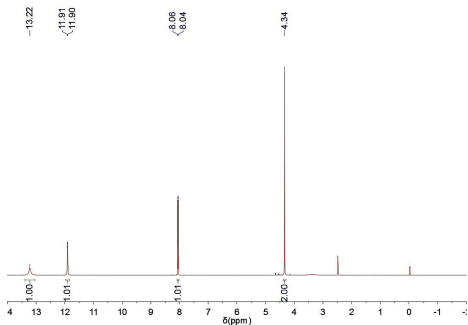


图 2 化合物(Ⅱ)的¹H-NMR 图

由图 3 可看出,化合物(Ⅰ)的核磁氢谱图如下:¹H-NMR(400 MHz, dms_o), δ : 11.87(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.07(dd, $J=6.8, 1.8$ Hz, 1H),

4.34(s, 2H)。其中:化学位移处于 4.34 的质子积分面积为 2.05,正好对应亚甲基中处于同一环境的两个质子;化学位移处于 8.07 的质子积分面积为 1.03,对应烯炔碳原子上 的一个质子;化学位移处于 11.87 的质子积分面积为 1.00,对应亚氨基上的一个质子。以上可证明合成的化合物是目标产物(I)。

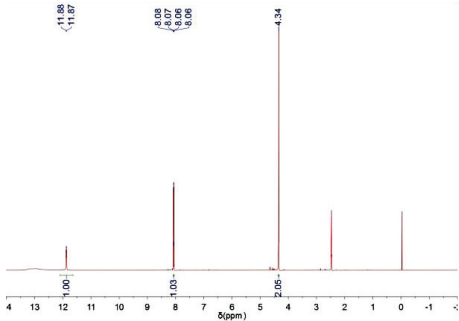


图 3 化合物(I)的¹H-NMR 图

3 结论

本合成工艺以 5-氟尿嘧啶为起始原料,经取代、酰基化反应合成得到 5-氟尿嘧啶-1-乙酰氯,两步反应总收率达 65.1%,各步产物经¹H-NMR 分析表征并确证,且对每一步的合成工艺进行了优化。该合成路线具有操作步骤简单、原料易得、条件温和等优点,可望实现规模化生产。

[参 考 文 献]

[1] GRAT H, STUEBINGER A, LORENZ K, et al. Sulfo-phenol sulfony diphenolurea formaldehyde resins[P]. DE:401477, 1991-11-14.

[2] 马文超. 5-氟尿嘧啶-1-基乙酸与 5-氟尿嘧啶抗肿瘤作用的比较[D]. 哈尔滨:哈尔滨医科大学, 2012.

[3] FURUKAWA M, KARAKAMA T, KAJI M, et al. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 16) effects of short-term administration of carmofur on spermatogenesis[J]. Journal of Toxicological Sciences, 2000, 25:163-171.

[4] REALINI N, PALESE F, PIZZIRANI D, et al. Acid ceramidase in melanoma: expression, localization and effect of pharmacological Inhibition[J]. Journal of Biological Chemistry, 2015, 291(5):2422-2434.

[5] ITO K, YAMAGUCHI A, MIURA K, et al. Oral adjuvant chemotherapy with carmofur (HCFU) for colorectal cancer: Five-year follow-up. Tokai HCFU Study Group-third study on colorectal cancer[J]. Journal of Surgical Oncology, 1996, 63(2):107-111.

[6] ITO K, YAMAGUCHI A, MIURA K, et al. Prospective adjuvant therapy with Mitomycin C and carmofur (HCFU) for colorectal cancer, 10-year follow-up: Tokai HCFU Study Group, the first study for colorectal cancer[J]. Journal of Surgical Oncology, 1996, 62(1):4-9.

Study on Synthesis Technology of 5-Fluorouracil-1-Acetyl Chloride

WANG Puzhao, HE Shibo, ZHAN Yifeng, LIU Mingxing

(School of Biological Engineering and Food Science, Hubei Univ. of Tech., Wuhan 430068, China)

Abstract: A new synthetic method of 5-fluorouracil-1-acetyl chloride, a key intermediate of anticancer drugs, was reported. The target compound 5-fluorouracil-1-acetylchloride was synthesized from 5-fluorouracil by substitution and acylation reaction. The effects of raw material ratio, temperature and time on the yield of each step were discussed. The optimum process is as follows: in the first step, the ratio of raw materials is 1 : 1.6, the reaction temperature and time are 60℃ and 2 h respectively; in the second step, the ratio of raw materials is 1 : 10, the reaction temperature and time are 80℃ and 2 h respectively. The total yield of the product was 65.1%, which was characterized by ¹H-NMR. The synthetic process has the advantages of cheap and easily available raw materials, mild conditions and simple operation.

Keywords: anti-cancer drugs; 5-fluorouracil-1-acetyl chloride; 5-fluorouracil; Compound synthesis

[责任编辑: 张 众]