

9- β -D-腺嘌呤阿拉伯糖苷-5'- 单磷酸的合成

北京医科大学药学院 王福兰* 林桂椿 马灵台 张礼和

〔摘要〕 本文报告合成 9- β -D-腺嘌呤阿拉伯糖苷-5'-单磷酸的简化操作过程,总收率达 32%。

阿糖腺苷是一广谱抗 DNA 病毒的药物已用于临床⁽¹⁾。近年来发现其对乙型肝炎也有一定疗效,但其水溶性低,临床静脉滴注给药时间过长,使用上很不方便。9- β -D-腺嘌呤阿拉伯糖苷-5'-单磷酸具有阿糖腺苷相同的抗病毒活性,在水中又易溶解,因此有可能开发成较理想的抗乙型肝炎的药物。

合成 9- β -D-腺嘌呤阿拉伯糖苷-5'-单磷酸的方法,文献已有报道。方法一是由 5'-腺苷酸经八步反应使核糖 2'-位羟基翻转成所需阿糖构型的目标化合物⁽²⁾。方法二是先合成阿糖腺苷,再磷酸化成目标化合物⁽³⁾。这两种方法总收率都在 20%左右。

我们重复了这两条路线,认为从我国情况出发,5'-腺苷酸原料比较易得,合成路线也比较合理。但由于 5'-腺苷酸以及其后各步的中间体在有机溶媒中溶解度小,造成每步反应后为了纯化,都要用水溶液经碳柱和离子交换柱处理,大量洗脱液要低温浓缩,使纯化手续冗长,收率下降。

为了更适合工业生产,我们深入研究了从 5'-腺苷酸为原料的方法。发现在严格控制反应条件的情况下,反应很完全,产物比较单一。后处理用溶媒转换及控制 pH 的方法,能获得较纯产物。从而大大简化了操作步骤。产品经电泳及纸层析证明为单一纯品,其中虽仍混有少量无机盐但并不影响下一步反应。最后产品 9- β -D-腺嘌呤阿拉伯糖苷-5'-单磷酸,经电泳、纸层析、UV、¹HNMR 和 FAB-MS 证明为

纯品,数据与文献报道基本一致。整个路线省去了所有文献报道的冗长的柱处理过程,总收率达 32%,比文献报道的高。

实验部份

所用溶媒用前均经重蒸和干燥处理,溶液浓缩均在 40°C 以下进行。电泳用 0.1 mol/L 三乙胺碳酸氢盐溶液 (pH 7.8),新华中速滤纸,380 V,1.5 小时。比移值以 5'-腺苷酸为 1.0 计算。纸层析用 Whatmann NO 1 滤纸,溶剂系统 A(异丙醇:浓氨水:水=7:1:2),B(正丁醇:冰醋酸:水=5:2:3),C(异丙醇:浓氨水:水=6:1:3)。紫外光谱用 UV Du-7 型仪。核磁共振光谱用 FX-90 Q 型仪。

一、2'-O-对甲苯磺酰基-5'-磷酸腺苷(I)的制备:见文献(1),收率 92.5%。

二、8-溴-2'-O-对甲苯磺酰基-5'-磷酸腺苷(II)的制备:

(I) 21 克 (42 mmol) 溶于 120 毫升 pH 4 的醋酸-醋酸钠的缓冲溶液中与溴 8 毫升在 0°C 搅拌 12 小时,反应后用亚硫酸氢钠使溶液退色,滤去不溶物,滤液用水稀释后调 pH 到 1.5,沉淀用丙酮洗涤后干燥,得产品 21.6 克,收率 88.8%。电泳比移值 0.81。纸层析 R_F (A)0.73、(B)0.59、(c)0.59。UV $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 265 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/LHCl}}$ 264 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 265 nm。

* 现在武汉市同济医科大学药理学系。

三、8-羟基-2'-O-对甲苯磺酰基-N⁶,O^{3'}-二乙酰基-5'-磷酸腺苷(III)的制备:

在冰醋酸、醋酐各 38 毫升, 无水醋酸钠 13.8 克中, 加入(II)28 克(48 mmol), 回流 2 小时, 冷却后过滤, 滤液浓缩至干, 用二氯甲烷提取, 提取液蒸干后加入无水乙醇搅拌, 产生的沉淀过滤, 用无水乙醇洗涤后干燥得产品 24.5 克, 收率 84.2%。电泳比移值 0.83。纸层析 Rf(A) 0.42、(B) 0.70、(c) 0.71。UV

$\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 288nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L HCl}}$ 289 nm,

$\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 304 nm。

四、8-2'-O-环化-5'-磷酸腺苷(IV)的制备:

(III) 30 克(50 mmol)加入以氨饱和的无水甲醇溶液 300 毫升中, 在 60~70°C 反应 15 小时, 冷却后产品(IV)即析出, 得 17 克, 收率 94.4%。电泳比移值 0.94, 纸层析 Rf(A) 0.23、(B) 0.21、(C) 0.22。UV $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 257 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L HCl}}$ 259 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 260 nm。

五、N⁶,O^{3'}-二乙酰基-8-2'-O-环化-5'-磷酸腺苷(V)的制备:

(IV)20 克加入无水吡啶 20 毫升, 醋酐 120 毫升中, 反应液室温搅拌 40 小时, 减压蒸干, 残渣溶于少量无水吡啶中, 并投入 200 毫升无水乙醚中, 析出的沉淀过滤, 用无水乙醇洗涤干燥后得产品(V)17.9 克, 收率 84%, 电泳比移值 0.81。纸层析 Rf(A) 0.42、(B)

0.39、(C)0.35。UV $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 280 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L HCl}}$

283 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 293 nm。

六、8-巯基-N⁶,O^{3'}-二乙酰基-5'-磷酸阿糖腺苷(VI)的制备:

(V) 11.4 克(22 mmol)溶于饱和硫化氢的无水吡啶溶液 120 毫升, 95~100°C 反应 15 小时, 反应毕蒸除溶媒, 残渣用无水甲醇搅拌, 沉淀过滤得产品(VI)11 克, 收率 90.6%。

电泳比移值 1.0。纸层析 Rf(A) 0.39、(B) 0.49、(C)0.32。UV $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 318 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L HCl}}$ 317 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 319 nm。

七、8-巯基-5'-磷酸阿糖腺苷(VII)的制备:

(VI) 10 克(18 mmol)溶于以氨饱和的无水甲醇 200 毫升中, 室温搅拌 50 小时, 反应后蒸除溶媒, 残渣用水提取, 提取液浓缩后得产品 5.9 克, 收率 80.8%。电泳比移值 0.91, 纸层析 Rf(A)0.19、(B) 0.34、(C) 0.29。UV

$\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 295 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L HCl}}$ 306nm,

$\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 291 nm。

八、9-β-D-腺嘌呤阿拉伯糖苷-5'-单磷酸的制备:

(VII) 5.8 克(15 mmol)溶于 200 毫升水中, 加入 Raney 镍 12 毫升, 回流 2 小时, 过滤, 滤液浓缩得产品 4.5 克, 收率 81.3%。粗品用酸性乙醇重结晶, 得白色无定形沉淀 3.5 克。收率 63.2%。电泳比移值 0.90, 纸层析 Rf(A) 0.31, (B) 0.17, (C) 0.27。UV

$\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 259 nm, $\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L HCl}}$ 258nm,

$\lambda_{\max}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 259nm。FAB-MS 247(M⁺),

¹HNMR(δ, D₂O), 8.53 (1 H, s, C₈H), 8.39 (1 H, s, C₂H), 6.38(1 H, d, J_{1'-2'} 5.7 Hz, C_{1'}H)。

参 考 文 献

1. 张礼和等. 抗病毒药 9-β-D-腺嘌呤阿拉伯糖苷的合成. 医药工业 1980; 2:19.
2. Morio Ikehara, et al. Synthesis of 9-(β-D-Arabinofuranosyl) adenine 5-phosphate starting from Adenosine 5'-Phosphate. Chem Pharm Bull 1977; 25(8):1892.
3. Parke, Davis & Company. Process For The Production of 9-(β-D-Arabinofuranosyl)-Adenine 5'-Phosphate. EP 1559456 (1980); Theodore H. Haskell et al. Process for the production of 9-(β-D-arabinofuranosyl)-adenine 5'-phosphate and salts thereof. US 3703507 (1972); Masaharu Yoshikawa et al, Method of preparing 5'-nucleotides. US 3413282 (1968)