

参 考 文 献

- [1] 李以欣等: 国外药学 1981, 2 (1):22
 [2] Schubert MP: J Bio Chem 1939, 139:601
 [3] 日本公开特许 82-175197; (CA 1983, 98:198743 j)
 [4] Bognar R et al: Justus Liebigs Ann Chem 1975, 1637
 [5] Martens J et al: ibid 1983:2073
 [6] Bognar R et al: ibid 1970, 738:63

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITIES OF SOME GLYCOSYL DERIVATIVES OF THIAZOLIDINE-4-CARBOXYLIC ACID

ZHANG Yan-Liang, SUN Chang-Jun*,

CHEN Zai-Cheng, LI Xiang-An^a, WANG Ru-Cong

(Department of Chemistry, Shandong University, Jinan; *Department of
Biochemistry, Taishan Medical College, Taian)

ABSTRACT In attempt to enhance the antitumor activity and decrease the toxicity of thiazolidine-4-carboxylic acid (TCA), by which tumor cells could be reversely transformed to the normal state, five glycosyl derivatives 1~5 of TCA were synthesized. Antitumor test, using mice bearing S180, showed that 3 and 4 had a lower toxicity and inhibition rate of 46.5% and 51.5%, respectively.

Key Words glycosyl derivatives, thiazolidine-4-carboxylic acid, synthesis, antitumor

(1987年6月30日收稿)

阿糖腺苷2',5'-环磷酸酯和阿糖腺苷5'-亚磷酸酯的合成

张礼和* 王福兰^a 王春光 林桂椿 马灵台

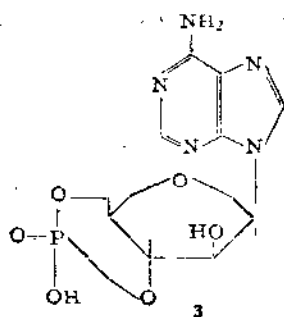
(北京医科大学药学院; *同济医科大学药学院, 武汉)

提要 为提高抗病毒药阿糖腺苷(Ara-A)的水溶性, 合成了阿糖腺苷2',5'-环磷酸酯, 阿糖腺苷5'-亚磷酸酯以及相应的酰基衍生物。抗病毒筛选结果表明, 阿糖腺苷2',5'-环磷酸酯在1 μ g/ml浓度时对I型单纯疱疹病毒有明显抑制作用。

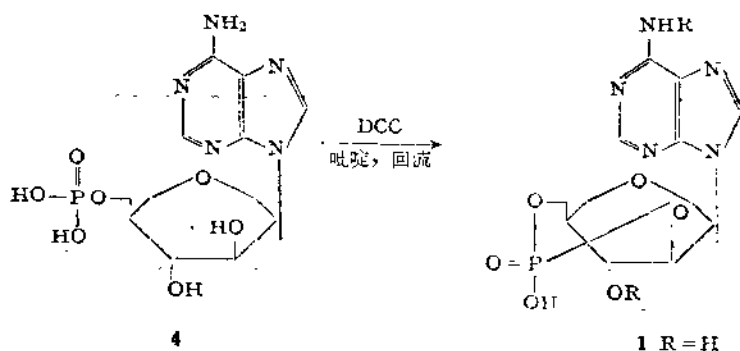
关键词 阿糖腺苷2',5'-环磷酸酯 阿糖腺苷5'-亚磷酸酯 合成 I型单纯疱疹病毒 抗病毒

阿糖腺苷(Ara-A)是一个广谱抗DNA病毒药物^[1], 作用机理是在细胞内先形成Ara-A三磷酸酯, 然后抑制病毒DNA聚合酶^[2]。但Ara-A水溶性差, 又易被脱氢酶迅速脱氨, 应用受到限制^[3]。为改善其水溶性, 又考虑到带一价负电荷的化合物能通过细胞膜产生生物效应^[4], 人们合成了Ara-A 3',5'-环磷酸酯(3), 但其作用强度明显低于Ara-A^[5]。这可能是因为3进入细胞后需水解成Ara-A 5'-磷酸酯(4)并进一步磷酸化后, 才能产生作用。我们设计合成了Ara-A 2',5'-环磷酸酯(1), Ara-A 5'-亚磷酸酯(2)以及这两个化合物的乙酰或丁酰衍生物(1a, 1b,

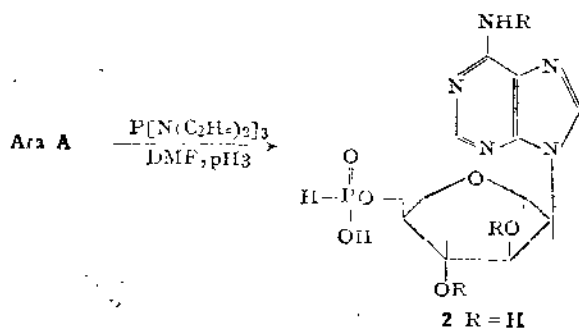
2a), 这些化合物都只带一价负电荷, 能通过细胞膜, 而且 1 可能比 3 易于水解, 估计有较好的抗病毒作用。



我们将化合物 4 与等摩尔 N,N' -二环己基-4-吗啉基甲脒作用, 形成复盐, 然后与 N,N' -二环己基碳二亚胺(DCC)在无水吡啶中回流反应 2 h 得 1, 收率 76%。1 与乙酰或丁酰在吡啶中于室温搅拌反应, 即得 1a(1, $R=CH_3CO$) 和 1b(1, $R=C_3H_7CO$)。



Ara-A 在 DMF 中, 与三(二乙胺基)磷反应, 经柱层析得 (2)。2 在无水吡啶中与乙酰反应即得 2a(2, $R=CH_3CO$)。



各化合物结构均经电泳、 ^{31}P NMR 及 FAB 质谱分析证明。

化合物 1 和 2 的水溶性明显优于 Ara-A, 筛选表明对 I 型单纯疱疹病毒的最低抑制浓度, 1 为 $1 \mu g/ml$, 与 Ara-A 相似; 2 为 $100 \mu g/ml$, 与预期结果不符, 可能由于 2 在细胞内不能氧化成相应的磷酸酯之故。

实验部分

阿糖腺苷 2',5'-环磷酸酯(1)

阿糖腺苷 5'-磷酸酯(4) 347 mg 溶于水 2 ml 及吡啶 20 ml 的混合液, 加 N,N' -二环己基-

4 吗啡基甲脒 320 mg, 微热至全溶后低温减压蒸干, 再加无水吡啶蒸干。最后用 P_2O_5 真空干燥, 所得复盐溶于无水吡啶 40 ml 备用。

DCC 1 g 溶于无水吡啶 100 ml 中, 加热回流, 开始滴加上述复盐溶液, 加完后继续回流 2 h, 蒸去溶剂, 残渣用水萃取, 萃取液用乙醚洗涤, 然后浓缩至小体积, 加入一倍量乙醇, 用 6 mol/L HCl 调至 pH 2, 放置于冰箱内, 得 1 白色结晶 250 mg, 收率 76%。

$N^6, O^{3'}$ -二乙酰阿糖腺苷 2', 5'-环磷酸酯 (1a, 1b)

1 100 mg 溶于无水吡啶 10 ml, 加入新蒸的乙酐 (或丁酐) 4 ml, 于室温下搅拌反应 24 h, 蒸干, 残渣经硅胶柱层析, 氯仿-甲醇梯度洗脱, 得 1 a (或 1 b), 收率 35% (42%)。

阿糖腺苷 5'-亚磷酸酯 (2)

Ara-A 370 mg 溶于 DMF 7 ml, 加三(二乙胺基)膦 0.44 ml, 用 6 mol/L HCl 调至 pH 3, 于室温搅拌 24 h。中和, 蒸干, 残渣用硅胶柱层析, 二氯甲烷-甲醇洗脱, 得 2, 收率 37%。

$N^6, O^{2'}, O^{3'}$ -三乙酰阿糖腺苷 5'-亚磷酸酯 (2a)

2 200 mg 溶于 DMF 15 ml, 加无水吡啶 3.5 ml 和乙酐 1 ml, 于室温搅拌 24 h, 蒸干, 残渣进行硅胶柱层析, 用二氯甲烷-甲醇洗脱, 得到 2a。

分析测试结果, 见下表。

项 目 化 合 物	R _f	UV(nm)	MS(FAB)(m/e)		NMR(δ)
1	0.56(纸)	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 258.5	329	M ⁺	¹ HNMR(D ₂ O): 6.47(C ₁ 'H, 1H, d), 5.24(C ₃ 'H, 1H, m), 4.13(C ₂ 'H, 1H, m)
1a	0.64(A)	$\lambda_{max}^{CH_3OH}$ 263	414 372	M+H ⁺ M-CH ₃ CO+H ⁺	
1b	0.43(B)	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 273.5	470 400	M+H ⁺ M-C ₃ H ₇ CO+H ⁺	
2	0.24(A)	$\lambda_{max}^{H_2O}$ 259	332 314	M+H ⁺ M-H ₂ O+H ⁺	³ PNMR τ : 11, J _{PH} 637 Hz; ¹ HNMR(CF ₃ COOD) 6.84(C ₁ 'H, 1H, d), 5.04(C ₂ 'H, 1H, t), 4.87(C ₃ 'H, 1H, t), 4.69(C ₅ 'H, 2H, m)
2a		$\lambda_{max}^{CH_3OH}$ 262	462 394	M-18+Na M-H ₂ PO ₂ +2H ⁺	

纸电泳: 新华滤纸, 380V, 1h; 纸层析: Whatman No 1 滤纸, 展开剂: 异丙醇-浓氨水-水 (7:1:2); 硅胶薄层析: 硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂), 展开剂: A. 氯仿-甲醇 (1:1); B. 氯仿-甲醇 (1:1) 加微量氨水。使用 DU-7 型紫外光谱测定仪; Varian 300 核磁共振仪; ZAB-HS 型质谱仪。

致谢: 由河南省药科研究所进行抗病毒筛选。

参 考 文 献

- [1] Schabel F M Jr: Chemotherapy 1968, 13: 321
- [2] Furth J J et al: Cancer Res 1967, 27: 1528
- [3] Chao D L et al: Cancer Res 1972, 32: 1721
- [4] LePage G A et al: Biochem Biophys Res Commun 1972, 46: 1918
- [5] Khwaja T A et al: J Med Chem 1974, 17: 259
- [6] Hubert M et al: J Chem Soc Chemical Communication 1969, 740

S88 34 三氟甲基酮和 α -酮酯的制备 Creary X [J Org Chem 1987, 52: 5026]

格氏试剂(RMgBr)或有机锂试剂(RLi)和酯反应一般生成醇酮; 但反应历程中的四面体加成物可因强吸电子基的存在而变得稳定, 且能分离出中间产物——酮。三氟乙

酸乙酯或草酸二乙酯在乙醚中和上述试剂于 $-78^\circ C$ 反应, 可方便地制成 $RCOCF_3$ 或 $RCOCO_2Et$ 。表列三氟甲基酮和 α -酮酯各十多个, 除少数酮的收率略低外, 其它为 64~98%。

[梅晓丹摘 杨世安校]

SYNTHESES OF 9- β -D-ARABINOFURANOSYL- ADENINE 2', 5'- CYCLIC PHOSPHATE AND 9- β -D-ARABINOFURANOSYLADENINE 5'-PHOSPHITE

ZHANG Li-He*, WANG Fu-Lan^a, WANG Chun-Guang,
LIN Gui-Chun, MA Lin-Tai

(School of Pharmaceutical Sciences, Beijing Medical University;

^aDepartment of Pharmacy, Tongji Medical University, Wuhan)

ABSTRACT In order to improve the water solubility of Ara-A, 9- β -D-arabinofuranosyladenine 2', 5'-cyclic phosphate (1), 9- β -D-arabinofuranosyladenine 5'-phosphite (2) and their acyl derivatives were synthesized. 1 exhibited antiviral activity for HSV-1 at 1 μ g/ml.

Key Words 9- β -D-arabinofuranosyladenine 2', 5'-cyclic phosphate, 9- β -D-arabinofuranosyladenine 5'-phosphite, synthesis, HSV-I, antiviral

[1987 年 7 月 24 日收稿]

蚕沙粗品叶绿素酸降解产物的分离与鉴定[△]

胡龙勤* 许益余

(第二军医大学抗癌药研究所, 上海)

摘要 从蚕沙粗品叶绿素酸降解产物中分离制得在肿瘤中有选择性滞留作用, 光动力学活性强于光敏的脱镁叶绿素酯-酸 a 类组分混合物。经 HPLC 制备分离, ¹H NMR 和 MS 证明, 它们为脱镁叶绿素酯-酸 a (58%), 脱镁叶绿素酯-酸 b (11%) 和脱镁叶绿素酯-酸 c (21%) 的混合物。