

2'-脱氧- β -尿苷的合成

俞育庆¹, 朱希², 范钢¹, 高浩凌¹, 沈大冬^{1*}

(1. 浙江医药有限公司新昌制药厂, 浙江新昌 312500; 2. 浙江省绍兴市食品药品检验研究院, 浙江绍兴 312071)

摘要: 本研究设计以下新路线合成 2'-脱氧- β -尿苷。以 2-脱氧核糖为原料, 经甲基化、酰化、氯代“一锅法”制得 1-氯-2-脱氧-3,5-*O*-二(4-氯苯甲酰基)-*D*-核糖, 然后与 2,4-二(三甲硅氧基)嘧啶耦合得 3',5'-*O*-二(4-氯苯甲酰基)-2'-脱氧- β -*D*-尿苷, 最后经氨/甲醇溶液脱酰基制得目标化合物, 总收率 49.7%, 纯度 98.0%。

关键词: 2'-脱氧- β -尿苷; 中间体; 合成

中图分类号: R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)05-0604-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.05.010

2'-脱氧- β -尿苷 (**1**) 是一种重要的医药中间体, 可以用于制备抗病毒药溴夫定 (BVDU)^[1]、抗肿瘤药去氧氟尿苷 (FUDR)^[2], 及其他活性化合物如胸苷 (thymidine) 等 (结构见图 1)^[3-4]。目前 **1** 的合成主要是以尿苷为原料, 经烷基酰溴保护 3,5-位, 同时 2-位溴化, 然后经脱溴、皂化制得目标化合物^[5-6]。该法脱溴主要用甲酸铵-Pd/C、Raney-Ni/H₂ 体系脱除, 操作复杂, 收率不佳, 安全性差, 尤其是未脱去的溴代杂质会带入后续产品中影响产品质量, 难以工业化应用。

化合物 **1** 合成的关键是呋喃糖环邻位的立体选择性。有专利报道在合成地西他滨 (decitabine, 图 1) 时^[7], 关键步骤为用三氟甲磺酸三甲基硅烷酯 (TMSOTf) 催化 1-甲氧基-2-脱氧-3,5-*O*-二(4-甲基苯甲酰基)-*D*-核糖和 2-[*N*-(三甲氧基硅烷基)]-氨基-4-(三甲氧基硅烷基)-1,3,5-三嗪的耦合反应, 得到 α/β 异构体的比例 $\geq 3:2$, 收率 54%; 而文献用三氟甲磺酸锂 (LiOTf) 催化 1-氯-2-脱氧-3,5-*O*-二(4-氯苯甲酰基)-*D*-核糖 (**5**) 和 2-[*N*-(三甲氧基硅烷基)]-氨基-4-(三甲氧基硅烷基)-1,3,5-三嗪的耦合反应, β -构型地西他滨含量为 70.1%^[8];

另有文献以 2,4-二(三甲硅氧基)嘧啶 (**3**) 和 **5** 反应^[9], 用布朗斯特酸对硝基苯酚催化控制立体选择性, 得到 β -构型的 3',5'-*O*-二(4-氯苯甲酰基)-2'-脱氧- β -*D*-尿苷 (**6**), 含量为 96.5%。该小组还发现布朗斯特酸有利于 β -构型的生成, 而有机碱 (如吡啶、三乙胺等) 有利于 α -构型的生成。

本研究受上述文献思路启发, 设计以下路线合成化合物 **1** (图 2)。以 2-脱氧核糖 (**4**) 为原料, 在乙酰氯的催化下, 1-位进行甲基化, 然后经酰化、氯代“一锅法”制得 **5**; **5** 在 LiOTf 催化下与化合物 **3** 耦合制得化合物 **6**; 最后经氨/甲醇溶液脱酰基得目标化合物 **1**, 总收率 49.7% (以 **4** 计)。

本研究路线主要有以下优点: ①以 **4** 为原料, 避免了因以尿苷为原料带来的步骤繁琐、安全性差及溴代杂质影响产品质量等问题; ②关键步骤 (合成化合物 **6**) 立体选择性控制时以布朗斯特酸 LiOTf 为催化剂, 使 β -构型化合物 **6** 的纯度提高至 98.4% (文献^[9]: 96.5%), 保证了目标化合物 **1** 的构型。该工艺反应条件温和、立体选择性高、操作简便, 适合工业化生产。

实验部分

2,4-二(三甲硅氧基)嘧啶 (**3**)

将化合物 **2** (湖北中隆康盛精细化工有限公司, 99%, 0.5 kg, 4.1 mol)、二噁烷 (5 L) 和三甲基氯硅烷 (TMSCl, 0.98 kg, 9.01 mol) 加至反应瓶中, 滴加三乙胺 (1.04 kg, 10.27 mol) 的二噁烷 (1.5 L) 溶液, 滴毕, 室温搅拌反应 14 h, 溶液呈灰白色浑浊;

收稿日期: 2017-11-30

作者简介: 俞育庆 (1977—), 女, 硕士, 工程师, 从事原料药和制剂质量研究及管理工作。

通信联系人: 沈大冬 (1979—), 男, 高级工程师, 从事原料药及医药中间体合成研究。

Tel: 0575-86021501

E-mail: shendadong@126.com

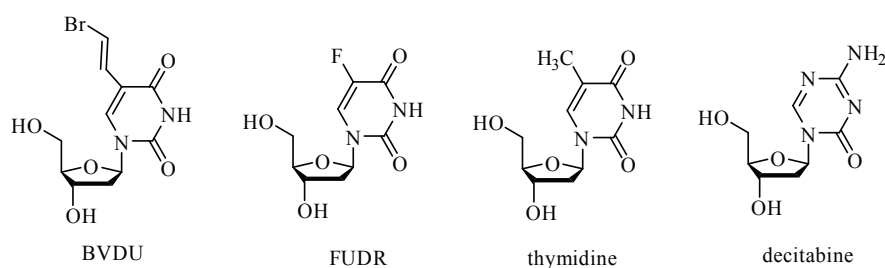


图1 活性药物结构式

Fig.1 Structures of Active Drugs

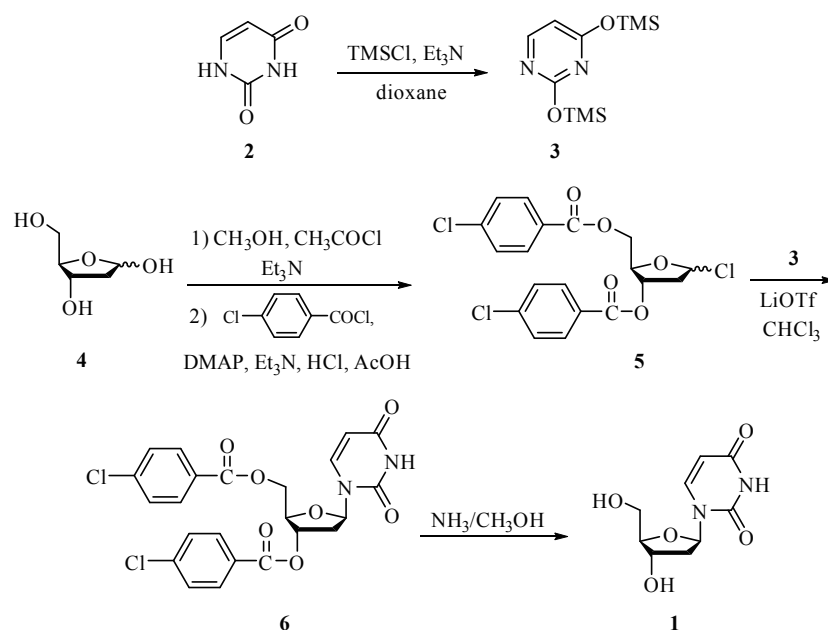


图2 1的合成路线

Fig.2 Synthetic Route of 1

过滤，滤饼用二噁烷 (1.5 L) 洗涤，滤液减压浓缩；浓缩物用隔膜泵于 150 °C 减压蒸馏（每 15 min 升高 10 °C）得无色透明液体 **3** (0.84 kg, 80%)。bp 114.6 ~ 115.5 °C（文献^[10]：收率 72.0%，bp 116 °C）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J*=5.6 Hz, 1H, N=CH), 6.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1H, CH), 0.34 (s, 18H, OTMS)。

1-氯-2-脱氧-3,5-*O*-二(4-氯苯甲酰基)-*D*-核糖 (**5**)

冰水浴条件下，将乙酰氯 (17.0 g, 0.22 mol) 加至化合物 **4** (芜湖华仁科技有限公司, 99%, 0.6 kg, 4.47 mol) 的无水甲醇 (3 L) 溶液中，搅拌

反应 2 h；再加入三乙胺 (33.0 g, 0.33 mol)，搅拌反应 10 min，溶液澄清；减压蒸除甲醇；加入二噁烷 (4 L)、4-二甲胺基吡啶 (DMAP, 18.0 g, 0.15 mol) 和三乙胺 (1.0 kg, 9.83 mol)，然后置冰水浴中，滴加对氯苯甲酰氯 (1.64 kg, 9.39 mol) 的二噁烷 (2 L) 溶液；滴毕，转移至室温搅拌反应 13 h，有类白色固体析出；过滤，滤液减压浓缩，浓缩物中加入二噁烷 (2 L)、乙酰氯 (64.0 g, 0.82 mol) 和冰乙酸 (4 L)，通入干燥的氯化氢气体，直至有大量白色固体析出。过滤，滤饼用甲基叔丁醚 (3 L×2) 打浆，于 30 °C 减压干燥过夜得白色固体 **5** (1.33 kg, 68.9%)。mp 115.8 ~ 117.5 °C（文献^[11]：118 ~

120 °C)。HR-MS(m/z): 527.037 7 $[M+Na]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (q, $J=2.0$ 、4.8 Hz, 2H, ArH), 7.95 ~ 7.98 (m, 2H, ArH), 7.43 ~ 7.48 (m, 4H, ArH), 6.49 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, ClCH), 5.55 ~ 5.57 (m, 1H, CHCH₂), 4.86 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, CHCH), 4.60 ~ 4.72 (m, 2H, OCH₂CH), 2.75 ~ 2.87 (m, 2H, CHCH₂CH)。

3',5'-O-二(4-氯苯甲酰基)-2'-脱氧- β -D-尿苷(6)

冰水浴条件下, 将氯仿(8 L)、化合物3(0.75 kg, 2.94 mol)和LiOTf(33.0 g, 0.21 mol)加至反应瓶中, 氮气保护下搅拌反应10 min; 加入化合物5(0.9 kg, 2.1 mol), 继续搅拌反应2.5 h, 反应液呈乳白色。加入水(1 L), 搅拌10 min淬灭反应, 溶液呈灰白色浑浊。减压蒸除溶剂, 得类白色固体; 用乙醇(5 L \times 2)打浆纯化; 过滤, 所得湿品于30 °C减压干燥过夜得白色固体6(0.82 kg, 81.2%), 纯度98.40% [HPLC归一化法: 色谱柱 TechMate C₁₈-ST柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相 A: 水: 三乙胺: 乙酸(1 000 : 10 : 5), B: 乙腈, A : B(20 : 80); 检测波长 254 nm; 柱温 38 °C; 流速 0.4 ml/min]。 $[\alpha]_D^{20}$ -14.5°(c 2, 二噁烷), mp 210.7 ~ 212.0 °C [文献^[9]: $[\alpha]_D^{20}$ -14.7°(c 2, 二噁烷), mp 212 ~ 213 °C]。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.43 (s, 1H, NH), 7.97 ~ 8.04 (m, 4H, ArH), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, NCH=CH), 7.60 ~ 7.64 (m, 4H, ArH), 6.27 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, NCHO), 5.59 ~ 5.65 (m, 2H, CHCH₂CH), 4.51 ~ 4.61 (m, 3H, OCH₂CH, CHCH₂CH), 2.53 ~ 2.64 (m, 2H, CHCH₂CH)。

2'-脱氧- β -尿苷(1)

将化合物6(0.8 kg, 1.6 mol)和7 mol/L氨/甲醇溶液(16 L, 112.0 mol)加至反应瓶中, 置换氮气3次, 室温搅拌反应20 h, 反应液呈乳白色。减压蒸除溶剂; 剩余物中加水(3 L), 用二氯甲烷(1 L \times 4)洗涤, 水相于50 °C减压蒸干, 得黄白色固体; 用乙醇(0.5 L \times 4)洗涤得白色固体1(0.32 kg, 88.9%), 纯度98.0% [HPLC归一化法: 色谱柱 Inertsil ODS-3V柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动

相 A: 水: 三乙胺: 乙酸(990 : 3 : 3), B: 乙腈, A : B(99 : 1); 检测波长 254 nm; 柱温 35 °C; 流速 0.4 ml/min]。 $[\alpha]_D^{20}+50.1^\circ$ (c 1, 1 mol/L 氢氧化钠溶液), mp 164.6 ~ 165.9 °C [文献^[9]: $[\alpha]_D^{20}+50.4^\circ$ (c 2, 1 mol/L 氢氧化钠溶液), mp 164 ~ 165 °C]。HR-MS(m/z): 227.067 3 $[M-H]^-$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.31 (s, 1H, NH), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, NCH), 6.16 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, NCHO), 5.65 (q, $J=2.0$ 、6.0 Hz, 1H, NCH=CH), 5.25 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, OH), 5.03 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, OH), 4.23 (q, $J=3.6$ 、8.0 Hz, 1H, CHCH₂OH), 3.78 (q, $J=2.8$ 、4.0 Hz, 1H, CHOH), 3.52 ~ 3.59 (m, 2H, CH₂OH), 2.05 ~ 2.11 (m, 2H, CHCH₂CH)。

参考文献:

- [1] 王爱平, 漆军, 王宏伟, 等. 溴夫定治疗带状疱疹的疗效和安全性评价[J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(12): 717-719.
- [2] Hannah J, Ruyle WV, Jones H, *et al.* Novel analgesic-antiinflammatory salicylates [J]. *J Med Chem*, 1978, 21(11): 1093-1100.
- [3] Komatsu H, Morizane K, Kohno T, *et al.* An efficient amination method for manufacturing cytidines [J]. *Org Process Res Dev*, 2004, 8(4): 564-567.
- [4] 银鸿雁, 张晓辉, 徐耀忠. 荧光素标记5-溴-4-硫-2'-脱氧尿苷合成及荧光光谱研究[J]. 分子科学学报, 2011, 27(6): 397-401.
- [5] 刘子宁, 吕刚, 姚其正. 尿苷类酰卤化过程中相关中间体的实验研究[J]. 药学进展, 2005, 29(7): 327-331.
- [6] 梁剑锋, 宋其, 叶峰, 等. 2'-脱氧尿苷的合成工艺改进[J]. 安徽化工, 2013, 39(6): 28-29.
- [7] 李华山, 史鲁秋. 一种合成地西他滨的方法: 中国, 101821278A [P]. 2010-09-01.
- [8] Kraut N, Jungmann O. Method for producing nucleosides by direct glycosylation of the nucleoside base: EP, 2048151A1 [P]. 2009-04-15.
- [9] Aoyama H. Stereoselective synthesis of anomers of 5-substituted 2'-deoxyuridines [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1987, 60(6): 2073-2077.
- [10] Nishimura T, Shimizu B, Iwai I. A new synthetic method of nucleosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1963, 11: 1470-1472.
- [11] Fox JJ, Yung NC, Wempen I, *et al.* Nucleosides. XII. Direct synthesis of 2'-deoxycytidine and its α -anomer [J]. *J Am Chem Soc*, 1961, 83(19): 4066-4070.

Synthesis of 2'-Deoxy- β -uridine

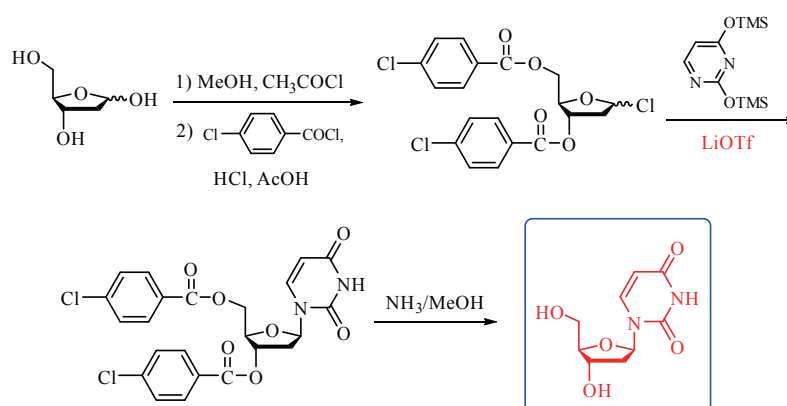
YU Yuqing¹, ZHU Xi², FAN Gang¹, GAO Haoling¹, SHEN Dadong^{1*}

(1. Zhejiang Medicine Co., Ltd., Xinchang Pharmaceutical Factory, Xinchang 312500;

2. Shaoxing Institute for Food and Drug Control, Shaoxing 312071)

ABSTRACT: An efficient synthetic route of 2'-deoxy- β -uridine was reported. Firstly, 1-chloro-2-deoxy-3,5-*O*-bis(4-chlorobenzoyl)-*D*-glucopyranoside was prepared via methylation, acylation and chloro-substitution in one-pot by using 2-desoxyribose as the starting material. And then it reacted with 2,4-bis[(trimethylsilyl)oxy]pyrimidine to afford 3',5'-*O*-bis(4-chlorobenzoyl)-2'-deoxy- β -*D*-uridine. Finally, the target compound was got smoothly through deacylation reaction in ammonia/methanol solution with an overall yield of 49.7% in 98.0% purity.

Key Words: 2'-deoxy- β -uridine; intermediate; synthesis



This efficient synthetic process has been enlarged to kilogram grade, the total yield was 49.7% in 98.0% purity.