

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 411/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710047686.X

[43] 公开日 2008年3月26日

[11] 公开号 CN 101148446A

[22] 申请日 2007.11.1

[21] 申请号 200710047686.X

[71] 申请人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

[72] 发明人 傅磊 陈尧 顾中怡 冉旭

邹燕 张健存

[74] 专利代理机构 上海交达专利事务所

代理人 王锡麟 王桂忠

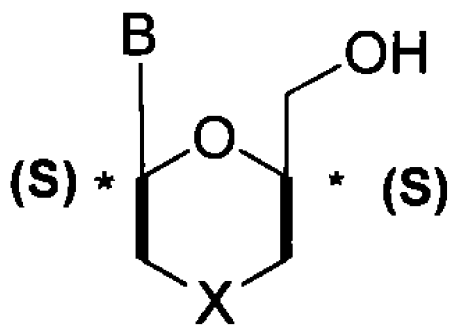
权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

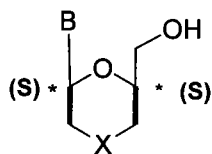
L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物及其制备方法，属于医药化工技术领域。本发明化合物结构如下式，其中 B 为胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶或带有取代基的胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶等碱基中的一种，该化合物是以核糖核苷、碱基修饰过的核糖核苷或碱基改造的核糖基的核苷类似物为起始原料，通过氧化还原形成 2', 3'-无环核苷，并进一步将 2', 3' 活化后引入杂原子，得到以羟甲基-1, 4-氧，杂环己烷为糖基的新型 L-核苷化合物。本发明方法原料易得，操作简便，收率稳定，六圆环糖基 L-核苷衍生物可以作为潜在的抗病毒化合物和抗肿瘤化合物。



1、一种 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物，其特征在于，结构式为：



其中：B 为为胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶或带有取代基的胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶中的一种，X=O, S, N 中任意一种元素。

2、根据权利要求 1 所述的六圆环糖基 L-核苷衍生物，其特征是，所述衍生物，构型为 β -L 型，两个手性中心均为 S 型。

3、一种如权利要求 1 所述的 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法，其特征是，包括如下步骤：

①L-核苷的制备：L-核糖首先制备四乙酰核-L-糖或 1'-乙酰-2', 3', 5'-三苯甲酰 L-核糖，然后与碱基缩合，在碱性条件下脱除乙酰基或苯甲酰基，制备所需的 L-核苷；

②L-核苷的选择性保护，在核苷的 5'-羟基保护引入选择性伯羟基保护基；

③L-核苷的氧化还原，将②所得的 5'-羟基保护的 L-核苷用高碘酸钠氧化开环，然后用硼氢化钠还原得到相应的 2', 3'-开环化合物；

④L-核苷的活化：2', 3'-开环的 L-核苷与甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯或氯化亚砷和咪唑反应，在 2', 3' 位形成甲磺酸酯或取代的磺酸酯；

⑤亲核试剂进攻④中被活化的核苷 2', 3' 位，形成 1,4-氧，杂环己烷核糖基 L-核苷类似物；

⑥在⑤所得的 L-构型六元杂环糖基尿嘧啶核苷衍生物 4-位羰基烯醇化被取代的磺酰氯或三氯化磷、氯化氧磷活化，然后加入浓氨水取代形成氨基，制备 L-构型六元杂环糖基胞嘧啶核苷衍生物；

⑦在⑤和⑥所得核苷类似物脱保护。

4、根据权利要求 3 所述的 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法，其特征是，步骤②中，所述选择性伯羟基保护基，为叔丁基二苯基硅基、三苯甲

基和取代的三苯甲基、特戊酰基、苯甲酰基中一种。

5、根据权利要求3所述的L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法，其特征是，步骤⑤中，所述亲核试剂与活化的2',3'-开环核苷的摩尔比为2~6:1。

6、根据权利要求3或5所述的L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法，其特征是，步骤⑤中，反应在1,4-二氧六环等极性非质子性溶剂中进行。

7、根据权利要求3或5所述的L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法，其特征是，步骤⑤中，反应温度为90~110℃。

8、根据权利要求3或5所述的L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法，其特征是，步骤⑤中，反应时间为8~12小时。

L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种医药化工技术领域的衍生物及其制备方法，具体涉及一种L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物及其制备方法。

背景技术

在过去的几十年中，核苷类药物在抗病毒和抗肿瘤治疗领域发挥了极其重要的作用。其中嘧啶核苷类药物在抗肿瘤和抗病毒治疗领域都有广泛应用，如齐多夫定，拉米夫定用于抗病毒治疗，阿糖胞苷、氧氟尿苷等用于肿瘤治疗。由于非天然构型的原因，L-核苷衍生物较D-构型异构体更易被高等生物细胞酶系统识别，而病毒或肿瘤细胞不能识别。与对应的D-核苷相比较，L-核苷具有良好的抗病毒或抑制肿瘤活性，较高的稳定性和较低的细胞毒性。近年来L-核苷类药物不断被开发应用，2006年10月美国FDA批准了L-胸腺嘧啶脱氧核糖核苷(L-dT)用于病毒性肝炎的治疗，其他一些L-核苷衍生物的研制也已进入临床试验阶段。L-核苷作为天然D-型核苷的光学对应体，国内没有生产。国外仅有少量试剂级产品提供，种类有限而且价格极其昂贵。D-型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物已有报道，未见关于L-构型1,4-氧杂环己烷基-核苷衍生物的报道。吡喃糖基核苷衍生物对病毒和肿瘤都显示很好的抑制作用，而1,4-氧，硫(氮、氧)环己烷糖基核苷类似物对一些种类的病毒未表现出抑制作用，但未进行针对其他种类病毒和肿瘤抑制方面的研究。考虑到L-构型核苷化合物经常表现出与其D-型光学对映体的不同的生理活性，L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物具有研究和开发的实际意义和价值。

经对现有技术的文献检索发现，Van Aerschot, Arthur等在《比利时化学会会报》1990, 99(10), 769-77发表的“Nucleoside analogs with a 1,4-dioxane, 1,4-oxathiane or 1,4-oxazine ring structure as the carbohydrate fragment”（《含1,4-二氧六环基和1,4-氧硫环己烷基糖基的核苷类似物》），其方法为：

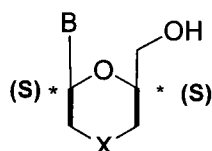
以 5' 羟基保护-D-型核苷为原料经氧化还原、磺酰化和亲核环化等步骤制备了二氧六环糖基的 D-型尿嘧啶核和胞嘧啶核苷衍生物, 及 1, 4-氧硫环己烷糖基的 D-型腺嘌呤和鸟嘌呤核苷衍生物。该文献未涉及相应的六元环糖基 L-构型核苷衍生物的研究。

发明内容

本发明的目的在于针对现有技术的不足, 提供一种 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物及其制备方法, 以得到新的 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物, 操作简便, 收率稳定。

本发明是通过以下技术方案实现的:

本发明涉及的 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物, 其结构式为:



其中 B 为胞嘧啶、尿嘧啶和胸腺嘧啶, 或带有取代基的胞嘧啶、尿嘧啶和胸腺嘧啶等任一种嘧啶碱基。

X=O, S, N 中任意一种元素。

所述的衍生物为 β -L 构型, 即两个手性中心的构型均为 S 型。

本发明涉及的上述 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法, 具体为: 借鉴以核糖为原料制备核苷比较成熟的方法, 采用国内商品化的 L-核糖为起始原料制备了所需的各种嘧啶碱基 L-构型核苷, 进一步制备了目标化合物。经过羟基保护和活化、与硅烷化的碱基缩合后脱保护、氧化还原、磺酰化、亲和取代并脱保护得到新的 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物, 或以 L-构型六元杂环糖基(取代的)尿嘧啶核苷衍生物制备 L-构型六元杂环糖基(取代的)胞嘧啶核苷衍生物。

所述的 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物的制备方法, 具体包括如下步骤:

①L-核苷的制备: L-核糖首先制备四乙酰核-L-糖或 1'-乙酰-2', 3', 5'-三苯甲酰 L-核糖, 然后与不同的碱基缩合, 在碱性条件下脱除乙酰基或苯甲酰基, 制备所需的 L-核苷;

②L-核苷的选择性保护:在核苷的5'-羟基保护引入选择性伯羟基保护基;所述选择性伯羟基保护基,如叔丁基二苯基硅基,三苯甲基和(取代的)三苯甲基,特戊酰基,苯甲酰基和其他酰基保护基等。

③L-核苷的氧化还原:将②所得的5'-羟基保护的L-核苷用高碘酸钠氧化开环,然后用硼氢化钠还原得到相应的2',3'-开环化合物;

④L-核苷的活化:2',3'-开环的L-核苷与甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯或氯化亚砷和咪唑反应,在2',3'位形成甲磺酸酯或取代的磺酸酯;

⑤亲核试剂进攻④中被活化的核苷2',3'位,形成1,4-氧,杂环己烷糖基L-核苷类似物;

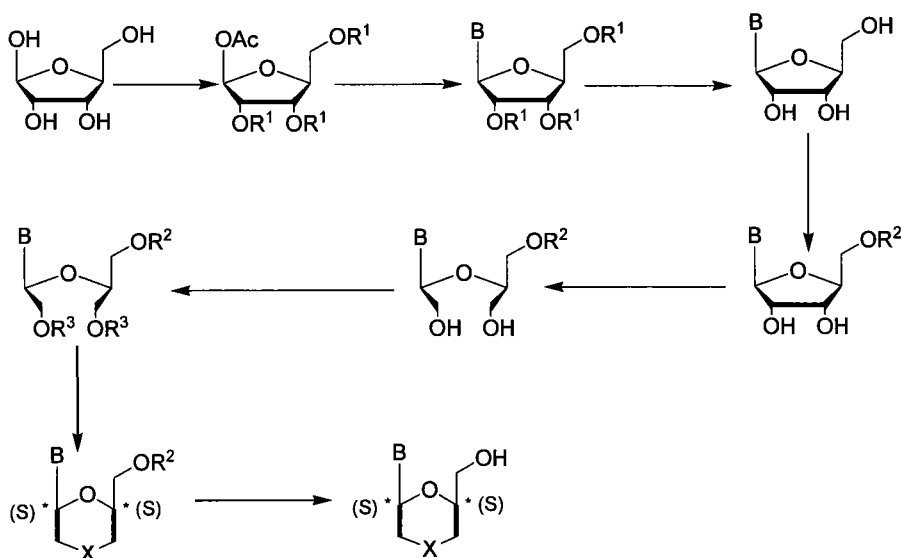
所述亲核试剂,为氢氧化钠、硫化钠或苄氨等含氮亲核试剂。所述亲核试剂与活化的2',3'-开环核苷的摩尔比为2~6:1;反应在1,4-二氧六环等极性非质子性溶剂中进行;反应温度为90~110℃;反应时间为8~12小时。

⑥在⑤所得的L-构型六元杂环糖基尿嘧啶核苷衍生物4-位羰基烯醇化被取代的磺酰氯或三氯化磷、氯化氧磷活化,然后加入浓氨水取代形成氨基,制备L-构型六元杂环糖基胞嘧啶核苷衍生物。

⑦在⑤和⑥所得核苷类似物脱保护。

所述脱保护,如在三氟乙酸的二氯甲烷溶液中脱除羟基上的三苯甲基。

本发明上述的制备方法反应路线如下:



其中B为胞嘧啶、尿嘧啶和胸腺嘧啶,或带有取代基的胞嘧啶、尿嘧啶和胸腺嘧啶等任一种嘧啶碱基;R¹为乙酰基或苯甲酰基;R²为伯羟基保护基,如叔

丁基二苯基硅基，三苯甲基和（取代的）三苯甲基，特戊酰基，苯甲酰基和其他酰基保护基等； R^3 为在取代反应中容易离去的基团，如甲磺酸酯基，对甲苯磺酸酯基，卤素等。目标化合物手性中心 2'，6' 位为 S 构型。

本发明基于已有的 L-核苷类药物在临床上所表现出的生理活性，以 L-核糖为起始原料经过羟基保护和活化、与硅烷化的碱基缩合后脱保护、氧化还原、磺酰化、亲和取代并脱保护得到新的 L-构型六元杂环糖基嘧啶核苷衍生物。本发明合成方法原料易得，操作简便，收率稳定（以 L-核糖为起始原料计，总收率 >20%）。

具体实施方式

下面对本发明的实施例作详细说明：本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施，给出了详细的实施方式和具体的操作过程，但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

实施例 1

1-((2S, 6S)-6-(羟甲基)-1, 4-二氧六环基-2-)-嘧啶-2, 4(1 氢, 3 氢)-二酮的制备。

①将真空干燥的 L-核糖 (5.25g, 35mmol) 溶于无水甲醇 95mL 中，降温至 0℃ 搅拌下滴加 98% 浓硫酸 (0.42ml)，滴加完毕维持 0~5℃ 搅拌 24 小时。0~5℃ 下加入无水吡啶 (5ml)，室温搅拌 15 分钟。减压蒸除溶剂得浅黄色粘稠油状物。不经进一步纯化，加入无水吡啶减压蒸馏三次 (10ml × 3)，所得粘稠油状物加入无水吡啶 (25ml) 溶解，冰水浴搅拌下滴加乙酸酐 (11.5ml)，0~5℃ 搅拌 24 小时。冰水浴搅拌下加入碎冰 (100g)，搅拌至碎冰完全溶解，加入氯仿萃取三次，蒸除溶剂得粘稠油状物。

所得粘稠物加入冰醋酸 (43.5ml)、乙酸酐 (13.5ml)，冰水浴下加入 98% 浓硫酸 (1.8ml)，5℃ 搅拌 4 小时，加入冰水浴搅拌下加入碎冰 (100g)，搅拌至碎冰完全溶解，加入氯仿萃取三次，合并萃取液，蒸除溶剂得粘稠油状物。柱层析纯化后得白色固体四乙酰 L-核糖 (7.29g, 22.9mmol)，收率 65.4%。

尿嘧啶 (6.72g, 60mmol) 悬浮于六甲基二硅胺烷 (HMDS, 8.7ml, 90mmol 41.5mmol) 中，加入硫酸铵 (0.1g)，加热回流 4 小时，呈无色透明溶液。减压蒸馏回收未反应的六甲基二硅胺烷，得无色粘稠油状物。不经纯化，直接溶于无

水乙腈(50mL)中,加入四乙酰-L-核糖 3(6.36g, 20mmol)的无水乙腈溶液(30ml), 搅拌下加入三氟甲磺酰基三甲基硅酯(4.2ml, 23mmol), 氮气保护下回流 8 小时。

反应完毕降温至室温,减压蒸除乙腈加入氯仿(100ml)和饱和碳酸氢钠溶液(100ml), 搅拌 15 分钟, 静置分相, 有机相柱层析纯化, 蒸除溶剂得白色固体 2' 3' 5'-三乙酰基-L-尿苷(6.21g, 16.8mmol), 收率 83.9%(以 L-四乙酰核糖计算)。

2' 3' 5' - 三乙酰基-L-尿苷(5.92g, 16mmol)溶于氨甲醇饱和溶液密闭反应瓶室温搅拌 24 小时, 释放氨气, 蒸除溶剂纯化后得到白色固体 L-尿苷(3.83g, 15.7mmol), 98.1%。

②L-尿苷的保护

L-尿苷(3.66g, 15mmol)溶于无水吡啶中, 加入三苯甲基氯, 氮气保护下室温搅拌 8 小时, TLC 显示反应完全, 减压蒸除吡啶, 二氯甲烷/碳酸氢钠饱和水溶液萃取, 有机相柱层析纯化的白色固体三苯甲基-L-尿苷(1-((2S, 3R, 4S, 5S)-3,4-二羟基-5-(三苯基氧甲基)-四氢呋喃基-2-)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮)(6.52g, 13.4mmol), 收率 89.4%。

③氧化还原

取 5'-三苯甲基 L-尿核苷(6.1g, 12.5mmol)溶于甲醇(50 ml)中, 室温搅拌下滴入高碘酸钠(3.21g, 15mmol)的甲醇(100ml)/水(50 ml)溶液中, 滴加完毕后室温搅拌至反应完全。加入甲醇(150 ml)搅拌 10 分钟, 使沉淀完全。过滤, 滤液减压蒸除甲醇, 加入二氯甲烷溶解, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂得白色泡沫状固体。加入无水甲醇溶解, 冰水浴搅拌下分次加入硼氢化钠, 加完后撤去冰水浴室温搅拌至反应完全。有机相蒸除溶剂, 柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得白色泡沫状固体)三苯甲基-2',3'-开环 L-尿苷(5.37g, 11mmol), 收率 87.7%。

④磺酰化

取三苯甲基-2',3'-开环 L-尿苷(4.88g, 10mmol)溶于无水吡啶(45ml), 冰水浴搅拌下加入甲磺酰氯, 氮气保护下在 0℃搅拌 30 分钟, 室温搅拌 3 小时, TLC 显示反应完全。减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷溶解, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂, 柱层析纯化后得白色泡沫状固体)三苯甲基-2',3'-开环 L-尿苷的 2',3'-二甲磺酸酯(5.86g,

9.1mmol), 收率 91.0%。

取所得固体(5.15g, 8mmol)溶于 1,4-二氧六环(120ml), 加入氢氧化钠水溶液(1.92g, 48mmol, 30ml), 110℃搅拌 10 小时, TLC 显示反应完全。减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷溶解, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化后白色泡沫状固体 1-((2S,6R)-6-(三苯基氧甲基)-1,4-二氧六环基-2-)-嘧啶-2,4(1 氢,3 氢)-二酮(3.1g, 6.6mmol), 收率 82.5%。

⑥所得固体(2.35g, 5mmol)溶于 80%乙酸水溶液(10ml), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。减压蒸除溶剂, 加入甲醇溶解后加入 100~200 目层析硅胶蒸除溶剂, 干法上柱柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得白色固体 1-((2S,6S)-6-(羟甲基)-1,4-二氧六环基-2-)-嘧啶-2,4(1 氢,3 氢)-二酮(1.01g, 4.43mmol), 收率 88.6%。总收率 28.1% (以 L-核糖为起始原料计算)。

表征参数是: m. p.: 162-164℃; ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz), δ 7.70(d, J=8.1Hz, H6, 1H), 5.70(dd, J=9.6Hz and 2.7Hz, H2', 1H), 5.63(d, J=8.4Hz, H5, 1H) 3.83-3.94(m, H6', 1H), 3.78(dd, J=8.4Hz and 2.4Hz, H3' a, 1H), 3.74(dd, J=8.4Hz and 2.7Hz, H3' b, 2H), 3.55(d, J=7.5Hz, -CH₂OH, 2H), 3.38(t, J=8.7Hz, H5' a, 1H), 3.31(t, J=8.4Hz, H5' b, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) δ 164.87(C4), 150.96(C2), 141.14(C6), 101.71(C5), 79.17(C2'), 77.72(C6'), 67.41(C5'), 66.93(C3'), 61.19(CH₂OH); HRMS-ESI(m/z): C₉H₁₂N₂O 分子量(M+Na⁺)计算值, 251.0644; 实测值, 251.0647。

实施例 2

1-((2S,6S)-6-(羟甲基)-1,4-氧硫环己烷基-2-)-5-甲基嘧啶-2,4(1 氢,3 氢)-二酮的制备。

以 L-核糖为起始原料, 参照实施例 1 制备四乙酰 L-核糖, 胸腺嘧啶参照实施例 1 尿嘧啶硅烷化的条件进行硅烷化, 然后与四乙酰 L-核糖参照实施例 1 制备 L-胸腺嘧啶核糖核苷(1-((2S,3R,4S,5S)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-四氢呋喃基-2-)-5-甲基嘧啶-2,4(1 氢,3 氢)-二酮), 收率 53.1% (以 L-核糖为起始原料计算)。

参照实施例 1 中 L-尿苷的 5'-羟基被三苯甲基保护的反应条件, 取 L-胸腺嘧啶核糖核苷(1.29g, 5mmol)与三苯甲基氯在吡啶中反应, 得到三苯甲基-L-

胸苷 (1-((2S, 3R, 4S, 5S)-3, 4-二羟基-5-(三苯基氧甲基)-四氢咪喃基-2-)-5-甲基嘧啶-2, 4(1 氢, 3 氢)-二酮) (2.2g, 4.4mmol), 收率 88%。

三苯甲基 L-胸苷为起始原料参照实施例 1 条件氧化还原得到白色泡沫状固体三苯甲基-2' 3, ' -开环-L-胸腺嘧啶核糖核苷(1-((S)-2-羟甲基-1-((R)-1-羟基-3-(三苯基氧)丙基-2-烷氧基)乙基)5-甲基嘧啶-2, 4(1 氢, 3 氢)-二酮) (1.96g, 3.9mmol), 88.6%。

参照实施例 1 条件与对甲苯磺酰氯反应, 得白色固体三苯甲基-2' 3, ' -开环-L-胸腺嘧啶核糖核苷的 2' 3, ' -二对甲苯磺酸酯 (2.84g, 3.5mmol), 89.7%。

所得固体 (2.84g, 3.5mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (80ml), 加入结晶硫化钠 ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 水溶液 (1.68g, 7mmol, 20ml), 100℃ 搅拌下 12 小时, TLC 显示反应完全。减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷溶解, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂, 柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得白色泡沫状固体 5-甲基-1-((2S, 6S)-6-(三苯甲基氧甲基)-1, 4-氧硫环己烷基-2-)嘧啶-2, 4(1 氢, 3 氢)-二酮 (1.55g, 3.1mmol), 收率 88.6%。

所得固体 (1.25g, 2.5mmol) 溶于二氯甲烷 (25ml), 加入三氟乙酸 (2.5ml) 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全, 加入碳酸氢钠中和。减压蒸除溶剂, 柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得白色固体 1-((2S, 6S)-6-(羟甲基)-1, 4-氧硫环己烷基-2-)-5-甲基嘧啶-2, 4(1 氢, 3 氢)-二酮 (557.5mg, 2.16mmol), 收率 86.4%。总收率 28.4% (以 L-核糖为起始原料计算)。

表征参数是: m. p. 173-175℃; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz), δ 7.58 (d, $J=0.9\text{Hz}$, H6, 1H), 5.82 (dd, $J=10.5\text{Hz}$ and 2.1Hz , H2', 1H), 3.95-4.04 (m, H6', 1H), 3.59 (dd, $J=5.4\text{Hz}$ and 1.8Hz , CH2OH, 2H), 2.91 (dd, $J=13.2\text{Hz}$ and 10.2Hz , H3' a, 2H), 2.68 (dd, $J=13.8\text{Hz}$ and 10.8Hz , H3' b, 2H), 2.54 (d, $J=13.2\text{Hz}$, H5' a, 1H), 2.41 (d, $J=13.5\text{Hz}$, H5' b, 1H), 1.88 (d, $J=0.9\text{Hz}$, -CH₃, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75MHz) δ 165.04 (C4), 150.61 (C2), 136.55 (C6), 110.31 (C5), 82.69 (C2'), 82.34 (C6'), 64.30 (CH₂OH), 29.00 (C3'), 26.45 (C5'), 11.09 (-CH₃); HRMS-ESI (m/z): (M+Na⁺), C₁₀H₁₄N₂O₄S 分子量 (M+Na⁺) 计算值, 281.0572; 实测值, 281.0588。

实施例 3

4-氨基-1-(6-(羟甲基)-1,4-氧硫环己烷基-2-)嘧啶-2(1H)-酮的制备。

以 L-核糖为起始原料,参照实施例 1 制备四乙酰 L-核糖,4-苯甲酰胞嘧啶参照实施例 1 尿嘧啶硅烷化的条件进行硅烷化,然后与四乙酰 L-核糖参照实施例 1 (以 10%碳酸氢钠水溶液代替氨甲醇饱和溶液脱乙酰基)制备 4-苯甲酰-L-胞嘧啶核糖核苷 N-(1-((2S,3R,4S,5S)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-四氢呋喃基-2-)-2-氧-1,2-二氢嘧啶基-4-)苯甲酰胺,收率 52.1% (以 L-核糖计)。

参照实施例 1 中 L-尿苷的 5'-羟基被三苯甲基保护的反应条件,取 L-胞嘧啶核糖核苷 (1.74g, 5mmol) 与三苯甲基氯在吡啶中反应,得到 4-苯甲酰-5'-三苯甲基-L-胞苷 [N-(1-((2S,3R,4S,5S)-3,4-二羟基-5-(三苯基氧甲基)-四氢呋喃基-2-)-2-氧-1,2-二氢嘧啶基-4-)苯甲酰胺] (2.50g, 4.25mmol), 收率 85%。

三苯甲基 L-胸苷为起始原料参照实施例 1 条件氧化还原得到白色泡沫状固体 4-苯甲酰-5'-三苯甲基-2',3',-开环-L-胞嘧啶核糖核苷 [N-(1-(2-羟基-1-(1-羟基-3-(三苯甲氧基)丙氧基-2-)乙基)-2-氧-1,2-二氢嘧啶基-4-)苯甲酰胺] (2.2g, 3.72mmol), 收率 87.5%。

参照实施例 1 条件与对甲苯磺酰氯反应,得白色固体 4-苯甲酰-5'-三苯甲基-2',3',-开环-L-胞嘧啶核糖核苷的 2',3',-二对甲苯磺酸酯 (2.47g, 3.31mmol), 收率 89%。

所得固体 (2.47g, 3.31mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (80ml), 加入结晶硫化钠 ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 水溶液 (1.59g, 7mmol, 20ml), 90℃ 搅拌下 8 小时, TLC 显示反应完全。减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷溶解, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂, 柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得白色泡沫状固体 N-(2-氧-1-(6-(三苯基氧甲基)-1,4-氧硫环己烷基-2-)-1,2-二氢嘧啶基-4-)苯甲酰胺 (1.59g, 2.69mmol), 收率 81.4%。

所得固体 (1.47g, 2.5mmol) 溶于氨甲醇饱和溶液 (75ml), 密封, 室温搅拌 24 小时。减压蒸除溶剂所得固体溶于二氯甲烷 (25ml), 加入三氟乙酸 (2.5ml) 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全, 加入碳酸氢钠中和。减压蒸除溶剂, 柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得白色固体 4-氨基-1-(6-(羟甲基)-1,4-氧硫环己烷基-2-)嘧啶-2(1H)-酮 (491.1mg, 2.02mmol), 收率 80.8%。总收率 22.7% (以 L-核糖为起始原料计算)。

表征参数是: m. p. 103-105°C; ^1H NMR (Methanol- d_4 , 300MHz): δ 7.92(d, $J=8.7\text{Hz}$, H6, 1H), 6.05(d, $J=4.8\text{Hz}$, H5, 1H), 5.90(dd, $J=9.9\text{Hz}$ and 1.8Hz , H2', 1H), 4.02-4.12(m, H6', 1H), 3.66(dd, $J=5.1\text{Hz}$ and 1.8Hz , -CH₂OH, 2H), 2.67-2.88(m, H3' a, H3' b, H5' a, 3H), 2.48(d, $J=13.5\text{Hz}$, H5' b, 1H); ^{13}C NMR (Methanol- d_4 , 75MHz) δ 164.44(C4), 151.87(C2), 142.34(C6), 94.84(C5), 83.63(C2'), 82.37(C6'), 65.19(CH₂OH), 29.51(C3'), 25.60(C5')。

实施例 4

4-氨基-1-((2S, 6S)-6-(羟甲基)-1, 4-二氧六环基-2-)嘧啶-2(1 氢)-酮的制备。

1-((2S, 6S)-6-(三苯甲基氧甲基)-1, 4-二氧六环基-2-)-5-甲基嘧啶-2, 4(1 氢, 3 氢)-二酮(705.3mg, 1.50mmol)溶于乙腈(20ml)中, 依次加入三乙胺(225 μ l, 1.65mmol)、4, 4'-二甲基吡啶(366mg, 3mmol), 搅拌下加入 2, 4, 6-三异丙基苯磺酰氯(545.2mg, 1.8mmol), 室温搅拌 3 小时, TLC 显示反应完全。加入 25%氨水(20ml), 室温搅拌 3 小时, TLC 显示反应完全。

减压蒸除溶剂, 柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得 4-氨基-1-((2S, 6R)-6-(三苯基氧甲基)-1, 4-二氧六环基-2-)嘧啶-2(1 氢)-酮(642.8mg, 1.37mmol), 收率 91.3%。

所得固体(469.2mg, 1mmol)溶于二氯甲烷(5ml), 加入三氟乙酸(0.5ml)室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全, 加入碳酸氢钠中和。减压蒸除溶剂, 柱层析纯化, 收集产物组分蒸除溶剂, 得白色固体 4-氨基-1-((2S, 6S)-6-(羟甲基)-1, 4-二氧六环基-2-)嘧啶-2(1 氢)-酮, (191.9mg, 0.845mmol), 收率 84.5%。总收率 24.4% (以 L-核糖为起始原料计算)。

表征参数是: m. p. 99-102°C; ^1H NMR (Methanol- d_4 , 300MHz): δ 7.72(d, $J=7.5\text{Hz}$, H6, 1H), 5.91(d, $J=7.2\text{Hz}$, H5, 1H), 5.75(dd, $J=9.6\text{Hz}$ and 2.4Hz , H2', 1H), 3.86-3.95(m, H2', 1H), 3.82(dd, $J=11.7\text{Hz}$ and 2.4Hz , H3' a, 1H), 3.75(dd, $J=11.7\text{Hz}$ and 2.4Hz , H3' b, 1H), 3.56(d, $J=4.5\text{Hz}$, -CH₂OH, 2H), 3.37(t, $J=11.1\text{Hz}$, H, 1H), 3.23(t, $J=10.8\text{Hz}$, H, 1H); ^{13}C NMR (Methanol- d_4 , 75MHz) δ 165.82(C4), 155.89(C2), 141.77(C6), 95.28(C5), 80.09(C2'),

77.66(C6'), 67.88(C3'), 66.95(C5'), 61.16(CH₂OH); HRMS-ESI (m/z):

C₉H₁₃N₃O₄分子量(M+Na⁺)计算值, 250.0804; 实测值, 250.0804。