

灵芝嘌呤—N⁹-【4(4,4-二甲基)丁酮-2】

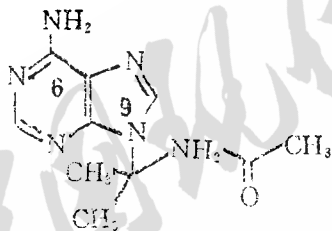
腺嘌呤的合成研究

姜芸珍 汤晓林 (中国医学科学院药物研究所, 北京100050)

摘要 报导了新的灵芝生物碱灵芝嘌呤的合成方法, 进一步确定了天然灵芝嘌呤的结构。观察了合成品的某些药理活性。

关键词 薄盖灵芝 嘌呤生物碱 灵芝嘌呤

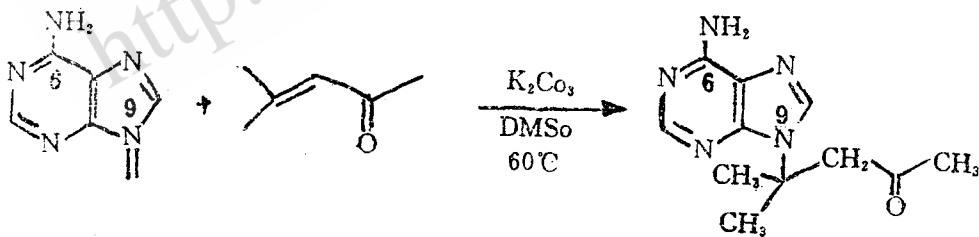
灵芝嘌呤(Ganoderpurine)是一种具新结构的嘌呤生物碱, 系自薄盖灵芝 *Ganoderma capense* (Lloyd) Teng 的发酵物菌丝体醇提物的水溶性部分分离而得, 其化学结构经余竞光等测定为 N⁹-(4,4-二甲基丁酮-2)腺嘌呤。^[1]



医科院药物所曾对薄盖灵芝进行过系统的研究: 薄盖灵芝的深层发酵条件, 菌丝体的化学成分研究及对醇提物水溶性部分进行了多种药理学指标

的观察, 在此基础上对进行性肌营养不良及萎缩性肌强直、硬皮病等疑难病症进行了临床研究, 治疗作用明显^[2]。由薄盖灵芝深层发酵菌丝体的醇提物制成的注射液—肌生注射液, (北京协和药厂生产), 在临床已广泛应用于上述适应症; 为此药理学家对从菌丝体中分离得到的单一新结构成分—灵芝嘌呤, 倍感兴趣, 无奈该生物碱在菌丝体中的含量仅 8×10^{-5} , 无法对其进行药效学的试验, 从而进行了灵芝嘌呤的人工合成研究。

经多种合成路线的探索, 最终发现将异亚丙基丙酮(mesityl oxide)在腺嘌呤N—9位进行Michael加成反应, 可成功地得到灵芝嘌呤, 方法简便, 收率也较高; 各种分析数据表明与天然灵芝嘌呤的有关数据一致, 从而进一步确证了余竞光等测定的化学结构的正确性, 并为有关药效学的研究



灵芝嘌呤的合成路线

提供了条件。

具体操作:腺嘌呤10.0 g (7.41 mmol)溶于260 ml DMSO 中, 搅拌, 加热至外温60°C, 加入催化量的固体碳酸钾, 然后分次加入40 ml 异亚丙基丙酮(mesityl oxide), 继续在60°C加热20小时, 冷

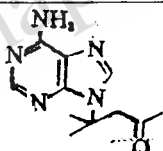
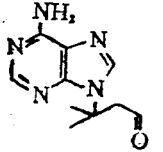
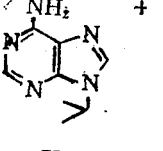
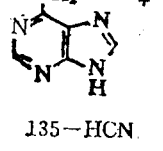
至室温, 加饱和食盐水200 ml, 二氯甲烷提取, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 于残留物中加入20ml 丙酮, 搅匀, 冷冻, 析出结晶, 过滤, 用丙酮重结晶, 得灵芝嘌呤11.5 g, 收率66.6%, 产物的熔点、核磁共振氢谱、紫外、红外光谱及质谱的数据见以下各表:

化合物	分子式	分子量	熔 点 °C		C, H, N元素分析%		
			文献值	实测值	计算值	实测值	实测值
灵芝嘌呤	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O	233	151-152	152-153.5	C	56.64	56.52
					H	6.44	6.40
					N	30.04	29.48

红 外 及 紫 外 光 谱 数 据 表

IR λcm ⁻¹ (KBr)		UV λmax (nm)	
实 验 值	文 献 值	实 验 值	文 献 值
3300, 3150,	3280, 3120	250	280
1715, 1670,	1700, 1660		
1601, 1570, 1480	1597, 1554		

质 谱 数 据 表

化 合 物	分 子 量	m/z		丰 度 %	碎 片 结 构
		实 测 值	文 献 值		
灵芝嘌呤	233	233M ⁺	233M ⁺	10	
		218		6	
		176		7	
		135	135	100	
		108	108	30	135-HCN
		81	81	7	135-2XHCN
		54	54	6	135-3XHCN
		43		38	COCH ₃

^1H NMR 数据表

化 合 物	δ 值 (CDCl_3 , ppm)	
	实 测 值	文 献 值
灵芝嘌呤	1.86(s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 1.95 (s, 3H, COCH_3), 3.49(s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.86(br. 2H, NH_2), 7.89(s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 8.27(s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$)	1.85(s, 6H), 1.96(s, 3H), 7.93(s, 1H), 8.32(s, 1H) 未报导 CH_2 及 NH_2 的 δ 值

合成的灵芝嘌呤初步药效学试验的结果如下：
对中枢神经系统有明显的镇静、抗惊作用，与眠尔通、安定等四种安眠药有协同作用，对无水乙醇引起的消化道溃疡模型有较强的抑制作用，并显示出边缘的免疫调节作用。

构效关系及深入的药理研究正在进行中。

参 考 文 献

- 1 余竞光等. 薄盖灵芝化学成分的研究. 药学学报, 1990, 25:612
- 2 薄盖灵芝注射液鉴定材料 中国医学科学院药物研究所, 1984.7

收稿日期, 1995—05—04