

氯法拉滨的合成工艺改进

郭舜民, 邓思珊, 齐一萍, 林绥 (福建省医学科学研究所药物化学室, 福州 350001)

摘要:目的 合成标题化合物, 并进行工艺改进。方法 以 1-乙酰基-2,3,5-三-*O*-苯甲酰基-β-D-呋喃核糖为起始原料, 制得 1-氯-2-脱氧-2-氟-3,5-二-*O*-苯甲酰基-α-D-阿拉伯糖 (化合物 **6**)。化合物 **6** 与 2-氯腺嘌呤在四氯化锡作用下发生缩合反应生成氯法拉滨。**结果** 总收率为 8.4%, 目标化合物的结构经 IR、¹H-NMR、MS 等方法确证。**结论** 该合成工艺具有原料易得, 操作简便, 易于工业化生产等特点。

关键词: 工艺改进; 化学合成; 氯法拉滨; 抗白血病

中图分类号: TQ460.6

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2009)02-0123-03

Improved Synthesis of Clofarabine

GUO Shunmin, DENG Sishan, QI Yiping, LIN Sui (Fujian Institute of Medical Science, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize the title compound and improve the process. **METHODS** 3,5-di-*O*-benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-α-D-arabinofuranosyl chloride (compound **6**) was synthesized from 1-*O*-acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose. clofarabine was obtained by the reaction of the compound **6** and 2-chloroadenine in the presence of SnCl₄. **RESULTS** The total yield was up to 8.4%. The target compound was identified by IR, ¹H-NMR and MS. **CONCLUSION** The improved process is simple and easy for a scale production.

KEY WORDS: process improvement; chemical synthesis; clofarabine; antileukemia

氯法拉滨 (clofarabine, 化合物 **1**), 化学名为 2-氯-9-(2-脱氧-2-氟-β-D-阿拉伯糖基) 腺嘌呤, 是一种核苷酸类似物, 由美国 Bioenvision 公司开发, Genzyme 公司生产。2004 年 12 月 28 日美国 FDA 批准其用于治疗至少 2 种疗法治疗无效的儿童难治性或复发性急性淋巴细胞性白血病, 是近 10 年来首个获准专门用于儿童白血病治疗的新药。临床结果显示该药对儿童及成人急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病均有较好疗效, 且耐受性良好^[1-2]。

1 合成路线

氯法拉滨合成路线, 文献报道的有好几条^[3-9], 但均不太理想, 有的合成路线反应步骤较多、操作繁琐, 成本较高, 不适合工业化生产; 有的合成路线总体收率较低, 并且用到剧毒试剂, 限制了工业化生产。鉴于此, 笔者主要参考了文献^[3-4]以 1-乙酰基-2,3,5-三-*O*-苯甲酰基-β-D-呋喃核糖 (化合物 **2**) 为原料的合成路线, 并对此路线进行了两点改进: ①制备关键中间体 1,3,5-三-*O*-苯甲酰基-2-脱氧-2-氟-α-

D 阿拉伯糖 (化合物 **5** 这一步, 文献^[3]采用 37% 氢氟酸/三乙胺溶液, 笔者改用安全环保的 KF 水溶液, 并添加相转移催化剂 TEBA 进行反应, 结果表明, 反应时间缩短, 后处理较容易, 收率与文献相当。②在制备化合物 **7** 时, 笔者借鉴同类化合物阿扎胞苷的核苷酸与生物碱的缩合方法^[10], 制得产品, 收率提高为 52%, 大大高于文献^[9]所报道的约 20% 收率, 使得本实验路线总收率达 8.4%。合成路线见图 1。

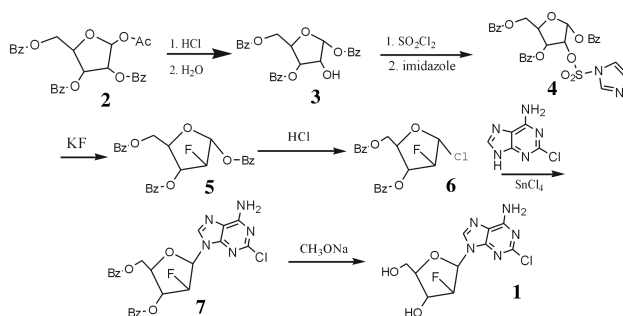


图 1 氯法拉滨合成路线

Fig 1 Clofarabine's synthetic route

2 合成实验

所用仪器为:显微熔点测定仪(温度计未校正)、普通天平、核磁共振氢谱采用 Bruker-300 核磁共振仪,采用 DMSO-d₆ 作为溶剂。红外光谱采用 Impat-410 型仪器, KBr 压片;质谱仪采用 Esquire 3000 型;高效液相色谱仪为 Agilent 1100。

2.1 1,3,5-三-氧-苯甲酰基- α -D-呋喃核糖(化合物 3)

将化合物 2 (ACROS 公司 20 g, 0.04 mol) 溶解于二氯甲烷(200 mL), 加入乙酰氯(3 mL)。0 °C 通 HCl 2 h, 然后维持 0 °C 反应 12 h。减压蒸去溶剂, 加入甲苯(50 mL $\times$ 2), 浓缩至干, 残留油状物加入 95% 乙醇 30 mL, 冰浴搅拌析晶。晶体过滤收集, 用冷的 95% 乙醇洗涤, 真空干燥, 得白色固体 3, 净重 13.5 g, 收率 73%, mp 135 ~ 138 °C (文献^[7]: 收率 59%, mp 140 ~ 141 °C), 含量 97% (HPLC)。

2.2 1,3,5-三-O-苯甲酰基-2-O-咪唑磺酰基 α -D-呋喃核糖(化合物 4)

将化合物 3 (4.5 g, 0.01 mol) 溶解于二氯甲烷(60 mL) 和 DMF (12 mL) 混和液, 在 -20 °C 滴加硫酸酐(2.7 g, 0.02 mol)。滴加完毕, -5 ~ 0 °C 反应 2 h, 加入咪唑(7 g, 0.1 mol), 搅拌过夜。反应液倒入冰水中, 搅拌, 分液。水液再用二氯甲烷提取 2 次。合并有机层, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。有机层减压回收溶剂, 残留油状物冷冻析晶, 晶体用冷的正己烷洗涤, 真空干燥, 得白色粉末状固体, 即化合物 4, 4 g, 收率 69%, mp 127 ~ 129 °C (文献^[8]: 收率 85%, mp 129 ~ 130.5 °C)。

2.3 1,3,5-三-O-苯甲酰基-2-脱氧-2-氟- α -D-阿拉伯糖(化合物 5)

将化合物 4 (36 g, 0.06 mol) 溶解于氯仿(300 mL) 中, 加入氟化钾水溶液(KF 28 g, 0.48 mol, 溶解于 100 mL 水中), 加入新制 TEBA (三乙基苄基氯化铵, 4 g), 在 60 °C 下反应 4 h。反应液倒入冰水中, 充分搅拌, 氨水调节 pH 7 ~ 8。分液, 水层氯仿提取 2 次。合并提取液, 水洗, 干燥。干燥过的氯仿液减压蒸去溶剂, 残留黄色油状物, 即化合物 5, 24 g, 收率 85%, 含量 96% (HPLC)。

2.4 1-氯-2-脱氧-2-氟-3,5-二-O-苯甲酰基- α -D-阿拉伯糖(化合物 6)

将化合物 5 (20 g, 0.041 mol) 溶解于 800 mL 氯仿中, 加入重蒸乙酰氯(5 mL), 在 0 °C 通入干燥氯化氢气体 3 h, 然后维持 0 °C 反应 20 h。反应结束, 减压蒸去溶剂, 加入甲苯(150 mL $\times$ 2), 浓缩至干, 得到黄色油状物, 即化合物 6, 净重 16 g, 收率 86%

(文献^[3]: 85%), 含量 97% (HPLC)。

2.5 2-氯-9-(2-脱氧-2-氟-3,5-二-O-苯甲酰基- β -D-阿拉伯糖基)腺嘌呤(7)

将 2-氯腺嘌呤(ACROS 公司, 2 g, 0.012 mol) 溶解于二氯甲烷(100 mL), 加入化合物 6 (5 g, 0.012 mol), 在 0 °C 下滴加 SnCl₄ (2 mL, 0.018 mol) 滴加完毕, 维持 0 °C 反应 3 h。反应液用二氯甲烷稀释, 有机层水洗、饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 得到黄色油状液体。快速过硅胶柱。(乙酸乙酯/石油醚 1/19)。收集样品, 减压蒸干, 得灰白色固体 3.2 g, 收率 51% (文献^[3]: 25.8%; 文献^[9]: 20%)。

2.6 2-氯-9-(2-脱氧-2-氟- β -D-阿拉伯糖基)腺嘌呤(1)

将 7 (3 g, 0.006 mol) 溶解于甲醇(100 mL) 中, 加入新制甲醇钠(0.2 g), 室温反应 3 h。在冰浴下滴加冰乙酸至 pH 6 ~ 7, 白色晶体析出。晶体抽滤收集, 冰甲醇洗涤。

向晶体中加入甲醇 80 mL, 加热至 60 °C, 然后搅拌冷却至 -10 °C。过滤, 滤饼冰甲醇洗涤, 真空干燥, 得白色粉末状固体, 氯法拉滨 1 g, 收率 56%。(文献^[9]: 64%)。总收率以化合物 2 计为 8.4%, 优于相关文献报道。含量 99%。¹H-NMR δ : 8.18 (d, 1H, J = 5, 腺嘌呤 8 位氢), δ : 7.72 (2H, NH₂), 6.28 (dd, J = 14, J = 5, 1H, C₁-H), 5.84 (d, 1H, J = 5, 3 位 OH), 5.23 (dt, J = 53, J = 5, 1H, C₂-H), 4.99 (t, 1H, J = 6, 5 位 OH), 4.42 (1H, J = 20, C₃-H), 3.85 (m, 1H, C₄-H), 3.65 ~ 3.68 (m, 2H, CH₂)。IR (KBr): 3 288 s, 1 642 s, 1 582 s, 1 462 w, 1 350 m, 1 307 m, 1 248 w, 1 028 m, 708 w $\cdot$ cm⁻¹; MS: 305 (M + 1)⁺。

REFERENCES

- [1] NIE Y L, FU D X, HU X, et al. New antileukemia drug-Clofarabine[J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2007, 16 (10): 821-824.
- [2] XIA M, JIANG H. New antileukemia drug-Clofarabine for children[J]. World Clin Med (世界临床药物), 2007, 28 (6): 356-359.
- [3] CHEN L L, QIN J D. Synthesis of clofarabine [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2006, 37 (8): 508-510.
- [4] DU J F, CHUI Y, LEE K, et al. A practical synthesis of L-fmfrum L-arabinose [J]. Nucleoside Nucleotides, 1999, 18 (2): 187-195.
- [5] BAUTA W E, SCHULMEIER B E, Cantrell W R, et al. Process for preparing purine nucleosides: US, 2003114663 [P]. 2003-06-19.
- [6] CLAYTON S D, MONTGOMERY J A, RIORDAN J M, et al.

Synthesis and biologic activity of 2'-fluoro-2-halo derivatives of 9-beta-D-arabinofuranosyladenine [J]. J Med Chem, 1992, 35 (2) :397.

[7] HOWELL H G, BRODFUEHRER P R, BRUNDIDGE S P, et al. Antiviral nucleosides. A stereospecific, total synthesis of 2'-fluoro-2'-deoxy--beta-D-arabinofuranosyl nucleosides [J]. J Org Chem, 1988, 53(1) :85-88.

[8] HOWELL H G, TAMM C H, BRODFUEHRER P R, et al. Fluorocarbohydrates in synthesis. An efficient synthesis of 1-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil and 1-(2-

deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl) thymine (β-FMAU) [J]. J Org Chem, 1985, 50(19) : 3644-3647.

[9] BANTA W E, SCHULMEIER B E, BURKER B, et al. A new process for antineoplastic agent clofarabine [J]. Org Process Res Dev, 2004, 8(6) :889-896.

[10] NIEBALLA U, VORBRUGGEN H. A general synthesis of N-Glycosides V synthesis of 5-Azacytidines [J]. J Org Chem, 1974 39(25) :3672-3674.

收稿日期:2008-10-09