

合成氟苷的氟化反应改进

金红日 (海门制药厂, 椒江市 318000)

抗代谢类抗癌药, 5-氟尿嘧啶-2-脱氧核苷(简称氟苷或 FUDR)是5-氟尿嘧啶的衍生物。由于它的毒性较低, 副作用较小^[2], 先后载入美国药典20版、21版、23版。

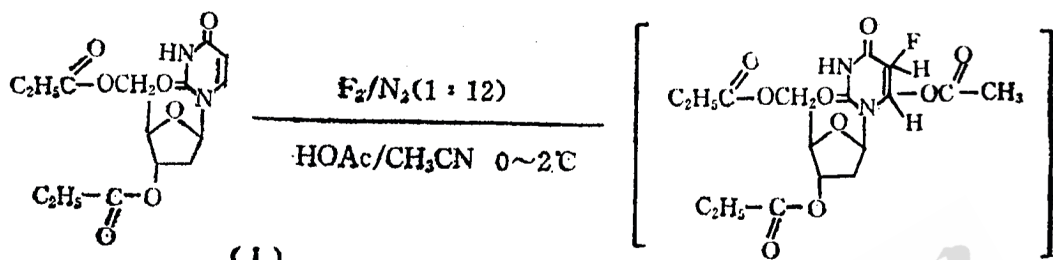
国内本品的合成是由5-尿嘧啶核苷核二钠盐^[2]或尿嘧啶核苷为起始原料, 经溴化、氢化、氟化、

脱丙酰基得氟苷(I)。其中氟化反应是氟苷合成中的关键一步反应。是由氟氮混合气在醋酸溶剂中直接在5'、3'-二丙酰基2'-脱氢脲苷(I)的5位引入氟原子^[2], 由于元素氟的高活泼性, 氟化反应过程中产生的部分断键的付产物, 影响后处理和收率的提高, 现采用醋酸和乙腈的混合溶剂, 将反应温度

从原来的16°C降到0~2°C,通过TLC跟踪分析,反应状况大有改观,被破坏断键产物基本消失。见

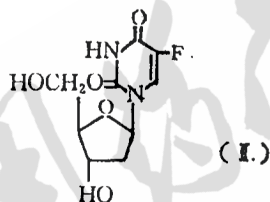
图(I)。反应收率从原来的50%提高到55%。

反应过程如下:



甲醇-30%NH₃H₂O

(室温)10小时



实验部分

将 I (100克, 0.294 mol) 投入氟化反应器中, 投入乙腈冰乙酸的混合溶剂 2200 ml, 用冰浴控制反应温度 0~2°C 通入氟氮混合气, 反应 3 小时后, 40°C 减压浓缩反应液至干, 用少量无水乙醇带 2 次, 逐渐加入甲醇浓氨水 (2:1 V/V) 水解液 1500 毫升, 30°C, 保温 10 小时。

层析检查: [醋酸乙酯-异丙醇-水 (8:1:4) 上水展开] 紫外灯下观察示反应完全, 反应液减压浓盐至干, 加入 2000 毫升蒸馏水稀释 2NCL 调 pH 2~3, 通过 400 毫升 769 型炭柱, 用 2 升 pH 2~3 缩酸水溶液洗柱, 弃去洗脱液, 再用乙醇、氨水、减 (50:3.47 V/V) 洗柱, 收集有紫外吸收部分, 压 I 浓缩至干, 乙醇重结晶, 得白色针状结晶物相 (C) 39.8 g, mp 150~151°C (文献 150~151°C)

红外光谱、质谱与标准品相符。

1. 原醋酸为溶剂的反应液斑点
2. 改进后的反应液斑点

参 考 文 献

- 1 AMA Drug Evaluation 2nd Ed. P846(1973)
- 2 徐保中、朱定辉、医药工业, 1980年第6期第1—4页
- 3 Hoffer et al, J. Am Chem Soc 81, 4112 (1959)
- 4 Heidelberger Dushinsky U. S. pat 2885396 (1959)
- 5 Sundaralingam J. Am Chem Soc 87 599 (1965)

收稿日期: 1996-03-25

1 ×	•	●	•
2 ×		●	