# 获取虫草素的化学合成方法探究

来源：网络 作者：紫云飞舞 更新时间：2024-01-04

*虫草素由一个3-脱氧的核糖和腺嘌呤进行糖苷化连接而成，下面是小编搜集整理的一篇探究虫草素的化学合成方法的论文范文，欢迎阅读查看。 虫草素又称3-脱氧腺苷，由Cunningham[1]于1950年第一次从蛹虫草中分离得到。生物学研究发现虫...*

虫草素由一个3-脱氧的核糖和腺嘌呤进行糖苷化连接而成，下面是小编搜集整理的一篇探究虫草素的化学合成方法的论文范文，欢迎阅读查看。

虫草素又称3-脱氧腺苷，由Cunningham[1]于1950年第一次从蛹虫草中分离得到。生物学研究发现虫草素具有抗肿瘤、抑菌、抗病毒、消炎等[2]广谱生物活性和药理作用。近年来研究人员发现虫草素可能具有增强人类免疫力[3]和清除因老龄化引起的体内自由基的功效[4].另外，临床上已有以虫草素为主要成分的新药用于白血病的治疗[5],应用前景良好，因此具有巨大的市场潜力。但是，虫草素纯品的获得非常不易，因此国际市场上虫草素的价格非常昂贵。

目前，虫草素纯品主要通过从人工培育的蛹虫草中提取分离得到，操作繁琐、制备成本较高[6].为了大规模的获取虫草素用于生物活性研究，我们首先尝试了对虫草花进行分离，但是最终只获得500mg样品，纯度约93%.该方法成本太高，因此我们试图通过化学合成的方法获取虫草素。

通过对骨架分析可知，虫草素由一个3-脱氧的核糖和腺嘌呤进行糖苷化连接而成。目前文献报道的虫草素的化学合成工艺主要有两种：一是以腺苷(1)为原料，通过将1的3-位羟基溴代，接着用自由基还原去除3-位的卤素制备虫草素[7];二是利用木糖为原料通过多步基团保护，单独裸露出3-位羟基，接着用自由基还原反应制得3-脱氧核糖，再与1进行糖苷化连接制得虫草素[8].

本文以1为原料[9],经3步反应简单快速地合成了虫草素。即1与原乙酸三甲酯在醋酸作用下反应制得2-羟基原酸酯化的中间体(2),接着加入乙酰溴，水解2-原酸酯，通过一锅两步法以40.5%的收率制得2-O-二乙酰基-3-溴代腺苷(3);3在三丁基氢化锡和偶氮异二丁腈(AIBN)作用下经还原脱溴反应制得2-O-二乙酰基-3-脱氧腺苷(4);4经水解去除糖环羟基上的乙酰基合成了虫草素，3步总收率29.8%,纯度95%,其结构经1HNMR和MS确证[7].本文还重点对3的合成条件进行了优化。

1实验部分

1.1仪器与试剂

UV1900型双光束紫外分光光度计;Bruker400MHz型核磁共振仪(DMSO-d6为溶剂，TMS为内标);Hitachi型高效液相色谱仪;5500Q-Trap型液质联用仪。

高效薄层层析板，青岛海浪;柱层析用硅胶，200目~300目，青岛海洋化工厂;SephendexLH-20,北京绿百草公司;其余所用试剂均为分析纯，爱斯特试剂公司，其中醋酸、甲苯和甲醇使用前经干燥和纯化。

1.2合成

(1)3的合成在反应瓶中依次加入110.0g(37.5mmol)和冰醋酸75mL,氮气保护，水浴冷却，搅拌下缓慢滴加原乙酸三甲酯14.4mL(112mmol),滴毕;于室温反应过夜(TLC检测);冰水浴冷却下反应15min;缓慢滴加乙酰溴7.6mL(93.7mmol)(30min);升温至20℃,反应6h(TLC检测).低温蒸去大部分乙酸和过量乙酰溴，残余物用氯仿(80mL)溶解，用饱和NaHCO3溶液调至pH7~8,依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，蒸干溶剂后经硅胶柱层析[洗脱剂：A=V(DCM)∶V(MeOH)=15∶1]纯化得黄色油状物36.26g,收率40.5%;MSm/z:414,416{[M+H]+}.

(2)4的合成在反应瓶中加入35.53g(13.4mmol)和无水甲苯67mL,搅拌使其溶解;加入AIBN0.44g(2.68mmol),于室温反应10min;氮气保护下滴加三丁基氢化锡5.8g(20.1mmol),滴毕;回流(110℃)反应2h(TLC检测).倾入100mL轻石油醚中(析出淡黄色固体),过滤，滤饼用冰轻石油醚洗涤得4粗品3.87g,收率87.0%,直接进行下步反应。

(3)虫草素的合成[8]在反应瓶中依次加入无水甲醇37mL和4640mg(1.87mmol),搅拌使其溶解;回流反应3h(TLC检测).缓慢冷却至室温，减压浓缩后经SephendexLH-20柱层析[洗脱剂：V(H2O)∶V(MeOH)=10∶1]纯化得淡黄色固体虫草素405mg,收率85.1%,Rf=0.3(展开剂：A=4∶1),m.p.226℃~228℃，[]20D-35.2(c0.10,MeOH);UV-Vis(CH3OH)max:213,260nm;1HNMR：8.36(s,1H,2-H),8.15(s,1H,8-H),7.30(s,2H,NH2),5.87(d,J=6.0Hz,1H,1-H),5.69(d,J=5.6Hz,1H,2-H),5.19~5.17(m,1H,5-OH),4.57(s,1H,2-OH),4.34(s,1H,4-H),3.69~3.66(m,1H,5-Ha),3.51~3.46(m,1H,5-Hb),2.27~2.20(m,1H,3-Ha),1.93~1.90(m,1H,3-Hb)(与文献[8]值一致);MSm/z:274.1{[M+Na]+}.

2结果与讨论

2.1合成

本文参照文献方法通过两步反应合成3:一是1的环化;二是乙酰溴开环。实验中我们发现该反应虽然收率较好，但伴随生成的副产物5(Chart1)较多，很难分离纯化。其次，第一步反应产物2在乙酸乙酯、二氯甲烷及乙醚中的溶解性均较差，只在氯仿中有一定的溶解度。因此，萃取时氯仿用量较大。此外，由于第二步反应中DMSO会干扰反应的进行(DMSO会和原位生成的HBr反应),所以需要将其尽量除净。文献方法通过大量水洗和柱层析处理，后处理操作步骤较为繁琐。在第二步溴解反应中，我们发现按文献方法操作，3/5=4/1,选择性不理想，给后处理分离纯化带来了较大困难。

2.2反应条件优化

在1的原酸酯化反应中，为了克服现有方法的缺点，寻找更加合理的合成工艺，对反应的溶剂进行了筛选，考察不同溶剂对反应的影响，结果见表1.由表1可见，以DMSO为溶剂时，2收率82%;以醋酸和DMF为溶剂时，收率较高，分别为72%和65%,且杂质较少，可以作为DMSO的替代溶剂;乙腈和二氯甲烷为溶剂时收率较低，不能作为替代溶剂。

在2的溴解反应过程中，考察了溶剂对反应的影响，结果见表2.首先参照文献[9]方法以乙腈为溶剂时，以78%的收率获得3和5的混合物，3/5=4/1[较文献值(6/1)稍低];尝试以乙酸为溶剂，3和5总收率为63%,3/5最佳能达6/1.

因此在进行溴解反应时，乙酸可作为较佳溶剂。【1】

鉴于此，可将原酸酯化反应和溴解反应合并进行，反应以40.5%收率制得3和5,3/5=6/1.该方法提高了反应选择性的同时也简化了后处理程序。由于醋酸的沸点相对较低，因此可以在低温下将乙酸和过量乙酰溴蒸馏出，大大简化了后处理难度。但是反应选择性一般，需进一步改进以利于工业化生产。

3结论

以廉价易得的腺苷(1)为原料，经3步反应以29.8%总收率成功合成了具有抗肿瘤、抑菌、抗病毒活性的天然产物虫草素。合成中间体2-O-二乙酰基-3-溴代腺苷的最佳反应条件为：137.5mmol,醋酸75mL(作为溶剂和催化剂),将原乙酸三甲酯112mmol在冰水浴条件下缓慢滴加入体系，于室温反应过夜;冰浴条件下，将乙酰溴93.7mmol在30min内缓慢滴加入反应体系，于20℃反应6h,收率40.5%.该改进方法为虫草素工业化合成提供了新的途径。

本DOCX文档由 www.zciku.com/中词库网 生成，海量范文文档任你选，，为你的工作锦上添花,祝你一臂之力！