

阿昔洛韦杂质IM5和IM6的合成研究

张钰滢, 赵洋洋, 高小萱, 杜寒莹, 黄佳雯, 周心宇, 胡婧彤, 周德军*, 赵桂琴*

承德医学院中药研究所河北省中药研究与开发重点实验室, 河北 承德

收稿日期: 2023年11月20日; 录用日期: 2023年11月29日; 发布日期: 2024年2月7日

摘要

阿昔洛韦, 又名无环鸟苷, 是一种必不可少的抗病毒类药物, 主要用于单纯疱疹病毒所致的各种感染, 是治疗HSV脑炎的首选药物。本论文以阿昔洛韦的杂质IM-5和IM-6为研究对象, 以乙二醇为原料, 设计了一条合适的阿昔洛韦杂质IM-5和IM-6的合成工艺。

关键词

阿昔洛韦, 杂质IM-5, 杂质IM-6, 合成

Synthesis of Acyclovir Impurities IM5 and IM6

Yuying Zhang, Yangyang Zhao, Xiaoxuan Gao, Hanying Du, Jiawen Huang, Xinyu Zhou, Jingtong Hu, Dejun Zhou*, Guiqin Zhao*

Hebei Provincial Key Laboratory of Research and Development for Traditional Chinese Medicine, Institute of Traditional Chinese Medicine, Chengde Medical College, Chengde Hebei

Received: Nov. 20th, 2023; accepted: Nov. 29th, 2023; published: Feb. 7th, 2024

Abstract

Acyclovir, also known as acyclia guanosine, is an essential antiviral drug that is mainly used for various infections caused by herpes simplex virus and is the drug of choice for the treatment of HSV encephalitis. In this paper, the impurities IM-5 and IM-6 of acyclovir were studied, and a suitable synthetic process of IM-5 and IM-6 of acyclovir was designed using ethylene glycol as raw material.

*通讯作者。

文章引用: 张钰滢, 赵洋洋, 高小萱, 杜寒莹, 黄佳雯, 周心宇, 胡婧彤, 周德军, 赵桂琴. 阿昔洛韦杂质 IM5 和 IM6 的合成研究[J]. 药物化学, 2024, 12(1): 1-8. DOI: 10.12677/hjmce.2024.121001

Keywords

Acyclovir, Impurity-5, Impurity-6, Synthesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿昔洛韦, 化学名称为 9-(2-羟乙氧甲基)鸟氨酸, 是一种广谱、高效、低毒的鸟苷类抗病毒药物。主要用于单纯疱疹病毒(Herpes Simplex Virus, HSV)所致的各种感染, 也可用于初发或复发性皮肤, 外生殖器感染及免疫缺陷者发生的 HSV 感染[1], 其研制与开发对国内外化工行业的发展具有深远的意义[2]。20 世纪 70 年代, 阿昔洛韦由 Schaeffer 在寻找腺苷脱氨酶抑制剂的过程中发现[3], 并于 1981 年在英国首次上市[4] [5]。由于阿昔洛韦具有低毒、高效、广谱等特点, 市场需求量大, 对其化学合成方法的探索已被广泛报道(图 1) [6]。1992 年王课题组[7]提出以鸟苷为原料, 经三步反应合成阿昔洛韦的方法。

2016 年梁大伟[8]以阿昔洛韦的合成中间体双乙酰药物为起始原料, 经过一步区域选择性水解脱除 O-乙酰基, 得到阿昔洛韦杂质 F (图 2)作为杂质对照品, 用于阿昔洛韦原料药生产的质量控制。2012 年 Suárez 课题组[9]以二乙酰鸟嘌呤作起始原料, 采用相转移催化剂在鸟嘌呤环 9 位进行选择性烷基化反应合成阿昔洛韦杂质。罗课题组[10]将单乙酰鸟嘌呤乙腈中加入乙酸酐和多聚甲醛合成潜在杂质 B (图 3)。

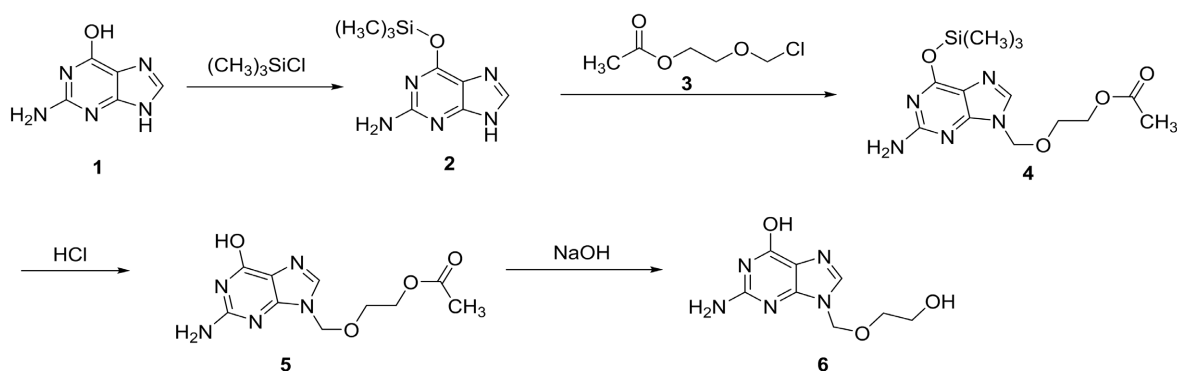


Figure 1. Common method of synthesizing acyclovir

图 1. 合成阿昔洛韦常用的方法

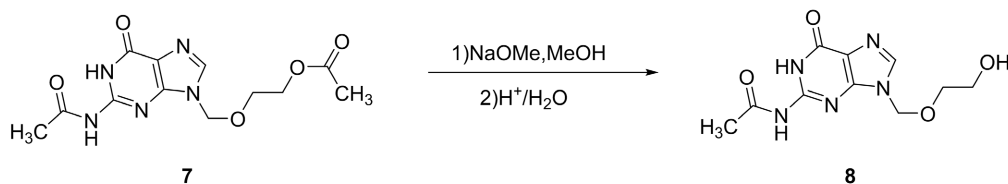


Figure 2. The synthesis route of impurity F

图 2. 杂质 F 合成路线

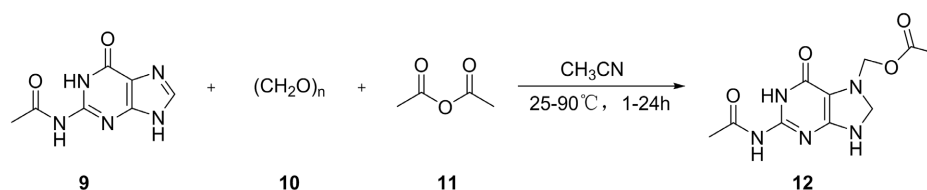


Figure 3. The synthesis route of impurity B
图 3. 杂质 B 合成路线

杂质可能影响药品的质量安全，杂质的合成和鉴定是药品质量控制的一个组成部分，通过对阿昔洛韦侧链(3)合成过程的研究，我们发现两个重要杂质——杂质 IM-5 和 IM-6 (图 4)，对阿昔洛韦的纯度及质量有着一定的影响。本论文以阿昔洛韦的杂质 IM-5 和 IM-6 为研究对象，以乙二醇为原料，设计了一条合理的阿昔洛韦的杂质 IM-5 和 IM-6 合成方法，可作为杂质对照品，用于阿昔洛韦原料药生产的质量检验。通过研究杂质对照品能够丰富对阿昔洛韦杂质的全方面检测，更好地对其杂质含量及药品质量进行把控，从而促进阿昔洛韦的大规模及规范化生产的发展。

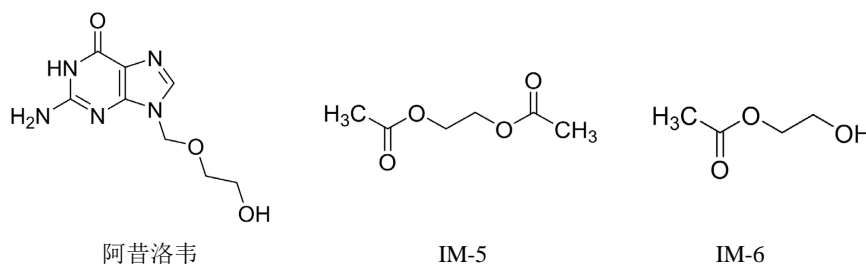


Figure 4. Acyclovir and its impurity structure
图 4. 阿昔洛韦及其杂质结构

2. 实验

2.1. 原料和仪器

乙二醇(分析纯 AR, 福晨化学试剂有限公司), 乙酰氯(分析纯 AR, 福晨化学试剂有限公司), 氯化钠(天津市光复科技发展有限公司), 乙酸乙酯(分析纯 AR, 天津欧博凯化工有限公司), 无水氯化钙(天津市光复精细化工), 无水碳酸钠(国药集团化学试剂有限公司), 碘(天津市风船化学试剂科技有限公司), 磷钼酸(天津市风船化学试剂科技有限公司)。

恒温磁力搅拌器(S10-2 型, 上海司乐仪器有限公司), 旋转蒸发器(EYELA), 核磁共振氢谱仪(BrukerAvance III 400MH), 真空干燥箱(DZF-6050 型, 上海博迅实业有限公司)。

2.2. 反应过程

2.2.1. IM-5 合成方法

乙二醇与酰卤化合物乙酰氯在碳酸钠催化作用下发生醇解反应合成杂质 IM-5(图 5)。

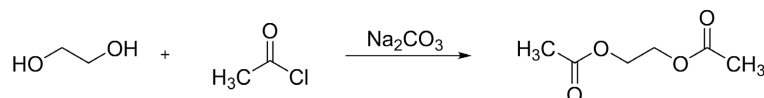


Figure 5. The synthetic method of the IM-5
图 5. IM-5 的合成方法

2.2.2. 合成 IM-5 操作方法

用 5 mL 注射器吸取乙二醇(3 mL, 0.054 mol)置于 100 mL 的烧瓶内, 加入碳酸钠(11.4 g, 0.108 mol)在冰水浴中, 缓慢逐滴加入乙酰氯(1 mL, 0.108 mol), 于室温下搅拌, 30~40 min 后通过 TLC 点板(磷钼酸显色剂显色)跟踪反应。待反应结束, 加入 30 mL 饱和食盐水淬灭未反应的乙酰氯, 吸收过量的乙二醇, 然后用乙酸乙酯萃取 3 次, 再用饱和食盐水反洗一次, 直至水相中无产物(TLC 点板, 显色剂显色观察)。用无水氯化钙将得到的有机相干燥后放入旋转蒸发仪中以除去乙酸乙酯, 过滤浓缩即可得到浅黄色油状液体 7.73 g, 收率为 98%。核磁图谱见图 6、图 7。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 2.09 (s, 3H, CH_3), δ 4.27 (s, 2H, CH_2)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 20.73 (s, 1C, CH_3), δ 62.14 (s, 1C, CH_2), δ 170.74 (s, 1C, C=O)。

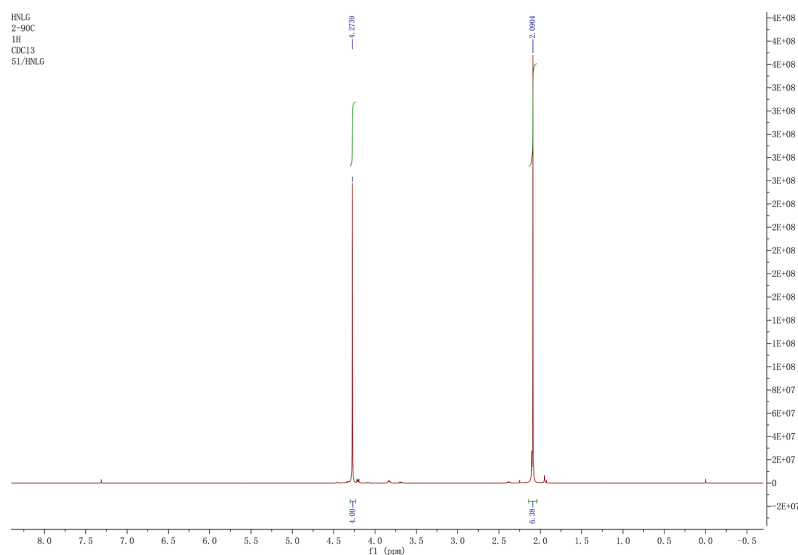


Figure 6. The ^1H NMR spectrum of IM-5

图 6. IM-5 的核磁共振氢谱

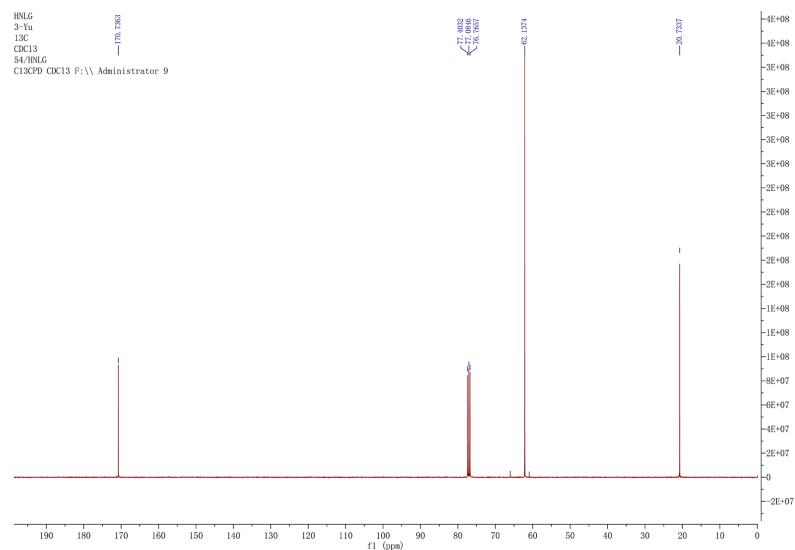


Figure 7. The ^{13}C NMR spectrum of the IM-5

图 7. IM-5 的核磁共振碳谱

2.2.3. IM-6 合成方法

在合成 IM-5 的过程中发现另一新化合物 IM-6, 为乙酰基一取代产物。其合成路线与 IM-5 的完全相同, (图 8)。

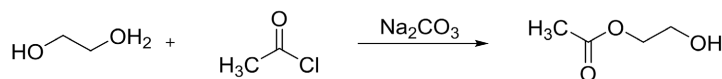


Figure 8. The synthetic method of the IM-6

图 8. IM-6 的合成方法

2.2.4. 合成 IM-6 操作方法

用 10 ml 注射器吸取乙二醇(7.8 mL, 0.140 mol)置于 100 mL 烧瓶内, 加入碳酸钠(1.49 g, 0.014 mol)在室温中, 30 分钟内缓慢逐滴加入乙酰氯(1 mL, 0.014 mol), 于室温下搅拌 30~40 min 后通过 TLC 点板跟踪反应。待反应结束, 加入 30 mL 饱和食盐水淬灭未反应的乙酰氯, 吸收过量的乙二醇, 然后用乙酸乙酯萃取 7~8 次, 再用饱和食盐水反洗一次, 直至水相中无产物(TLC 点板, 显色剂显色观察)。用无水氯化钙将有机相干燥后放入旋转蒸发仪中以除去乙酸乙酯, 过滤浓缩即可得到淡黄色油状液体 1.32 g, 收率为 90%。核磁图谱见图 9、图 10。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 2.11 (s, 3H, CH_3), δ 2.38 (s, 1H, OH), δ 3.83 (t, 2H, CH_2), δ 4.20~4.22 (m, 2H, CH_2)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ 20.88 (s, 3C, CH_3), δ 61.05 (s, 2C, CH_2), δ 66.06 (s, 2C, CH_2), δ 171.48 (s, 1C, $\text{C}=\text{O}$)。

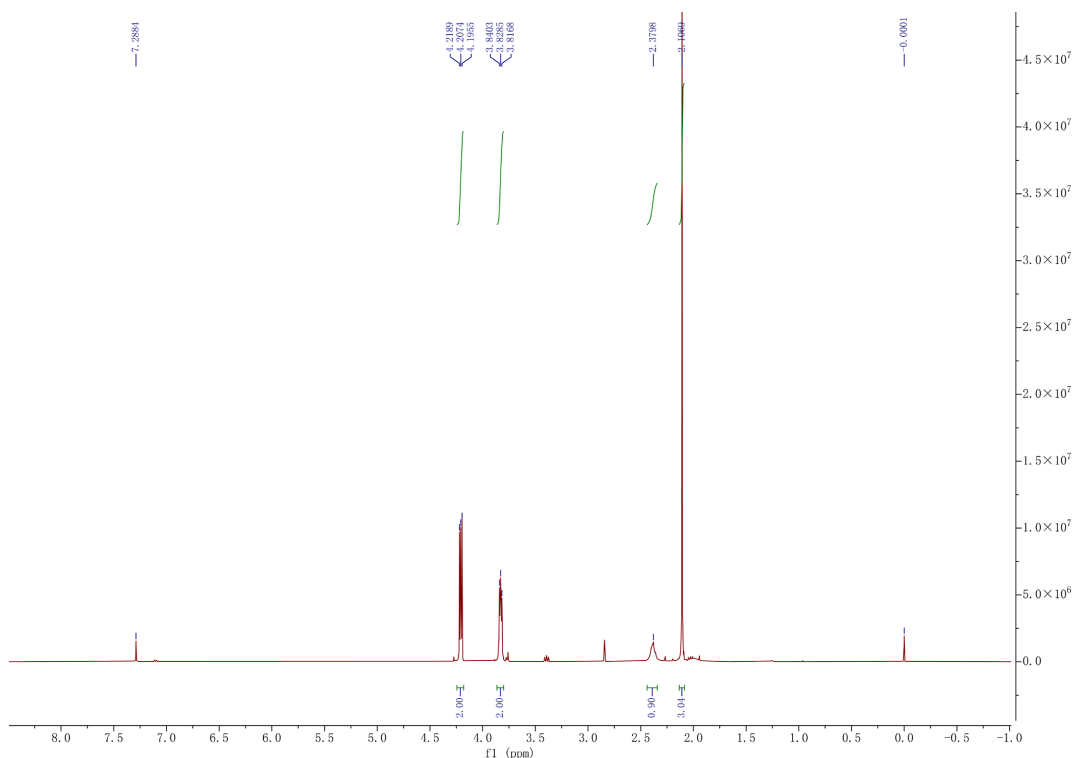


Figure 9. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of the IM-6

图 9. IM-6 的核磁共振氢谱

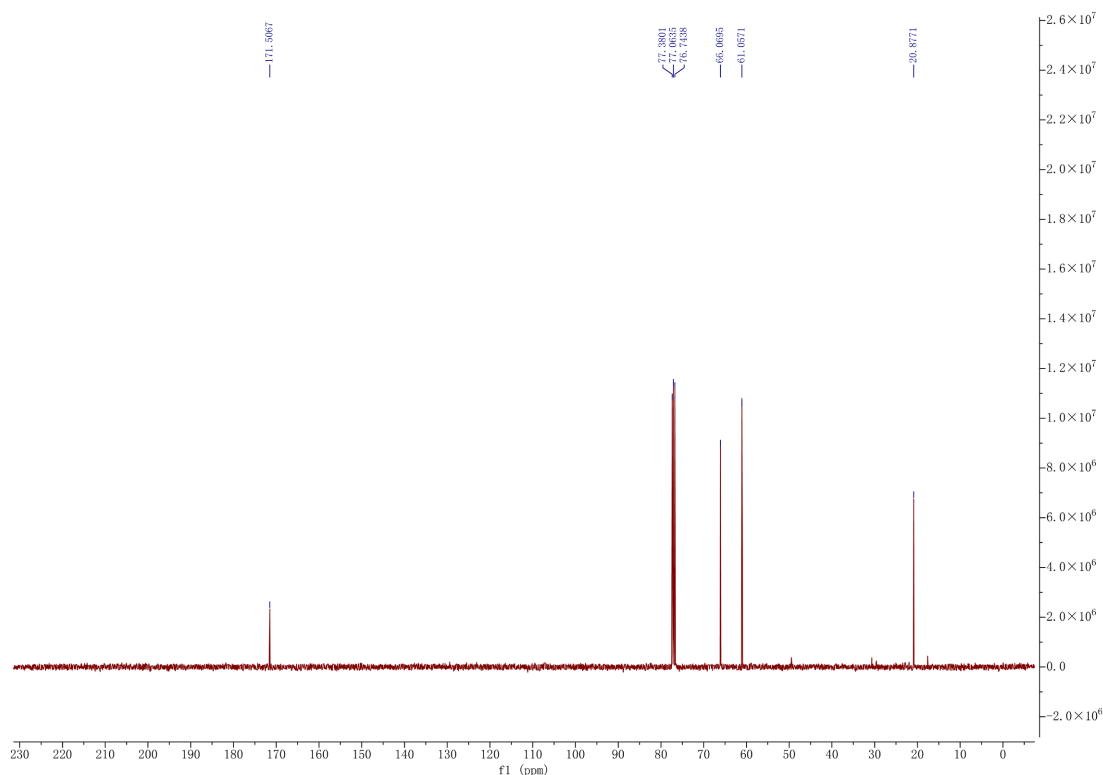


Figure 10. The ^{13}C NMR spectrum of the IM-6
图 10. IM-6 的核磁共振碳谱

3. 结果与讨论

3.1. IM-5 与 IM-6 的合成机理

杂质 IM-5 为一种二元醇酯，通常采用乙酰氯的醇解反应获得[11]。乙二醇氧原子孤对电子进攻乙酰氯的羰基，先加成后消除，脱去一分子氯化氢得到 IM-6。如果乙酰氯过量反应很难停留在一取代，另一个羟基继续进行乙酰化得到 IM-5 (图 11)。要想停留在 IM-6 必须增加乙二醇的比例，反应体系中始终保持乙二醇远远过量。

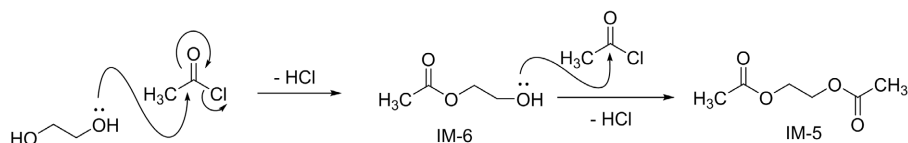


Figure 11. Schematic of the synthesis principle of IM-5、IM-6
图 11. IM-5、IM-6 的合成原理图

3.2. 碳酸钠用量对反应速率的影响

在本反应中用碳酸钠作催化剂，探究了碳酸钠的用量对反应速率和收率的影响，结果如表 1。

由表 1 可知，催化剂用量不同对反应的影响不同。合成 IM-5 时随着碳酸钠用量增多反应时间明显缩短，收率也有显著提高，合成 IM-6 时恰恰相反，所以合成 IM-5 时碳酸钠的最佳用量是 2 当量，合成 IM-6 时碳酸钠的最佳用量为 1 当量。

Table 1. Effect of sodium carbonate dosage on reaction rate and yield**表 1.** 碳酸钠用量对反应速率和收率的影响

产物	碳酸钠(eq)	时间(h)	收率(%)
IM-5	1	10	80
IM-5	2	8	98
IM-5	3	8	98
IM-6	1	7	90
IM-6	2	7	85
IM-6	3	7	81

3.3. 反应时间对收率的影响

本反应以 TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 点板跟踪, IM-5 是乙二醇二乙酸酯, IM-6 是乙二醇乙酸酯, 属于多元醇酯类化合物, 在紫外灯下无荧光, 经碘及磷钼酸浸泡吹干后显色。当 IM-5 反应进行了 8 小时后, 原料基本消失, 反应结束。如果继续反应, 随着时间的延长, 产物并不增多, 收率基本保持不变。该反应时间以 8 小时为宜。IM-6 反应时间以 7 小时为宜。

Table 2. Effect of reaction time on yield**表 2.** 反应时间对收率的影响

产物	时间(h)	收率(%)
IM-5	7	80
	8	98
	9	98
IM-6	6	88
	7	90
	8	90

3.4. 反应温度对收率的影响

乙酰氯为低级酰卤, 极易水解, 遇水发生强烈反应, 产生大量的热并放出氯化氢。在常温下乙酰氯在与乙二醇反应时, 会优先与醇中的水发生水解反应, 出现暴沸现象, 消耗乙酰氯, 导致收率下降。将反应体系置于冰水浴中后, 随着反应温度的降低, 乙酰氯的水解反应逐渐被抑制, 产物的收率提高。故选择本反应最适温度为 0℃。

3.5. 乙二醇含水量对收率的影响

乙酰氯作为酰卤化合物, 遇水极易发生反应, 放出大量的热并产生氯化氢气体。反应过程中, 乙二醇中水会消耗一定量的乙酰氯使收率降低。杂质 IM-5、IM-6 结构中有羟基, 易溶于乙二醇中的水, 使萃取过程中大量产物留存于水相, 导致收率降低。将烘干后冷却至室温的分子筛放入乙二醇中, 待 2~3 天后使用除去水分的乙二醇进行反应, 收率明显提高。所以, 确定本反应使用无水乙二醇。

3.6. 合成 IM-6 乙二醇/乙酰氯的比率用量对收率(以乙酰氯计)的影响

如下表 3 所示, IM-6 反应中投料比例乙二醇: 乙酰氯 = 1:1 时, 收率最低; 当乙二醇过量增大时,

收率也随之增大。可能原因是体系内乙酰氯的量远小于乙二醇，仅满足乙酰基取代乙二醇的一个羟基。因此本反应的投料量应乙二醇的量远大于乙酰氯 10:1 时为宜。

Table 3. Effect of the ratio dosage of ethylene glycol/acetyl chloride on the yield (measured as acetyl chloride)

表 3. 乙二醇/乙酰氯的比率用量对收率(以乙酰氯计)的影响

乙二醇/乙酰氯(物质的量比)	收率%
1:1	4
3:1	40
5:1	61
10:1	90
15:1	90

4. 结论

阿昔洛韦，是目前国内外销量较大的抗病毒药物之一，对其深度优化与研发具有很好的实用意义。本论文以乙二醇为原料与乙酰氯为原料缩合，顺利得到杂质 IM-5 和 IM-6。通过反复探索合成条件，发现采用碳酸钠作碱乙酰氯 2 当量，0℃反应 8 小时，IM-5 的收率较高达到 98%。当乙二醇与乙酰氯比例为 10:1 时，IM-6 的收率最高，达到 90%。

致 谢

感谢承德医学院为大学生提供创新创新训练机会、感谢中药化学教研室老师的精心指导。

基金项目

承德医学院大学生创新创业训练计划一般项目(2023140)。

参考文献

- [1] Newman, D.J. and Cragg, G.M. (2016) Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, **79**, 629-661. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>
- [2] Shetti, N.P., Malode, S.J., Nayak, D.S., *et al.* (2020) Hetero-Nanostructured Iron Oxide and Bentonite Clay Composite Assembly for the Determination of an Antiviral Drug Acyclovir. *Microchem*, **155**, 104-127. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104727>
- [3] 李建农, 滕立, 陈鸿珊, 等. 泛昔洛韦和阿昔洛韦体内外抗疱疹病毒活性的比较研究[J]. 中国药理学杂志, 2003(6): 23-26.
- [4] 孙玮婧. 阿昔洛韦片制备工艺及质量标准研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2019.
- [5] Wang, J., Ji, X., Zhu, Q., *et al.* (1992) Synthesis of Antiviral Drug Acyclovir. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, **23**, 289-290.
- [6] 王皆胜, 纪秀贞, 朱其昌, 等. 抗病毒药阿昔洛韦的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1992, 23(7): 289.
- [7] Boncel, S., Gondela, A., *et al.* (2011) Novel 5-(N-Alkylaminouracil) Acyclic Nucleosides. *Synthesis*, **2011**, 603-610. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258397>
- [8] 梁大伟. 阿昔洛韦杂质 F 的合成[J]. 化工技术与开发, 2016, 45(5): 3-4+24.
- [9] Suárez, R.M., Matía, M.P. and Novella, J.L. (2012) Synthesis of 9,9'-[1,2-Ethanediy]bis(oxymethylene)]bis-2-amino-1,9-dihydro-6H-purin-6-one, an Impurity of Acyclovir. *Molecules*, **17**, 8735-8741. <https://doi.org/10.3390/molecules17088735>
- [10] 罗云, 李晓晖, 张志海, 等. 一种阿昔洛韦潜在杂质及其制备方法[P]. 中国专利, CN113735857A, 2021-12-03.
- [11] 吉卯祉, 彭松, 葛正华. 有机化学[M]. 第 4 版. 北京. 科学出版社, 2016.