

2'-去氧-5-氟尿核苷(抗腫瘤藥物) 之合成法研討

姜宏哲 王佩蓮

2'-去氧-5-氟尿嘧啶(2'-deoxy-5-fluorouridine, 5-fluorouracil deoxyriboside, fluorouridine, FUDR), 是一種抗代謝性抗癌藥物, 因其與DNA及RNA結構非常類似, 因此使癌細胞誤食而失去DNA複製能力而致死, 故癌症之化學治療法乃利用它來破壞大部分的癌細胞, 尤其對不能以外科手術或其他方法治療之惡性腫瘤, 可用以減輕其症狀, 如散播性乳癌、直腸、結腸癌及轉移性肝癌等。

該藥常用於動脈內注射, 劑量為0.1~0.6 mg/kg。該藥迄目前國內尚無製造, 鑑於進口單價十分昂貴(根據1979-1980年Aldrich catalog/Handbook of organic and Biochemicals), 100毫克21塊美元。本研究期在探討各種合成方法, 必要時可在國內自行製造並大量供應, 以便維護國民的健康, 不必依賴國外進口。

若將尿嘧啶(uracil)分子上之C-5H原子以F原子來取代, 則所成之5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu), 對嘧啶環之生成具有抑制作用, 因而對於去氧核糖核酸之合成產生不良影響。嘧啶抗癌藥如5-FU及FUDR等即基於此一推理所設計。

文獻上已經知道合成2'-去氧-5-氟尿核苷的方法很多, 我們綜合所有已知的資料, 詳加分析、整理、歸納、考慮原料的來源, 產品的收量, 所需儀器及反應條件的優劣, 各種原料反應物的價格, 以期能找出一個最可行的合成方法, 達到自製的目的。

合成2'-去氧-5-氟尿核苷, 文獻上已經發表的方法可歸納為六種類型:

第一種類型是直接氟化, 例如把2'-去氧尿核苷(2-deoxyuridine)和醋酸反應, 通入氮氣比氟氣為20:1的混合氣體, 直接氟化而可得到2'-去氧-5-氟尿核苷。

第二種類型是把核糖之氫氧基保護, 再行直接氟化, 如把2'-去氧核苷先製成3', 5'-O-acetyl-2'-deoxyuridine, 然後再直接氟化而可製得2'-去氧-5-氟尿核苷。

第三種類型是先5-氟尿嘧啶和hexamethyl disilazane合成2, 4-bis(trimethylsilyloxy)-5-fluoropyrimidine, 再將此產物與3, 5-di-O-p-tolyl-2-deoxyribofuranosyl chloride反應, 再與甲醇鈉作用, 則可

得到 2'-去氧-5-氟尿核苷。

第四種類型是由 5-氟尿核苷與碘化鈉反應，再酸化，則可以把 2' 的位置去氧而得到 2'-去氧-5-氟尿核苷。

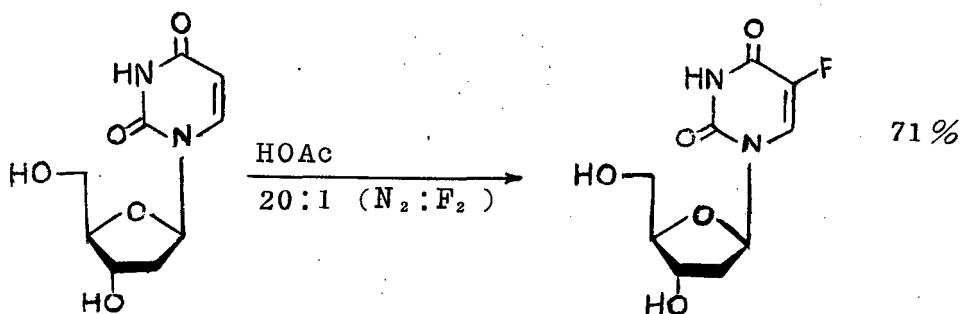
第五種類型是先把尿嘧啶與 hexamethyldisilazane 迴流，再與 2,3,5-Tri-O-benzyl- α -D-furanosyl bromide 反應，而後加碘化鈉，經酸化，即可得到 2'-去氧之目的，再通入氮氣，氟氣，然後再加入甲醇鈉則可得到 2'-去氧-5-氟尿核苷。

第六種類型是利用金屬的衍生物合成，以前是採用銀或汞，形成金屬化合物，但是產率都不高，且汞有毒又難以處理，所以這種方法較不理想。

文獻查到合成 2'-去氧-5-氟尿核苷的方法大約可以分為上述六種類型，有些文獻只有合成尿核苷，可以再採用其他方法去氧而得去氧尿核苷，然後氟化而得到 2'-去氧-5-氟尿核苷，所以有時候，可以二種或三種方法一齊使用，更容易進行反應，且可提高產率。

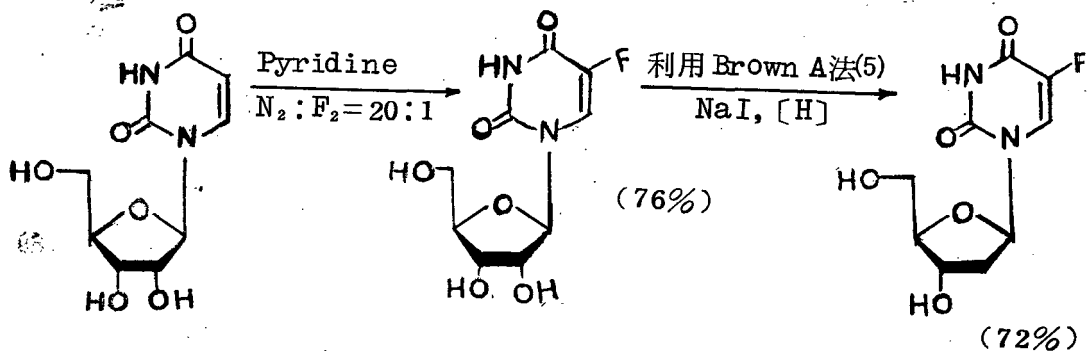
第一種類型：直接氟化

1. Cech A法(1)



於去氧尿核苷和醋酸中通入氮氣比氟氣 20:1 反應，則可以直接氟化而得到 2'-去氧-5-氟尿核苷

2. Cech B法(1)

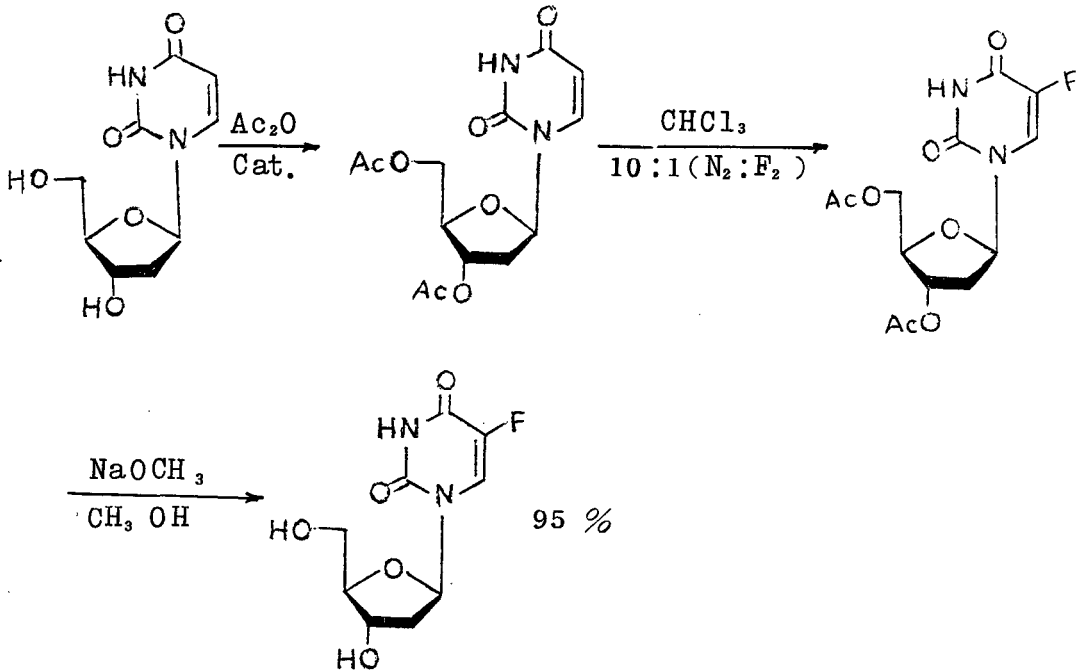


首先把尿核昔置於吡啶圈(pyridine)中，通入氮氣比氟氣=20:1，可得到5-氟尿核昔，再利用Brown法，將此產物與碘化鈉作用，酸化，則可以得到產物2'-去氧-5-氟核昔。

A法與B法都是直接氟化，產率亦相似，我們發現A法的起始物去氧尿核昔250毫克4.25塊美元，而B法的起始物尿核昔5克6.25塊美元，以經濟的價值來計算，B的成本比較低，合乎經濟原則。

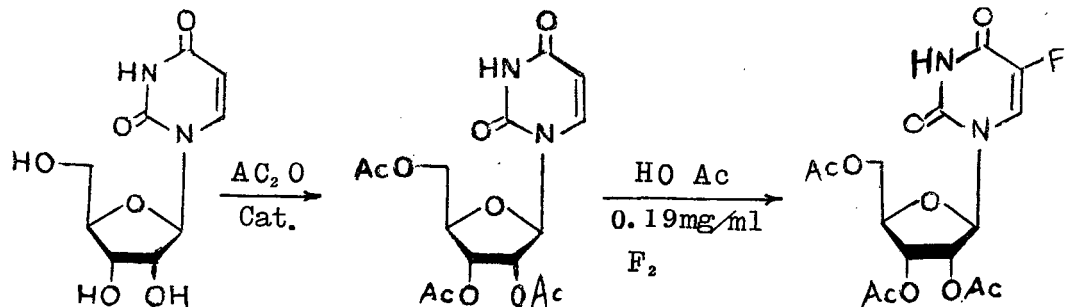
第二種類型：先把核昔之氫氧基保護再直接氟化

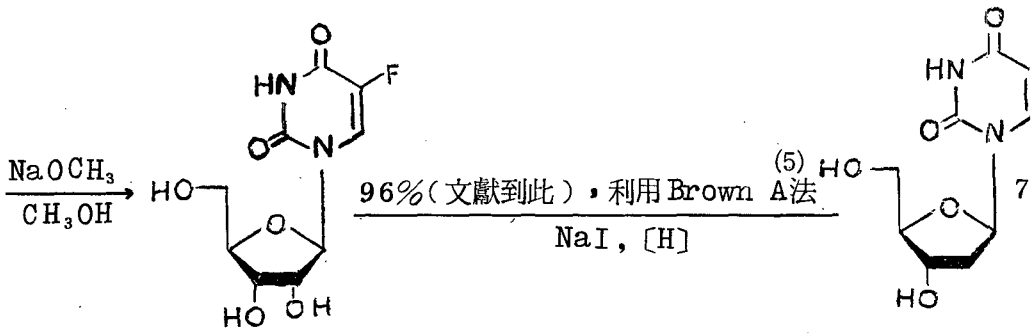
1. Cech C法(1)



先把去氧尿核昔和醋酸酐加入一些催化劑，可以把3',5'氫氧基保護，將此產物和氯仿，在通入氮氣比氟氣=10:1，再把所得的產物加入甲醇鈉，則可得到2'-去氧-5-氟尿核昔。

2. Cech D法(1)

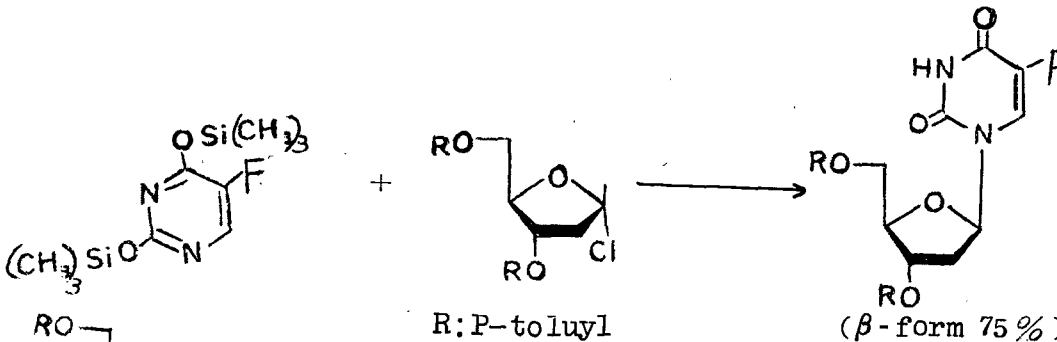
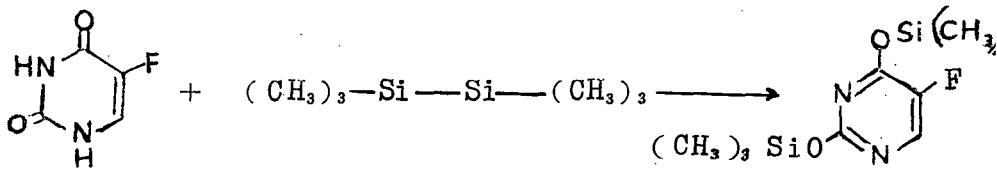




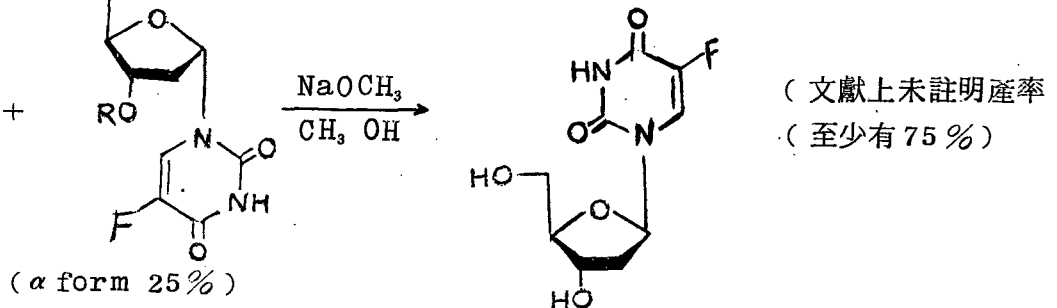
以上 C 法和 D 法都是先把氫氧基保護，如此可以提高產率，C 法的起始物為胞核苷，價錢比 D 法貴，就以製造 100 克產物而言，C 法需要 1820 塊美元，用 D 法則只需要 169 塊美元，所以在經濟的原則上來說，D 法是相當可行的。

第三種類型：由 5-氟尿嘧啶來合成 2'-去氧-5-氟尿嘧核苷。

1. Hoffmann A 法⁽²⁾

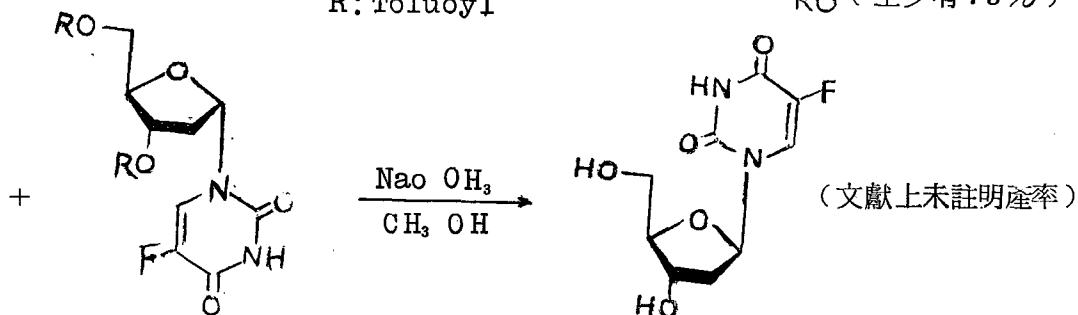
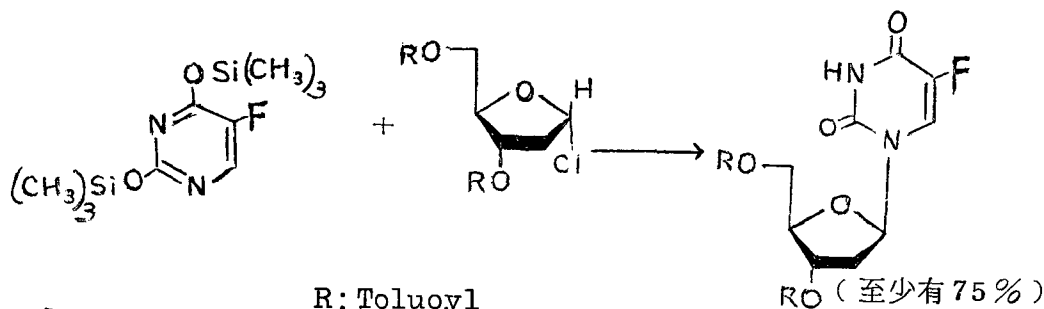
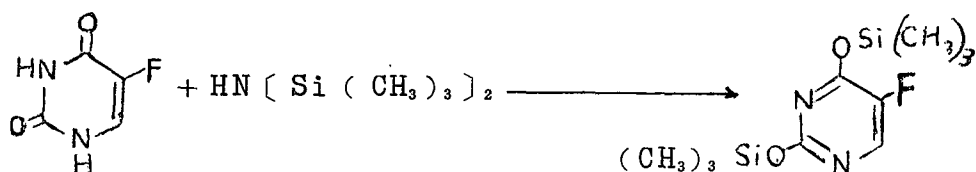


四



先把5-氟嘧啶和hexamethyldisilazane迴流三小時，在114~116.5°C收集產物2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5-fluoropyrimidine，然後再把此產物和3,5-di-O-p-toluoyl-2-deoxy-D-erythro-pentofuranosyl chloride在無水甲苯中通入氮氣，並通入硝酸銀溶液，將此混合物迴流，冷卻，過濾，可以得75%β形式和25%α形式，經再結晶得到純β形式，然後加入甲醇鈉，則可以得到2'-去氧-5-氟尿嘧啶。

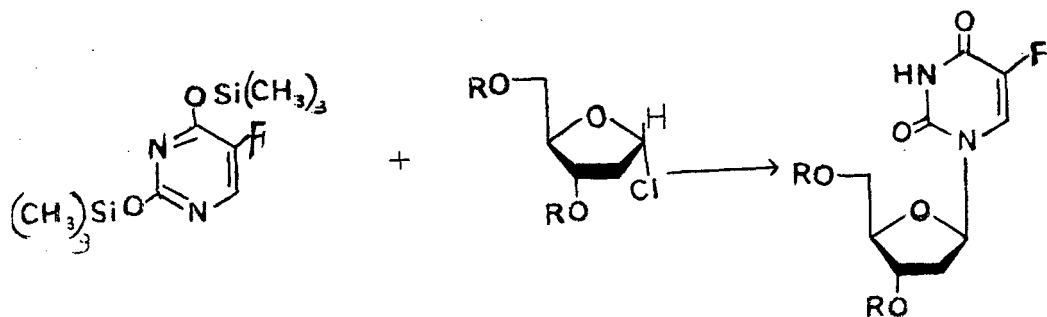
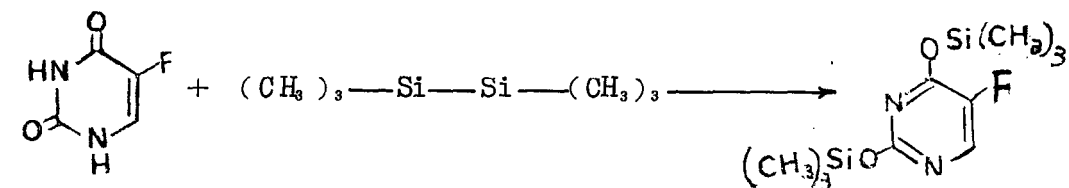
2. Hoffmann B(3)



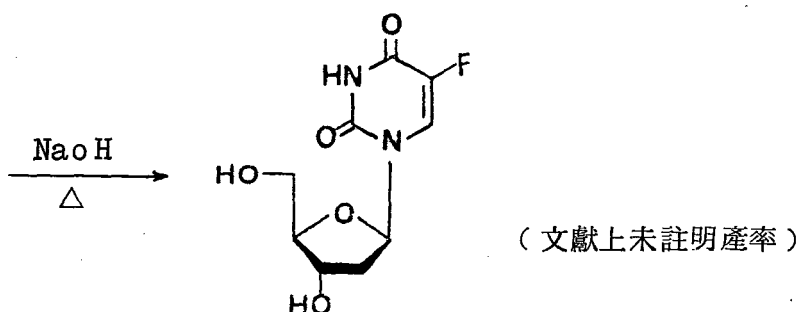
首先把5-氟尿嘧啶和bis(trimethylsilyl)amine，迴流3小時在114~116.5°C/14mm收集產物2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5-fluoropyrimidine，然後再將此產物和2-deoxy-3,5-di-O-(p-toluoyl)-D-ribo-pentofuranosyl chloride，將此混合物迴流1.5小時，可以得到75%β形式和25%α形式，然後加入甲醇鈉，則可得到2'-去氧-5-氟尿嘧啶。

Hoffmann方法(1)和(2)其步驟相同，只是(1)採用hexmethyldisilazane (2)用bis(trimethyl)amine較便宜，二者產率相同。

3. Duschinsky法(4)



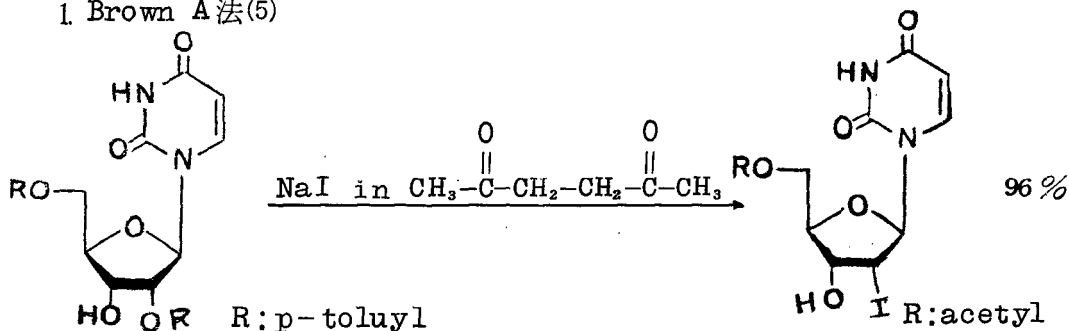
R: tolyl

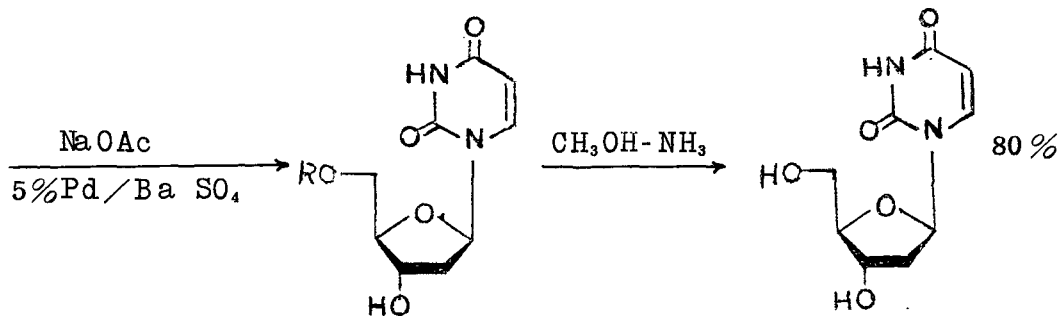


先把 5-氟尿嘧啶加入 hexamethyldisilazane 得到了產物 2,4-bis(trimethyl)-5-fluoropyrimidine，然後把這產物再加入 3,5-di-O-p-tolyl-2-deoxyribofuransyl chloride，再把此產物加熱並加入甲醇鈉，則可以得到 2'-去氧-5-氟尿核昔。

第四種類型：由尿核昔得到去氧尿核昔，再利用 Cech C 法氟化而合成 2'-去氧-5-氟尿核昔。

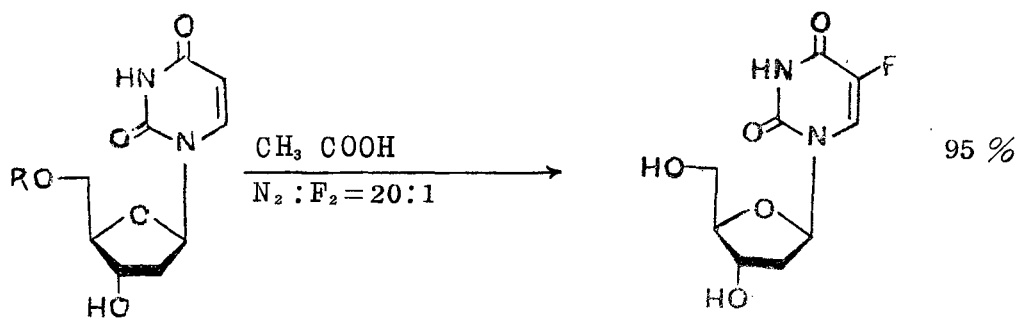
1. Brown A 法(5)



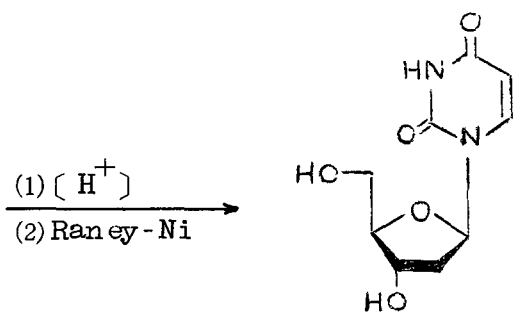
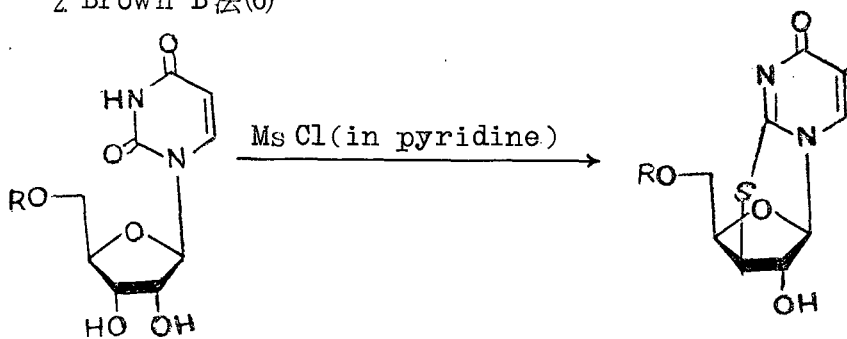


(文獻到此總產率為72%)

我們可利用 Cecl₃C 法，在未加入甲醇一氨以前，先行氟化



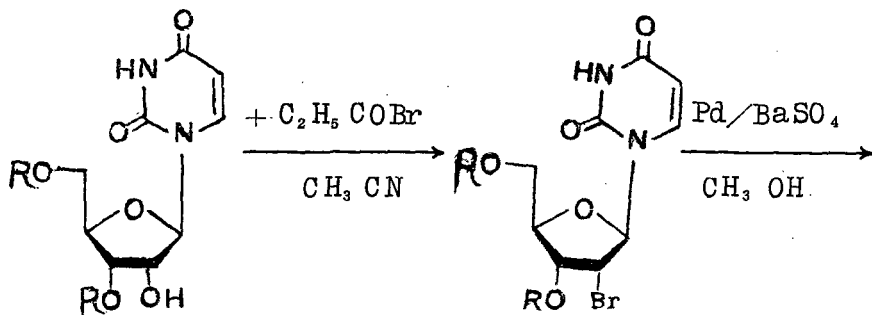
2. Brown B法(6)



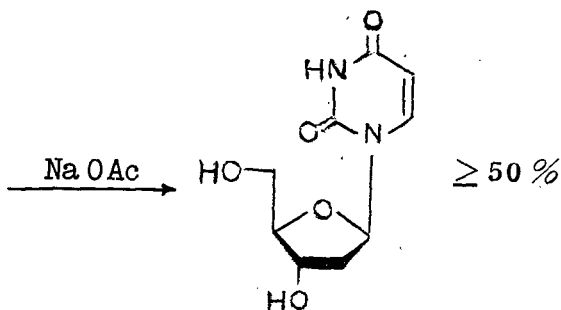
(未註明產率)

我們可以利用 Cech 法，進行氟化而得到 2'-去氧-5-氟尿核苷。

3. Marumoto 法(7)



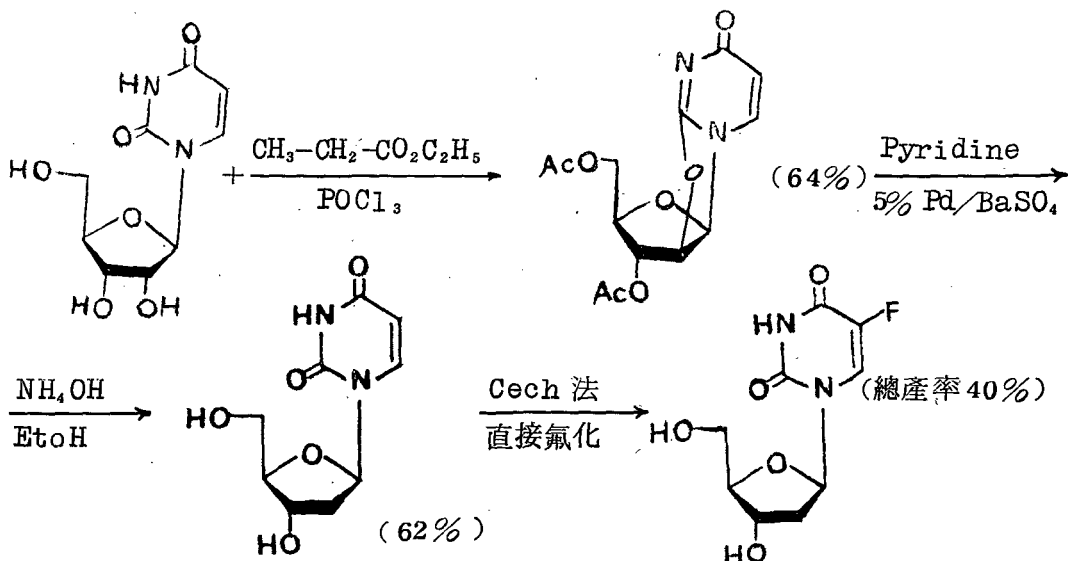
(3',5'-alkanoate)



(文獻只有到此)

我們可以再利用 Cech 法氟化，而得到 2'-去氧-5-氟尿核苷。

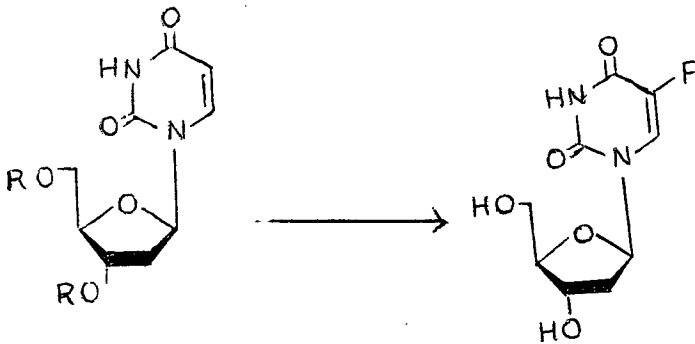
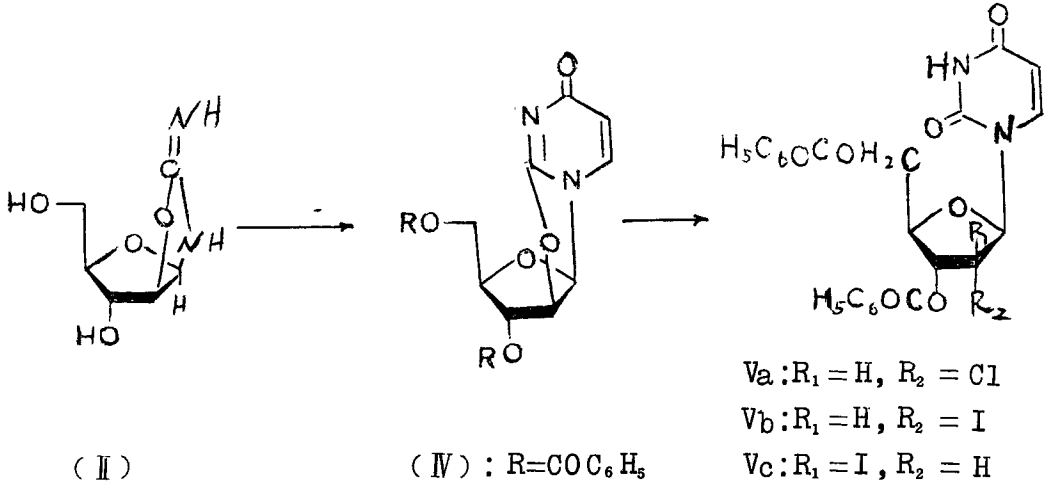
4. Honjo 法(8)



以上四種方法都是由尿核苷經過了一些處理而得到 2'-去氧-5-氟尿核苷，另有(9)(10)(11)等日本專利也是先製造 2'-去氧尿核苷，再利用 Cech 法，直接氟化而得到 2'-去氧-5-氟尿核苷。

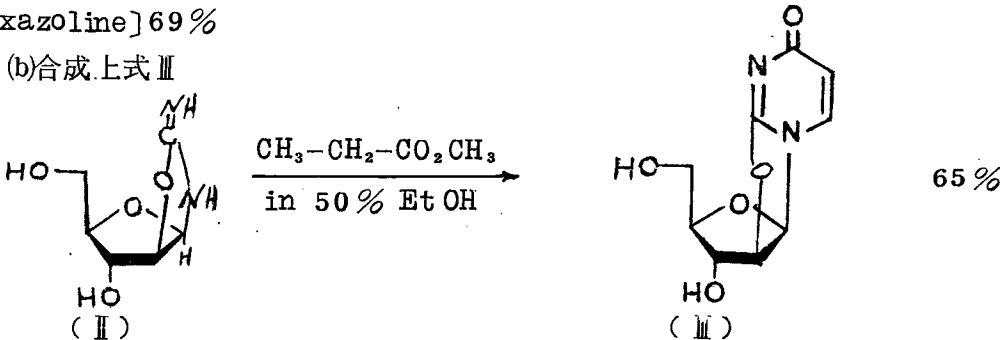
第五種類型：經過許多步驟合成，然後再氟化，也是最經濟的一種方法。

1. Holy 法⁽¹²⁾

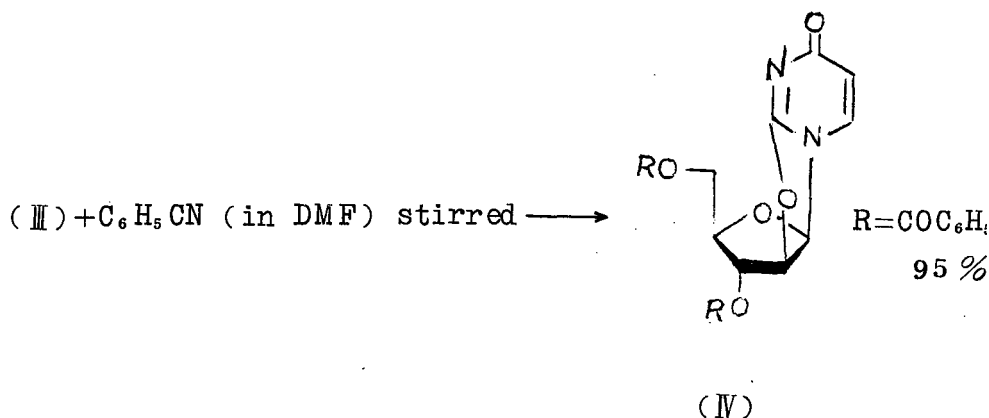


(a)合成上式中的 II 由 L-阿拉伯糖加氰化胺加入甲醇再加入氨水攪拌三天，保持在 -10°C，過夜，收集，則可得 II 2-Amino-β-L-arabinofuranol [1',2':4,5 Oxazoline] 69%

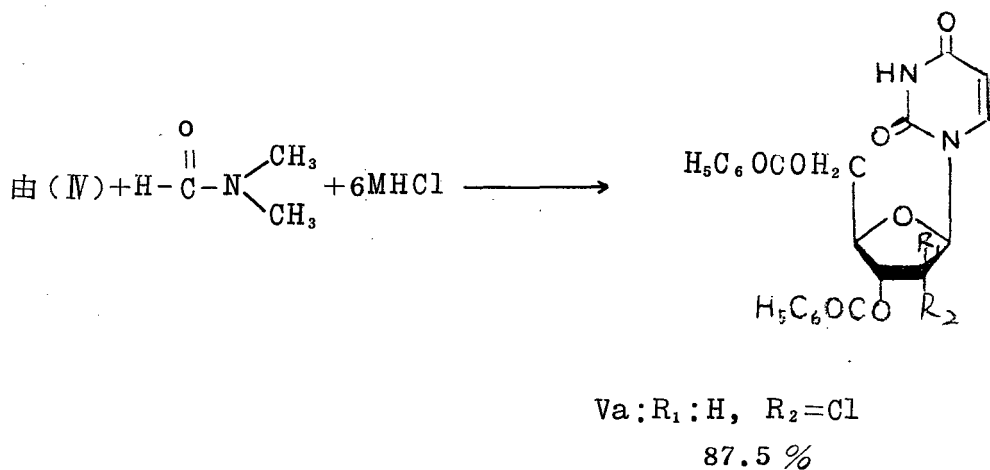
(b)合成上式 III



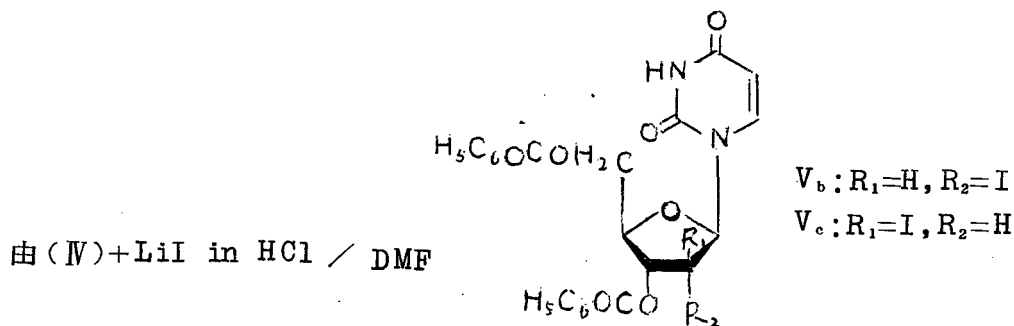
(c)合成上式 IV



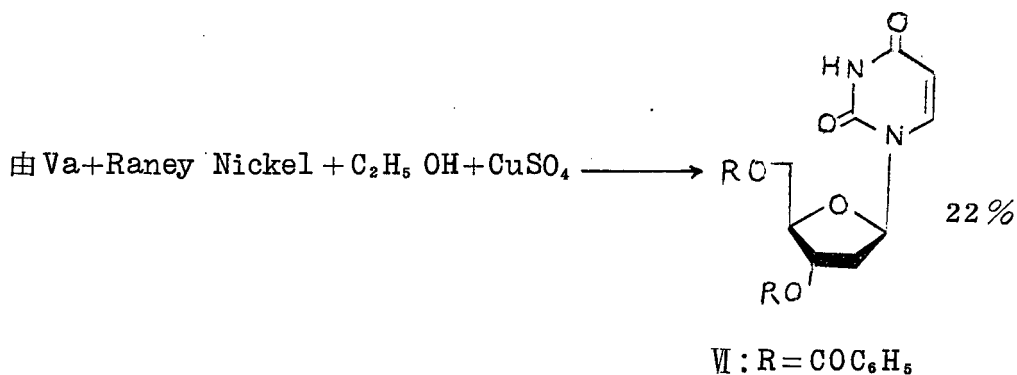
(d)合成 Va



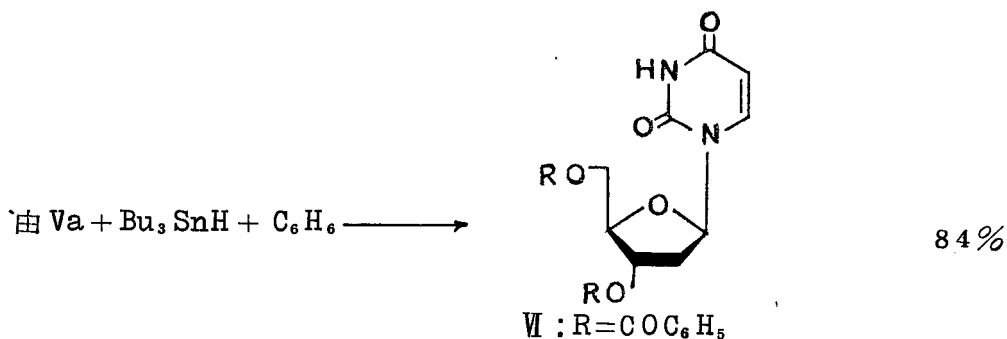
(e)合成上式 Vb 和 Vc



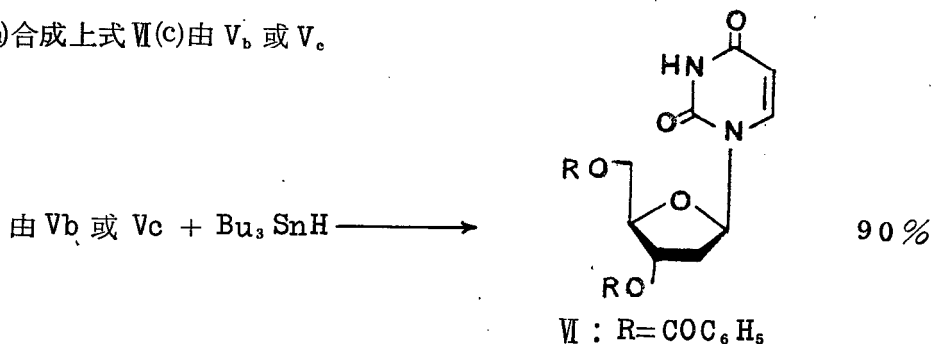
(f)合成上式 VI (a) (合成上式 VI 有三種方法)



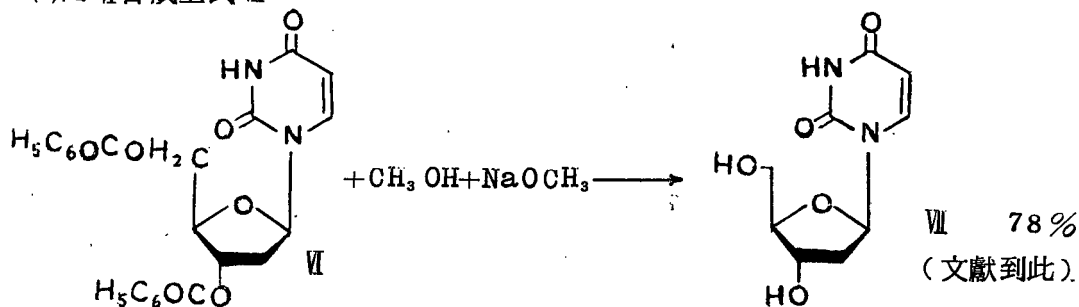
(g) 合成上式 VI(b)



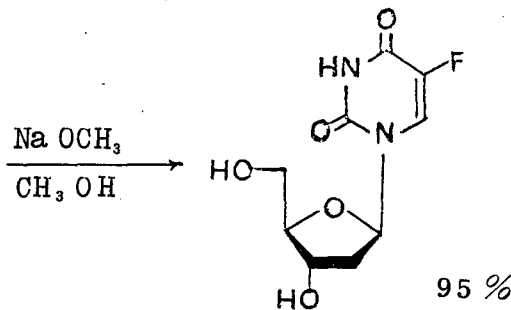
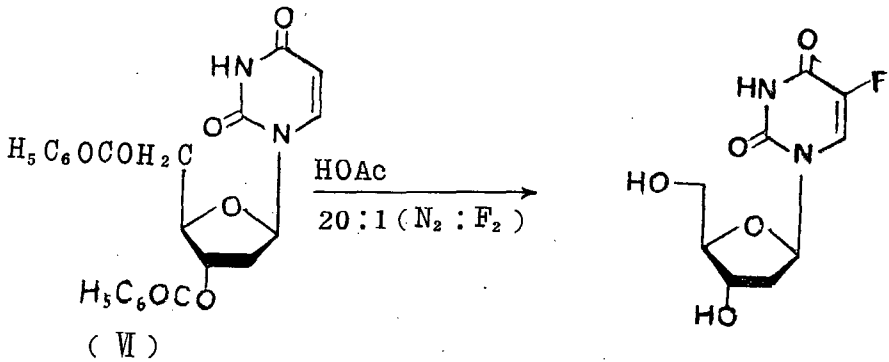
(h) 合成上式 VI(c) 由 V_b 或 V_c



(i) 由 VI 合成上式 VII



(j)由 VI 可以先行氟化，再加入甲醇鈉得到 2'-去氧-5-氟尿核苷。



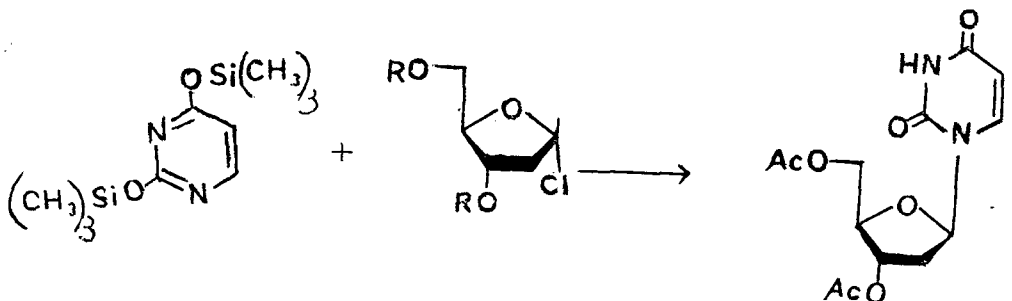
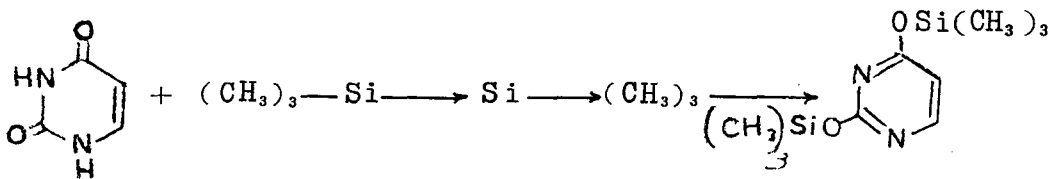
總產率 24 %

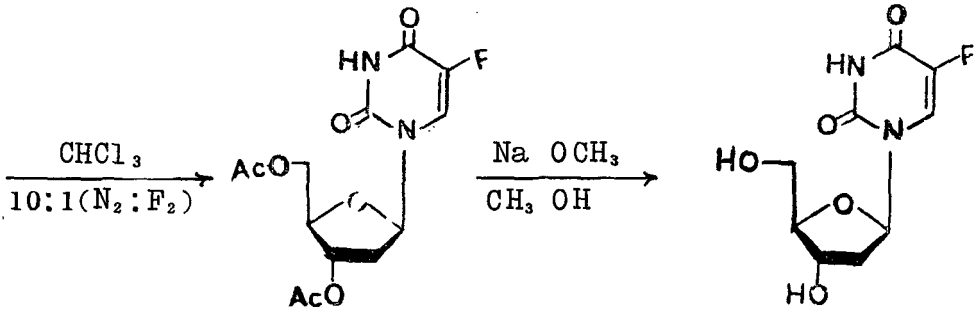
(VII)

產物

第(j)步驟是我們爲了要得到 2'-去氧-5-氟尿核苷，而採用 Cech 法，其產率是 95 %，而由(a)~(j)總產率(採用最高產率如 VI 的製法有 III 種；以 90 % 來計算)爲 24 %，如果採用一系列的實驗步驟，經由 Vb 或 Vc，則可以不必分離而一直繼續實驗，直到最後產物 2'-去氧-5-氟尿嘧啶。

2. Cech E 法(13)

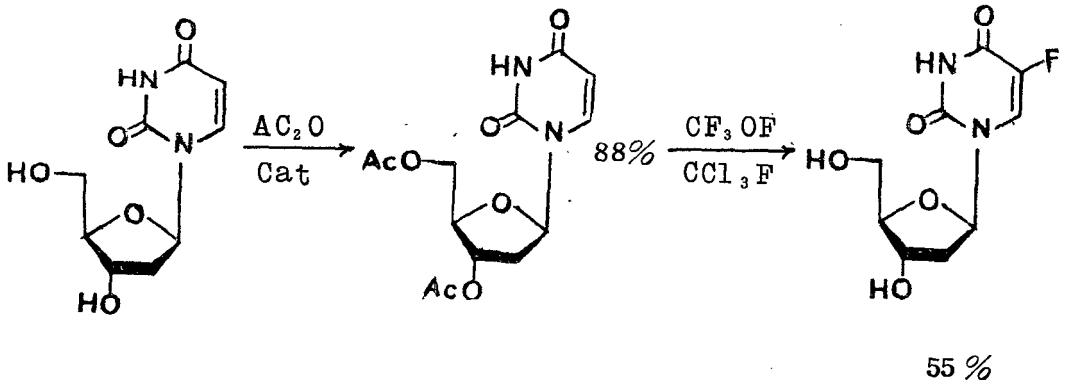




Cech (A)(B)(C)(D)法都是從尿嘧啶或去氧尿嘧啶直接氟化而(E)法則不同, E法是由尿嘧啶為起始物經過了合成再氟化其產率為71%與(A)(B)法的產率差不多, 但比(C)(D)法的產率減少了很多。

Cech(F)法(14)先製成尿嘧啶核苷再利用Brown法及Cech(C)法, 製得2'-去氧-5-氟尿嘧啶核苷。

3. Morris 法(15)

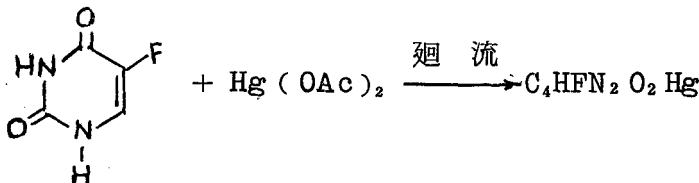


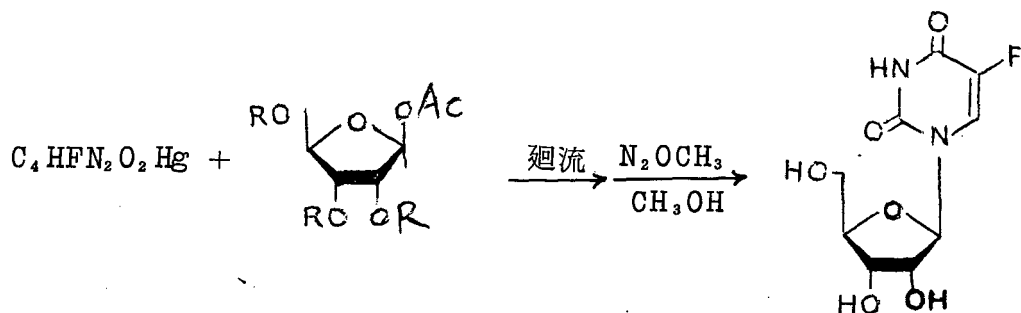
總產率為 48.4 %

先把2'-去氧尿嘧啶核苷加入醋酸酐而以4-N-N-dimethylaminopyridine當做催化劑, 然後再把產物加入trifluoro-aceticfluoride, 則可得到2'-去氧-5-氟尿嘧啶核苷。此種方法的缺點是trifluoro-aceticfluoride不易操作而且產率不如Cech(C)(D)法。

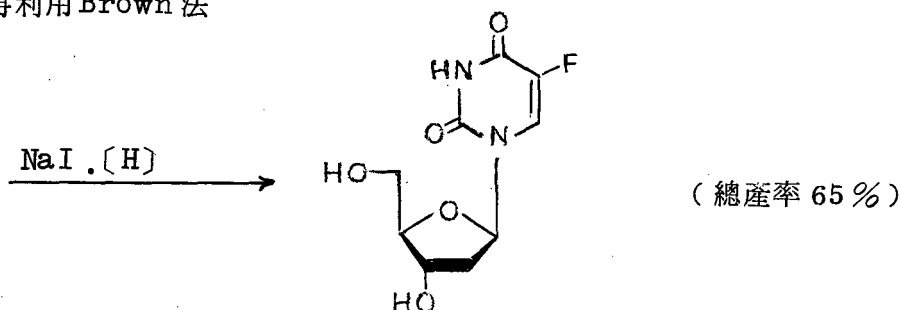
第六種類型：用汞的衍生物合成2'-去氧-5-氟尿嘧啶核苷

1. Yung 法(16)





再利用 Brown 法



先把醋酸汞溶於甲醇，攪拌，迴流，再把溶於水之 5- 氟尿嘧啶加入，很快就產生 5-fluorouracil mercury，然後再把產物加入 1-0-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribose 得到 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribosyl)-5-fluorouracil，再加入甲醇鈉，則可得 88% 5- 氟尿核苷，然後再利用 Brown 法，可以得到總產率 65% 的 2'-去氧-5-氟尿核苷。

除此以外尚有 2. Hoffer A 法(17)，3. Hoffer B 法(18)，4. Lidaks 法(19)，5. Hoffmann C 法(20)(21)，6. Hoffmann D 法(22)，7. Heidelberger 法(23)(24)，這種以汞化物先合成 5-fluorouracil mercury，再與五碳糖反應，因為汞具有相當的毒性，而且難處理，最近幾年已經很少採用此方法。

除了這六種類型外，還有在生化上用觸媒來培養的方法，因這方面所得的資料不夠詳盡，所以對於這方法在本研討中暫未提出。

為比較各製造法之經濟價值，下面所附比較表(表一)，該表係依照文獻上之各法以 'The Adrich Catalog/I Hand book of Organic and Biochemical 1970~1980 試藥級之價格概算要製造 100g 2'-去氧-5-氟尿核苷之製造成本之比較表，該計算中不包括人事，水電……等費用。文獻中未註明產率者以 50% 計算。

表一製造 2'-去氧-5-氟尿核苷之成本比較表

方 法	步 驟 數 目	產 率	要得到 100g 2'-去氧 -5-氟尿核苷。美元	參 考 資 料	備 註
1. Cech A	1	71%	1820	1	步驟最少成本貴
2. Cech B	2	52%	241	1	成本第二低
3. Cech C	3	95%	1368	1	產率最高
4. Cech D	4	71%	169	1	成本第一低
5. Cech E	4	71%	929	14	
6. Hoffmann A	4	75%	890	2	
7. Hoffmann B	4	75%	910	3	
8. Hoffmann C	4	50%*	1320	21	
9. Hoffmann D	5	50%*	1320	23	
10. Duschinsky	3	50%*	1320	4	
11. Brown A	4	50%*	-	5	
12. Brown B	2	50%*	-	6	
13. Marumoto	4	48%	261	7	成本第二低
14. Honjo	5	38%	329	8	
15. Holy	7	24%	300	12	步驟最多
16. Morris	3	55%	250	16	成本第二低
17. Hoffer A	4	41%	1609	18	
18. Hoffer B	3	50%*	1320	19	
19. Yung	5	62%	1064	17	
20. Lidaks	3	50%*	1320	20	
21. Heidelberg- er	3	50%*	1320	20	

說明：1 有些文獻未註明產率時，上表中，該步驟均以 50% 來計算，以 * 表示。

2 上表計算所需的成本，以最重要的反應物且如果有許多合成法，選產率最高來估計，製備 100g 2'-去氧-5-氟尿核苷，有些文獻，只做到中間產物，因之我們再利用其他適當之方法，而得到最後產物。

3 在 11, 12 之成本未註明，因其中有一種反應物是時價，無法估計。

參考資料

- (1) D. Cech et al., Ger.(East) 95,001, (1973); C. A. **79**, 160065p (1973).
- (2) Hoffmann-La Roche F. & Co., A. -G. Neth. Appl. 6,610,360, (1967), C. A. **67**, 91093p (1967).
- (3) Hoffmann-La Roche F. & Co., A. -G. Brit. 1,080,491,(1967); C. A. **68**, 96109v (1968).
- (4) R. Duschinsky et al., Swiss 500,203, (1971); C. A. **75**, 118546J (1971).
- (5) D.M. Brown et al., J. Chem. Soc., 3035 (1958).
- (6) M. Wolform, (New York, A Cademic). **14**, p286 (1959).
- (7) R. Marumeto et al., Ger. Offen. 1,930,192, (1970); C. A. **73**, 56374z (1970).
- (8) M. Honjo et al., Japan. 70 05,267, (1970); C. A. **72**, 121880g. (1970).
- (9) M Honjo et al., Japan. 70 39,705, (1970); C. A. **75**, 6248g (1971).
- (10) M. Honjo et al., Japan. 70 39,705, (1970); C. A. **75**, 6249h (1971).
- (11) R. Marumoto et al., Japan. 70 39,707, (1970); C. A. **75**, 6250b (1971).
- (12) A. Holy, Collect. Czech. Chem. Commun., **37** (12), 4072 (1972); C. A. **78**, 84716j (1973).
- (13) D. Cech et al., J. Prakt. Chem., **315**(1), 149 (1973); C. A. **78**, 136580g (1973).
- (14) D. Cech et al., Collect. Czech. Chem. Commun., **42**(7), 2246 (1977); C. A. **88**, 23297h (1978).
- (15) M. Robis et al., J. Am. Chem. soc., **98**, 7381 (1976).
- (16) N. Yung et al., J. Am. Chem. Soc., **83**, 4060 (1961).
- (17) M. Hoffer et al., J. Am. Chem. Soc., **81**, 4112 (1959); C. A. **54**, 3443f (1960).
- (18) M. Hoffer, U.S. 2,949,451, (1960); C. A. **55**, 588f (1961).
- (19) M. Lidaks et al., (Inst. Org. Sin., Riga, USSR). *Puti Sin. Izyskaniya Protivoope kholevykh Prep. Tr. Simp., 2 nd, Moscow* (1965); C. A. **70**, 20304a (1969).
- (20) Hoffmann-La Roche F.& Co., A. -G. Brit. 878,060, (1961); C. A. **57**, 11298a (1962).
- (21) Hoffmann-La Roche F. & Co., A. -G. Brit. 824,614, (1959); C. A. **54**, 7747i (1960).
- (22) Hoffmann-La Roche F. & Co., A. -G. Brit. 875,971 (1961); C. A. **57**, 15221f (1962).
- (23) C. Heidelberger, U. S. 2,885,396, (1959); C. A. **53**, 17159a (1959).
- (24) R. Duschinsky, U. S. 2,970,139, (1961); C. A. **55**, 14490g (1961).

ABSTRACT

The synthetic methods of 2'-deoxy-5-fluorouridine (an antitumor drug) reported in literature were extensively reviewed and discussed.

The most economical synthetic route is the method modified by Brown⁽⁵⁾. 2', 3', 5'-Tri-O-acetyluridine was allowed to react with acetic acid containing fluorine. The reaction mixture was treated with ammonia in methyl alcohol to give 5-fluorouridine. which was then deoxygenated to give the 2'-deoxy-5-fluorouridine in the overall yield 71%.