精细化工中间体

一种阿糖腺苷的合成方法

路 彬[1]，王晓霞[2]，姬鹏燕[3]，魏万磊[3]，金 浩[1*]，孔凡鹏[3*]
（1. 兰州奥凯化工有限公司，甘肃 兰州 730020；2. 甘肃省化工研究院有限责任公司，甘肃 兰州 730020；3. 甘肃省精细化工重点实验室，甘肃 兰州 730020）

摘要：以廉价的腺苷为原料，经 8 位溴代、羟基磺酰化、羟基乙酰化、“一锅两步法”完成构型翻转和脱肼等 5 步反应合成阿糖腺苷，反应总收率为 46.8%，液相测定终产物阿糖腺苷纯度高达 99.3%。目标产物结构经过 IR、NMR、EI-MS 等表征确证。反应中大多使用自来水作为绿色溶剂，并且阿糖腺苷总收率比文献方法提高了 5.8%~6.8%。整个合成过程具有工艺简单、安全性高、三废排放少以及经济性高的优点。

关键词：腺苷；阿糖腺苷；一锅两步；抗病毒药物；精细化工中间体
中图分类号：O626.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1003-5214 (2018) 12-2155-06

A New Method for the Synthesis of Vidarabine

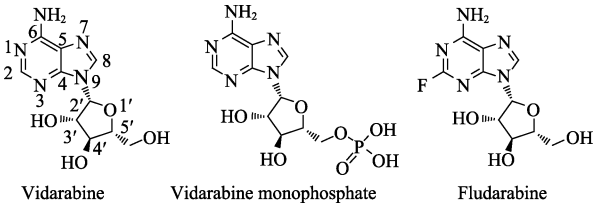
LU Bin[1], WANG Xiao-xia[2], JI Peng-yan[3], WEI Wan-lei[3], JIN Hao[1*], KONG Fan-peng[3*]
（1. *Lanzhou AoKai Chemical Company, Lanzhou* 730020, *Gansu, China*; 2. *Gansu Chemical Industry Research Institute Co., Ltd., Lanzhou* 730020, *Gansu, China*; 3. *Key Laboratory of Fine Chemicals, Gansu Province, Lanzhou* 730020, *Gansu, China*）

Abstract: Vidarabine was synthesized *via* five steps of adenosine including 8-brominiation, hydroxyl-sulfonylation, hydroxyl-acetylation as well as configuration inversion and dehydrazination by a one-pot two-step method. The overall yield was 46.8% and the purity of vidarabine reached up to 99.3%. The structure of target product was confirmed by infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) and electron impact-mass spectrometry (EI-MS). In this new method, water was used as reaction solvent, and the total yield of vidarabine was higher 5.8%~6.8% than that of the method reported by the original literature. The whole synthesis process has the advantage such as simple process, safe operation, less discharge of the wastes and economy.

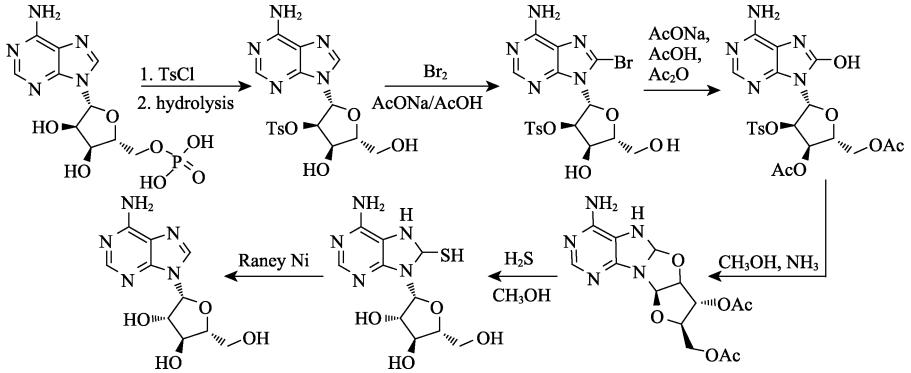
Key words: adenosine; vidarabine; one-pot two-step method; antiviral drugs; fine chemical intermediates
Foundation item: Innovation Fund of Small and Medium-sized Enterprises of Gansu Province (17CX2JA004)

阿糖腺苷（Vidarabine，9-β-D-阿拉伯呋喃糖基腺嘌呤，结构式如下）属于核苷类抗病毒药物，具有广谱的抗病毒活性，对疱疹病毒及带状疱疹病毒作用最强，对水痘带状疱疹病毒、牛痘病毒、乙肝病毒作用次之，对腺病毒、伪狂犬病毒和一些 RNA 肿瘤病毒也有效[1-8]。阿糖腺苷是医药工业中制造单磷酸阿糖腺苷、腺苷三磷酸、辅酶、氟达拉滨及系列产品环磷酸腺苷等药物的主要原料。其中，单磷酸阿糖腺苷（Vidarabine monophosphate，结构式如下所示）是一种抗脱氧核糖核酸（DNA）病毒药，有抑制乙肝病毒复制的作用[9]；氟达拉滨（Fludarabine，结构式如下）对 B-细胞慢性淋巴细胞白血病（CLL）疗效显著，特别是对常规治疗方案失效的患者有效，也可用于再生障碍性贫血的预处理方案[10-11]。由此可见，阿糖腺苷不仅本身应用广泛，而且还能以阿糖腺苷为原料开发下游产品，市场发展前景广阔。市场调查研究表明，目前国内生产的阿糖腺苷无法完全满足下游产品及药物制剂的生产需要，说明传统工艺不能满足阿糖腺苷的生产需求。因此，开发一种便捷有效的生产阿糖腺苷的工艺非常必要。

收稿日期：2018-04-08；**定用日期：**2018-10-29；**DOI:** 10.13550/j.jxhg.20180247
基金项目：甘肃省技术创新引导计划-中小企业创新基金（17CX2JA004）
作者简介：路 彬（1976—），男，高级工程师，E-mail：517213680@qq.com。**联系人：**金 浩（1965—），男，高级工程师，E-mail：hanshifu000999@163.com；孔凡鹏（1965—），男，高级工程师，E-mail：908333862@qq.com。



目前，国内生产阿糖腺苷的方法主要有两种：一是生物发酵法[2,6,7,12-13]，具有成本低、污染小的优势，但是该工艺生产周期长且收率较低，影响该产品的产业化进程；二是化学合成法[1,14-15]，文献报道合成方法（合成路线如下所示）是以 5′-腺嘌呤核苷酸（5′-AMP）为原料，经选择性对甲苯磺酰化[16-17]，水解脱磷[16-17]，溴化，乙酰化得到 8-羟基-4′-乙酰氧基-5′-乙酰氧甲基-3′-对甲苯磺酰氧腺苷，在甲醇-氨溶液中环化，再在甲醇-硫化氢中开环，得到 8-巯基阿糖腺苷，经氢解、脱硫共 7 步反应制得阿糖腺苷，总收率 40%~41%。反应过程存在使用大量有机溶剂、反应区域选择性差、反应条件苛刻、原料成本高以及使用重金属试剂等不足。



在传统化学合成法的基础上，作者开发了一种新的合成方法，以廉价的腺苷为原料，经 8 位溴代、磺酸酯保护、羟基乙酰化、“一锅两步法”完成构型翻转和脱肼等 5 步反应合成阿糖腺苷。该方法能够有效改善传统方法中的不足，具有工艺简单、安全性高、三废排放少、经济性高等特点。

1　实验部分

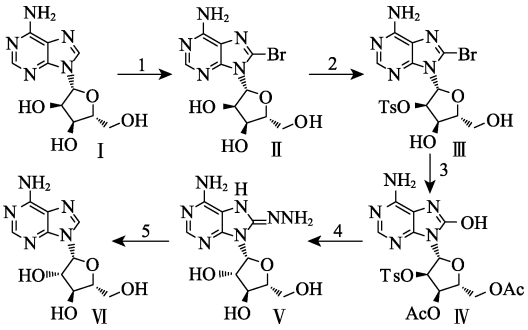
1.1　试剂与仪器

腺苷，新乡拓新生化科技有限公司，所用试剂均为市售 AR。

ProStar 型高效液相色谱仪，美国 Arian 公司；Spectrum One 红外光谱仪，美国 Perkin Elmer 公司；Bruker-DPX 400 MHz 型核磁共振仪（DMSO-d_6 为溶剂，TMS 为内标），美国 Varian Mercury 公司；APEXⅡ 47e 傅里叶变换离子回旋共振质谱联用仪，美国 Bruker Daltonics 公司；WZZ-2S/2SS 型旋光仪，上海精密科学仪器有限公司。

1.2　方法

阿糖腺苷合成路线如下所示。



1.2.1　8-溴腺苷（Ⅱ）合成

在 250 mL 反应瓶中，依次加入水（180 g）、腺苷Ⅰ（0.037 mol, 10 g）、乙酸（10 g）和乙酸钠（2.4 g），升温至 75 ℃，搅拌至溶液澄清（约 0.5 h）后降温至 30 ℃，加入溴素（0.044 mol, 7.1g），在 30 ℃下继续反应 48 h。反应结束后，将反应体系冷却至室温，过滤，滤饼水洗，干燥，即得黄色产物Ⅱ，产量 11.3 g，产率 88.3%，HPLC 纯度为 98.8%。

1.2.2　8-溴-3′-*O*-对甲苯磺酰腺苷（Ⅲ）合成

在 250 mL 反应瓶中，加入Ⅱ（0.029 mol, 10 g）、1,2-二氯乙烷（110 g）、三乙胺（0.032 mol, 3.2 g）、二丁基氧化锡（0.004 mol, 1 g）、对甲苯磺酰氯（0.032 mol, 6.3 g），在 40 ℃反应 18 h，趁热过滤回收二丁基氧化锡，滤液降至室温，析出产物Ⅲ，过滤得粗品，常温下将粗品用甲醇打浆后在 50 ℃下烘干，得淡黄色粉末 13.2 g，产率 90.0%，HPLC 纯度为 99.2%。

1.2.3　8-羟基-4′-乙酰氧基-5′-乙酰氧甲基-3′-*O*-对甲苯磺酰腺苷（Ⅳ）合成

在 100 mL 反应瓶中，加入Ⅲ（0.02 mol, 10 g）、乙酸（0.14 mol, 8.3 g）、乙酸酐（0.21 mol, 21 g），升温至 80 ℃回流 8 h，然后减压蒸馏除去未参与反应的乙酸酐，剩余物质冷却至室温后加入水（5 g），充分搅拌后过滤，得Ⅳ粗品，将粗品用甲醇打浆后过滤，50 ℃下烘干，得 9.4 g 纯品，产率 88.0%，HPLC 纯度为 98.4%。

1.2.4　阿糖腺苷（Ⅵ）合成

在 100 mL 反应瓶中，加入Ⅳ（0.019 mol, 10 g）

和质量分数为 80%的水合肼（12 g），升温至 80 ℃保温反应 48 h 后，减压蒸除大量的水合肼，向反应瓶中加入 10 g 60 ℃的热水，继续减压蒸馏，带出残留在釜中的水合肼，剩余固体即 8-肼基阿糖腺苷Ⅴ粗品。在同一反应瓶中，继续向得到的 8-肼基阿糖腺苷粗品中加入水（50.8 g）和高锰酸钾（0.004 mol, 0.6 g），25 ℃下搅拌反应 24 h。反应液过滤后得到的固体即为阿糖腺苷Ⅵ粗品，粗品中加水和活性炭，加热煮沸脱色后，趁热过滤除活性炭，滤液冷却析出固体，过滤，50 ℃下烘干，得阿糖腺苷纯品 3.4 g，收率 67.0%，HPLC 纯度为 99.3%，烘箱法测定挥发分为 0.3%。IR(KBr), ν/cm^{-1}: 3550(—NH), 3450(—NH), 3200~3400 (—OH), 1640(—NH_2), 1040~1140(C—O—C); ^{1}HNMR(DMSO-d_6, 400 MHz), δ: 8.19(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.24 (s, 2 H), 6.27 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 5.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 5.11 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.13~4.16 (m, 2H), 3.77~3.83 (m, 1 H), 3.61~ 3.70 (m, 2 H); ^{13}CNMR (DMSO-d_6, 100 MHz), δ: 156.2, 152.8, 149.7, 140.6, 118.5, 84.4, 83.9, 76.0, 75.3, 61.2; EI-MS Calcd. for $C_{10}H_{13}N_5O_4$[M]: 267.097, Found: m/Z 268.106[M+H]$^+$; $[\alpha]_D^{20}$=–4.95(溶液质量浓度 ρ=1 kg/L, DMF)。

2　结果与讨论

2.1　化合物Ⅱ的合成

底物Ⅰ和溴素的反应属亲电取代反应，反应的可能机理为：溴素极化产生溴正离子和溴负离子，溴正离子亲电进攻Ⅰ的 8-位，形成 σ-络合物，然后Ⅰ很快失去一个质子得到Ⅱ。反应过程中产生副产物溴化氢，同时产物Ⅱ在酸性环境下更稳定[18]，由此得知，底物溴素用量和乙酸/乙酸钠缓冲体系 pH 是影响溴代产物产率的关键因素。加入乙酸/乙酸钠缓冲溶液的作用有三点：一是提供极性溶剂环境，促进溴素极化产生溴负离子；二是调节体系 pH，使其保持酸性；三是通过乙酸/乙酸钠缓冲溶液的缓冲作用消耗氢离子，使副产物溴化氢不易形成，促进Ⅱ的生成。所以，本文考察了乙酸/乙酸钠缓冲体系 pH 和底物溴素用量对反应的影响，同时考察了乙酸/乙酸钠缓冲体系的回收套用性能。步骤 1 中，将文献的滴加溴素改为一次性加入，提高了工艺的安全性；控制底物溴素和乙酸/乙酸钠缓冲体系的用量以及考察乙酸/乙酸钠缓冲体系的循环套用，能够有效降低废水中化学需氧量（COD）指数及废水排放量。

2.1.1　乙酸/乙酸钠缓冲溶液 pH 对Ⅱ产率的影响

固定底物Ⅰ和溴素的用量以及其他反应条件，实验方法同 1.2.1，考察了缓冲溶液 pH 对Ⅱ产率的影响，结果见表 1。结果表明，乙酸/乙酸钠缓冲溶液 pH 为 4 时，乙酸和乙酸钠的总体用量较少，同时Ⅱ的产率也最高（表 1，序号 2），可能是因为Ⅱ在此条件下更稳定。因此，选择乙酸/乙酸钠缓冲溶液的最佳 pH 为 4。

表 1　步骤 1 缓冲溶液 pH 优化 [a]

Table 1　Optimization of the pH value of buffer solution in step 1

序号	AcOH/g	AcONa/g	pH	HPLC 纯度/%	产率/%
1	11.2	1.1	3.6	96.1	85.4
2	10	2.4	4.0	99.1	87.9
3	8.1	4.9	4.4	97.2	86.3
4	5.7	8.4	4.8	95.1	82.6
5	1.9	13.6	5.5	85.9	72.9
6	0.7	13.6	6.0	81.5	70.4
7	0	0	—[b]	52.6	40.5

a—底物用量：Ⅰ（0.037 mol, 10 g），溴素（0.074 mol, 11.8 g），反应时间 48 h；b—该条件下无法测定 pH。

2.1.2　底物溴素用量对Ⅱ产率的影响

根据反应机理分析，溴素用量至少为底物Ⅰ的一倍，在保证Ⅰ充分反应的前提下，需要控制溴素用量。固定底物Ⅰ用量和其他反应条件，实验方法同 1.2.1 节，考察了底物溴素用量对Ⅱ产率的影响，结果见表 2。结果表明，底物溴素的用量为 120%（以腺苷Ⅰ的物质的量为基准，下同）时，溴素的用量相对最少，经济性最佳（表 2，序号 2），同时Ⅱ的产率最高。

表 2　底物 Br_2 用量对Ⅱ产率的影响 [a]

Table 2　Optimization of substrate Br_2 in step 1

序号	Br_2/g	$n(Br_2)$∶n(Ⅰ)	HPLC 纯度%	产率/%
1	5.9	1.0∶1.0	87.9	75.3
2	7.1	1.2∶1.0	99.2	88.3
3	8.3	1.4∶1.0	99.1	88.2
4	9.5	1.6∶1.0	98.9	87.9
5	10.7	1.8∶1.0	99.3	88.4
6	11.8	2.0∶1.0	99.0	87.9

a—底物用量：Ⅰ（0.037 mol, 10 g），乙酸/乙酸钠缓冲溶液 pH=4，反应时间 48 h。

最终确定Ⅱ的最佳制备条件为：乙酸/乙酸钠缓冲溶液 pH 为 4,溴素与底物Ⅰ的最佳物质的量比为 1.2∶1.0，水为溶剂，反应时间 48 h。

2.1.3　乙酸/乙酸钠缓冲溶液的回收套用性能测定

为降低废水中 COD 指数及废水排放量,本文考察了乙酸/乙酸钠缓冲溶液的回收套用性能。具体操作步骤为:向第 1 步反应结束后过滤所得的滤液中直接加入Ⅰ（0.037 mol, 10 g），升温至 75 ℃，搅拌至溶液澄清后降温至 30 ℃，加入溴素（0.037 mol,

5.9 g），在 30 ℃下继续反应 48 h。乙酸/乙酸钠缓冲溶液循环利用对Ⅱ产率的影响见表 3。由表 3 可知，经 HPLC 测得，反应体系中Ⅱ的 HPLC 纯度为 94.4%时结束反应，然后将反应体系冷却至室温，过滤，滤饼水洗，干燥，即得黄色粉末状固体Ⅱ 10.4 g。所以，循环 1 次Ⅱ的产率为 81%。

表 3　乙酸/乙酸钠缓冲溶液循环利用对Ⅱ产率的影响 [a]

Table 3　Effect of the recycling of AcOH/AcONa buffer solution on the yield of compound Ⅱ

序号	循环次数/次	补加 Br_2〔$n(Br_2)$∶n(Ⅰ)〕	HPLC 纯度/%	产率/%
1	0	0	99.2	88.3
2	1	1.0∶1.0	94.4	81.0
3	2	1.0∶1.0	72.1	61.8

a—底物用量：Ⅰ（0.037 mol, 10 g），乙酸/乙酸钠缓冲溶液 pH=4，反应时间 48 h。

循环 1 次后Ⅱ在反应体系中的产率下降不明显，循环 2 次后Ⅱ的产率明显下降。所以，乙酸/乙酸钠缓冲溶液可循环利用 1 次。循环次数少的可能原因为：反应产生的副产物溴化氢及残余的溴素影响反应体系中乙酸/乙酸钠缓冲溶液无法调节 pH 在最佳范围[19]。

2.2　化合物Ⅲ的合成

选定二丁基氧化锡为催化剂，三乙胺为碱，固定底物Ⅱ用量，实验方法同 1.2.2 节，考察了溶剂种类对反应体系中Ⅲ产率的影响，结果见表 4。基于酯化反应机理，反应过程中会产生质子，因此，设计选用非质子溶剂进行实验。开始选用高沸点的 DMF（表 4，序号 1）和 DMSO（表 4，序号 2）作为溶剂，并没有得到理想的结果。而乙腈（表 4，序号 3）作为溶剂时，Ⅲ的产率高达 90.2%，但由于乙腈的市场价格太高，并不符合生产要求。因此，尝试选用价格低廉的 1,2-二氯乙烷（表 4，序号 4）为溶剂，得到Ⅲ的产率高达 90%的理想结果。为扩大溶剂使用范围，又对二氯甲烷（表 4，序号 5）和四氢呋喃（表 4，序号 6）做了尝试，最终没能得到预期结果。使用 1,2-二氯乙烷作为溶剂，能够有效降低成本。因此，最终选用 1,2-二氯乙烷作为合成Ⅲ的最佳溶剂。

为提高催化剂附加值，降低工艺成本，本文继续考察了催化剂二丁基氧化锡的循环使用性，结果见图 1，二丁基氧化锡的回收采用热过滤的方法，其他步骤同 1.2.2 节。结果表明，循环 1 次后，Ⅲ的产率变化不明显；循环 2 次后，Ⅲ的产率下降超过 10%；循环 3 次后，Ⅲ的产率下降明显。因此，催化剂二丁基氧化锡可循环使用 2 次。分析循环使用效果不好的原因为：二丁基氧化锡为极细的粉末状固体，易粘在滤纸上，回收过程存在一定质量损失，因此影响下一次循环使用效果。

表 4　反应溶剂对Ⅲ产率的影响 [a]

Table 4　Effect of solvent on the yield of compound Ⅲ

序号	溶剂	HPLC 纯度/%	产率/%
1	DMF	54.6	45.2
2	DMSO	61.2	52.6
3	乙腈	99.0	90.2
4	1,2-二氯乙烷	98.9	90.0
5	二氯甲烷	76.5	68.2
6	四氢呋喃	52.8	43.4

a—底物用量：Ⅱ（0.029 mol, 10g），二丁基氧化锡（0.004 mol, 1 g），三乙胺（0.032 mol, 3.2 g），温度 40 ℃，反应时间 18 h。

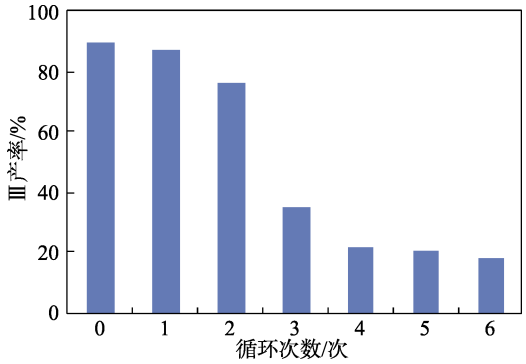


图 1　催化剂二丁基氧化锡的循环使用性能

Fig. 1　Recycling test of catalyst dibutyltin oxide

2.3　化合物Ⅳ的合成

在步骤 3 反应结束后，首先蒸除未反应完的乙酸酐，然后直接加入 1,2-二氯乙烷溶解过滤，除去部分杂质，滤液浓缩得粗品，粗品在甲醇体系中打浆，获得纯品。由于需要使用大量的 1,2-二氯乙烷，导致工艺成本增高。为更进一步优化合成工艺，减少环境污染，作者改进了合成化合物Ⅳ的后处理工艺。在已有研究的基础上[15]，反应结束后，首先蒸除未反应完的乙酸酐，然后向残余物中加入水，除去部分水溶性杂质，过滤得粗品，粗品在甲醇体系中打浆，获得纯品Ⅳ。改进后的后处理工艺用水代替 1,2-二氯乙烷，能有效降低成本，简化后处理工艺。

文献[15]中步骤 3 采用微波反应，后处理需要柱层析，反应条件苛刻并且需要耗费大量有机溶剂。采用简便的“一锅法”合成工艺，粗品纯化只需单溶剂甲醇打浆，且可回收利用。比较可知，本文的方法操作简便、综合成本低而且有机溶剂消耗量小，易实现规模放大。

2.4　化合物Ⅵ的合成

采用水合肼“一锅煮”完成构型的翻转及脱乙酰基，代替传统的甲醇-氨体系环化及硫化氢体系

加氢开环两步反应达到构型翻转的目的，能够避免使用易燃催化剂雷尼镍脱巯基，提高了反应整体的安全性。

传统阿糖腺苷化学合成法中采用雷尼镍脱巯基[1,14-15]，而且在最后的脱肼步骤中需要采用氧化汞和铜催化剂[10,20]，导致产生重金属污染。在阿糖腺苷的合成路线探索中发现，采用分步合成法时，化合物Ⅴ暴露于空气中极易分解变质，影响下一步反应，最终影响产物阿糖腺苷的品质。为解决上述问题，本文进行了催化剂筛选，同时，采用“一锅两步”合成法，分离出的中间产物Ⅴ直接进行第 5 步反应，不但可以有效节约成本，而且能稳定终产物阿糖腺苷的品质。

2.4.1　催化剂的筛选

传统的氧化汞和铜催化剂会产生重金属污染，本文致力于筛选一种新的绿色催化剂。固定底物Ⅳ用量，以水为溶剂，筛选步骤 5 的催化剂，实验方法同 1.2.4 节，结果见表 5。结果表明，催化剂为高锰酸钾时，化合物Ⅵ的产率高而且污染小（表 5，序号 4）。

表 5　催化剂种类对Ⅵ产率的影响 [a]

Table 5　Effect of catalyst types on the yield of compound Ⅵ

序号	催化剂名称（用量/%）[b]	温度/℃	HPLC 纯度/%	产率/% [c]
1	—	80	0	0
2	硫酸铜（20）	80	76.8	43.8
3	氧化铜（20）	100	84.7	52.6
4	高锰酸钾（20）	25	99.1	67.0
5	氢氧化钾（20）	80	0	0
6	高氯酸钾（20）	25	76.4	42.9
7	氯化铁（20）	80	56.8	25.7

a—底物用量：Ⅳ（0.019 mol, 10 g），溶剂：水，反应时间 24 h；b—以底物Ⅳ物质的量为基准；c—步骤 4、5 两步收率。

根据文献[10]脱肼机理分析，使用文献报道的催化剂，需要空气中的氧气将零价的金属氧化为二价金属离子，从而完成催化剂的循环使用。该反应过程中产生二氧化锰，可证明高锰酸钾不仅有催化作用，同时还具有氧化作用,在该反应中活性高。此外,二氧化锰可回收利用，不会产生重金属污染。

2.4.2　催化剂用量、反应时间、反应温度的优化

选定最佳催化剂高锰酸钾，固定底物Ⅳ用量，以水为溶剂，分别控制催化剂用量、反应时间和反应温度，探索步骤 5 的最佳反应条件,实验方法同 1.2.4 节，结果如图 2 所示。从图 2 可知，催化剂用量为底物Ⅳ物质的量的 20%、反应时间为 6 h、反应温度为 25 ℃时，反应体系中Ⅵ的两步产率达 67.0%以上。

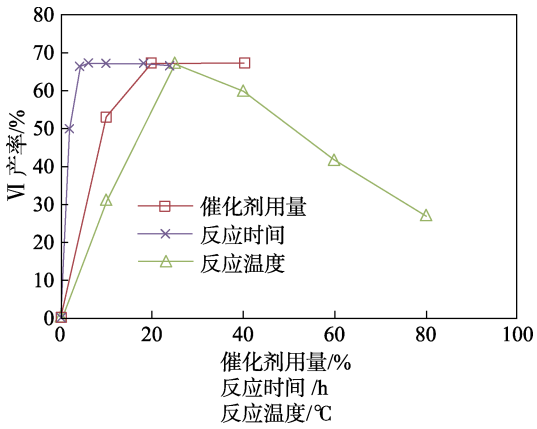


图 2　步骤 5 反应条件的优化

Fig. 2　Optimization of reaction conditions for step 5

3　结论

本文报道了一种改进的阿糖腺苷合成方法，通过溴代、磺酸酯保护、羟基乙酰化、构型翻转和脱肼等 5 步反应完成，阿糖腺苷总收率 46.8%，相比文献[15-17]的总收率 40%~41%，提高了 5.8%~6.8%。整个合成步骤中大多采用自来水作为反应的绿色溶剂，并且通过具体工艺的改进，可实现规模放大且污染小。因此，本文合成工艺在阿糖腺苷的工业生产中极具发展潜力。

参考文献：

[1] Huang Kai (黄恺). Improved total synthesis of 9-*β*-D-arabinofuranosyl adenine[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 1990, 21(11): 481-483.

[2] Zheng Yimin (郑一敏), Xu Xiuying (胥秀英), Fu Shanquan (傅善全), *et al*. Studies on the biosynthesis of adenosine arabinoside[J]. Journal of Biology (生物学杂志), 2002, 19(6): 20-21.

[3] Murphy R, Schürmann D, Kravec I, *et al*. Pharmacokinetics, safety and antiviral activity of the nucleoside Reverset following single doses in HIV-1 infected patients[C]//2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France: Springer International Publishing, 2003: 13-16.

[4] Dunkle L, Gathe J, Pedevillano D, *et al*. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multi-drug resistant HIV infection [J]. Antiviral Therapy, 2003, 8(3): 2-12.

[5] Katlama C, Ghosn J, Tubiana R, *et al*. MIV-310 reduces HIV viral load in patients failing multiple antiretroviral therapy: results from a 4-week phase Ⅱ study[J]. Aids, 2004, 18(9): 1299-1304.

[6] Wei Xiaokun (魏晓琨), Ding Qingbao (丁庆豹), Guo Yongli (郭勇莉), *et al*. The induction of enterobacter aerogenes nucleoside phosphorylases and enzymatic synthesis of 9-*β*-D-arabinofuranosyl adenine [C]// Proceedings of Biochemistry and Biotechnology Drugs Academic Annual Conference in China , Jinan: Chinese Pharmaceutial Association (济南: 中国药学会), 2007: 557-563.

[7] Guo Yongli (郭勇莉), Ding Qingbao (丁庆豹), Ou Ling (欧伶), *et al*. Enzymatic synthesis of antivirus agent adenine arabinoside[J].

Biotechnology (生物技术), 2006, 16(1): 32-35.

[8] Shen W, Kim J, Kish P, *et al*. Design and synthesis of vidarabine prodrugs as antiviral agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(3): 792-796.

[9] Liu Jianjun (刘建军), Chen Fang (陈芳), Xing Haiyan (邢海燕), *et al*. Progress in the inhibition of RNA virus by vidarabine monophosphate[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice (实用临床医药杂志), 2015, 19(3): 157-160.

[10] Xia R, Sun L. Efficient and green synthesis of purine arabinosides *via* CuO catalyzed dehydrazination in tap water[J]. Arkivoc, 2015, (7): 284-292.

[11] Wang Tianyue (王天月), Yang Xiaolong (杨小龙), Wang Yi (王羿). Effect of fludarabine combined with CDT chemotherapy on multiple myeloma[J]. Guangdong Medical Journal (广东医学), 2017, 38(12): 1913-1915.

[12] Ray A, Yang Z, Chung K, *et al*. Novel use of a guanosine prodrug approach to convert 2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoyguanosine into aviable antiviral agent[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46(3): 887-891.

[13] Serra I, Daly S, Alcantara A, *et al*. Redesigning the synthesis of vidarabine *via* a multienzymatic reaction catalyzed by immobilized nucleoside phosphorylases[J]. RSC Advances, 2015, 5(30): 23569-23577.

[14] Su Chaopin (苏潮品). A synthetic method of 9-*β*-D-arabinofuranosyl adenine: CN1128270A [P]. 1995-08-07.

[15] He Yuanqing (何元庆), Qu Guirong (渠桂荣), Hu Jianli (胡建立). Novel method for the synthesis of 9-*β*-D-arabinofuranosyl adenine [J]. Journal of Henan Normal University (Natural Science) (河南师范大学学报: 自然科学版), 2008, 36(3): 148-150.

[16] Du Jinfa (杜锦发), Chen Huaiyu (陈怀宇). Improved tosylation of alcohols and amines *via* phase transfer catalysis[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 1992, 23(11): 515-516.

[17] Du Jinfa (杜锦发), Chen Huaiyu (陈怀宇). An improved tosylation of alcohols and amines with acidic group *via* reverse phase transfer catalysis[J]. Huaxue Shiji (化学试剂), 1993, 15(3): 183, 189.

[18] Butora G, Schmitt C, Levorse D A, *et al*. The elusive 8-fluoroadenosine: a simple non-enzymatic synthesis and characterization [J]. Tetrahedron, 2007, 63(18): 3782-3789.

[19] Inorganic Chemistry of Beijing Normal Univesity (北京师范大学无机化学教研室). Inorganic chemistry (fourth edition)[M]. Beijing: Higher Education Press (北京: 高等教育出版社), 2002: 327-331.

[20] Xia R, Xie M, Niu H, *et al*. Efficient synthesis of nebularine and vidarabine *via* dehydrazination of (hetero) aromatics catalyzed by $CuSO_4$ in water[J]. Green Chemistry, 2014, 16(3): 1077-1081.

（上接第 2131 页）

参考文献：

[1] Shang Guangdong (尚广东), Dai Jianlu (戴剑漉), Wang Yiguang (王以光). Construction of a stable bioengineered strain of biotechmycin[J]. Chinese Journal of Biotechnology (生物工程学报), 1999, 15(2): 44-48.

[2] Wang Yun(王赟). Construction, phase separation mechanism and application of small molecular water-miscible alcohol-salt aqueous two phase system[D]. Zhenjiang: Jiangsu University (江苏大学), 2010.

[3] Mokhtari A, Shahriari S. Extraction of cephalexin using aqueous two-phase systems composed of cholinium chloride and K_3PO_4[J]. Quarterly Journal of Applied Chemical Research, 2017, 11(1): 21-33.

[4] Zhao Yunshan (赵云灿), Xue Xuedong (薛学东), Zhao Bo (赵波), *et al*. Extraction of cephalosporin c with a new type aqueous two-phase system[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 2012, 43(5): 337-339, 371.

[5] Guan Weisheng (关卫省), Deng Jianghua (邓江华), Han Juan (韩娟). Extraction of doxycycline hydrochloride using anhydrous alcohol and acetone binary aqueous two phase system[J]. Applied Chemical Industry (应用化工), 2012, 41(6): 992-995, 999.

[6] Mündges J, Zierow J, Zeiner T. Experiment and simulation of an aqueous two-phase extraction process for the purification of a monoclonal antibody[J]. Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 2015, 95(9): 31-42.

[7] Khayati G, Gilani H G, Safari Keyvani Z. Extraction of Cu(II) ions from aqueous media using peg/sulphate salt aqueous two-phase system[J]. Separation Science and Technology, 2016, 51(4): 601-608.

[8] Cienfuegos N E C, Santos P L, García A R, *et al*. Integrated process for purification of capsaicin using aqueous two-phase systems based on ethanol[J]. Food and Bioproducts Processing, 2017, 106(11): 1-10.

[9] Chen L L, Li F F, Tan Z J. Chiral separation of *α*-cyclohexylmandelic acid enantiomers using ionic liquid/salt aqueous two-phase system[J]. Chemical Papers, 2015, 69(11): 1465-1472.

[10] Qin Dehua (秦德华), Pan Jie (潘杰), Gao Hong (高红). Study on the extraction of propionylspiramycin by aqueous two phase system[J]. Chinese Journal of Antibiotics (中国抗生素杂志), 1998, 23(2): 67-70.

[11] Li Y J, Wu Y Y, Chen K, *et al*. Partition behavior of spiramycin in an aqueous two-phase system based on polyethylene glycol and sulfates[J]. Separation Science and Technology, 2018, 53(3): 496-502.

[12] Li Z, Teng H, Xiu Z. Extraction of 1, 3-propanediol from glycerol-based fermentation broths with methanol/phosphate aqueous two-phase system[J]. Process Biochemistry, 2011, 46(2): 586-591.

[13] Chen Zhiping (陈志萍), Wu Xingyan (邬行彦), Ou Jie (欧杰). The distribution coefficient of spiramycin extraction from aqueous phase using butyl acetate and its calculation nomograph[J]. Chinese Journal of Antibiotics (中国抗生素杂志), 1991, 16(5): 334-338.

[14] Merchuk J C, Andrews B A, Asenjo J A. Aqueous two-phase systems for protein separation: Studies on phase inversion[J]. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1998, 711(1): 285-293.

[15] Regupathi I, Murugesan S, Govindarajan R, *et al*. Liquid-liquid equilibrium of poly(ethylene glycol) 6000 + triammonium citrate + water systems at different temperatures[J]. Journal of Chemical and Engineering Data, 2009, 54(3): 1094-1097.

[16] Han J, Wang Y, Li Y F, *et al*. Equilibrium phase behavior of aqueous two-phase systems containing 1-alkyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate and ammonium tartrate at different temperatures: Experimental determination and correlation[J]. Journal of Chemical and Engineering Data, 2011, 56(9): 3679-3687.

[17] Ma Jingjing (马晶晶). Construction of small molecular water-miscible alcohol-salt aqueous two phase system and application on the extraction of plant pigment[D]. Zhenjiang: Jiangsu University of Science and Technology (江苏科技大学), 2013.

[18] Feng Wenzheng (冯闻铮), Qi Pingyan (亓平言), Zhou Ti (周倜), *et al*. Study on the degradation kinetics of spiramycin in acid and alkaline solutions[J]. Acta Pharmaceutica Sinica (药学学报), 1997, 32(12): 934-937.