

1-去氧-D-核糖的合成

赵桂森^{*} 刘永久 徐玉文(济南 250012 山东大学药学院药化教研室)

摘要 目的: 化学合成 1-去氧-D-核糖并进行工艺改进。方法: 以 D-核糖为原料, 经甲基化、硅烷基化、还原裂解、水解反应制得 1-去氧-D-核糖。结果: 化学结构经¹H NMR、¹³C NMR 和 DEPT¹³C NMR 确证, 总收率 72.5%。结论: 该方法适合于合成 1-去氧-D-核糖。

关键词 1-去氧-D-核糖; D-核糖; 合成

Synthesis of 1-deoxy-d-ribose

Zhao Guisen(Zhao GS), Liu Yongjiu(Liu YJ) Xu Yuwen(Xu YW) (College of Pharmacy, Shandong University, Ji'nan, 250012)

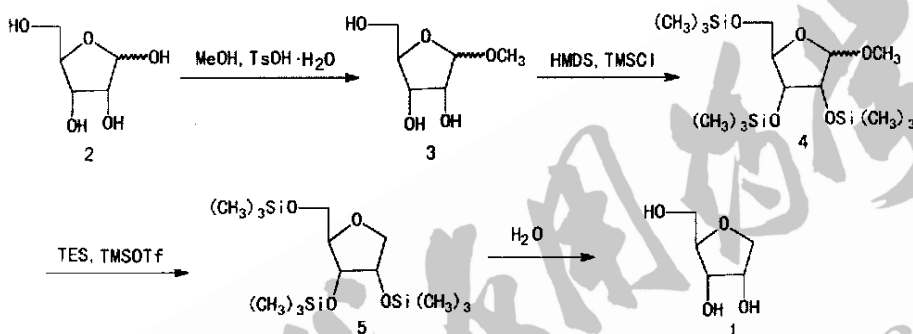
ABSTRACT **OBJECTIVE:** To synthesize 1-Deoxy-D-Ribose by improved method. **METHOD:** 1-Deoxy-D-ribose was

prepared from D-ribose via methylation, silylation, reductive cleavage and hydrolysis by a sequence of four high-yield reactions. **RESULT:** The structure was determined by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and DEPT $^{13}\text{C-NMR}$. The total yield was 72.5%. **CONCLUSION:** This method was developed for large scale synthesis.

KEY WORDS 1-Deoxy-D-ribose, D-ribose, synthesis

1-去氧-D-核糖(1-deoxy-D-ribose, 1) 化学名为 2-(R)-(羟甲基)四氢咪喃-3-(R), 4-(S) 二醇, 是合成抗人类免疫缺陷病毒(HIV)药物的重要中间体^[1,2]。我们参考由甲基葡萄糖苷制备 1-去氧葡萄糖的方法, 并对其反应条件进行了改进: 以 D-核糖(2) 为原料, 首先在酸性条件下和甲醇反应形成甲基 D-核糖苷(3), 然后与氯代三甲基硅烷(TMSCI)和六

甲基二硅烷(HMDS)进行硅烷化反应得化合物(4), 再在三乙基硅烷(TES)和三甲基硅基三氟甲磺酸酯(TMSOTf)的作用下还原裂解、水解制得(1), 总收率达 72.5%。其化学结构经 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 DEPT $^{13}\text{C-NMR}$ 确证。其合成路线如下:



实验部分

熔点用电热熔点仪测定, 温度未经校正。 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 用 Bruker AC-300 核磁共振仪测定(TMS 内标), 化学位移用 PPM (δ) 表示, 峰信号用 s(单峰), d(双峰), t(三重峰), q(四重峰), m(多重峰), br(宽峰)表示。薄层层析采用 Polygram 硅胶板, 展开后在磷酸盐/乙醇溶液中浸泡后加热观察斑点。快速柱层析用 230~400 目硅胶填充的玻璃柱进行。

将对甲苯磺酸 2.2g (11.56mmol) 投入含有 D-核糖 22g (146mmol) 的甲醇溶液(600ml)中, 室温搅拌 8h, 然后搅拌下加入吡啶 100ml, 减压蒸除溶剂, 残留物用快速柱层析(5×15cm, 氯仿/甲醇 8:1)分离纯化, 得无色粘稠物(3) 24.1g (100%)。TLC(氯仿/甲醇 9:1): R_f 0.38。将化合物(3) 6.1g (37.2mmol) 和氯代三甲基硅烷 2.4ml (18.9mmol) 置于六甲基二硅烷 118ml (559mmol) 中回流 26h, 减压蒸除未反应的六甲基二硅烷, 得淡黄色油状物(4) 14.0g (98%)。将(4) 6.7g (17.7mmol)、三乙基硅烷 8.5g (53.1mmol) 和三甲基硅基三氟甲磺酸酯 5.1g (26.4mmol) 置于干燥乙腈中, 在氮气保护下室温搅拌 38h, 搅拌下加入 4ml 水除去未反应的三甲基硅基三氟甲磺酸酯。向反应混合物中加入离子交换树脂(Dowex OH^-), 搅拌反应至中性。减压蒸除溶剂, 将残留物

置于硅胶柱(3.3×16cm)上端, 用 5~15% 甲醇/氯仿溶液梯度洗脱, 得白色晶体(1) 1.9g (74%)。TLC(15% MeOH/CHCl₃): R_f 0.33, mp 97°C (异丙醇), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ : 3.36(m, 1H), 3.45~3.59(m, 3H), 3.74(dd, J = 5.8, 5.7Hz, 1H), 3.82(dd, J = 5.0Hz, 1H), 3.95(m, 1H), 4.70(d, J = 4.6Hz, 2H), 6.60(t, J = 5.6Hz, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 61.95, 70.61, 71.75, 72.18, 83.38。DEPT $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 61.95(-CH₂-), 70.61(\geq CH), 71.75(\geq CH), 72.18(-CH₂-), 83.38(\geq CH)。

致谢: 该课题在美国爱荷华大学 Vasu Nair 实验室完成。

参考文献

- Nair V, Bera S, Mickle T, et al. Synthesis of novel isomeric dideoxydidehydronucleosides. *Nucleoside & Nucleotides*, 1999, 18: 577.
- Zhao Guisen, Nair V, Synthesis of 4(R)-(6-amino-9H-purine-9-yl)-2(R)-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-3(R)-ol. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2000, 9(3): 137.

收稿日期: 2001-01-22