

文章编号:1674-2869(2009)05-0018-03

## L-核糖的合成

奚强,李俊,林丫丫,丁友友,刘裴,郭志荣,张晓

(武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430074)

**摘要:**以L-阿拉伯糖为原料,经过钼酸盐类催化剂发生C-2立体异构化反应,生成以M<sub>0</sub>为中心的络合物,C-1的酰基与苯胺反应得到糖胺,糖胺在苯甲酸条件下分解得到L-核糖,收率为30%,用<sup>1</sup>H NMR和元素分析对产物进行了表征。

**关键词:**L-阿拉伯糖;钼酸盐类;立体异构化;L-核糖

**中图分类号:**O629.71 **文献标识码:**A

### 0 引言

L-核糖是一种与生物遗传有关的重要的糖类,在生理上具有十分重要的作用,是各种核糖核酸(RNA)和各种核苷酸辅酶的组成糖,还广泛用于食品、化妆品行业。近年来,随着基因工程研究的逐步深入,L-核糖及其衍生物在医药中的应用报道日益增加<sup>[1-2]</sup>,人们发现L-核糖核苷类化合物具有显著的生理活性,在抗肿瘤、抗艾滋病药物研究中显示了极大的优越性,比D-核糖核苷类化合物的毒性低。L-核糖核苷活性成分的药物在癌症、乙肝、过敏等疾病的治疗方面有极大的应用潜力。L-核糖应用面的不断扩大,全球L-核糖的需求量逐年增加,与广泛存在于天然化合物中的D-核糖相比,L-核糖在自然界和生物体内并不存在,确定了L-核糖是极为昂贵的稀有糖类。因此人们对制备L-核糖方法的研制兴趣日益浓厚,以期寻找适合工业化生产的L-核糖。L-核糖的合成是一个在有机合成中富有挑战性的课题,研究与开发各种合成方法十分活跃,分别有以L-阿拉伯糖、L-木糖、D-核糖及非糖类化合物为原料来合成L-核糖的不同方法,但是其收率不高<sup>[3]</sup>。本实验研究出一种以廉价易得的L-阿拉伯糖为原料来合成L-核糖的高收率的新方法。

### 1 实验部分

#### 1.1 试剂及仪器

试剂:如无特殊说明,均为分析纯。

仪器:300 MHz核磁共振仪,美国Varian公

司生产;CHNOS型元素分析仪,Varian公司生产;SHB23循环水式真空泵,巩义市予华仪器厂生产;旋转蒸发器RE-52C,巩义市予华仪器厂生产;集热式恒温加热磁力搅拌器,DF-101S,巩义市予华仪器厂生产。

#### 1.2 L-核糖的合成步骤及方法

a. 在1 000 mL三口瓶中加入去离子水400 mL,搅拌下加入三氧化钼1.3 g,搅拌均匀后,再加入阿拉伯糖100 g,投料毕,外加热使内温慢慢上升至95℃后保温6~8 h,降温至20℃过滤,滤饼用少量纯水洗涤,合并滤液低于或等于65℃下减压浓缩蒸尽水,加入甲醇160 mL搅拌加热至60℃,10~20 min,使糖充分溶解后冷却至常温放置结晶24 h以上。

b. 次日抽滤,滤饼各用冷甲醇50~80 mL洗涤,抽干,收集滤液,滤液减压于65℃下蒸尽甲醇,加入水45 mL搅拌加热至50℃,用质量分数为5%盐酸中和至pH为6~6.5,冷却至40~30℃,加入已事先备好(20 mL 95%乙醇与25 g新蒸苯胺混合液),于(35±3)℃搅拌100 min,保温毕,降温至5℃以上,放置12 h以上,次日抽干,用冷25%(质量分数)乙醇约50 mL浸洗糖胺,抽干,得淡黄色固体50 g。

c. 在500 mL三口瓶中加入糖胺45 g左右,纯水250 mL,5%(质量分数)稀盐酸1.2~1.3 mL,于室温下搅拌10 min,加入甲苯100 mL,苯甲酸6.5 g继续搅拌10 min,再加入苯甲醛60 mL,加热至35~40℃,保温反应15 h,静置15 min分层,收集水层,减压蒸尽水分(60℃)下蒸干,得35 g

收稿日期:2009-01-05

作者简介:奚强(1964-),男,湖北浠水人,副教授,博士,硕士研究生导师。研究方向:医药中间体和功能材料的合成。

左右油状物.用甲醇溶解后,常温重结晶,析出大量白色固体,过滤即得产物,在50℃真空干燥得白色片状晶体(30 g,收率30%,熔点80~82℃,与L-核糖标准物所测一致). $^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ : 3.154(m, 1H, CH-3), 3.72(m, 1H, CH-2), 3.93(m, 1H, CH-4), 4.11(d, 2H, CH-5), 4.95(d, 1H, CH-1).元素分析结果:实测值(理论值)/%, C:39.89(40.00), H:6.70(6.71), O:53.41(53.29),以上数据符合产物结构特征.

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应的机理

在异构化中,在催化剂作用下L-阿拉伯糖的C-1与C-2位的似乎伏键的羟基与钼形成络合物,然后L-阿拉伯糖再发生C-1与C-2上的氢原子的分子内交换.早在80年代,人们就开始研究在催化剂作用下的立体异构化法合成L-核糖.在钼酸等催化剂的作用下,糖类化合物可

发生C-2立体异构化反应.Abe<sup>[4]</sup>等人在二甲基甲酰胺中,以钼与2,4-戊二酮的络合物为催化剂,研究了戊醛糖与己醛糖的C-2立体异构化反应.类似的研究还有:在水介质中D-阿拉伯糖催化立体异构化为D-核糖<sup>[5]</sup>;Bilik<sup>[6]</sup>等人研究D-[1- $^3\text{H}$ ]葡萄糖等戊醛糖的C-2立体异构化反应生产D-[2- $^3\text{H}$ ]甘露糖,也采用钼酸盐类催化剂;Hayes等人<sup>[7]</sup>应用 $^{13}\text{C}$ 及D标记的化合物与 $^{13}\text{C}$  NMR表征证明了Bilik等人所述的1,2位氢原子的迁移是有C-C键的重排所引起的.如图1所示:C-2, C-3和C-4上的羟基氧原子与两个钼酸盐分子形成络合物(2);(2)再重排为C-1和C-2互为对称的过渡态(3);(3)的C-1与C-3之间成键,形成C-2的立体异构体(4),苯胺与(4)中C-1上的羰基反应,而以钼为中心的配合物之间的键断裂,则形成了席夫碱(5), (5)在酸性条件下,分解成L-核糖溶解在水中.采用的工艺路线如图1所示.

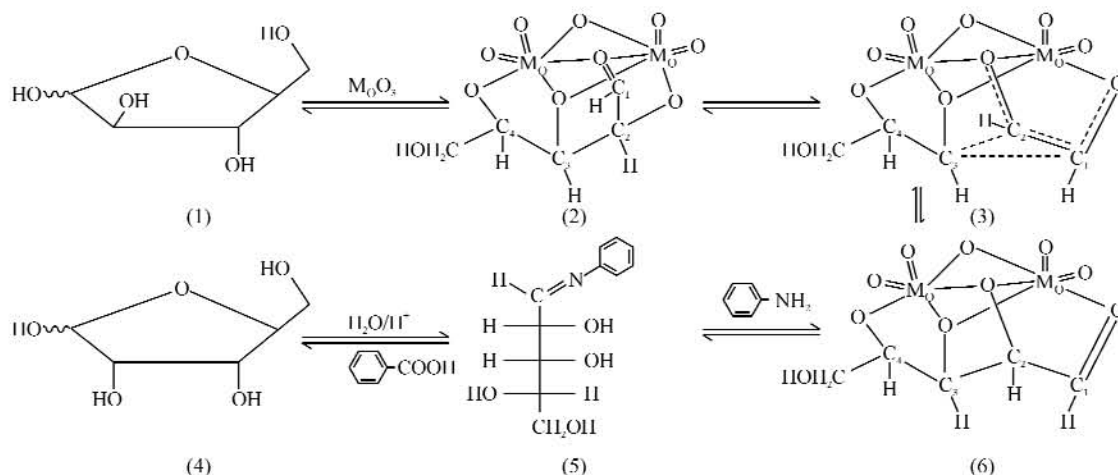


图1 L-核糖的合成路线

Fig.1 The synthesis route of L-ribos

### 2.2 收率的影响因素

#### 2.2.1 形成以 $\text{M}_0$ 为中心的络合物对产率的影响

在第一步反应中,如图1所示,由(1)生成(4)的可逆反应中,反应温度为回流温度,溶剂为水,考察不同反应时间下的产率,结果如图2所示.由图可知,时间过短,配合物的形成与立体异构化不充分,使得产率不高,而时间过长会发生正向反应与其副反应的竞争反应,使得产率有所下降,因此最佳拆分时间为6~8 h.

2.2.2 糖胺的生成对收率的影响 在反应生成糖胺过程中,在加入苯胺之前,用质量分数为5%盐酸调节pH值,在其他条件与试验部分相同的情况下,考察了pH值对收率的影响.由图3可知,当pH在酸性范围内,随pH值增加,产物的收率增

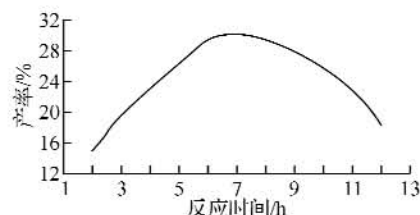


图2 反应时间对产率的影响

Fig.2 Reaction time of the yield

加.当反应体系在碱性范围时,随pH值的增加,产物的收率减少.从试验结果(如图3所示)可以看出pH值对最后产率的影响很大,当pH值过高或过低时,都影响最终产品的收率,这可能是在过酸或过碱条件下,配合物不稳定,不利于糖胺的形成.因此在加苯胺之前,用5%的盐酸调节的最佳pH值范围为6~6.5.

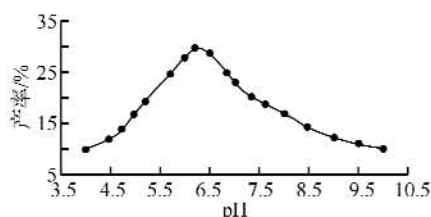


图 3 pH 值对产率的影响

Fig. 3 pH value of the yield

### 3 结 语

以 L-阿拉伯糖经过形成配合物后立体异构化、与苯胺生产糖胺、分解三步反应合成出了 L-核糖,其经过熔点测定、 $^1\text{H}$  NMR 与元素分析的表征,数据与文献一致。生产成本低,工艺简单,产率高适合大规模工业生产。

#### 参考文献:

- [1] Chu C K, Ma T W, Shanmuganathan K A. Use of 2-fluoro-5-methyl- $\beta$ -L-arabinofuranos-yluracil as a novel antiviral agent for hepatitis B virus and Epstein-Barr virus[J]. Agents chemother, 1995, 39 (4):979.
- [2] Varaprasad C V, Averett D, Ramasamy K S. Synthesis and structural studies of monocyclic 4'-Aza-L-Nucleosides[J]. Tetrahedron, 1999, 55:13345-13368.
- [3] 张卫红,冯亚青,战佩英. L-核糖的合成研究进展[J]. 有机化学, 2002, 22(3):153-158.
- [4] Abe Y, Takizawa T, Kunieda T. Epimerization of Aldoses Catalyzed by Dioxobis (2,4-pentanedionato-O,O')-molybdenum(IV) An Improved Procedure for C-2 Epimer Preparation. Chem Pharm Bull, 1980, 28 (4):1324.
- [5] Spevacek V, Prchlik, Stuchlik J. Stanoveni aktivity a selektivita heterogennich hydrogennich katalyzatoru z celkove spotreby vodiku [J]. Chem Abstr, 1992, 122: 56389r.
- [6] Bilik V, Petrus P, Tarkas V. Reactions of saccharides catalyzed by molybdate ions. XXII. Oxidative degradation of D-galactose phenylhydrazones. [J]. Collect Czech Chem Commun, 1978, 43:1163.
- [7] Haycs M L, Pennigs N J, Scrianni A. Epimerization of aldoses by molybdate involving a novel rearrangement of the carbon skeleton[J]. S J Am Chem Soc, 1982, 104: 6764.
- [8] 韩素辉,梁桂荣,李永. 2-脱氧-L-核糖的合成方法研究概况[J]. 有机化学, 2005, 25(5):526-531.
- [9] 梁桂荣,韩素辉,耿明伟,等. L-核糖的合成[J]. 化学通报, 2005, 10:761-765.
- [10] Masao A, Daichi O, Yoshinori T, et al. A Practical Synthesis of L-Ribose[J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50(6):866-868.
- [11] 祁世波,张卫红,冯亚青. L-核糖的化学合成[J]. 精细化工, 2007, 32(1):69-71.
- [12] 邓达,卓超,陈友. 2-脱氧-L-核糖的合成方法进展[J]. 精细化工中间体, 2007, 37(2):9-12.
- [13] 叶素梅,任宇红,魏东芝. 2-脱氧-L-核糖的合成方法改进[J]. 精细化工, 2004, 24(11):1009-1101.
- [14] Jung M E, Nichols C J. A de novo synthesis of ethyl 2-deoxy-L-ribosides [J]. Tetrahedron, 1998, 39 (26):4615-4618.

## Synthesis of L-Ribos

XI Qiang, LI Jun, LIN Ya-ya, DING You-you, LIU Pei, GUO Zhi-rong, ZHANG Xiao

(School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology,

Hubei Key Lab of Novel Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** The L-Arabinose which was taken as the raw materials has the C 2 three dimensional isomerization reaction after the molybdate catalyst. The complex compound was obtained with the central of Mo, the C-1 acyl group took the reaction with aniline and obtained the osamine, which decomposed into L-ribose under the benzoic acid condition with overall yield of 30%,  $^1\text{H}$  NMR and elemental analysis of the product were characterized.

**Key words:** L-arabinose; molybdate catalyst; three-dimensional isomerization; L-ribose

本文编辑:张 瑞