

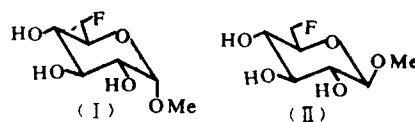
3-去氧-3-氟-阿洛糖衍生物的合成

药学院科研组 马灵台 孙兰波 董领娇 张礼和
北京医科大学 波谱分析室 高从元 乔 梁

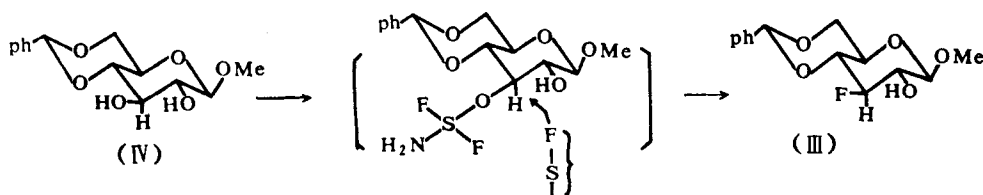
氟代糖苷类化合物具有明显的抗肿瘤、抗病毒及其它生物活性。其中较突出的是高选择性的抗病毒药氟碘阿糖胞苷 (FIAC)⁽¹⁾。这类化合物的合成, 关键的问题是糖上羟基的氟化。由于氟离子的亲核能力低, 并会诱发消除等副反应, 因而造成反应复杂、收率低。近年来发展起来的二乙胺基三氟化硫 (DAST) 是一种有效的氟化剂⁽²⁾, 它可以在极温和的条件下, 直接使羟基氟化, 并具有显著的区域及立体选择性⁽³⁾。

本文报道了用 DAST (Et_3NSF_2) 为氟化剂, 以二氯甲烷为溶剂, 对未保护的及保护的 α 、 β -D-葡萄糖甲甙进行氟化。当 DAST 分别与 α 及 β -D-葡萄糖甲甙在 -40°C 时反应 10 分钟, 即可得相应的 6-去氧-6-氟- α -D-葡萄糖甲甙 (I) 及 6-去氧-6-氟- β -D-葡萄糖甲甙 (II)。¹⁹F NMR 测定, 化合物 (I) δ 为 -158.69 , 化合物 (II) δ 为 -156.95 。¹H NMR 测定, 化合物 (I) 及 (II) 的 $J_{\text{H}-6, \text{F}}$ 均为 48 Hz, 这种很大的 F, H 偶合常

数是氟化物的重要特征。当 4,6-苯亚甲基- β -D-葡萄糖



糖甲甙与 DAST 反应则得 3-去氧-3-氟- β -D-阿洛糖甲甙 (III), ¹⁹F NMR 测定, 化合物 (III) 的 δ 为 -137.95 。¹H NMR 测定, H_1 的 δ 为 5.11, 而原料 (IV) 的 H_1 的 δ 为 3.90, 这是由于氟的电负性的影响, 使化学位移大大往低场移动。 $J_{\text{H}-1, \text{F}}$ 为 54 Hz, 故推断此氟化是选择性的发生在 C_1 上。此外, H_2 的 δ 为 4.63, $J_{\text{H}-2, \text{H}-1}$ 为 10 Hz, 所以此为 β -端基异构体。 H_3 的 δ 为 4.40, $J_{\text{H}-2, \text{H}-3}$ 为 4.0 Hz, 说明此 H_3 是处于 e 键, 因此 F 是处于 a 键。以上证明此氟化过程是 $\text{S}_\text{N}2$ 置换反应, 在 C_1 上发生 Walden 转换而形成 3-去氧-3-



氟阿洛糖。此与一般手性醇的氟化过程是一致的, 此法步骤短, 操作比较简便, 选择性高, 是合成 3-去氧-3-氟- β -D-阿洛糖类化合物的简便方法。

用上述类似方法, 甚至延长反应时间, 4,6-苯亚甲基- α -D-葡萄糖甲甙仍不能与 DAST 进行反应, 只能得回原料, 为了进一步探索 DAST 对葡萄糖的 C_1 及 C_2 位上羟基氟化的特点, 将 4,6-苯亚甲基- α -D-葡萄糖甲甙部分酰化, 用硅胶柱层析分离得 2-O-乙酰和 3-O-乙酰-4,6-苯亚甲基- α -D-葡萄糖甲甙, 再分别用 DAST 进行氟化, 反应温度从 -40°C 升高至室温反应 4 小时仍未见反应, 甚至升高温度至 40°C 尚无氟化物产生。

以上化合物的不同反应进一步说明了 DAST 最容

易置换 C_1 上的羟基, 其次是 C_2 以外的其它 e 键的羟基。在 C_1 的置换反应中, 端基异构体起了相当的影响。在 α -甲甙中, 由于 a 键 OCH_3 的位阻影响, 阻碍了 C_1 上羟基的氟化。

参 考 文 献

1. Fox JJ, et al. Synthesis and antihelical virus activity of some 2'-Fluoro-2'-deoxyarabinosyl pyrimidine nucleoside. J Med Chem 1979; 22:21.
2. Card PJ. Synthesis of fluorinated carbohydrates. J Carbohydr Chem 1985; 4(4):451.
3. Somawardhana CW and Brungraber EG. Stereo- and Regioselectivity of DAST for Methyl Glycoside. Carbohydr Res 1983; 121:51.