

ĐIỀU CHẾ MỘT SỐ KETONE TỪ ĐƯỜNG XYLOSE LÀM NGUYÊN LIỆU TỔNG HỢP CÁC THUỐC THUỘC HỌ NUCLEOSIDE

Phạm Văn Quân¹ và Lê Thanh Phước²

ABSTRACT

Xylose is considered as one of starting materials for synthesizing drugs to treat cancer, AIDS and other serious diseases. An efficient synthesis of important derivatives for the drugs from xylose has been achieved. The key steps of the synthesis involved the conversion of D-xylose into 5-O-pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose; 5-O-pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose; 5-O-tert-butylidimethylsilyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose.

Keywords: *D-xylose, oxydation of alcohols, pyridinium dichromate, nucleoside, pyridinium chlorochromat.*

Title: *Conversion of xylose into important derivatives for synthesizing drugs.*

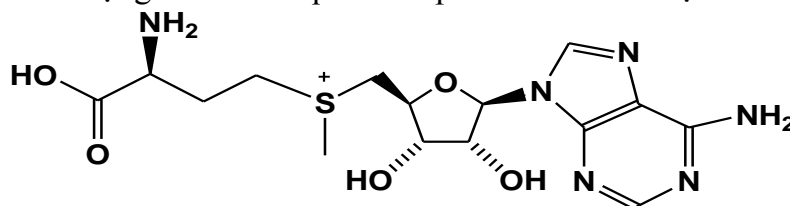
TÓM TẮT

Xylose được biết đến như một trong những nguyên liệu đầu của việc tổng hợp thuốc trị bệnh ung thư, AIDS và một số bệnh khác. Việc tổng hợp những dẫn xuất trung gian quan trọng để điều chế những thuốc này đã đạt được xác định. Những bước chính trong quá trình tổng hợp bao gồm việc chuyển đổi D-xylose thành 5-O-pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranos; 5-O-pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose; 5-O-tert-butylidimethylsilyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose.

Từ khóa: *D-xylose, sự oxi hóa alcohol, pyridinium dichromate, nucleoside, pyridinium chlorochromat.*

1 ĐẶT VẤN ĐỀ

Đường D-xylose được xem là một trong những nguyên liệu đầu cho việc tổng hợp các nucleoside và các dẫn xuất. Các hợp chất này được sử dụng trong điều trị các chứng bệnh như ung thư, do vi rút và một số bệnh liên quan đến gan. Việc tổng hợp ra thuốc kháng vi rút như (AZT), (D4T), S-adenosylmethionine (SAM) đã đạt được. SAM là một trong những tác chất sinh học quan trọng trong cơ thể con người. Nó là một trong những chất đóng vai trò cung cấp nhóm methyl trong các phản ứng transmethyl hóa, tham gia vào nhiều phản ứng sinh hóa cần thiết của cơ thể con người cũng như các loại vi khuẩn và vi rút khác. Hơn nữa, các loại vi khuẩn và vi rút sử dụng SAM cho quá trình phát triển và tồn tại của cơ thể.

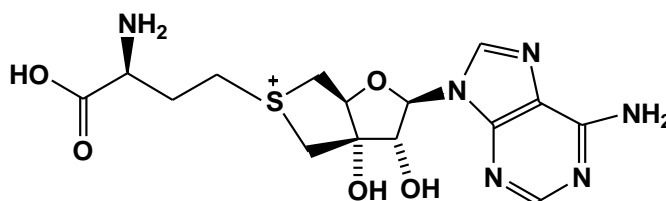


Hình 1: Cấu trúc hóa học của SAM

¹ Học viên Cao học Hóa, Khóa 13, Trường Đại học Cần Thơ

² Bộ môn Hóa học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

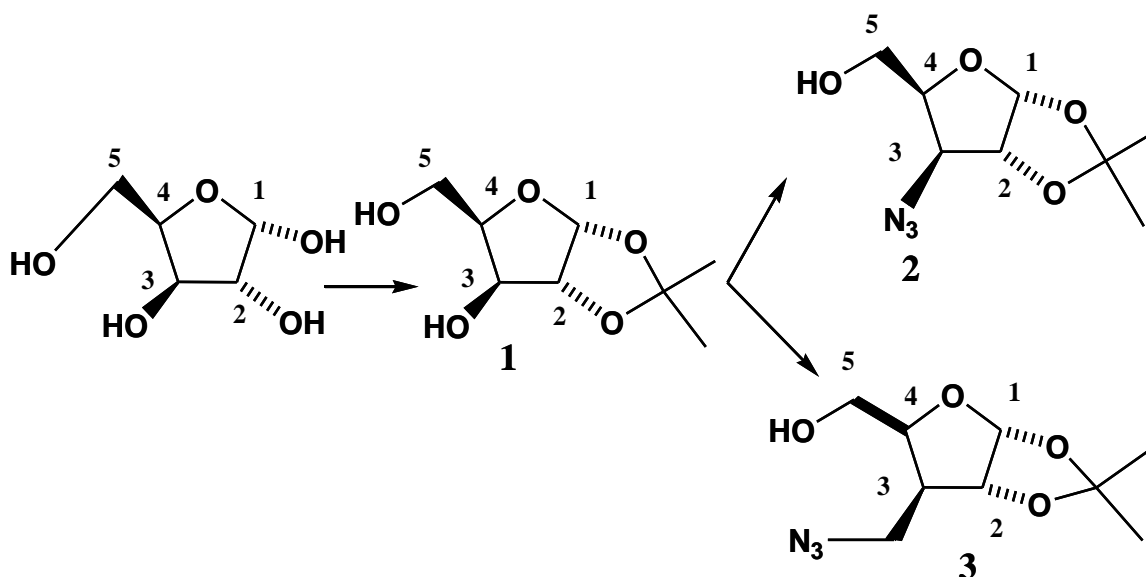
Từ cơ chế hoạt động của SAM sẽ làm cơ sở cho việc tổng hợp những hợp chất mới có khả năng ức chế các enzyme, góp phần chữa các bệnh liên quan đến sự methyl hóa không bình thường của ADN. Các nhà hóa học đã tổng hợp được S-adenosyl-L-homocysteine (AdoHcy) là một trong những chất có khả năng ức chế quá trình transmethyl hóa nhưng chất này bị thủy phân bởi các enzyme (John *et al.*, 1996). Chúng tôi mong muốn tổng hợp được một chất khác có khả năng ức chế quá trình transmethyl hóa, đồng thời chúng không bị thủy phân dưới tác dụng của enzyme. Hợp chất SAM analogues đáp ứng yêu cầu đặt ra.



Hình 2: Cấu trúc hóa học của SAM analogue

2 NỘI DUNG

Trong hợp chất SAM analogue nguyên tử S đã mất đi nhóm methyl nên nó không còn đóng vai trò là chất cung cấp nhóm methyl cho các phản ứng methyl hóa nữa mà ngược lại được xem như là chất ức chế các quá trình methyl hóa tiếp theo một cách hiệu quả. Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp SAM analogues với cùng nguyên liệu đầu là D-xylose



Sơ đồ 1: Quá trình tổng hợp chất trung gian cho thuốc kháng vi rút

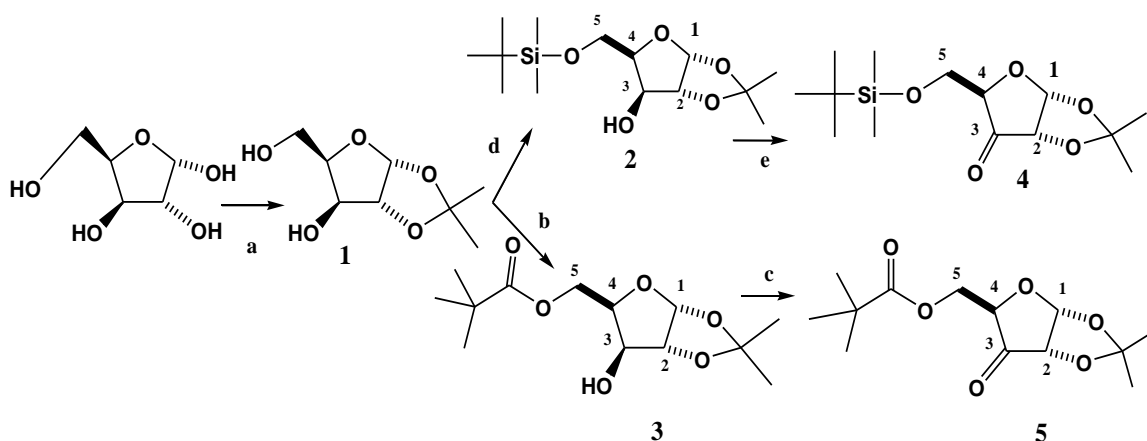
Hợp chất 3-azido-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribofuranose (2) và 3-C-azido-methyl-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribofuranose (3) là những hợp chất quan trọng cho các giai đoạn tổng hợp tiếp theo. Quá trình giữ lại chọn lọc nhóm hydroxyl ở carbon số 3 từ D-xylose, tiếp theo sau là sự chuyển đổi nhóm 3-hydroxyl này thành 3-azido, rồi tách nhóm bảo vệ hydroxyl ở carbon số 5 cho sản phẩm (2) mong muốn. Hợp chất (3) cũng được chuyển đổi tương tự từ D-xylose nhưng nhóm hydroxyl ở carbon số 3 sẽ được oxy hóa, tiếp theo là quá trình cộng borane cho 3-hydroxylmethyl, rồi theo sau là quá trình chuyển đổi thành

3-azidomethyl, cuối cùng là quá trình tách nhóm bảo vệ hydroxyl ở carbon số 5 cho sản phẩm (3) mong muốn.

Như vậy để tổng hợp SAM analogue thì nhóm hydroxyl ở carbon số 3 trong D-xylose được giữ lại bằng cách bảo vệ chọn lọc những nhóm hydroxyl khác, tiếp theo là quá trình oxy hóa nó thành nhóm ketone rồi cho phản ứng với tác chất thân hạch nhằm tạo ra nhóm hydroxyl bậc ba. Sau đó gắn adenine vào vị trí carbon số 5, rồi thực hiện các quá trình tiếp theo để tạo ra sản phẩm mong muốn. Với mục tiêu trên, nhóm hydroxyl của carbon số 3 có một ý nghĩa lớn trong toàn bộ hướng tổng hợp SAM analogue. Quá trình bảo vệ chọn lọc các nhóm hydroxyl khác đã được Trương Thị Minh Hải thực hiện trong năm 2008. Tiếp theo chúng tôi xin trình bày kết quả đã thực hiện thành công là oxy hóa nhóm hydroxyl ở carbon số 3 thành nhóm cacbonyl. Chúng tôi đã thu được hai hợp chất ketone làm cơ sở để tiếp tục quá trình tổng hợp tiếp theo.

3 PHƯƠNG PHÁP THỰC HIỆN

Mục tiêu chính là giữ lại chọn lọc nhóm hydroxyl ở carbon số 3 thành nhóm cacbonyl được thực hiện bằng cách biến đổi D-xylose thành 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (1), quá trình này được thực hiện bằng cách cho D-xylose phản ứng với aceton trong H_2SO_4 và $CuSO_4$. Tiếp theo nhóm hydroxyl bậc một của hợp chất (1) được bảo vệ chọn lọc lần lượt bằng các nhóm lớn như: tert-butyl dimethylsilyl ether, pivaloyl ester để tạo thành dẫn xuất 5-O-tert-butyl dimethylsilyl-1,2-O-isopropylidene- α -xylofuranose (2) và 5-O-pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -xylofuranose (3). Sau đó oxy hóa nhóm hydroxyl ở carbon số 3 thành nhóm cacbonyl thu được dẫn xuất 5-O-tert-butyl dimethyl silyl -1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose (4) 5-O-pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -3-pentulofuranose (5).



Sơ đồ 2: Tổng hợp các ketone trung gian cho phân tử mục tiêu SAM analogue

(a) (i) H_2SO_4 , $CuSO_4$, aceton; (ii) H_2SO_4 1M trong EtOH, $40^\circ C$; (b) PvCl, CH_2Cl_2 , DMAP, $-10^\circ C$; (c) PCC, CH_2Cl_2 , $25^\circ C$; (d) TBDMSCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; (e) PDC, CH_2Cl_2 , Ac_2O , molecular sieves 3 Å, $0^\circ C$, EtOAc

4 TIẾN TRÌNH THÍ NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ ĐẠT ĐƯỢC

Cấu trúc của các chất tổng hợp được chứng minh bằng các loại phổ: IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz, độ dịch chuyển hóa học δ được tính bằng ppm, hằng số ghép cặp (J) tính bằng Hz).

4.1 Tổng hợp 5-O-Pivaloyl-1,2-O-isopropylidene-α-D-xylofuranose (3)

Hợp chất 1,2-isopropylidene-α-D-xylofuranose (1.9 g, 10 mmol) trong CH₂Cl₂ khan (40 ml) thêm vào từ từ DMAP (1.22 g, 10 mmol), khuấy ở -10°C, thêm từ từ pivaloyl chloride (1.2 ml, 10 mmol). Trong 2 giờ, tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng trong hệ dung môi (PE/EtOAc, 1:1), R_f = 0.62. Hỗn hợp sau phản ứng rửa với HCl 1%, rửa lại với nước hai lần, dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng MgSO₄. Phần hữu cơ được đem cô quay, sắc ký cột silica gel (PE/EtOAc, 3:1). Sản phẩm thu được chất lỏng sệt như syrô màu vàng nhạt, (2.18 g, 76,3%).

Phổ IR: vân phổ do dao động hóa trị của nhóm -OH thể hiện ở 3470 cm⁻¹, -COO- thể hiện ở 1727 cm⁻¹.

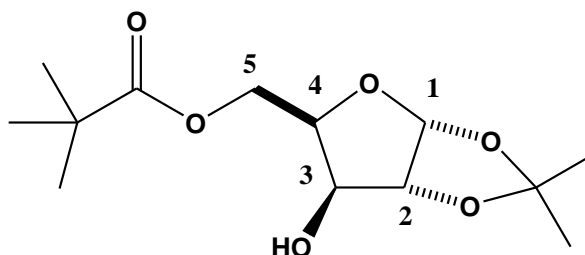
Khối phổ: mũ ion phân tử m/z (M+Na)⁺, C₁₃H₂₂O₆:272.

Phổ NMR cho các mũ sau:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50, 1.32 (s, 6H, C(CH₃)₂), 4.05 (2H, J=1.5 Hz, H-5), 4.14 (m, 1H, H-3), 4.22 (m, 1H, H-4), 4.53 (t, 1H, J=2.5 Hz, H-2), 4.56 (d, 1H, J=3.5 Hz, H-OH), 5.90 (d, 1H, J=3Hz, H-1).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 27.5, 26.5 (C(CH₃)₂), 27.8 (C(CH₃)₃), 39.5 (C(CH₃)₃), 61.2 (C5), 74.5 (C3), 78.8 (C4), 85.5 (C2), 105.2 (C1); 112.5 (C(CH₃)₂), 180.0 (COO).

Qua kết quả phân tích các loại phổ chứng tỏ hợp chất (3) phù hợp với công thức:



Hình 3: Cấu tạo hóa học của hợp chất 5-O-Pivaloyl-1,2-O-isopropylidene-α-D-xylofuranose

4.2 Tổng hợp 5-O-tert-butylidimethylsilyl-1,2-O-isopropylidene-α-D-3-pentulofuranose (4)

Hòa tan PDC (2 g, 5 mmol) trong CH₂Cl₂ (15 ml) khan, khuấy thành dung dịch màu cam trong bình phản ứng, thêm từ từ 5-O-tert-butylidimethylsilyl-1,2-O-isopropylidene-α-D-xylofuranose (1.52 g, 5 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 ml) khan, Ac₂O (1.6 ml, 168 mmol), molecular sieves 3 Å (2.7 g) khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Thêm EtOAc (18 ml), khuấy đều, lọc qua celite, thu phần dung dịch hữu cơ chứa sản phẩm, sắc ký bản mỏng trong hệ dung môi (PE/EtOAc, 1:1),

R_f = 0.55. Cô quay, sắc ký cột silica gel (PE/EtOAc, 3:1). Kết tinh sản phẩm thu được là tinh thể hình kim (1.03 g, 68.2%).

Phổ IR: vân phổ do dao động hóa trị của nhóm -CO- thể hiện ở vị trí 1717 cm⁻¹.

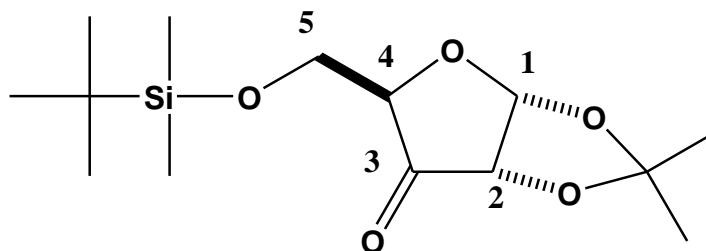
Khối phổ: mũ ion phân tử m/z (M+Na)⁺, C₁₄H₂₆O₅Si:302.

Phổ NMR cho các mũ sau:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.13 (s, 6H, (CH₃)₂Si), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50, 1.33 (2s, 6H, C(CH₃)₂), 4.12 (d, 2H, H-5), 4.32 (t, 1H, H-4), 4.51 (d, 1H, J=7 Hz, H-2), 5.90 (d, 1H, J=7 Hz, H-1).

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : -4.7, -5.1, -5.5, -5.6 (CH₃)₂Si, 19.1 C(CH₂)₃, 25.4, 25.2 C(CH₃)₃, 27.1, 26.9, 26.8, 26.2 C(CH₃)₂, 63.3, 62.3 (C5), 82.0 (C4); 85.9, 85.6 (C2), 106.1, 104.9 (C1), 112.8, 112.5 C(CH₃)₂, 198.5 (C3).

Qua kết quả phân tích các loại phổ chứng tỏ hợp chất (3) phù hợp với công thức như sau:



Hình 4: Cấu tạo hóa học của hợp chất 5-O-*tert*-butyldimethylsilyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose

4.3 Tổng hợp 5-O-Pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose (5)

Hòa tan PCC (3.23 g, 15 mmol) trong CH₂Cl₂ (25 ml) khan, dung dịch có màu cam trong bình phản ứng, thêm từ từ 5-O-Pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose (2.72 g, 10 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 ml) khan vào bình phản ứng, tiếp tục khuấy ở 0°C cho đến khi dung dịch phản ứng chuyển từ màu cam sang xanh đen. Sau đó thêm dimethyl ether (25 ml) khan vào lắc đều, để lắng gạn lấy dung dịch, thêm tiếp dimethyl ether (10 ml) khan lắc để lắng, gạn lấy dung dịch nhập với phần trên ta được pha hữu cơ chứa sản phẩm. Tiến hành lọc thô qua sắc ký cột silica gel dung môi dimethyl ether để loại muối của crôm, thu được dung dịch chứa sản phẩm, sắc ký bản mỏng trong hệ dung môi (PE/EtOAc, 1:1) R_f = 0.68, cô quay thu sản phẩm dạng thô. Sắc ký cột silica gel (PE/EtOAc, 2:1). Kết tinh thu được sản phẩm ở dạng tinh thể hình kim (2.13 g, 78,8%).

Phổ IR: vân phổ do dao động hóa trị của nhóm -COO- thể hiện ở 1727 cm⁻¹, nhóm -CO- thể hiện ở 1737 cm⁻¹.

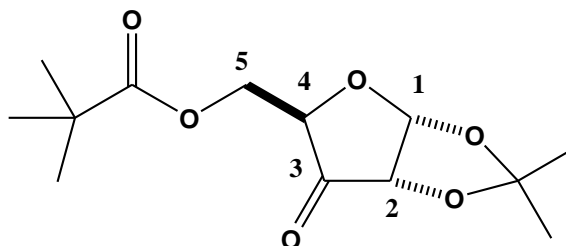
Khối phổ: mũ ion phân tử m/z (M+Na)⁺, C₁₃H₂₀O₆:270.

Phổ NMR cho các mũ sau:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.88, 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50, 1.33 (s, 6H, C(CH₃)₂), 4.05 (2H, J= 4 Hz, H-5), 4.22 (m, 1H, H-4), 4.52 (d, 1H, J=4.5 Hz, H-2), 5.92 (d, 1H, J=7.5 Hz, H-1).

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 27.3, 26.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 39.3 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 61.1 (C5), 78.8 (C4); 85.3 (C2), 105.1 (C1), 112.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 180.1 ($\text{C}=\text{O}$), 201.3 (C3).

Qua kết quả phân tích các loại phổ chứng tỏ hợp chất (2) phù hợp với công thức như sau:



Hình 5: Cấu tạo hóa học của hợp chất 5-O-pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-3-pentulofuranose

5 KẾT LUẬN

Bước đầu, chúng tôi đã tổng hợp thành công những ketone trung gian cho quá trình tổng hợp chất có khả năng kháng ung thư và vi rút HIV từ nguyên liệu đầu là D-xylose, với kết quả đạt được các chất trung gian quan trọng này sẽ góp phần vào các giai đoạn tiếp theo của toàn bộ quá trình tổng hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- A. Ane, G. Prestat, G. T.Manh, M. Thiam, S. Josse, M. Pipelier, J. Lebre-ton, J. P. Pradere and D. Dubreuil, *Pure Appl. Chem*, **2001**, 73, pp 1189–1196.
- Y.H.Chong, H. A.Choo, Y. S. Choi, R. F. Schinazi, C. K Chu, *J. Chem. Soc*, **2002**, 45, pp 4888–4898.
- E. J. Corey, C. U. Kim, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 12, pp 919– 922.
- E. J. Corey, G.Schmidt, *Tetrahedron Letters*, **1979**, 5, pp 399- 402.
- E. J. Corey, E. P. Barrette, P. A. Magriotis. *Tetrahedron Letters*, **1985**, Vol. 26, No. 48, pp 5855-5858.
- B. S. Furniss, A. J. Hannaford, W. G. Smith, A. R. Tatchell. *Vogel practice organic chemistry 5th edition*, Long man Scientific & Technical, New York, **1989**.
- J. W. Erickson, S. K.Burt, *Pharmacol Toxicol*, **1996**, 36, pp 545-571.
- E. Mottaghinejad, E. Shaafi, Z. Ghasemzadeh, *Tetrahedron Letters* , **2004**, Vol. 45, No. 50, pp 8823–8824.
- Le Thanh Phuoc. *A Thesis Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy*, the Australian National University, **2003**
- M. W. Chun, M. J. Kim, J. H. Shin. *Research Institute of Pharmaceutical Sciences*, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea, **2005**, 24, pp 975–977.
- P. V. Rompaey. *Synthesis and Biological Evaluation of Modified Adenosine and Thymidine Nucleoside Analogues*, Gent University, **2004**, pp14-16.
- T. W. Greene, G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley Interscience, **1999**, 3.