

• 研究简报 •

3'-叠氮-3'-脱氧胸苷- α -羟基膦酸酯衍生物的合成

任玉杰^{*,a} 孙笑宾^{*,a} 舒春风^a 奚才明^a 肖 强^b
刘 马^a 赵玉芬^c

(^a 华东理工大学化学与分子工程学院 上海 200237)

(^b 江西科技师范学院有机功能分子研究所 南昌 330013)

(^c 清华大学生命有机磷化学和化学生物学教育部重点实验室 北京 100084)

摘要 在碱性条件下, 抗病毒核苷衍生物 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)-5'-氢亚膦酸二酯与芳香醛加成反应得到 4 个 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷- α -羟基膦酸酯类衍生物, 通过 ³¹P NMR, ¹H NMR, ESI-MS 及元素分析对其结构进行了表征确认。

关键词 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷; 氢亚膦酸二酯; α -羟基膦酸酯; 抗病毒

Synthesis of 3'-Azido-3'-Deoxythymidine- α -Hydroxyphosphonate Derivatives

Ren, Yujie^{*,a} Sun, Xiaobin^{*,a} Shu, Chunfeng^a Xi, Caiming^a Xiao, Qiang^b
Liu, Ma^a Zhao, Yufen^c

(^a Department of Chemistry, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

(^b Institute of Organic & Functional Molecules, Jiangxi Normal College of Science and Technology, Nanchang 330013)

(^c Education Ministry Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus and Chemical Biology, Tsinghua University, Beijing 100084)

Abstract Four 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT)- α -hydroxyphosphonate derivatives were prepared by the addition of diverse aryl aldehyde to the corresponding AZT-5'-yl H-phosphonate diester in the presence of base catalyst. The structures of all products were confirmed by ³¹P NMR, ¹H NMR, ESI-MS and elemental analyses.

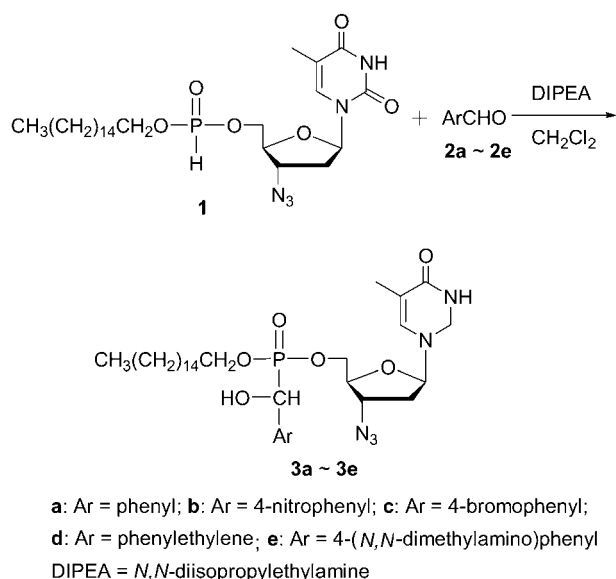
Keywords AZT; H-phosphonate diester; α -hydroxyphosphonate; anti-virus

3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)是 FDA 批准的第一个用于治疗 HIV 感染的核苷逆转录酶抑制剂(NRTIs)^[1], 它在细胞激酶的作用下依次转化为单磷酸 AZT、双磷酸 AZT、三磷酸 AZT, 然后三磷酸 AZT 嵌入到病毒 DNA 合成链中而终止病毒 DNA 的合成^[2]. 但该药存在较为明显的毒副作用, 如贫血和中性粒细胞减少等^[3]. 为了降低药物的毒副作用和提高其抗病毒活性, 药物化学家通过对 AZT 5'-位羟基进行磷酸化结构修饰而避开 AZT

在细胞体内的单磷酸化过程, 并得到了很好的结果^[4]. α -羟基膦酸酯本身是一类具有广泛生物活性的化合物^[5], 它对多种酶具有抑制作用^[6]. 而在抗病毒核苷药物分子中引入生物活性分子, 在寻找新型、高效抗病毒化学实体过程中具有重要意义^[7]. 本文将 α -羟基膦酸酯引入 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷分子中, 设计并合成了一系列 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷- α -羟基膦酸酯衍生物, 合成路线见图 1.

* E-mail: clab@ecust.edu.cn; sunxb@ecust.edu.cn

Received October 10, 2008; revised February 16, 2009; accepted April 15, 2009.

图1 AZT- α -羟基磷酸酯的合成路线Figure 1 Synthetic routes of α -hydroxyphosphonates of AZT

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

^{31}P NMR(以 85% H_3PO_4 为外标)、 ^1H NMR(以 TMS 为内标)均使用 Bruker DPX400 核磁共振仪测定, 溶剂为 CDCl_3 。ESI-MS 用 Bruker Esquire-LC 质谱仪测定。元素分析用 Vario ELIII 型号元素分析仪测定。

二氯甲烷加入无水氯化钙干燥过夜后直接使用; 苯甲醛、4-硝基苯甲醛、4-溴苯甲醛和肉桂醛等未经处理直接使用。以上试剂均为分析纯。3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)-5'-氢亚磷酸十六碳醇酯(**1**)的合成见文献[8], 呈粘稠状。*N,N*-二异丙基乙基胺(DIPEA)的合成见文献[9]。

1.2 合成

1.2.1 目标化合物 3a~3e 的合成

在装有磁力搅拌和氯化钙干燥管的 50 mL 单口圆底烧瓶中加入 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)-5'-氢亚磷酸十六碳醇酯(**1**) 111 mg (0.2 mmol)、芳香醛 **2a~2e** (0.45 mmol), 以及含 *N,N*-二异丙基乙基胺(DIPEA, 0.2 mmol/mL)的 5 mL 二氯甲烷溶液, 室温搅拌 10 min~72 h (TCL 检测反应终点)。所得混合物采用二氯甲烷/甲醇为洗脱剂, 梯度洗脱($V:V=20:0\sim20:1$), 硅胶柱层析分离, 得到白色泡沫状固体(4-硝基苯基衍生物为浅黄色), 收率 72%~91%, 在相同条件下, 化合物 **2e** 与化合物 **1** 反应 20 h 无目标产物 **3e** 生成, 实验数据见表 1。化合物 **3a~3d** 表征结果如下:

3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)-5'-十六烷基- α -羟基-(苯基)-甲基磷酸酯(**3a**): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.80 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.99~1.31 [m, 26H,

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2$], 1.43~1.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.79 (s, 3H, 5- CH_3), 1.79~1.87 (m, 1H, 3'-H), 1.90~2.25 (m, 2H, 2'-H), 3.87~3.96 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 1'-H), 4.08~4.24 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 5.04 (brs, 1H, O-H), 6.05 (s, 1H, 6-H), 7.08, 7.19 (d, $^2J_{\text{P-H}}=44$ Hz, 1H, CH-P), 7.23~7.28 (m, 3H, 3-H-Ph, 4-H-Ph), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2-H-Ph), 9.52 (s, 1H, NH); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 22.22, 22.34, 22.45, 22.68; ESI-MS m/z : 662 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$: C 59.91, H 7.87, N 10.59; found C 59.84, H 7.80, N 10.48.

3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)-5'-十六烷基- α -羟基-(4-硝基苯基)-甲基磷酸酯(**3b**): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.80 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.14~1.22 [m, 26H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2$], 1.48~1.49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.80 (s, 3H, 5- CH_3), 1.81~1.90 (m, 1H, 3'-H), 2.33~2.38 (m, 2H, 2'-H), 3.80~3.95 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 1'-H), 4.24~4.30 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 5.15 (br, 1H, O-H), 5.93 (s, 1H, 6-H), 7.11, 7.18, 7.22, 7.26 (d, $^2J_{\text{P-H}}=16, 16$ and 28 Hz, 1H, CH-P), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2-H-Ph), 8.13 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, 3-H-Ph), 9.86 (s, 1H, NH); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 19.81, 20.45, 20.84, 21.13; ESI-MS m/z : 708 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}$: C 56.09, H 7.22, N 11.90; found C 55.98, H 7.19, N 11.86.

3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)-5'-十六烷基- α -羟基-(4-溴苯基)-甲基磷酸酯(**3c**): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.81 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.15~1.23 [m, 26H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2$], 1.45~1.47 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.72~1.79 (m, 1H, 3'-H), 1.80 (s, 3H, 5- CH_3), 2.29~2.32 (m, 2H, 2'-H), 3.89~3.94 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 1'-H), 4.17~4.26 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 5.15 (br, 1H, O-H), 6.00 (s, 1H, 6-H), 7.10, 7.19, 7.21, 7.24 (d, $^2J_{\text{P-H}}=12, 8$ and 36 Hz, 1H, CH-P), 7.29 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, 2-H-Ph), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 3-H-Ph), 9.34 (s, 1H, NH); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.34, 21.49, 21.73, 21.95; ESI-MS m/z : 741 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{BrN}_5\text{O}_7\text{P}$: C 53.51, H 6.89, N 9.46; found C 53.44, H 6.80, N 9.40.

3'-叠氮-3'-脱氧胸苷(AZT)-5'-十六烷基- α -羟基-(苯乙烯基)-甲基磷酸酯(**3d**): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.81 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.14~1.24 [m, 26H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2$], 1.60 (s, 3H, 5- CH_3), 1.62~1.78 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.83~1.84 (m, 1H, 3'-H), 2.23~2.31 (m, 2H, 2'-H), 3.96~4.00 (m, 1H, 1'-H), 4.06~4.09 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.24~4.34 (m, 3H, 4'-H, 5'-H), 4.66 (br, 1H, O-H), 6.05 (s, 1H, 6-H), 6.23~6.24 (m, 1H, Ph-CH=CH), 6.71 (d, $J=14.2$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 7.19, 7.21, 7.23, 7.24 (d, $^2J_{\text{P-H}}=4, 8$ and 8 Hz, 1H, CH-P), 7.26~7.34 (m, 5H, PhH), 8.81 (s, 1H, NH); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 100 MHz)

δ : 22.12, 22.45, 22.54, 22.68; ESI-MS m/z : 688 ($M+H$)⁺. Anal. calcd for $C_{35}H_{54}N_5O_7P$: C 61.14, H 7.86, N 10.19; found C 61.07, H 7.81, N 10.11.

2 结果与讨论

2.1 合成方法

在碱性条件下, 将氢亚磷酸二酯与醛发生加成反应得到 α -羟基磷酸酯(表 1). 但这通常需要较高的反应温度, 大量的碱和较长的反应时间, 同时由于副反应多而导致收率低^[10]. 选择 N,N -二异丙基乙基胺(DIPEA)和三乙胺(TEA)两种碱进行对比实验, 结果见表 2. 发现在 N,N -二异丙基乙基胺(DIPEA)条件下, 氢亚磷酸二酯与醛的加成反应可以在室温条件下进行, 具有副反应少, 收率高等优点; 而在相同条件下, 以三乙胺(TEA)做为碱时, 只有 4-硝基苯甲醛与 4-溴苯甲醛与化合物发生了反应且产率相当, 其它两种醛则没有发生反应. 这是因为 TEA 氮原子上孤对电子的亲核活性比 DIPEA 中氮原子上孤对电子的亲核活性弱, 因此与亲电活性较弱的羰基碳原子不发生反应.

表 1 化合物 3a~3e 的实验数据

Table 1 Experimental data of compounds 3a~3e

Compd.	Ar	Formula	Color	Yield/%	r.t.
3a	Ph	$C_{33}H_{52}N_5O_7P$	白色	91	19 h
3b	4-NO ₂ Ph	$C_{33}H_{51}N_6O_9P$	浅黄色	88	10 min
3c	4-BrPh	$C_{33}H_{51}BrN_5O_7P$	白色	72	40 min
3d	Ph-CH=CH	$C_{35}H_{54}N_5O_7P$	白色	87	96 h
3e	4-(CH ₃) ₂ NPh	—	—	—	20 h

表 2 碱对反应的影响

Table 2 The influence of reaction by bases

碱	醛			
	苯甲醛/%	4-硝基苯甲醛/%	4-溴苯甲醛/%	肉桂醛/%
DIPEA	90.6	88.4	72.3	87.3
TEA	—	87.9	72.6	—

在目标化合物的合成中, 我们发现以磷原子为亲核反应中心的有机磷化合物亲核试剂与醛反应, 反应活性主要取决于醛分子中羰基碳原子的亲电性, 也就是说羰基碳原子的亲电性越强, 反应越容易进行, 反之亦然. 从表 1 中的反应时间可以看出芳香醛的反应活性次序为: 4-硝基苯甲醛>4-溴苯甲醛>苯甲醛>肉桂醛. 4-硝基苯甲醛由于对位强吸电子基团硝基的存在而增强了羰基碳原子的亲电性, 因而反应最快. 同理, 溴取代基的吸电子能力小于硝基, 因而 4-溴苯甲醛的反应活性比 4-硝基苯甲醛低. 而肉桂醛由于苯乙烯基团与羰基的共

轭作用, 进一步降低了羰基碳原子的亲电性, 从而使反应更难发生. 同时实验发现, 苯环上具有给电子取代基团的芳香醛, 比如 4-(N,N -二甲基氨基)苯甲醛, 则不能发生反应.

2.2 波谱特征

在 ^{31}P NMR 谱中, 目标化合物 3 一般表现为一组四重峰, 化学位移大约在 δ 22 左右, 这是由于化合物 1 中存在三个手性中心(2*S*, 3*S* 和 5*R*), 本身为两个非对映异构体, 它与芳香醛反应后, 得到的化合物 3 中又产生了两个新手性中心. 所以化合物 3 中存在四个非对映异构体, 故化合物 3 在 ^{31}P NMR 谱中表现为四重峰. 在目标化合物 1 的 1H NMR 谱中, 苯环上的氢的化学位移在 δ 7~8 之间, 与磷直接相连碳上的氢与磷偶合裂分为多组单重峰, 其 $^2J_{P-H}=4\sim44$ Hz. α -羟基中氢的 δ : ≈ 5 , 在谱图中表现为一个宽峰.

References

- De Clercq, E. *Hum. Retroviruses* **1992**, 8, 119.
- Wu, Y.-W.; Jiang, Y.-Y.; Fu, H.; Yang, J.; Zhao, Y.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23(10), 1091 (in Chinese). (吴耀文, 蒋宇扬, 付华, 杨杰, 赵玉芬, 有机化学, **2003**, 23(10), 1091.)
- (a) Moore, K. H.; Raasch, R. H.; Brouwer, K. L.; Opheim, K.; Cheeseman, S. H.; Eyster, E.; Lemon, S. M.; Horst, C. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39(12), 2732.
(b) Shafer, R. W.; Winters, M. A.; Palmer, S.; Merigan, T. C. *Ann. Intern. Med.* **1998**, 128(11), 906.
(c) Vigouroux, C.; Gharakhanian, S.; Salhi, Y. *Diabetes Metab.* **1999**, 25(5), 383.
- (a) Li, P.; Shaw, B. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70(6), 2171.
(b) Liang, Y.; Narayanasamy, J.; Schinazi, R. F.; Chung, K. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14(7), 2178.
(c) Cahard, D.; McGuigan, C.; Balzarini, J. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2004**, 4(4), 371.
- Kafarski, P.; Lejczak, B.; Tyka, R.; Koba, L.; Pliszcak, E.; Wiczorek, P. *J. Plant Growth Regul.* **1995**, 14(4), 199.
- Skropeta, D.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14(2), 265.
- (a) Meier, C.; Habel, L.; Laux, W.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Carb. Nucleos. Nucl.* **1995**, 14, 759.
(b) Shi, D.-Q.; Wei, J.; Tan, X.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25(12), 1602 (in Chinese). (石德清, 魏佳, 谭效松, 有机化学, **2005**, 25(12), 1602.)
- Xi, C.-M.; Sun, X.-B.; Xiao, Q.; Shi, X.-X.; Ren, Y.-J.; Gui, B.; Zhao, Y.-F. *Acta Chim. Sinica* **2007**, 65(7), 631 (in Chinese). (奚才明, 孙笑宾, 肖强, 桂斌, 任玉杰, 施小新, 赵玉芬, 化学学报, **2007**, 65(7), 631.)
- Ding, Y.-Y.; Chen, X.-F.; Chen, X.-Z. *Fine Chem.* **2003**, 20, 60. (丁园园, 陈新发, 陈新志, 精细化工, **2003**, 20, 60.)
- Meier, C.; Habel, L. W.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Liebig's Ann.* **1995**, 2195.