聚乙二醇酸性双子离子液体催化 6-氨基取代嘌呤衍生物的合成及其抑菌活性

陆鸿飞* 孙垒垒 武鼎铭 高玉华 石亚丽 薛 芹

(江苏科技大学生物与化学工程学院 镇江 212003)

摘要 以 4,6-二氯-5-氨基嘧啶为起始原料, 利用聚乙二醇酸性双子离子液体(PEG₁₀₀₀-DAIL)为催化剂, 通过 3 步反应合成了一系列 6-氨基取代嘌呤衍生物并测试了其抑菌活性. 与现有方法相比, 该方法反应时间短且收率高, 并能避免闭环过程中嘌呤 6 位氯的水解, 目标化合物分离简单且离子液体易回收利用.

关键词 嘌呤衍生物; 嘧啶; 聚乙二醇酸性双子离子液体; *N*-烷基化反应

Synthesis of 6-Amino-purine Derivatives Catalyzed by Polyethylene Glycol₁₀₀₀-Dicationic Acidic Ionic Liquid

Lu, Hongfei* Sun, Leilei Wu, Dingming Gao, Yuhua Shi, Yali Xue, Qin

(School of Biological and Chemical Engineering, Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212003)

Abstract A series of 6-amino-purine derivatives were synthesized from 4,6-dichloro-5-pyrimidine via three step reactions: *N*-alkylation, cyclization and *N*-alkylation of purine. All the reactions were catalyzed by the polyethylene glycol₁₀₀₀-dicationic acidic ionic liquid (PEG₁₀₀₀-DAIL). Compared to other synthetic methods, this method not only enhanced the yield, but also avoided the hydrolysis of the chloride to the hydroxyl group during the cyclization. The product can be isolated easily and the catalytic system can be recycled and reused for subsequent reactions.

Keywords purine derivatives; pyrimidine; polyethylene glycol₁₀₀₀-dicationic acidic ionic liquid; *N*-alkylation

嘌呤衍生物具有良好的生物医学活性, 是一类很重要的抗病毒药物中间体. 嘌呤环是多种类型生物活性化合物的关键结构, 如 CDK 抑制剂^[1]、微管组装抑制剂^[2]和 Hsp90 抑制剂^[3]等都具有嘌呤环结构. 因此, 制备具有多取代基团的嘌呤衍生物具有重要的意义.

嘌呤衍生物的合成方法报道有很多, 反应采用的催化剂也有很多, 已报道的有 Pd(Ph₃P)₄^[4], 无机酸^[5], 三乙胺^[6], (Ph₃)₂PdCl₂ 或 [(2-furyl)₃P]₄Pd 等金属有机化合物^[7], 氯化甲基三乙胺/POCl₃^[8], 碳酸钾^[9], Cs₂CO₃^[10], PPA/POCl₃^[11]等. 但这些方法都存在一定的缺点, 如反应时间长、目标化合物收率低、催化剂毒性大及反应后处理麻烦等. 离子液体具有较好的热稳定性、蒸汽压低、对有机和无机化合物具有良好的溶解性及易于产物分离回收等优点被广泛应用于各类有机合成反应^[12]. 聚乙二醇酸性双子离子液体(PEG₁₀₀₀-DAIL)不仅能和甲

苯/二甲苯形成温控体系使得产品易于分离, 而且作为催化剂具有优良的催化性能, 并能有效回收, 多次重复使用后还能有效保持催化活性, 损失量小, 实现了均相催化和非均相催化优点的有效结合.

本文主要采用聚乙二醇酸性双子离子液体(PEG₁₀₀₀-DAIL)作为反应的催化剂, 以 4,6-二氯-5-氨基嘧啶为原料反应合成一系列 6-氨基取代嘌呤衍生物(Scheme 1). 实验同时测试了所得嘌呤化合物对金黄色葡萄球菌(*S. Aureus*)、大肠杆菌(*E. Coli*)、白色念珠菌(*C. Albicans*)的抑菌活性.

1 结果与讨论

1.1 催化剂的选择及用量对合成 4,5-二氨基-6-氯嘧啶化合物的影响

对 4,6-二氯-5-氨基嘧啶进行 4 位 *N*-烷基化反应时,

* E-mail: zjluf1979@hotmail.com

Received December 30, 2011; revised May 29, 2012; published online June 12, 2012.

Project supported by the Technological Innovation to Science and Technology Enterprises in Jiangsu Province (No. BC2011451).

江苏省科技型企业技术创新资金(No. BC2011451)资助项目.

Scheme 1

理论上讲, 酸和碱都可以作为反应的催化剂, 但是由于催化机理及加入催化剂量的不同, 会对结果产生很大影响. 如果加入的酸过多, 在对嘧啶上的氨基进行质子化使得其 4 位氯更易离去的同时, 也能够将原料胺基化合物质子化, 降低其亲核性, 使反应效率降低; 如果加入的碱过多, 不仅能够夺走原料胺基化合物的质子, 同时也会夺走嘧啶上氨基的质子, 增大嘧啶环的电子云密度, 使其 4 位氯原子难离去. 因此反应过程中必须严格控制催化剂的用量, 使反应向最优化的方向进行.

以 4,6-二氯-5-氨基嘧啶与对氯苯胺的反应为例, 确定 $n(4,6\text{-二氯-5-氨基嘧啶}):n(\text{对氯苯胺})=1:1.2$ 不变, 加入不同的催化剂(PEG₁₀₀₀-DAIL、浓 HCl 和 Et₃N)并改变其用量, 乙醇溶剂回流反应 6 h, 其它条件同合成操作, 考察不同催化剂及其用量对目标化合物收率的影响, 结果见表 1.

从表 1 中数据可见, 当反应体系中无催化剂时, 反应不能够进行. 对于 3 种不同的催化剂, 当加入的量不同时, 其催化效果相差很大, 并且在一定范围内 (Dose < 5.0 mL), 随着催化剂用量的增加, 目标化合物收率随之增加; 当用量为 7.0 mL 时, 则目标化合物收率减少. 其中 PEG₁₀₀₀-DAIL 的催化效果最好, 在加入 5.0 mL PEG₁₀₀₀-DAIL 时, 化合物 **2.3** 的收率为 89%; 而用浓 HCl 和 Et₃N 时, 目标化合物最高收率分别为 79% 和 63%. 另外, 使用 PEG₁₀₀₀-DAIL 做此反应的催化剂, 在取得最好催化效果的同时, 也能够有效的对其进行回收再利用, 不仅无污染, 而且节省资源. 因此, 确定使用 PEG₁₀₀₀-DAIL 催化 4,6-二氯-5-氨基嘧啶的 4 位 *N*-烷基化反应, 且其用量以 5.0 mL 为宜.

表 1 不同催化剂及其用量对反应的影响

Table 1 Effect of different catalyst and its dose on the reaction

Entry	Catalyst	Dose/mL	Yield of 2.3 /%
1		0	0
2	PEG ₁₀₀₀ -DAIL (6 mol/L)	1.0	49
3		3.0	61
4		5.0	89
5		7.0	72
6	浓 HCl (36%~38%)	0	0
7		1.0	47
8		3.0	65
9		5.0	79
10		7.0	68
11	Et ₃ N	0	0
12		1.0	32
13		3.0	47
14		5.0	63
15		7.0	55

1.2 催化剂的选择及用量对合成 6-氯-8,9-二取代嘌呤化合物的影响

由 4,5-二氨基-6-氯嘧啶化合物合成 6-氯-8,9-二取代嘌呤化合物时, 催化剂的选择是反应的关键, 反应过程中处理不慎有可能导致嘌呤 6 位的氯水解而生成 6-羟基嘌呤化合物. 另外, 嘧啶环上氨基与羧酸缩合, 酸性体系下, 羧酸羰基质子化后, 羰基碳原子呈电正性, 氨基作为亲核基团进攻羰基. 但是如果酸过多, 同样会质子化胺, 降低其亲核能力, 因此, 催化剂用量对本实验也有很大影响.

以 4-对氯苯基氨基-5-氨基-6-氯嘧啶(**2.3**)与乙酸反应生成 6-氯-8-甲基-9-苯基嘌呤(**3.3**)为例, 确定 $n(\mathbf{2.3}):n(\text{乙酸})=1:3$ 不变, 加入不同的催化剂(PEG₁₀₀₀-DAIL 和 PPA/POCl₃, 其中 PPA 和 POCl₃ 的体积相等), 溶剂二甲苯 30.0 mL, 回流温度下搅拌反应 4 h, 其它条件同合成操作, 考察不同催化剂及其用量对目标化合物收率的影响, 结果列表 2.

表 2 不同催化剂及其用量对反应的影响

Table 2 Effect of different catalyst and its dose on the reaction

Entry	Catalyst	Dose/mL	Yield of 3.3 /%
1	PEG ₁₀₀₀ -DAIL (6 mol/L)	1.0	46
2		3.0	61
3		5.0	73
4		7.0	85
5		9.0	71
6	PPA/POCl ₃	1.0	12
7		3.0	19
8		5.0	26
9		7.0	34
10		9.0	25

从表 2 中数据得知, PEG₁₀₀₀-DAIL 和 PPA/POCl₃ 两种催化剂都能够催化合成 6-氯-8,9-二取代嘌呤化合物, 但是两者效果却差别很大. 当使用 PEG₁₀₀₀-DAIL 催化反应时, 随着其用量的增多目标化合物的收率也随之提高, 且当其用量为 7.0 mL 时, 化合物 3.3 的收率达到最大值 85%; 而使用 PPA/POCl₃ 作催化剂时, 其收率最高仅为 34%. 可能的主要原因分析为: 在使用 PPA/POCl₃ 作催化剂时, 反应体系中会出现大量粘稠物并附于反应瓶底和瓶壁上, 造成非均相反应使得反应效率降低, 另外在后处理的过程中需要将溶剂和 POCl₃ 等减压蒸掉, 待完全冷却后再加入冰水混合物搅拌(此过程放热, 且反应瓶底的粘稠物难搅拌), 容易导致嘌呤 6 位的氯水解成羟基, 而使用 PEG₁₀₀₀-DAIL 催化反应时则可避免此过程, 故选用 PEG₁₀₀₀-DAIL 作反应的催化剂.

1.3 催化剂用量对合成 6-氨基取代嘌呤化合物的影响

以 6-氯-8-甲基-9-苯基嘌呤为底物进行 *N*-烷基化反应为例, 选择 4 种不同的胺类化合物(正丁胺、苯胺、苄胺和对甲氧基苯胺), 以乙醇为溶剂, 原料配比、反应温度和反应时间都不变, 按照合成操作进行, 仅改变 PEG₁₀₀₀-DAIL 的量, 以目标化合物的收率为考察标准, 考察催化剂用量对反应的影响, 结果见表 3.

表 3 催化剂用量对反应的影响
Table 3 Effect of the dose of catalyst on the reaction

Entry	Dose/mL	Yield/%			
		4.1	4.2	4.3	4.4
1	0	0	0	0	0
2	1.0	58	49	52	37
3	2.0	73	66	70	59
4	3.0	91	85	88	87
5	4.0	84	70	63	65

由表 3 中的数据可知, 当反应体系中无催化剂时, 在恒定的反应时间内反应很难进行, 而当加入的催化剂逐渐增加时, 在一定范围内(加入的体积小于 3.0 mL), 目标化合物的收率是随之增加的, 但是当加入的催化剂体积为 4 mL 时, 目标化合物收率降低. 如化合物 6-丁基氨基-8-甲基-9-苯基嘌呤(4.1)的合成, 当催化剂 PEG₁₀₀₀-DAIL 的量由 1.0 mL 增加到 3.0 mL 时, 其收率由 58% 增加到 91%, 而当催化剂 PEG₁₀₀₀-DAIL 的量为 4.0 mL 时, 其收率降为 84%, 故选择催化剂量 3.0 mL 为宜.

1.4 不同温度下 PEG₁₀₀₀-DAIL 在二甲苯中的流失量

离子液体在使用过程中流失量的多少是检测该离子液体能否很好循环使用的一个重要指标. 实验所用离子液体是一类具有“温控两相”性质的功能化离子液体, 能够实现“高温均相反应, 低温两相分离”的绿色催化

反应-分离耦合体系, 因此在温度降低后随离子液体黏度增加和有机溶剂的互溶能力下降而使两者分层. 由于 PEG₁₀₀₀-DAIL 在高温下较易与二甲苯形成均相, 因此我们考察了在不同温度下离子液体循环使用 5 次后在二甲苯中的流失量. 当反应完毕后降低温度为 0 °C 时, 分离后得到离子液体的损失量为 1.52%; 当反应完毕后降低温度为 25 °C 时, 分离后得到离子液体的损失量为 4.88%; 当反应完毕后降低温度为 50 °C 时, 分离后得到离子液体的损失量为 9.57%. 另外, 每次回收离子液体后, 用于下一次循环相同的反应时, 得到的目标化合物收率误差在 2.0% 之内, 即催化剂性能保持稳定.

1.5 目标化合物的抑菌活性

由表 4 可知, 6-胺基取代嘌呤衍生物都具有良好的抑菌活性, 其中化合物 4.25, 4.27, 4.28, 4.29, 4.30, 4.31 对金黄色葡萄球菌有良好的抑菌效果; 化合物 4.3, 4.7, 4.18, 4.25, 4.27, 4.28, 4.29, 4.34, 4.35 对大肠杆菌有良好的抑菌效果; 化合物 4.13, 4.15, 4.23, 4.25, 4.26, 4.27, 4.28, 4.29, 4.31, 4.32 对白色念珠菌有良好的抑菌效果. 从化合物结构中还可以发现, 拥有三氟甲基的化合物活性整体要好于含有甲基的化合物, 说明三氟甲基是一个良好的活性基团. 以上研究结果对于设计合成新的全取代嘌呤类化合物以及进行构效关系的研究, 有一定的参考价值.

2 结论

本文主要通过以 4,6-二氯-5-氨基嘧啶为起始原料, 经过嘧啶 4 位的 *N*-烷基化反应、缩合反应和嘌呤 6 位的 *N*-烷基化反应合成一系列 6,8,9-三取代嘌呤衍生物. 通过质谱、核磁共振谱、元素分析验证了所有化合物的结构, 并用纸片扩散法测定目标化合物的抑菌活性. 三步合成反应均以 PEG₁₀₀₀-DAIL 为催化剂进行, 反应时间短, 目标化合物收率高, 后处理简单, 而且能够对催化剂进行有效的回收再利用, 为构建嘌呤衍生物库提供了一个很好的合成策略.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Yansco 显微熔点仪(天津市分析仪器厂, 型号 RY-51), 温度计未校正; 紫外分析仪(上海顾村光电仪器厂, 型号 ZF-I); 磁力加热搅拌器(金坛市医疗仪器厂, 型号 DF-101B); 旋转蒸发仪(上海沪西分析仪器厂, 型号 RE52-3) Bruker-Avance DPX 400 MHz 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司, 内标 TMS, 溶剂 DMSO-*d*₆); PE-2400 型元素自动分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司); 6110 型质谱仪(美国 Agilent 公司). 聚乙二醇酸性双

表4 化合物的抑菌活性
Table 4 Antibacterial activity of compounds

Compd.	Inhibition zone/mm			Compd.	Inhibition zone/mm		
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
Blank	6	6	6	4.18	7	9	7
4.1	7	7	6	4.19	6	7	7
4.2	7	7	8	4.20	6	8	7
4.3	8	9	7	4.21	8	8	7
4.4	7	8	7	4.22	8	8	8
4.5	7	7	8	4.23	8	8	9
4.6	7	6	7	4.24	8	8	7
4.7	7	9	6	4.25	9	9	9
4.8	7	7	6	4.26	7	7	9
4.9	8	7	7	4.27	9	9	9
4.10	7	7	8	4.28	9	9	9
4.11	6	8	7	4.29	9	9	9
4.12	6	7	6	4.30	9	7	8
4.13	7	7	9	4.31	9	8	9
4.14	8	7	7	4.32	7	8	9
4.15	7	8	9	4.33	8	8	7
4.16	6	6	7	4.34	8	9	8
4.17	6	6	8	4.35	8	9	8

离子液体(PEG₁₀₀₀-DAIL)按文献[13]的方法自制,其结构已经过核磁确认,其物质的量浓度为 6.0 mol/L. 其它试剂均为分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 4,5-二氨基-6-氯嘧啶化合物的合成

将 4,6-二氯-5-氨基嘧啶(1.63 g, 10.0 mmol), 相应的脂肪胺或芳香胺(12.0 mmol), PEG₁₀₀₀-DAIL (5.0 mL)和乙醇(30.0 mL)加入反应瓶中,在氮气保护下回流搅拌反应 6 h, TLC [*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)]=1:1]跟踪反应至原料点消失,反应结束. 减压蒸去溶剂乙醇,冷却后向浓缩体系中加入 15 mL 去离子水搅拌 15 min,然后再向其中加入 30.0 mL 乙酸乙酯,45 °C 下热萃取两次,合并有机相,并用 5.0 g 无水硫酸钠干燥. 浓缩掉乙酸乙酯后得到 4,5-二氨基-6-氯嘧啶化合物的粗品,用 5.0 mL 的乙醇重结晶得到纯品,所得的化合物置于真空干燥箱中烘干. 萃取后的水相在 55 °C 下减压蒸掉水分回收酸性离子液体 PEG₁₀₀₀-DAIL. 所得化合物表征如下.

4-苯基氨基-5-氨基-6-氯嘧啶(2.1): 白色固体,产率 91%. m.p. 178~179 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.46 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.02~7.71 (m, 5H), 8.61 (s, 1H); MS (ESI) *m/z*: 221.7 (M+H⁺). Anal. calcd for C₁₀H₉ClN₄: C 54.35, H 4.05, N 25.45; found C 54.43, H 4.11, N 25.39.

4-苄基氨基-5-氨基-6-氯嘧啶(2.2): 白色固体,产率 93%. m.p. 168~169 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 5.10 (s, 2H), 4.63 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H),

7.25~7.33 (m, 4H), 7.74 (s, 1H); MS (ESI) *m/z*: 235.7 (M+H⁺). Anal. calcd for C₁₁H₁₁ClN₄: C 56.42, H 4.64, N 23.94; found C 56.30, H 4.72, N 23.87

4-对氯苯基氨基-5-氨基-6-氯嘧啶(2.3): 白色固体,产率 89%. m.p. 202~203 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 6.64 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.37~7.89 (m, 5H), 9.05 (s, 1H); MS (ESI) *m/z*: 255.1 (M+H⁺). Anal. calcd for C₁₀H₈Cl₂N₄: C 46.97, H 3.25, N 21.83; found C 47.08, H 3.16, N 21.96.

4-对甲氧基苯基氨基-5-氨基-6-氯嘧啶(2.4): 白色固体,产率 90%. m.p. 207~208 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.74 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 6.91~7.56 (m, 4H), 8.49 (s, 1H); MS (ESI) *m/z*: 251.7 (M+H⁺). Anal. calcd for C₁₁H₁₁ClN₄O: C 52.62, H 4.56, N 22.27; found C 52.70, H 4.42, N 22.35.

3.2.2 6-氯-8,9-二取代嘌呤化合物的合成

将 4,5-二氨基-6-氯嘧啶化合物(5.0 mmol), 乙酸或三氟乙酸(15.0 mmol), PEG₁₀₀₀-DAIL (7.0 mL)和二甲苯(30.0 mL)加入反应瓶中,回流温度下搅拌反应 4 h, TLC [*V*(乙酸乙酯):*V*(甲醇)]=1:1]跟踪反应至原料点消失,反应结束. 待反应体系完全冷却后分出二甲苯层,离子液体层用 20.0 mL 乙酸乙酯加热 55 °C 热萃取两次(离子液体回收),合并乙酸乙酯和二甲苯,减压蒸去溶剂得到粘稠液体,加入 10.0 mL 的石油醚于冰水浴下搅拌 2 h,得到 6-氯-8,9-二取代嘌呤化合物的粗品,然后用 5.0 mL 乙醇重结晶得到纯品,所得的化合物置于真空干燥

箱中烘干。化合物表征如下。

6-氯-8-甲基-9-苄基嘌呤(3.1): 白色固体, 产率 87%. m.p. 164~165 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.52 (s, 3H), 7.620~7.62 (m, 5H), 8.67 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 245.7 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4$: C 58.82, H 3.65, N 22.99; found C 58.91, H 3.71, N 22.90.

6-氯-8-甲基-9-苄基嘌呤(3.2): 白色固体, 产率 87%. m.p. 126~127 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.59 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 7.23~7.36 (m, 5H), 8.73 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 259.7 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$: C 60.26, H 4.43, N 21.51; found C 60.35, H 4.29, N 21.66.

6-氯-8-甲基-9-对氯苄基嘌呤(3.3): 白色固体, 产率 85%. m.p. 209~211 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.53 (s, 3H), 7.67~7.75 (m, 4H), 8.68 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 280.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$: C 51.55, H 2.97, N 20.21; found C 51.64, H 2.89, N 20.07.

6-氯-8-甲基-9-对甲氧苄基嘌呤(3.4): 白色固体, 产率 88%. m.p. 219~221 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.51 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.16~7.53 (m, 4H), 8.62 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 275.7 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$: C 58.99, H 4.15, N 21.82; found C 58.84, H 4.04, N 21.91.

6-氯-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤(3.5): 白色固体, 产率 81%. m.p. 91~92 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.54~7.62 (m, 5H), 8.12 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 299.7 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{ClF}_3\text{N}_4$: C 48.31, H 1.95, N 18.61; found C 48.26, H 2.03, N 18.76.

6-氯-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤(3.6): 白色固体, 产率 89%. m.p. 87~88 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.63 (s, 2H), 7.14~7.33 (m, 5H), 9.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 313.7 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_4$: C 49.85, H 2.65, N 18.04; found C 49.94, H 2.58, N 17.92.

6-氯-8-三氟甲基-9-对氯苄基嘌呤(3.7): 白色固体, 产率 84%. m.p. 100~101 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.62~8.16 (m, 4H), 8.92 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 333.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$: C 43.36, H 1.57, N 16.71; found C 43.27, H 1.51, N 16.82.

3.2.3 6-氨基取代嘌呤化合物的合成

氮气保护下, 将 6-氯嘌呤衍生物(1.0 mmol), 相应的脂肪胺或芳香胺(1.2 mmol), PEG₁₀₀₀-DAIL (3.0 mL)和乙醇(25.0 mL)加入反应瓶中, 回流搅拌反应 6 h, TLC [V (乙酸乙酯): V (石油醚) = 1 : 2]跟踪反应至原料点消失, 反应结束。减压蒸去溶剂乙醇, 待完全冷却后向浓缩体系中加入 15.0 mL 去离子水搅拌 30 min, 过滤析出

的固体得到目标化合物的粗品, 然后用 5.0 mL 甲醇重结晶得到纯品, 所得的化合物置于真空干燥箱中烘干。滤液于 55 °C 下减压蒸掉水分回收酸性离子液体 PEG₁₀₀₀-DAIL。所得化合物表征如下。

6-丁基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.1): 白色固体, 产率 91%. m.p. 130~131 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.92 (t, J =6.0 Hz, 3H), 1.32~1.8 (m, 2H), 1.57~1.61 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.46~3.48 (m, 2H), 7.51~7.62 (m, 5H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 281.7 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5$: C 68.15, H 6.76, N 23.78; found C 68.30, H 6.81, N 24.89.

6-苄基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.2): 白色固体, 产率 85%. m.p. 111~112 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 7.01~8.00 (m, 10H), 8.31 (s, 1H), 9.89 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 301.6 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5$: C 71.88, H 5.11, N 23.33; found C 71.74, H 5.02, N 23.24.

6-苄基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.3): 白色固体, 产率 88%. m.p. 118~119 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.22~7.62 (m, 10H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 315.6 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5$: C 72.25, H 5.48, N 22.09; found C 72.36, H 5.43, N 22.21.

6-对甲氧苄基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.4): 白色固体, 产率 87%. m.p. 130~131 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.91~7.84 (m, 9H), 8.24 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 332.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: C 68.72, H 5.11, N 21.18; found C 68.87, H 5.17, N 21.13.

6-哌啶基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.5): 白色固体, 产率 92%. m.p. 119~120 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.60 (s, 4H), 1.69 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 4.22 (s, 4H), 7.49~7.62 (m, 5H), 8.11 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 294.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5$: C 69.72, H 6.46, N 23.73; found C 69.60, H 6.53, N 23.87.

6-丁基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.6): 白色固体, 产率 92%. m.p. 77~78 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.90 (t, J =8.0 Hz, 3H), 1.31~1.36 (m, 2H), 1.53~1.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.18~7.35 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 296.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5$: C 69.00, H 7.22, N 23.55; found C 69.13, H 7.17, N 23.71.

6-苄基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.7): 白色固体, 产率 82%. m.p. 99~101 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.02~7.96 (m, 10H), 8.39 (s,

1H), 9.89 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 316.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{19}H_{17}N_5$: C 72.12, H 5.36, N 22.39; found C 72.36, H 5.43, N 22.21.

6-苄基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.8): 白色固体, 产率 88%. m.p. 127~129 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.20~7.36 (m, 10H), 8.18 (s, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 330.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{20}H_{19}N_5$: C 72.76, H 5.89, N 21.34; found C 72.93, H 5.81, N 21.26.

6-对甲氧基苯基氨基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.9): 白色固体, 产率 84%. m.p. 132~134 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.90~7.82 (m, 9H), 8.32 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 346.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{20}H_{19}N_5O$: C 69.71, H 5.49, N 20.13; found C 69.55, H 5.54, N 20.28.

6-哌啶基-8-甲基-9-苄基嘌呤(4.10): 白色固体, 产率 89%. m.p. 102~104 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.58 (s, 4H), 1.67 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.18~7.35 (m, 5H), 8.19 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 307.0 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{18}H_{21}N_5$: C 70.17, H 6.76, N 22.59; found C 70.33, H 6.89, N 22.78.

6-丁基氨基-8-甲基-9-对氯苯基嘌呤(4.11): 白色固体, 产率 90%. m.p. 104~105 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.91 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 1.32~1.37 (m, 2H), 1.57~1.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 7.57~7.68 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 316.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{16}H_{18}N_5Cl$: C 60.72, H 5.78, N 22.31; found C 60.85, H 5.74, N 22.18.

6-苄基氨基-8-甲基-9-对氯苯基嘌呤(4.12): 白色固体, 产率 82%. m.p. 202~203 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 7.02~7.99 (m, 9H), 8.32 (s, 1H), 9.91 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 336.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{18}H_{14}N_5Cl$: C 64.17, H 4.31, N 20.87; found C 64.38, H 4.20, N 20.86.

6-苄基氨基-8-甲基-9-对氯苯基嘌呤(4.13): 白色固体, 产率 87%. m.p. 166~167 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.21~7.68 (m, 9H), 8.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 350.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{19}H_{16}N_5Cl$: C 65.13, H 4.53, N 20.25; found C 65.24, H 4.61, N 20.02.

6-对甲氧基苯基氨基-8-甲基-9-对氯苯基嘌呤(4.14): 白色固体, 产率 79%. m.p. 156~157 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.91~7.83 (m, 8H), 8.25 (s, 1H), 9.76 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 366.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{19}H_{16}N_5ClO$: C 62.24, H

4.49, N 19.25; found C 62.38, H 4.41, N 19.14.

6-哌啶基-8-甲基-9-对氯苯基嘌呤(4.15): 白色固体, 产率 88%. m.p. 151~152 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.60 (s, 4H), 1.69 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 4.21 (s, 4H), 7.56~7.68 (m, 4H), 8.12 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 327.2 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{17}H_{18}N_5Cl$: C 62.13, H 5.61, N 21.28; found C 62.29, H 5.53, N 21.36.

6-丁基氨基-8-甲基-9-对甲氧基苯基嘌呤(4.16): 白色固体, 产率 93%. m.p. 78~79 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.91 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 1.32~1.37 (m, 2H), 1.57~1.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.48~3.51 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.11~7.43 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.08 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 311.7 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{17}H_{21}N_5O$: C 65.32, H 6.87, N 22.57; found C 65.57, H 6.80, N 22.49.

6-苄基氨基-8-甲基-9-对甲氧基苯基嘌呤(4.17): 白色固体, 产率 81%. m.p. 158~160 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.47 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.03~7.98 (m, 9H), 8.31 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 332.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{19}H_{17}N_5O$: C 68.71, H 5.12, N 21.26; found C 68.87, H 5.17, N 21.13.

6-苄基氨基-8-甲基-9-对甲氧基苯基嘌呤(4.18): 白色固体, 产率 86%. m.p. 150~161 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.39 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.12~7.44 (m, 9H), 8.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 346.2 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{20}H_{19}N_5O$: C 69.35, H 5.42, N 20.37; found C 69.55, H 5.54, N 20.28.

6-对甲氧基苯基氨基-8-甲基-9-对甲氧基苯基嘌呤(4.19): 白色固体, 产率 82%. m.p. 109~110 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.91~7.84 (m, 8H), 8.23 (s, 1H), 9.71 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 362.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{20}H_{19}N_5O_2$: C 66.35, H 5.35, N 19.52; found C 66.47, H 5.30, N 19.38.

6-哌啶基-8-甲基-9-对甲氧基苯基嘌呤(4.20): 白色固体, 产率 89%. m.p. 99~101 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.60 (s, 4H), 1.69 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.21 (s, 4H), 7.11~7.42 (m, 4H), 8.10 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 324.1 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{18}H_{21}N_5O$: C 66.59, H 6.38, N 21.54; found C 66.85, H 6.55, N 21.66.

6-丁基氨基-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤(4.21): 白色固体, 产率 88%. m.p. 141~143 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.92 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.33~1.38 (m, 2H), 1.59~1.62 (m, 2H), 3.52~3.53 (m, 2H), 7.57~7.61 (m, 5H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 335.2 ($M+H^+$). Anal. calcd for $C_{16}H_{16}N_5F_3$: C 57.14, H 4.97, N 20.56;

found C 57.31, H 4.81, N 20.88.

6-苯基氨基-8-三氟甲基-9-苯基嘌呤(**4.22**): 白色固体, 产率 77%. m.p. 136~37 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.98~7.97 (m, 10H), 8.45 (s, 1H), 10.43 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 357.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{F}_3$: C 60.99, H 3.51, N 19.52; found C 60.85, H 3.40, N 19.71.

6-苄基氨基-8-三氟甲基-9-苯基嘌呤(**4.23**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 145~147 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4.74 (s, 2H), 7.23~7.61 (m, 10H), 8.28 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 369.0 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{F}_3$: C 61.62, H 3.61, N 19.13; found C 61.79, H 3.82, N 18.96.

6-对甲氧基苯基氨基-8-三氟甲基-9-苯基嘌呤(**4.24**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 170~172 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.77 (s, 3H), 6.95~7.81 (m, 9H), 8.38 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 385.0 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OF}_3$: C 59.47, H 3.54, N 18.02; found C 59.22, H 3.66, N 18.17.

6-哌啶基-8-三氟甲基-9-苯基嘌呤(**4.25**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.65~1.72 (m, 6H), 4.20~4.30 (m, 4H), 7.56~7.62 (m, 5H), 8.26 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 347.9 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{F}_3$: C 58.52, H 4.71, N 20.22; found C 58.79, H 4.64, N 20.16.

6-丁基氨基-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤(**4.26**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 63~64 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.91 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 1.32~1.37 (m, 2H), 1.58~1.61 (m, 2H), 3.50~3.51 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.16~7.35 (m, 5H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 349.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5$: C 58.56, H 5.11, N 20.20; found C 58.45, H 5.19, N 20.05.

6-苯基氨基-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤(**4.27**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 134~135 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.62 (s, 2H), 7.09~7.96 (m, 10H), 8.56 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 371.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5$: C 61.94, H 3.74, N 18.71; found C 61.79, H 3.82, N 18.96.

6-苄基氨基-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤(**4.28**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 144~145 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4.72 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.17~7.38 (m, 10H), 8.39 (s, 1H), 9.04 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 383.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5$: C 62.51, H 4.14, N 18.15; found C 62.66, H 4.21, N 18.27.

6-对甲氧基苯基氨基-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤

(**4.29**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 128~129 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.76 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.94~7.80 (m, 9H), 8.50 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 398.9 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: C 60.34, H 4.19, N 17.37; found C 60.15, H 4.04, N 17.54.

6-哌啶基-8-三氟甲基-9-苄基嘌呤(**4.30**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 98~99 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.63~1.70 (m, 6H), 4.09~4.34 (m, 4H), 5.55 (s, 2H), 7.15~7.35 (m, 5H), 8.38 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 361.6 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5$: C 59.77, H 5.12, N 19.61; found C 59.83, H 5.02, N 19.38.

6-丁基氨基-8-三氟甲基-9-对氯苯基嘌呤(**4.31**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 91~93 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.92 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.32~1.38 (m, 2H), 1.58~1.62 (m, 2H), 3.51~3.53 (m, 2H), 7.63~7.71 (m, 4H), 8.27 (s, 1H), 8.51 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 370.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_5$: C 51.73, H 4.18, N 19.07; found C 51.97, H 4.09, N 18.94.

6-苯基氨基-8-三氟甲基-9-对氯苯基嘌呤(**4.32**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 190~191 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.10~7.96 (m, 9H), 8.46 (s, 1H), 10.45 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 390.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_5$: C 55.23, H 2.91, N 17.77; found C 55.47, H 2.84, N 17.97.

6-苄基氨基-8-三氟甲基-9-对氯苯基嘌呤(**4.33**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 169~170 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4.74 (s, 2H), 7.21~7.71 (m, 9H), 8.28 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 404.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5$: C 56.71, H 3.16, N 17.56; found C 56.52, H 3.25, N 17.34.

6-对甲氧基苯基氨基-8-三氟甲基-9-对氯苯基嘌呤(**4.34**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 203~205 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.77 (s, 3H), 6.94~7.80 (m, 8H), 8.39 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 421.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$: C 54.57, H 3.18, N 16.41; found C 54.36, H 3.12, N 16.68.

6-哌啶基-8-三氟甲基-9-对氯苯基嘌呤(**4.35**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 115~116 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.65~1.72 (m, 6H), 4.19~4.25 (m, 4H), 7.62~7.71 (m, 4H), 8.27 (s, 1H); MS (ESI) m/z : 383.1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_5$: C 53.21, H 3.91, N 18.57; found C 53.48, H 3.96, N 18.34.

References

- [1] Nanditha, N.; Wataru, K.; Mark, A. S.; Ravinder, A.; William, A. G.; Prakash, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3957.

- [2] Chang, Y. T.; Wignall, S. M.; Rosania, G. R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4497.
- [3] Hironori, S.; Kazuhiro, M.; Akiko, O.; Satoshi, I.; Akira, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5732.
- [4] Gundersen, L. L.; Nissen, M. J. N.; Spilsberg, B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1383.
- [5] Abhijit, D. K.; Aisvareya, K.; Colin, C.; Baojie, W.; Scott, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7274.
- [6] Matthew, L. R.; Morten, B.; Pedro, O. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3885.
- [7] Michal, H.; Hana, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5773.
- [8] Lu, H. F.; Lu, M. *Chin. J. Pharm.* **2009**, *40*, 12 (in Chinese).
- (陆鸿飞, 陆明, 中国医药工业杂志, **2009**, *40*, 12.)
- [9] Michael, P. T.; Keith, D. B.; Curt, B.; Travis, B.; Mark, B.; Lori, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6608.
- [10] Juan, J. A.; Huaping, Z.; Thomas, E. P.; Lester, A. M.; Barbara, N. *Phytochem.* **2011**, *72*, 935.
- [11] Mark, S.; John, C. V.; Michael, P. C.; Todd, A. B.; Jennifer, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4360.
- [12] Peng, J.; Deng, Y. Q. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 403.
- [13] Zhi, H.-Z. *Ph.D. Dissertation*, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing, **2009** (in Chinese)
(职慧珍, 博士论文, 南京理工大学, 南京, **2009**.)

(Qin, X.)