新型 2-氨基-呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物的合成及抗肿瘤活性胡扬根^{*,a,b} 高海涛^b 王刚^a 王燕^c 屈永年^b 徐靖^{*,b}^(a) 湖北医药学院附属太和医院药学部 十堰 442000)^(b) 湖北医药学院医学化学研究所 十堰 442000)^(c) 湖北医药学院基础医学研究所 十堰 442000)

摘要 报道应用 aza-Wittig 反应, 采用易得的原料, 在温和的条件下, 以 78%~90% 的产率有效的合成了新型 2-氨基-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物 **5**, 其结构经 IR, ¹H NMR, MS 和元素分析确认. 为进一步得到结构确认, 化合物 **5c** 经 X 射线衍射分析证实. 运用噻唑蓝(MTT)标准法对化合物 **5** 进行了体外抗肿瘤活性的测定, 其中 **5f** 对肺癌细胞 A459 的 IC₅₀ 值为 18.4 μmol/L, 显示出潜在良好的抗肿瘤活性.

关键词 呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮; 合成; 抗肿瘤活性

Synthesis and Antitumor Activity of Some 2-Amino-furo[2,3-*d*]-pyrimidin-4(3*H*)-one DerivativesHu, Yanggen^{*,a,b} Gao, Haitao^b Wang, Gang^a Wang, Yan^c
Qu, Yongnian^b Xu Jing^{*,b}^(a) Department of Pharmacy, Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000)^(b) Institute of Medicinal Chemistry, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000)^(c) Institute of Basic Medical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000)

Abstract In this paper, a novel series of 2-aminofuro[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one derivatives were prepared via aza-Wittig reaction of iminophosphorane **3** with aromatic isocyanate and subsequent reaction with various amine under mild condition in 78%~90% yields. The structures of these compounds were confirmed by mass spectral data, ¹H NMR, IR and elemental analysis. Compound **5c** was further analyzed by single crystal X-ray diffraction. The *in vitro* antitumor activities of compounds **5** were analyzed with 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide (MTT) standard method, and compound **5f** showed the best inhibition activities against A459 with IC₅₀ 18.4 μmol/L.

Keywords furo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one; synthesis; antitumor activity

稠合嘧啶酮衍生物具有丰富的和多样性的化学性质, 更重要的是具有良好的生物活性, 备受人们的关注, 如苯并呋喃嘧啶酮化合物表现出良好的止痛、消炎、杀菌、降低血糖等生物活性^[1~3]. 但取代呋喃并嘧啶酮衍生物却很少报道, 其原因可能是呋喃结构在剧烈的反应条件下不稳定性.

最近, aza-Wittig 反应广泛地应用于稠合氮杂环的合成, 该反应原料易得、条件温和、反应选择性好, 已

成为一种合成杂环的有效手段^[4]. 我们曾报道应用 aza-Wittig 反应合成噻吩并嘧啶酮和苯并呋喃并嘧啶酮杂环的方法^[5~7], 部分化合物表现出抑菌活性. 在前面研究的基础上, 我们将进一步报道应用 aza-Wittig 反应在温和的条件下合成新型 2-氨基-5-乙氧基羰基-6-甲基-呋喃并[2,3-*d*]嘧啶酮衍生物, 并探讨其生物活性.

参考文献方法^[8]合成 2-氨基-5-甲基-呋喃-3,4-二甲酸乙酯(**2**), **2** 再与三苯基膦、六氯乙烷在三乙胺存在下

* E-mail: huyangg111@yahoo.com.cn; jxu6686@yahoo.com.cn

Received March 20, 2012; revised April 11, 2012; published online April 17, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Provincial Department of Science and Technology (No. 2011CDB08301), the Science Research Project of Hubei Provincial Department of Education (Nos. D20092406, Q20102110) and the Science and Technology Innovation Team Project of Hubei University of Medicine (Nos. 2011CXX03, 2009QDJ15).

湖北省科技厅自然科学基金(No. 2011CDB08301)、湖北省教育厅研究(Nos. D20092406, Q20102110)和湖北医药学院优秀中青年科技创新团队研究(Nos. 2011CXX03, 2009QDJ15)资助项目.

作用, 得到重要的中间体磷亚胺 **3**. 合成路线见 Scheme 1.

Scheme 1

在 0~5 °C 氮气保护下, 磷亚胺 **3** 与异氰酸酯反应, 得到碳二亚胺 **4**, **4** 分别与伯胺、仲胺反应, 再用乙醇钠催化关环得到 2-氨基-呋喃并嘧啶-4(3H)-酮(**5**). 合成的化合物见表 1, 合成路线见 Scheme 2.

Scheme 2

1 结果与讨论

1.1 反应条件

参考文献方法^[8], 在乙醇溶液中, 等物质的量的氰乙酸乙酯和 2-氯乙酸乙酯在三乙胺催化下反应, 制备了 2-氨基-5-甲基-呋喃-3,4-二甲酸乙酯(**2**). **2** 进一步和三苯基磷、六氯乙烷、三乙胺反应以理想的产率制备了磷亚胺 **3**.

在 0~5 °C, 用干燥氮气保护, 磷亚胺 **3** 和苯基异氰酸酯反应生成碳二亚胺 **4**. **4** 分别与伯胺和仲胺反应, 用乙醇钠催化, 在温和的条件下发生关环反应生成 2-氨基呋喃并[2,3-*d*]嘧啶酮衍生物 **5**.

1.2 目标化合物 **5** 的波谱特征

目标化合物 **5** 的结构经过 IR, ¹H NMR, EI-MS 和元素分析确认. 在该系列化合物的 ¹H NMR 中, 芳环上氢的化学位移在 δ 6.50~7.60 之间呈现出多重峰, 其它各氢原子的化学位移都与 ¹H NMR 谱图中一一对应. 例如化合物 **5b** 的 ¹H NMR 中取代基的 OCH₂, NCH₂ 化学位

表 1 2-氨基-呋喃[2,3-*d*]并嘧啶-4(3H)-酮 **5** 的制备
Table 1 Preparation of 2-amino-furo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-ones **5**

Compd.	NR ¹ R ²	Ar
5a		4-Cl-C ₆ H ₄
5b		4-Cl-C ₆ H ₄
5c		4-Cl-C ₆ H ₄
5d		4-Cl-C ₆ H ₄
5e		3-CH ₃ -C ₆ H ₄
5f		3-CH ₃ -C ₆ H ₄
5g		4-CH ₃ -C ₆ H ₄
5h		4-F-C ₆ H ₄
5i		4-F-C ₆ H ₄
5j	NEt ₂	4-F-C ₆ H ₄

移在 δ 3.48 和 3.15 处均显示三重峰; 呋喃环上甲基的化学位移在 2.63 为一单吸收峰. 在 IR 谱图中, 目标化合物 **5** 特征基团均有明显的吸收: 嘧啶酮和酯基的两个 C=O 的强伸缩振动峰都处在 1710 cm⁻¹ 左右; 苯环的骨架振动在 1480~1600 cm⁻¹ 之间出现多条谱带, 与苯并呋喃并嘧啶酮类似^[9], 在 1480 和 1550 cm⁻¹ 附近的谱带强度较强, 其它谱带强度一般较弱. 在 MS 谱图中, 目标化合物都有较强的分子离子峰, 主要碎片离子峰都与预期的目标分子结构相吻合. 为了进一步确认化合物 **5** 的结构, 化合物 **5c** 经 X 射线衍射分析证实^[10].

1.3 化合物 **5** 的抗肿瘤活性

1.3.1 细胞培养

乳腺癌和肺癌细胞株(MCF-7, SPC-A-1, A459)用 RPMI-1640 培养液于 CO₂ 孵箱中 37 °C, 5% CO₂ 饱和湿度下培养. 贴壁细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化传代.

1.3.2 MTT 比色法

将处于对数生长期的细胞制成单细胞悬液, 调整细胞浓度为 5×10⁴ 个/mL, 接种于 96 孔培养板, 每孔接种 100 μL, 每孔加入不同浓度的药物 100 μL 受试药, 使初步筛选的药物终浓度分别为 5.0, 25.0, 0.0 μg/mL, 另设

阴性对照组(不加药)和阳性对照(顺铂), 每组均设 4 个复孔, 培养 24 h, 吸弃上清后加 MTT (5 mg/mL) 100 μ L, 弃去上清液, 加 DMSO 100 μ L, 在平板摇床上摇匀, 用全自动酶联免疫检测仪于 495 nm 波长处测定吸光度(OD)值, 求出 IC₅₀. 整个试验操作都在湖北医药学院基础医学研究所完成.

$$\text{抑制率(\%)} = [\text{A495(阴性对照)} - \text{A495(加药组)}] /$$

$$\text{A495(阴性对照)} \times 100$$

1.3.3 结果

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据分析采用 SPSS10.0 统计软件进行. 用 Origin 软件, 通过半对数拟合直线求 IC₅₀ 值. 结果显示化合物 **5** 具有良好的 IC₅₀ 值(表 2).

表 2 2-氨基-呋喃[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5**)的抗肿瘤活性(IC₅₀, μ mol/L)

Table 2 Antitumor activities of 2-amino-furo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones **5** (IC₅₀, μ mol/L)

Entry	Compd.	MCF-7	SPC-A-1	A459
1	5a	34.8	28.1	34.8
2	5b	48.3	21.0	34.0
3	5c	58.6	25.7	37.7
4	5d	32.2	28.6	30.0
5	5e	49.6	27.7	46.9
6	5f	69.3	18.4	32.9
7	5g	47.4	24.3	38.8
8	5h	28.6	48.8	52.3
9	5i	28.5	36.6	51.3
10	5j	42.1	21.6	43.9
对照	顺铂	—	—	37.3

^a “—”表示未做阳性对照试验.

总之, 我们应用 aza-Wittig 反应, 采用易得的原料, 在温和的条件下, 简单的操作方法, 有效的合成了新型 2-氨基-呋喃并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物 **5**. 通过体外药物活性试验, 测定了化合物 **5** 对乳腺癌和肺癌细胞株(MCF-7, SPC-A-1, A459)的抑制活性, 结果显示化合物 **5** 具有潜在良好的抗肿瘤活性, 如 **5f** 对肺癌细胞 A459 的 IC₅₀ 值为 18.4 μ mol/L.

2 实验部分

2.1 仪器及试剂

熔点用北京第三光学仪器厂生产的 X4 型熔点仪测定, 温度计未经校正; 红外以 Perkin. Elemer PE-983 红外光谱仪测定; ¹H NMR 用 Varian Mercury 400 型 400 MHz 核磁共振仪测定, TMS 为内标; MS 使用 FinniganTrace 质谱仪测定; 元素分析使用 Vario EL III

元素分析仪测定. 所用试剂为国产(或进口)化学纯或分析纯. 四氮唑蓝(MTT)为美国 AMRESCO 公司产品; 酶联免疫检测仪(GENIOS TECAN); CO₂ 培养箱(日本三洋公司); LD4-2A 离心机(北京医用离心机厂); 96 孔板(美国 Corning 公司). 乳腺癌和肺癌细胞株(MCF-7, SPC-A-1, A459)均由湖北医药学院基础医学研究所提供.

1.2 磷亚胺 **3** 的制备

参考文献方法^[8], 在 15 mL 的乙醇中加入氰乙酸乙酯 3.39 g (30 mmol)和 NEt₃ 8 mL (56 mmol), 在室温搅拌下慢慢滴加 2-氯乙酸乙酯 4.93 g (30 mmol). 滴加完毕体系在此条件下继续反应 1 h 后, 减压脱去溶剂, 残留物用 EtOH : H₂O (*V* : *V* = 1 : 1)重结晶制得 2-氨基-5-甲基-呋喃-3,4-二甲酸乙酯(**2**), 白色固体 6.34 g, 产率 88%. 称取 **2** (2.41 g, 10 mmol), PPh₃ (3.93 g, 15 mmol)和 C₂Cl₆ (3.56 g, 15 mmol)置于 100 mL 的反应瓶, 加入干燥的乙腈 30 mL, 在室温下慢慢加入 NEt₃ (4.2 mL, 30 mmol). 滴加完毕体系在此条件下继续反应 2 h 后, 减压脱去溶剂, 残留物用 EtOH : H₂O (*V* : *V* = 1 : 1)重结晶制得磷亚胺 **3**, 白色固体(4.06 g, 收率 81%), m.p. 169~170 °C^[8].

1.3 2-氨基-呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物的制备

在 0~5 °C 和干燥氮气保护下, 将芳基异氰酸酯(3 mmol)滴加到磷亚胺 **2** (3 mmol)的二氯甲烷溶液(15 mL)中, 静置反应 16~18 h, 减压脱去大部分溶剂, 加入 *V*(乙醚) : *V*(石油醚) = 1 : 2 (20 mL)的混合溶剂, 过滤以除去三苯氧磷, 滤液在减压下脱去大部分溶剂即得碳二亚胺 **4**.

将所得碳二亚胺 **4** 溶于二氯甲烷(15 mL)中, 滴加相应的仲(伯)胺(3 mmol), 在室温下搅拌反应 1~2 h 后, 脱去溶剂, 加入无水乙醇(10 mL)和几滴乙醇钠的无水乙醇溶液(1 mol/L), 在室温下搅拌反应 8~12 h, 减压脱去溶剂, 残余物以乙醇或二氯甲烷/石油醚重结晶, 以理想的收率合成了 2-烷氨基-5-乙氧基羰基-6-甲基-呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物 **5**.

2-环己胺-3-(4-氯苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5a**): 白色晶体(收率 0.71 g, 83%). m.p. 192~194 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.00~2.60 (m, 10H, 5 $\times$ CH₂), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.87~3.90 (m, 1H, CH), 4.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.22~7.57 (m, 4H, ArH); IR (KBr) ν : 1731 (C=O), 1559, 1532, 1216 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 429 (M⁺, 100), 383 (65), 355 (47), 301 (80), 273 (33), 195 (26), 167 (31), 153 (60), 84 (15). Anal. calcd for C₂₂H₂₄ClN₃O₄: C 61.46,

H 5.63, N 9.77; found C 61.55, H 5.81, N 9.85.

2-吗啡啉-3-(4-氯苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5b**): 白色晶体(收率 0.73 g, 87%). m.p. 158~160 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48~7.27 (m, 4H, ArH), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.48 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×OCH₂), 3.15 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×NCH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 1705 (C=O), 1689, 1538, 1245 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 417 (M⁺, 100), 371 (58), 343 (41), 297 (32), 223 (63), 179 (15), 167 (10). Anal. calcd for C₂₀H₂₀ClN₃O₅: C 57.49, H 4.82, N 10.06; found C 57.64, H 4.63, N 10.11.

2-吡咯-3-(4-氯苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5c**): 白色晶体(收率 0.67 g, 84%). m.p. 170~172 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.75~1.79 (m, 4H, CH₂CH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.06~3.09 (m, 4H, 2NCH₂), 4.33 (q, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₂), 7.25~7.44 (m, 4H, ArH); MS (70 eV) *m/z* (%): 401 (M⁺, 40), 355 (29), 327 (50), 207 (46), 165 (69), 151 (15), 70 (9). Anal. calcd for C₂₀H₂₀ClN₃O₄: C 59.78, H 5.02, N 10.46; found C 59.74, H 5.08, N 10.41.

2-二异丙胺-3-(4-氯苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5d**): 白色晶体(收率 0.67 g, 78%). m.p. 222~224 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.09 (d, *J*=6.4 Hz, 12H, 4×CH₃), 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, CH₃), 3.50~3.54 (m, 2H, 2×CH), 4.34 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.20~7.44 (m, 4H, ArH); IR (KBr) ν: 1705 (C=O), 1591, 1534, 1372, 1099 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 431 (M⁺, 85), 388 (100), 330 (37), 264 (21), 193 (34), 152 (55), 100 (41). Anal. calcd for C₂₂H₂₆ClN₃O₄: C 61.18, H 6.07, N 9.73; found C 61.31, H 6.23, N 9.64.

2-六氢吡啶-3-(3-甲基苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5e**): 白色晶体(收率 0.71 g, 90%). m.p. 158~159 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36~7.10 (m, 4H, ArH), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.13 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×NCH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, ArCH₃), 1.46~1.22 (m, 6H, 3×CH₂), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 14.3, 21.2, 23.9, 24.8, 49.8, 60.7, 98.1, 111.0, 125.8, 128.6, 128.7, 129.4, 137.8, 138.6, 155.9, 157.4, 158.2, 163.1, 163.7; IR (KBr) ν: 1705 (C=O), 1591, 1534, 1372, 1099 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 395 (M⁺, 48), 350 (11), 320 (15), 201 (100), 174 (51), 145 (34), 91 (68). Anal. calcd for C₂₂H₂₅N₃O₄: C 66.82, H 6.37, N 10.63; found C 66.85, H

6.40, N 10.50.

2-吗啡啉-3-(3-甲基苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5f**): 白色晶体(收率 0.67 g, 85%). m.p. 175~176 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.13 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×NCH₂), 3.48 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×OCH₂), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.12~7.39 (m, 4H, ArH); IR (KBr) ν: 2928 (C—H), 1725 (C=O), 1689 (C=O), 1537, 1294, 1110 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 397 (M⁺, 38), 351 (21), 323 (17), 203 (100), 159 (23), 145 (7), 91 (42). Anal. calcd for C₂₁H₂₃N₃O₄: C 63.46, H 5.83, N 10.57; found C 63.39, H 5.87, N 10.51.

2-二异丙胺-3-(4-甲基苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5g**): 白色晶体(收率 0.68 g, 85%). m.p. 169~170 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.14 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×NCH₂), 3.48 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×OCH₂), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.34~7.16 (m, 4H, ArH); IR (KBr) ν: 1714 (C=O), 1580, 1541, 1216 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 401 (M⁺, 96), 355 (69), 327 (64), 207 (100), 163 (74), 134 (40), 122 (33). Anal. calcd for C₂₀H₂₀FN₃O₅: C 59.85, H 5.02, N 10.47; found C 59.68, H 5.26, N 10.33.

2-*N*-甲基苯胺-3-(4-氟苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5h**): 白色晶体(收率 0.67 g, 80%). m.p. 178~179 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.68 (s, 3H, CH₃), 3.28 (s, 3H, CH₃), 4.36 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 6.57~7.08 (m, 9H, ArH); IR (KBr) ν: 1727, 1688, 1537, 1294, 1066 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 421 (M⁺, 100), 375 (43), 346 (29), 315 (43), 287 (22), 227 (52), 106 (13), 77 (11). Anal. calcd for C₂₃H₂₀FN₃O₄: C 65.55, H 4.78, N 9.97; found C 65.41, H 4.95, N 10.10.

2-吗啡啉-3-(4-氟苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5i**): 白色晶体(收率 0.68 g, 85 %); m.p. 169~170 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.14 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×NCH₂), 3.48 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×OCH₂), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.34~7.16 (m, 4H, ArH); IR (KBr) ν: 1714 (C=O), 1580, 1541, 1216 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 401 (M⁺, 96), 355 (69), 327 (64), 207 (100), 163 (74), 134 (40), 122 (33). Anal. calcd for C₂₀H₂₀FN₃O₅: C 59.85, H 5.02, N 10.47; found C 59.68, H 5.26, N 10.33.

2-二乙胺-3-(4-氟苯基)-5-乙氧基羰基-6-甲基-咪唑

并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**5j**): 白色晶体(收率 0.68 g, 88%). m.p: 131~132 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29~7.14 (m, 4H, ArH), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.13 (t, *J*=7.2 Hz, 4H, 2×NCH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (t, *J*=7.2 Hz, 6H, 2×CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 12.4, 13.7, 14.3, 45.2, 60.8, 110.9, 115.9, 116.2, 130.7, 130.8, 133.9, 156.1, 157.0, 158.4, 163.1, 163.9; IR (KBr) *v*: 1704 (C=O), 1689, 1545, 1233 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 387 (M⁺, 62), 341 (21), 313 (19), 287 (16), 193 (100), 168 (68), 137 (76), 123 (75). Anal. calcd for C₂₀H₂₂FN₃O₄: C 62.01, H 5.72, N 10.85; found C 62.25, H 5.66, N 10.82.

References

[1] Jacobson, K. A.; Daly, J. W.; Manganiello, V. In *Purines in Cellular Signaling: Targets for New Drugs*, Springer-Verlag, New York,

- 1990.
- [2] Bodke, Y.; Sangapure, S. S. *J. Indian Chem. Soc.* **2003**, *80*, 187.
- [3] Glazer, E. A.; McFarland, J. W. *US 4725599*, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 231654x].
- [4] Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- [5] Hu, Y. G.; Lu, M. Y.; Song, H. L.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 295 (in Chinese).
(胡扬根, 吕茂云, 宋鹤丽, 丁明武, 有机化学, **2005**, *25*, 295.)
- [6] Ding, M. W.; Yang, S. J.; Chen, Y. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 923 (in Chinese).
(丁明武, 杨尚君, 陈云峰, 有机化学, **2004**, *24*, 923.)
- [7] Ding, M. W.; Xu, S. Z.; Zhao, J. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8366.
- [8] Hu, Y.-G.; Li, G.-H.; Ding, M.-W. *ARKIVOC* **2008**, (xiii), 151.
- [9] Hu, Y.-G.; Xu, J.; Chen, X.-B.; Qu, Y.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1853 (in Chinese).
(胡扬根, 徐靖, 陈小保, 屈永年, 有机化学, **2009**, *29*, 1853.)
- [10] Hu, Y.-G.; Xu, J.; Ding, M.-W. *Chin. J. Struct. Chem.* **2009**, *28*, 689.

(Lu, Y.)