利用直接融合法合成 C(8)-戊基鸟苷

黄木华

(北京理工大学材料学院 北京 100081)

摘要 报道了 C(8)-戊基取代鸟苷的直接合成法。首先, 以高效、简洁的方法合成了 C(8)-戊基取代鸟嘌呤, 并且分离到了磷亚胺中间体, 通过核磁和质谱等手段加以确定, 从实验层面验证了亚硝基法合成 C(8)-取代嘌呤的机理; 其次, 通过该鸟嘌呤与核糖直接融合进行糖基化, 制备了 C(8)-戊基取代鸟苷, 开辟了一条 C(8)-碳取代鸟苷的绿色合成方法。

关键词 C(8)-碳取代鸟嘌呤; 直接糖基化; 亚硝基嘧啶; 磷亚胺; 核苷

Synthesis of 8-Pentyl-guanosine by Direct Glycosylation

Huang, Muhua

(School of Materials Science and Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract 8-Pentyl-guanosine was prepared by direct glycosylation based on the easy access to 8-pentyl-guanine, which provided a green chemistry approach to 8-C-substituted guanosine. In addition, this paper reported the isolation and characterization of an iminophosphane intermediate, which provide an experimental evidence for the proposed mechanism.

Keywords 8-alkyl-guanine; direct glycosylation; nitrosopyrimidine; iminophosphane; nucleoside

C(8)-碳取代鸟苷, 如 **1**~**3** (Scheme 1) 是一类重要的化合物, 在毒理学^[1]、生物学^[2]、材料科学^[3]和荧光探针^[4]等研究领域中显示出重要的作用, 引起人们的高度关注。目前文献中报道的 C(8)-碳取代鸟苷的合成主要是通过过渡金属催化鸟苷的 C(8)-卤代物与硼酸(酯)进行的 Suzuki-Miyaura 偶联反应^[5], 或者与末端炔烃进行 Sonogashira 偶联反应^[6]。Suzuki-Miyaura 偶联反应是指在过渡金属(钯或者镍)配合物的催化下, 芳基、烯基硼酸或硼酸酯与 sp^2 型碳的卤化物(卤代芳烃或烯烃)之间发生偶联生成新的 C—C 键的反应。Sonogashira 偶联反应由过渡金属(钯或者铜)混合催化剂催化的末端炔烃与 sp^2 型碳的卤化物之间的交叉偶联反应。以上偶联反应具有反应条件温和, 底物的适用性广等许多优点, 受到众多化学工作者的青睐, 广泛应用于天然药物、医药、农药、高分子传导材料和液晶材料等的合成。但是, 该反应也存在一些不足: (1) 需要使用价格昂贵的过渡金属, 大多数反应所需配体合成较困难, 成本较高; (2) 要求同时制备卤代物和硼酸(酯)化合物, 与原子经济性原则不符; (3) 嘌呤碱基的 N-7 和 O-6 易与金属配位, 形成配合物, 不仅对偶联反应造成困难, 而且过渡金属滞留

Scheme 1

在产物中, 给进一步的生物活性测试制造麻烦; (4) 以上过渡金属催化偶联的方法仅限于 C(8)-C(sp^2)^[7]或者 C(8)-C(sp)^[8]的化合物, 对于 C(8)-C(sp^3)的产物鲜有报道。因此发展一种非过渡金属催化的 C(8)-碳取代鸟苷的绿色合成方法^[9]显得非常必要。

本文的目标是探索 C(8)-烷基取代鸟苷的新型、绿

* E-mail: mhuang@bit.edu.cn; Tel. 010-68911608

Received September 13, 2012; revised October 9, 2012; published online October 12, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202008).

国家自然科学基金(No. 21202008)资助项目。

色合成方法^[9],符合原子经济性原则^[10]. 本文报道 C(8)-烷基取代鸟嘌呤的高效合成方法,以及通过该鸟嘌呤与糖的直接融合反应进行糖基化,从而实现 C(8)-烷基取代鸟苷的简洁合成.

1 结果与讨论

在之前的研究工作中, Vasella 小组^[11,12]报道了通过亚硝基法合成 C(8)-碳取代鸟嘌呤的研究,并且提出了相应的机理(Scheme 2).

Scheme 2

亚硝基化合物 **4** 的亚硝基氧被三价磷亲核进攻形成两性离子化合物 **5**, 在另一分子三价磷化合物的作用下失去一分子三价磷氧化物形成磷亚胺化合物 Staudinger 中间体 **7**^[13], 之后发生分子内的环化反应形成咪唑环, 从而完成了 C(8)-戊基鸟嘌呤 **8** 的合成. 但是直接的实验证据至今仍未见报道. 本文以 C(8)-戊基鸟嘌呤 **14** 的合成为例, 报道中间体磷亚胺化合物 **13** (Scheme 3) 的分离和鉴定.

我们的合成从 6-苄氧基-2,4-二氨基嘧啶 **9** 开始. 按照文献方法^[12], 将富电子嘧啶 **9** 在亚硝酸钠/醋酸作用下定量地生成亚硝基化合物 **10**. 以上的亚硝基化反应呈现出明显的颜色变化——无色变为紫红色. 该紫红色的亚硝基二胺化合物 **10** 通过亚硝基 O 的酰化, 接下来分子内酰基从 O 转移到邻位氨基, 于是得到选择性 N-酰化产物 **12** (Scheme 3). 以上转化反应伴随着紫红色到蓝绿色的颜色变化. 在室温条件下, 该蓝绿色的亚硝基化合物与三苯基磷反应, 使其颜色变浅, 为淡黄色. 很幸运的是, 我们分离到了生成磷亚胺类化合物 **13**, 高分辨质谱数据中 590.2675 [M+H]⁺ (C₃₅H₃₇N₅O₂P⁺, 计算值 590.2679) 的分子离子峰证实了该化合物的存在. 而且我们发现, 该化合物具有相当的稳定性, 可以通过柱层析分离提纯, 室温条件下和短时间加热(油浴 140 °C)回流下, 不发生任何反应. 但它在持续加热(油浴 140 °C)回流的条件下, 关环形成鸟嘌呤化合物 **14**.

Reagents and conditions: (a) NaNO₂/AcOH, 100%; (b) C₄H₉COOCl, Pyr.; (c) Ph₃P, toluene, r.t.; (d) toluene, reflux

Scheme 3

高产率地得到 C(8)-戊基鸟嘌呤 **14** 后, 我们立即尝试将 **14** 直接糖基化. 将保护好的 D-核糖 **15**^[14] 与 C(8)-戊基鸟嘌呤 **14** 溶解在苯中, 借助 Dean-Stark 装置进行回流, 直接融合失去一分子水形成 C(8)-戊基鸟苷 **16**, 产率为 17%. 根据 ¹H NMR 中 δ 6.04 处的单峰, 并与已知化合物的经验数据对比, 我们确定鸟苷 **16** 为 β-鸟苷. 此外, 还得到了 N(2)-糖基化的鸟嘌呤 **17**, 产率为 55%. 该产物为 C(2)-氨基与核糖融合所形成的产物, 这个结果得到 ¹H NMR 的验证, 即 δ 6.06 处的 C(4)—NH 与核糖 1 位的 H 给出偶合常数 J=10.1 Hz. 根据 ¹H NMR 中 δ 6.57 处(核糖的 1 位)的 H 与 2 位的 H 给出的偶合常数 J=3.9 Hz, 可判断该产物为 α-型核苷, 这与文献中相关的报道^[15]是相符的. 以上所观察到的现象说明, 在直接融合实验中, 咪唑环的 NH 和鸟嘌呤的 C(2)—NH₂ 均参与了糖基化反应. 为了高产率地得到鸟苷, 非常有必要保护 C(2)位的氨基. 目前, 正在尝试保护 C(2)位的氨基, 再做直接糖基化反应. 相应的研究结果将在后续的论文中报道.

2 结论

至此, 我们报道了通过亚硝基法合成 C(8)-碳取代鸟嘌呤的方法, 通过对三苯基磷亚胺中间体的分离和鉴定, 验证了亚硝基法合成 C(8)-碳取代鸟嘌呤机理的合理性. 首次报道了直接融合糖基化法合成 C(8)-碳取代鸟苷, 开辟了 C(8)-碳取代鸟苷的绿色合成方法. 进一步的研究正在进行当中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验仪器: Bruker AV300 型核磁共振仪, 以 TMS 为内标; 实验用的试剂和原料均为分析纯或化学纯. 无水溶剂 THF 的处理如下: 加钠/二苯甲酮回流变蓝后蒸出, 立即使用. 快速柱层析用 200~300 目硅胶, 薄层层析用 GF254 高效板, 用紫外灯配合以下 Pancaldi 显色剂共同使用. Pancaldi 试剂[(NH₄)₆MoO₄, Ce(SO₄)₂, H₂SO₄, H₂O] 的配置方法: 冰水浴条件下将浓硫酸(50 mL)慢慢滴加到硫酸铈(1.0 g)和钼酸铵(25.0 g)所形成的水溶液(450 mL)中, 经剧烈搅拌所形成的金黄色溶液即是.

3.2 4-*N*-正己酰基-6-苄氧基-2,4-二氨基嘧啶(12)的合成

室温下, 往紫红色的 6-苄氧基-2,4-二氨基嘧啶(10) (245 mg, 1 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中加入正己酰氯(0.15 mL, 1.1 mmol)和三乙胺(0.17 mL, 1.2 mmol), 产生的绿色溶液继续搅拌 30 min, TLC 检测显示原料已经消失. 真空下除去溶剂, 残留物经过硅胶柱层析分离提纯, 得到蓝色固体 4-*N*-正己酰基-6-苄氧基-2,4-二氨基嘧啶(12) (189 mg, 产率 55%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 12.64 (brs, 1H, NH), 7.52~7.33 (m, 5H, ArH), 7.03 (brs, 1H, NH), 6.05 (brs, 1H, NH), 5.69 (s, 2H, CH₂Ph), 2.53 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.77~1.67 (m, 2H, CH₂), 1.37~1.32 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.93~0.88 (m, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 173.6 (NCO), 164.4, 139.1, 135.3, 128.7, 128.5, 128.3, 69.6, 39.3, 31.2, 24.8, 22.4, 13.9 (CH₃); IR (ART) ν : 3477 (w), 3309 (w), 3207 (w), 2956 (w), 2874 (w), 1747 (w), 1641 (s), 1605 (s), 1544 (s), 1489 (m), 1436 (vs), 1349 (s), 1294 (m), 1278 (m), 1219

(s), 1195 (s), 1156 (vs), 1104 (m) cm⁻¹; IR (in CHCl₃) ν : 3413 (w), 3014 (vw), 2399 (vw), 1731 (m), 1620 (vs), 1536 (vs), 1472 (vs), 1403 (w), 1348 (m), 1277 (w), 1162 (m) cm⁻¹. HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₅O₃ 434.1644, found 434.1639.

3.3 6-*O*-苄基-8-戊基-鸟嘌呤(14)的合成

室温下, 将三苯基磷(131 mg, 0.5 mmol)加到 4-*N*-正己酰基-6-苄氧基-2,4-二氨基嘧啶 12 (69 mg, 0.2 mmol)的二甲苯(1 mL)溶液中, 所得的淡黄色溶液在室温下继续搅拌过夜. 将溶剂在真空下除去, 残余物经过柱层析纯化, 得到磷亚胺化合物 13. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.13 (s, 1H, NH), 7.68~7.25 (m, 20H, ArH), 4.82 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.44 (brs, 2H, NH₂), 2.56 (brs, 2H), 1.86 (brs, 2H), 1.71~1.60 (m, 2H), 1.36~1.25 (m, 4H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 136.7, 133.3, 132.2, 132.1, 132.07, 132.0, 131.9, 131.4, 131.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.5, 31.6, 25.1, 22.5, 14.0; IR (in CHCl₃) ν : 3523 (vw), 3415 (vw), 3063 (vw), 2993 (m), 2958 (w), 2859 (vw), 1698 (w), 1559 (vs), 1437 (vs), 1357 (w), 1166 (w), 1120 (s) cm⁻¹. HR-MS (ESI) calcd for C₃₅H₃₇N₅O₂P [M+H⁺] 590.2679, found 590.2675.

将该磷亚胺化合物溶于二甲苯中, 在 140 °C 的油浴条件下加热回流过夜. 之后冷却到室温, 将溶剂在真空下除去, 残留物经过柱层析纯化, 得到淡黄色的油状物 6-*O*-苄基-8-戊基-鸟嘌呤 14 (46 mg, 产率 74%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 12.53 (brs, 1H, NH), 7.69~7.25 (m, 5H, ArH), 5.48 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.97 (brs, 2H, NH₂), 2.73 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 1.72~1.65 (m, 2H, CH₂), 1.65~1.21 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.78 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 158.4, 136.3, 132.1, 131.9, 128.5, 128.2, 127.9, 67.8, 31.3, 29.3, 27.8, 22.2, 13.8. HR-MS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₅O 311.1741, found 311.1742.

3.4 2',3'-*O*-亚异丙基-5'-*O*-三苯基甲基-6-*O*-苄基-8-戊基鸟苷(16)和 4-*N*-(2',3'-*O*-亚异丙基-5'-*O*-三苯基甲基核糖-1'-基)-6-苄氧基-2,4-二氨基嘧啶(17)的合成

将鸟嘌呤(31 mg, 0.1 mmol)和糖(43 mg, 0.1 mmol)溶于苯中, 所得溶液用 Dean-Stark 装置回流(油浴温度为 110 °C) 3 d, 冷却, 真空下出去溶剂, 残留物通过柱层析纯化[硅胶, 洗脱液为 $V(\text{cyclohexane})/V(\text{EtOAc})=3/1\sim1/1$], 得到两个产物. 其中, 2',3'-*O*-亚异丙基-5'-*O*-三苯基甲基-6-*O*-苄基-8-戊基鸟苷(16) (8 mg, 产率 17%). R_f 0.45 [$V(\text{cyclohexane})/V(\text{EtOAc})=3/1$]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.14 (s, 1H, NH), 7.47~7.45 (m,

5H, ArH), 7.31~7.18 (m, 15H, ArH), 6.04 (s, 2H, NH, H-1), 5.15~5.03 (m, 2H, OCH₂Ph), 4.98 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.36 (brs, 1H), 3.40 (dd, $J=2.9, 10.2$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J=3.0, 10.3$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.75~1.70 (m, 2H, CH₂), 1.58, 1.41 (each s, each 3H, 2×CH₃), 1.34~1.25 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH₃); ¹H NMR (CDCl₃+D₂O, 300 MHz) δ : 7.47~7.44 (m, 5H, ArH), 7.28~7.18 (m, 15H, ArH), 6.03 (s, 1H, H-1), 5.09 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.98 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.35 (brs, 1H), 3.40 (dd, $J=3.4, 10.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.29 (dd, $J=2.8, 10.5$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.74~1.67 (m, 2H, CH₂), 1.58, 1.41 (each s, each 3H, 2×CH₃), 1.33~1.30 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 159.8, 157.1, 154.8, 150.9, 143.3, 136.4, 128.8, 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 127.4, 113.0, 90.0, 87.9, 86.5, 84.9, 82.5, 77.2, 67.8, 65.3, 31.4, 29.4, 27.7, 27.0, 25.6, 22.4, 13.9. HR-MS (ESI) calcd for C₄₄H₄₈N₅O₅ [M+H]⁺ 726.3650, found 726.3648; calcd for C₄₄H₄₇N₅NaO₅ [M+Na]⁺ 748.3469, found 748.3468.

4-*N*-(2',3'-*O*-亚异丙基-5'-*O*-三苯基甲基核糖-1'-基)-6-苄氧基-2,4-二氨基嘧啶(**17**) (26 mg, 产率 5%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.89 (brs, 1H, NH), 7.48~7.45 (m, 5H, ArH), 7.27~7.16 (m, 15H, ArH), 6.57 (dd, $J=3.9, 9.9$ Hz, 1H, H-1), 6.06 (d, $J=10.1$ Hz, 1H, NH), 5.36 (brs, 2H, OCH₂Ph), 4.84 (dd, $J=4.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.19 (s, 1H, H-4), 3.51 (dd, $J=3.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J=2.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.79~2.68 (m, 2H), 1.75~1.68 (m, 2H, CH₂), 1.58, 1.39 (each s, each 3H, 2×CH₃), 1.30~1.21 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.84 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH₃); ¹H NMR (CDCl₃+D₂O, 300 MHz) δ : 7.60~7.46 (m, 5H, ArH), 7.28~7.16 (m, 15H, ArH), 6.57 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, H-1), 5.36 (brs, 2H, OCH₂Ph),

4.84 (dd, $J=4.2, 6.1$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.19 (s, 1H, H-4), 3.52 (dd, $J=4.1, 10.4$ Hz, 1H, H-6a), 3.08 (dd, $J=2.6, 9.9$ Hz, 1H, H-6b), 2.76~2.70 (m, 2H, CH₂), 1.72~1.67 (m, 2H, CH₂), 1.58, 1.39 (each s, each 3H, 2×CH₃), 1.30~1.26 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.84 (dd, $J=6.9, 9.4$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 160.3, 156.9, 155.1, 151.5, 143.6, 136.4, 128.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.8, 127.2, 115.5, 112.7, 87.5, 84.7, 82.8, 80.9, 80.0, 77.3, 68.0, 65.6, 31.4, 29.4, 27.8, 26.5, 25.1, 22.3 (CH₂), 13.9 (CH₃). HR-MS (ESI) calcd for C₄₄H₄₈N₅O₅ [M+H]⁺ 726.3650, found 726.3653; calcd for C₄₄H₄₇N₅NaO₅ [M+Na]⁺ 748.3469, found 748.3466.

References

- [1] Witham, A. A.; Beach, D. G.; Gabryelski, W.; Manderville, R. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 315.
- [2] Christensen, L. F.; Meyer, R. B.; Miller, J. P.; Simon, L. N.; Robins, R. K. *Biochemistry* **1975**, *14*, 1490.
- [3] Zilbershtein, L.; Silberman, A.; Fischer, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7763.
- [4] Kim, N. H.; Lee, H. Y.; Cho, Y.; Han, W. S.; Kang, D.; Lee, S. S.; Jung, J. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 2139.
- [5] Western, E. C.; Daft, J. R.; Johnson, E. M.; Gannett, P. M.; Shaughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767.
- [6] Western E. C.; Shaughnessy K. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6378.
- [7] (a) Collier, A.; Wagner, G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4526.
(b) Omumi, A.; Beach, D. G.; Baker, M.; Gabryelski, W.; Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 42.
- [8] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
- [9] Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437.
- [10] Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [11] Xu, M.; De Giacomo, F.; Paterson, D. E.; George, T. G.; Vasella, A. *Chem. Commun.* **2003**, 1452.
- [12] George, T. G.; Szolcsányi, P.; Koenig, S. G.; Paterson, D. E.; Ishiki, Y.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1287.
- [13] Li, X.; Qin, Z.; Yang, T.; Zhang, H.; Wei, S.; Li, C.; Chen, H.; Meng, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2712.
- [14] Klein, R. S.; Ohri, H.; Fox, J. J. *J. Carbohydr., Nucleosides Nucleotides* **1974**, *1*, 265.
- [15] Chandra, T.; Brown, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2071.

(Zhao, X.)