

非环状腺嘌呤核苷类似物的合成*

陆承勋 朱志健

(北京大学化学系)

关键词 非环状腺嘌呤核苷、HONB 活泼酯的选择性 N-酰基化反应

在抗病毒剂的合成中,已知某些腺嘌呤核苷,如 3-dezadenosine、3-deazanisteromycin、Neplonocin 及非环状腺嘌呤核苷类似物,(S)-9-(2,3)-双羟丙基腺嘌呤核苷(s-DHPA)都具有抗 DNA 及 RNA 抗病毒的生物活性^[1]。

约十年前,我们发现羧酸的 N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺(HONB)活泼酯是一个具有优异的选择性的 N-酰基化试剂,它只能与脂肪胺,而不与芳香胺起反应;它只能与胺的胺基,而不与羟基起反应^[2-4]。

最近由于合成核酸类似物的需要,我们成功地解决了 2-(腺嘌呤基-9)丙酸(APA)直接进行胺解反应的难题,由于 APA(1) 是一个两性结构的内盐难溶于 N,N'-二甲基甲酰胺(DMF)中,因而它不能与 HONB 在 N,N'-二环己烷基羰二亚胺(DCC)作用下形成相应的活泼酯,再进行正常的胺解反应。我们利用酸-碱平衡原理及 HONB 是一个酸性化合物的特性,加入过量的 HONB,使原来 APA 分子内的羧基与碱性较强的一位氮原子间形成的分子内盐转变成一克分子 HONB 与 1-位氮原子间带有游离羧基的分子间的盐 APA·HONB(III),此盐能很好地溶于 DMF 中。这样就保证了另一克分子的 HONB 与 APA·HONB 的羧基在 DCC 作用下先生成 APONB·HONB 的活泼酯,然后此活泼酯再与胺进行胺解反应^[5]。最有代表性的实例是我们利用了这个简单的方法合成了含有一对配对核酸碱基,腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T)基聚(乙烯胺-乙醇)核酸类似物及其相应的光学活性片段模型化合物^[6]。必须指出,在此之前人们经常使用三氟乙酰基或乙酰基保护 APA 分子上的 6-NH 基及去保护等繁琐的反应才能将 APA 进行胺解反应^[7,8]。

我们又利用这些反应特点直接合成出三种新型的非环状腺嘌呤核苷类似物,N-2'-羟乙基-[2-(腺嘌呤基-9)]丙酰胺(VIII)、N-(β,β' -双羟乙基)-2-(腺嘌呤基-9)丙酰胺(IX)及 N-(1',3'-双羟基-2'-甲基-2'-丙基)-2-(腺嘌呤基-9)丙酰胺(X)(见图 1 所示)。

从图 1 不难看出,在上述反应中,HONB 活泼酯的选择性 N-酰基化反应的优点表露无疑,反应物之一羟胺分子含有羟基,另一反应物 APA 含有一个芳香胺基团,如 6-位上的胺基在整个反应过程中,均无需保护,而可直接进行胺解反应得到相应的含羟基及腺嘌呤基的核苷类似物,整个反应是在温和条件下进行,产率在 60% 左右。

由表 1 可见,三种新的非环状核苷类似物 VIII、IX 及 X 均具有固定的熔点,溶解于水的结晶体,在 $\lambda_{\max} = 260\text{nm}$ 处均有嘌呤碱基的特征最大吸收峰。而且这些化合物的元素分

本文 1989 年 3 月 16 日收到。

* 国家自然科学基金资助项目。

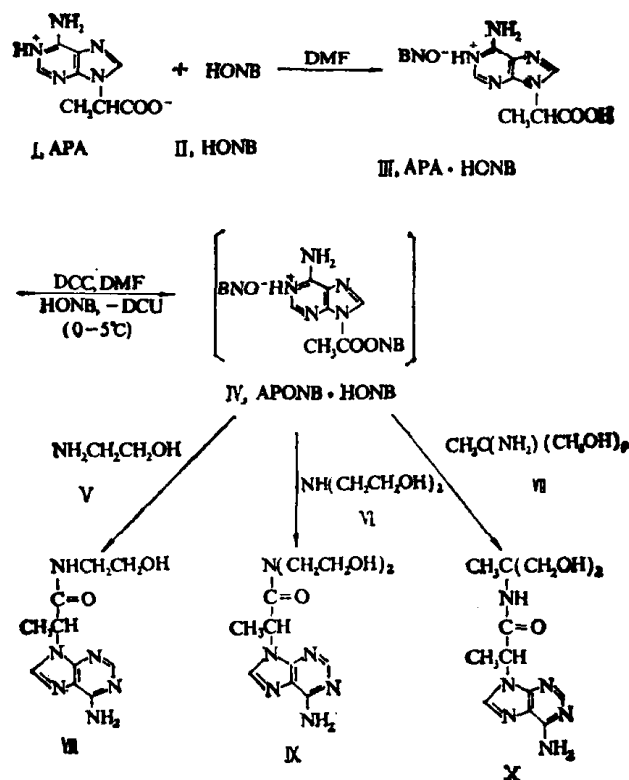


图 1

表 1 非环状腺嘌呤核苷的物理性能及其分析结果

化合物	mp(°C)	产 率 (%)	$\lambda_{\max}$ (H ₂ O)nm	$\epsilon_{\max}$ (H ₂ O)	溶解度(25°C) (mg/100ml)	元 素 分 析 理论值/实测值		
						C	H	N
VIII	232-234	76.0	262	14407	160	45.99	5.64	33.57
						48.07	5.71	33.00
IX	204-206	59.0	262	15137	120	48.97	6.17	28.55
						48.95	6.32	28.35
X	222-224	64.4	262	14156	440	48.97	6.17	28.55
						48.87	6.24	28.40

析的理论值与实验值相符合,均在实验误差范围内。

三个化合物的结构均经 ¹H-NMR 的分析,所有由 2-(腺嘌呤基-9)丙酰胺基所产生的 H 质子峰均在相应的化学位移处呈现,如 6-位上的 NH₂ 基在 7.18ppm 处为单峰,C₂ 及 C₈ 位上的氢质子分别在 8.25 及 8.16ppm 为单峰,丙酰基上与手性碳相连的甲基及氢的质子峰分别在 1.71ppm (双重峰)及在 5.80ppm (四重峰)。此外,对 VIII 及 X 化合物羟基的特征吸收峰在 4.60ppm 处。而对于 IX 化合物来说,分子中两个羟基峰分别在 5.00 及 4.66ppm 处,这可能是由于在室温下具有部分双键性能的酰胺键及手性碳导致-CH₂CH₂OH 基不能自由旋转所致。

综上所述,我们成功地应用 HONB 与 APA 成盐的反应改进了 APA 在 DMF 中的溶解度及 APONB·HONB 活泼酯的选择性 N-酰基化反应合成了一类新的非环状腺嘌呤核苷类似物,它们有可能作为一种新的抗病毒剂应用,有关这方面的工作将另文发表。

参 考 文 献

- [1] Robins, R. K., *C&EN, Jan.*, 27(1986), 28.
- [2] Lu, C. X., Liu Peigang and Hu Chang, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 19(1981), 2091.
- [3] Lu, C. X., Yang, J., Leng, L. and Feng, X., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 19(1981), 3333.
- [4] Lu, C. X., Ji Aixue and Overberger, C. G., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 24(1986), 269.
- [5] Lu, C. X., Yang, Y., Xiao, C. D. and Ji Aixue, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, 25(1987), 3267.
- [6] Lu, C. X., Xiao, C. D., Zhu, Z. J., Ji Aixue and Overberger, C. G., *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, 26(1988), 3337.
- [7] Overberger, C. G. and Morishima, Y., *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 18(1980), 2247.
- [8] Brandt, K. A. and Overberger, C. G., *Nouv. J. de Chim.*, 6(1982), 673.