

# $N^6$ -芳基嘌呤衍生物的合成

沐贤锋, 于明武, 刘刚

(鲁东大学 化学与材料科学学院, 山东 烟台 264039)

**摘要:**  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物具有良好的生物活性, 是生物活性分子的重要基础骨架。本文以 6-氯嘌呤为原料, 经过 9 位烷基化反应得到 9-取代-6-氯嘌呤, 进一步利用芳胺类化合物取代嘌呤 6 位氯原子, 成功探索出一条简洁、高效合成  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物的路线, 并利用该方法制备了 11 个  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物, 表明该路线具有良好的官能团耐受性, 所得关键中间体和产物结构经  $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$  及 HRMS 确证。该方法的成功探索, 为新型嘌呤类生物活性物质的合成提供可行的技术参考。

**关键词:**  $N^6$ -芳基嘌呤; 9-取代-6-氯嘌呤; 亲核取代

**中图分类号:** O626.413 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-8020(2021)03-0252-08

嘌呤类化合物是生命体 RNA 和 DNA 的基础骨架, 在生物领域和制药工业中备受科学家广泛关注<sup>[1-5]</sup>。嘌呤类化合物中  $N^6$  芳基嘌呤衍生物是一类重要的嘌呤类生物活性分子, 表现出广泛的医药活性, 如图 1 所示, 分子 a 是一种优异的 BTK 抑制剂<sup>[6]</sup> ( $\text{IC}_{50} = 0.008 \mu\text{M}$ ), 研究表明分子 b 是治疗阿尔兹海默症的潜在物质<sup>[7]</sup>, 化合物 c 和 d 分别是 HIV 病毒抑制剂<sup>[8]</sup> ( $\text{EC}_{50} = 3.93 \mu\text{M}$ ) 和抗白血病的活性分子<sup>[9]</sup> ( $\text{IC}_{50} = 0.04 \mu\text{M}$ )。

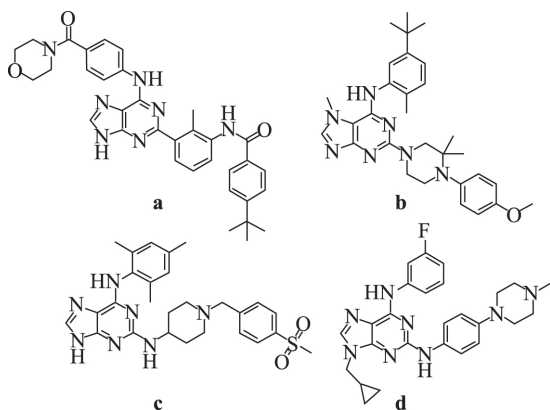


图 1 典型具有重要活性的  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物  
Fig.1  $N^6$ -aryl purine derivatives with important activities

鉴于  $N^6$  芳基嘌呤衍生物的重要价值, 陆续多种合成方法被开发出来<sup>[10-11]</sup>, 其中较为典型的是

以腺嘌呤类化合物为底物的 Buchwald-Hartwig 反应<sup>[12-13]</sup>。之前本课题组的时尚等<sup>[14]</sup>利用 2'-脱氧腺苷为原料, 在  $\text{Cu}^+$  的催化下, 与芳基碘化物偶联成功制备了  $N^6$ -芳基脱氧腺苷衍生物(图 2)。但是该方法中产物残留的痕量金属铜离子在后处理中难以完全除去, 不利于在医药领域推广。

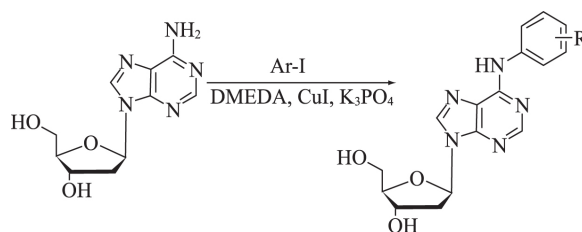
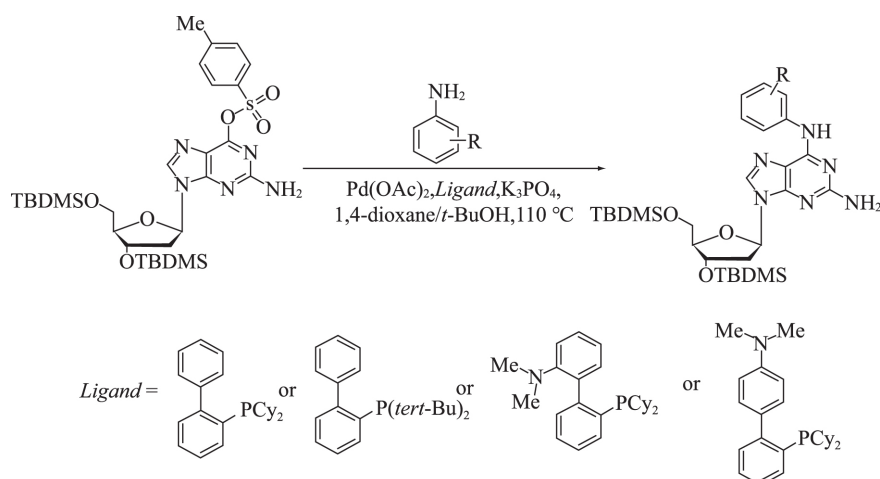


图 2 基于 Buchwald-Hartwig 反应合成  $N^6$ -芳基脱氧腺苷类衍生物

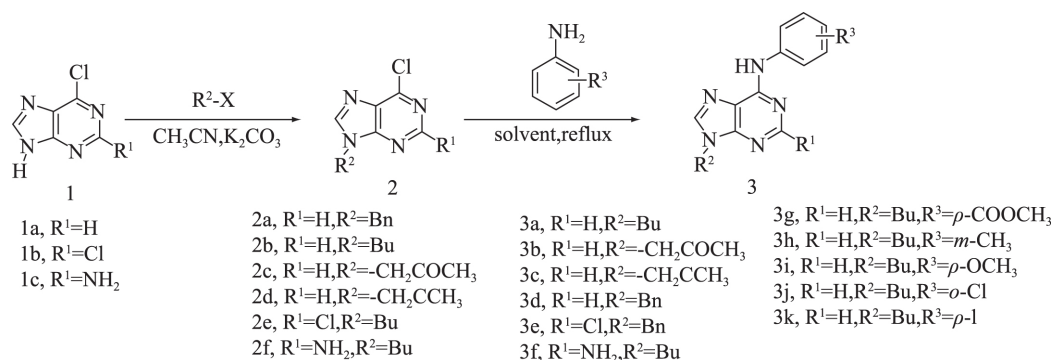
Fig.2 Synthesis of  $N^6$ -aryldeoxyadenosine derivatives via Buchwald-Hartwig reaction

此外, 钯催化的偶联反应也可以实现嘌呤 6 位的芳胺化修饰<sup>[15]</sup>。例如, Pratap 等<sup>[16]</sup>以醋酸钯为催化剂, 在膦配体的辅助下, 与 6-苯基磺酸嘌呤核苷反应, 成功实现了嘌呤 6 位的芳胺化(图 3)。该方法取得巨大成功的同时, 主要面临贵金属、额外配体的使用及原子经济性较差等问题。

图3 钯催化合成  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物Fig.3 Synthesis of  $N^6$ -aryl-purine derivatives via palladium catalyzed

基于前人的研究基础<sup>[17-19]</sup>,为进一步优化6-芳胺嘌呤衍生物的合成方法,本研究通过经典的芳香亲核取代反应( $S_NAr$ ),一步合成  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物,避免传统方法中金属催化剂的使用与残留等问题。实验路线如图4所示,以6-氯嘌呤

及其衍生物为原料,先经9位烷基化反应,制备中间体9-取代-6-氯嘌呤2,再进一步使用芳胺类衍生物直接取代嘌呤6位氯原子,从而实现  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物3的合成。

图4 基于芳香亲核取代反应合成  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物Fig.4 Synthesis of  $N^6$ -aryl-purine derivatives via  $S_NAr$  reaction

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

核磁共振仪型号为: Bruker 500 MHz; 熔点测定仪型号为: 北京光电仪器厂生产的 XT4-100X 显微熔点测定仪; 6-氯嘌呤, AR, 九鼎化学(上海)科技有限公司; 溴代正丁烷, AR, 盐城市龙升化工有限公司; 乙酸乙酯, AR, 天津奥普升化工有限公司; 碳酸钾, AR, 郑州华洋化工产品有限公司; 石油醚, AR, 济南创世化工有限公司; 乙腈, AR, 天津市瑞金特化学品有限公司; 正丁醇, AR,

天津奥普升化工有限公司; 3-氨基苯甲酸甲酯, AR, 北京百灵威科技有限公司; 其他化学药品均为市场购买, AR, 未进一步提纯, 直接使用。

### 1.2 中间体合成

中间体9-正丁基-6-氯嘌呤2a合成: 在室温条件下将干燥的6-氯嘌呤1(1 g, 6.5 mmol)加入到100 mL圆底烧瓶中, 顺次加入乙腈(25 mL), 无水碳酸钾(2.68 g, 19.4 mmol, 3 equiv.) 在磁力搅拌下滴加溴代正丁烷(2.08 mL, 19.4 mmol, 3 equiv.) 室温反应24 h, TLC显示原料消失完全, 旋蒸除溶剂, 加入50 mL蒸馏水, 用稀盐酸调节pH至中性, 利用乙酸乙酯震荡萃取, 水相反复萃

取三次,合并有机相,无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,蒸出溶剂,利用柱色谱分离,得到黄色油状产物 2a,产率:68%。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.02 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.4, 151.7, 151.3, 143.0, 131.7, 46.2, 32.8, 20.1, 13.8。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_4$   $m/z$  211.0745, found 211.0737。

其他中间体 2b-2f 分别利用相应的底物与卤代烃原料,参照上述方法制备。其中合成 2f 时,需将溶剂更换为 DMF。

### 1.3 产物合成

产物合成路线如图 5 所示。

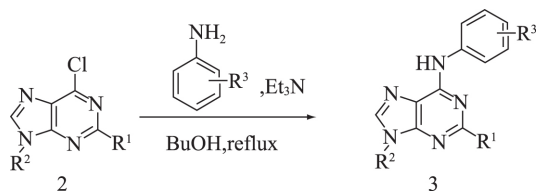


图 5  $N^6$ -芳基嘌呤产物的合成路线

Fig.5 Synthetic route for  $N^6$ -aryl-purine products

$N^6$ -苯基-9-丁基嘌呤 3a 合成: 取干燥后的 9-正丁基-6-氯嘌呤 2a (100 mg, 0.48 mmol) 加入到 25 mL 的圆底烧瓶中,依次加入 3 mL 正丁醇, 130.0  $\mu\text{L}$  苯胺 (1.43 mmol, 3 equiv.), 197.0  $\mu\text{L}$  三乙胺 (1.43 mmol, 3 equiv.), 回流反应,通过 TLC 检测反应进程,直到原料点消失完全,停止加热。将反应液移至分液漏斗中,加入 20 mL 的去离子水, 20 mL 的乙酸乙酯,分液萃取,有机相干燥后,柱色谱分离即得产物 3a,产率:85%,白色固体,熔点:90~92  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.30$  (PE/EA=2:1, v/v)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.8, 152.2, 149.7, 140.7, 138.7, 129.0, 123.6, 120.4, 120.2, 43.8, 32.0, 19.9, 13.5。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5$   $m/z$  268.1557, found 268.1552。

化合物 3b-3k 分别利用相应的底物 (100

mg) 与芳胺原料,参照上述方法制备即可。所得产物数据表征如下:

$N^6$ -苯基-9-(2'-氧代丙基)嘌呤 3b, 产率:83%,褐色固体,熔点:149~151  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.31$  (PE/EA=1:1, v/v)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.51 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。 $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.5, 152.9, 152.2, 149.6, 141.0, 138.4, 129.1, 123.8, 120.6, 119.6, 52.0, 27.3。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}$   $m/z$  268.1193, found 268.1187。

$N^6$ -苯基-9-炔丙基嘌呤 3c, 产率:86%,白色固体,熔点:178~179  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.29$  (PE/EA=1:2, v/v)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 3H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.13 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.55 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H)。 $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.0, 152.2, 149.2, 139.7, 138.4, 129.1, 123.8, 120.5, 120.2, 75.8, 75.2, 33.2。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_5$   $m/z$  250.1087, found 250.1079。

$N^6$ -苯基-9-苄基嘌呤 3d, 产率:78%,白色固体,熔点:180~182  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.31$  (PE/EA=2:1, v/v)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.80-7.79 (m, 3H), 7.39-7.29 (m, 7H), 7.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H)。 $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.1, 152.4, 149.8, 140.5, 138.7, 135.5, 129.12, 129.07, 128.5, 127.8, 123.6, 120.4, 120.3, 47.3。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5$   $m/z$  302.1400, found 302.1404。

$N^6$ -苯基-2-氯-9-苄基嘌呤 3e, 产率 76%,褐色固体,熔点:144~145  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.28$  (PE/EA=1:1, v/v)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (br s, 1H), 7.78 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.36 (s, 2H)。 $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.5, 152.2, 150.7, 140.5, 137.9, 134.9, 129.2, 129.1, 128.7, 128.1, 124.2, 120.3, 118.7, 47.5。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_5$   $m/z$  336.1010, found 336.1003。

$N^6$ -苯基-2-氨基-9-丁基嘌呤 3f, 产率: 75%, 黄色固体, 熔点: 182~184 °C,  $R_f = 0.40$  (PE/EA = 1:4, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.91 (br s, 2H), 4.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.7, 152.6, 151.6, 139.1, 138.0, 128.8, 123.0, 120.1, 115.2, 43.2, 32.0, 19.9, 13.6。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5$  m/z 283.1666 found 283.1660。

$N^6$ -对甲氧羰基苯基-9-丁基嘌呤 3g, 产率: 86%, 黄色固体, 熔点: 162~164 °C,  $R_f = 0.26$  (PE/EA = 1:1, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 4.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.8, 151.6, 150.5, 148.9, 142.1, 139.8, 129.9, 123.4, 119.4, 117.9, 50.9, 42.9, 31.0, 18.9, 12.5。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$  m/z 326.1612 found 326.1608。

$N^6$ -间甲基苯基-9-丁基嘌呤 3h, 产率 88%, 白色固体, 熔点: 120~122 °C,  $R_f = 0.23$  (PE/EA = 1:1, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.8, 152.4, 149.6, 140.5, 138.9, 138.6, 128.9, 124.4, 121.1, 120.4, 117.6, 43.7, 32.1, 21.6, 19.9, 12.5。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5$  m/z 282.1713 found 282.1706。

$N^6$ -对甲氧基苯基-9-丁基嘌呤 3i, 产率 89%, 白色固体, 熔点: 88~90 °C,  $R_f = 0.20$  (PE/EA = 1:2, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.50 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz,

3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.3, 152.9, 152.7, 149.6, 140.4, 131.5, 123.0, 120.2, 114.3, 55.5, 43.7, 32.1, 19.9, 13.5。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5$  m/z 298.1662, found 298.1667。

$N^6$ -邻氯苯基-9-正丁基嘌呤 3j, 产率 81%, 白色固体, 熔点: 92~94 °C,  $R_f = 0.41$  (PE/EA = 2:1, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.78 (dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (dd,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (td,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 7.04 (td,  $J_1 = 1.5$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H), 4.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.4, 151.8, 150.0, 141.0, 135.4, 129.2, 127.5, 123.6, 123.4, 121.6, 121.0, 43.8, 32.1, 19.9, 12.5。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_5$  m/z 302.1167, found 302.1160。

$N^6$ -对碘苯基-9-正丁基嘌呤 3k, 产率 83%, 灰色固体, 熔点: 72~74 °C,  $R_f = 0.30$  (PE/EA = 1:2, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 4.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.6, 151.2, 149.8, 140.7, 138.7, 137.9, 122.1, 120.5, 86.2, 43.8, 32.1, 19.9, 13.5。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{IN}_5$  m/z 394.0523, found 394.0528。

$N^6$ -苄基-9-炔丙基嘌呤 3l, 产率 84%, 白色固体, 熔点: 148~150 °C,  $R_f = 0.32$  (PE/EA = 1:3, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.94 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 4.87 (br s, 2H), 2.52 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.7, 153.5, 138.9, 138.5, 128.6, 127.7, 127.5, 119.5, 76.0, 75.0, 44.6, 33.1。ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5$  m/z 264.1244, found 264.1238。

$N^6$ -二乙基-9-炔丙基嘌呤 3m, 产率 86%, 白色固体, 熔点: 92~94 °C,  $R_f = 0.59$  (PE/EA = 4:3,

v/v)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.99 (br s, 4H), 2.50 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153.8, 152.8, 150.1, 137.3, 119.5, 76.3, 74.6, 43.0, 32.8, 13.5。ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub> m/z 230.1400, found 230.1406。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件优化

为了获得最佳的反应条件,使用 9-苄基-6-氯嘌呤 2a 与苯胺作为模板反应底物,对反应路线进行了优化(如表 1)。首先对反应溶剂进行了筛选,发现当溶剂为非质子溶剂时(表 1,Entry 1-2),反应基本没有发生。当更换溶剂为质子溶剂甲醇时(表 1,Entry 3)核磁显示有 37%的目标产物。接着更换其他质子溶剂,如乙醇、正丙醇及正丁醇,结

果显示沸点最高的正丁醇为溶剂时(表 1,Entry 6)反应效果最佳,核磁产率可达到 94%,通过柱色谱分离,分离产率为 87%。其中水作为反应溶剂时(表 1,Entry 7)没有产物生成,其原因可能是由于原料在水中的溶解性较差导致。

紧接着对反应物料比进行了优化,先尝试将苯胺的用量降低至 2 倍,遗憾的是,产率明显下降至 78%(表 1,Entry 8),提升至 4 倍时,产率未明显提升(表 1,Entry 9),故而苯胺用量为 3 倍较为理想。之后考察三乙胺的用量对反应产率的影响(表 1,Entry 10-11),发现 3 倍物料比的三乙胺较为理想。再进一步考察反应时间对反应产率的影响,结果发现时间缩短至 9 h 时,仍有部分原料剩余(表 1,Entry 12)。时间延长至 15 h,产率无明显变化(表 1,Entry 13)。最后,发现不使用三乙胺为缚酸剂,该反应同样能够发生,但是产率降低至 75%,且反应效率有所下降(表 1,Entry 14)。故而,最终确定该反应的较优方法为嘌呤底物(0.4 mmol)、正丁醇(3 mL)、芳胺(1.2 mmol)、三乙胺(1.2 mmol),回流反应 12 h(表 1,Entry 6)。

表 1 实验条件优化<sup>a</sup>

Tab.1 Optimization of experimental conditions<sup>a</sup>

Entry	Solvents	PhNH <sub>2</sub> (equiv)	Et <sub>3</sub> N(equiv)	Time(h)	Yield(%) <sup>b</sup>	Entry	Solvents	PhNH <sub>2</sub> (equiv)	Et <sub>3</sub> N(equiv)	Time(h)	Yield(%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	3	3	12	Trace	8	BuOH	2	3	12	78
2	1,4-dioxane	3	3	12	Trace	9	BuOH	4	3	12	95
3	CH <sub>3</sub> OH	3	3	12	37	10	BuOH	3	2	12	85
4	EtOH	3	3	12	69	11	BuOH	3	4	12	93
5	PrOH	3	3	12	47	12	BuOH	3	3	9	72
6	BuOH	3	3	12	94(87 <sup>c</sup> )	13	BuOH	3	3	15	95
7	H <sub>2</sub> O	3	3	12	Trace	14	BuOH	3	0	15	75

注: a 嘌呤底物 2a(0.40 mmol), 3 mL 溶剂, 其他条件根据表格中所示变化; b 核磁测试产率; c 分离产率。

### 2.2 底物拓展

将确立的合成方法应用到其他嘌呤底物,结果表明,9 位的烷基、酮羰基、碳碳三键、苄基(图 6 3a~3d)的嘌呤底物皆可顺利得到目标分子,收率范围为 83%~87%。此外,还探究了嘌呤 2 位取代基对该反应的影响,结果发现,2 位连接了吸电子的氯原子或者给电子的氨基(图 6 3e~3f),此反应依然能够很好的发生,取代基并未呈现出明显的电子效应,收率分别为 76%及 75%。

除了嘌呤底物的考察外,接着考察芳胺底物上取代基的影响,结果显示芳基的邻、间、对取代基并未呈现明显的位阻效应,收率都在 80%以上。但是电子效应较为明显,实验显示当连接有吸电子基团时(图 6 3g、3j、3k),需延长反应时间至 20 h,原料方可完全转化。当连接有强给电子基团时(图 6 3i),反应仅需 7 h 即可完成,收率为 89%。值得欣慰的是,烷胺类原料同样能够发生此反应(图 6 3l、3m),收率都在 80%以上。



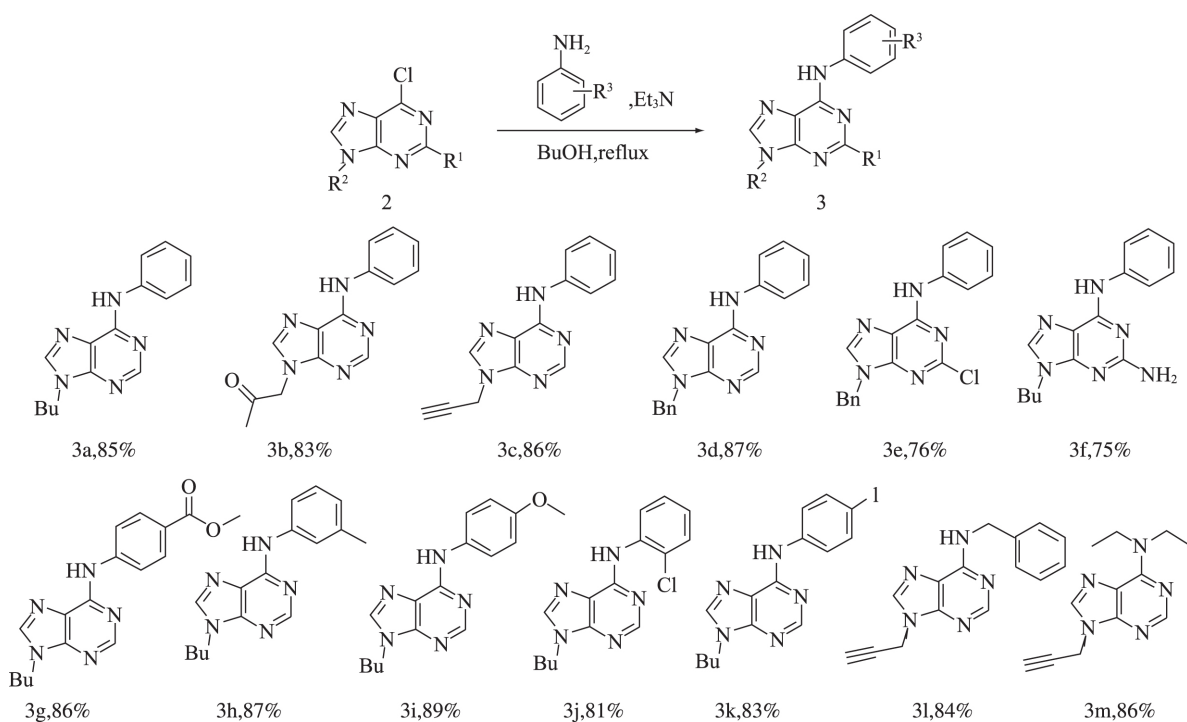


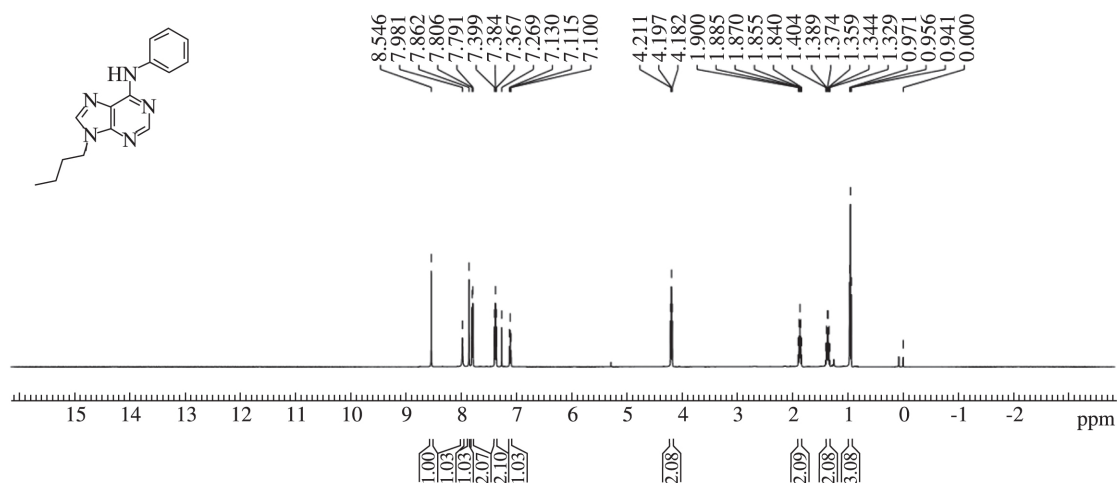
图6 6-取代氨基嘌呤产物的合成

Fig.6 Synthesis of 6-substituted aminopurine products

### 2.3 产物结构确证

产物采用 500 MHz 核磁共振波谱仪进行表征,以  $N^6$ -苯基-9-正丁基嘌呤(3a)为代表进行核磁测试结果分析。由核磁氢谱(图7)可以看出,化学位移 8.54 ppm 处的单峰归属于嘌呤环上 8 位的氢原子,7.98 ppm 处的宽矮峰是典型的-NH 的特征峰,嘌呤骨架上 2 位的氢原子化学位移呈现在 7.86 ppm。由于靠近氮原子,苯环邻位

两个氢的化学位移处于较低场,呈现在 7.79 ppm 处双重峰,7.38 ppm 处的双重峰属于芳胺苯环上间位的两个氢,7.11 ppm 处的三重峰属于芳胺苯环上对位的一个氢。化学位移 4.19 ppm 处三重峰是正丁基上最靠近嘌呤环的亚甲基的两个氢,由于连接氮原子,所以化学位移较大。1.87 ppm、1.36 ppm 处的多重峰及 0.95 ppm 处的三重峰,则归属于剩余烷基。

图7  $N^6$ -苯基-9-正丁基嘌呤核磁氢谱Fig.7  $^1\text{H}$  NMR of  $N^6$ -phenyl-9-n-butyl purine

$N^6$ -苯基-9-正丁基嘌呤的核磁碳谱如图 8 所示,化学位移 152.8~120.2 ppm 是嘌呤环与苯环上碳的碳;化学位移 43.8、32.0、19.9、13.5

ppm 归属于正丁基。最后,结合高分辨质谱测试结果,可以确证所得产物  $N^6$ -苯基-9-正丁基嘌呤 3a。

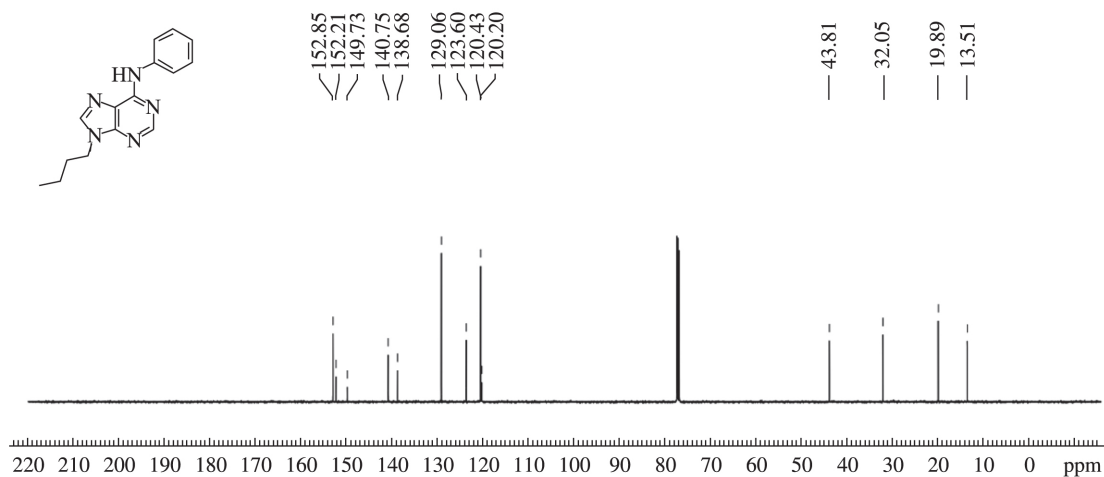


图 8  $N^6$ -苯基-9-正丁基嘌呤核磁碳谱

Fig.8  $^{13}\text{C}$  NMR of  $N^6$ -phenyl-9-n-butyl purine

### 3 结论

本文以 6-氯嘌呤衍生物为原料,经 9 位烷基化和 6 位芳胺化,成功探索出一条高效合成  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物的方法,并通过此路线合成了 11 种  $N^6$ -芳基嘌呤衍生物,所得关键中间体及产物结构均经过  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR 及 HRMS 确证。此方法条件温和且产率优异,有效避免了 Pd、Cu 金属催化剂及相关配体的使用,对多种官能团具有一定耐受性,为新型抗病毒嘌呤类活性分子的开发提供技术基础。

#### 参考文献:

- [1] CHEVIET T, LEFEBVRE-TOURNIER I, WEIN S, et al. Plasmodium purine metabolism and its inhibition by nucleoside and nucleotide analogues [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 62(18): 8365-8391.
- [2] LI S L, ZHOU C, YU M W, et al. Synthesis, antiplatelet aggregation activity evaluation and structure-activity relationships of a series of novel purine derivatives [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2020, 57(7): 2889-2903.
- [3] HUANG M R, HSU Y L, LIN T C, et al. Structure guided development of purine amide, hydroxamate, and amidoxime for the inhibition of non-small cell lung cancer [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 181: 111551.

- [4] ZHOU D, XIE D, HE F, et al. Antiviral properties and interaction of novel chalcone derivatives containing a purine and benzenesulfonamide moiety [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018, 28(11): 2091-2097.
- [5] TIAN M, CHEN N, XU F, et al. Expedient synthesis of 2-alkylthio- $N^6$ -aryladenosines from guanosine [J]. Journal of Sulfur Chemistry, 2017, 39(1): 8-22.
- [6] SHI Q, TEBBEN A, DYCKMAN A J, et al. Purine derivatives as potent Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors for autoimmune diseases [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(9): 2206-2211.
- [7] RIVKIN A, AHEARN S P, CHICCHETTI S M, et al. Purine derivatives as potent gamma-secretase modulators [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(7): 2279-2282.
- [8] KANG D, FANG Z, HUANG B, et al. Synthesis and preliminary antiviral activities of piperidine substituted purines against HIV and influenza A/H1N1 infections [J]. Chemical Biology & Drug Design, 2015, 86(4): 568-577.
- [9] BERTRAND J, DOSTALOVA H, KRSTOF V, et al. New 2,6,9-trisubstituted purine derivatives as Bcr-Abl and Btk inhibitors and as promising agents against leukemia [J]. Bioorganic Chemistry, 2020, 94: 103361-103371.
- [10] GUO H M, XIN P Y, NIU H Y, et al. Microwave irradi-

- ated  $C^6$ -functionalization of 6-chloropurine nucleosides with various mild nucleophiles under solvent-free conditions [J]. *Green Chemistry*, 2010, 12 (12): 2131–2134.
- [11] LIU G, XU J, CHEN N, et al. Synthesis of  $N^6$ -alkyl(aryl)-2-alkyl(aryl) thioadenosines as antiplatelet agents [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 53: 114–1123.
- [12] RAN C, DAI Q, HARVEY R G.  $N^6$ -arylation of 2'-deoxyadenosine via copper-catalyzed direct coupling with aryl halides [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(9): 3724–3726.
- [13] VABRE R, CHEVOT F, LEGRAVEREND M, et al. Microwave-assisted Pd/Cu-catalyzed C-8 direct alkylation of purines and related azoles: an alternative access to 6,8,9-trisubstituted purines [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2011, 76(22): 9542–9547.
- [14] 时尚, 刘刚, 王盼港, 等. 基于 Buchwald-Hartwig 反应合成  $N^6$ -芳氨基脱氧腺苷衍生物 [J]. *鲁东大学学报(自然科学版)*, 2019, 35(2): 136–142.
- [15] SATISHKUMAR S, POUDAPALLY S, VURAM P K, et al. Pd-catalyzed versus uncatalyzed,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -mediated cyclization reactions of  $N(6)$ -(1,1'-biaryl)-2-yl adenine nucleosides [J]. *ChemCatChem*, 2017, 9(21): 4058–4069.
- [16] PRATAP R, PARRISH D, GUNDA P, et al. Influence of biaryl phosphine structure on C–N and C–C bond formation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(34): 12240–12249.
- [17] LIU J, JANEBA Z, ROBINS M J.  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  Iodination of 6-Chloropurine Nucleosides: aromatic finkelstein reactions at temperatures below  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  [J]. *Organic Letters*, 2004, 6(17): 2917–2919.
- [18] CALDERON-ARANCIBIA J, ESPINOSA-BUSTOS C, CANETE-MOLINA A, et al. Synthesis and pharmacophore modelling of 2,6,9-trisubstituted purine derivatives and their potential role as apoptosis-inducing agents in cancer cell lines [J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 6808–6826.
- [19] 蒋青松, 樊帅, 刘希光.  $N^6$ -烷氨基-2-碘代腺苷化合物的合成 [J]. *鲁东大学学报(自然科学版)*, 2018, 34(4): 344–350.

## Synthesis of $N^6$ -Arylpurine Derivatives

MU Xianfeng, YU Mingwu, LIU Gang

(School of Chemistry and Materials Science, Ludong University, Yantai 264039, China)

**Abstract:**  $N^6$ -arylpurine derivatives have good biological activity and are important basic skeleton of bioactive molecules. In this paper, 9-substituted-6-chloropurine was synthesized by using 6-chloropurine as raw material *via* alkylation at 9-position. Furthermore, aromatic amines were used to replace 6-position chlorine atom of purine. A simple and efficient route for the synthesis of  $N^6$ -arylpurine derivatives has been successfully explored, and eleven  $N^6$ -arylpurine derivatives have been prepared by this method, which shows that this route has good functional group tolerance. The structures of the key intermediates and products were confirmed by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and HRMS. The successful exploration of this method provides a feasible technical reference for the synthesis of novel purine bioactive substances.

**Keywords:**  $N^6$ -arylpurines; 9-substituted-6-chloropurine;  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$

(责任编辑 刘军深)