

## 6-氢嘌呤衍生物的合成研究

周正,刘希光,于明武

(鲁东大学 化学与材料科学学院,山东 烟台 264039)

**摘要:**6-氢嘌呤衍生物表现出广泛的生物活性,是一类极具医药研究价值的小分子类化合物。本文采用6-氯嘌呤衍生物为原料,采用Pd/C为催化剂,甲酸铵为还原剂,成功实现6位脱氯还原制备6-氢嘌呤衍生物,并利用该方法成功制备15个6-氢嘌呤衍生物,表明该合成路线有着良好的官能团兼容性,产物结构经<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR及HRMS确证。本路线的成功探索,为新型嘌呤衍生物的合成提供了技术参考。

**关键词:**6-氯嘌呤衍生物;6-氢嘌呤衍生物;还原反应;金属催化

**中图分类号:**0626 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-8020(2023)01-0089-08

嘌呤作为自然界中常见的含氮杂环化合物,不仅在人类的遗传功能中扮演重要的角色,同时在生物活性研究及制药工程中发挥着重要的作用<sup>[1-5]</sup>。其中6-氢嘌呤类衍生物具有良好的生物活性,已得到广泛的应用,如图1所示Famciclovir是治疗带状疱疹、病毒感染的经典药物,同时还具备其他生物活性,例如对贝尔麻痹症有着良好的治疗效果<sup>[6-7]</sup>。Nebularine则是一种天然核苷,对于抑制小鼠肿瘤肉瘤有较好的活性且可以作为通用碱基与DNA的四种核苷相结合<sup>[8]</sup>,同时可以作为生物除草剂的制备原料<sup>[9]</sup>。

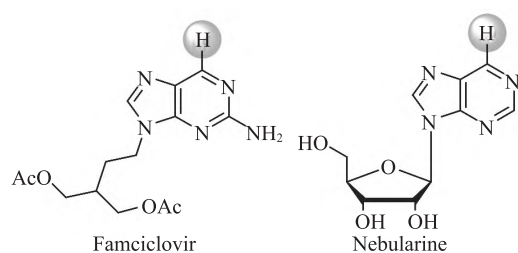


图1 具有重要活性的6-氢嘌呤衍生物

Fig.1 6-hydropurine derivatives with important activities

鉴于6-氢嘌呤化合物的良好的生物活性与潜在的应用价值,众多科学家展开了对其合成路

线的探索。2006年,Česnek等<sup>[10]</sup>以Ag<sub>2</sub>O为催化剂,6-胍基嘌呤衍生物为原料,实现了嘌呤6位的氢化还原;次年,Espinosa等<sup>[11]</sup>同样以6-胍基嘌呤衍生物为原料实现了嘌呤环的还原,不同的是Espinosa以强碱作为反应的必要条件。在此基础上,郭海明课题组<sup>[12]</sup>于2014年对前者的研究进行了反应条件优化,以6-胍基嘌呤衍生物为原料,采用催化剂量且反应条件相对温和的CuSO<sub>4</sub>作为催化剂,成功制备了一系列6-氢嘌呤衍生物(图2(a))。

尽管上述合成方法都能够合成6-氢嘌呤,但都存在诸多问题,如原料水合胍具有较强的毒性,同时重金属离子催化剂及强碱的使用,不仅存在着严重的污染性且催化剂难以回收再利用。此外,常见的杂环化合物脱卤方法还包括利用氢气脱卤还原氢化<sup>[13-16]</sup>,但是该种合成方法存在反应条件苛刻、氢气易爆炸等问题。

基于上述研究基础,本研究通过还原反应,实现了嘌呤6位的脱卤,一步合成6-氢嘌呤衍生物,避免了传统实验路线中不温和的反应条件、强碱及水合胍的使用以及重金属铜离子的引入等问题,实验路线如图2(b)所示。

收稿日期:2022-02-08;修回日期:2022-03-03

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2019BB043)

通信作者简介:于明武(1988—),男,讲师,硕士生导师,博士,研究方向为嘌呤及其核苷类化合物的合成与生物活性研究。E-mail: ymw2007@163.com

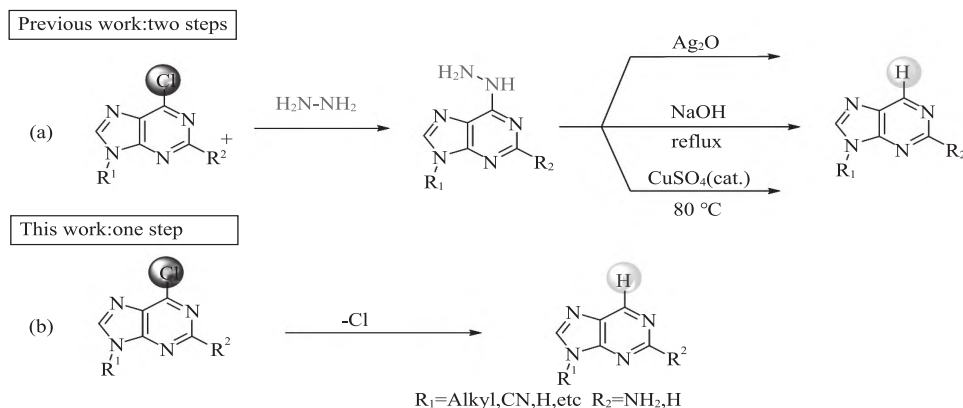


图 2 合成路线设计

Fig. 2 Design of synthetic route

## 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, 北京华威锐科化工有限公司; 乙酸乙酯, AR, 天津奥普升化工有限公司; 碳酸钾, AR, 萨恩化学技术(上海)有限

公司; 正己烷, AR, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 乙腈, AR, 国药集团化学试剂有限公司; 甲酸铵, AR, 成都市科龙化工试剂厂; 无水乙醇, AR, 天津奥普升化工有限公司; Pd/C, 萨恩化学技术(上海)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 产物合成

产物合成路线如图 3 所示。

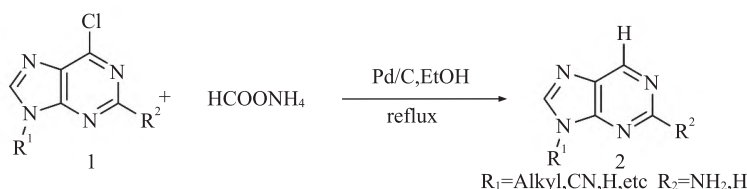


图 3 6-氢嘌呤衍生物的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of the 6-hydropurine derivatives

2-氨基-9-丁基嘌呤 2a 合成: 取干燥后的 2-氨基-9-丁基-6-氯嘌呤(100 mg, 0.44 mmol,) 加入到 100 mL 的圆底烧瓶中, 依次加入 20 mL 无水乙醇, 83.82 mg 甲酸铵(1.33 mmol, 3 equiv.), 15 mg Pd/C, 加热回流反应, TLC 监测反应进程, 直至原料点完全消失, 停止加热。将反应液转移至分液漏斗中, 取蒸馏水与乙酸乙酯分液萃取, 将有机相用无水硫酸镁干燥后, 柱色谱分离即得产物 3a, 产率 91%, 黄色固体, 熔点: 119 ~ 121 °C, R<sub>f</sub> = 0.30 (Hexane/EA = 1:4, v/v)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.69 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (sext, J = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, J =

7.5 Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.8, 153.3, 149.7, 142.5, 128.4, 43.0, 31.8, 19.9, 13.5. ESI-HRMS [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub> m/z 192.1244, found 192.1236。

化合物 2b - 2l 分别利用相应的底物(100 mg)与钯碳和甲酸铵反应, 参照上述方法制备即可。所得产物数据表征如下:

2-氨基-7-丁基嘌呤 2b, 产率 90%, 黄色固体, 熔点: 193 ~ 195 °C, R<sub>f</sub> = 0.20 (Hexane/EA = 1:5, v/v)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.87 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.36 (sext, J = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.0, 160.3, 147.2, 140.9, 119.8, 46.0, 31.9, 19.9, 13.5. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5$   $m/z$  192.1244, found 192.1238.

9-丁基嘌呤 2c, 产率 94%, 黄色油状,  $R_f = 0.31$  (Hexane/EA = 1:2, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.93 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.39 (sext,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.5, 151.5, 148.4, 145.3, 133.9, 43.7, 31.9, 19.9, 13.5. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$   $m/z$  177.1135, found 177.1127。

7-丁基嘌呤 2d, 产率 92%, 黄色油状,  $R_f = 0.26$  (EA)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.94 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.40 (sext,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.8, 153.2, 147.9, 139.8, 125.3, 46.1, 32.0, 19.9, 13.5. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$   $m/z$  177.1135, found 177.1126。

2-(9H-嘌呤-9-基)乙酸乙酯 2e, 产率 89%, 黄色固体, 熔点: 123 ~ 125  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.34$  (Hexane/EA = 1:2, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.4, 152.3, 151.9, 151.3, 145.4, 131.2, 62.7, 44.6, 14.1. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$   $m/z$  207.0877, found 207.0870。

2-(7H-嘌呤-7-基)乙酸乙酯 2f, 产率 88%, 黄色固体, 熔点: 138 ~ 140  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.2$  (Hexane/EA = 1:4, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.30 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.1, 160.7, 153.6, 148.5, 139.9, 125.5, 62.9, 46.9, 14.1. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$   $m/z$  207.0877, found 207.0869。

3-(9H-嘌呤-9-基)丙腈 2g, 产率 92%, 白色固体, 熔点: 142 ~ 143  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.33$  (EA/MeOH = 10:1, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.62 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.9, 151.1, 149.2, 144.7, 134.2, 116.4, 39.8, 18.8. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5$   $m/z$  174.0774, found 174.0766。

1-(9H-嘌呤-9-基)丙烷-2-酮 2h, 产率 91%, 褐色絮状固体, 熔点: 145 ~ 147  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.23$  (EA)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.1, 152.8, 151.4, 148.8, 145.6, 133.6, 51.7, 27.3. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$   $m/z$  177.0771, found 177.0765。

2-(9H-嘌呤-9-基)乙酸 2i, 产率 90%, 白色固体,  $R_f = 0.25$  (EA/MeOH = 4:1, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.2 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.57 (s, 2H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.6, 151.9, 151.8, 148.8, 147.4, 133.8, 47.2. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $m/z$  179.0564, found 179.0558。

(2S,3S,4R,5R)-5-(9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-2,3,4-三醇 2j, 产率 87%, 黄色固体, 熔点: 194 ~ 196  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.31$  (Hexane/EA = 1:5, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 6.06 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.60 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.20 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.99 (q,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.69 (dd,  $J_1 = 4.0$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J_1 = 4.0$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz, 1H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.5, 151.4, 148.6, 145.8, 134.7, 88.1, 86.1, 74.3, 70.6, 61.6. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$   $m/z$  253.0931, found 253.0926。

6-氢嘌呤 2k, 产率 96%, 白色固体, 熔点: 224 ~ 226  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.32$  (EA/MeOH = 4:1, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.13 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.5, 152.5, 147.0, 144.4, 128.4. ESI - HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4$   $m/z$  121.0509, found 121.0501。

9-丙基-6-氢嘌呤 2l, 产率 94%, 黄色固体, 熔点: 109 ~ 111  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.31$  (Hexane/EA =

1:3, v/v)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.99 (sext,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.5, 151.5, 148.5, 145.3, 134.1, 45.5, 23.3, 11.2。 ESI-HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4$   $m/z$  163.0978, found 163.0970。

此外,由于某些基团的不稳定性,需要先将嘌呤6位还原,即需要先得到6-氢嘌呤2k,随后在嘌呤环9位进行基团修饰(如图4):

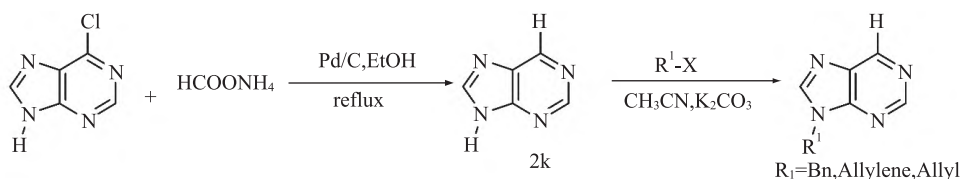


图4 产物合成路线

Fig. 4 Synthetic route of the product

9-烯丙基嘌呤2n,产率59%,黄色油状,  $R_f = 0.30$  (Hexane/EA = 1:3, v/v)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.09 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.8, 150.9, 148.8, 144.4, 134.1, 75.6, 75.4, 33.1。 ESI-HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4$   $m/z$  159.0665, found 159.0660。

9-苄基嘌呤2o,产率57%,白色固体,熔点: 99~101  $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.33$  (Hexane/EA = 1:2, v/v)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 5.47 (s, 2H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.7, 151.5, 148.5, 145.2, 134.9, 133.9, 129.2, 128.8, 127.9, 47.3。 ESI-HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4$   $m/z$  211.0978, found 211.0970。

## 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,采用2-氨基-9-丁基-6-氯嘌呤与甲酸铵作为模板反应,针对反应条件进行了优化(如表1)。首先我们对催化剂进行了筛选(表1, Entry 1~3),可以明显发现,

9-烯丙基嘌呤2m,产率58%,黄色油状,  $R_f = 0.30$  (Hexane/EA = 1:3, v/v)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.13 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.06 (ddt,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz,  $J_3 = 17.0$  Hz, 1H), 5.46 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.9, 151.5, 148.6, 140.3, 132.9, 130.6, 120.8, 50.4。 ESI-HRMS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$   $m/z$  161.0822, found 161.0814。

以Pd/C为催化剂时,可以获得较高的产率,而当使用Ru/C作为催化剂时,反应产率急剧下降到20%。随后我们又尝试了使用Raney Ni作为催化金属,产率仅有31%。故而选择Pd/C作为最佳催化剂,之后进一步筛选发现负载10%的Pd/C比负载5%的Pd/C有着更高的产率(表1, Entry 4)。随后我们对催化剂的使用量(表1, Entry 5~7)进行了筛选考察,在使用质量分数为15%的Pd/C时,反应收率可达91%。

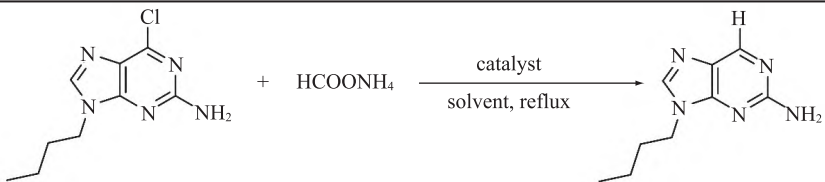
除此之外,对于还原剂的种类(表1, Entry 8)进行了考察,反应中使用甲酸作为还原剂时,产物收率并不理想,仅有30%的产出量。进一步考察反应溶剂,采用质子溶剂(甲醇、乙醇、正丙醇)及非质子溶剂(四氢呋喃、乙酸乙酯)(表1, Entry 9~13)进行尝试,在使用乙醇作为反应溶剂时,反应收率最佳,可达91%。

最后对物料比进行了优化(表1, Entry 14~16),发现甲酸铵用量降低到2倍时,反应产率显著下降至72%,而当用量提升到4~5倍时,反应收率并没有明显的提升,出于经济性考虑,甲酸铵采用3倍物料比即可。最终确定反应的具体发生条件:以6-氯嘌呤作为反应底物,15%质量分数的Pd/C(负载10%)作为催化剂,加入3倍物料比的甲酸铵作为还原剂,在20 mL乙醇中回流反应3 h。



表 1 实验条件优化<sup>a</sup>

Tab. 1 Optimization of experimental conditions



Entry	Catalyst	HCOONH <sub>4</sub> (equiv.)	Solvent	Yield/%	Entry	Catalyst	HCOONH <sub>4</sub> (equiv.)	Solvent	Yield/%
1	10% Pd/C	3	EtOH	91	9	10% Pd/C <sup>c</sup>	3	MeOH	89
2	15% Ru/C	3	EtOH	20	10	10% Pd/C <sup>c</sup>	3	EtOH	91
3	Raney Ni	3	EtOH	31	11	10% Pd/C <sup>c</sup>	3	PrOH	87
4	5% Pd/C	3	EtOH	70	12	10% Pd/C <sup>c</sup>	3	THF	89
5	10% Pd/C <sub>b</sub>	3	EtOH	80	13	10% Pd/C <sup>c</sup>	3	EA	90
6	10% Pd/C <sup>c</sup>	3	EtOH	91	14	10% Pd/C <sup>c</sup>	2	EtOH	72
7	10% Pd/C <sup>d</sup>	3	EtOH	90	15	10% Pd/C <sup>c</sup>	4	EtOH	90
8	10% Pd/C <sup>c</sup>	3 <sup>e</sup>	EtOH	30	16	10% Pd/C <sup>c</sup>	5	EtOH	85

注:a:嘌呤底物 100 mg, 20 mL 溶剂, 其他条件根据表格中所示变化;b: Pd/C 质量分数为 10%; c: Pd/C 质量分数为 15%; d: Pd/C 质量分数为 20%; e: 使用 HCOOH 作为还原剂

## 2.2 底物拓展

将已优化的反应条件应用到其他的嘌呤化合物底物, 结果表明, 该反应对烷基、酯基、腈基、酮羰基、羧基、醇羟基(图 5(2a~2k))等取代基有着良好的耐受性, 都顺利得到目标产物, 收率范围在 87%~94%。当嘌呤 2 位存在取代基(NH<sub>2</sub>)时, 反应收率略有降低(图 5(2a, 2c))。而当嘌呤 7 位存在取代基时, 产率比 9 位存在取代基时略有下降(图 5(2a~2b, 2c~2d, 2e~2f)), 推测由于位阻增大, 影响到嘌呤 6 位的还原反应。除此之外, 我们还发现当使用 9-丙炔基-6-氯嘌呤、9-丙炔基-6-氯嘌呤及 9-苄基-6-氯嘌呤为原料进行反应时, 发现所得产物分别为 9-丙基-6-氢嘌呤(图 5(2l))、9-丙基-6-氢嘌呤与 6-氢嘌呤, 这表明碳碳双键、碳碳三键与苄基在该还原氛围中被还原, 该路线不适合直接还原含有碳碳双键、碳碳三键和苄基的底物。

为避免还原剂对底物中碳碳双键、碳碳三键、苄基的还原, 故而需先将嘌呤 6 位还原, 首先得到 6-氢嘌呤(图 6(2k)), 随后对其进行 9 位修饰(图 6(2l~2o))。实验结果显示, 虽成功得到了目标产物, 但收率大幅下降, 仅有 57%~59%。

## 2.3 产物结构表征

产物用 Bruker 500 MHz 核磁共振波谱仪进

行结构表征, 以 2-氨基-9-丁基-6-氢嘌呤(2a)为例进行测试结果分析。化学位移 8.69 ppm 处的单峰归属于嘌呤环上 6 位的氢原子, 化学位移 7.75 ppm 处的单峰归属嘌呤 8 位的氢原子, 5.09 ppm 的低矮单峰为嘌呤 2 位修饰的 -NH<sub>2</sub> 基团的特征峰, 4.09 ppm 处的三重峰归属于丁基连接嘌呤环 N<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>, 由于其直接与嘌呤环的氮原子相连, 故其化学位移值较大。余下的 1.85、1.37、0.97 ppm 处则依次归属于丁基上剩余 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

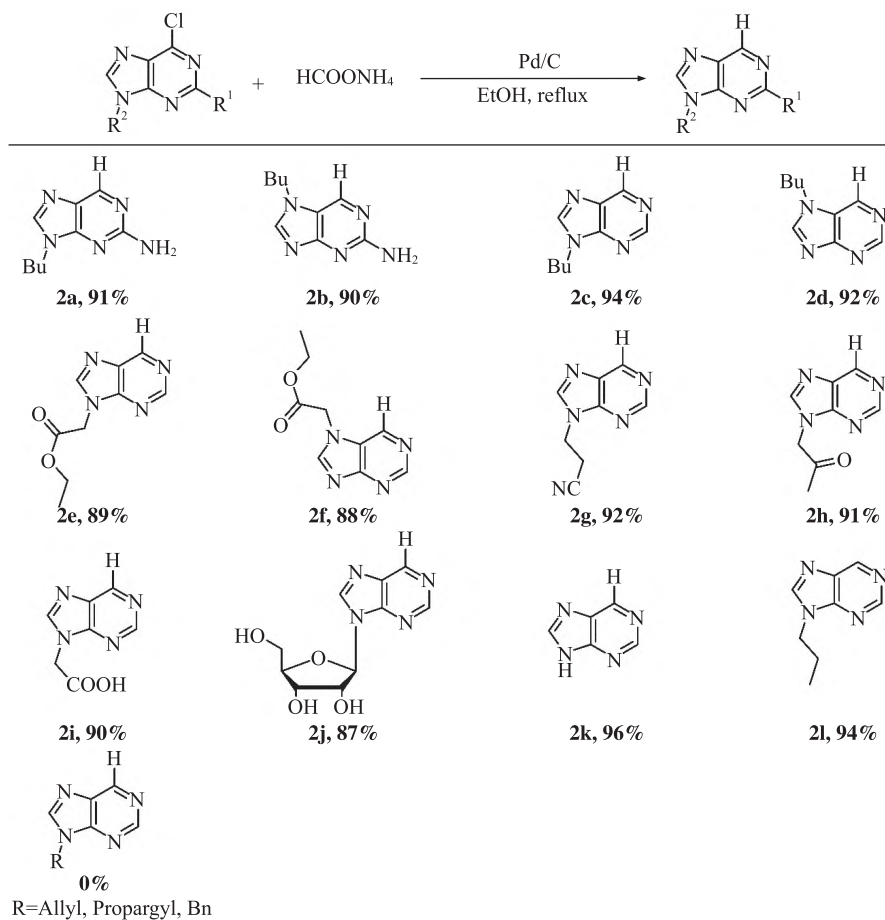
2-氨基-9-丁基-6-氢嘌呤的核磁共振碳谱如图 7 所示, 化学位移 159.8、153.3、149.7、142.5、128.4 ppm 归属于嘌呤骨架上的 5 个碳原子; 化学位移为 43.0、31.8、19.9、13.5 ppm 归属于丁基上的四个碳原子。结合分子量测试结果, 证明所得产物为 2-氨基-9-丁基-6-氢嘌呤(2a)。

## 3 结论

本文以 6-氯嘌呤衍生物为原料, 经过一步反应, 实现嘌呤 6 位氢化还原, 探索出一条高效合成 6-氢嘌呤衍生物的合成路线, 该反应对酯基、腈基、酮羰基、羧基、醇羟基等多种官能团有较好的兼容性, 并通过此路线合成了 12 种 6-氢嘌呤衍生物; 此外, 一些反应敏感基团需通过两步反应得到反应产物, 合成了 3 种 6-氢嘌呤衍生物, 所

得产物结构均经过<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 及 HRMS 结构确证。本文探究的合成路线避免了使用易爆气体氢气、有毒的水合肼的使用,并且反应中使用的

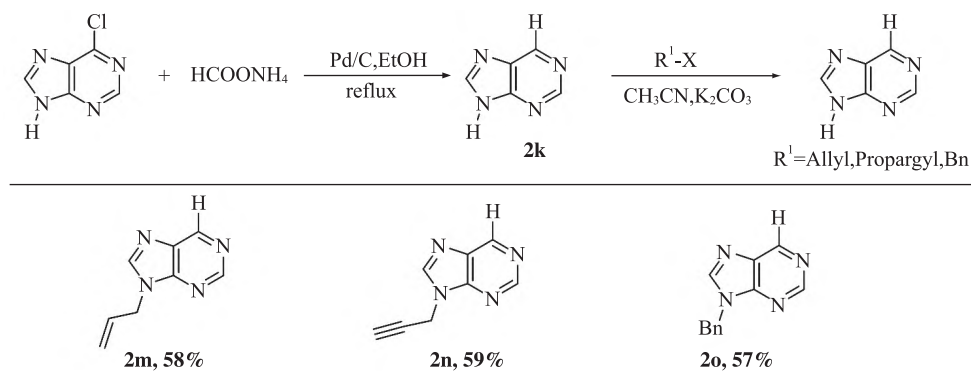
Pd/C 可以回收后活化再利用,具有较好的经济性,为新型 6-氢嘌呤类小分子药物研发提供了有益的技术参考。



注:反应条件:嘌呤底物 100 mg(1 equiv.), HCOONH<sub>4</sub>(3 equiv.), 15% 质量分数的 Pd/C(10%), 20 mL 乙醇, 加热回流 3 h。

图 5 一步反应实现嘌呤底物范围拓展

Fig. 5 Scope expanding of purine substrates via one step



注:反应条件:嘌呤底物 100 mg(1 equiv.), HCOONH<sub>4</sub>(3 equiv.), 15% 质量分数的 Pd/C(10%), 20 mL 乙醇, 加热回流 3 h。

图 6 两步反应实现嘌呤底物范围拓展

Fig. 6 Scope expanding of purine substrates via two steps

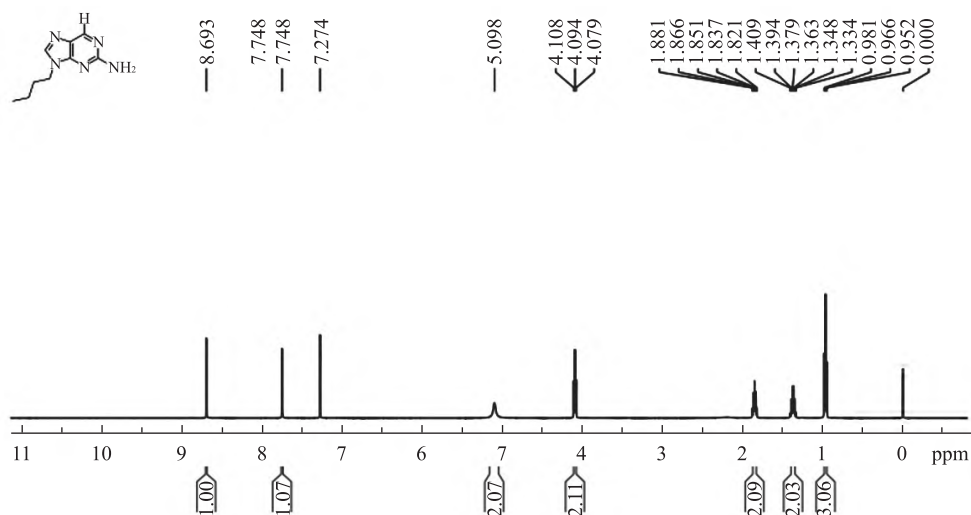


图7 2-氨基-9-丁基-6-氢嘌呤核磁氢谱

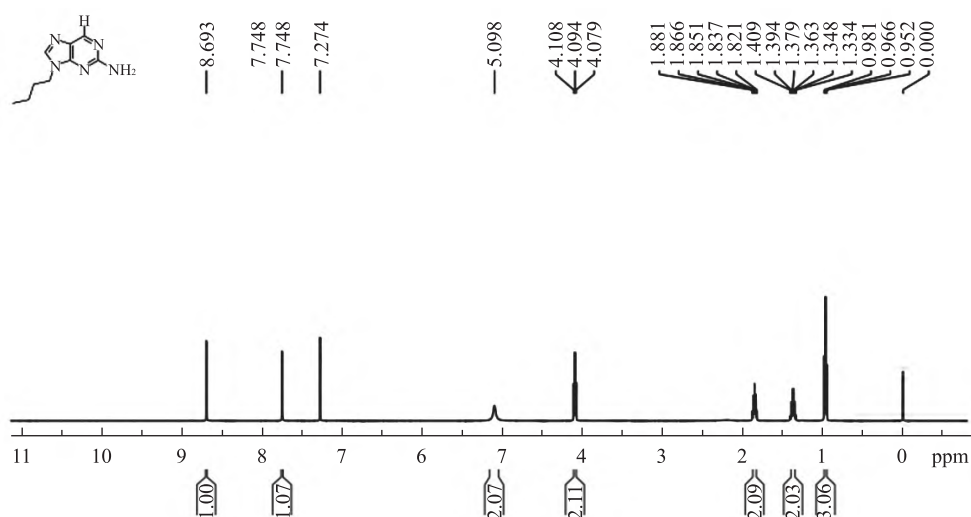
Fig. 7  $^1\text{H}$  NMR of 2-amino-9-butyl-6-hydro-purine

图8 2-氨基-9-丁基-6-氢嘌呤核磁碳谱

Fig. 8  $^{13}\text{C}$  NMR of 2-amino-9-butyl-6-hydro-purine

## 参考文献:

- [1] CADER M Z, RODRIGUES P A, WEST J A, et al. FAMIN Is a multifunctional purine enzyme enabling the purine nucleotide cycle[J]. Cell, 2020, 180(2): 278-295.
- [2] 刘红霞. 嘌呤衍生物及环磷酯前体药物的合成和生物活性研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.
- [3] POPOWYCZ F, FOURNET G, SCHNEIDER C, et al. Pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a purine bioisostere: access to potent cyclin-dependent kinase inhibitor (R)-roscovitine analogue[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(3): 655-663.
- [4] TOMOMI O, MASAKATSU H, KOUHEI Y, et al. Successful treatment with famciclovir for varicella zoster virus infection resistant to acyclovir[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 27(5): 755-758.
- [5] LIANA V Z, ULRICH B. Born out of fire and ice: polymorph studies of the antiviral famciclovir[J]. Crystals, 2021, 11(2): 129.
- [6] KIM H J, KIM S H, JUNG J, et al. Comparison of acyclovir and famciclovir for the treatment of Bell's palsy[J]. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2016, 273: 3083-3090.
- [7] BIST A, SAVITHA A, GUMMA K M. Efficacy of valacyclovir and famciclovir in herpes zoster: a comparative study[J]. Indian Journal of Pharmacology, 2020, 52(6): 472-475.
- [8] SETHI S, OOE M, SAKAMOTOA T, et al. Effect of nucleobase change on cytosine deamination through DNA

- photo-cross-linking reaction via 3-cyanovinylcarbazole nucleoside [J]. *Molecular BioSystems*, 2017, 13: 1152-1156.
- [9] LINDELL S D, MAECHLING S, KLEIN R, et al. Mechanism and structure based design of inhibitors of AMP and adenosine deaminase [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 43(1): 116272.
- [10] ČESNEK M, MASOJÍDKOVÁ M, HOLY A, et al. Synthesis and properties of 2-Guanidinopurines [J]. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 2006, 71(9): 1303-1319.
- [11] UNCITI-BROČETA A, INFANTAS M J, GALLO M A, et al. Reduction of different electron-poor N-heteroarylhydrazines in strong basic conditions [J]. *Chemistry - a European Journal*, 2007, 6(13): 1754-1762.
- [12] XIA R, XIE M S, NIU H Y, et al. Efficient synthesis of nebularine and vidarabine via dehydrazination of (hetero)aromatics catalyzed by CuSO<sub>4</sub> in water [J]. *Green Chemistry*, 2014, 16(3): 1077-1081.
- [13] CHEN X B, HU Q P, YUAN Q J, et al. Simultaneous dehalogenation and hydrogenation reduction of halogen-heteroaromatic aldehydes [J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(29): 3798-3801.
- [14] LEE I S, BAE J H, MCCARTY P L. Comparison between acetate and hydrogen as electron donors and implications for the reductive dehalogenation of PCE and TCE [J]. *Journal of Contaminant Hydrology*, 2007, 94(1/2): 76-85.
- [15] MOUSAVI M, BAKAVOLI M, SHIRI A, et al. Pure water-induced dehalogenation of 2,4-di-tert-amino-6-substituted-5-halogenopyrimidines [J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, 6(5): 5852-5857.
- [16] 王亮, 肖丰收, 王海. 利用负载型金属氧化物催化杂环含卤有机物加氢脱卤方法 [P]. CN111151248A, 2020-05-15.

## Synthesis of 6-Hydropurine Derivatives

ZHOU Zheng, LIU Xiguang, YU Mingwu

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

**Abstract:** 6-hydropurine derivatives with good biological activity have potential value in medical research. In this paper, 6-hydropurine derivatives were synthesized by using 6-chloropurine derivatives as raw material via reduction reaction at 6-position. Fifteen 6-hydropurine derivatives have been prepared by this method, which shows that this route has good functional group compatibility. The structures of the target products were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HRMS. The successful exploration of this route provides a technical reference for the synthesis of novel purine derivatives.

**Keywords:** 6-chloropurine derivative; 6-hydropurine derivatives; reduction reaction; metal catalytic

(责任编辑 刘军深)