

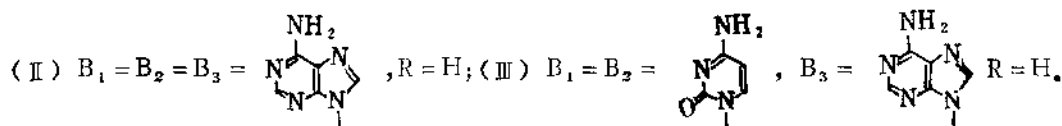
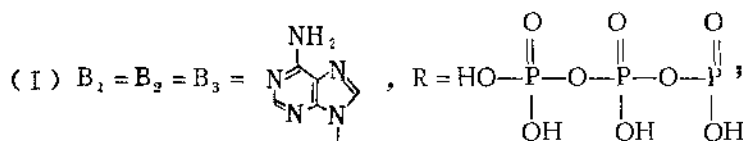
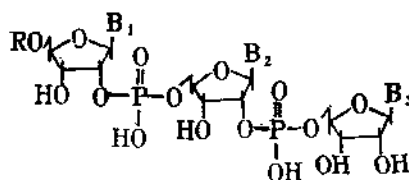
研究简报

2',5'-寡核苷酸 $C_{2'}P_5'C_{2'}P_5'A$ 的合成*

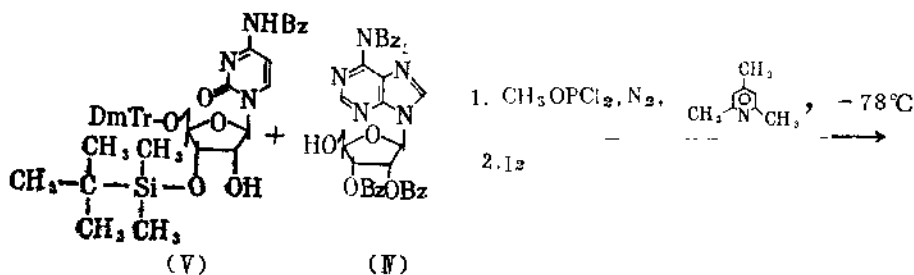
张礼和 徐 成 童卫民

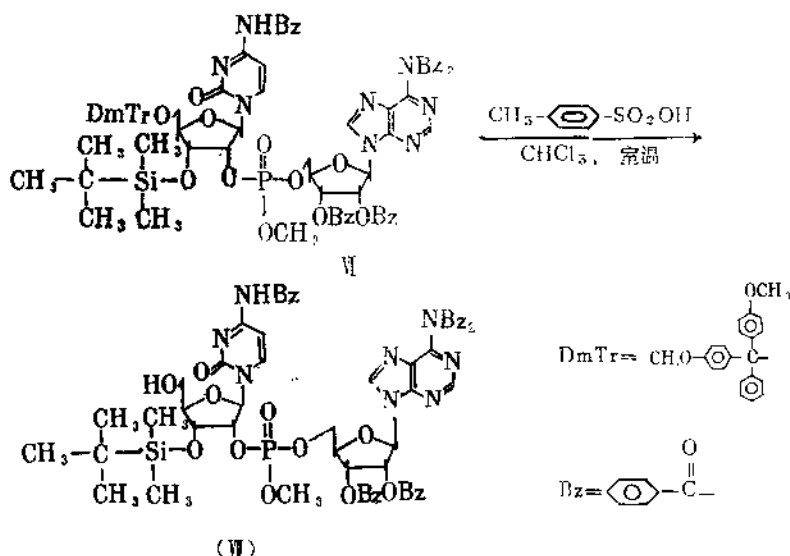
(北京医学院药理学系)

近年来发现用干扰素处理过的细胞胞浆提取物和双链 RNA、ATP 一起培养, 可以生成一个低分子量的蛋白合成抑制剂, 即 5'-三磷酸-三聚 2',5'-腺苷酸 (I) [1]。由于 (I) 具有天然核酸中不存在的 2',5'-磷酸酯链以及它的抗病毒活性, 因此引起不少化学家的兴趣, 已有不少文章报导了 (I) 及其类似物的合成 [2], 同时也发现不含三磷酸的三聚 2',5'-腺苷酸 (II) 也同样具有活性 [3]。为了进一步研究 (I) 的结构与活性关系, 本文报导了用胞嘧啶碱基代替腺嘌呤碱基的 (II) 的类似物 $C_{2'}P_5'C_{2'}P_5'A$ (III) 的合成。

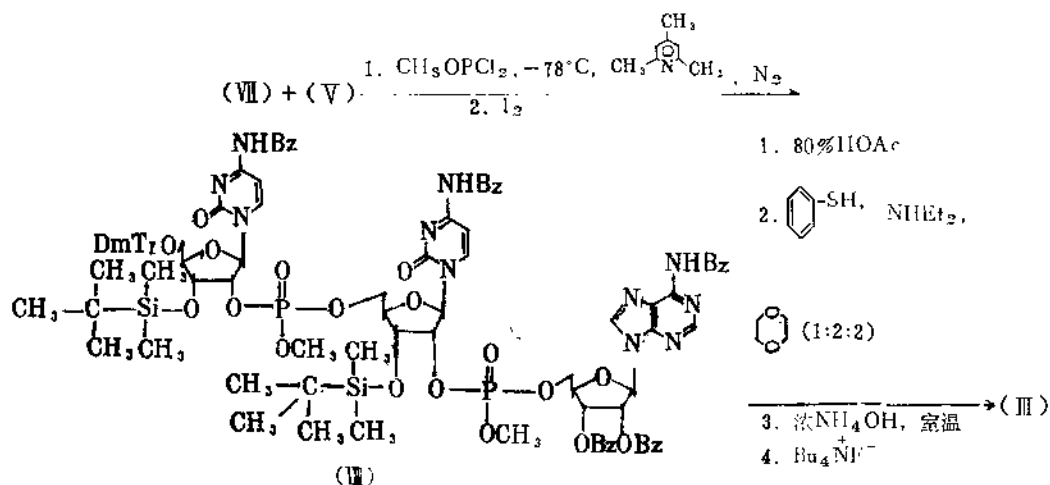


N,N,2',3'-四苯甲酰-5'-羟基腺嘌呤核苷 (IV) [4] 和 5'-O-(对,对'-二甲氧基)-三苯基甲基-N-苯甲酰基-3'-O-第三丁基二甲基硅基-胞嘧啶核苷 (V) [5], 在二氯甲基膦作用下, 经氧化可以获得 55.5% 收率的 (VI), (VII) 在对甲苯磺酸或 80% 醋酸作用下, 脱 5'-位保护基得到 79.8% 收率的 (VII)。





(VI)再以和生成(VI)同样的反应和(V)合成(VII), 收率42.2%, (VII)在80%醋酸中, 室温反应可以顺利的脱去5'-位的5'-(对, 对-二甲氧基)-三苯基甲基保护, 但用浓氨水希望一次脱去苯甲酰基和磷酸上的甲氧基时, 反应并不顺利, 而改用先用硫酚试剂处理, 再用浓氨水反应, 可以完全脱去以上保护基, 产物再用氟化四丁基胺脱去硅烷基可以获得(III)。

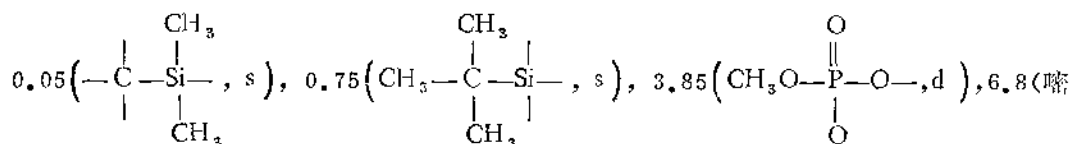


(III)经 DEAE-Sephadex-25柱精制, 可以得到纯品, 产品 ^1H NMR 证明含胞嘧啶和腺嘌呤碱基, 质谱(FAB)获得分子离子峰 876($\text{M}^+ - \text{H}$)及碎片峰 667(为分子脱去一个胞嘧啶核苷酸的碎片)。

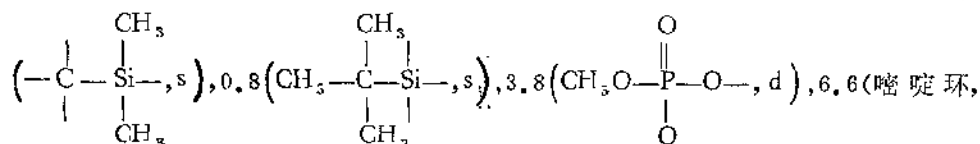
实验部分

1. 二核苷酸(VI)的合成 在 -78°C 干燥氮气保护及搅拌下, 44 微升(0.46mM)二氯甲氧基磷慢慢加入 0.24 毫升 2,4,6-三甲基吡啶在 0.8 毫升无水四氢呋喃(LiAlH_4 干燥)的溶液中。260 毫克(0.36mM)(V)溶于 1.6 毫升无水四氢呋喃, 在同上条件下于 30 分钟内加入以上溶液, 反应 15 分钟。200 毫克(0.28mM)(IV)溶于 1.6 毫升无水四氢

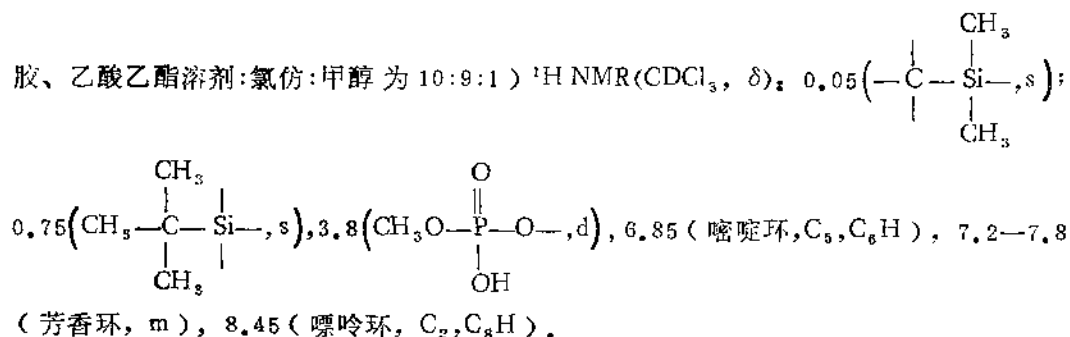
呋喃也在同上条件下于 30 分钟内加入以上反应液, 反应液在 -78° 搅拌 15 分钟后, 慢慢升温到室温, 加入 5 毫升 $0.1M$ 碘溶液(碘在四氢呋喃:吡啶:水为 2:1:1 的溶液中)搅拌 10 分钟, 过量碘用 NaHSO_3 除去, 减压抽去溶剂后, 用氯仿提取提取物经硅胶低压柱层析, 用氯仿、甲醇(100:1)洗脱得到 240 毫克(VI), 收率 55.5%, $\text{UV} \lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} 258\text{nm}$ TLC, R_f 0.56 (硅胶、乙酸乙酯溶剂:氯仿:甲醇为 10:9:1) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ):



2. 5'-羟基-二核苷酸(VII)的合成 200 毫克(VI)在室温用 5% 对甲苯磺酸的氯仿溶液处理 10 分钟, 用 10% Na_2CO_3 溶液中和, 氯仿层水洗后干燥蒸干, 残渣经硅胶低压柱层析, 氯仿:甲醇(100:1)洗脱, 得到 130 毫克(VII), 收率 79.8%, $\text{UV} \lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} 258\text{nm}$ TLC, R_f 0.45 (硅胶、乙酸乙酯溶剂:氯仿:甲醇为 10:9:1) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.05



3. 三核苷酸(VIII)的合成 90 毫克($0.13mM$)(V)和 100 毫克($0.09mM$)(VII), 用合成(VI)的同样条件, 得到 70 毫克(VIII), 收率 42.2%, $\text{UV} \lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} 260\text{nm}$ TLC, R_f 0.35 (硅胶、乙酸乙酯溶剂:氯仿:甲醇为 10:9:1) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ):



4. $\text{C}_2', \text{P}_5', \text{C}_2', \text{P}_5', \text{A}$ (III)的合成 40 毫克(VIII)在室温用 1 毫升 80% 醋酸处理 1 小时, 减压蒸去醋酸后, 残渣用制备硅胶板层析(乙酸乙酯:氯仿:甲醇为 10:8:2)精制, 产物再溶于 1 毫升硫酚试剂(硫酚:乙二胺:二氧六圆为 2:1:1)搅拌 1 小时, 减压蒸去溶剂, 残渣加 5 毫升浓氨水室温搅拌 12 小时, 减压蒸去氨水, 残渣用硅胶板层析, 用乙醚展开, 产物在原点不动, 分离原点部分, 加 1.5 毫升 $1M$ 氟化四正丁胺溶液, 室温搅拌 24 小时, 反应物用 50 毫升水稀释, 水溶液过 DEAE-纤维素柱($-\text{HCO}_3^-$ 型), 产物用 $0.2N$ 三乙胺碳酸氢盐溶液洗脱, 洗脱液蒸干后, 再用 DEAE Sephadex-25 柱($-\text{HCO}_3^-$, $\text{pH} 7.5$)精制, 用 $0.001N-0.5N$ 三乙胺碳酸氢盐溶液($\text{pH} 7.5$)梯度洗脱, 洗脱液脱盐后冷冻干燥, 得 2 毫克(III). $\text{UV} \lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} 260\text{nm}$, $^1\text{H NMR}$ (D_2O , δ): 5.95, 7.15 (嘧啶环 C_5 , C_6H), 8.35 (嘌呤环 C_2 , C_8H), $\text{MS}(\text{FAB})$: 876 ($\text{M}^+ - \text{H}$), 667 ($\text{M}^+ - \text{CMP}$).

参 考 文 献

- [1] Kerr, I. M., *et al.*, *Nature*, 268, 540 (1977).
- [2] a. Engels, J. and Krahmer, U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 18, 942 (1979);
b. Ogilvie, K. K. and Theriault, N. Y., *Tetrahedron Lett.*, 2111 (1979); c. Ikehara, M.
et al., *Nucleic Acids Res.*, 9, 2003 (1981); d. Hirao, Ichiro *et al.*, *Nucleic Acids Symp.*
Ser., 12, 71 (1983); e. Nelson, Paul S., *et al.*, *J. Org. Chem.*, 49, 2314 (1984).
- [3] Kimchi, A., *et al.*, *Nature*, 282, 849 (1979).
- [4] Khorana, H. G., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4188 (1964).
- [5] Ogilvie, K. K., *et al.*, *Can. J. Chem.*, 57, 2230 (1979).

(责任编辑: 刘敬义、赵静宜)

The Synthesis of Cytidylyl(2'-5') Cytidylyl(2'-5') Adenosine

Zhang Lihe, Xu Chen and Tong Weimin

(Department of Pharmaceutical Sciences, Beijing Medical College, Beijing)

The synthesis of $C_{2', P5'} C_{2', P5'} A$, an analogue of adenylyl (2'-5') adenylyl (2'-5') adenosine, was described. This is the first report of a new analogue of $A_{2', P5'} A_{2', P5'} A$ containing pyrimidine base instead of purine base.