

核苷环磷酸化反应中的立体化学*

徐 成 张礼和

(北京医科大学药学院)

关键词 环磷酸化反应 2'-O-对甲苯磺酰基腺嘌呤核苷3',5'-环亚磷酸正丁酯

我们曾经报道了腺嘌呤核苷3',5'-环磷酸酯和3',5'-环磷酸酰胺对肿瘤细胞的DNA和RNA的合成有明显的抑制作用^[1]。研究这类化合物对进一步了解c-AMP在生物系统中的作用机制以及它们与蛋白激酶和磷酸二酯酶的作用情况有一定价值^[2]。因此在合成一系列腺嘌呤核苷3',5'-环磷酸酯和3',5'-环磷酸酰胺的基础上^[1-3]，我们用2'-保护核苷与三价磷试剂反应，经过一步环磷酸化反应合成了核苷3',5'-环亚磷酸衍生物，后者经氧化和脱保护即可得到核苷3',5'-环磷酸衍生物。本文将报道核苷环磷酸化反应中的立体化学问题。

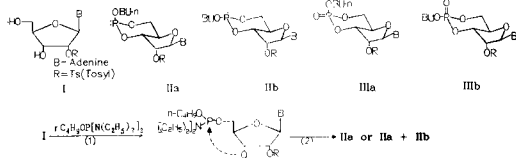
2'-O-对甲苯磺酰基腺嘌呤核苷(I) (1.0 mmol) 在四氢唑(1.4 mmol)催化下与 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OPN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (1.1 mmol) 在DMF中室温反应2 h，产物经硅胶柱层析得到收率40%的II，其结构通过FAB质谱和³¹P NMR予以证明[FAB-MS: 524(M⁺+H), ³¹P NMR(DMSO-d₆, 85% H₃PO₄ 外标) δ : 121 ppm]。II用碘氧化得到已知化合物III^[9]。文献已经证明六元环的环亚磷酸酯氧化过程中，磷原子的构型是保留不变的^[10-12]，在前文中已经证明II中 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}$ —基团是处于六元环椅式构象的 α 键位置，因此推断反应中得到的II中的 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}$ —也是处于 α 键位置。但是当以上反应不用四氢唑催化时，反应进行很慢，7天后处理反应物得到2'-O-对甲苯磺酰基腺嘌呤核苷3',5'-环亚磷酸正丁酯的一对立体异构体II_a和II_b，经硅胶柱层析得到分离，其比例为4:1。II_a的FAB质谱同样给出524(M⁺+H)峰，³¹P NMR δ 为126.9 ppm。II_a和II_b在C₁₈HPLC柱上用70%甲醇/水洗脱，保留时间分别为10.33和12.26 min。II_a用碘氧化后给出已知化合物III^[9]；II_b：MS(m/e) 539(M⁺), ³¹P NMR δ : 6.79 ppm；II_b：MS(m/e) 539(M⁺), ³¹P NMR δ : 4.94 ppm。II_b的 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}$ —基团处于 β 键位置，因此II_b中的 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}$ —也处于 β 键位置。

用³¹P NMR跟踪反应，当加入四氢唑后，立即发生环磷酸化反应，没有中间过程。因此，假设反应在四氢唑催化第(1)(2)两步都是快反应(见结构图)，II_a由于磷上孤对电子对处于 β 键比较稳定^[13]。而在没有四氢唑时第(2)步反应是慢的，3'-位氧原子对磷的亲核性进攻可从两个方向进行，从而得到II_a和II_b的混合物。

II_a的氧化过程如果在有机碱作用下进行，例如三正丁胺，我们发现磷原子的构型

收稿日期: 1987-11-29, 联系人: 张礼和。

* 国家自然科学基金资助课题。



部分发生转化,转化的比例随所用的碱的浓度而变。 II_a 溶于THF或乙腈中,在室温下加碘的THF/水溶液,直到反应液中的碘不再退色为止,然后低温减压浓缩至干,用硅胶柱分离,得到几乎定量的 III_a 。在以上的反应中如果加入0.5%的三正丁胺,相同条件下氧化得到几乎1:1的 III_a 和 III_b 混合物,而无论 II_a 或 II_b 单独用三正丁胺处理都不发生构型转化。

参 考 文 献

- 1 张礼和,马灵台,徐成等,科学通报,1985;30:263
- 2 (a) Beres J, Benitude W G, Kalman A, Sop-hir A F, J Org Chem, 1985;50:1271;
(b) Botika S, Tomasz J, Tetrahedron Lett, 1985;2:909
- 3 徐成,王序,北京医学院学报(补充版),1982;39
- 4 吴劲昌,王春光,张礼和,化学学报,1988;44:635
- 5 Bajwa G S, Benitude W G, Tetrahedron Lett, 1978;421
- 6 Denny D Z, Chen G Y, Denny D B, J Am Chem Soc, 1969;91:6838
- 7 Michalski J, Okruszek A, Stec W, J Chem Soc, D, 1970:1495
- 8 Musbo J A, Verkade J G, J Am Chem Soc, 1973;95:4659
- 9 张礼和,马灵台,徐成等,高等学校化学学报,1985;6:903

Stereochemistry in Cyclophosphorylation of Nucleosides

Xu Cheng, Zhang Libe

(School of Pharmaceutical Sciences, Beijing Medical University, Beijing)

Abstract 2'-O-Tosyladenosine (I) was treated with $n-C_4H_9OP(N(C_2H_5)_2)_2$ in the presence of tetrazole to give n -butyl 2'-O-tosyladenosine 3',5'-cyclophosphite (II_a). The reaction occurred stereospecifically, and only one diastereomer was obtained. When this reaction was carried out in the absence of tetrazole, the diastereomers II_a and II_b were isolated in a ratio of 4:1.

Keywords Cyclophosphorylation, n -Butyl 2'-O-tosyladenosine 3',5'-cyclophosphite

(责任编辑:刘敬义,郭景富)