

匡爽,彭静,田佳,等.简易合成天然修饰核苷 2'-脱氧古鸟苷 [J].江西师范大学学报(自然科学版),2022,46(3):234-239.

KUANG Shuang, PENG Jing, TIAN Jia, et al. The facile synthesis of natural modified nucleoside 2'-deoxyarchaeosine [J]. Journal of Jiangxi Normal University(Natural Science), 2022, 46(3): 234-239.

文章编号: 1000-5862(2022) 03-0234-06

简易合成天然修饰核苷 2'-脱氧古鸟苷

匡爽,彭静,田佳,吴明智,明新*

(成都医学院药学院,四川 成都 610500)

摘要: 该文用改良的 Pinner 反应(通过加乙酰氯到甲醇中产生 HCl,取代直接通 HCl 气体),将 7-氟基-7-脱氮-2'-脱氧鸟苷(dPreQ₀)转化为 7-甲基-7-脱氮-2'-脱氧鸟苷(2'-脱氧古鸟苷,dG⁺),产率为 92.59%,其化学结构经核磁共振、高分辨质谱分析确证.优化了关键中间体 dPreQ₀ 的合成纯化工艺.采用改良的 Pinner 反应,以 2-氨基-4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶为起始物,通过 7 步反应制备 dG⁺的总反应产率达到 33%.dG⁺及其中间体的合成方法对其规模化合成具有重要意义,也为生物技术的发展提供支持.

关键词: 2'-脱氧古鸟苷(dG⁺); 7-氟基-7-脱氮-2'-脱氧鸟苷(dPreQ₀); 天然修饰 DNA; 化学合成

中图分类号: R 914.4 文献标志码: A DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2022.03.03

0 引言

天然修饰 DNA 不像天然修饰 RNA 那样化学种类繁多、普遍存在.到目前为止,已发现的天然修饰 DNA 约有十几种^[1-2].在细菌中发现的硫代磷酸酯修饰的 DNA 骨架在不同的生物体中发挥着不同的功能^[3-6].这些修饰的 DNA 似乎有特殊的标记,以避免被自身的酶系统降解,并可以在调节基因表达(如热稳定性和转录调节等)方面发挥关键作用^[7].L.M. Iyer 等^[8]通过计算机预测,提出在细菌和噬菌体中有十几种新型 DNA 修饰系统,这表明 DNA 修饰的潜在多样性和复杂性还有待检测.7-脱氮嘌呤(7-deazapurine)作为微生物的代谢物天然存在于自然界中^[9],由于其广泛的生物活性而受到人们的关注^[10].如 7-脱氮-2'-脱氧鸟苷和 7-脱氮-2'-脱氧腺苷是有效的端粒酶抑制剂^[11],它们能被 DNA 聚合酶识别而链入 DNA 中,并被用于 DNA 测序^[12-14].由于 7-脱氮嘌呤与天然嘌呤结构相似,所以它们可与嘧啶形成稳定的碱基对^[15].7-氟基-7-脱氮-2'-脱氧鸟苷(dPreQ₀)和 7-氨基-7-脱氮-2'-脱氧鸟苷(dADG)首次在肠道沙门氏菌血清蒙得维的亚的 DNA 酶水

解产物中被发现^[16],最近又分别在噬菌体和细菌 DNA 中被发现^[17].PreQ₀是由 GTP 经合成酶(FolE、QueD、QueE 和 QueC)合成后再进行转糖基化得到的,而 dG⁺是由 PreQ₀在酶作用下转化而来的.本文用化学方法制备天然修饰的 7-甲基-7-脱氮-2'-脱氧鸟苷(2'-脱氧古鸟苷,dG⁺),以进一步研究这些修饰核苷在生物合成过程中以及在 DNA 和 RNA 之间的作用.优化了 dG⁺关键前体 dPreQ₀的合成,报道了 dG⁺的化学合成,并通过核磁共振和 HR-MS 证实了其结构(见图 1).天然修饰 DNA 的合成将为生物技术的发展 and 新型抗菌剂的开发提供支持.

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

实验所用仪器有:核磁共振波谱仪,Avance 400 型(DMSO 为溶剂,TMS 为内标),瑞士布鲁克公司;Agilent 6230B 液质联用仪,安捷伦科技(中国)有限公司.实验所用试剂均为市售分析纯.

1.2 合成方法

1.2.1 关键中间体 dPreQ₀(3)的合成 4-氯-5-碘-2-特戊酰氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3)的合成:将

收稿日期:2021-03-05

基金项目:教育部留学回国人员科研启动基金资助项目.

通信作者:明新(1972—),女,重庆万州人,副教授,博士,主要从事药物化学研究.E-mail: mingxin@cmc.edu.cn

5.00 g(29.66 mmol) 2-氨基-4-氯吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(1)溶解在100 mL吡啶中,在冰浴冷却下缓慢滴加10.70 g(88.98 mmol) 特戊酰氯,并使混合物在室温下反应12 h.待反应结束后,在冰浴冷却下向反应体系中添加250 mL饱和NaHCO₃水溶液,并搅拌30 min.然后将混合物用二氯甲烷(60 mL×3)萃取,合并有机部分,用盐水洗涤并用无水Na₂SO₄干燥.真空浓缩有机部分,得到化合物2,为黄色粉末.再将5.96 g(26.67 mmol) *N*-碘琥珀酰亚胺(NIS)

加入搅拌的化合物2(6.11 g,25.71 mmol)的二氯甲烷(80 mL)溶液中,并在室温下反应3 h.待反应完成后,将混合物用1 mol·L⁻¹的H₂SO₃洗涤至无色.将有机部分浓缩至干,残余物用乙醇重结晶即得黄色粉末状的化合物3(7.97 g,产率70.98%,2步).*R*_f=0.80(*V*(CH₂Cl₂):*V*(MeOH)=20:1);¹H NMR(400 MHz,DMSO-*d*₆): 12.73(s,1H,NH),10.14(s,1H,CONH),7.79(s,1H,6H),1.24(s,9H,3CH₃).该数据与文献[18]相同.HR-MS: 378.9823([M+H]⁺,C₁₁H₁₃ClN₄O⁺; calcd 378.9817).

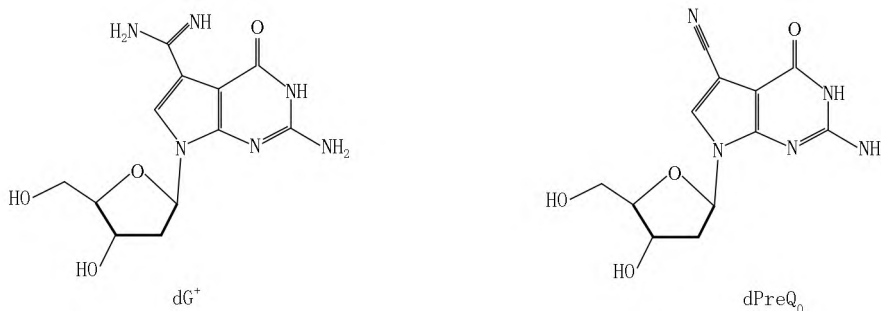


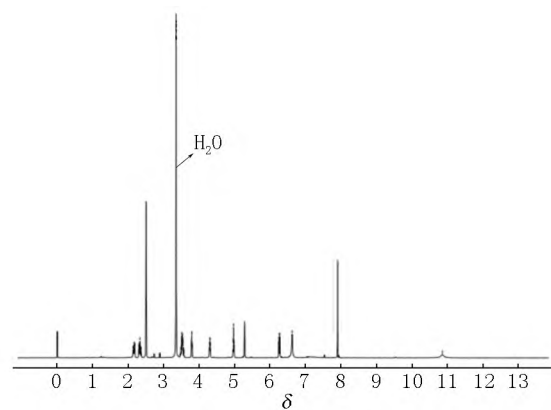
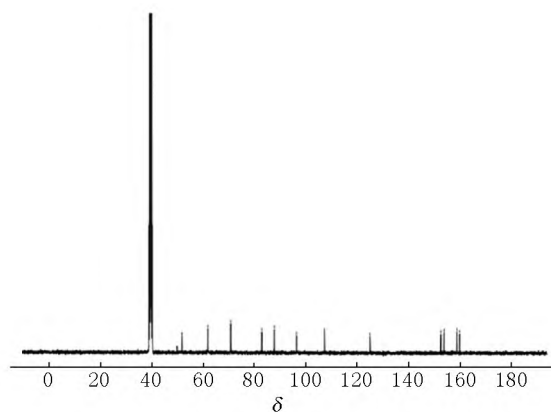
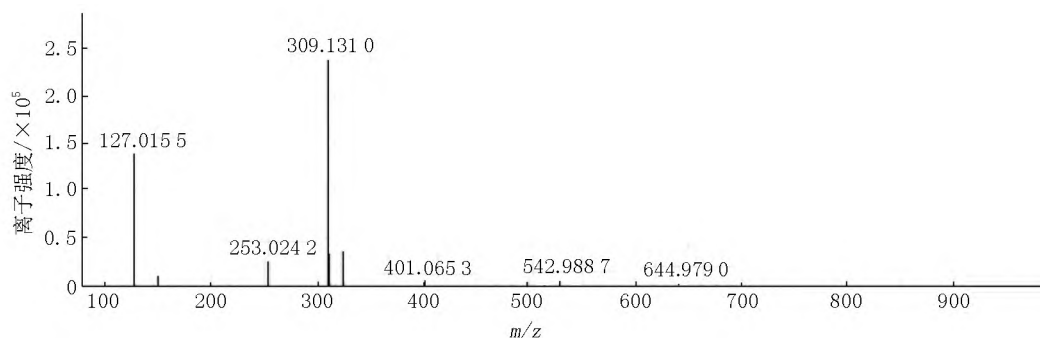
图1 dG⁺和dPreQ₀的化学结构

2-氨基-5-碘-3,4-二氢-7-β-*D*-脱氧核糖-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(6)的合成:将0.43 g(17.78 mmol)氢化钠加入3.36 g(8.87 mmol)化合物3的乙腈(90 mL)溶液中.然后加入4.14 g(10.67 mmol)1-氯-3,5-二-(对-甲苯氧基)-2-脱氧核糖.将该混合物在室温下搅拌2 h,反应完成后将反应混合物蒸干.将残余物溶解在100 mL二氯甲烷中,溶液用水(40 mL×3)洗涤,有机部分用无水Na₂SO₄干燥并蒸干,得到粗产物4.将化合物4溶解在0.03 mol·L⁻¹甲醇钠的甲醇溶液(50 mL)中回流3 h,反应完成后将混合物冷却至室温,用乙酸调节pH值为7.用乙酸乙酯(30 mL×3)提取溶液,合并有机部分,用盐水洗涤、无水Na₂SO₄干燥.将有机层在真空中浓缩,得到化合物5,将化合物5直接在50 mL 2 mol·L⁻¹的NaOH溶液中回流3 h后,将混合物冷却至室温,在冰浴冷却下用盐酸调节pH值为7.将反应液在真空中浓缩,得到残渣,用AB-8树脂(柱长20 cm,柱径4 cm)纯化,用流动相*V*(水):*V*(乙醇)=8:1~100:1洗脱,粗产物用水重结晶,得到化合物6(2.13 g,产率61.20%,3步),其为白色固体.*R*_f=0.70(*V*(CH₂Cl₂):*V*(MeOH)=4:1);¹H NMR(400 MHz,DMSO-*d*₆): 10.47(s,1H,NH),7.12(s,1H,6-H),6.33(s,2H,NH₂),6.27(t,*J*=6.4 Hz,1H,1'-H),5.20(s,1H,3'-OH),4.90(br s,1H,

5'-OH),4.26~4.28(m,1H,3'-H),1.76~3.74(m,1H,4'-H),3.45~3.53(m,2H,5'-H),2.28~2.35(m,1H,2'-β-H),2.03~2.08(m,1H,2'-α-H).该数据与文献[19]相同.HR-MS: 393.0059([M+H]⁺,C₁₁H₁₄IN₄O₄⁺; calcd 393.0054).

2-氨基-5-氰基-3,4-二氢-7-β-*D*-脱氧核糖-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮(dPreQ₀)(7)的合成:将4.58 g(51.13 mmol)氰化亚铜和催化量的吡啶在搅拌下加入含4.01 g(10.23 mmol)化合物6的30 mL DMF溶液中,并在氩气气氛和120 °C条件下搅拌反应7 h后,将混合物蒸发至干.通过柱色谱法纯化残余物,得2.44 g(产率81.92%)浅黄色粉末状的化合物7.*R*_f=0.65(*V*(CH₂Cl₂):*V*(MeOH)=4:1);¹H NMR(400 MHz,DMSO-*d*₆): 10.85(s,1H,NH),7.91(s,1H,6-H),6.59(s,2H,NH₂),6.27(t,1H,*J*=6.4 Hz,1'-H),5.28(d,*J*=3.8 Hz,1H,3'-OH),4.97(t,*J*=5.5 Hz,1H,5'-OH),4.29~4.33(m,1H,3'-H),3.78~3.81(m,1H,4'-H),3.47~3.58(m,2H,5'-H),2.30~2.37(m,1H,2'-β-H),2.14~2.19(m,1H,2'-α-H).该数据与文献[20]相同.HR-MS: 292.1045([M+H]⁺,C₁₂H₁₄N₅O₄⁺; calcd 292.1040).

1.2.2 目标产物 dG^+ (**9**) 的合成 2-氨基-3,4-二氢-4-氧代-7- β -D-脱氧核糖-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酰亚胺(dG^+) (**9**) 的合成: 将 1.00 g (3.43 mmol) 化合物 **7** 溶于 20 mL 无水甲醇中,并在冰浴冷却下加入 15 mL 乙酰氯,然后在室温下反应 6 h.将混合物与甲醇共蒸 3 次,再加入 15 mL $3.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的氨甲醇溶液并在室温下反应过夜.将混合物真空浓缩,用水洗涤,得到粗产物.将粗产物用甲醇重结晶,得到化合物 **9** (0.98 g, 产率 92.59%), 其为白色粉末. $R_f = 0.48$ ($V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 4 : 1$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.86 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 6.62 (s, 2H, NH_2), 6.26 (t, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H, $1'\text{-H}$), 5.28 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H, $3'\text{-OH}$), 4.97 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, $5'\text{-OH}$), 1.33~4.29 (m, 1H, $3'\text{-H}$), 3.78~3.81 (m, 1H, $4'\text{-H}$), 3.47~3.58 (m, 2H, $5'\text{-H}$), 2.30~2.37 (m, 1H, $2'\beta\text{-H}$), 2.14~2.19 (m, 1H, $2'\alpha\text{-H}$) (见图 2); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 51.6, 61.7, 70.6, 82.8, 87.6, 96.3, 107.2, 124.9, 152.6, 152.8, 158.9, 159.9 (见图 3); HR-MS: 309.1310 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_4^+$; calcd 309.1306) (见图 4).

图 2 dG^+ ^1H -NMR 谱图图 3 dG^+ ^{13}C -NMR 谱图图 4 dG^+ MS 谱图

2 结果与讨论

$d\text{PreQ}_0$ 是 2'-脱氧古鸟苷的关键中间体, $d\text{PreQ}_0$ 的合成最早由文献[20]报道,以 2-氨基-4-氯吡咯并[2,3-*d*]嘧啶为底物(**1**),合成路线如图 5 所示^[21].每个化合物都用柱色谱法纯化,耗费了大量的时间和溶剂.因此,本文对 $d\text{PreQ}_0$ 及其中间体的合成进行了优化.

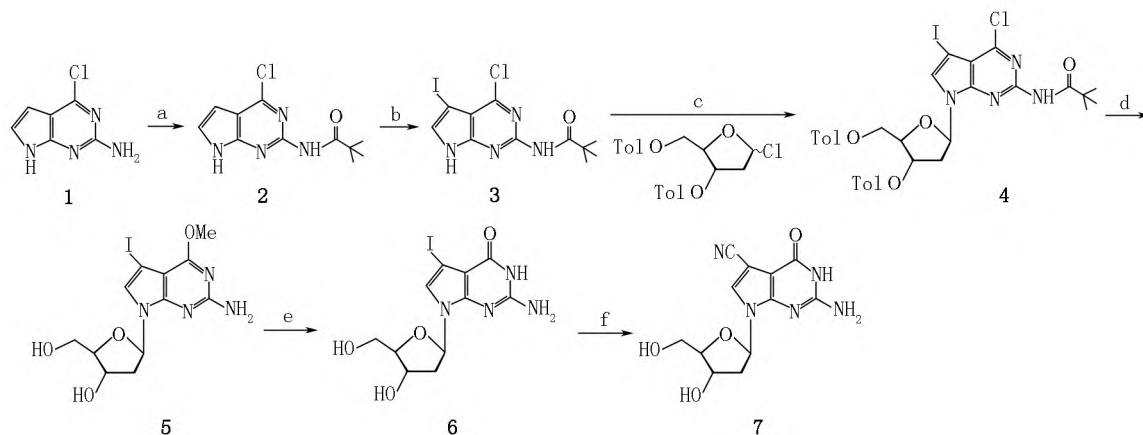
根据文献[20]报道,化合物 **3** 由 2-氨基-4-氯-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶先经特戊酰氯酰化,再经 *N*-碘代琥珀酰亚胺碘化得到.2 步反应均采用硅胶柱分

离纯化.由于碘化物溶解性差,用色谱法纯化会消耗大量溶剂,因此本文采用工业上最常用的萃取和重结晶方法来分离纯化.在酰化反应完成后用二氯甲烷萃取,有机相经蒸干后直接用于碘代反应,避免了过柱纯化.在碘代反应完成后用稀亚硫酸钠水溶液淬灭剩余的 NIS,用甲醇重结晶,2 步的产率为 60.8%.若改用乙醇重结晶,则产率为 70.9%,文献[21]的产率为 71.4%(化合物 **2** 的产率为 84.0%,化合物 **3** 的产率为 85.0%).本文通过萃取和乙醇重结晶得到目标产物,该纯化方法减少了有机溶剂的使用和时间的消耗.

7-碘-2'-脱氧-7-脱氮鸟苷(**6**)是 $d\text{PreQ}_0$ 的前体.

化合物 6 的合成路线(见图 6)主要有 2 条:(i) 将化合物 4 与甲醇钠进行亲核取代反应,然后再与 2 mol · L⁻¹ 的 NaOH 进行反应^[22]; (ii) 用 Cs₂CO₃、三乙二胺(TED)和 Et₃N 将化合物 4 的 4 位氯基变成羰基,然后在强碱条件下除去保护基^[23].与路线(i)相比,路线(ii)所需试剂昂贵且合成时间更长,因此,本文采用合成路线(i)制备化合物 6.将 4-氯-5-碘-2-特戊酰氨基基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3)与 1-氯-3,5-二-(对-甲苯氧基)-2-脱氧核糖进行糖基化,得到 β-D-

核苷(4).将化合物 4 在 0.03 mol · L⁻¹ 的甲醇钠中回流制备化合物 5.对于这些化合物,在文献[22]中每步都通过硅胶柱色谱法纯化.本文实验发现将糖苷化反应混合物 pH 值调节为 7,并用二氯甲烷萃取可以得到粗产物 4.它可以直接用于合成化合物 5,并且化合物 5 可以用乙酸乙酯从反应液中萃取出来,直接用于化合物 6 的制备.由于化合物 6 的极性较高,用硅胶柱分离会消耗大量溶剂,所以本文选择用树脂 AB-8 代替硅胶色谱,以纯水和乙醇为流动相.



注: 试剂和条件为 (a) PivCl, Py, 0 °C, 12 h; (b) NIS, DCM, r.t., 3 h; (c) NaH, MeCN, r.t., 2 h; (d) NaOMe, MeOH, reflux, 3 h; (e) 2 mol · L⁻¹ NaOH, reflux, 2 h; (f) CuCN, Py, 120 °C, 7 h.

图 5 dPreQ0 的合成路线

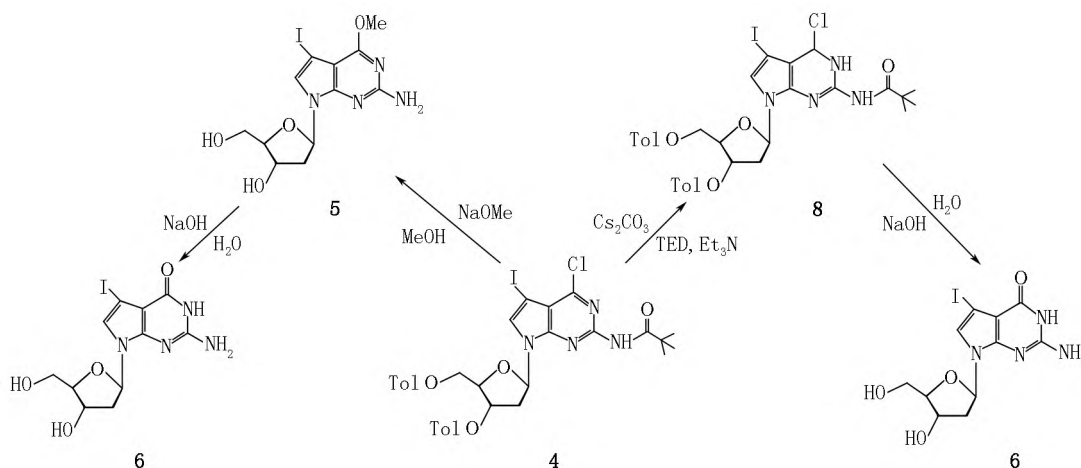


图 6 7-碘-2'-脱氧-7-脱氮鸟苷的合成路线

在合成化合物 dPreQ₀ 时,考虑到氰化亚铜的毒性及其对环境的污染,决定减少它的用量,设置不同当量进行反应.实验发现:将氰化亚铜的当量从 7 降低到 5 可以基本保持产率不变,合理减少了氰化亚铜的用量(见图 7).

为了将氰基转变为甲脒基制备 2'-脱氧古鸟苷,首先想到 Pinner 反应.文献[24]用该反应制备古鸟苷,得到古鸟苷和三乙胺醋酸(2:1)的混合物,产率为 30%.经典的 Pinner 反应是在 HCl 气体催化下,腈

基首先水解得到亚胺酸酯中间体,然后氨解得到产物.但通 HCl 气体,操作方法烦琐,并对设备会造成很大的腐蚀.因此,笔者尝试用甲醇钠作碱来催化制备亚胺酸酯中间体.实验发现用碱催化反应条件虽然温和,但是原料在室温下 4 d 也不能反应完全.因此,对通 HCl 气体催化的方法进行了优化,其过程如下:在冰浴冷却下,将乙酰氯滴加至甲醇中产生 HCl 催化氰基转化为亚胺酸甲酯,然后该中间体在 3.5 mol · L⁻¹ 氨甲醇中反应过夜,在反应结束后,挥

去氨气 2'-脱氧古鸟苷直接从甲醇中析出得到目标化合物 2'-脱氧古鸟苷,产率为 92.59%。合成路线如图 8 所示。

3 结论

本文用简单有效的方法成功合成了天然核苷 dG⁺,并对关键中间体 dPreQ₀ 的合成工艺进行了优化。以 2-氨基-4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶为起始物,经 7 个步骤合成 dG⁺的总产率为 33%,并以更环保的方式获得了中间体。dPreQ₀和 dG⁺的合成为天然修

饰 DNA 的合成提供了一条有价值的途径。

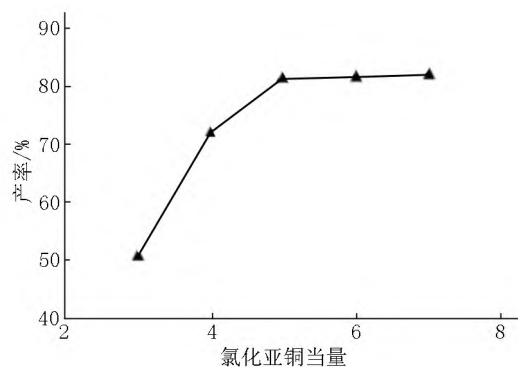
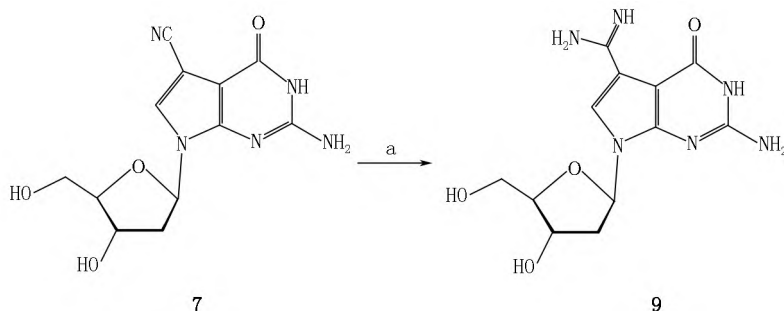


图 7 氯化亚铜当量对 dPreQ₀ 产率的影响



注: 试剂和条件为 (a) AcCl, MeOH, r.t., 6 h; 3.5 mol · L⁻¹ NH₃/MeOH, r.t., overnight.

图 8 dG⁺的合成路线

4 参考文献

- [1] ZHAO B S, HE C. RNA modification [J]. Cell Research, 2015, 25(2): 153-154.
- [2] 安建平. 稀有核苷酸及其生物功能 [J]. 天水师专学报(生物版), 1991, 11(1): 56-59.
- [3] WANG Lianrong, CHEN Shi, VERGIN K L, et al. DNA phosphorothioation is widespread and quantized in bacterial genomes [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(7): 2963-2968.
- [4] WANG Lianrong, CHEN Shi, XU Tiegang, et al. Phosphorothioation of DNA in bacteria by dnd genes [J]. Nature Chemical Biology, 2007, 3(11): 709-710.
- [5] CAO Bo, CHENG Qiuxiang, GU Chen, et al. Pathological phenotypes and in vivo DNA cleavage by unrestrained activity of a phosphorothioate-based restriction system in Salmonella [J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2014, 93(4): 776-785.
- [6] 高雅丽, 邓子新, 陈实. 基因组磷硫酰化修饰的研究进展及展望 [J]. 微生物学报, 2016, 56(12): 1831-1839.
- [7] ROBERTSON A B, DAHL J A, KLUNGLAND A. DNA metabolism: bases of DNA repair and regulation [J]. Nature Chemical Biology, 2014, 10(7): 487-488.
- [8] IYER L M, ZHANG Dapeng, BURROUGHS A M, et al. Computational identification of novel biochemical systems involved in oxidation, glycosylation and other complex modifications of bases in DNA [J]. Nucleic Acids Research, 2013, 41(16): 7635-7655.
- [9] CRIPPEN C S, LEE Y J, HUTINET G, et al. Deoxyinosine and 7-deaza-2'-deoxyguanosine as carriers of genetic information in the DNA of Campylobacter Viruses [J]. Journal of Virology, 2019, 93(23): e01111-e01119.
- [10] KASAI H, OASHI Z, HARADA F, et al. Structure of the modified nucleoside Q isolated from Escherichia coli transfer ribonucleic acid. 7-(4,5-cis-Dihydroxy-1-cyclopenten-3-ylaminomethyl)-7-deazaguanosine [J]. Biochemistry, 1975, 14(19): 4198-4208.
- [11] FLETCHER T M, SALAZAR M, CHEN SHIH FONG. Human telomerase inhibition by 7-deaza-2'-deoxypurine nucleoside triphosphates [J]. Biochemistry, 1996, 35(49): 15611-15617.
- [12] MIZUSAWA S, NISHIMURA S, SEELA F. Improvement of the dideoxy chain termination method of DNA sequencing by use of deoxy-7-deazaguanosine triphosphate in place of dGTP [J]. Nucleic Acids Research, 1986, 14(3): 1319-1324.

- [13] SEELA F ,RÖLING A. 7-Deazapurine containing DNA: efficiency of c7GdTP ,c7AdTP and c7IdTP incorporation during PCR-amplification and protection from endonuclease hydrolysis [J]. Nucleic Acids Research , 1992 ,20(1) : 55-61.
- [14] EREMEEVA E ,ABRAMOV M ,MARGAMULJANA L ,et al. Chemical morphing of DNA containing four noncanonical bases [J]. Angewandte Chemie-International Edition , 2016 ,55(26) : 7515-7519.
- [15] INGALE S A ,SEELA F. 7-Deaza-2'-deoxyguanosine: selective nucleobase halogenation , positional impact of space-occupying substituents , and stability of DNA with Parallel and Antiparallel Strand Orientation [J]. Journal of Organic Chemistry 2016 ,81(18) : 8331-8342.
- [16] THIAVILLE J J ,KELLNER S M ,YUAN Yifeng ,et al. Novel genomic island modifies DNA with 7-deazaguanine derivatives [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America ,2016 ,113(11) : E1452-E1459.
- [17] HUTINET G ,KOT W ,CUI L ,et al. 7-Deazaguanine modifications protect phage DNA from host restriction systems [J]. Nature Communications 2019 ,10(1) : 5442.
- [18] KLEPPER F ,JAHN E M ,HICKMANN V ,et al. Synthesis of the transfer-RNA nucleoside queuosine by using a chiral allyl azide intermediate [J]. Angewandte Chemie-International Edition 2007 ,46(13) : 2325-2327.
- [19] NEEF A B ,SAMAIN F ,LUEDTKE N W. Metabolic labeling of DNA by purine analogues in vivo [J]. Chem Bio Chem 2012 ,13(12) : 1750-1753.
- [20] RAMZAEVA N ,BECHER G ,SEELA F. Facile synthesis of 2'-deoxynucleoside analogs of preQ [J]. Synthesis , 1998 ,1998(9) : 1327-1330.
- [21] SEELA F ,PENG Xiaohua. Regioselective syntheses of 7-halogenated 7-deazapurine nucleosides related to 2-amino-7-deaza-2'-deoxyadenosine and 7-deaza-2'-deoxyisoguanosine [J]. Synthesis: International Journal of Methods in Synthetic Organic Chemistry 2004 ,36(8) : 1203-1210.
- [22] SEELA F ,PENG Xiaohua. 7-Functionalized 7-deazapurine ribonucleosides related to 2-aminoadenosine , guanosine , and xanthosine: glycosylation of pyrrolo [2 ,3-*d*] pyrimidines with 1-*O*-acetyl-2 ,3 ,5-tri-*O*-benzoyl-*D*-ribofuranose [J]. Journal of Organic Chemistry 2006 ,71(1) : 81-90.
- [23] SINGER M ,NIERTH A ,J SCHKE A. Photochromism of diarylethene-functionalized 7-deazaguanosines [J]. European Journal of Organic Chemistry ,2013 ,2013(14) : 2766-2769.
- [24] BRÜCKL T ,KLEPPER F ,GUTSMIEDL K ,et al. A short and efficient synthesis of the tRNA nucleosides PreQ₀ and archaeosine [J]. Organic Biomolecular Chemistry ,2007 ,5(23) : 3821-3825.

The Facile Synthesis of Natural Modified Nucleoside 2'-Deoxyarchaeosine

KUANG Shuang ,PENG Jing ,TIAN Jia ,WU Mingzhi ,MING Xin*

(School of Pharmacy ,Chengdu Medical College ,Chengdu Sichuan 610500 ,China)

Abstract: The chemical synthesis of naturally occurring 2'-deoxyarchaeosine (dG⁺) is achieved from dPreQ₀ by improved Pinner reaction (adding acetyl chloride to methanol in an ice bath , instead of blowing hydrogen chloride gas) , with yield of 92.59%. The structure of dG⁺ is confirmed by NMR and HR-MS. The protocol of key intermediate-7-cyano-2'-deoxy-7-deazaguanosine (dPreQ₀) is optimized. The total yield of dG⁺ is 33% through 7 steps , using 2-amino-4-chloro-pyrrolo [2 ,3-*d*]pyrimidine as starting material. The synthetic process of dG⁺ and its intermediates is of great importance for their scale-up synthesis , which will provide beneficial significance for the development of biotechnology.

Key words: 2'-deoxyarchaeosine (dG⁺) ; 7-cyano-2'-deoxy-7-deazaguanosine (dPreQ₀) ; naturally modified DNA ; chemical synthesis

(责任编辑: 刘显亮)