

## 7-甲基鸟嘌呤的高效合成工艺研究

陆宗煊<sup>1,3</sup>, 黎明杨<sup>2</sup>, 张念椿<sup>\*2,3</sup>, 刘平<sup>\*1</sup>, 张逸伟<sup>1</sup>

(1. 华南理工大学 材料科学与工程学院, 广东 广州 510641;

2. 达高工业技术研究院(广州)有限公司, 广东 广州 510535;

3. 西陇科学股份有限公司, 广东 广州 510535)

**摘要:** 7-甲基鸟嘌呤(7-MG)是一种抑制 DNA 修复酶的天然化合物,被认为是潜在的抗癌候选药物。选用廉价易得的商业化试剂鸟苷和硫酸二甲酯为原料,连续进行两步实验制备 7-甲基鸟嘌呤。第一步反应首先比较了碘甲烷、碳酸二甲酯和硫酸二甲酯的甲基化效果,结果表明硫酸二甲酯具有更好的反应效果,甲基化所需的反应条件温和,反应速率快且转化率高。优化了反应溶剂、原料比例、反应的 pH 值、反应温度和反应时间等实验条件,提高了反应效率和产率。对最终产品重结晶提纯的方法也进行了深入研究,优化筛选了几种常见的重结晶溶剂。结果表明,当溶剂为水、pH 9 时重结晶效果最佳,重结晶产率为 78%,产品纯度可达 99.8%。

**关键词:** 7-甲基鸟嘌呤;鸟苷;硫酸二甲酯;重结晶;有机合成

**中图分类号:** O65 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2024)05-0106-06

**DOI:** 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0008

**Research on the Efficient Synthesis of 7-Methylguanine** LU Zong-huan<sup>1,3</sup>, LI Ming-yang<sup>2</sup>, ZHANG Nian-chun<sup>\*2,3</sup>, LIU Ping<sup>\*1</sup>, ZHANG Yi-wei<sup>1</sup> (1. School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China; 2. Dagao Industrial Technology Research Institute (Guangzhou) Co., Ltd., Guangzhou 510535, China; 3. Xilong Scientific Co., Ltd., Guangzhou 510535, China)

**Abstract:** 7-Methylguanine (7-MG) is a naturally occurring compound that exhibits inhibitory effects on DNA repair enzyme, making it a promising candidate for anti-cancer drug development. The synthesis of 7-methylguanine from guanosine and dimethyl sulfate involves a two-step process. In the first step, the methylation effects of iodomethane, dimethyl carbonate, and dimethyl sulfate were compared. The results showed that dimethyl sulfate exhibited superior methylation efficiency, with mild reaction conditions, fast reaction rate, and high conversion rate. Furthermore, the experimental conditions including reaction solvent, raw material ratio, pH value, reaction temperature, and reaction time were optimized to enhance reaction efficiency and yield. Additionally, the purification of the final product was also investigated through recrystallization, and various common solvents were tested and screened. The findings revealed that using water as the solvent with pH 9 achieved the highest recrystallization yield of 78% and a product purity of 99.8%.

**Key words:** 7-methylguanine; guanosine; dimethyl sulfate; recrystallization; organic synthesis

7-甲基鸟嘌呤(7-MG)<sup>[1]</sup>是转录后调控中常见的碱基修饰之一,普遍分布于 tRNA、rRNA 以及真核生物 mRNA 的 5'帽子区<sup>[2]</sup>。作为正电荷的 RNA 修饰,7-甲基鸟嘌呤在加工代谢、基因表达、转录稳定、蛋白质合等方面扮演着十分重要的角色<sup>[3]</sup>。近期研究表明,7-甲基鸟嘌呤还存在于高等真核生物 mRNA 的内部,并且 mRNA 生命周期的每个生命过程包括转录、mRNA 剪切、翻译等几乎都可以被其调控<sup>[4-6]</sup>。7-甲基鸟嘌呤还是一种抑制 DNA 修复酶聚 ADP-核糖聚合酶(PARP-1)的天然化合物<sup>[7]</sup>,被认为是潜在的抗癌候选药物。此外,作为一种天然化合物,它可以避免已被

批准的 PARP 抑制剂的严重副作用<sup>[8]</sup>。因此,7-甲基鸟嘌呤的高效合成显得尤为重要。7-甲基鸟嘌呤传统的合成方法是利用原料 7-甲基鸟苷在强酸条件下或嘌呤核苷磷酸化酶催化脱去核糖<sup>[9,10]</sup>。但是由于原料 7-甲基鸟苷吸湿性强并且

收稿日期:2024-01-04;网络首发日期:2024-02-07

作者简介:陆宗煊(1993-),男,广西梧州人,博士,工程师,主要研究方向为功能有机小分子的合成。

通讯作者:刘平, E-mail: mcpliu@scut.edu.cn; 张念椿, E-mail: zhangnianchun@xilongs.com。

引用本文:陆宗煊,黎明杨,张念椿,等. 7-甲基鸟嘌呤的高效合成工艺研究[J]. 化学试剂, 2024, 46(5): 106-111。

容易粘结<sup>[11]</sup>,合成产率较低以及不便于储存,限制了 7-甲基鸟嘌呤的大量生产。2011 年,Julian<sup>[12]</sup>在其发明专利报道了一种在合成得到 7-甲基鸟苷后不做分离纯化,直接在酸性条件下加热脱去核糖的合成策略。虽然这个策略操作流程简单,耗时较短,但其未进行具体合成工艺条件研究,且对于产品的提纯方法未作深入探讨,因此 7-甲基鸟嘌呤的总体合成效率低,不利于工业化大量生产。在 2019 年,Valerevna 等<sup>[13]</sup>报道了一种使用 7-甲基鸟苷碘盐作为原料合成 7-甲基鸟嘌呤的方法。虽然报道中合成产率高达 96%,但是实验体系过于复杂,需要使用到嘌呤核苷磷酸化酶、焦磷酸钾、二环己胺等原料,且反应时间冗长,不利于放大量合成,工业化生产成本高。同年,Rabuffetti 等<sup>[14]</sup>报道了一种使用 2-氯-N-环戊基-9H-嘌呤-6-胺和 7-甲基鸟苷碘盐为原料在嘌呤核苷磷酸化酶催化作用下合成 7-甲基鸟嘌呤的方法。虽然这个合成方法十分简便,但是原料 2-氯-N-环戊基-9H-嘌呤-6-胺获取十分困难,需要经历多步的有机合成制备,因此总的生产效率较低。

本文在前人的研究基础上,深入探索了 7-甲基鸟嘌呤的高效合成方法。选用鸟苷和硫酸二甲酯为原料,连续进行两步实验制备 7-甲基鸟嘌呤。经过系统的实验条件优化,筛选出了 7-甲基鸟嘌呤的最佳合成条件,克服了传统合成工艺原料价格昂贵、操作流程繁琐以及产率低等缺点。同时对合成得到的粗产品的纯化方法进行了全面的探索,研究了几种常见的重结晶溶剂以及不同 pH 值下的重结晶产率和产品纯度,最终确定了产品最优的提纯方法。

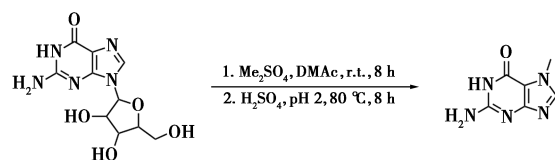


图 1 7-甲基鸟嘌呤的合成路线

Fig.1 Synthetic route of 7-methylguanine

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

1260 Infinity II 型液相色谱、7000C 型气相色谱-质谱联用仪(美国安捷伦科技有限公司);UV-2600i 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);MR Hei-End 型磁力搅拌器(德国 Heidolph 公

司);Avance III 型 400 MHz 核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司);Nicolet iS10 型傅里叶红外光谱仪(美国赛默飞世尔公司)。

鸟苷、硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、碘甲烷、N,N-二甲基乙酰胺、亚硝酸钠(上海麦克林生化科技有限公司)。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 7-甲基鸟苷的合成

向 1 L 单口瓶中加入 80.0 g(282.4 mmol)鸟苷和 300 mL N,N-二甲基乙酰胺,25 °C 下搅拌形成悬浊液。向反应瓶中加入 71.3 g(564.9 mmol)硫酸二甲酯后继续保持 25 °C 搅拌 8 h。反应溶液变澄清透明后,通过 HPLC 监测原料鸟苷已经完全转化生成 7-甲基鸟苷。反应体系生成的 7-甲基鸟苷无需分离纯化,可直接进行下一步反应。<sup>1</sup>HNMR(D<sub>2</sub>O, 400 MHz),  $\delta$ : 6.00(d, 1H); 4.67(t, 1H); 4.37(t, 1H); 4.28(s, 1H); 4.08(s, 3H); 3.95(dd, 1H); 3.83(dd, 1H)。

#### 1.2.2 7-甲基鸟嘌呤的合成

向上述反应瓶中加入 100 mL 蒸馏水,通过浓硫酸将反应体系的调至 pH 2,加热至 80 °C 反应 6 h,此时反应体系由澄清透明变为黄色浑浊。反应完成后停止加热冷却至室温,用氨水(28%)将反应体系调至 pH 8,然后将反应液倾倒入 1 L 的冰水中,待产品沉降后过滤收集固体,滤饼依次用水(100 mL×3)和丙酮(100 mL×3)淋洗,淋洗完毕后收集固体于 50 °C 下真空干燥 3 h,最终得到 43.6 g 土黄色固体产物,产率 93%,纯度 95%。

#### 1.2.3 7-甲基鸟嘌呤的精制

室温下将 40 g(242.2 mmol) 7-甲基鸟嘌呤与 200 mL 水混合搅拌形成悬浊液,通过氨水调至 pH 9,回流搅拌至 7-甲基鸟嘌呤完全溶解后停止加热,降温冷却至内温低于 25 °C,过滤,滤饼依次用水(30 mL×2)和丙酮(30 mL×2)淋洗,淋洗完毕后收集固体于 50 °C 下真空干燥 3 h 后得到 31 g 浅黄色产物 7-甲基鸟嘌呤,产率 78%,纯度 99.6%。<sup>1</sup>HNMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 10.61(s, 1H); 7.82(s, 1H); 6.05(s, 2H); 3.82(s, 3H)。IR(KBr),  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3 321, 3 165, 2 154, 1 667, 1 614, 1 558, 1 480, 1 387, 1 350, 1 269, 1 224, 1 108, 878, 856, 777, 711, 696, 642, 607。ESI-MS, *m/z*: 166.6[M]<sup>+</sup>。

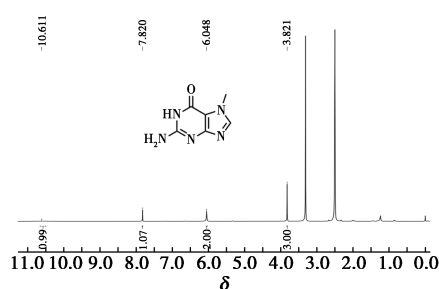


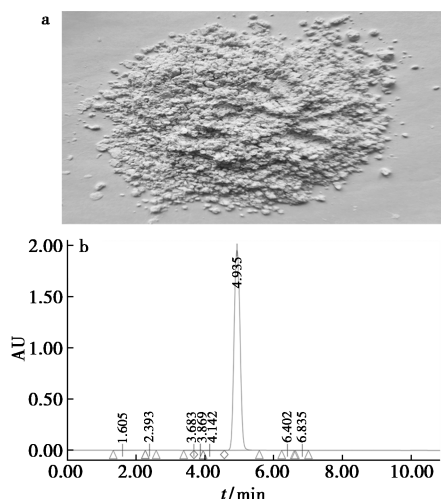
图 2 7-甲基鸟嘌呤的核磁共振氢谱

Fig.2  $^1\text{H}$ NMR of 7-methylguanine

### 1.3 分析方法

利用标准物质在高效液相色谱中的保留时间与合成产物进行对比定性分析。

色谱柱: ZORBAX Eclipse XDB-C18(4.6 mm×150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 色谱柱温度: 28  $^{\circ}\text{C}$ , 检测器波长: 210 nm, 流动相的比例为:  $V(\text{乙腈}):V(\text{三氟乙酸})=75:25$ , 流动相的流速为: 1.5 mL/min。



a. 7-甲基鸟嘌呤产品; b. 7-甲基鸟嘌呤的高效液相色谱

图 3 7-甲基鸟嘌呤的产品展示和高效液相色谱

Fig.3 Product display and HPLC of 7-methylguanine

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成 7-甲基鸟苷的实验条件优化

第一步由鸟苷合成 7-甲基鸟苷属于典型的甲基化反应, 在有机合成中常用的甲基化试剂有卤代甲烷(如碘甲烷<sup>[15]</sup>)、碳酸二甲酯以及硫酸二甲酯等。碘甲烷甲基化活性较高, 但其挥发性很强且价格较为昂贵, 工业化生产成本高。硫酸二甲酯的甲基化活性很高, 但是毒性相对较大。碳酸二甲酯是一种低毒性的甲基化试剂, 但是反应活性偏低。为了确定最佳的甲基化条件, 前期先对这几种甲基化试剂的反应效果进行了探究, 同

时对反应溶剂和温度也进行了优化筛选。设置反应用量为 0.1 mol 鸟苷、0.1 mol 甲基化试剂, 反应时间 8 h, 结果如表 1 所示。

表 1 合成 7-甲基鸟苷的实验条件优化

Tab.1 Optimization of experimental conditions for the synthesis of 7-methylguanosine

| 编号 | 甲基化剂  | $T/^{\circ}\text{C}$ | 溶剂                     | 产率/% |
|----|-------|----------------------|------------------------|------|
| 1  | 碘甲烷   | 25                   | DMAc                   | 27   |
| 2  | 碘甲烷   | 40                   | DMAc                   | 42   |
| 3  | 碘甲烷   | 60                   | DMAc                   | 53   |
| 4  | 碘甲烷   | 80                   | DMAc                   | 41   |
| 5  | 碳酸二甲酯 | 25                   | DMAc                   | 0    |
| 6  | 碳酸二甲酯 | 40                   | DMAc                   | 0    |
| 7  | 碳酸二甲酯 | 60                   | DMAc                   | 26   |
| 8  | 碳酸二甲酯 | 80                   | DMAc                   | 47   |
| 9  | 硫酸二甲酯 | 25                   | DMAc                   | 68   |
| 10 | 硫酸二甲酯 | 40                   | DMAc                   | 62   |
| 11 | 硫酸二甲酯 | 60                   | DMAc                   | 60   |
| 12 | 硫酸二甲酯 | 80                   | DMAc                   | 63   |
| 13 | 硫酸二甲酯 | 25                   | DMSO                   | 58   |
| 14 | 硫酸二甲酯 | 25                   | DMF                    | 47   |
| 15 | 硫酸二甲酯 | 25                   | $\text{CH}_3\text{CN}$ | 21   |
| 16 | 硫酸二甲酯 | 25                   | EtOH                   | 0    |

由表 1 可以看出, 当甲基化试剂为碘甲烷时, 在 25  $^{\circ}\text{C}$  的条件下产物 7-甲基鸟苷的产率仅为 27%(编号 1), 升高温度产率略有提高, 60  $^{\circ}\text{C}$  时达到 53%(编号 3), 但进一步升温至 80  $^{\circ}\text{C}$  时产率反而降低至 41%(编号 4), 这可能是碘甲烷在高温下部分挥发所致。当甲基化试剂更换为碳酸二甲酯后, 反应温度低于 40  $^{\circ}\text{C}$  时无产物生成(编号 5、6), 说明其反应活性低。升温后反应开始进行, 当反应温度为 80  $^{\circ}\text{C}$  时产率为 47%(编号 8), 反应效果并不理想。进一步优化后使用硫酸二甲酯为甲基化试剂, 在 25  $^{\circ}\text{C}$  的条件下 7-甲基鸟苷的产率达到了 68%(编号 9), 升温后产率略有降低(编号 10~12)。后续对几种常见的反应溶剂进行筛选, 在 25  $^{\circ}\text{C}$  条件下, 使用二甲亚砜(DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为反应溶剂时均略低于 DMAc(编号 13、14), 换成乙腈后产率进一步降低(编号 15)。当乙醇作为反应溶剂时反应无法进行(编号 16)。经过以上一系列的实验条件优化, 最终确定了第一步反应最佳的甲基化试剂为硫酸二甲酯, 反应温度为 25  $^{\circ}\text{C}$ , 反应溶剂为 DMAc。

## 2.2 原料比对实验结果的影响

硫酸二甲酯对水极为敏感,在室温下易迅速分解成硫酸和甲醇,若反应体系中含水量较高则会影响甲基化的效果,因此在使用硫酸二甲酯作为甲基化试剂时常常令其过量。为了得到最优的甲基化效果以及避免原料浪费,对第一步反应中原料鸟苷和硫酸二甲酯的配比进行了优化。选用 0.1 mol 鸟苷、反应温度 25 ℃、反应时间 8 h、反应溶剂 DMAc,  $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{鸟苷})$  分别为 1:1、1.2:1、1.5:1、2:1、2.2:1、2.5:1、3:1 进行实验,结果如图 4 所示。

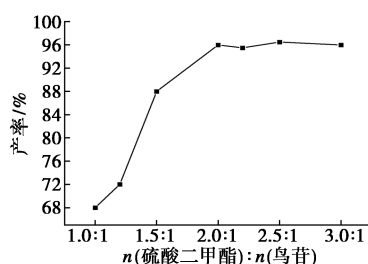


图 4 原料比对实验结果的影响

Fig.4 Effects of raw material ratio on experimental results

当原料配比  $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{鸟苷}) = 1:1$  时,产率为 68%;随着  $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{鸟苷})$  不断增大,产物的产率也随之逐渐提高。当  $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{鸟苷}) = 2:1$  时,产率提高到了 96%。后续再尝试增大  $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{鸟苷})$  比值,产物的产率没有明显增大趋势,而趋于平稳状态。因此,经过一系列优化确定了第一步反应的最佳原料比例为  $n(\text{硫酸二甲酯}):n(\text{鸟苷}) = 2:1$ 。

## 2.3 合成 7-甲基鸟嘌呤的实验条件优化

目标产物 7-甲基鸟嘌呤可由 7-甲基鸟苷在酸性条件下加热脱去核糖得到。为了简化工艺流程,降低生产成本,在第一步反应生成 7-甲基鸟苷后没有进行后处理,直接通过浓硫酸调节反应体系的 pH 值至强酸性后加热搅拌即可得到产物 7-甲基鸟嘌呤。实验过程中发现,反应体系的 pH 值、反应温度和反应时间对产物 7-甲基鸟嘌呤的产率有较大的影响,因此对这几个实验因素进行了优化,结果如表 2 所示。为了确定最佳反应温度,先固定反应体系为 pH 1,反应时间为 12 h,当反应温度为 25 ℃ 时,反应无法进行(编号 1)。随着反应温度逐渐升高,产物的产率也随之增加,80 ℃ 时产率达到 88%(编号 2~4),进一步升温

产率有所降低(编号 5、6),因此确定第二步的最佳反应温度为 80 ℃。接着对反应 pH 值进行了优化,固定反应温度为 80 ℃,反应时间为 12 h,当 pH 2 时产率达到 92%(编号 7),进一步增大 pH 值后产率有明显的降低趋势(编号 8~10),这是因为脱核糖的反应需要在较强的酸性下进行。在确定最优反应温度和 pH 值后,对反应时间进行了优化。固定反应温度为 80 ℃,反应体系 pH 2,反应 2 h 产率为 58%(编号 11)。随着反应时间的延长,产物的产率也随着增加,当反应时间增大到 6 h,产率达到最高值 97%(编号 13),而进一步增加反应时间产率略有降低(编号 14、15)。经过一系列优化,最终确定了第二步反应的最佳反应温度为 80 ℃,反应时间为 6 h, pH 2。

表 2 合成 7-甲基鸟嘌呤的实验条件优化

Tab.2 Optimization of experimental conditions for the synthesis of 7-methylguanine

| 编号 | pH 值 | $T/^\circ\text{C}$ | $t/\text{h}$ | 产率/% |
|----|------|--------------------|--------------|------|
| 1  | 1    | 25                 | 12           | 0    |
| 2  | 1    | 40                 | 12           | 62   |
| 3  | 1    | 60                 | 12           | 75   |
| 4  | 1    | 80                 | 12           | 88   |
| 5  | 1    | 100                | 12           | 85   |
| 6  | 1    | 120                | 12           | 78   |
| 7  | 2    | 80                 | 12           | 92   |
| 8  | 3    | 80                 | 12           | 80   |
| 9  | 4    | 80                 | 12           | 62   |
| 10 | 5    | 80                 | 12           | 54   |
| 11 | 2    | 80                 | 2            | 58   |
| 12 | 2    | 80                 | 4            | 86   |
| 13 | 2    | 80                 | 6            | 97   |
| 14 | 2    | 80                 | 8            | 95   |
| 15 | 2    | 80                 | 10           | 93   |

## 2.4 粗产品精制提纯的实验研究

通过以上实验制备得到的粗产品 7-甲基鸟嘌呤纯度在 95% 左右,产品呈土黄色。为了进一步提高产品的纯度,本部分主要研究产品的提纯办法。重结晶和溶剂直接洗涤法是提纯产品的常用手段,探索过程中发现溶剂直接洗涤法并未能有效地提高产品的纯度<sup>[16]</sup>,因此后续实验中主要针对产品重结晶的提纯方法展开探究。实验过程中发现重结晶的溶剂种类和 pH 值对产品纯度和重结晶产率有着比较大的影响,对这两个因素进行了筛选优化,结果见表 3。当采用 DMSO 为



重结晶溶剂时,在中性条件下加热无法使样品完全溶解,达不到重结晶提纯的效果(编号 1)。升高至 pH 8 后样品虽然在 DMSO 中加热能够溶解,但需要使用大量的溶剂,重结晶效果并不理想,产率和纯度分别为 23%和 96.2%(编号 2)。进一步升高至 pH 9 后,重结晶产率和产品的纯度有明显提高,分别为 52%和 97.8%(编号 3),而继续升高至 pH 10 重结晶产率略有降低(编号 4)。为了得到更好的重结晶效果,还进行了以水为溶剂的重结晶实验。与 DMSO 溶剂一样,在中性条件下样品在纯水中加热无法溶解,升高至 pH 8 后重结晶产率为 45%,产品纯度为 98.8%(编号 6)。当 pH 9 时重结晶产率高达 78%,产品纯度为 99.8%(编号 7),为目前最优的重结晶条件。继续升高 pH 值后重结晶效果略微变差(编号 8)。最后还研究以乙腈为重结晶溶剂的效果,结果并不理想(编号 9~12)。最终确定粗产品 7-甲基鸟嘌呤最佳的重结晶溶剂为水,pH 9。

表 3 重结晶条件对产品纯度的影响<sup>注</sup>

Tab.3 Effects of recrystallization conditions on product purity

| 编号 | 溶剂   | pH 值 | 产率/% | 纯度/% |
|----|------|------|------|------|
| 1  | DMSO | 7    | —    | —    |
| 2  | DMSO | 8    | 23   | 96.2 |
| 3  | DMSO | 9    | 52   | 97.8 |
| 4  | DMSO | 10   | 47   | 96.5 |
| 5  | 水    | 7    | —    | —    |
| 6  | 水    | 8    | 45   | 98.8 |
| 7  | 水    | 9    | 78   | 99.8 |
| 8  | 水    | 10   | 69   | 99.5 |
| 9  | 乙腈   | 7    | —    | —    |
| 10 | 乙腈   | 8    | —    | —    |
| 11 | 乙腈   | 9    | 32   | 97.2 |
| 12 | 乙腈   | 10   | 28   | 98.5 |

注:“—”表示加热无法完全溶解样品。

### 3 结论

本文选用鸟苷和硫酸二甲酯为原料,全面研究了 7-甲基鸟嘌呤的高效合成工艺。通过实验条件的优化,确定了第一步反应最理想的甲基化试剂、反应溶剂、反应温度以及原料配比。第二步反应温度、反应时间以及反应体系的 pH 值也进行了优化筛选,确定了最佳实验条件。最后对 7-甲基鸟嘌呤的提纯方法进行了探索,确定以水为

重结晶溶剂且体系 pH 9 时重结晶效果最佳,重结晶产率和纯度分别可达 78%和 99.8%。对比传统合成工艺,本文提出的 7-甲基鸟嘌呤的合成更为简单高效,生产成本低,具有较高的经济价值。此外,该 7-甲基鸟嘌呤的合成策略也为其下游产品 7-甲基黄嘌呤的合成提供了新思路。

### 参考文献:

- [1] PANDOLFINI L, BARBIERI I, BANNISTER A J, et al. METTL1 promotes let-7 microRNA processing via m7G methylation[J]. *Mol. Cell*, 2019, **74**(6): 1 278-1 290.
- [2] FURUICHI Y. Discovery of m(7)G-cap in eukaryotic mRNAs[J]. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.*, 2015, **91**(8): 394-409.
- [3] COLE M D, COWLING V H. Specific regulation of mRNA cap methylation by the c-Myc and E2F1 transcription factors[J]. *Oncogene*, 2009, **28**(9): 1 169-1 175.
- [4] LINDSTROM D L, SQUAZZO S L, MUSTER N, et al. Dual roles for spt5 in pre-mRNA processing and transcription elongation revealed by identification of spt5-associated proteins[J]. *Mol. Cell. Biol.*, 2003, **23**(4): 1 368-1 378.
- [5] DRUMMOND D R, ARMSTRONG J, COLMAN A. The effect of capping and polyadenylation on the stability, movement and translation of synthetic messenger RNAs in xenopus oocytes[J]. *Nucleic Acids Res.*, 1985, **13**(20): 7 375-7 394.
- [6] MURTHY K G, PARK P, MANLEY J L. A nuclear micrococcal-sensitive, ATP-dependent exoribonuclease degrades uncapped but not capped RNA substrates[J]. *Nucleic Acids Res.*, 1991, **19**(10): 2 685-2 692.
- [7] KIRSANOV K, FETISOV T, ANTOSHINA E, et al. Toxicological properties of 7-methylguanine, and preliminary data on its anticancer activity[J]. *Front. Pharmacol.*, 2022, **13**: 842 316.
- [8] NILOV D, MALUCHENKO N, KURGINA T, et al. Molecular mechanisms of PARP-1 inhibitor 7-methylguanine[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, **21**: 2 159.
- [9] UBIALI D, SERRA C D, SERRA I, et al. Production, characterization and synthetic application of a purine nucleoside phosphorylase from aeromonas hydrophila[J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**: 96-104.
- [10] UBIALI D, MORELLI C F, RABUFFETTI M, et al. Substrate specificity of a purine nucleoside phosphorylase from aeromonas hydrophila toward 6-substituted purines and its use as a biocatalyst in the synthesis of the corre-

- sponding ribonucleosides [J]. *Curr. Org. Chem.*, 2015, **19**(22): 2 220-2 225.
- [11] ABAD J L, GAFFNEY B L, JONES R A. <sup>15</sup>N-Multilabeled adenine and guanine nucleosides. Syntheses of [1, 3, NH<sub>2</sub>-<sup>15</sup>N<sub>3</sub>]- and [2-<sup>13</sup>C-1, 3, NH<sub>2</sub>-<sup>15</sup>N<sub>3</sub>]-labeled adenosine, guanosine, 2'-deoxyadenosine, and 2'-deoxyguanosine[J]. *J. Org. Chem.*, 1999, **64**: 6 575-6 582.
- [12] JULIAN B. Heterocyclic GTP cyclohydrolase 1 inhibitors for the treatment of pain; US2 012 252 791A1[P]. 2011-03-24.
- [13] VALEREVNA V I, SERGEEVICH A K, NIKOLAEVICH M S, et al. Method for producing a salt of  $\alpha$ -d-ribofuranosyl-1-phosphate or  $\alpha$ -d-2-deoxyribofuranosyl-1-phosphate; RU2 708 971C1[P]. 2019-12-12.
- [14] RABUFFETTI M, BAVARO T, SEMPROLI R, et al. Synthesis of ribavirin, tecadenoson, and cladribine by enzymatic transglycosylation[J]. *Catalysts*, 2019, **9**(4): 355.
- [15] 刘家兴, 汪满江, 张国宁, 等. 稳定同位素标记丹磺酰氯-D<sub>6</sub>的合成方法研究[J]. *化学试剂*, 2022, **44**(5): 773-776.
- [16] 沈京华, 张念椿, 薛冰凡, 等. 2,5-二特辛基对苯二酚合成工艺研究[J]. *化学试剂*, 2022, **44**(12): 1 838-1 842.