6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷的合成新方法研究范学森^{*,a} 李培源^a 李 坤^{a,b} 张新迎^a 赵 婉^a^(a) 河南师范大学化学化工学院 新乡 453007)^(b) 周口师范学院化学系 周口 466000)

摘要 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷是合成具有显著抗病毒活性的呋喃并嘧啶双环核苷衍生物的重要中间体. 该类化合物的文献制备方法合成步骤多, 并需使用钯配合物作催化剂. 以易得的 5-甲酰基嘧啶核苷为原料, 先经与四溴化碳缩合得 5-(2,2-二溴乙基)嘧啶核苷类似物, 然后在碘化亚铜催化下发生环化反应生成目标产物, 不仅缩短了合成路线, 而且避免了贵金属试剂的使用, 是一种经济实用的新方法.

关键词 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷; 偕二溴烯烃; 碘化亚铜

Novel and Efficient Synthesis of 6-Bromofuro[2,3-*d*]pyrimidine Bicyclic NucleosidesFan, Xuesen^{*,a} Li, Peiyuan^a Li, Kun^{a,b} Zhang, Xinying^a Zhao, Wan^a^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007)^(b) Department of Chemistry, Zhoukou Normal University, Zhoukou 466000)

Abstract 6-Bromofuro[2,3-*d*]pyrimidine bicyclic nucleosides are the key intermediates for the preparation of novel furo[2,3-*d*]pyrimidine bicyclic nucleoside derivatives with remarkable antiviral potency. The literature protocol for their synthesis involves a multi-step procedure and palladium catalyst. In this paper, an economical and practical method for their preparation is developed via condensation of the easily obtainable 5-formyl pyrimidine nucleosides with carbon tetrabromide and subsequent cyclization promoted by copper iodide.

Keywords 6-bromofuro[2,3-*d*]pyrimidine bicyclic nucleosides; *gem*-dibromoalkenes; copper iodide

核苷类药物在多种病毒性疾病的治疗方面起到了很大的作用^[1~4]. 另一方面, 它们在发挥功效的同时也存在着选择性低和易产生耐药性等问题, 因此, 需要不断开发新的药物以达到进一步提高活性、增强稳定性和降低毒副作用的目的. 在寻找新先导化合物的过程中, 杂环并嘧啶双环核苷作为一类具有独特结构和显著生物活性的新型化合物引起了广泛关注^[5~11]. 通过对不同种类杂环并嘧啶双环核苷的深入研究, 人们发现呋喃并嘧啶双环核苷颇具发展前景^[10,11]. 其中, 呋喃环上带有长链烷基的双环核苷衍生物 Cf 1368 具有优异的抗水痘-带状疱疹病毒(VZV)活性^[5,6]. 若在同一位置上引入 4-正戊苯基则可得到抗 VZV 活性更强的 Cf 1743^[12~14].

在进一步的深入研究中, Robins 等尝试以更具刚性的 1-正庚炔基替代 Cf 1743 中的 4-正戊苯基, 得到 6-(1-正庚炔基)-呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷(**1**, Scheme 1)^[15]. 生物活性研究结果表明, 该类化合物不仅具有显著的抗 VZV 活性, 而且其非环核苷衍生物还具有良好的抗人类巨细胞病毒(HCMV)活性, 显示出良好的开发前景.

需要指出的是, Robins 等在制备 6-(1-正庚炔基)-呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷时所使用的关键中间体——6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷, 是以 5-卤代嘧啶核苷为原料, 先使其与三甲基硅基保护的乙炔在钯催化下偶联, 然后在氟化铵的作用下脱除三甲基硅基; 所得中间体在 CuI 催化下发生环化, 生成呋喃[2,3-*d*]嘧啶核苷, 最后

* E-mail: xuesen.fan@htu.cn

Received November 13, 2013; revised December 28, 2013; published online January 22, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172057, 21272058), the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (PCSIRT) (No. IRT 1061), and the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (RFDP) (No. 20114104110005).

国家自然科学基金(Nos. 21172057, 21272058)、教育部长江学者和创新团队发展计划(No. IRT 1061)、教育部博士点基金(No. 20114104110005)及国家大学生创新实验(No. 20120055)资助项目.

Scheme 1

再利用单质溴或三溴吡啶进行溴化而得到的(Scheme 2). 这一合成路线步骤多、需使用贵金属钯作为催化剂, 且其中的溴化反应难以控制. 因此, 寻找合成 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷的新方法是相关研究领域亟待解决的问题之一.

Reagents and conditions: (a) TMS-acetylene/(Ph_3P) $_4\text{Pd}$ /CuI/ Et_3N /DMF; (b) NH_4F /MeOH; (c) CuI/ Et_3N /DMF; (d) Br_2 /KOAc/ CHCl_3 (or Br_2 /DMF) (or pyridinium tribromide/MeCN)

Scheme 2

近年来, 偕二卤代烯烃作为一类易制备、高反应活性的中间体, 在多种杂环类化合物的合成中得到了广泛的应用. 其中, Lautens^[16]和 Wang 等^[17]报道了 2-(2,2-二溴乙烯基)苯酚可在碘化亚铜或四丁基氟化铵的促进下发生分子内环化反应生成 2-溴代苯并呋喃. 另一方面, 我们课题组在尝试用 Jones 试剂氧化 5-位带有高炔丙基醇结构单元的尿嘧啶核苷时, 发现氧化所得的联烯酮官能团可与嘧啶 4-位烯醇发生分子内环化反应, 生成吡喃酮并嘧啶双环核苷^[18]. 基于上述研究成果, 我们设计了一条合成 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷的新路线(Scheme 3), 即以易得的 5-甲酰基嘧啶核苷(1)为原料,

先与四溴化碳缩合得到相应的 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶

Scheme 3

核苷(2), 然后利用偕二溴烯烃结构单元与原位生成的 4-位烯醇发生分子内环化反应得到 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷(3).

1 结果与讨论

首先研究了中间体 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷(2)的制备. 据文献报道, 偕二溴代烯烃类化合物的制备通常是以醛为原料, 在二氯甲烷溶液中使其与四溴化碳和三苯基膦反应而得到^[19]. 当利用这一经典方法从 5-甲酰基嘧啶核苷出发合成所需的 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷类似物时, 发现反应进行不完全, 产物收率为 40%左右. 随后尝试了经 Corey 等改进的制备方法, 即在上述反应混合物中加入适量的锌粉来促进反应的进行^[20]. 研究表明, 锌粉的加入可使产物收率提高到 70%. 利用这一方法, 成功合成了一系列 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷类似物 2 (Eq. 1).

随后, 以 2a 的反应为例对该中间体的分子内环化反应进行了详细研究(表 1). 研究发现, 在四丁基氟化铵(TBAF)的促进下, 预期的环化反应可以进行, 但目标产物 3a 的收率不太理想(表 1, Entry 1). 当尝试用其它的碱, 如碳酸钾(K_2CO_3)、碳酸钠(Na_2CO_3)、碳酸铯(Cs_2CO_3)、醋酸钾(KOAc)或氢氧化钠(NaOH)等替代 TBAF 时, 发现产物收率比用 TBAF 为碱时明显降低(Entries 2~6). 为进一步提高产物收率, 尝试用碘化亚铜(CuI)作为催化剂. 结果表明, 在 CuI 的存在下, 3a 的收率有明显提高(Entry 7). 然后, 又进一步研究了不同的催化剂、溶剂、温度、催化剂用量及碱用量等条件对反应的影响(Entries 8~21). 通过考察, 发现生成 3a 的较佳反应条件是: CuI (0.1 equiv.)为催化剂、KOAc(4 当量)为碱、DMF 为溶剂、反应温度为 80 °C、反应时间为 3 h, 在该条件下, 3a 的收率为 58%(表 1, Entry 9).

为考察上述环化反应的适用范围, 同时也为得到更多的 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷衍生物, 又尝试了其它 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷(2)的分子内环化反应

Reaction conditions: 2 mmol of **1**, 6 mmol of PPh_3 , 6 mmol of zinc powder, 20 mL of CH_2Cl_2 , r.t.; Isolated yield.

表 1 合成 **3a** 的反应条件优化研究^a

Table 1 Optimization study on the preparation of **3a**

Entry	Cat.	Base	Solvent	$T/^\circ\text{C}$	Yield ^b /%
1	—	TBAF	DMF	80	36
2	—	K_2CO_3	DMF	80	16
3	—	Na_2CO_3	DMF	80	13
4	—	Cs_2CO_3	DMF	80	<5
5	—	KOAc	DMF	80	18
6	—	KOH	DMF	80	trace
7	CuI	TBAF	DMF	80	53
8	CuI	K_2CO_3	DMF	80	51
9	CuI	KOAc	DMF	80	58
10	CuBr	KOAc	DMF	80	45
11	CuCl	KOAc	DMF	80	22
12	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	KOAc	DMF	80	25

续表

Entry	Cat.	Base	Solvent	<i>T</i> /°C	Yield ^b /%
13	PdCl ₂	KOAc	DMF	80	45
14	AgNO ₃	KOAc	DMF	80	27
15	CuI	KOAc	THF	80	21
16	CuI	KOAc	DMSO	80	57
17	CuI	KOAc	DMF	40	trace
18	CuI	KOAc	DMF	60	28
19	CuI	KOAc	DMF	100	45
20	CuI	KOAc	DMF	80	30 ^c
21	CuI	KOAc	DMF	80	42 ^d

^a Reaction conditions: 0.25 mmol of **2a**, 2 mL of solvent, 0.025 mmol of catalyst, 1 mmol of base; ^b Isolated yield; ^c With 0.01 mmol of CuI; ^d With 0.5 mmol of KOAc.

(Eq. 2). Eq. 2 中的数据表明, 不同种类的偕二溴代乙烯基取代嘧啶核苷都能在 CuI/KOAc 的促进下发生预期的环化反应并生成相应的 6-溴代呋喃并[2,3-*d*]嘧啶核苷衍生物 **3a**~**3f** 或 6-溴代噻吩并[2,3-*d*]嘧啶核苷衍生物 **3g**~**3h**, 产物的收率良好。

2 结论

本文以易得的 5-甲酰基嘧啶核苷为原料, 先经与四溴化碳缩合得 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷类似物, 然后在碘化亚铜催化下发生分子内环化反应生成 6-溴代

呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷。与文献方法相比, 本方法合成路线短、步骤少、无需使用昂贵的钯催化剂, 而且避免了文献方法中难以控制的溴化反应步骤。因此, 本方法为合成 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷类化合物提供了一条经济、实用且有效的新途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定使用 Kofler 显微熔点测定仪, 温度计未经校正; ¹H NMR 及 ¹³C NMR 使用 Bruker AC 400 核磁共

振仪测定, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; 高分辨质谱测定使用 Bruker micrOTOF 质谱仪。

3.2 实验方法

3.2.1 5-(2,2-二溴乙烯基)-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**2a**)的合成

将三苯基膦(6 mmol)、锌粉(6 mmol)和二氯甲烷(20 mL)依次加入到圆底烧瓶中, 冰水浴冷却, 边搅拌边缓慢滴加四溴化碳(6 mmol)的二氯甲烷溶液(2 mL)。滴加完成后撤去冰水浴, 室温搅拌反应。待体系呈现粉红色后逐滴加入 5-甲酰基嘧啶核苷(**1a**, 2 mmol)的二氯甲烷溶液(20 mL), 继续搅拌反应(TLC 监测)。反应结束后, 用硅藻土抽滤, 滤液用饱和氯化铵溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 旋蒸浓缩, 残留物用柱层析纯化, 用石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:1$)作洗脱剂得 **2a**。

5-(2,2-二溴乙烯基)-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**2a**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 2.18~2.22 (m, 1H, H-2'-1), 2.55~2.60 (m, 1H, H-2'-2), 4.27~4.35 (m, 3H, H-3', H-5'), 5.23~5.25 (m, 1H, H-4'), 6.30~6.34 (m, 1H, H-1'), 7.35 (s, 1H, vinyl-H), 8.28 (s, 1H, H-6), 8.62 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 20.9, 38.1, 63.9, 73.9, 82.4, 85.5, 90.2, 110.9, 127.2, 137.7, 149.3, 161.5, 170.3, 170.4. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 494.9402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 494.9398.

5-(2,2-二溴乙烯基)-2'-脱氧-3'-叠氮-5'-乙酰尿嘧啶核苷(**2b**): 其制备过程同 **2a**; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.36~2.40 (m, 1H, H-2'-1), 2.55~2.59 (m, 1H, H-2'-2), 4.11~4.14 (m, 1H, H-3'), 4.19~4.21 (m, 1H, H-4'), 4.31~4.33 (m, 2H, H-5'), 6.15 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, H-1'), 7.36 (s, 1H, vinyl-H), 8.24 (s, 1H, H-6), 9.03 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.7, 38.1, 60.4, 63.4, 82.1, 86.1, 90.2, 110.7, 127.1, 138.1, 149.0, 161.6, 170.4. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_5$: 477.9361 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 477.9366.

5-(2,2-二溴乙烯基)-2'-脱氧-3'-氟代-5'-乙酰尿嘧啶核苷(**2c**): 其制备过程同 **2a**; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.07~2.20 (m, 4H, CH_3 , H-2'-1), 2.74~2.84 (m, 1H, H-2'-2), 4.20 (dd, $J=12.0$, 4.4 Hz, 1H, H-5'-1), 4.32 (dd, $J=12.4$, 4.4 Hz, 1H, H-5'-2), 4.49 (dt, $J=26.0$, 3.6 Hz, 1H, H-4'), 5.19 (dd, $J=53.2$, 4.8 Hz, 1H, H-3'), 6.29~6.32 (m, 1H, H-1'), 7.33 (s, 1H, vinyl-H), 8.26 (s, 1H, H-6), 10.16 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 20.8, 38.9 (d, $J=21.3$ Hz), 63.6 (d, $J=9.9$ Hz), 82.7 (d, $J=26.7$ Hz), 86.1, 89.9, 93.4 (d, $J=178.3$ Hz), 110.8, 127.1, 137.8, 149.2, 161.8, 170.3. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{FN}_2\text{O}_5$:

454.9253 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 454.9252.

1-正丁基-5-(2,2-二溴乙烯基)-嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**2d**): 其制备过程与 **2a** 类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚/乙酸乙酯($V:V=2:1$)作洗脱剂; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.33~1.42 (m, 2H, CH_2), 1.65~1.73 (m, 2H, CH_2), 3.78 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 7.37 (s, 1H, vinyl-H), 8.00 (s, 1H, H-6), 10.00 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.6, 19.6, 31.1, 49.2, 89.2, 110.0, 127.0, 143.1, 149.9, 162.4. HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 350.9344 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 350.9348.

1-正戊基-5-(2,2-二溴乙烯基)-嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**2e**): 其制备过程与 **2a** 类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚: 乙酸乙酯($V:V=2:1$)作洗脱剂; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.32~1.35 (m, 4H, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.71~1.74 (m, 2H, CH_2), 3.81 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 7.48 (s, 1H, vinyl-H), 7.67 (s, 1H, H-6), 11.01 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 22.3, 28.5, 28.7, 50.1, 90.8, 118.7, 130.8, 140.6, 147.9, 187.9. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 364.9500 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 364.9492.

1-烯丙基-5-(2,2-二溴乙烯基)-嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**2f**): 其制备过程与 **2a** 类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚/乙酸乙酯($V:V=2:1$)作洗脱剂; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.41 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2), 5.34~5.37 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.84~5.92 (m, 1H, $=\text{CH}$), 7.37 (s, 1H, vinyl-H), 8.02 (s, 1H, H-6), 9.96 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 50.5, 89.6, 110.5, 120.3, 126.8, 131.2, 142.4, 149.8, 162.2. HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 334.9031 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 334.9028.

5-(2,2-二溴乙烯基)-2'-脱氧-3',5'-双乙酰硫代尿嘧啶核苷(**2g**): 其制备过程同 **2a**; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 2.18~2.23 (m, 1H, H-2'-1), 2.54~2.60 (m, 1H, H-2'-2), 4.28~4.38 (m, 3H, H-3', H-5'), 5.24~5.26 (m, 1H, H-4'), 6.28~6.32 (m, 1H, H-1'), 7.51 (s, 1H, vinyl-H), 8.01 (s, 1H, H-6), 10.02 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 20.9, 38.3, 63.8, 73.8, 82.6, 85.8, 91.3, 119.4, 131.1, 134.7, 146.8, 170.3, 170.4, 187.6. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 510.9174 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 510.9166.

1-正戊基-5-(2,2-二溴乙烯基)-4-硫代嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**2h**): 其制备过程与 **2a** 的制备过程类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚/乙酸乙酯($V:V=2:1$)作洗脱剂; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J=7.2$ Hz,

3H, CH₃), 1.32~1.34 (m, 4H, CH₂×2), 1.70~1.73 (m, 2H, CH₂), 3.80 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 7.48 (s, 1H, vinyl-H), 7.67 (s, 1H, H-6), 11.00 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.0, 22.3, 28.5, 28.7, 50.1, 90.8, 118.7, 130.8, 140.6, 147.9, 187.9. HRMS calcd for C₁₁H₁₅BrN₂O₅: 380.9272 [M+H]⁺, found 380.9279.

3.1.2 6-溴代呋喃并[2,3-*d*]-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**3a**)的合成

将 5-(2,2-二溴乙烯基)-2'-脱氧-3',5'-双乙酰化尿嘧啶核苷(**2a**, 0.5 mmol)和 DMF (5 mL)加入到圆底烧瓶中, 搅拌至 **2a** 完全溶解, 再加入碘化亚铜(0.05 mmol)和醋酸钾(2 mmol). 然后在 80 °C 的温度条件下反应 3 h. 向体系中加入乙酸乙酯和饱和 NH₄Cl 溶液, 分出有机相并用水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 残留物用柱层析法纯化, 用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=1:1)作洗脱剂, 得 6-溴代呋喃并[2,3-*d*]-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**3a**): 浆状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.02~2.10 (m, 7H, CH₃×2, H-2'-1), 2.92~2.97 (m, 1H, H-2'-2), 4.39 (s, 3H, H-3', H-5'), 5.18~5.23 (m, 1H, H-4'), 6.24~6.27 (m, 1H, H-1'), 6.54 (s, 1H, furyl-H), 8.33 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.76, 20.83, 39.2, 63.6, 73.9, 83.4, 88.6, 105.9, 107.5, 128.8, 134.7, 153.8, 170.2, 170.4, 171.6. HRMS calcd for C₁₅H₁₆BrN₂O₇: 415.0141 [M+H]⁺, found: 415.0148.

6-溴代呋喃并[2,3-*d*]-2'-脱氧-3'-叠氮-5'-乙酰尿嘧啶核苷(**3b**): 其制备过程同 **3a**. 浆状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.40~2.46 (m, 1H, H-2'-1), 2.83~2.90 (m, 1H, H-2'-2), 4.05~4.10 (m, 1H, H-3'), 4.20~4.24 (m, 1H, H-4'), 4.20 (dd, *J*=12.0, 3.6 Hz, 1H, H-5'-1), 4.32 (dd, *J*=12.4, 4.0 Hz, 1H, H-5'-2), 6.15 (t, *J*=6.4 Hz, 1H, H-1'), 6.52 (s, 1H, furyl-H), 8.36 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.8, 38.8, 59.5, 62.9, 82.8, 88.4, 105.8, 107.4, 128.8, 135.1, 153.8, 170.2, 171.6. HRMS calcd for C₁₃H₁₃BrN₅O₅: 398.0100 [M+H]⁺, found 398.0106.

6-溴代呋喃并[2,3-*d*]-2'-脱氧-3'-氟代-5'-乙酰尿嘧啶核苷(**3c**): 其制备过程同 **3a**. 浆状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.04~2.08 (m, 1H, H-2'-1), 3.16~3.26 (m, 1H, H-2'-2), 4.35 (d, *J*=4.0 Hz, 2H H-5'), 4.64 (dt, *J*=24.8, 4.0 Hz, 1H, H-4), 5.20 (dd, *J*=52.8, 4.8 Hz, 1H, H-3'), 6.25~6.29 (m, 1H, H-1'), 6.55 (s, 1H, furyl-H), 8.30 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.8, 40.3, 42.6, 60.5, 63.3, 83.9, 89.2, 92.7, 94.5, 105.9, 107.5, 128.9, 134.8, 153.8, 170.2, 171.7. HRMS calcd for C₁₃H₁₃BrFN₂O₅: 374.9992 [M+H]⁺,

found 374.9988.

6-溴代-3-正丁基呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-2(3*H*)-酮(**3d**): 其制备过程与 **3a** 类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=2:1)作洗脱剂. 浅黄色固体, m.p. 166~168 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, *J*=7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.33~1.42 (m, 2H, CH₂), 1.74~1.82 (m, 2H, CH₂), 4.01 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 6.51 (s, 1H, furyl-H), 7.92 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 19.7, 31.0, 52.2, 105.6, 107.4, 128.3, 139.7, 154.7, 171.5. HRMS calcd for C₁₀H₁₂BrN₂O₂: 271.0082 [M+H]⁺, found 271.0083.

6-溴代-3-正戊基呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-2(3*H*)-酮(**3e**): 其制备过程与 **3a** 类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=2:1)作洗脱剂. 浅黄色固体, m.p. 172~174 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (t, *J*=6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.30~1.32 (m, 4H, CH₂×2), 1.74~1.82 (m, 2H, CH₂), 3.99 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 6.53 (s, 1H, furyl-H), 8.01 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 13.9, 22.3, 28.6, 28.8, 52.6, 105.7, 107.4, 128.3, 139.8, 154.7, 171.5. HRMS calcd for C₁₁H₁₄BrN₂O₂: 285.0238 [M+H]⁺, found 285.0242.

6-溴代-3-烯丙基呋喃并[2,3-*d*]嘧啶核苷-2(3*H*)-酮(**3f**): 其制备过程与 **3a** 类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=2:1)作洗脱剂. 黄色固体, m.p. 144~146 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.64 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH₂), 5.29~5.38 (m, 2H, =CH₂), 5.94~6.04 (m, 1H, =CH), 6.51 (s, 1H, furyl-H), 7.91 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 53.5, 105.6, 107.8, 120.5, 128.8, 131.5, 139.0, 154.7, 171.6. HRMS calcd for C₉H₈BrN₂O₂: 254.9769 [M+H]⁺, found 254.9761.

6-溴代噻吩并[2,3-*d*]-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**3g**): 其制备过程同 **3a**. 浆状物; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.86 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.52 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, H-2'-1), 2.89~2.96 (m, 1H, H-2'-2), 4.26 (d, *J*=4.0 Hz, 2H, H-5'), 4.74 (t, *J*=4.0 Hz, 1H, H-3'), 5.26 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, H-4'), 6.26 (d, *J*=5.6 Hz, 1H, H-1'), 7.00 (s, 1H, furyl-H), 8.27 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.7, 20.8, 38.7, 63.5, 74.3, 85.8, 90.3, 112.7, 118.5, 121.1, 136.0, 152.2, 169.6, 170.3, 179.8. HRMS calcd for C₁₅H₁₆BrN₂O₆S: 430.9912 [M+H]⁺, found 430.9918.

6-溴代-3-正戊基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-2(3*H*)-酮(**3h**): 其制备过程与 **3a** 类似, 柱层析纯化产物时, 用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=2:1)作洗脱剂. 褐色固体, m.p. 185~187 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, *J*=7.2 Hz,

3H, CH₃), 1.33~1.35 (m, 4H, CH₂×2), 1.74~1.82 (m, 2H, CH₂), 3.99 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂), 6.93 (s, 1H, furyl-H), 8.00 (s, 1H, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.8, 22.2, 28.59, 28.64, 52.7, 112.5, 118.9, 120.9, 140.9, 152.9, 179.5. HRMS calcd for C₁₁H₁₄BrN₂-OS: 301.0010 [M+H]⁺, found 301.0022.

References

- [1] (a) De Clercq, E. *Rev. Med. Virol.* **2009**, *19*, 287.
(b) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1438.
- [2] Zhang, X.-Y.; Wang, Y.-Y.; Feng, D.; Fan, X.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 797 (in Chinese).
(张新迎, 王洋洋, 冯东, 范学森, 有机化学, **2010**, *30*, 797.)
- [3] Topalis, D.; Pradère, U.; Roy, V.; Caillat, C.; Azzouzi, A.; Broggi, J.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Lin, J.; Eriksson, S.; Alexandre, J. A. C.; El-Amri, C.; Deville-Bonne, D.; Meyer, P.; Balzarini, J.; Agrofoglio, L. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 222.
- [4] Srivastav, N. C.; Mak, M.; Agrawal, B.; Tyrrell, D. L. J.; Kumar, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6790.
- [5] McGuigan, C.; Yarnold, C. J.; Jones, C.; Velázquez, S.; Barucki, H.; Brancale, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4479.
- [6] Balzarini, J.; McGuigan, C. *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, *50*, 5.
- [7] Janeba, Z.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Robins, M. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4690.
- [8] Januszczyk, P.; Fogt, J.; Boryski, J.; Izawa, K.; Onishi, T.; Neyts, J.; De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2009**, *28*, 713.
- [9] Kifli, N.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Simons, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4245.
- [10] Robins, M. J.; Barr, P. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1854.
- [11] Jin, Y.-Y.; Xiao, Q.; Ju, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 44 (in Chinese).
(靳玄烨, 肖强, 巨勇, 有机化学, **2009**, *29*, 44.)
- [12] McGuigan, C.; Barucki, H.; Blewett, S.; Carangio, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4993.
- [13] De Clercq, E. *Med. Res. Rev.* **2009**, *29*, 571.
- [14] Migliore, M. *Antiviral Chem. Chemother.* **2010**, *20*, 107.
- [15] Robins, M. J.; Miranda, K.; Rajwanshi, V. K.; Peterson, M. A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 391.
- [16] Newman, S. G.; Aureggi, V.; Bryan, C. S.; Lautens, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5236.
- [17] Chen, W.; Zhang, Y.-C.; Zhang, L.; Wang, M.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2011**, 10476.
- [18] Fan, X.-S.; Wang, Y.-Y.; Qu, Y.-Y.; Xu, H.-Y.; He, Y.; Zhang, X.-Y.; Wang, J.-J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 982.
- [19] Desai, N. B.; McKelvie, N.; Ramirez, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745.
- [20] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.

(Lu, Y.)