杀结核菌素的全合成研究

黄海洋 阮志忠 胡 韬 肖 强*

(江西科技师范大学有机功能分子研究所 南昌 330013)

摘要 杀结核菌素是一个吡咯[2,3-*d*]嘧啶核苷天然产物, 具有显著的抗血吸虫感染、抗菌和抗肿瘤活性。报道了以微波促进的 Vorbrüggen 糖基化反应为关键步骤, 以 6-氯-7-溴-吡咯[2,3-*d*]嘧啶和 1-*O*-乙酰基-2,3,5-*O*-三苯甲酰基- β -*D*-呋喃核糖为原料, 经过 3 步反应以 74% 的总收率完成了杀结核菌素的全合成。同时研究了以全氟丁基磺酸钾、三甲基氯硅烷和硅基化试剂[六甲基二硅胺烷或者 *N,O*-双(三甲基硅基)乙酰胺]在微波加热下一锅法合成 7-去氮嘌呤核苷的方法。

关键词 核苷; 全合成; 天然产物; 糖基化; 微波

An Improved Total Synthesis of Tubercidin

Huang, Haiyang Ruan, Zhizhong Hu, Tao Xiao, Qiang*

(Jiangxi Key Laboratory of Organic Chemistry, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013)

Abstract Tubercidin is a naturally occurring pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine nucleoside with significantly biological activities, such as anti-schistosomal, antibacterial and antitumor. An improved total synthesis of tubercidin is reported using microwave promoted Vorbrüggen glycosylation as the key step. Thus, tubercidin was synthesized in 3 steps with 74% overall yield using 6-chloro-7-bromo-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and 1-*O*-acetyl-2,3,5-*O*-tribenzoyl- β -*D*-ribose as starting materials. The application of microwave irradiated one-pot reaction is also reported in the synthesis of 7-deazapurine nucleosides using potassium nonafluoro-1-butanefluoroborate, trimethylsilyl chloride and silylation reagent [hexamethyldisilazane or *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide].

Keywords nucleoside; total synthesis; natural product; glycosylation; microwave

杀结核菌素(**1**, Tubercidin, 7-deazaadenosine, 图 1)是从杀结核链霉菌(*Streptomyces tubercidus*)发酵液中分离得到的核苷抗生素^[1], 是最早发现的 7-去氮嘌呤核苷天然产物之一, 其结构与腺苷 **2**(图 1)的差别仅为 N-7 改变为 C-7。杀结核菌素具有显著的抗血吸虫感染^[2]、抗菌^[3]和抗肿瘤活性^[4]。研究表明该化合物在体内通过核苷转运机制进入细胞, 在细胞内代谢为 5'-杀结核菌素三磷酸酯, 在细胞内 DNA 和 RNA 的合成时作为腺苷三磷酸(ATP)的类似物, 抑制 DNA 和 RNA 的合成, 从而阻止蛋白质的表达^[5]。20 世纪 70 年代, 杀结核菌素曾一度作为抗癌药物用于肿瘤化疗, 在使用中发现该化合物对癌症病人会产生中毒性肾损害的副作用, 从而终止了其进一步临床应用^[6]。

随着分子生物学的快速发展, 杀结核菌素的生物活

性和作用机制重新得到科学家们的关注。近期研究表明, 杀结核菌素能够与 ATP 在微管蛋白的结合位点进行结合来稳定微管^[7], 而微管在维持细胞形态和辅助细胞内运输等方面具有重要作用, 作用机理类似于抗癌药物紫杉醇。其衍生物, 例如 7-碘代杀结核菌素(**3**, 图 1)在研究细胞内腺苷代谢时候可以作为腺苷激酶的抑制剂, 同时最近被发现是 p53 酶的激活剂^[8]。

目前杀结核菌素的主要获取途径仍然是通过从杀结核链霉菌(*Streptomyces tubercidus*)的发酵液中分离得到, 价格非常昂贵。近年来, 我们研究小组致力于构建天然核苷化合物库^[9], 特别是 7-去氮核苷天然产物库, 系统研究其生源合成途径和生物活性。以杀结核菌素为起始原料可以合成一系列的 7-去氮核苷天然产物及其衍生物, 因此一条高效的全合成路线就显得尤为重要。

* E-mail: xiaoqiang@tsinghua.org.cn

Received February 23, 2014; revised March 20, 2014; published online April 10, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20962009, 21062006), the Program for New Century Excellent Talents in University (No. 11-1000), the Training Project of Jiangxi Youth Scientists and the Bureau of Science & Technology of Nanchang City.

国家自然科学基金(Nos. 20962009, 21062006)、教育部新世纪优秀人才支持计划(No. 11-1000)、江西省青年科学家培养对象项目和南昌市科技局资助项目。

图1 杀结核菌素(1)、腺苷2及7-碘代杀结核菌素(3)的结构
Figure 1 Structures of tubercidin (1), adenosine 2 and 7-iodo-tubercidin (3)

迄今为止,文献报道的杀结核菌素及其类似物的合成几乎都是通过经典的碱基金属盐(钠盐或者钾盐)糖基化反应进行(Scheme 1)^[10]. 该方法通常需要以 *D*-核糖为起始原料合成氯代糖4, 反应步骤长, 总产率低, 在1位羟基氯代步骤需要用到毒性较大的六甲基磷酰三胺(HMPA)和四氯化碳^[11], 同时化合物4的稳定性较差, 使用时需要现制备, 从而影响了该方法的推广应用. 同时早期也有通过高温熔融法合成该类化合物的报道^[13], 但是由于反应温度高, 对底物的官能团要求苛刻, 产率低, 实际中已经很少使用.

经过近30年的发展, Vorbrüggen糖基化反应(Silyl-Hilbert-Johnson reaction)已经成为核苷合成的标准方法之一^[13], 但是该反应在7-去氮嘌呤核苷的合成中一直没有成功, 其原因可能是由于其N-9位的NH较之正常的嘌呤碱基(腺嘌呤或者鸟嘌呤)N-9位的NH碱性增强, 因

此在 Vorbrüggen 糖基化反应中不能有效进攻路易酸(通常为三氟甲磺酸三甲基硅酯, TMSOTf)作用下形成的端头氧鎓离子^[14]. 直到2006年, Seela等^[15]发现在7-去氮腺嘌呤碱基的C-7引入吸电子的卤素原子(通常为Cl, Br和I), 可以顺利通过 Vorbrüggen 糖基化反应合成7-去氮腺嘌呤核苷, 从而迅速推动了这类化合物的合成方法研究. 本工作研究基于 Vorbrüggen 糖基化反应为关键步骤合成杀结核菌素, 并对反应条件进行优化研究(Scheme 1).

1 结果与讨论

从反合成分析(Scheme 1)可以看出, 首先需要合成碱基7. 该碱基可以通过6-氯-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(9)用NBS进行选择性溴代, 以几乎定量的产率得到, 而碱基9以2-氰基-4,4-二乙氧基丁酸乙酯(8)为原料可以公斤级的制备^[16]. 接着我们研究用 Vorbrüggen 糖基化进行化合物11的合成. 首先用 *N,O*-双(三甲基硅基)乙酰胺(BSA)对碱基7进行硅烷化反应, 然后分别加入糖给体10和TMSOTf, 室温反应15 min, 然后在80 °C继续反应1 h, 以75%的收率顺利得到关键中间体11.

近年来, 微波合成法作为一种新的加热方式, 具有升温速度快、反应操作简单、反应速度快以及可能的热催化效应等优点, 得到了广泛的应用^[18], 但是该方法在核苷糖苷化合成上的应用研究较少^[19], 没有用于7-去氮嘌呤核苷的合成报道. 为了进一步研究7-去氮嘌呤核苷的合成, 我们研究了运用微波法进行该类化合物的合成. 同常规加热反应类似, 首先用BSA对碱基7进行硅烷化反应, 然后依次加入糖给体10和TMSOTf室温反应15 min, 然后转到微波加热条件下在80 °C继续反应20 min, 以90%的产率得到化合物11.

一锅法反应(One-pot reaction)是一种非常有前景的有机合成方法, 可以从相对简单易得的原料出发, 不经

Scheme 1

中间体的分离, 直接获得结构复杂的分子^[19]. 早在 20 世纪 80 年代, Vorbrüggen 等^[20]即着手研究一锅法合成核苷化合物, 将六甲基二硅胺烷(HMDS)、全氟丁基磺酸钾、TMSCl 以及相应的碱基和糖混合加热, 以中等产率顺利得到核苷化合物, 但是该方法并没有得到核苷化学家的重视和应用, 可能的原因是全氟丁基磺酸钾不容易获得的缘故. 现在, 作为聚碳酸酯材料的最佳阻燃剂, 全氟丁基磺酸钾的合成工艺非常成熟, 价格便宜. 我们同时进行了一锅法合成关键中间体 **11** 的研究, 分别以 BSA 和 HMDS 为硅烷化试剂, 分别加入全氟丁基磺酸钾、TMSCl、糖 **10** 和碱基 **7**, 直接微波加热 80 °C 反应 1 h, 可以顺利以 65% 和 76% 的产率得到关键中间体 **11**. 同时可以以 86% 的产率回收全氟丁基磺酸钾, 再次用于 Vorbrüggen 糖基化同时不影响反应的产率. 上述反应

条件优化总结如表 1 所示, 可以看出微波加热一锅法 Vorbrüggen 糖基化反应可以有效提高化合物 **11** 的合成产率, 同时全氟丁基磺酸三甲基硅酯作为一个可以重复使用的路易斯酸催化剂可以成功用于 7-去氮嘌呤核苷的合成, 具有反应速度快、产率高和操作简便的优点.

接着在密封反应器中, 以新制备的氨气甲醇饱和溶液对化合物 **11** 进行氨解, 130 °C 加热过夜, 在脱去苯甲酰基保护基的同时, 取代氯原子以几乎定量的产率得到 7-溴代杀结核菌素. 最后, 以 20% Pd(OH)₂/C 为催化剂, 加氢取代溴原子得到目标产物杀结核菌素 **1**, 以化合物 **7** 为原料, 总产率 74%, 所有谱图数据与天然产物一致. 对杀结核菌素(**1**)进行亚硝化反应可以到 7-deazainosine (**13**), 该化合物是从海鞘分离得到的 7-去氮核苷天然产物^[21].

Reagents and conditions: (a) CH₂Cl₂, NBS, r.t., 12 h, 94%; (b) method 1: acetonitrile, BSA, TMSOTf, 80 °C, 1 h, 75%; method 2: acetonitrile, BSA, TMSOTf, microwave, 80 °C, 20 min, 90%; method 3: acetonitrile, BSA, C₄F₉SO₃K, TMSCl, microwave, 80 °C, 1 h, 76%; method 4: acetonitrile, HMDS, C₄F₉SO₃K, TMSCl, microwave, 80 °C, 1 h, 65%; (c) methanolic ammonia, 130 °C, 98%; (d) 20% Pd(OH)₂/C, THF, methanol, r.t., 84%; (e) glacial acetic acid, NaNO₂, 60 °C, 7 h, 77%

Scheme 2

表 1 Vorbrüggen 糖基化反应优化
Table 1 Optimization of Vorbrüggen glycosylation

Items	Silylation reagent	Lewis acid	Temperature/°C (Time)	Heating method	Yield ^a /%
Method 1	BSA	TMSOTf	80 (1 h)	Oil bath	75
Method 2	BSA	TMSOTf	80 (20 min)	Microwave	90
Method 3	BSA	C ₄ F ₉ SO ₃ K + TMSCl	80 (1 h)	Microwave	76
Method 4	HMDS	C ₄ F ₉ SO ₃ K + TMSCl	80 (1 h)	Microwave	65

^a Isolated yield.

2 结论

设计和完成了分别以 6-氯-7-溴-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**7**)和 1-*O*-乙酰基-2,3,5-*O*-三苯甲酰基- β -*D*-呋喃核糖(**10**)为起始原料,以微波促进的 Vorbrüggen 糖基化反应为关键步骤,经过 3 步反应以 74%的总收率完成了杀结核菌素的全合成,同时首次报道了全氟丁基磺酸钾、三甲基氯硅烷和硅基化试剂[六甲基二硅胺烷或者 *N,O*-双(三甲基硅基)乙酰胺]在微波加热下一锅法合成 7-去氮嘌呤核苷的方法,对反应条件的进一步优化可以发展新型一锅法合成 7-去氮腺嘌呤核苷的方法,这些工作正在进一步进行中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

北京泰兴有限公司生产的 X-4 数字显示显微熔点仪(温度计未校正); Bruker Advance DPX 400 MHz 核磁共振仪,以 TMS 为内标,氘代氯仿(CDCl_3)或者氘代二甲亚砜($\text{DMSO}-d_6$)为溶剂;电喷雾质谱(ESI-MS)为 Bruker Amazon SL 离子阱质谱仪;Anton paar autosampler MAS24 Monowave 300 微波合成仪;常规试剂从北京东方龙顺公司购买,所有溶剂均为分析纯;薄层色谱(TLC)使用青岛化学工业公司的薄层板(GF-254),在紫外 254 nm 波长或者用 10%硫酸乙醇显色进行检测;硅胶柱色谱使用青岛化学工业公司的硅胶(200~300 目)。

3.2 实验方法

3.2.1 6-氯-7-溴-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**7**)的合成

6-氯-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**9**, 6.0 g, 39.1 mmol)溶于新蒸的无水 CH_2Cl_2 (200 mL),加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS, 8.1 g, 45.5 mmol),室温下反应过夜,薄层色谱(TLC)显示反应完全,将反应体系倒入冰水(500 mL),有大量棕色固体析出,将产物抽滤,去离子水洗涤(200 mL $\times$ 3)后烘干,得浅灰色固体 **7** (8.5 g, 94%). $R_f = 0.41$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, $V:V=5:1$); m.p. > 300 °C [文献值^[17]: > 300 °C]; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.92 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 151.37, 151.32, 150.62, 126.03, 114.06, 86.24; MS (ESI) m/z : 230.1 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

3.2.2 6-氯-7-溴-9-(2,3,5-*O*-三苯甲酰基- β -*D*-呋喃核糖基)-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**11**)的合成

方法一: Ar 气保护下, 6-氯-7-溴-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**7**) (1.0 g, 4.3 mmol)悬浮于 40 mL 新蒸的无水乙腈中,加入 BSA (1.1 g, 5.3 mmol),室温下反应 10 min,体系变为透明溶液,依次加入 1-*O*-乙酰基-2,3,5-*O*-三苯甲酰基- β -*D*-呋喃核糖(**10**) (3.3 g, 6.5 mmol)和 TMSOTf (1.6 g, 7.2

mmol),室温下反应 15 min 后,移入 80 °C 的油浴中继续反应 1 h,后冷却至室温,加入 40 mL 水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(40 mL $\times$ 3),合并有机相,依次采用饱和碳酸氢钠(40 mL)、饱和食盐水(40 mL $\times$ 2)洗涤,无水硫酸钠干燥 2 h 后,减压浓缩,残余物硅胶柱层析分离纯化得到白色固体 **11** (21.8 g, 75%).

方法二: 6-氯-7-溴-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**7**) (1.0 g, 4.3 mmol)悬浮于 15 mL 新蒸的无水乙腈中,加入 BSA (1.1 g, 5.3 mmol),室温下反应 10 min,体系变为透明溶液,依次加入 1-*O*-乙酰基-2,3,5-*O*-三苯甲酰基- β -*D*-呋喃核糖(**10**) (3.3 g, 6.5 mmol)和 TMSOTf (1.6 g, 7.2 mmol),室温下反应 15 min 后,转入微波合成仪中在 80 °C 条件下反应 20 min,后冷却至室温后加入 15 mL 水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3),合并有机相,依次采用饱和碳酸氢钠(15 mL)、饱和食盐水(15 mL $\times$ 2)洗涤,无水硫酸钠干燥 2 h 后,减压浓缩,残余物硅胶柱层析分离纯化得到白色固体 **11** (2.6 g, 90%).

方法三: 15 mL 新蒸的无水乙腈中,依次加入 BSA (1.1 g, 5.3 mmol)、6-氯-7-溴-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**7**) (1.0 g, 4.3 mmol)、1-*O*-乙酰基-2,3,5-*O*-三苯甲酰基- β -*D*-呋喃核糖(**10**) (3.3 g, 6.5 mmol)、全氟丁基磺酸钾(2.2 g, 7.2 mmol)和三甲基氯硅烷(0.6 g, 7.2 mmol),然后转入微波合成仪中在 80 °C 条件下反应 1 h,后冷却至室温后加入 15 mL 水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3),合并有机相,依次采用饱和碳酸氢钠(15 mL)、饱和食盐水(15 mL $\times$ 2)洗涤,无水硫酸钠干燥 2 h 后,减压浓缩,残余物硅胶柱层析分离纯化得到白色固体 **11** (2.2 g, 76%).

方法四: 15 mL 新蒸的无水乙腈中,依次加入 HMDS (0.83 g, 5.3 mmol), 6-氯-7-溴-吡咯[2,3-*d*]嘧啶(**7**) (1.0 g, 4.3 mmol), 1-*O*-乙酰基-2,3,5-*O*-三苯甲酰基- β -*D*-呋喃核糖(**10**) (3.3 g, 6.5 mmol)、全氟丁基磺酸钾(2.2 g, 7.2 mmol)和三甲基氯硅烷(0.6 g, 7.2 mmol),然后转入微波合成仪中在 80 °C 条件下反应 1 h,后冷却至室温后加入 15 mL 水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3),合并有机相,依次采用饱和碳酸氢钠(15 mL)、饱和食盐水(15 mL $\times$ 2)洗涤,无水硫酸钠干燥 2 h 后,减压浓缩,残余物硅胶柱层析分离纯化得到白色固体 **11** (1.9 g, 65%). $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PE}$, $V:V=5:1$); m.p. 142~145 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.64~7.33 (m, 10H), 6.68 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.17~6.09 (m, 2H), 4.90 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J=12.2, 3.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.14, 165.40, 165.10, 152.73, 151.63, 150.71, 133.88, 133.65, 129.86, 129.70, 129.23, 128.83, 128.62, 128.57, 128.32, 126.49, 115.93, 90.18, 86.71,

80.63, 74.09, 71.37, 63.47; MS (ESI) m/z : 698.0 $[M+Na]^+$.

3.2.3 6-氨基-7-溴-9-(β -D-呋喃核糖基)-吡咯[2,3- d]嘧啶(**12**)的合成

6-氯-7-溴-9-(2,3,5- O -三苯甲酰基- β -D-呋喃核糖基)-吡咯[2,3- d]嘧啶(**11**) (18.1 g, 26.9 mmol)溶于氨气饱和的甲醇溶液(400 mL), 130 °C条件下密闭反应 12 h 后, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物硅胶柱层析分离纯化得白色固体 **12** (9.0 g, 98%). $R_f=0.21$ (CH_2Cl_2/CH_3OH , $V:V=20:1$); m.p. 231~232 °C(文献值^[15b]: 232 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.10 (s, 1H, H-2), 7.66 (s, 1H, H-8), 6.81 (br s, 2H, 6-NH₂), 6.04 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.35 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, 2'-OH), 5.19~5.14 (m, 2H, 3',5'-OH), 4.36~4.32 (m, 1H, H-2'), 4.09~4.06 (m, 1H, H-3'), 3.88 (d, $J=3.3$ Hz, 1H, H-4'), 3.90~3.57 (m, 2H, H-5'); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 157.42 (C-6), 152.91 (C-2), 150.09 (C-4), 122.26 (C-8), 101.51 (C-5), 87.23 (C-1'), 87.18 (C-7), 85.64 (C-4'), 74.37 (C-2'), 70.95 (C-3'), 61.98 (C-5'); MS (ESI) m/z : 345.1 $[M+H]^+$.

3.2.4 Tubercidin (**1**)的合成

6-氨基-7-溴-9-(2,3,5-三羟基- β -D-呋喃核糖基)-吡咯[2,3- d]嘧啶(**12**) (446 mg, 1.29 mmol)溶于 THF (15 mL) 和甲醇(15 mL)的混合溶液中, 加入 20% $Pd(OH)_2/C$ (300 mg, 0.25 mmol), 将环境置换为 H_2 , 维持 1 MPa 压力室温下反应 5 h, TLC 显示原料反应完全, 得单一产物点, 过滤除去 $Pd(OH)_2/C$, 减压浓缩, 残余物硅胶柱层析纯化, 得浅黄色固体 **1** (290 mg, 84.1%). $R_f=0.42$ (CH_2Cl_2/CH_3OH , $V:V=2:1$); m.p. 249~250 °C(文献值^[22]: 244~247 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.03 (s, 1H, H-2), 7.33 (s, 1H, H-8), 7.04 (s, 2H, 6-NH₂), 6.57 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, H-7), 5.96 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.31 (s, 1H, 5'-OH), 5.25 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, 2'-OH), 5.09 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, 3'-OH), 4.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H, H-2'), 4.07 (s, 1H, H-3'), 3.88 (s, 1H, H-4'), 3.62~3.50 (m, 2H, H-5'); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 15.99 (C-6), 151.98 (C-2), 150.35 (C-4), 122.75 (C-8), 103.55 (C-5), 99.98 (C-7), 88.03 (C-1'), 85.52 (C-4'), 74.11 (C-2'), 71.18 (C-3'), 62.30 (C-5'); MS (ESI) m/z : 267.3 $[M+H]^+$.

3.2.5 6-氧亚基-9-(β -D-呋喃核糖基)-吡咯[2,3- d]嘧啶(**13**)的合成

Tubercidin (**1**) (80 mg, 0.3 mmol)溶于冰醋酸(7 mL)中, 室温条件下搅拌溶解, 逐滴加入 $NaNO_2$ 水溶液($NaNO_2/H_2O$, 0.23 g/2 mL), 移入 60 °C 温度条件下反应 7 h. 减压浓缩, 加入 CH_2Cl_2 (20 mL) 形成悬浮液, 减压抽滤, 滤去不溶物后再减压干燥, 残余物硅胶柱层析纯

化, 得白色固体 **13** (62.0 mg, 77%). $R_f=0.29$ (CH_2Cl_2/CH_3OH , $V:V=4:1$); m.p. 241~243 °C(文献值^[23]: 240~243 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11.94 (br s, 1H, OH-6), 7.91 (s, 1H, H-2), 7.37 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, H-8), 6.53 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, H-7), 6.02 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, H-1'), 5.33 (s, 1H, 2'-OH), 5.14 (s, 1H, 3'-OH), 5.03 (s, 1H, 5'-OH), 4.32 (s, 1H, H-2'), 4.07 (s, 1H, H-3'), 3.88 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, H-4'), 3.62~3.51 (m, $J=32.1$, 11.5 Hz, 2H, H-5'); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 158.64 (C-6), 148.21 (C-4), 144.22 (C-2), 121.55 (C-8), 108.79 (C-5), 102.90 (C-7), 87.43 (C-1'), 85.50 (C-4'), 74.71 (C-2'), 70.98 (C-3'), 62.01 (C-5'); MS (ESI) m/z : 266.2 $[M-H]^-$.

References

- [1] (a) Anzai, K.; Nakamura, G.; Suzuki, S. *J. Antibiot., Ser. A* **1957**, 10, 201.
(b) Acs, G.; Reich, E.; Mori, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1964**, 52, 493.
- [2] (a) Jaffe, J. J.; Meymarian, E.; Doremus, H. M. *Nature* **1971**, 230, 408.
(b) Jaffe, J. J.; Doremus, H. M.; Dunsford, H. A.; Kammerer, W. S.; Meymarian, E. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1973**, 22, 62.
- [3] Bloch, A.; Leonard, R. J.; Nichol, C. A. *Biochim. Biophys. Acta, Nucleic Acids Protein Synth.* **1967**, 138, 10.
- [4] Miko, M.; Drobnica, L. *Experientia* **1975**, 31, 832.
- [5] Seibert, G.; Maidhof, A.; Zahn, R. K.; Muller, W. E. *Gann* **1978**, 69, 739.
- [6] (a) Smith, C. G.; Reineke, L. M.; Burch, M. R.; Shefner, A. M.; Muirhead, E. E. *Cancer Res.* **1970**, 30, 69.
(b) Grage, T. B.; Rochlin, D. B.; Weiss, A. J.; Wilson, W. L. *Cancer Res.* **1970**, 30, 79.
(c) Bisel, H. F.; Ansfield, F. J.; Mason, J. H.; Wilson, W. L. *Cancer Res.* **1970**, 30, 76.
- [7] Mooberry, S. L.; Stratman, K.; Moore, R. E. *Cancer Lett.* **1995**, 96, 261.
- [8] (a) Zhang, X.; Jia, D.; Liu, H.; Zhu, N.; Zhang, W.; Feng, J.; Yin, J.; Hao, B.; Cui, D.; Deng, Y.; Xie, D.; He, L.; Li, B. *PLoS One* **2013**, 8, e62527.
(b) Ugarkar, B. G.; DaRe, J. M.; Kopcho, J. J.; Browne, C. E.; Schanzer, J. M.; Wiesner, J. B.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2883.
- [9] (a) Sun, J.; Dou, Y.; Ding, H.; Yang, R.; Sun, Q.; Xiao, Q. *Mar. Drugs* **2012**, 10, 881.
(b) Dou, Y.-H.; Ding, H.-X.; Yang, R.-C.; Li, W.; Xiao, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 379.
(c) Li, Q. H.; Yang, R. C.; Ruan, Z. Z.; Hu, T.; Ding, H. X.; Xiao, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1340 (in Chinese).
(李启欢, 阳如春, 阮志忠, 胡韬, 丁海新, 肖强, 有机化学, **2013**, 33, 1340.)
(d) Ding, H. X.; Da, L. C.; Yang, R. C.; Cao, B. P.; Sun, Q.; Xiao, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, 23, 996.
(e) Cao, B.; Ding, H.; Yang, R.; Wang, X.; Xiao, Q. *Mar. Drugs* **2012**, 10, 1412.
(f) Song, Y.; Ding, H.; Dou, Y.; Yang, R.; Sun, Q.; Xiao, Q.; Ju, Y. *Synthesis* **2011**, 1442.

- [10] (a) Kazimierzczuk, Z.; Revankar, G. R.; Robins, R. K. *Nucleic Acids Res.* **1984**, *12*, 1179.
(b) Ramasamy, K.; Imamura, N.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1893.
(c) Seela, F.; Muth, H.-P.; Bindig, U. *Synthesis* **1988**, 670.
(d) Seela, F.; Westermann, B.; Bindig, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 697.
(e) Rosemeyer, H.; Seela, F. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1573.
(f) Seela, F.; Kretschmer, U. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 479.
(g) Seela, F.; Soulimane, T.; Mersmann, K.; Jürgens, T. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1879.
- [11] Ramasamy, K.; Imamura, N.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5107.
- [12] (a) Tolman, R. L.; Robins, R. K.; Townsend, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 524.
(b) Tolman, R. L.; Robins, R. K.; Townsend, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2102.
(c) Kondo, T.; Ohgi, T.; Goto, T. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 1501.
- [13] (a) Niedballa, U.; Vorbrüggen, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2084.
(b) Vorbrüggen, H.; Krolakiewicz, K.; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234.
(c) Teng, K.; Cook, P. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 278.
(d) Zhong, M. H.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9327.
(e) Spadafora, M.; Mehiri, M.; Burger, A.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3967.
(f) Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlentz, C. *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2001**.
- [14] Bio, M. M.; Xu, F.; Waters, M.; Williams, J. M.; Savary, K. A.; Cowden, C. J.; Yang, C.; Buck, E.; Song, Z. J.; Tschäen, D. M.; Volante, R. P.; Reamer, R. A.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6257.
- [15] (a) Seela, F.; Peng, X. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 81.
(b) Seela, F.; Ming, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9850.
(c) Peng, X. H.; Seela, F. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 603.
- [16] (a) Dillon, M. P.; Bois, D. J. D.; Lai, Y. J.; Hawley, R. C.; Wang, B. H. *WO 2010066629*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 37183].
(b) Nichols, P. L.; Sehmi, S. S.; Ward, R. W.; Wilson, D. M. *WO 2009080682*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *151*, 124018].
- [17] (a) Xiao, S. Y.; Zhu, J.; Mu, X. J.; Li, Z. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1668 (in Chinese).
(b) 肖尚友, 朱俊, 穆小静, 李正华, 有机化学, **2013**, *33*, 1668.
(c) Takkellapati, S. R. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2305.
- [18] Bookser, B. C.; Raffaele, N. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 173.
- [19] (a) Chen, B. H.; Li, J. T.; Lan, R. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1965 (in Chinese).
(b) 陈保华, 李记太, 兰瑞家, 陈国锋, 有机化学, **2013**, *33*, 1965.
(c) Baig, N. B. R.; Varma, R. S. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2323.
- [20] (a) Vorbrüggen, H.; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1279.
(b) Vorbrüggen, H. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 947.
- [21] Kim, J.; Pordesimo, E. O.; Toth, S. I.; Schmitz, F. J.; van Altena, I. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1813.
- [22] Anderson, J. D.; Bontems, R.; Geary, J. S.; Cottam, H. B.; Larson, S. B.; Matsumoto, S. S.; Smee, D. F.; Robins, R. K. *Nucleosides Nucleotides* **1989**, *8*, 1201.
- [23] Moreau, C.; Wagner, G. K.; Weber, K.; Guse, A. H.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5162.

(Zhao, C.)