近年碳环核苷类似物的合成研究进展

刘亚君 郭翔海* 白 鹏*

(天津大学化工学院 系统生物工程教育部重点实验室 天津 300072)

摘要 碳环核苷是呋喃糖环部分被碳环基团取代的核苷类似物。作为天然核苷的类似物,许多碳环核苷具有良好的抗病毒、抗肿瘤活性。同时,由于不存在典型的糖苷键,碳环核苷较天然核苷对于磷酸化酶和水解酶具有更高的代谢稳定性。因此,对碳环核苷类似物进行设计与合成,并筛选出安全有效的抗病毒试剂成为近年来药物化学家们研究的重点。按照碱基种类的不同综述了近5年来碳环核苷的合成研究进展,分为嘌呤类碳环核苷、嘧啶类碳环核苷以及碳环 C-核苷等三部分,重点介绍了嘌呤类碳环核苷的合成研究,并对碳环核苷未来的研究趋势进行了展望。

关键词 碳环核苷; 抗病毒活性; 合成

Recent Progress in the Syntheses of Carbocyclic Nucleosides

Liu, Yajun Guo, Xianghai* Bai, Peng*

(Key Laboratory of Systems Bioengineering, Ministry of Education, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract Carbocyclic nucleosides are nucleoside analogues whose furanose rings are substituted by carbocycles. As analogues, many carbocyclic nucleosides show good antiviral or antitumor activities. Also, due to the absence of a typical glycosidic bond, carbocyclic nucleosides usually exhibit more metabolic stabilities to phosphorylases and hydrolases than natural nucleosides. Therefore, medicinal chemists have focused their attention on designing and preparing new carbocyclic nucleoside analogues, in efforts to discover new more powerful and safe antiviral agents. The syntheses of carbocyclic nucleosides in the past five years classified by different types of bases are reviewed in this article, denoted as purine carbocyclic nucleosides, pyrimidine carbocyclic nucleosides and carbocyclic analogues of C-nucleosides, with an emphasis on the synthesis of purine carbocyclic nucleosides. In the end, the problems and future trends of carbocyclic nucleoside research are discussed. It is still a challenge to intelligently design and efficiently synthesize the novel carbocyclic nucleosides targeted for some special purposes.

Keywords carbocyclic nucleosides; antiviral activity; synthesis

在过去的几十年中,碳环核苷类似物已被广泛研究,发现这些物质具有多种生物活性,尤其是抗病毒和抗肿瘤活性^[1]。碳环核苷的结构与天然核苷相似,天然核苷为嘌呤的 9-N 或嘧啶的 1-N 与核糖或脱氧核糖的 1-C 通过 β 糖苷键连接而成的化合物。在发现和合成的碳环核苷中,具有生物活性的手性碳环核苷大部分为 β 异构体, α 异构体具有抗病毒和抗肿瘤活性报道较少。这些碳环核苷类似物能够被许多酶和受体识别,并且它们在磷酸化酶和水解酶的作用下,对 C—N 键裂解有很高的抵抗性。此外,碳环核苷类似物还是很好的细胞激酶的底物^[2]。

从首次发现碳环核苷化合物至今,已经有一些五元碳环核苷从天然产物中分离,并表现出显著的生物学活性^[3]。一些碳环核苷被成功开发成药物^[4]。但由于现存核苷类药物普遍存在毒副作用较高、活性较低的缺点^[5],加之耐药性和流行病毒(艾滋病毒、甲型 H₁N₁ 流感、禽流感 H₅N₁ 等)的出现,激发科研人员为寻求新一代的更有效和选择性更好的核苷类药物而不懈努力^[6]。

近几年有较多关于碳环核苷类似物合成及其生物活性的报道,国内外也发表了几篇关于碳环核苷的综述类文章^[1,2,6,7]。Jeong 等^[1]综述了以闭环复分解(RCM)反应为关键步骤的碳环假糖和碳环核苷的不对称合成;

* E-mail: guoxh@tju.edu.cn

Received May 7, 2014; revised June 10, 2014; published online July 3, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202116).

国家自然科学基金(No. 21202116)资助项目。

Matyugina 等^[2]从碳环核苷的分类、靶向酶、作用机制和合成方面进行了综述; Boutureira 等^[6]综述了对映选择性合成三元碳环假糖到六元碳环假糖的不同方法. 国内最近的一篇关于碳环核苷的综述性文章是在 2008 年发表的^[8], 该文按照碳环大小分类, 综述了近年来各类碳环核苷的合成研究进展. 由于核苷类化合物的合成和研究一直是近几年研究的热点, 最近 5 年涌现出大量关于碳环核苷类似物的合成及抗病毒活性报道, 有必要对该领域近几年的成果进行重新整理和总结. 本文综述了近 5 年来碳环核苷类似物的合成研究, 为叙述方便且条理清晰, 本文将按照核苷碱基的不同类别进行总结.

1 嘌呤碳环核苷

1.1 嘌呤碳环核苷

从对碳环核苷开始研究至今, 发现和合成的大部分碳环核苷的碱基部分均为嘌呤(鸟嘌呤、腺嘌呤)或修饰的嘌呤(1-脱氮嘌呤、3-脱氮嘌呤、7-脱氮嘌呤、8-氮杂嘌呤), 六种典型的嘌呤碳环核苷如 Scheme 1 所示. 由于两个天然碳环核苷(一)-Aristeromycin^[9] (1)和(一)-Neplanocin A^[10] (2)的发现, 并且其显示出抗菌和抗肿瘤活性, 许多碳环核苷包括 Carbovir^[11] (3), Abacavir^[4a] (4)已经被成功合成. Carbovir (3)通过 HIV-1 逆转录酶的选择性抑制显示了显著的抗 HIV 活性. 它的衍生物 Abacavir (4)同样也是有效的, 并且因为其毒性较低且具有较高的口服生物利用度, 已获得食品和药物管理局批准用于治疗艾滋病. Neplanocin F^[12] (5)可以想象成是 Neplanocin A (2)的烯丙基重排的异构体, 比 Neplanocin A (2)的细胞毒性小得多, 但其生物活性是未知的^[13]. 而 Entecavir (6)具有显著的抗 HBV 活性.

1.1.1 核糖电子等排体

核糖电子等排体是指碳环核苷的糖基部分为类似核糖的结构, 即 2-C, 3-C 和 5-C 的一个氢均被羟基取代的五元碳环结构. 天然碳环核苷(一)-Aristeromycin (1)

是具有核糖电子等排体的碳环核苷的典型代表.

研究表明, (一)-Aristeromycin (1)的类似物碳环 6-(对甲基卞硫基)肌苷(15)具有显著的抗弓形虫活性. Kim 等^[14]以 *D*-核糖(7)为原料合成了 21 种碳环 6-卞硫肌苷类似物, 并对其与弓形虫腺苷激酶的亲和力进行了评价. 结果表明, 不同芳环上的 6-卞硫基取代比未取代的化合物显示了与酶更高的亲和能力. 其中 6-(对甲基卞硫基)肌苷(15)表现出最有效的亲和力并具有显著的抗弓形虫活性. 细胞培养中没有任何明显的宿主毒性. 他们采用 *D*-核糖(7)为起始原料, 经 8 步反应得到化合物 8^[15], 8 步收率为 54%. 化合物 8 在锂二(叔丁氧基甲基)铜氧化物的条件下得到光学纯的单一异构体 9^[16], 收率为 87%. 化合物 9 用硼氢化钠进行立体选择性还原, 得到相应的醇 10, 化合物 10 与甲磺酰氯在三乙胺的存在下, 得到化合物 11, 然后将化合物 11 与叠氮化钠在 DMF 中和 150 °C 温度下反应得到叠氮基碳环化合物 12. 化合物 12 经过还原、耦合及环化作用得到 6-氯嘌呤衍生物 13, 化合物 13 与硫脲在乙醇中反应得到对应的硫酮, 接着在三氟乙酸水溶液下脱保护得到 6-巯基嘌呤衍生物 14. 他们采用了溶液相平行合成法使关键中间体 14 与适当的苄基卤化物反应得到碳环核苷类似物 15 (Scheme 2).

1.1.2 其他糖电子等排体

其他糖电子等排体是指碳环核苷的糖基部分为非核糖结构的碳环衍生物, 既包括研究较多的五元碳环核苷, 也包括其他碳环核苷(包括三元、四元、六元、七元以及双环碳环核苷). Carbovir (3), Abacavir (4), Neplanocin F (5)以及 Entecavir (6)均为非核糖电子等排体的碳环核苷的代表. 天然碳环核苷(一)-Aristeromycin (1)和(一)-Neplanocin A (2)虽然有显著的抗病毒活性, 但由于他们可以在腺苷激酶的催化下发生磷酸化, 对宿主细胞产生毒性^[17], 因此对天然核苷的改造从而降低其毒副作用成为近年来研究的重点.

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) $(t\text{-BuOCH}_2)_2\text{CuLi}$, $t\text{-BuOMe/THF}$, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; (b) NaBH_4 , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 96%; (c) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 92%; (d) NaN_3 , DMF , $150\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, 85%; (e) H_2 , 10% Pd/C , MeOH , 207 kPa, 2 h; (f) 5-amino-4,6-dichloropyrimidine, Et_3N , $n\text{-PrOH}$, reflux, 24 h, 68% (two steps); (g) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, $p\text{-TsOH}$, r.t., 14 h, 65%; (h) thiourea, EtOH , reflux, 3 h; (i) $\text{TFA/H}_2\text{O}$ ($V:V=2:1$), $50\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 52% (two steps); (j) appropriate benzylhalide, $\text{NH}_4\text{OH/H}_2\text{O}$, r.t., 11 h

Scheme 2

1.1.2.1 五元碳环核苷

其他糖电子等排体的五元碳环核苷中, 对 Neplanocin A (**2**), Carbovir (**3**), Abacavir (**4**)和 Neplanocin F (**5**)类似物的合成研究较多. Ye 等^[18]以 *D*-核糖(**7**)为原料成功合成 Neplanocin 类似物 **21** 和 **22**. 合成的关键步骤包括烯炔复分解和区域选择性氧化. 合成以受保护的乙二醇烯醛 **16** 开始, 化合物 **16** 可以廉价的 *D*-核糖(**7**)为原料经过三步进行大规模制备^[19]. 乙炔基溴化镁加成到烯醛 **16** 得到烯炔, 再将其保护成其叔丁基二甲基硅烷衍生物 **17**. 化合物 **17** 经过烯炔置换作用得到产物 **18**. **18 α** 和 **18 β** 异构体可以在此阶段不进行分离并直接在下一步骤中使用. 利用 Sharpless 不对称二羟基化中的一个端部烯烃和内部烯烃之间的不同反应速率, 将化合物 **18** 与 AD-混合- α 在缺乏甲烷磺酰胺的条件下反应, 得到高度选择性的产物 **19** 和 **20**. 两种异构体(α 和 β)很容易通过快速柱色谱分离且同分异构体的比例为 4 : 5. α 异构体 **19** 用于合成 Neplanocin A 类似物 **21** 而 β 异构体 **20** 则作为合成 Neplanocin A 类似物 **22** 的原料 (Scheme 3).

Chattopadhyay 及 Tripathy^[20]以 (*R*)-2,3-环亚己基甘油醛 **23** 为原料合成了 Carbovir (**3**)的类似物 (*L*)-(+)-Carbovir (**28**)和 (*D*)-(-)-Carbovir (**29**). 这种方法的关键步骤是甲醛与烯丙基溴化物 **24** 发生 Luche 的烯丙基化反应从而得到化合物 **25** 以及使用格鲁布斯第一代催化

Reagents and conditions: (a) (i) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, MeOH ; (ii) Ph_3P , I_2 , imidazole; (iii) Zn , MeOH , 68%, three steps from **7**; (b) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, THF , 86%; (c) TBSCl , imidazole, CH_2Cl_2 , 83%; (d) first generation Grubbs catalyst, ethylene, CH_2Cl_2 , 86%; (e) AD-mix- α , $t\text{-BuOH/H}_2\text{O}$, 83%.

Scheme 3

剂使化合物 **26b** 发生闭环易位得到化合物 **27**. 两种异构

体经过简单的色谱分离, 得到纯手性前体 **27a** 和 **27b**. 可以推测, 化合物 **27a** 和 **27b** 或许是他们的另一羟基保护形式, 将成为合成其他 2',3'-烯炔的具有(L)-和(D)-构型的碳环核苷的重要中间体(Scheme 4).

Reagents and conditions: (a) Zn/NH₄Cl, CH₂O, THF, 25 °C; (b) (PCy₃)₂Cl₂RuCHPh, dry benzene, 60 °C, 24 h

Scheme 4

除了对碳环核苷类似物的合成研究, 对已发现的碳环核苷开发新颖的合成路线也是药物化学家们研究的热点. Boyle 等^[21]通过酶法拆分序列手段, 快速不对称构建核苷的糖片段, 高效合成了对映选择性核苷(一)-Abacavir(**4**). 关键中间体为顺式-1,4-取代的环戊烯 **32**. 起始原料为 β -内酰胺 **30**, 化合物 **30** 可由环戊二烯经过环加成反应得到^[22]. 内酰胺 **30** 在三乙胺和催化剂 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的存在下与 4-甲基苯磺酸酐反应得到化合物 **31**, 收率为 75%~81%. 化合物 **31** 与 2,6-二氯嘌呤四丁铵盐反应, 在醋酸钨或三(二亚苄基丙酮)二钨的催化作用和膦配体存在下, 于四氢呋喃中常温反应, 以 75%的收率得到化合物 **32**. 化合物 **32** 用甲基碘或硫酸二甲酯或 Mitsunobu 条件下进行 *N*-甲基化得到产物 **33**, 化合物 **33** 用硼氢化钠进行酰胺键裂解还原, 再在回流乙醇中与环丙胺进行杂环胺化反应得到 **34**, 两步收率为 63%. 化合物 **34** 与水合肼在甲醇/水混合物中反应, 接着用亚硝酸钠处理得到中间体 **35**. 用氯化亚锡还原 **35** 即得到最终产物(一)-Abacavir (**4**), 三步收率为 70% (Scheme 5).

Reagents and conditions: (a) DCM, Et₃N, DMAP (cat.), then 4-methylbenzenesulfonicanhydride, r.t., 24 h; (b) 2,6-dichloropurine tetrabutylammonium salt, Pd₂(dba)₃, P(*i*-OPr)₃, THF, r.t., 90 min, 75%; (c) MeI, K₂CO₃, acetone, reflux, 4 h, 74%; or dimethylsulfate, K₂CO₃, acetone, r.t., 16 h, 70%; or MeOH, PPh₃, DIAD, THF, r.t., 94%; (d) (i) NaBH₄, *i*-PrOH/THF, 0 °C, 1 h then r.t., 2 h, 86%; (ii) cyclopropylamine, EtOH, 50 °C, 16 h; (e) NaNO₂, AcOH/H₂O (V : V = 9 : 1), 0 °C, 1 h; (f) SnCl₂·2H₂O, EtOH, reflux, 2 h, 70% over 3 steps.

Scheme 5

此外, Schneller 等^[23]利用缩醛保护环戊烯醇的开环还原(二异丁基铝氢化物)反应合成了非天然的(+)-Neplanocin F (**36**)、糖腺苷 2'-氟代 Neplanocin (**37**) 和 6'-异构体-L 构型 Neplanocin 类似物 **38** (Scheme 6).

Scheme 6

研究发现, 腺苷通过与 4 种嘌呤 P1 受体 A₁, A_{2A}, A_{2B} 和 A₃ 的相互作用, 起着调节生理机能的关键作用^[19]. 其中, 腺苷 A_{2A} 受体的激动作用可作为与呼吸系统疾病哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)有关的慢性炎症的治疗^[24]. 迄今为止所有报道的腺苷 A_{2A} 受体激动剂均是基于内源性配体腺苷的修饰^[25]. Beattie 等^[26]使用已经建立的嘌呤替代模式, 确定了两个 4'-氮杂-碳环核苷系列, 证明他们具有强有力的和人类腺苷 A_{2A} 受体激动剂结合的特性. 其中的 4'-取代基一个是相对于 NECA 羧酰胺的颠倒的酰胺, 另一个是 N-键合的杂环. 其中丙酰

胺 **44**~**48** 和 4-羟基甲基吡酰胺 **43** 为 4'-反转的酰胺和 4'-键合的杂环系列中最具有选择性的化合物。他们以 (1*R*,3*S*)-4-环戊烯-1,3-二醇单乙酸酯(**39**)为原料,与嘌呤衍生物 **40** 在钯(0)催化下发生烯丙基偶联反应,接着发生酰化反应得到碳酸酯 **41**, **41** 经过第二次钯(0)催化的烯丙基偶联反应和 2,3-双键的羟基化反应得到关键中间体 **42** (Scheme 7)。

Reagents and conditions: (a) 1.0 equiv. NaH, 0.05 equiv. (Ph₃P)₄Pd, 0.15 equiv. Ph₃P, THF/DMSO (V : V=50 : 1), 2 h, 50 °C; (b) 4 equiv. EtOC(O)Cl, 3 equiv. pyridine, THF, 1 h, 0 °C (67%~75%); (c) 1.1 equiv. (Boc)₂NH, 0.05 equiv. Pd₂(dba)₃, 0.15 equiv. Ph₃P, THF, 3 h, r.t. (23%~50%); (d) 0.15 equiv. OsO₄, 2 equiv. NMMO, 10 : 1 THF/H₂O, 18 h, r.t. (58%~89%)

Scheme 7

研究表明,在核苷的 2'-位引入氟原子可以提高糖基键对化学和代谢降解的稳定性^[27],而 Montgomery 等^[28]证明在碳环糖基引入氟原子可产生有效的抗病毒剂。因此,氟取代的碳环核苷也引起化学家们的研究兴

趣。Singh 等^[29]合成了 2'-氟-6'-亚甲基的碳环腺苷 (FMCA, **55**)并对其抗 HBV 活性进行了评价。就如拉米夫定、阿德福韦酯和拉米夫定双/恩替卡韦抗突变一样,碳环腺苷 **55** 显示了显著的抗病毒活性。

他们以化合物 **49** 为原料,而原料 **49** 可由 *D*-核糖(**7**)经 7 步反应合成^[30]。含有烯丙基羟基基团的 **49** 用苄基保护并脱掉叔丁基保护基得到 **50**。接着用 1,3-二氯-1,1,2,2-四异丙基选择性保护 **50**,得到化合物 **51**,收率为 95%。化合物 **51** 和二乙基三氟化硫(DAST)反应实现了 2-β-羟基到 2-α-氟代的转变,得到化合物 **52**,收率为 47%。硅烷基用四丁基氟化铵(TBAF)/HOAc 除去,再将其用苯甲酰氯在吡啶中重新保护,得到中间体 **53**,产率为 86%。化合物 **53** 和三氯化硼在 -78 °C 条件下反应得到关键中间体 **54**,收率为 76%。化合物 **54** 经过缩合、脱保护及 DIBAL-H 的处理,得到化合物 **55** (Scheme 8)。

Reagents and conditions: (a) NaH, BnBr, DMF, 0 °C; (b) TFA/H₂O (V : V=2 : 1), 50 °C; (c) TIDPSCl₂/imidazole, DMF, 0 °C; (d) DAST, CH₂Cl₂, r.t.; (e) TBAF/AcOH, THF, r.t.; (f) BzCl, pyridine, r.t.; (g) BCl₃, CH₂Cl₂, -78 °C; (h) *N,N*-dibocprotected adenine, DIAD, Ph₃P, THF, 0 °C; (i) TFA, CH₂Cl₂, r.t.; (j) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C

Scheme 8

关于 2'-氟-6'-亚甲基的碳环腺苷(FMCA) **55** 的合成,除了以化合物 **49** 为原料的合成方法外,最近 Singh 等^[31]以市售的 Vince-内酰胺为原料经 16 步合成。通过合成关键中间体 *D*-2'-氟-6'-亚甲基环戊醇,利用 Mitsunobu 偶合反应引入腺嘌呤碱基从而得到最终的核苷。

1.1.2.2 其他碳环核苷

五元碳环核苷一直是抗病毒药物研究的重点,但近

几年来, 其他碳环核苷(包括三元、四元、六元、七元以及双环碳环核苷)也被证实具有抗病毒活性。下面将简单介绍近五年来具有代表性的非五元碳环核苷的合成。

研究表明, 碳环核苷的抗病毒活性不仅体现在对 HBV 有效, 一些碳环核苷对 HCV 同样有抵抗作用。Gadthula 等^[30]应用 Simmons-Smith 环丙烷合成法得到 6-环外亚甲基 **49**, 用于合成新型螺-碳环核苷类似物 **60**。化合物 **60** 显示了显著的抗 HCV 病毒活性。以 *D*-核糖 **7** 为原料经过七步反应^[15,32]得到化合物 **56**, 化合物 **56** 和 Eshenmoser 盐反应, 接着用霍夫曼降解的方法得到烯酮 **57**。烯酮 **57** 与铈(III)氯化物存在下的硼氢化钠七水合物反应得到关键中间体 **49**。使用二乙基锌和二碘甲烷在乙醚回流条件下得到关键的螺环中间体 **58**, **58** 和 6-氯嘌呤在 Mitsunobu 条件下偶合得到化合物 **59**, 用甲醇饱和溶液处理并去保护得到目标产物 **60** (Scheme 9)。

Reagents and conditions: (a) (i) LDA/THF, -78°C , 3 h; then Eshenmoser's salt, -78°C , 3 h, r.t., 8 h; (ii) CH_3I , 4 h, r.t., 10% NaHCO_3 , 83%; (b) $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, $-78\sim 0^{\circ}\text{C}$, 90%; (c) $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$, ether, reflux, 93%; (d) 6-chloropurine, $\text{Ph}_3\text{P}/\text{DIAD}$, THF, r.t., 26.6%; (e) NH_3/MeOH , 100°C , two steps, 48%; (f) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$, 80%.

Scheme 9

虽然碳环核苷比天然核苷代谢稳定性好^[33], 但亚甲基对呋喃糖上的氧原子的取代作用引起了其刚性构象的降低, 从而导致其生物活性降低^[34]。为了克服这个问题, 一些刚性构象的碳环核苷类似物被设计和合成, 包括基于二环[3.1.0]己烷系统的亚甲基碳环核苷为代表的核苷^[35]。Ji 及 Miller^[36]开发了亚硝基环加成物和重氮甲烷在乙酸钯催化下的一个高效的和立体选择性的环丙烷化反应, 由此产生的环丙烷化合物是亚甲基碳环核苷合成的关键中间体。亚硝基环加成物 **61** 和重氮甲烷

在醋酸钯的存在下得到外-6-氧杂-7-氮杂三环辛烷衍生物 **62**, 化合物 **62** 在 10% Pd/C 催化氢化作用下得到 *N*-Boc 保护的 1,4-氨基醇 **63**。化合物 **64** 由化合物 **63** 在碱性条件下, 经过乙酰化作用得到。随后经过 TFA-介导的 *N*-Boc 消除反应得到游离胺 **65**。最后, 腺嘌呤环作为代表性的碱基经三步反应得到了 2',3'-亚甲基碳环核苷 **68** (Scheme 10)。

Reagents and conditions: (a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), CH_2N_2 (8 equiv.), Et_2O , 0°C , 30 min; (b) H_2 , Pd/C, MeOH, r.t., 99%; (c) Ac_2O , DMAP, pyridine, r.t., 99%; (d) TFA, 0°C , 1 h; (e) 5-amino-4,6-dichloropyrimidine, Et_3N , *n*-BuOH, 110°C , 3 d, 32% from **64**; (f) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, CSA, r.t., 75%; (g) NH_3 , MeOH, 50°C , 74%.

Scheme 10

与 Ji 及 Miller 合成 2',3'-亚甲基碳环核苷 **68** 的方法类似, Moggio 等^[37]同样用线性合成法成功地合成了一系列含有葱取代基的异噻唑啉-碳环去甲核苷。通过评价其对各种病毒包括乙型肝炎(HBV)、丙型肝炎(HCV)、人类乳头状瘤病毒(HPV-11)、A 型流感病毒(FLU-A, 甲型 H_1N_1 流感和 H_3N_2)和 B 型流感病毒(FLU-B)的抑制水平发现, 化合物 **74** 有良好的抗人类乳头状瘤病毒(HPV-11)活性且具有较低的细胞毒性, 对乙型肝炎(HBV)、丙型肝炎(HCV)抗病毒活性适中, 而对流感病毒的抗病毒活性几乎可以忽略不计。化合物 **69** 在碱性条件下水解得到 **70**, 化合物 **70** 在 Pd/C 催化下氢解得到氨基化合物 **71**, 用线性合成法将 **71** 与 5-氨基-4,6-二氯嘧啶进行偶联得到 **72**, 接着与原甲酸三乙酯缩合得到 **73**, 最后, 化合物 **73** 的氯原子与乙胺发生亲核取代得到最终产物 **74** (Scheme 11)。

另外, Quadrelli 等^[38]同样运用线性合成法合成含有喹啉基团的异噻唑啉-碳环去甲核苷, 得到一系列腺嘌呤杂环类似物, 并测试其对各种病毒包括乙肝, PTV 和甲型流感病毒 H_1N_1 的抑制活性, 结果表明 **75a** 和 **75b** 对 FLU-A 和甲型 H_1N_1 流感病毒抑制活性最高(Scheme 12)。

Reagents and conditions: (a) NaOH/MeOH, r.t., 12 h; (b) H₂, Pd/C 10%, AcOEt, r.t., 3 h; (c) 5-amino-4,6-dichloropyrimidine, (2 equiv.), *i*-PrEtN (5 equiv.), *n*-ButOH, Δ, 48 h; (d) CH(OEt)₃, *p*-TsOH, r.t., 6 d; (e) EtNH₂, MeOH, 50 °C.

Scheme 11

Scheme 12

除了前面提到的 *D* 构型碳环核苷外, 一些 *L* 构型碳环核苷同样具有抗病毒和抗肿瘤活性。Tanase 等^[39]成功合成了糖基部分为双环庚烷, 碱基为腺嘌呤和 6-取代腺嘌呤的 *L* 构型碳环核苷类似物 **76a~76l**。该 *L* 构型碳环核苷在全美国国立癌症研究所 60 人的肿瘤细胞检测中显示出较低的抗癌活性, 但其中化合物 **76g** 对 SK-MEL-5 黑色素瘤和 UO-31 肾癌肿瘤细胞显示了最高的活性。他们从光学活性的双环庚烷化合物开始合成胺类化合物, 之后用于构建关键中间体 6-氯嘌呤的五元环, 接着和氨及胺反应从而得到这些新型 *L* 构型碳环核苷类似物 **76a~76l** (Scheme 13)。

1.2 修饰的嘌呤碳环核苷

修饰的嘌呤碳环核苷是指核苷的碱基部分为经过改造的嘌呤环, 包括 1-脱氮嘌呤、3-脱氮嘌呤、7-脱氮嘌呤和 8-氮杂嘌呤等。

Scheme 13

1.2.1 五元碳环核苷

研究发现, 以 3-脱氮嘌呤(1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶)为框架的核苷类似物在抗病毒剂和生化研究的设计中有重要用途^[40]。在 3-脱氮嘌呤碳环类似物中, 3-脱氮 Aristeromycin^[41]和 3-脱氮 Neplanocin A^[42]是 *S*-腺苷高半胱氨酸水解酶的有效抑制剂, 显示出对 DNA 和 RNA 病毒的抗病毒活性。为了进一步探索 3-脱氮核苷, Jha 等^[43]合成了新型碳环核苷 3-脱氮 Carbovir (**83**)及其腺苷类似物 **79** 和 **81**。该腺苷类似物合成的一大亮点是采用 6-*N,N*-二叔丁基氧羰基保护的 3-脱氮嘌呤 **78** 和 **80** 进行区域选择性 Mitsunobu 偶联以及钨催化偶联。6-*N,N*-二苯基氨基保护的 3-脱氮鸟嘌呤碱基 **82** 与二碳酸酯进行区域选择性钨催化偶联得到 3-脱氮 Carbovir (**83**)。所有的目标核苷进行了抗 HIV-1 活性筛选, 结果表明, 他们都没有显著活性并且毒性很高(Scheme 14)。

在抗 HCV 病毒的研究中, 发现一些 7-脱氮嘌呤核苷具有一定的抗 HCV 活性^[44]。Thiyagarajan 等^[45]运用以结构为基础的方法设计并合理选择用于抗 HCV 活性评价的分子, 在合成的 7-脱氮嘌呤碳环核苷中, **87a~87c** 具有抗 HCV 活性, 其中化合物 **87d** 是该系列中最活跃的, 但它也表现出一定的细胞毒性。以市售的 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(**84**)为原料, 在三甲基铝和四(三苯基膦)钨的催化作用下发生交叉偶联反应, 接着在相应的 *N*-卤代琥珀酰亚胺的 DMF 溶液中, 氯/溴/碘成功引入到

Scheme 14

4-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶的 7-*C* 位置上, 生成产物 **85a**~**85c**。化合物 **85a**~**85c** 与改性的碳环糖 **86**(由 *D*-核糖(**7**)经过 8 步反应合成^[46])发生 Mitsunobu 偶合反应得到 **85a**~**85c** 的保护的偶合产物, 经过分离, 纯化和脱保护, 得到所需的最终化合物 **87a**~**87c**。化合物 **87c** 和三丁基乙烯基锡进行反应引入乙烯基得到产物 **87d** (Scheme 15)。

Reagents and conditions: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$, THF, 75 °C, 8 h; (b) N -halosuccinimide, DMF, r.t., 10 h; (c) Ph_3P , DIAD, THF, 0~5 °C, 2 h; (d) 10% HCl in CH_3OH , 60 °C, 5 h; (e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cul, tributylvinyltin, Et_3N , DMF, 50 °C, 6 h

Scheme 15

1.2.2 其他碳环核苷

除了 3-脱氮嘌呤和 7-脱氮嘌呤碳环核苷, 研究发现, 8-氮杂嘌呤碳环核苷也具有一定的抗病毒活性。Uglierolo 等^[47]应用线性合成法以市售的(1*R*,2*R*)-反式-1-氨基-2-茛满醇(**88**)与(1*S*,2*S*)-反式-1-氨基-2-茛满醇(**89**)为原料合成了基于茛满醇的新手性嘌呤基和 8-氮杂嘌呤碳环核苷衍生物。其中化合物 **91** 和 **93** 是迄今为止少有的具有生物活性的 α 异构体碳环核苷。通过评价这些核苷衍生物的抗病毒活性表明, 反式-6-氨基-8-氮杂嘌呤

衍生物 **90**, **91** 和顺式-6-氨基-8-氮杂嘌呤衍生物 **92** 在 HepG22.2.15 细胞中对 HBsAg 水平降低的百分比类似; 化合物 **92** 表现出对牛病毒性腹泻病毒(BVDV)的中度抑制作用; 化合物 **93** 可作为开发新的细胞毒性药物的先导化合物(Scheme 16)。

Scheme 16

2 嘧啶碳环核苷

碳环核苷中碱基部分是嘧啶(尿嘧啶、胞嘧啶、胸腺嘧啶)的核苷虽然不如碱基部分为嘌呤的核苷研究和报道多, 但仍引起各国药物研究人员对其合成研究的关注。下面将近 5 年来嘧啶碳环核苷按照碱基部分为尿嘧啶、胞嘧啶、胸腺嘧啶分别进行简要综述。

2.1 尿嘧啶碳环核苷

最近, Matyugina 等^[48]合成和评价了一系列新的碳环尿嘧啶衍生物, 可视为潜在的抗结核试剂。消旋的

1-[4'-羟基-2'-环戊烯-10-基]-5-四癸炔基尿嘧啶完全抑制了结核分枝杆菌 H37Rv 在体外的增殖. 合成的新的尿嘧啶衍生物对两株结核分枝杆菌显示出相同水平的活性, 它们分别为实验室敏感型(结核分枝杆菌 H37Rv)和临床耐五大抗结核药物型(MS-115). 环氧环戊烯与 5-碘尿嘧啶经过 Trost 步骤^[49]发生偶合反应得到化合物 **95**. 1-(4'-乙酰氧基-2'-环戊烯-1'-基)-5-碘尿嘧啶[(+)-**96**]和碳酸钾的甲醇溶液反应得到(+)-1-(4'-羟基-2'-环戊烯-1'-基)-5-碘尿嘧啶[(+)-**95**]. 化合物(+)-**96** 和(-)-**95** 分别转化成相应的 5-四癸基-尿嘧啶衍生物(+)-**97** 和(-)-**97**. 目标化合物(+)-**97** 和(-)-**97** 的绝对构型可通过旋光度 $[\alpha]_D$ 值和圆的二色性数据确定(Scheme 17).

Reagents and conditions: (a) 5-iodouracil, Pd(PPh₃)₄, THF/DMF; (b) Amano PS lipase, vinyl acetate; (c) K₂CO₃, CH₃OH; (d) HC≡CC₁₂H₂₅, CuI, NEt(*i*-Pr)₂, Pd(PPh₃)₄, DMF.

Scheme 17

此外, Cesario 等^[50]在 2009 年合成了碳环尿嘧啶多氧菌素类似物 **98a**, **98b** 和 **99a**, **99b**. 他们以一个酰基亚硝基衍生的杂 Diels-Alder 环加成物开始用不到九步反应合成. 其中得到 **98a** 和 **98b** 的比例为 1 : 3, 为了进一步提高 **98a** 的比例, 采用 Woodward-Prevost 条件引入顺式-二醇. 目前对于化合物 **98a**, **98b**, **99a** 及 **99b** 的抗癌、抗微生物、抗病毒和抗真菌活性正在进一步检测中(Scheme 18).

2.2 胞嘧啶碳环核苷

在嘌呤碳环核苷的合成部分中曾提到, 在碳环糖基引入氟原子可产生有效的抗病毒剂^[28]. 其中 2'-氟-6'-亚甲基碳环腺苷(FMCA, **55**)显示出显著的抗 HBV 活性.

Scheme 18

Kim 及 Lee 等^[51]设计了碳环核苷的氟化类似物作为抗 HCV 试剂, 专注于 2'(β)-C 甲基碳环核苷的 2'-位的修饰. 2'-位上的双取代可能施加有利的空间位阻并与 HCV 聚合酶产生相互作用的电子效应.

他们应用新颖的有效合成路线合成 2'(α)-C-氟代-2'(β)-C-甲基碳环核苷类似物. 关键的氟化中间体 **102** 通过选择性环氧化物开环反应制备, 原料为环氧化物中间体 **100**. 化合物 **102** 和核苷碱基通过 Mitsunobu 反应进行偶合, 去保护得到目标核苷类似物. 对合成的化合物 **105** 进行评价, 结果表明其作为丙型肝炎病毒(HCV)抑制剂, 微弱抑制复制子 NK-R2AN 的复制(Scheme 19).

在 2010 年, Jonckers 等^[52]报道了 2'-螺环丙基-核糖胞嘧啶核苷的合成, 其通过一种参与丙型肝炎病毒(HCV)编码的 RNA 聚合酶 NS5B, 强效抑制了 RNA 的合成. 基于他们的启发, Li 等^[53]在 2011 年合成了几种 2'-螺环丙基-碳环核苷并进行生物活性评价. 结果表明, 合成的核苷类似物在亚基因组复制子的 Huh7 细胞系中具有抑制 HCV 的 RNA 复制的能力. 其中, 胞嘧啶核苷类似物 **116** 表现出显著的抗 HCV 活性. 该环戊烯醇中间体 **108** 由二乙烯基 **107** 通过闭环复分解(RCM)顺利合成. 通过使用(2-氯乙基)二甲基碘化物和叔丁醇钾烯酮 **109** 发生螺环丙基化得到所需的中间体 **110** (Scheme 20).

碳环核苷类似物之所以被广泛关注是因为其抗病毒和抗肿瘤活性, 除此之外, 放射性标记的碳环核苷还用于评估单纯疱疹病毒 1 型胸苷激酶(HSV1-tk)成像. HSV1-tk 被广泛用于研究基因表达^[54]. 各种放射性标记的核苷类似物, 包括嘧啶和无环鸟苷衍生物已被合成并用于评估 HSV1-tk 成像^[55]. 2007 年, Ahn 等^[56]合成了放射性碘标记的尿嘧啶碳环核苷, 并进行生物学评价. 发

Reagents and conditions: (a) BnBr, NaH, DMF; (b) 47% HF, $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, CsF; (c) N_4 -Bz-cytosine, PPh_3 , DIAD; (d) NaOMe/MeOH; (e) $\text{Pa}(\text{OH})_2$, cyclohexene, MeOH, reflux.

Scheme 19

Reagents and conditions: (a) vinylMgBr, -20°C , THF; (b) Grubbs catalyst(II), benzene; (c) MnO_2 , CCl_4 ; (d) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{SMe}_2$, KI, $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuOH}$; (e) LiAlH_4 , ether; (f) PMBCl , NaH, DMF; (g) O_3 , DMS, CH_2Cl_2 ; (h) LiAlH_4 , ether; (i) TBDMSCl , imidazole, CH_2Cl_2 ; (j) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O ; (k) MsCl , TEA, CH_2Cl_2 ; (l) bases, NaH, DMF; (m) TBAF, THF/ CH_3CN .

Scheme 20

现它们是单纯疱疹病毒 1 型胸苷激酶(HSV1-tk)有力的成像材料。2011 年, 他们又成功合成了放射性标记顺式-1-[4-(羟基-甲基)-环戊-2-烯基]-5-[^{124}I]-碘胞嘧啶(碳环 d4IC)及顺式-1-[4-(羟基-甲基)-环戊-2-烯基]-5-(2-[^{124}I]碘乙基)胞嘧啶(碳环 d4IVC)^[57], 作为潜在的 HSV1-tk 成像探头。

其中关键反应为钯(0)催化的偶联反应及有机锡和碘标记的交换反应。得到的碳环 [^{124}I]d4IC 的放射化学产率超过 75%, 放射化学纯度大于 95%。碳环 [^{124}I]d4IVC 的放射化学产率为 80%以上, 放射化学纯度大于 95%。以化合物 117 为原料, 117 可由环戊二烯和乙醛酸经过四步反应合成^[58]。化合物 117 和 5-碘胞嘧啶(118)在钯(0)催化条件下发生 Tsuji-Trost 交叉偶联反应得到化合物 119。化合物 119 在钯(0)催化条件下经过双(三丁

基锡)浓缩转化为锡化前体 120。化合物 120 发生放射性碘化作用得到标记的化合物 121。化合物 121 用 $0.5\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的碳酸钾进行水解, 然后将碳环 d4IC (122)进行分离, 收集, 并且使用反相高效液相色谱-紫外和放射性探测器进行分析。化合物 119 发生钯(0)催化的 Stille 偶联反应转化成一个三甲基硅基乙烯基化合物 123, 经水解得到化合物 124。同得到化合物 122 的方法一样, 最后得到碳环 d4IVC (125) (Scheme 21)。

2.3 胸腺嘧啶碳环核苷

新的抗疟疾药物中, 恶性疟原虫胸苷酸激酶 ($Pf\text{TMK}$) 因为其独特的底物特异性作为重要的药物靶标。与人类胸苷酸激酶 (HsTMK) 相比, $Pf\text{TMK}$ 显示更广泛的底物特异性, 其中包括嘌呤和嘧啶核苷酸。 $Pf\text{TMK}$ 同

Reagents and conditions: (a) (i) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(i\text{-PrO})_3\text{P}$, THF, under argon, r.t.; (ii) $n\text{-BuLi}$, hexane, r.t.; (iii) **118** and NaH in DMSO; (iv) **117** in anhydrous THF, 12 h, 70%; (b) (i) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, DMF; (ii) bis(tributyltin), 100 °C, 7 h, 47%; (c) (i) Na^{124}I , 0.01 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH, MeOH; (ii) 1.0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl to pH 4.0, 30% H_2O_2 , 10 min; (iii) NaHSO_3 ; (d) (i) 1.0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ K_2CO_3 , r.t., 1 h; (ii) 1.0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl to pH 7; (e) $(E)\text{-Bu}_3\text{SnCH=CHSiMe}_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, DMF, 12 h, 60 °C, 60%; (f) (i) 0.5 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ aqueous K_2CO_3 , r.t., 12 h; (ii) 1.0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl, 93%; (g) (i) Na^{124}I , 0.01 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH, MeOH; (ii) 1.0 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl to pH 4.0, 30% H_2O_2 , 10 min; (iii) NaHSO_3

Scheme 21

时接受 2'-脱氧鸟苷一磷酸(dGMP)和胸苷一磷酸(TMP)作为底物. Yasuda 等^[59]评估了七个碳环胸腺嘧啶核苷类似物对 *Pf*TMK 的抑制活性, 并报道了这些抑制剂对 *Pf*TMK 的第一构效关系. 2',3'-胸腺嘧啶二脱氧碳环核苷衍生物显示出对酶最有效的抑制作用. 所有的化合物均为外消旋体. 3,5-二乙酰环戊烯依照文献的步骤制备, (±)-**126** 的制备根据文献报道的方法^[60] (Scheme 22). (±)-**126** 与钌四三苯基膦和胸腺嘧啶在 NaH 存在下得到碳环核苷(±)-**127**. 接着进行脱乙酰化, 得到关键化合物(±)-**128**. 然后进行烯烃双羟基化得到低选择性混合物二醇(±)-**129** 和(±)-**130** (3 : 2). 烯类似物(±)-**128** 加氢得到相应的 2',3'-二脱氧碳环核苷(±)-**131**. 化合物(±)-**128** 和 *m*-CPBA 在 THF 中反应得到立体选择性的环氧化物(±)-**132**. 2'-脱氧类似物(±)-**133** 由(±)-**129** 通过选择性保护 3'-和 5'-羟基基团以及 2'-硫代碳酸酯还原得到.

在之前工作的基础上, Yasuda 等^[61]于 2013 年还设计并合成了对映选择性 2',3'-二脱氧碳环嘧啶核苷, 并筛选了他们对 *Pf*TMK 的抑制活性. 其中氟化二脱氧衍生物(−)-**137**对 *Pf*TMK 表现出较强的抑制活性. 碳环的嘧啶衍生物的合成如 Scheme 23 所示. 所有化合物均得到单一一对映体. 四(三苯基膦)合钌[钌四三苯基膦]是碳三

醋酸(−)-**134** 的烯丙基酯与 3-苯甲酰胸腺嘧啶耦合的催化剂, 得到结构保留的碳环嘧啶衍生物(−)-**135**. 随后用氨的甲醇溶液脱保护基得到(−)-**136**. 化合物(−)-**136** 在 *N,N*-二乙胺基三氟化硫(DAST)条件下, 其端羟基被置换为氟原子, 得到一氟化物(−)-**137** (Scheme 23).

3 碳环 C-核苷

碳环 C-核苷^[62]是指一些碳环假糖与杂环碱基通过碳-碳键连接的衍生物, 其在生物医学应用领域的发展中属于非常重要的概念. 第一次尝试合成碳环 C-核苷可以追溯到 20 世纪 60 年代^[63], 但从那以后仅有几个这类化合物的合成和生物活性测试的报道. Rao 等^[64]发现 9-脱氮杂 Neplanocin A 具有适度抗 HIV 活性, 并发现几个嘧啶碱基环戊烯基类似物的碳环 C-核苷具有抗病毒活性. 近几年来, 碳环 C-核苷的生物活性引起药物化学家们的广泛关注^[65].

在 2010 年, Hřebabecský 等^[66]提出了两种构建新型碳环 C-核苷的汇聚(Convergent)合成方法. 合成了 5-C 以及 6-C 取代的尿嘧啶杂环碱基衍生物. 第一种方法的关键步骤是核苷碱基前体(6-氯-2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)锂与碳环假糖前体酮的反应. 第二种方法是基于铜催化

Reagents and conditions: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PPh_3 , NaH , THF, DMSO, 60 °C, 74%; (b) MeONa , MeOH, r.t., 96%; (c) OsO_4 , NMO, THF, H_2O , r.t., (±)-**129** 59%, (±)-**130** 39%; (d) H_2 , Pd/C , AcOH, MeOH, rt, 93%; (e) *m*-CPBA, THF, r.t., quant; (f) (i) TIPDSCl_2 , imidazole, DMF, r.t., 56%; (ii) PhOC(S)Cl , DMAP, pyridine, r.t., 90%; (iii) Bu_3SnH , AIBN, 80 °C, 60%; (iv) TBAF, THF, r.t., 96%

Scheme 22

Reagents and conditions: (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PPh_3 , NaH , THF, DMSO, 60 °C; (b) NH_3/MeOH , 120 °C; (c) DAST, CH_2Cl_2 , 0 °C

Scheme 23

的交叉偶合反应, 反应物为镁化的嘧啶和烯丙基氯。这些方法已用于合成以环己烯或环己烷作为假糖的新型碳环 C-核苷。

在第一种方法中, 以环己-3-烯-1,1-二甲醇(**138**)为原料, 化合物 **138** 经过三苯甲基化和随后的环氧化得到化合物 **139**。环己醇 **140** 和 **141** 由环氧化物 **139** 与氢化铝锂在乙醚中发生还原反应得到。化合物 **140** 和 **141** 可通过简单的色谱法进行分离。进一步由重铬酸吡啶鎓(PDC)在 *N,N*-二甲基甲酰胺中进行氧化成酮 **142** 和 **143** (Scheme 24)。

该途径的关键步骤是酮 **142** 和 **143** 与 6-氯-2,4-二甲氧基嘧啶-5-锂(**145**)的反应。化合物 **145** 是由 6-氯-2,4-二甲氧基嘧啶(**144**)和正丁基锂反应得到的。酮 **142** 与有机锂化合物 **145** 反应得到加合物, 反应温度保持在约 -30 °C 时收率较高。再经过脱保护基、消除叔羟基、催化氢化反应得到假糖尿嘧啶衍生物 **146**。酮 **143** 进行类似的操作, 经过脱保护/消除、氢化反应得到最终化合物

Reagents and conditions: (a) TrCl , pyridine, 100 °C, 86%; (b) MCPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 75%; (c) LiAlH_4 , Et_2O , 40% of **140**, 37% of **141**; (d) PDC, DMF, 88% of **142**, 86% of **143**

Scheme 24

148。另外, 化合物 **147** 经过两步消除反应得到最终产物 **149** (Scheme 25)。

在第二种方法中, 仍以化合物 **138** 为原料, 关键烯丙基中间体 **151** 和 **152** 由环氧化物 **150** 制备。化合物 **138** 经过甲酰化和环氧化得到化合物 **150**, 接着由路易斯酸诱导重排以及三甲基甲硅烷基醚在稀盐酸条件下水解得到化合物 **151** 和 **152**, 其可通过柱色谱法分离, 比例为 1 : 1。化合物 **151** 和 **152** 在复合三苯基膦-*N*-氯代琥珀酰亚胺条件下转化为相应的烯丙酰氯 **153** 和 **154** (Scheme 26)。

起始嘧啶碘化物 4-碘-2,6-二甲氧基嘧啶(**157**)和 4-碘-2,6-二甲氧基-5-甲基嘧啶(**158**)是由三氯嘧啶经过两步反应得到的。关键反应为烯丙基氯化物 **153** 和 **154** 分别与镁化的嘧啶 **157** (**158**)进行交叉偶合, 得到最终产物 **159** (**160**)和 **161** (**162**) (Scheme 27)。

Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, THF, -75°C ; (b) THF, $<-20^{\circ}\text{C}$, 89%.

Scheme 25

Reagents and conditions: (a) BzCl, pyridine, 78%; (b) MCPBA, CH_2Cl_2 , 77%; (c) (i) TMSOTf, DBU, toluene; (ii) aq. HCl, MeOH, 34% of **151**, 31% of **152**; (d) NCS, PPh_3 , THF, 87% of **153**, 88% of **154**

Scheme 26

Reagents and conditions: (a) 57% HI; (b) NaOMe, MeOH, THF, 50% for **157** (2 steps, 11% of byproduct), 56% for **158** (2 steps)

Scheme 27

4 结论和展望

综上所述, 自 1966 年首个天然碳环核苷类似物被成功合成以来^[67], 许多实验室都开展了这一类的合成方法及生物活性谱研究, 直到现在, 这类化合物仍吸引

大家的广泛关注. 这种兴趣可以归因于下述两个因素: (1)碳环类似物在结构上类似于天然核苷, 这意味着碳环核苷类似物与天然核苷可能具有相似的代谢活性. (2)碳环核苷类似物的糖环是高度稳定的, 一方面为碳环核苷类似物的合成提供了方便, 另一方面也可能部分解决当前核苷类药物的稳定性问题. 由于这些特性的组合, 碳环类似物为细胞生化过程的基础研究提供了重要工具. 碳环核苷类化合物的三名成员阿巴卡韦、洛布卡韦和恩替卡韦被成功用作临床药物, 这清楚地表明研究这些化合物的现实意义及应用价值.

总之, 以后对于碳环核苷类似物的研究将集中于以下几个方面: (1)碳环核苷类似物的合成策略还有待开发和研究. 在两种连接杂环碱基和碳环假糖的方法中, 会聚(convergent)^[68]合成法是最常用的方法, 该方法基于亲核取代/加成, 包括直接亲核取代、钯催化烯丙基取代以及共轭加成. 另一种线性(linear)合成策略虽由于结构限制, 应用较少, 但是在某些碳环核苷的合成中, 依然是最为简便而经济的方法. 该方法的核心是由环戊胺构造碱基. 这两种策略的选择与比较值得进一步研究. (2)尽管对于特定化合物的作用靶点和生物活性机制已经建立, 但仍存在很多不同结构的碳环类似物有待发掘. 新型碳环核苷类似物的合成仍是未来研发的一个关键问题. (3)对于已知的碳环核苷药物, 如何从分子水平解释其作用机制, 以此为基础, 利用计算机模拟的技术对

于碳环核苷类似物进行分子设计以及生物活性与化学结构之间关系研究, 最终为新化学实体提供指导性建议, 也将是本领域的一项重要工作. (4)在对合成的碳环核苷进行抗病毒活性的研究中, 由于进行抗病毒活性所要求的实验室资质较高, 普通实验室无法进行抗病毒活性研究, 这成为核苷类化合物抗病毒活性研究进展较慢的一个瓶颈. 因此加强国内外合作, 提高国内实验室核苷类药物研究条件, 将成为突破这一瓶颈的有效解决途径, 应得到国家及药物研究工作者的大力提倡和支持.

References

- [1] Jeong, L. S.; Lee, J. A. *Antiviral Chem. Chemother.* **2004**, *15*, 235.
- [2] Matyugina, E. S.; Khandazhinskaya, A. L.; Kochetkov, S. N. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 729.
- [3] Montgomery, J. A. *Med. Res. Rev.* **1982**, *2*, 271.
- [4] (a) Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1082.
(b) Innaimo, S. F.; Seifer, M.; Bisacchi, G. S.; Standring, D. N.; Zahler, R.; Colonno, R. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1444.
- [5] Guo, X.-H.; Kang, H.; Zheng, L.-X.; Jiang, S.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 176 (in Chinese).
(郭翔海, 康宏, 郑岚曦, 姜申德, 有机化学, **2011**, *31*, 176.)
- [6] Boutureira, O.; Isabel, M. M.; Díaz, Y.; Castillón, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5056.
- [7] (a) Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229.
(b) Zhu, X.-F. *Nucleosides Nucleotides* **2000**, *19*, 651.
(c) Douadi, A.; Brémond, P.; Lanez, T.; Pannecouque, C.; Audran, G. *Synlett* **2011**, 111.
- [8] Fan, X.-S.; Zhang, X.-Y.; Wang, X.; Qu, G.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1888 (in Chinese).
(范学森, 张新迎, 王霞, 渠桂荣, 有机化学, **2008**, *28*, 1888.)
- [9] Kusuka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255.
- [10] Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359.
- [11] (a) Vince, R.; Hua, M.; Brownell, J.; Daluge, S.; Lee, F.; Shannon, W. M.; Lavelle, G. C.; Qualls, J.; Weislow, O. S.; Kiser, R.; Canonico, P. G.; Schultz, R. H.; Narayanan, V. L.; Mayo, J. G.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *156*, 1046.
(b) Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17.
- [12] (a) Hayashi, M.; Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M. *Nucleic Acids Res.* **1980**, *8*, 65.
(b) Comin, M. J.; Leitofuter, J.; Rodriguez, J. B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3129.
- [13] (a) Bodenteich, M.; Marquez, V. E.; Hallows, W. H.; Goldstein, B. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2071.
(b) Zhang, H.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8314.
- [14] Kim, Y. A.; Rawal, R. K.; Yoo, J.; Sharon, A.; Jha, A. K.; Chu, C. K.; Rais, R. H.; Al Safarjalani, O. N.; Naguib, F. N.; El Kouni, M. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3403.
- [15] Jin, Y. H.; Liu, P.; Wang, J.; Baker, R.; Huggins, J.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9012.
- [16] Wang, P.; Agrofoglio, L.; Newton, M.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4173.
- [17] Shuto, S.; Obara, T.; Saito, Y.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De, C. E.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2392.
- [18] Ye, W.; He, M.; Schneller, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7156.
- [19] Palmer, A. M.; Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *7*, 1293.
- [20] Chattopadhyay, A.; Tripathy, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5856.
- [21] Boyle, G. A.; Edlin, C. D.; Li, Y.; Liotta, D. C.; Morgans, G. L.; Musonda, C. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1870.
- [22] Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2875.
- [23] Liu, C.; Qi, C.; Schneller, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4931.
- [24] Vanden, B. M.; Hylkema, M. N.; Versluis, M.; Postma, D. S. *Drugs R&D* **2007**, *8*, 13.
- [25] Diniz, C.; Borges, F.; Santana, L.; Uriarte, E.; Oliveira, J. M. A.; Gonçalves, J.; Fresco, P. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 1968.
- [26] Beattie, D.; Brearley, A.; Brown, Z.; Charlton, S. J.; Cox, B.; Fairhurst, R. A.; Fozard, J. R.; Gedeck, P.; Kirkham, P.; Meja, K.; Nanson, L.; Neef, J.; Oakman, H.; Spooner, G.; Taylor, R. J.; Turner, R. J.; West, R.; Woodward, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1219.
- [27] (a) Wang, J.; Jin, Y.; Rapp, K. L.; Bennett, M.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3736.
(b) Chu, C. K.; Ma, T.; Shanmuganathan, K.; Wang, C.; Xiang, Y.; Pai, S. B.; Yao, G. Q.; Sommadossi, J. P.; Cheng, Y. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 979.
- [28] Montgomery, J. A.; Shortnacy-Fowler, A. T.; Clayton, S. D.; Riordan, J. M.; Secrist, J. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 397.
- [29] Wang, J.; Singh, U. S.; Rawal, R. K.; Sugiyama, M.; Yoo, J.; Jha, A. K.; Scroggin, M.; Huang, Z.; Murray, M. G.; Govindarajan, R.; Tanaka, Y.; Korba, B.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6328.
- [30] Gadthula, S.; Rawal, R. K.; Sharon, A.; Wu, D.; Korba, B.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3982.
- [31] Singh, U. S.; Mishra, R. C.; Shankar, R.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3917.
- [32] Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Jeong, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189.
- [33] Jeong, L. S.; Lee, J. A. *Antiviral Chem. Chemother.* **2004**, *15*, 235.
- [34] Marquez, V. E.; Hughes, S. H.; Sei, S.; Agbaria, R. *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 268.
- [35] Katagiri, N.; Yamatoya, Y.; Ishikura, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9069.
- [36] Ji, C.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3789.
- [37] Moggio, Y.; Legnani, L.; Bovio, B.; Memeo, M. G.; Quadrelli, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1384.
- [38] Quadrelli, P.; Mella, M.; Legnani, L.; Al-Saad, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *21*, 4655.
- [39] Tanase, C. I.; Draghici, C.; Caproiu, M. T.; Shova, S.; Mathe, C.; Cocu, F. G.; Enache, C.; Maganu, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 513.
- [40] (a) Gordon, R. K.; Ginalschi, K.; Rudnicki, W. R.; Rychlewski, L.; Pankaskie, M. C.; Bujnicki, J. M.; Chiang, P. K. *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 3507.
(b) Maki, A. S.; Kim, T. W.; Kool, E. T. *Biochemistry* **2004**, *43*, 1102.
(c) Bennet, L. J.; Brocman, R. W.; Allan, P. W.; Rose, L. M.; Shaddix, S. C. *Biochem. Pharmacol. Rev.* **1988**, *7*, 1233.
- [41] Montgomery, J. A.; Clayton, S. J.; Thomas, H. J.; Shannon, W. M.; Arnett, G.; Bodner, A. J.; King, I.-K.; Cantoni, G. L.; Chiang, P. K. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 626.
- [42] (a) Tseng, C. K. H.; Marquez, V. E.; Fuller, R. W.; Goldstein, B. M.; Haines, D. R.; McPherson, H.; Parsons, J. L.; Shannon, W. M.; Arnett, G.; Hollingshead, M.; Driscoll, J. S. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1442.
(b) Glazer, R. I.; Hartman, K. D.; Knode, M. C.; Richard, M. M.;

- Chiang, P. K.; Tseng, C. K. H.; Marquez, V. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135*, 688.
- [43] Jha, A. K.; Sharon, A.; Rondla, R.; Chu, C. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9362.
- [44] Eldrup, A. B.; Prhavc, M.; Brooks, J.; Bhat, B.; Prakash, T. P.; Song, Q.; Bera, S.; Bhat, N.; Dande, P.; Cook, P. D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5284.
- [45] Thiagarajan, A.; Salim, M. T.; Balaraju, T.; Bal, C.; Baba, M.; Sharon, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7742.
- [46] Cho, J. H.; Bernard, D. L.; Sidwell, R. W.; Kern, E. R.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1140.
- [47] Uglierolo, E. A.; Gagey, D.; Lantano, B.; Moltrasio, G. Y.; Campos, R. H.; Cavallaro, L. V.; Moglioni, A. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5986.
- [48] Matyugina, E.; Khandazhinskaya, A.; Chernousova, L.; Andreevskaya, S.; Smirnova, T.; Chizhov, A.; Karpenko, I.; Kochetkov, S.; Alexandrova, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6680.
- [49] Trost, B. M.; Kuo, G. H.; Benneche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 621.
- [50] Cesario, C.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5730.
- [51] Liu, L.-J.; Kim, S. W.; Lee, W. J.; Hong, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2989.
- [52] Jonckers, T. H.; Lin, T. I.; Buyck, C.; Lachau-Durand, S.; Vandyck, K.; Van Hoof, S.; Vandekerckhove, L. A.; Hu, L.; Berke, J. M.; Vijgen, L.; Dillen, L. L.; Cummings, M. D.; de Kock, H.; Nilsson, M.; Sund, C.; Rydegard, C.; Samuelsson, B.; Rosenquist, A.; Fanning, G.; Van Emelen, K.; Simmen, K.; Raboisson, P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8150.
- [53] Li, H.; Yoo, J. C.; Hong, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1146.
- [54] Choi, T. H.; Ahn, S. H.; Kwon, H. C.; Choi, C. W.; Awh, O. D.; Lim, S. M. *Appl. Radiat. Isot.* **2004**, *60*, 15.
- [55] Alauddin, M. M.; Shahinian, A.; Park, R.; Tohme, M.; Fissekis, J. D.; Conti, P. S. *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 2063.
- [56] Ahn, H.; Choi, T. H.; Castro, K. D. A.; Lee, K. C.; Kim, B.; Moon, B. S.; Hong, S. H.; Lee, J. C.; Chun, K. S.; Cheon, G. J.; Lim, S. M.; An, G.; Rhee, H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6032.
- [57] Ahn, H. S.; An, G. I.; Rhee, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1931.
- [58] (a) An, G.; Rhee, H. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 437.
(b) Ahn, H.; Choi, T. H.; Castro, K. D. A.; Lee, K. C.; Kim, B.; Moon, B. S.; Hong, S. H.; Lee, J. C.; Chun, K. S.; Cheon, G. J.; Lim, S. M.; An, G.; Rhee, H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6032.
- [59] Kato, A.; Yasuda, Y.; Kitamura, Y.; Kandeel, M.; Kitade, Y. *Parasitol. Int.* **2012**, *61*, 501.
- [60] (a) MacKeith, R. A.; McCague, R.; Olivo, H. F.; Roberts, S. M.; Taylor, S. J.; Xiong, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *2*, 387.
(b) An, G. I.; Rhee, H. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2002**, *21*, 65.
- [61] Noguchi, Y.; Yasuda, Y.; Tashiro, M.; Kataoka, T.; Kitamura, Y.; Kandeel, M.; Kitade, Y. *Parasitol. Int.* **2013**, *62*, 368.
- [62] (a) Agrofolio, L. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 333.
(b) Shahan, M. A. E.; Nasr, A. Z. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *68*, 223.
(c) Shaban, M. A. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, *70*, 163.
- [63] (a) Fissekis, J. D.; Markert-Creegan, B. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3595.
(b) Fissekis, J. D.; Markert-Creegan, B. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2945.
- [64] Rao, J. R.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 839.
- [65] (a) Jin, Y. L.; Hong, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1366.
(b) Oh, C. H.; Liu, L. J.; Hong, J. H. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 1144.
- [66] Hřebabecský, H.; Nencka, R.; Šála, M.; Dejmek, M.; Dračínský, M.; Holý, A. *Synthesis* **2010**, *23*, 4119.
- [67] Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885.
- [68] Guo, X.-H.; Liu, C.; Zheng, L.-X.; Jiang, S.-D.; Shen, J.-X. *Synlett* **2010**, 1959.

(Zhao, C.)