溴呋啉及其类似物的合成新方法研究

李培源 张建瑞 郭胜海 张新迎* 范学森*

(河南师范大学化学化工学院 河南省精细化学品绿色制造协同创新中心 新乡 453007)

摘要 以 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, 然后在亚磷酸二乙酯和三乙胺的作用下发生立体选择性脱溴反应, 高效合成了溴呋啉及其类似物.

关键词 溴呋啉; 偕二溴代烯烃; 脱溴反应

New Synthesis of Brivudine and Its Analogs

Li, Peiyuan Zhang, Jianrui Guo, Shenghai Zhang, Xinying* Fan, Xuesen*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Collaborative Innovation Centre of Henan Province for Green Manufacturing of Fine Chemicals, Henan Normal University, Xinxiang 453007)

Abstract In this paper, a simple and practical method for the preparation of brivudine (BVDU) and its analog nucleoside derivatives via condensation of the easily obtainable 5-formyl pyrimidine nucleosides with carbon tetrabromide followed by an efficient and stereoselective debromination promoted by diethyl phosphite and triethylamine is presented.

Keywords brivudine; gem-dibromoalkenes; debromination

核苷类药物在病毒性疾病及癌症的治疗方面起到了很大的作用^[1,2]. 其中, 5-[(*E*)-2-溴乙烯基]-2'-脱氧尿嘧啶核苷(溴呋啉, brivudine)及其类似物可在病毒胸苷激酶的催化下进行系列磷酸化, 形成溴呋啉三磷酸酯. 溴呋啉三磷酸酯可通过抑制病毒 DNA 聚合酶的活性, 进而起到阻止病毒复制的效果. 溴呋啉是迄今为止所发现的抗单纯疱疹病毒(HSV-1)及水痘-带状疱疹病毒(VZV)活性最强的嘧啶核苷衍生物之一, 临床主要用于 HSV-1 和 VZV 引起的皮肤及粘膜感染^[3]. 目前, 溴呋啉的合成方法主要有以下几种: (1)经由预先制备的 5-位官能团化的尿嘧啶与经活化的呋喃糖基发生偶联反应得到溴呋啉, 其制备过程涉及到高活性偶联试剂的使用、 α,β 异构体的分离以及羟基的保护和脱保护等^[4], 该方法由于存在步骤多、中间体和产物分离纯化困难以及催化剂和偶联试剂价格昂贵等问题, 无法实现大量生产; (2)以 5-卤代-2'-脱氧尿苷为原料, 经钯催化下与丙烯酸酯的偶联反应及偶联产物的碱性水解得 5-[(*E*)-2-羧基乙烯基]-2'-脱氧尿苷中间体, 该中间体在 *N*-溴代丁二酰亚胺作用下发生脱羧、溴化反应得到溴呋啉^[5], 该方法克服了第

一种合成方法路线冗长的缺点, 但仍存在原料及金属钯催化剂价格高、产物分离纯化困难等问题; (3)以 2'-脱氧尿嘧啶核苷为起始原料, 先后经过羟甲基化、选择性氧化、Knoevenagel 缩合和 Hunsdiecker 反应合成溴呋啉^[6]. 相比较而言, 第三种方法所用试剂价格便宜、效率高, 是一种有着潜在应用前景的新方法. 尽管已有上述现成的合成溴呋啉的方法, 但由于该类化合物的重要性, 所以仍有必要发展更加有效且简便、通用的合成新方法.

近年来, 偕二卤代烯烃作为一类易制备并具有较高的反应活性的中间体, 在多种化合物的合成中得到了广泛的应用^[7]. 其中, Hirao^[8a]和 Hayes 等^[8b]发现, 偕二溴代烯烃可在亚磷酸酯及碱的共同作用下发生脱溴反应, 生成相应的单溴代烯烃, 产物收率高并具有良好的 *E*-选择性. 最近, 我们通过 5-甲酰基嘧啶核苷与四溴化碳的缩合反应得到了一系列 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷类似物, 并以该类化合物为中间体合成了具有重要应用价值的 6-溴代呋喃[2,3-*d*]嘧啶双环核苷^[9]. 在上述研究成果的基础上, 我们设计了一条合成溴呋啉及其类似物的新方法, 即以 5-甲酰基嘧啶核苷(**1**, 图 1)为原料, 先经

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

Received October 24, 2014; revised November 22, 2014; published online December 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172057, 21272058, 21202040), and the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20114104110005).

国家自然科学基金(Nos. 21172057, 21272058, 21202040)及教育部博士点基金(No. 20114104110005)资助项目.

与四溴化碳缩合得到相应的 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷(**2**), 然后经由偕二溴烯烃结构单元的立体选择性脱溴反应得到 5-[(*E*)-2-溴乙烯基]嘧啶核苷衍生物 **3**.

图式 1 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)嘧啶核苷衍生物 **3** 的设计合成路线
Scheme 1 Proposed synthetic pathway toward (*E*)-5-(2-bromovinyl)pyrimidine nucleosides (**3**)

1 结果与讨论

首先, 利用经改进的文献方法^[9,10]合成了一系列 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷(**2**), 结果见表 1.

随后, 对 **2a** 的脱溴反应进行了考察. 研究发现, 以 2 equiv. 的亚磷酸二甲酯为还原剂、2 equiv. 的三乙胺为碱、DMF 为介质, 在 70 °C 的温度条件下搅拌反应 6 h, 可以 69% 的收率得到目标产物(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**3a**, 表 2, Entry 1). 当以亚磷酸二乙酯为还原剂时, 产物收率可提高到 72%(表 2, Entry 2). 以亚磷酸二乙酯为还原剂, 考察了不同介质对反应的影响. 研究发现, 当反应在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)进行时效果最好, 以二氯甲烷或乙醇为溶剂时, 仅有少量的产物生成(表 2, Entries 3, 4). 随后又探讨了不同温度对反应的影响, 结果表明, 当反应在室温或 50 °C 进行时, 产物收率下降(表 2, Entries 5, 6); 而将反应温度从 70 °C 提高到 90 °C 或 120 °C 时, 产物收率也没有改善(表 2, Entries 7, 8). 综上, 生成 **3a** 的较佳反应

条件为: 亚磷酸二乙酯(2 equiv.)为还原剂、三乙胺(2 equiv.)为碱、DMF 为溶剂、反应温度为 70 °C、反应时间为 6 h, 在该条件下, **3a** 的收率为 72%(表 2, Entry 2). 需要指出的是, 上述反应之所以表现出良好的 *E*-选择性, 是因为发生消除反应的关键中间体中两个较大的取代基团(嘧啶环和溴原子)处于反位时相对更稳定, 从而使反应主要朝着生成 *E*-型产物的方向进行^[8].

利用表 2 中的最佳反应条件, 我们又尝试了一系列 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷(**2**)的脱溴反应, 结果见表 3. 表 3 中的数据表明, 不同种类的 2,2-二溴乙烯基取代嘧啶核苷(**2**)均能在亚磷酸二乙酯和三乙胺的作用下发生预期的立体选择性脱溴反应, 生成相应的(*E*)-5-(2-溴乙烯基)嘧啶核苷衍生物 **3**.

进一步的研究发现, (*E*)-5-(2-溴乙烯基)嘧啶核苷衍生物 **3** 可在二丁基氧化锡的作用下脱除相应的乙酰保护基^[11], 从而得到溴呋啶 **4a** 及其类似物 **4b~4c**. 该反应操作简单, 条件温和, 具体结果见表 4.

在随后的研究中, 我们又尝试了以 **3a** 为底物合成溴呋啶的胞嘧啶核苷类似物. 首先, 以 **3a** 为起始原料, 在 Lawesson 试剂的作用下得到(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-4-硫代-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**5**, 图 2), 然后通过硫甲基化得到关键中间体 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-4-甲硫基-2'-脱氧-3',5'-双乙酰嘧啶核苷(**6**). 在异丙醇介质中, 分别以氨水和甲胺水溶液为氨基化试剂, 可以较高的收率得到(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧胞嘧啶核苷(**7**)及其 *N*-甲基化衍生物 **8**. 值得注意的是, 在上述反应中氨水和甲胺水溶液不仅是有效的氨基化试剂, 而且可以作为脱保护试剂高效脱除底物中的乙酰基, 直接得到最终产物.

表 1 5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷衍生物(**2**)的制备^a

Table 1 Preparation of 5-(2,2-dibromovinyl)pyrimidine nucleosides (**2**)

Compd.	R	Yield ^b /%	Compd.	R	Yield ^b /%	Compd.	R	Yield ^b /%
2a		70	2b		75	2c		68
2d		76	2e	<i>n</i> -Bu	67	2f	Bn	71

^a Reaction conditions: 2 mmol of **1**, 6 mmol of PPh₃, 6 mmol of zinc powder, 6 mmol of CBr₄. ^b Isolated yield.

表 2 合成 3a 的反应条件优化研究^a

Table 2 Optimization study on the preparation of 3a

Entry	Base	Solvent	Phosphite	<i>T</i> /°C	<i>t</i> /h	Yield ^b /%
1	Et ₃ N	DMF	(MeO) ₂ P(O)H	70	6	69
2	Et ₃ N	DMF	(EtO) ₂ P(O)H	70	6	72
3	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	(EtO) ₂ P(O)H	70	6	Trace
4	Et ₃ N	EtOH	(EtO) ₂ P(O)H	70	6	Trace
5	Et ₃ N	DMF	(EtO) ₂ P(O)H	r.t.	10	32
6	Et ₃ N	DMF	(EtO) ₂ P(O)H	50	10	51
7	Et ₃ N	DMF	(EtO) ₂ P(O)H	90	6	71
8	Et ₃ N	DMF	(EtO) ₂ P(O)H	120	6	63

^a The reactions were run with 0.5 mmol of 2a, 1 mmol of (EtO)₂P(O)H or (MeO)₂P(O)H, 1 mmol of Et₃N. ^b Isolated yield.

表 3 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)嘧啶核苷衍生物 3 的制备^aTable 3 Preparation of (*E*)-5-(2-bromovinyl)pyrimidine nucleosides (3)

Compd.	R	Yield ^b /%	Compd.	R	Yield ^b /%	Compd.	R	Yield ^b /%
3a		72	3b		76	3c		66
3d		73	3r	<i>n</i> -Bu	75	3f	Bn	70

^a The reactions were run with 1 mmol of 2, 2 mmol of (EtO)₂P(O)H, 2 mmol of Et₃N in DMF at 70 °C for 6 h. ^b Isolated yield.

2 结论

本文以易得的 5-甲酰基嘧啶核苷(1)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(2), 然后在亚磷酸二乙酯及三乙胺的作用下发生立体选择性脱溴反应, 生成 5-[(*E*)-2-溴乙烯基]嘧啶核苷(3), 最后经乙酰基脱除即可得到溴呋啉及其类似物 4。另外, 以 3a 为原料, 经硫甲基化和氨解, 方便、高效地合成了溴呋啉的胞嘧啶核苷衍生物 7, 8。与文献方法相比, 本方法的合成路线较短、无需使用昂贵的钯催化剂, 反应条件相对温和, 而且避免了文献方法中不易控制的溴化反应

等步骤, 从而为溴呋啉及其类似物的合成提供了一条经济、实用、有效的新途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

5-(2,2-二溴乙烯基)嘧啶核苷(2)的合成见文献[9, 10]。¹H NMR 及 ¹³C NMR 使用 Bruker AC-400 核磁共振仪测定, TMS 为内标, CDCl₃、DMSO-*d*₆、CD₃OD 或 (CD₃)₂CO 为溶剂; 高分辨质谱测定使用 Bruker micrOTOF 质谱仪。

表 4 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)嘧啶核苷衍生物(**3**)的脱乙酰化^aTable 4 Deacetylation of (*E*)-5-(2-bromovinyl)pyrimidine nucleosides (**3**)

Compd.	R	Yield ^b /%	Compd.	R	Yield ^b /%	Compd.	R	Yield ^b /%	Compd.	R	Yield ^b /%
4a		80	4b		85	4c		78	4d		86

^a Reaction conditions: 0.5 mmol of **3**, 0.5 mmol of Bu₂SnO, 10 mL of EtOH, reflux. ^b Isolated yield.

图式 2 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧胞嘧啶核苷(**7**)及其 *N*-甲基化衍生物 **8** 的合成Scheme 2 Synthesis of *E*-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxycytidine (**7**) and its *N*-methylation analog (**8**)

3.2 实验方法

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

将 **2a** (1 mmol) 加入到反应瓶中并用 DMF (5 mL) 溶解, 再依次加入亚磷酸二乙酯 (2 mmol) 和三乙胺 (2 mmol). 将反应瓶置于 70 °C 油浴中搅拌反应, 待 TLC 检测反应完全后, 加入适量水, 再用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 2 次, 再用无水硫酸钠干燥, 旋蒸浓缩, 残留物用石油醚/乙酸乙酯 (*V*:*V*=1:1) 作洗脱剂进行柱层析纯化得 **3a**.

(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷 (**3a**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.08~2.16 (m, 7H, CH₃ × 2, H2'-1), 2.54~2.59 (m, 1H, H2'-2), 4.29~4.44 (m, 3H, H3', H5'), 5.20~5.21 (m, 1H, H4'), 6.27 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H1'), 6.67 (d, *J*=14.0 Hz, 1H, vinyl-H1), 7.41 (d, *J*=14.0 Hz, 1H, vinyl-H2), 7.50 (s, 1H, H6), 9.27 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.81, 20.84, 37.9, 63.7, 74.0, 82.6, 85.6, 110.1, 111.7, 128.2, 136.7,

149.4, 161.6, 170.3, 170.4. HRMS calcd for C₁₅H₁₇BrN₂O₇Na [M+Na]⁺: 439.0117, found 439.0128.

(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧-3'-叠氮-5'-乙酰尿嘧啶核苷 (**3b**): 其制备过程同 **3a**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.39~2.42 (m, 1H, H2'-1), 2.55~2.58 (m, 1H, H2'-2), 4.12~4.13 (m, 1H, H3'), 4.18~4.20 (m, 1H, H5'), 4.30~4.34 (m, 1H, H4'), 4.39~4.44 (m, 1H, H5'), 6.08 (t, *J*=6.0 Hz, 1H, H1'), 6.65 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, vinyl-H1), 7.40 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, vinyl-H2), 7.46 (s, 1H, H6), 9.48 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.8, 38.0, 60.2, 63.2, 82.2, 86.2, 110.3, 111.5, 128.1, 137.2, 149.1, 161.6, 170.4. HRMS calcd for C₁₃H₁₄BrN₅O₅Na [M+Na]⁺: 422.0076, found 422.0085.

(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2',3',5'-三乙酰尿嘧啶核苷 (**3c**): 其制备过程同 **3a**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 4.32~4.42 (m, 3H, H3', H5'), 5.32~5.35 (m, 2H, H2', H4'), 6.03 (d, *J*=4.4 Hz, 1H, H1'), 6.64 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, vinyl-H1),

7.38 (s, 1H, H6), 7.40 (d, $J=11.6$ Hz, 1H, vinyl-H2), 9.35 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.3, 20.4, 20.7, 63.0, 70.0, 72.8, 79.9, 87.6, 110.5, 112.1, 128.1, 137.0, 149.3, 161.4, 169.69, 169.72, 170.3. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 497.0172, found 497.0186.

(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2',3'-双脱氧-5'-乙酰尿嘧啶核苷(**3d**): 其制备过程同 **3a**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74~1.79 (m, 1H, H3'-1), 2.03~2.11 (m, 2H, H2'-1, H3'-2), 2.13 (s, 1H, CH₃), 2.43~2.49 (m, 1H, H2'-2), 4.27~4.43 (m, 3H, H4', H5'), 6.01 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H1'), 6.69 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.39 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, vinyl-H2), 7.66 (s, 1H, H6), 9.84 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 25.3, 32.8, 64.6, 79.4, 87.0, 109.8, 110.7, 128.4, 137.5, 149.3, 161.7, 170.6. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 381.0062, found 381.0071.

1-正丁基-(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**3e**): 其制备过程同 **3a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.23~1.30 (m, 2H, CH₂), 1.53~1.60 (m, 2H, CH₂), 3.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 6.79 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.24 (d, $J=14.0$ Hz, 1H, vinyl-H2), 11.53 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.9, 19.5, 30.8, 48.0, 106.5, 109.5, 130.0, 145.1, 150.2, 162.5. HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 295.0058, found 295.0052.

1-苄基-(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(**3f**): 其制备过程同 **3a**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.94 (s, 2H, CH₂), 6.58 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.10 (s, 1H, H6), 7.26~7.42 (m, 6H, vinyl-H2, Ph-H), 9.07 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 51.4, 110.3, 111.7, 127.9, 128.1(重碳), 128.8, 129.2(重碳), 134.7, 141.4, 150.0, 161.7. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 328.9902, found 328.9918.

3.2.2 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧尿嘧啶核苷(**4a**)的合成

将 **3a** (0.5 mmol)和乙醇(10 mL)加入到反应瓶中,在搅拌下加入 Bu_2SnO (0.5 mmol),然后加热回流反应 6 h,待 TLC 检测反应完全后,减压浓缩,残留物用二氯甲烷/甲醇($V:V=20:1$)作洗脱剂进行柱层析分离得 **4a**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09~2.12 (m, 2H, H2'), 3.52~3.62 (m, 2H, H5'), 3.75 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, H5'-OH), 4.22 (t, $J=3.6$ Hz, 1H, H3'-OH), 5.06 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, H4'), 5.22 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H3'), 6.10 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, H1'), 6.81 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.21 (d,

$J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H2), 8.05 (s, 1H, H6), 11.53 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 40.9, 61.4, 70.3, 84.9, 87.9, 106.9, 110.1, 130.3, 139.9, 149.7, 162.1. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 354.9906, found 354.9908.

(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧-3'-叠氮尿嘧啶核苷(**4b**): 制备过程与 **4a** 类似,反应时间为 2 h; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.31~2.47 (m, 2H, H2'), 3.60~3.72 (m, 2H, H5'), 3.84 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, H5'-OH), 4.42 (q, $J=6.0$ Hz, 1H, H3'), 5.30 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, H4'), 6.07 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H1'), 6.85 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.48 (d, 13.2 Hz, 1H, vinyl-H2), 8.06 (s, 1H, H6), 11.61 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 37.1, 59.8, 60.8, 84.5, 84.8, 107.0, 110.1, 130.2, 139.8, 149.7, 162.1. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 379.9971, found 379.9988.

(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-尿嘧啶核苷(**4c**): 制备过程与 **4a** 类似,反应时间为 48 h. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.74~3.91 (m, 2H, H2', H4'), 4.00~4.02 (m, 1H, H3'), 4.15~4.17 (m, 2H, H5'), 5.88 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H1'), 6.77 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.28 (d, 13.6 Hz, 1H, vinyl-H2), 8.21 (s, 1H, H6); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 60.3, 69.3, 74.6, 84.7, 89.5, 107.2, 110.5, 128.8, 138.9, 150.0, 162.3. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 370.9855, found 370.9864.

(*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2',3'-双脱氧尿嘧啶核苷(**4d**): 制备过程与 **4a** 类似,反应时间为 2 h. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 1.91~1.97 (m, 1H, H3'-1), 2.04~2.09 (m, 1H, H2'-1), 2.12~2.19 (m, 1H, H2'-2), 2.35~2.44 (m, 1H, H3'-2), 3.74~3.78 (m, 1H, H5'-1), 3.95~3.99 (m, 1H, H5'-2), 4.15~4.21 (m, 1H, H4'), 4.52 (s, 1H, H5'-OH), 6.01~6.04 (m, 1H, H1'), 6.75 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.31 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, vinyl-H2), 8.41 (s, 1H, H6), 10.33 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 23.9, 32.8, 62.0, 82.6, 86.3, 106.2, 109.3, 130.0, 139.8, 149.3, 161.7. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 338.9957, found 338.9942.

3.2.3 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-4-硫代-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**5**)的合成

3a (1 mmol)、二氧六环(5 mL)和 Lawesson 试剂(1.4 mmol)依次加入到圆底烧瓶中,搅拌均匀,然后加热回流反应.待 TLC 检测反应完全后,加入水淬灭反应,所得混合物用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3),合并有机相并用饱和 K_2CO_3 水溶液洗涤至 pH 值大于 7.有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,旋蒸除去溶剂,粗产品用石油醚/乙酸乙

酯($V:V=2:1$)作洗脱剂进行柱层析分离得产物 **5**, 收率 64%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.17~2.24 (m, 1H, H_2' -1), 2.56~2.61 (m, 1H, H_2' -2), 4.29~4.41 (m, 3H, H_3' , H_5'), 5.18~5.22 (m, 1H, H_4'), 6.20 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, H_1'), 6.78 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.15 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H2), 7.55 (s, 1H, H6), 10.76 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 21.0, 38.2, 63.7, 73.9, 83.0, 86.2, 108.0, 120.5, 130.9, 131.4, 147.1, 170.4, 170.5, 187.3. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 454.9889, found 454.9912.

3.2.4 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-4-硫甲基-2'-脱氧-3',5'-双乙酰尿嘧啶核苷(**6**)的合成

将 **5** (1 mmol)和二氯甲烷(5 mL)加入到圆底烧瓶中, 搅拌溶解, 然后加入三乙胺(4 mmol)和碘甲烷(3 mmol), 室温搅拌反应, 待 TLC 检测反应结束后, 加入水淬灭反应, 再加入饱和 NaCl 水溶液并用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 旋蒸除去溶剂, 粗产品用石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:1$)作洗脱剂进行柱层析分离得产物 **6**, 收率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.01~2.09 (m, 7H, $\text{CH}_3\times 2$, H_2' -1), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.72~2.77 (m, 1H, H_2' -2), 4.25~4.33 (m, 3H, H_3' , H_5'), 5.13~5.18 (m, 1H, H_4'), 6.16 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, H_1'), 6.59 (d, $J=14.4$ Hz, 1H, vinyl-H1), 6.86 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H2), 7.70 (s, 1H, H6); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.3, 20.8, 20.9, 38.9, 63.5, 73.9, 83.1, 87.2, 108.7, 114.0, 128.1, 135.4, 152.6, 170.3, 170.4, 176.4. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 469.0045, found 469.0028.

3.2.5 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧胞嘧啶核苷(**7**)的合成

将 **6** (0.2 mmol)、异丙醇(2 mL)和氨水(26%, 4 mL)依次加入到反应管中, 用旋塞密封后置入 90 $^\circ\text{C}$ 油浴中搅拌反应. 待 TLC 检测反应完全后, 减压浓缩, 残留物用二氯甲烷/甲醇($V:V=10:1$)作洗脱剂进行柱层析分离得产物 **7**, 收率 74%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.03~2.14 (m, 2H, H_2'), 3.53~3.64 (m, 2H, H_5'), 3.76 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, H_3'), 4.20 (s, 1H, H_3' -OH), 5.12 (s, 1H, H_5' -OH), 5.20 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H_4'), 6.10 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, H_1'), 6.71 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.03 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, vinyl-H2), 8.10 (s, 1H, H6); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 41.1, 61.2, 70.2, 85.7, 87.7, 100.9, 106.1, 129.0, 138.9, 154.7, 163.0. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 354.0066, found 354.0060.

3.2.6 (*E*)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧-*N*-甲基胞嘧啶核苷(**8**)的合成

将 **6** (0.2 mmol)、异丙醇(2 mL)和甲氨水溶液(40%, 4 mL)依次加入到反应管中, 用旋塞密封后置入 90 $^\circ\text{C}$ 油浴中搅拌反应. 待 TLC 检测反应完全后, 减压浓缩, 残留物用二氯甲烷/甲醇($V:V=20:1$)作洗脱剂进行柱层析分离得产物 **8**, 收率 76%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.04~2.13 (m, 2H, H_2'), 2.77 (d, $J=4.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.54~3.63 (m, 2H, H_5'), 3.77 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, H_3'), 4.22 (t, $J=4.0$ Hz, 1H, H_3' -OH), 5.12 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, H_4'), 6.13 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, H_1'), 6.74 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, vinyl-H1), 7.00 (d, $J=13.2$ Hz, 1H, vinyl-H2), 7.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, NH), 8.03 (s, 1H, H6); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 28.1, 41.0, 61.3, 70.2, 85.5, 87.7, 104.1, 106.8, 128.7, 137.7, 154.6, 160.7. HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 368.0222, found 368.0216.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3f**, **4a~4d** 和 **5~8** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, *12*, 447.
(b) Wainberg, M. A. *Antiviral Res.* **2009**, *81*, 1.
(c) Jin, Y.-Y.; Xiao, Q.; Jv, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 44 (in Chinese).
(靳玄烨, 肖强, 巨勇, 有机化学, **2009**, *29*, 44.)
(d) Menéndez-Arias, L.; Álvarez, M.; Pacheco, B. *Curr. Opin. Virol.* **2014**, *8*, 1.
- [2] (a) Xia, Y.; Liu, Y.; Rocchi, P.; Wang, M.; Fan, Y.; Qu, F.; Iovanna, J. L.; Peng, L. *Cancer Lett.* **2012**, *318*, 145.
(b) Wu, J.; Yu, W.; Fu, L.; He, W.; Wang, Y.; Chai, B.; Song, C.; Chang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 739.
(c) Shirouzu, H.; Morita, H.; Tsukamoto, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3635.
- [3] (a) Wainberg, M. A. *Antiviral Res.* **2009**, *81*, 1.
(b) De Clercq, E. *Rev. Med. Virol.* **2009**, *19*, 287.
(c) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1438.
(d) De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 19.
- [4] Bleackley, R. C.; Jones, A. S.; Walker, R. T. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2795.
- [5] Ashwell, M.; Jones, A. S.; Kumar, A.; Sayers, J. R.; Walker, R. T.; Sakuma, T.; de Clercq, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4601.
- [6] Wang, C. J.; Xie, F.; Zhang, W. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 503 (in Chinese).
(王春娟, 谢芳, 张万斌, 有机化学, **2008**, *28*, 503.)
- [7] Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344 and references cited therein.
- [8] (a) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3745.
(b) Abbas, S.; Hayes, C. J.; Worden, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3215.

- [9] Fan, X. S.; Li, P. Y.; Li, K.; Zhang, X. Y.; Zhao, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 999 (in Chinese).
(范学森, 李培源, 李坤, 张新迎, 赵婉, 有机化学, **2014**, *34*, 999.)
- [10] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- [11] (a) Wang, S. M.; Li, J.; Li, H. Y.; Liu, H. M.; Li, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 120 (in Chinese).
(王少敏, 李娟, 李华雨, 刘宏民, 李雯, 有机化学, **2008**, *28*, 120.)
(b) Li, W.; Liu, H.-M.; You, Q.-D. *Acta Chim. Sinica* **2003**, *61*, 1516 (in Chinese).
(李雯, 刘宏民, 尤启东, 化学学报, **2003**, *61*, 1516.)
- (Qin, X.)