嘧啶核苷-查尔酮杂化体的合成及其抗利什曼原虫活性研究

宰文静^a 蒋盼盼^a 张新迎^{*,a} Philippe M. Loiseau^b
郭胜海^a 范学森^{*,a}

(^a 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
绿色化学介质与反应省部共建教育部重点实验室 新乡 453007)

(^b 法国巴黎第十一大学药学院 沙特奈-马拉布里 F-92290 法国)

摘要 以 5-甲酰基嘧啶核苷为原料, 经与(取代)苯乙酮缩合, 得到了一系列含有嘧啶核苷和查尔酮两种优势结构单元的杂化体。生物活性研究结果表明, 其中的一些杂化体具有显著的抗利什曼原虫活性, 从而为新药的开发提供了有价值的先导化合物和构效关系信息。

关键词 嘧啶核苷; 查尔酮; 杂化体; 抗利什曼原虫活性

Synthesis and Antileishmanial Activity of Pyrimidine Nucleoside-Chalcone Hybrids

Zai, Wenjing^a Jiang, Panpan^a Zhang, Xinying^{*,a} Loiseau, Philippe M.^b
Guo, Shenghai^a Fan, Xuesen^{*,a}

(^a Collaborative Innovation Centre of Henan Province for Green Manufacturing of Fine Chemicals, Key Laboratory of Green Chemical Media and Reactions, Ministry of Education, School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

(^b Chimiothérapie Antiparasitaire, Faculté de Pharmacie, CNRS, UMR 8076 (BioCIS), Université Paris-Sud, 92290 Châtenay-Malabry, France)

Abstract In this paper, a group of pyrimidine nucleoside-chalcone hybrids were conveniently prepared through condensing 5-formyl pyrimidine nucleosides with (substituted) acetophenones under the promotion of aqueous sodium hydroxide. The hybrid compounds were then evaluated as potential antileishmanial agents and some of them showed promisingly potent activities.

Keywords pyrimidine nucleosides; chalcones; hybrids; antileishmanial activity

利什曼病是由利什曼原虫引起的人畜共患寄生虫病, 对人体健康具有严重危害^[1]。该病广泛分布于全世界的热带和亚热带地区, 患者人数已超过 1 千万, 且近年来有进一步增加的趋势。基于这一状况, 世界卫生组织(WHO)已将利什曼病列为全球范围的重要健康问题^[2]。目前, 利什曼病的治疗药物主要有葡萄糖酸锑钠、葡甲胺锑、两性霉素 B、喷他脒、巴龙霉素和米替福新

等^[3]。这些药物尽管大多疗效显著, 但仍存在一定的局限性, 比如具有较大的毒性、价格昂贵、易产生耐药性等。因此, 开发新的抗利什曼原虫候选药物对于控制该病的蔓延具有重要的意义。

研究表明, 对天然核苷的结构改造是发现新先导化合物的重要途径之一。在这一领域, 人们相继研究并发现了多种核苷类抗病毒及抗癌药物^[4,5]。在寻找治疗寄

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

Received January 14, 2015; revised February 11, 2015; published online February 12, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172057, 21272058, 21202040), the Program for Science and Technology Innovation Talents in Universities of Henan Province (No. 15HASTIT005), and the Program for Innovative Research Team in Science and Technology in University of Henan Province (No. 15IRTSTHN003).

国家自然科学基金(Nos. 21172057, 21272058, 21202040)、河南省高校科技创新人才支持计划(No. 15HASTIT005)及河南省高校科技创新团队支持计划(No. 15IRTSTHN003)资助项目。

生虫病药物的过程中, Wataya 和 Loiseau 等^[6]合成了一些嘧啶核苷-杂环杂化体类化合物, 并研究了它们的体外抗利什曼原虫活性, 获得了一些有意义的研究结果; 我们^[7]在前期的研究工作中, 也合成并发现了一批具有优异抗利什曼原虫活性的 5-取代嘧啶核苷衍生物. 上述研究结果表明, 核苷类化合物有可能为利什曼病的治疗提供具有全新结构特征的候选药物. 另一方面, 许多查尔酮衍生物均具有显著的抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗溃疡、抑制和清除氧自由基、抗寄生虫等生物活性. 特别需要指出的是, Boeck 等^[8]的研究发现, 查尔酮衍生物不仅抗寄生虫活性良好, 而且对宿主细胞没有毒性; Liu 等^[9]发现查尔酮衍生物可以通过抑制在寄生虫呼吸链中起重要作用的 FRD 酶的活性而显示出抗利什曼原虫无鞭毛体生长的活性. 鉴于核苷衍生物和查尔酮类化合物所表现出的良好生物活性, 其中特别是抗利什曼原虫活性, 我们设计了一种新型的嘧啶核苷-查尔酮杂化体(3, Eq. 1), 期望通过嘧啶核苷与查尔酮这两种药效基团的结合, 得到活性更好的先导化合物. 所设计的杂化体类化合物的合成拟以易得的 5-甲酰基嘧啶核苷 **1** 为原料, 经与(取代)苯乙酮(2)在碱性条件下缩合而得(Eq. 1).

1 结果与讨论

以 5-甲酰基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(**1a**)和苯乙酮(**2a**)为原料, 对所设计的嘧啶核苷-查尔酮杂化体的合成路线进行了可行性研究(表 1). 将 **1a** (1 mmol) 和 **2a** (1 mmol) 加入到盛有氢氧化钠(1.5 mmol)、水(0.5 mL)和乙醇(0.3 mL)的反应瓶中, 在 25 °C 的温度条件下搅拌反应 5 h, 然后对反应混合物进行分离纯化. 结果表明, 反应生成了所期望的 5-(2-苯甲酰基乙烯基)-2'-脱氧尿嘧啶核苷(**3a**), 但同时也伴随有副产物 5-(1,3-二甲苯酰基-2-丙基)-2'-脱氧尿嘧啶核苷(**4a**), 两者的收率分别为 28% 和 36% (表 1, Entry 1). 为提高 **3a** 的收率, 我们对反应条件进行了优化. 研究发现, 当反应温度提高时, 有利于 **4a** 的生成(表 1, Entry 2); 而当反应温度降低时, **3a** 的产率有明显提升. 当反应在 0 °C 下进行, 可以得到 68% 的收率得到 **3a** (表 1, Entry 3). 接下来, 又考察了碱的用量对反

应的影响. 结果表明, 碱的用量为 1 equiv. 时, 反应速度较慢(表 1, Entry 4); 随着碱用量的增加, 反应速度加快, 当碱的用量增加到 2 equiv. 时, 反应 2 h 后产物 **3a** 的收率可提高至 73% (表 1, Entry 5); 若继续增加碱的用量, 反应时间虽然可以进一步缩短, 但是副产物 **4a** 的比例会大幅度增加(表 1, Entry 6). 若以氢氧化钾为碱, 则反应速度较慢, 反应的选择性也较差(表 1, Entry 7). 综合上述研究结果, 生成 **3a** 的较佳反应条件是: 氢氧化钠(2 equiv.) 为碱、水和乙醇为溶剂、反应温度为 0 °C、反应时间为 2 h, 在该条件下, **3a** 的收率为 73% (表 1, Entry 5).

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	Base (equiv.)	T/°C	t/h	Yield ^b /%	
				3a	4a
1	NaOH (1.5)	25	5	28	36
2	NaOH (1.5)	50	5	Trace	45
3	NaOH (1.5)	0	5	68	10
4	NaOH (1)	0	5	15	Trace
5	NaOH (2)	0	2	73	6
6	NaOH (3)	0	1	47	29
7	KOH (2)	0	5	35	15

^a Reaction conditions: 1 mmol of **1a**, 1 mmol of **2a**, 0.5 mL of H₂O, 0.3 mL of ethanol. ^b Isolated yield.

为考察上述缩合反应的适用范围, 同时也为得到更多的嘧啶核苷-查尔酮杂化体以进行相应的生物活性研究, 我们又尝试了不同种类的 5-甲酰基嘧啶核苷(**1**)与苯环上带有不同取代基的苯乙酮 **2** 的缩合反应. 表 2 中的数据表明, 5-甲酰基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(**1a**)、5-甲酰基-2',3'-双脱氧-3'-叠氮基尿嘧啶核苷(**1b**)以及 5-甲酰基尿嘧啶核苷(**1c**)均是合适的反应底物, 可以与苯环上带有给电子基团或吸电子基团的苯乙酮(**2**)发生有效的缩合反应, 生成相应的杂化体 **3a**~**3n**, 产物的收率良好.

随后, 利用溴化嘧啶蓝四氮唑(MTT)法对所合成的嘧啶核苷-查尔酮杂化体抑制杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)生长活性进行了筛选(表 3). 结果

表 2 嘧啶核苷-查尔酮杂化体 **3** 的制备^aTable 2 Preparation of pyrimidine nucleoside-chalcone hybrids **3**

^a Reaction conditions: 1 mmol of **1**, 1 mmol of **2**, 2 mmol of NaOH, 0.5 mL of H₂O, 0.3 mL of ethanol, 0 °C; isolated yield.

表明, 在所合成的杂化体化合物中, **3d**, **3h**, **3j**, **3k** 和 **3l** 具有显著的抑制杜氏利什曼原虫生长活性, 这些结果在一定程度上支持了通过将嘧啶核苷与查尔酮这两种优势结构进行杂化可能得到新的抗利什曼原虫先导化合物的设计思路。另外, 将所测试化合物的生物活性与其

结构特征进行关联, 初步得到了以下构效关系信息:

杂化体 **3h**、**3k** 和 **3l** 均具有显著的抑制杜氏利什曼原虫生长活性, 而杂化体 **3b**、**3e**、**3f** 以及 **3n** 均没有活性, 这表明杂化体中嘧啶核苷结构单元中呋喃环的结构, 特别是 2'-位的脱氧化和 3'-位取代基的特性可能对

表3 嘧啶核苷-查尔酮杂化体3的抗杜氏利什曼原虫活性

[IC₅₀/(μmol·L⁻¹)]^aTable 3 Antileishmanial activities [IC₅₀/(μmol·L⁻¹)] of nucleoside-chalcone hybrids 3

Compd.	IC ₅₀ ±SD	Compd.	IC ₅₀ ±SD
3a	>100	3i	>100
3b	>100	3j	16.38±1.18
3c	>100	3k	6.00±0.26
3d	15.02±1.26	3l	7.45±0.23
3e	>100	3m	>100
3f	>100	3n	>100
3g	>100	HePC ^b	6.72±0.48
3h	9.83±0.81	Amphotericin B ^b	0.38±0.08

^a IC₅₀ defined as inhibitory concentration 50%. ^b Reference compound.

生物活性有着明显的影响。

杂化体3b、3e和3f没有活性，而3d具有明显的抑制活性，这表明杂化体中查尔酮结构单元的苯环4-位用吸电子的氟原子取代可能对于提高生物活性是有利的。

杂化体3h、3j、3k和3l均具有显著的抑制杜氏利什曼原虫生长活性，而杂化体3i没有活性，表明杂化体中查尔酮结构单元的苯环4-位是强给电子基时可能对生物活性是不利的。

从上述的构效关系信息可以看出，杂化体中嘧啶核苷结构单元中呋喃环上2'-位的脱氧化、3'-位取代基的特性以及查尔酮结构单元的芳环电子云密度等因素都对相应化合物的生物活性有着明显的影响。在下一阶段的研究工作中，我们将在本文研究结果的基础上，进一步改造杂化体中核苷结构单元中的呋喃环以及查尔酮结构单元中的芳环，以期得到活性更高的新先导化合物。

2 结论

本文以易得的5-甲酰基嘧啶核苷为原料，经与(取代)苯乙酮缩合，高效合成了一系列嘧啶核苷-查尔酮杂化体。通过该系列化合物的体外抗杜氏利什曼原虫活性研究，发现了一些具有显著生物活性的先导化合物；通过将生物活性与化合物结构特征相关联，初步得到了一些有价值的构效关系信息，为后续的化合物优化及结构改造打下了基础。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用Kofler显微熔点测定仪测定，温度计未经校正；旋光度用Chirascan测定；¹H NMR及¹³C NMR使用Bruker AC 400核磁共振仪测定，TMS为内标，DMSO-*d*₆为溶剂；红外光谱用Bruker Vector 22型红外分光光度计测定(KBr压片)；高分辨质谱使用Bruker microTOF质谱仪测定。

3.2 嘧啶核苷-查尔酮杂化体的合成

向盛有氢氧化钠(0.08 g, 2 mmol)的反应瓶中加入水(0.5 mL)和乙醇(0.3 mL)，然后将该反应瓶置于冰水浴中冷却，再加入5-甲酰基嘧啶核苷(1, 1 mmol)和(取代)苯乙酮(2, 1 mmol)。所得混合物在冰水浴中搅拌反应，TLC跟踪反应。反应结束后，旋蒸浓缩，残留物用二氯甲烷/甲醇(*V*:*V*=20:1)作洗脱剂在硅胶填充柱上进行柱层析纯化得到嘧啶核苷-查尔酮杂化体3。

5-(2-苯甲酰基乙烯基)-2'-脱氧尿嘧啶核苷(3a): 浅黄色固体，m.p. 183~184 °C; [α]_D²² -18.6 (*c* 0.10, EtOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.18~2.24 (m, 2H, CH₂), 3.59~3.71 (m, 2H, CH₂), 3.80~3.83 (m, 1H, CH), 4.27~4.29 (m, 1H, CH), 5.27~5.31 (m, 2H, OH×2), 6.15 (t, *J*=6.4 Hz, 1H, CH), 7.49~7.67 (m, 4H, 3ArH, CH), 7.95 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, 2ArH), 8.08 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 8.59 (s, 1H, CH), 11.74 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 61.2, 70.1, 85.5, 88.2, 109.2, 120.6, 128.5, 129.4, 133.4, 138.3, 145.1, 149.7, 162.3, 189.8; IR (KBr) ν : 3413, 1689, 1599, 1587, 1466, 1293, 1091, 697 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₈H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 359.1243, found 359.1254.

5-[2-(4-甲基苯甲酰基)乙烯基]-2'-脱氧尿嘧啶核苷(3b): 无色固体，m.p. 189~191 °C; [α]_D²² -22.9 (*c* 0.10, EtOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.20~2.24 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.58~3.71 (m, 2H, CH₂), 3.80~3.82 (m, 1H, CH), 4.27~4.29 (m, 1H, CH), 5.27~5.30 (m, 2H, OH×2), 6.15 (t, *J*=6.4 Hz, 1H, CH), 7.37 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, 2ArH), 7.49 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2ArH), 8.07 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 8.57 (s, 1H, CH), 11.73 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 21.6, 61.2, 70.1, 85.4, 88.2, 109.3, 120.6, 128.7, 129.9, 135.8, 137.9, 143.8, 144.9, 149.7, 162.3, 189.2; IR (KBr) ν : 3412, 1703, 1609, 1584, 1467, 1298, 1091, 823 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₂₁N₂O₆ [M+H]⁺: 373.1400, found 373.1412.

5-[2-(4-甲氧基苯甲酰基)乙烯基]-2'-脱氧尿嘧啶核苷(3c): 黄色固体，m.p. 195~197 °C; [α]_D²² -19.1 (*c* 0.10, EtOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 2.20~2.24 (m, 2H, CH₂), 3.62~3.69 (m, 2H, CH₂), 3.83~3.86 (m, 4H, CH, CH₃), 4.28~4.29 (m, 1H, CH), 5.23~5.26 (m, 2H, OH×2), 6.16 (t, *J*=5.6 Hz, 1H, CH), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, 2ArH), 7.47 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, 2ArH), 8.06 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, ArH), 8.56 (s, 1H, CH), 11.66 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 56.0, 61.2, 70.1, 85.4, 88.2,

109.4, 114.6, 120.5, 130.9, 131.1, 137.4, 144.6, 149.8, 162.4, 163.5, 188.0; IR (KBr) ν : 3409, 1702, 1603, 1583, 1466, 1298, 1090, 839 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.1349, found 389.1361.

5-[2-(4-氟苯甲酰基)乙烯基]-2'-脱氧尿嘧啶核苷 (**3d**): 黄色固体, m.p. 169~171 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -31.2 (c 0.10, EtOH); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.19~2.24 (m, 2H, CH_2), 3.59~3.71 (m, 2H, CH_2), 3.82~3.83 (m, 1H, CH), 4.28~4.29 (m, 1H, CH), 5.23~5.27 (m, 2H, OH $\times$ 2), 6.15 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, CH), 7.39 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, 2ArH), 7.51 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 8.03~8.06 (m, 3H, 2ArH, CH), 8.58 (s, 1H, CH), 11.71 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 61.2, 70.1, 85.5, 88.2, 109.2, 116.3, 116.5, 120.3, 131.4, 131.5, 135.0, 138.6, 145.2, 149.7, 162.3, 164.1, 188.3; IR (KBr) ν : 3398, 1694, 1598, 1574, 1466, 1295, 1094, 839 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.1149, found 377.1141.

5-[2-(4-氯苯甲酰基)乙烯基]-2'-脱氧尿嘧啶核苷 (**3e**): 黄色固体, m.p. 187~189 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -26.6 (c 0.10, EtOH); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.16~2.26 (m, 2H, CH_2), 3.58~3.69 (m, 2H, CH_2), 3.80~3.82 (m, 1H, CH), 4.26~4.28 (m, 1H, CH), 5.19 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, OH), 5.23 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, OH), 6.13 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, CH), 7.50 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2ArH), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2ArH), 8.01 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH), 8.56 (s, 1H, CH), 11.67 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 61.2, 70.1, 85.5, 88.2, 109.1, 120.2, 129.4, 130.3, 137.0, 138.2, 138.8, 145.3, 149.7, 162.2, 188.7; IR (KBr) ν : 3349, 1696, 1592, 1468, 1297, 1093, 834 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.0853, found 393.0859.

5-[2-(3-氯苯甲酰基)乙烯基]-2'-脱氧尿嘧啶核苷 (**3f**): 无色固体, m.p. 221~222 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -37.3 (c 0.10, EtOH); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.16~2.26 (m, 2H, CH_2), 3.57~3.70 (m, 2H, CH_2), 3.80~3.81 (m, 1H, CH), 4.25~4.28 (m, 1H, CH), 5.19 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, OH), 5.23 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, OH), 6.13 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, CH), 7.51 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 7.59 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.87~7.89 (m, 2H, 2ArH), 7.99 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH), 8.58 (s, 1H, CH), 11.69 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 61.2, 70.1, 85.6, 88.2, 109.1, 120.1, 127.1, 128.0, 131.3, 133.0, 134.2, 139.2, 140.2, 145.4, 149.7, 162.2, 188.5; IR (KBr) ν : 3392, 1716, 1686, 1595, 1580, 1467, 1293, 1101, 716 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:

393.0853, found 393.0862.

5-(2-苯甲酰基乙烯基)-2',3'-双脱氧-3'-叠氮基尿嘧啶核苷 (**3g**): 无色固体, m.p. 182~183 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -147.0 (c 0.10, EtOH); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.34~2.41 (m, 1H, CH_2 -1), 2.52~2.56 (m, 1H, CH_2 -2), 3.61~3.65 (m, 1H, CH_2 -1), 3.73~3.76 (m, 1H, CH_2 -2), 3.84~3.86 (m, 1H, CH), 4.41~4.46 (m, 1H, CH), 5.45 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, OH), 6.08 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 7.49~7.57 (m, 3H, 2ArH, CH), 7.64 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.94 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, 2ArH), 8.06 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 8.56 (s, 1H, CH), 11.74 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 37.4, 59.3, 60.5, 85.0, 109.2, 120.6, 128.5, 129.3, 133.3, 138.3, 145.0, 149.6, 162.3, 189.7; IR (KBr) ν : 3375, 2088, 1722, 1686, 1585, 1567, 1460, 1290, 1092, 687 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1308, found 384.1319.

5-[2-(4-甲基苯甲酰基)乙烯基]-2',3'-双脱氧-3'-叠氮基尿嘧啶核苷 (**3h**): 无色固体, m.p. 199~201 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -138.0 (c 0.10, EtOH); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.34~2.37 (m, 4H, CH_3 , CH_2 -1), 2.48~2.53 (m, 1H, CH_2 -2), 3.60~3.64 (m, 1H, CH_2 -1), 3.72~3.75 (m, 1H, CH_2 -2), 3.84~3.86 (m, 1H, CH), 4.43 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, CH), 5.42 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, OH), 6.08 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, CH), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, 2ArH), 7.48 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 2ArH), 8.05 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 8.53 (s, 1H, CH), 11.72 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 21.6, 37.4, 59.3, 60.5, 85.0, 109.3, 120.7, 128.6, 129.8, 135.7, 137.8, 143.7, 144.8, 149.6, 162.3, 189.2; IR (KBr) ν : 3430, 2100, 1715, 1687, 1587, 1464, 1292, 1091, 826 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 398.1464, found 398.1458.

5-[2-(4-甲氧基苯甲酰基)乙烯基]-2',3'-双脱氧-3'-叠氮基尿嘧啶核苷 (**3i**): 无色固体, m.p. 200~202 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -91.9 (c 0.10, EtOH); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.18~2.24 (m, 1H, CH_2 -1), 2.69~2.76 (m, 1H, CH_2 -2), 3.50~3.52 (m, 2H, CH_2), 3.84 (s, 3H, CH_3), 4.35~4.37 (m, 1H, CH), 4.47~4.49 (m, 1H, CH), 5.02 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, OH), 6.02~6.04 (m, 1H, CH), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2ArH), 7.56 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2ArH), 8.12 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH), 8.34 (s, 1H, CH), 11.67 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 37.6, 55.9, 61.0, 61.7, 86.4, 87.2, 109.0, 114.5, 120.7, 130.8, 131.1, 137.8, 145.0, 149.6, 162.5, 163.4, 188.2; IR (KBr) ν : 3401, 2098, 1713, 1686, 1604, 1586, 1464, 1293, 1090, 838 cm^{-1} . HRMS calcd for

$C_{19}H_{20}N_5O_6$ $[M+H]^+$: 414.1414, found 414.1407.

5-[2-(4-氟苯甲酰基)乙烯基]-2',3'-双脱氧-3'-叠氮基尿嘧啶核苷(**3j**): 无色固体, m.p. 185~186 °C; $[\alpha]_D^{22}$ -122.8 (*c* 0.10, EtOH); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.34~2.41 (m, 1H, CH₂-1), 2.48~2.56 (m, 1H, CH₂-2), 3.61~3.66 (m, 1H, CH₂-1), 3.72~3.77 (m, 1H, CH₂-2), 3.85~3.88 (m, 1H, CH), 4.43 (q, *J*=6.8 Hz, 1H, CH), 5.39 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, OH), 6.07~6.10 (m, 1H, CH), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 2H, 2ArH), 7.50 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 8.00~8.06 (m, 3H, 2ArH, CH), 8.54 (s, 1H, CH), 11.70 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 37.4, 59.4, 60.6, 85.1, 109.2, 116.2, 116.4, 120.4, 131.3, 131.4, 135.0, 138.4, 145.0, 149.6, 162.2, 164.0, 166.5, 188.3; IR (KBr) ν : 3430, 2109, 1717, 1687, 1600, 1575, 1466, 1294, 1096, 842 cm^{-1} . HRMS calcd for $C_{18}H_{17}FN_5O_5$ $[M+H]^+$: 402.1214, found 402.1226.

5-[2-(4-氯苯甲酰基)乙烯基]-2',3'-双脱氧-3'-叠氮基尿嘧啶核苷(**3k**): 无色固体, m.p. 198~199 °C; $[\alpha]_D^{22}$ -130.8 (*c* 0.10, EtOH); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.35~2.41 (m, 1H, CH₂-1), 2.48~2.53 (m, 1H, CH₂-2), 3.60~3.65 (m, 1H, CH₂-1), 3.72~3.76 (m, 1H, CH₂-2), 3.85~3.87 (m, 1H, CH), 4.43 (q, *J*=6.4 Hz, 1H, CH), 5.39 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, OH), 6.07 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, CH), 7.51 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, 2ArH), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, 2ArH), 8.02 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 8.54 (s, 1H, CH), 11.71 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 37.4, 59.4, 60.6, 85.1, 109.1, 120.3, 129.4, 130.3, 136.9, 138.2, 138.8, 145.2, 149.6, 162.2, 188.7; IR (KBr) ν : 3452, 2107, 1720, 1688, 1593, 1467, 1293, 1093, 834 cm^{-1} . HRMS calcd for $C_{18}H_{17}ClN_5O_5$ $[M+H]^+$: 418.0918, found 418.0907.

5-[2-(3-氯苯甲酰基)乙烯基]-2',3'-双脱氧-3'-叠氮基尿嘧啶核苷(**3l**): 无色固体, m.p. 150~152 °C; $[\alpha]_D^{22}$ -118.1 (*c* 0.10, EtOH); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.36~2.43 (m, 1H, CH₂-1), 2.50~2.58 (m, 1H, CH₂-2), 3.62~3.67 (m, 1H, CH₂-1), 3.73~3.78 (m, 1H, CH₂-2), 3.85~3.88 (m, 1H, CH), 4.45 (q, *J*=6.4 Hz, 1H, CH), 5.46 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, OH), 6.07~6.10 (m, 1H, CH), 7.55 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH), 7.59~7.64 (m, 1H, ArH), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.90~7.93 (m, 2H, 2ArH), 8.03 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 8.59 (s, 1H, CH), 11.79 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 37.4, 59.3, 60.6, 85.1, 85.2, 109.1, 120.1, 127.2, 128.0, 131.5, 133.1, 134.3, 139.3, 140.2, 145.5, 149.7, 162.3, 188.6; IR (KBr) ν : 3445, 2105, 1717, 1686, 1596, 1581, 1466, 1293, 1098, 715 cm^{-1} .

1 . HRMS calcd for $C_{18}H_{17}ClN_5O_5$ $[M+H]^+$: 418.0918, found 418.0931.

5-(2-苯甲酰基乙烯基)-尿嘧啶核苷(**3m**): 无色固体, m.p. 156~157 °C; $[\alpha]_D^{22}$ -45.1 (*c* 0.10, EtOH); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.60~3.63 (m, 1H, CH₂-1), 3.73~3.76 (m, 1H, CH₂-2), 3.87~3.89 (m, 1H, CH), 4.01~4.04 (m, 1H, CH), 4.08~4.10 (m, 1H, CH), 5.09 (d, *J*=5.6 Hz, 1H, OH), 5.38 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, OH), 5.48 (d, *J*=5.2 Hz, 1H, OH), 5.76 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, CH), 7.47 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH), 7.55 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, 2ArH), 7.64 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH), 7.93 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, 2ArH), 8.03 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, CH), 8.66 (s, 1H, CH), 11.73 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 60.5, 69.3, 74.4, 85.0, 89.3, 109.2, 120.6, 128.5, 129.3, 133.4, 138.0, 138.2, 144.9, 149.9, 162.3, 189.8; IR (KBr) ν : 3398, 1689, 1594, 1467, 1292, 1100 cm^{-1} . HRMS calcd for $C_{18}H_{19}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 375.1192, found 375.1184.

5-[2-(4-氯苯甲酰基)乙烯基]-尿嘧啶核苷(**3n**): 无色固体, m.p. 217~218 °C; $[\alpha]_D^{22}$ -96.3 (*c* 0.10, EtOH); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.59~3.63 (m, 1H, CH₂-1), 3.73~3.77 (m, 1H, CH₂-2), 3.87~3.88 (m, 1H, CH), 4.01~4.10 (m, 2H, CH $\times$ 2), 5.07 (d, *J*=5.6 Hz, 1H, OH), 5.35 (t, *J*=4.4 Hz, 1H, OH), 5.47 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, OH), 5.76 (d, *J*=3.6 Hz, 1H, CH), 7.48 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, 2ArH), 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, 2ArH), 8.00 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, CH), 8.66 (s, 1H, CH), 11.72 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 60.4, 69.3, 74.4, 85.0, 89.3, 109.1, 120.2, 129.4, 130.4, 136.8, 138.3, 138.6, 145.1, 149.9, 162.3, 188.7; IR (KBr) ν : 3379, 1691, 1593, 1467, 1298, 1094, 833 cm^{-1} . HRMS calcd for $C_{18}H_{18}ClN_2O_7$ $[M+H]^+$: 409.0803, found 409.0814.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3n** 的 1H NMR 及 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, A.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R. W.; Alvar, J.; Boelaer, M. *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, *5*, 873.
(b) Murray, H. W.; Berman, J. D.; Davies, C. R.; Saravia, N. G. *Lancet* **2005**, *366*, 1561.
- [2] WHO, Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniases, Geneva, **2010**.
- [3] (a) Herwaldt, B. L. *Lancet* **1999**, *354*, 1191.
(b) Jha, T. K. *Indian J. Med. Res.* **2006**, *123*, 389.
(c) Sundar, S.; More, D. K.; Singh, M. K.; Singh, V. P.; Sharma, S.;

- Makharia, A.; Kumar, P. C.; Murray, H. W. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, 31, 1104.
- (d) Freitas-Junior, L. H.; Chatelin, E.; Kim, H. A. Siqueira-Neto, J. L. *Int. J. Parasitol.: Drugs Drug Resist.* **2012**, 2, 11.
- [4] (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, X.; 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.)
- (d) Menéndez-Arias, L.; Álvarez, M.; Pacheco, B. *Curr. Opin. Virol.* **2014**, 8, 1.
- (e) Zhang, X.; Wang, A.; Li, D.; Xu, Y. *Prog. Chem.* **2010**, 22, 784 (in Chinese).
- (张晓辉, 王爱玲, 李德鹏, 徐耀忠, 化学进展, **2010**, 22, 784.)
- [5] (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.
- [6] (a) Shin, I. S.; Tanifuji, H.; Arata, Y.; Morizawa, Y.; Nakayama, T.; Wataya, Y. *Parasitol. Res.* **1995**, 81, 622.
- (b) Peyron, C.; Benhida, R.; Bories, C.; Loiseau, P. M. *Bioorg. Chem.* **2005**, 33, 439.
- [7] (a) Torrence, P. F.; Fan, X.; Zhang, X.; Loiseau, P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5047.
- (b) Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 809.
- [8] Boeck, P.; Falcao C. A. B.; Leal, P. C.; Yunes, R. A.; Cechinel, V.; Torres-Santos, E. C.; Rossi-Bergmann, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1538.
- [9] Liu, M.; Wilairat, P.; Croft, S. L.; Tan, A. L.-C.; Go, M.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2729.

(Li, L.; Lu, Z.)