5-卤代-2'-脱氧-2'-β-氟-4'-叠氮嘧啶核苷的合成与抗乙型肝炎病毒活性研究

郭美超^a 康进峰^a 侯 姣^a 张倩倩^a 于文全^{*,a} 常俊标^{*,a,b}^(a) 郑州大学化学学院 郑州 450001^(b) 河南师范大学化学化工学院 河南省有机功能分子和药物创新重点实验室 河南新乡 453007

摘要 以(间氯)苯甲酰基保护的 2'-脱氧-2'-β-氟-4'-叠氮尿苷为起始原料, 经过硝酸铈铵(CAN)介导的卤代、三氮唑活化、胺化、脱保护合成了一系列 5-卤代的 2'-脱氧-2'-β-氟-4'-叠氮嘧啶核苷类化合物。体外生物活性评价研究表明, 5-氯代(**6a**)和 5-碘代(**6c**)核苷衍生物具有很好的抗乙型肝炎病毒活性, 而且细胞毒性较小。

关键词 5-卤代; 嘧啶核苷; 合成; 抗乙型肝炎病毒活性

Synthesis and Anti-HBV Evaluation of 5-Halogenated 2'-Deoxy-2'-β-fluoro-4'-azido Pyrimidine Nucleosides

Guo, Meichao^a Kang, Jinfeng^a Hou, Jiao^a Zhang, Qianqian^aYu, Wenquan^{*,a} Chang, Junbiao^{*,a,b}^(a) College of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001^(b) Henan Key Laboratory of Organic Functional Molecules and Drug Innovation, School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, He'nan 453007

Abstract A series of 5-halogenated 2'-deoxy-2'-β-fluoro-4'-azido pyrimidine nucleosides were synthesized from *m*-chloro-benzoyl protected 2'-deoxy-2'-β-fluoro-4'-azido uridine via ammonium cerium nitrate (CAN)-mediated halogenation, activation by triazole, amination, and deprotection. *In vitro* biological evaluation demonstrated that 5-chloro (**6a**) and 5-iodo (**6c**) nucleoside derivatives possess potent anti-HBV (hepatitis B virus) activity with low cytotoxicity.

Keywords 5-halogenated; pyrimidine nucleoside; synthesis; anti-HBV activity

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染所引起的、严重威胁人类健康的全球性传染病。虽然乙肝疫苗的诞生大大降低了感染乙肝的风险, 但据世界卫生组织(WHO)统计数据显示, 目前全球仍有 2.57 亿的慢性乙型肝炎病毒感染者, 2015 年一年有 88.7 万人死于肝硬化、肝细胞癌(HCC)等 HBV 感染而引起的并发症^[1]。临床上使用的治疗乙肝的药物有 8 种, 主要分为干扰素和核苷(酸)小分子药物两大类, 然而至今尚无可以将乙肝治愈的方法。由于存在药物副作用^[2,3]、耐药性^[4]等问题, 已有的药物尚不能满足临床治疗的需要, 因此, 设计开发高效低毒的抗乙型肝炎病毒新药具有重要意义。

与干扰素类药物相比, 核苷(酸)类小分子药物具有可以口服、副作用较小、在大多数病人体内有效等优点。

在前期的研究中, 本课题组设计合成的 2'-脱氧-2'-β-氟-4'-叠氮嘧啶核苷(FNC)具有很好的抗艾滋病病毒和抗乙型肝炎病毒活性^[5~8]。在此基础上, 我们对该分子 N⁴-位进行了修饰和构效关系研究^[9,10]。在本文中, 我们进一步考察了 FNC 嘧啶环上 5-位取代基对其抗病毒活性的影响。以(间氯)苯甲酰基保护的 2'-脱氧-2'-β-氟-4'-叠氮尿苷中间体为起始原料, 在硝酸铈铵(CAN)的介导下直接对其 5-位进行卤代。再经过三氮唑活化、胺化、脱保护等反应合成了一系列 5-位卤素(氯、溴、碘)取代的 FNC 衍生物, 并对其抗 HBV 活性和细胞毒性进行了评价。

1 结果与讨论

目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示。(间氯)苯

* Corresponding authors. E-mail: wenquan_yu@zzu.edu.cn; changjunbiao@zzu.edu.cn

Received July 30, 2019; revised September 9, 2019; published online September 18, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81773570, U1804283) and the Young Backbone Teachers Fund of Zhengzhou University (No. 2017ZDGGJS020).

国家自然科学基金(Nos. 81773570, U1804283)和郑州大学青年骨干教师基金(No. 2017ZDGGJS020)资助项目。

Reagents and conditions: (a) LiCl, CAN, MeCN/AcOH ($V:V=1:1$), 80 °C, 77%; (b) LiBr, CAN, MeCN, 80 °C, 64%; (c) I_2 , CAN, MeCN, 80 °C, 90%; (d) 1,2,4-triazole, Py., POCl_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C ~ reflux; (e) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF, r.t.; (f) cyclopropylamine, DIPEA, CH_2Cl_2 , r.t.; (g) sat. NH_3 in MeOH, r.t., 55% ~ 81% from **2**.

图式 1 5-卤代 FNC 衍生物 **6** 和 **7** 的合成

Scheme 1 Synthesis of 5-halogenated FNC derivatives **6** and **7**

甲酰基保护的 2'-脱氧-2'-β-氟-4'-叠氮尿苷(**1**)为合成抗病毒药物 FNC 的重要中间体^[6], 按我们之前报道的合成方法可以对其进行大量的制备. 以化合物 **1** 为起始原料, 在硝酸铈铵(CAN)存在的条件下^[11], 分别以氯化锂、溴化锂、碘单质为卤代试剂对其进行卤代, 可以以较高的收率分别得到 5-位氯、溴、碘取代的尿苷中间体 **2a** ~ **2c**. 将上述 5-卤代尿苷中间体在三氯氧磷和吡啶存在的条件下与 1,2,4-三氮唑反应可以将其碱基 4-位进行活化. 活化的中间体 **3** 分别与浓氨水和环丙胺反应, 再经脱保护可得到 5-卤代核苷化合物 **6** 和 **7**, 三步反应的收率在 55%~81%. 目标化合物经核磁共振氢谱、碳谱和高分辨质谱进行结构确证, 并用于下一步的生物活性评价.

参照之前的生物活性评价方法^[10], 首先对所合成的卤代核苷化合物 **6** 和 **7** 的抗乙型肝炎病毒活性进行筛选(表 1). 在给药浓度 1 μmol/L 的条件下, 化合物 **6a** 和 **6c** 对病毒 DNA 的复制表现出很高的抑制率, 这两个卤代胞苷衍生物的抗 HBV 活性与母体核苷化合物 FNC 的活性相当, 略优于阳性对照药物恩替卡韦(ETV). 进一步研究表明, **6a** 与 **6c** 的毒性较小, 二者在最高检测浓度 125 μmol/L 下均未有明显的细胞毒性($\text{CC}_{50} > 125 \mu\text{mol/L}$), 其对病毒复制抑制的 EC_{50} 值达到了纳摩尔级水平(6~11 nmol/L)(表 2). 前期的构效关系研究表明, 在 FNC 的 N^4 -位引入环丙基等基团后, 化合物仍能保持较好的抗病毒活性^[9]. 然而在 5-卤代核苷的 N^4 -位再引入烷基取代基后, 相应的衍生物(**7a**~**7c**)完全失去了抗病毒活性(表 1). 这可能由于胞嘧啶 N^4 -位和 5-位的取代基同时存在, 导致空间位阻过大, 影响了其与其他核苷

的碱基配对相互作用, 进而失去了活性. 综上所述, 5-氯代(**6a**)和 5-碘代(**6c**)核苷衍生物的抗乙型肝炎病毒活性较高, 且毒性较小, 可作为先导化合物进行更深入的研究.

表 1 化合物 **6** 和 **7** 对乙型肝炎病毒 DNA 复制的抑制活性^a

Table 1 Inhibitory effect of compounds **6** and **7** on HBV DNA replication

Compd.	Structure	Inhibition rate/%
FNC		98.6
6a		98.2
6b		22.5
6c		98.6

续表

Compd.	Structure	Inhibition rate/%
7a		<1
7b		<1
7c		<1
ETV	—	95.7

^a HepG2.2.15 cells were treated with the test compounds at the concentration of 1 $\mu\text{mol/L}$ and the inhibition of HBV DNA replication was measured by an FQ-PCR assay.

表2 化合物 6a 和 6c 的 EC_{50} 和 CC_{50} 值
Table 2 EC_{50} and CC_{50} values of compounds 6a and 6c

Compd.	$\text{EC}_{50}/(\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1})$	$\text{CC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
6a	11	>125
6c	6	>125
FNC	2	>125

^a EC_{50} : 50% effective concentration against HBV DNA replication measured by an FQ-PCR assay; CC_{50} : 50% cytotoxic concentration measured by an MTT assay, respectively, in the HepG2.2.15 cell line.

2 结论

本文以(间氯)苯甲酰基保护的 2'-脱氧-2'- β -氟-4'-叠氮尿苷为起始原料, 通过对其碱基直接进行卤代和胺化衍生, 快速地合成了一系列新型 5-卤代-2'-脱氧-2'- β -氟-4'-叠氮嘧啶核苷衍生物。体外抗乙肝病毒活性筛选表明氯代(6a)和碘代(6c)的核苷化合物具有很好的抗 HBV 活性, 且细胞毒性较低。但在核苷 N^4 -位再引入取代基时化合物则完全失去了抗病毒活性。该研究工作揭示了 FNC 系列核苷分子的结构中 5-位卤素取代基对其抗病毒活性的影响, 进一步完善了该类核苷化合物的构效关系研究, 同时也为抗乙肝病毒药物的研发提供了新的先导化合物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱(^1H NMR)谱图测试于 400 MHz INOVA VARIAN 核磁共振仪(^{13}C NMR, 100 MHz); 高分辨质谱(HRMS)通过 Q-TOF 质谱测定仪测定; 薄层层析

板和柱层析硅胶购自烟台康必诺化学试剂厂。无水乙腈经 CaH_2 干燥制得; 无水二氯甲烷经 CaH_2 回流后, 蒸馏制得; 其他未作说明试剂均为市售分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 2 的合成

搅拌条件下, 向尿苷 1 (175 mg, 0.33 mmol) 的无水乙腈/冰乙酸($V:V=1:1$, 6 mL)溶液中, 依次加入 LiCl (21 mg, 0.5 mmol) 和硝酸铈铵(CAN, 362 mg, 0.66 mmol)。加毕, 将反应液升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 3.5 h, 薄层色谱(TLC)检测反应完全。加水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取。有机相合并后, 依次用饱和 NaHCO_3 溶液(20 mL)、饱和食盐水(20 mL)洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩, 薄层色谱分离(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=30:70], 得到 144 mg 氯代尿苷 2a^[11], 收率为 77%。用 LiBr 代替 LiCl 合成了 2b, 收率 64%; 用单质碘代替 LiCl 合成了 2c, 收率 90%。

3.2.2 化合物 3 的合成

向上述化合物 2a (142 mg, 0.25 mmol) 中加入无水二氯甲烷(4 mL), 搅拌条件下降温至 0 $^{\circ}\text{C}$ 后, 依次加入 1,2,4-三氮唑(191 mg, 2.77 mmol)、吡啶(219 mg, 2.77 mmol)和 POCl_3 (192 mg, 1.26 mmol)。加毕, 在此温度下反应 1 h 后升温至回流, 反应过夜, TLC 检测反应完全。加水(10 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到中间体 3a 粗品。用同样的方法合成了 3b 和 3c。直接用于下步反应。

3.2.3 化合物 6 和 7 的合成

向化合物 3a 的四氢呋喃(7 mL)溶液中, 加入饱和氨水(20 mL), 室温搅拌反应 1 h, TLC 检测反应完全。用二氯甲烷(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩, 薄层色谱分离(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=67:33]得中间体 4a, 直接用于下步反应。

室温下, 向化合物 4a 中加入饱和的氨甲醇溶液(20 mL), 搅拌反应 4 h, TLC 检测反应完全。浓缩, 薄层色谱分离(V (甲醇): 二氯甲烷=5:95]得到 4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-叠氮-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]-5-氯代嘧啶-2(1H)-酮(6a), 64 mg, 三步收率 75%。白色固体, m.p. 185~187 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.03 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J=11.2$, 5.2 Hz, 1H), 5.20 (dt, $J=53.6$, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=22.0$, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 162.4, 155.0, 139.1, 101.0, 97.2 (d, $J=8.0$ Hz), 94.5 (d, $J=192.7$ Hz), 83.4 (d, $J=17.2$ Hz), 74.6 (d, $J=25.1$ Hz),

61.5; HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{11}ClFN_6O_4$ $[M+H]^+$ 321.0509, found 321.0516.

用同样的方法合成了 **6b** 和 **6c**. 用环丙胺和 *N,N*-二异丙基乙胺在二氯甲烷中反应, 合成了 **7a**, **7b** 和 **7c**.

1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-叠氮-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氯-4-(环丙胺基)嘧啶-2(1*H*)-酮(**7a**): 72 mg, 三步收率 73%. 白色固体, m.p. 219~222 °C; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.97 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=11.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J=53.6$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=22.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.93~2.87 (m, 1H), 0.84~0.80 (m, 2H), 0.68~0.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 161.1, 155.0, 137.9, 101.5, 97.2 (d, $J=8.0$ Hz), 94.5 (d, $J=192.6$ Hz), 83.4 (d, $J=17.2$ Hz), 74.6 (d, $J=25.2$ Hz), 61.5, 24.0, 5.7, 5.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{14}ClFN_6O_4Na$ $[M+Na]^+$ 383.0641, found 383.0641.

4-氨基-1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-叠氮-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-溴代嘧啶-2(1*H*)-酮(**6b**): 54 mg, 三步收率 55%. 白色固体, m.p. 202~204 °C; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.12 (s, 1H), 6.42 (dd, $J=11.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J=53.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=22.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 162.8, 155.2, 141.9, 97.2 (d, $J=8.1$ Hz), 94.5 (d, $J=192.7$ Hz), 87.6, 83.4 (d, $J=17.2$ Hz), 74.5 (d, $J=25.1$ Hz), 61.5; HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{11}BrFN_6O_4$ $[M+H]^+$ 365.0004, found 365.0006.

1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-叠氮-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-溴-4-(环丙胺基)嘧啶-2(1*H*)-酮(**7b**): 48 mg, 三步收率 57%. 白色固体, m.p. 220~223 °C; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.06 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J=11.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J=53.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=22.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.91~2.85 (m, 1H), 0.85~0.80 (m, 2H), 0.68~0.64 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 161.5, 155.1, 140.7, 97.1 (d, $J=8.1$ Hz), 94.5 (d, $J=192.6$ Hz), 88.3, 83.4 (d, $J=17.2$ Hz), 74.6 (d, $J=25.0$ Hz), 61.4, 24.2, 5.77, 5.76; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{14}BrFN_6O_4Na$ $[M+Na]^+$ 427.0136, found 427.0137.

4-氨基-1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-叠氮-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-碘代嘧啶-2(1*H*)-酮(**6c**): 86 mg, 三步收率 81%. 白色固体, m.p. 167~169 °C; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.18 (s, 1H), 6.41 (dd, $J=11.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.18 (dt, $J=53.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J=22.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.86~3.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 164.6, 155.4, 147.5, 97.1 (d, $J=8.3$ Hz), 94.5

(d, $J=192.8$ Hz), 83.2 (d, $J=17.3$ Hz), 74.5 (d, $J=25.0$ Hz), 61.3, 55.9; HRMS (ESI) calcd for $C_9H_{11}FIN_6O_4$ $[M+H]^+$ 412.9865, found 412.9877.

1-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-叠氮-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-碘-4-(环丙胺基)嘧啶-2(1*H*)-酮(**7c**): 80 mg, 三步收率 63%. 白色固体, m.p. 204~207 °C; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.13 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J=53.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J=22.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.88~3.79 (m, 2H), 2.87~2.83 (m, 1H), 0.85~0.80 (m, 2H), 0.66~0.62 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 163.1, 155.3, 146.3, 97.1 (d, $J=8.2$ Hz), 94.5 (d, $J=192.8$ Hz), 83.2 (d, $J=17.3$ Hz), 74.5 (d, $J=25.1$ Hz), 61.3, 57.2, 24.7, 5.964, 5.959; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{14}FIN_6O_4Na$ $[M+Na]^+$ 474.9997, found 474.9997.

3.2.4 化合物对 HBV DNA 复制的抑制活性评价实验

将 HepG2.2.15 细胞接种于 24 孔板(2×10^4 个/孔), 培养 24 h 后, 加入待测化合物($1 \mu\text{mol/L}$)或阳性对照药物恩替卡韦(ETV, $1 \mu\text{mol/L}$), 阴性对照孔不加药. 9 d 后, 收集上清液, 通过荧光定量聚合酶链式反应(PCR)检测 HBV DNA 的拷贝数. HBV DNA 的抑制率(%)=[1-(给药孔 HBV DNA 拷贝数/阴性对照孔 HBV DNA 浓度)] $\times$ 100%. 通过给药不同浓度的待测化合物, 测量出相应浓度下化合物对病毒 DNA 的抑制率, 进而可计算出其半数有效浓度(EC_{50}).

3.2.5 化合物的细胞毒性评价实验

将 HepG2.2.15 细胞接种到 96 孔板(2×10^4 个/孔), 培养 24 h 后, 加入含有不同浓度待测化合物, 对照孔不加药, 9 d 后, 向每孔中加入 $20 \mu\text{L}$ 的 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)溶液(5 mg/mL), 继续孵化 4 h. 弃去上清液后, 每个孔分别加入 $180 \mu\text{L}$ 二甲基亚砜(DMSO), 低速振荡 10 min, 使结晶完全溶解, 用酶标仪测定各孔 OD 值(检测波长 490 nm, 参考波长 630 nm). 细胞抑制率(%)=[1-(给药孔 OD 值/空白对照孔 OD 值)] $\times$ 100%, 再根据不同浓度化合物对细胞存活的抑制率计算其半数细胞毒性浓度(CC_{50}).

辅助材料(Supporting Information) 所合成的目标核苷化合物 **6~7** 的 1H NMR 和 ^{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] World Health Organization Hepatitis B (18 July 2018). <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. (accessed on 25 June 2019).

- [2] Hoofnagle, J. H.; di Bisceglie, A. M. *New Engl. J. Med.* **1997**, 336, 347.
- [3] Mailliard, M. E.; Gollan, J. L. *Annu. Rev. Med.* **2006**, 57, 155.
- [4] Liaw, Y. F.; Chu, C. M. *Lancet* **2009**, 373, 582.
- [5] Chang, J. *EP* 2177527, **2013**; *US* 8835615, **2014** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 32518].
- [6] Wang, Q.; Hu, W.; Wang, S.; Pan, Z.; Tao, L.; Guo, X.; Qian, K.; Chen, C.-H.; Lee, K.-H.; Chang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 4178.
- [7] Zheng, L.; Wang, Q.; Yang, X.; Guo, X.; Chen, L.; Tao, L.; Dong, L.; Li, Y.; An, H.; Yu, X.; Wang, Q.; Chang, J. *Antivir. Ther.* **2012**, 17, 679.
- [8] Zhou, Y.; Zhang, Y.; Yang, X.; Zhao, J.; Zheng, L.; Sun, C.; Jiang, J.; Yang, Q.; Wang, Q.; Chang, J. *Antivir. Ther.* **2012**, 17, 1593.
- [9] Yang, Q.; Kang, J.; Zheng, L.; Wang, X.-J.; Wan, N.; Wu, J.; Qiao, Y.; Niu, P.; Wang, S.-Q.; Peng, Y.; Wang, Q.; Yu, W.; Chang, J. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3693.
- [10] Lv, Z.; He, W.; Tian, X.; Kang, J.; Liu, Y.; Peng, Y.; Zheng, L.; Wang, Q.; Yu, W.; Chang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 103.
- [11] Asakura, J.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4928.

(Cheng, F.)