三氟甲磺酸钪催化嘌呤与邻羟基苄醇反应构建非环核苷

夏超^a 王东超^b 郭海明^{*,a,b}^(a) 河南师范大学环境学院 河南新乡 453007)^(b) 河南师范大学化学化工学院 绿色化学介质与反应教育部重点实验室 精细化学品绿色制造河南省协同创新中心
河南省有机功能分子与药物创新重点实验室 河南新乡 453007)**摘要** 通过三氟甲磺酸钪催化,在温和条件下实现了邻羟基苄醇与嘌呤的烷基化反应.该 C—N 键形成的过程可能是通过邻亚甲基苯醌中间体进行的.以优秀的产率(最高可达 96%)高效地合成了一系列非环核苷类似物,底物范围广.反应规模放大后,产率保持不变.**关键词** 嘌呤非环核苷;邻亚甲基苯醌;钪催化;烷基化反应Sc(OTf)₃-Catalyzed Reaction of Purines with *o*-Hydroxybenzyl Alcohols for Construction of Acyclic NucleosidesXia, Chao^a Wang, Dongchao^b Guo, Haiming^{*,a,b}^(a) School of Environment, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)^(b) Henan Key Laboratory of Organic Functional Molecules and Drug Innovation, Collaborative Innovation Center 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, Henan 453007)**Abstract** Efficient alkylation of purines with *ortho*-hydroxybenzyl alcohols under mild condition has been achieved by Sc(OTf)₃ catalysis. This C—N bond formation process is proposed to proceed through an *ortho*-quinone methide intermediate. The reaction allows for efficient synthesis of various acyclic nucleoside analogs, with excellent yields of up to 96%, across a broad range of substrates and the yields were maintained as the reactions were scaled up.**Keywords** purine acyclic nucleosides; *ortho*-quinone methide; scandium catalysis; alkylation reaction

在最近十年,邻羟基苄醇类化合物作为邻亚甲基苯醌的前体,受到了广泛的关注^[1].在布朗斯特酸(BA)或路易斯酸(LA)的催化下,邻羟基苄醇可以很容易地转化为邻亚甲基苯醌中间体,并进一步发生[4+*n*]类型的环加成反应^[2-5].类似地,该中间体也可以和不同类型的亲核试剂(Nu)发生共轭加成反应,可用于 C—C^[6]、C—O^[7]、C—S^[8]、C—P^[9]及 C—N^[10]键的构筑(Scheme 1a).但是,到目前为止,氮亲核试剂的种类仍局限于磺酰胺^[10a]、吡唑^[10b]和四氮唑^[10c](Scheme 1b).尽管邻亚甲基苯醌具有很大的应用潜力,但将其用于 C—N 键的构建仍然极具挑战.

非环核苷类化合物具有很好的抗病毒活性^[11],对其

非环侧链的修饰目前已成为研究重点^[12],我们课题组也在非环核苷的合成、结构修饰和活性测试方面取得了一定的研究成果^[13].为了构筑新的非环核苷骨架,合成结构新颖的非环核苷类化合物,基于以上研究成果,本文考察了路易斯酸催化的邻羟基苄醇与嘌呤之间的烷基化反应(Scheme 1c),为 C—N 键的构筑及嘌呤非环核苷类化合物的合成开辟了新途径.

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先,选取 6-氯嘌呤(**1a**)和苯基取代的邻羟基苄醇(**2a**)作为模型反应底物,以二氯甲烷为溶剂,在室温条

* Corresponding author. E-mail: ghm@htu.edu.cn

Received June 5, 2021; revised July 16, 2021; published online August 17, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22071046), Zhongyuan Scholar (No. 212101510004), and the National Government Guides Local Special Funds for the Development of Science and Technology (No. YDZX20204100001786).

国家自然科学基金(No. 22071046)、中原学者(No. 212101510004)、中央引导地方科技发展专项资金(No. YDZX20204100001786)资助项目.

图式 1 (a)邻亚甲基苯醌的共轭加成反应、(b)邻亚甲基苯醌参与的 C—N 键生成反应和(c)本文的工作

Scheme 1 (a) Conjugate addition reaction of *o*-QMs, (b) C—N bond formation with *o*-QMs, and (c) this work

件下, 对路易斯酸催化剂进行筛选. 如表 1 所示, 使用 7 种不同的路易斯酸催化反应进行, 在相同的时间内, 反应结果有明显的区别(表 1, Entries 1~7), 其中, 以 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 的催化效果最好(Entry 4), 可以 95% 的收率得到目标化合物 **3a**. 同时, 以 TfOH 作为催化剂进行了对照试验(Entry 8), 并没有得到更好的结果. 接下来选择 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 为催化剂, 对催化剂的用量和反应时间进行优化(Entries 9~11). 发现使用 10 mol% 的催化剂, 反应即可在 5 h 完全进行. 减少催化剂用量至 5 mol%, 只需延长反应时间至 10 h, 反应也能顺利进行. 继续降低催化剂用量, 即使延长反应时间, 反应收率依然明显降低. 随后向反应体系中加入分子筛(Entries 12~14), 仍然不能促进反应的进行. 接下来, 使用 5 mol% 的催化剂用量继续对反应溶剂进行考察(Entries 15~19), 并没有得到比二氯甲烷做溶剂更好的结果. 因此, 最终的反应条件确定为: 5 mol% 的 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 作为催化剂, 二氯甲烷作为溶剂, 室温反应 10 h (表 1, Entry 10).

1.2 嘌呤类化合物底物拓展

在上述优化的反应条件下, 首先考察了嘌呤环上的取代基对反应的影响(表 2). 发现该类反应均能顺利进行, 以良好到优秀的产率(70%~96%)得到相应的嘌呤非环核苷类化合物. 当嘌呤环上带有供电子基团 **Me** 和 **OMe** 时, 反应的产率较低, 分别为 70% 和 77%. 而带有吸电子基团时, 则以大于 90% 的产率得到目标化合物. 茶碱也能以 85% 的产率得到目标产物 **3h**.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	LA (x)	Solvent	t/h	Yield ^b /%
1	$\text{In}(\text{OTf})_3$ (20)	DCM	12	75
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (20)	DCM	12	68
3	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (20)	DCM	12	71
4	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (20)	DCM	12	95
5	$\text{Y}(\text{OTf})_3$ (20)	DCM	12	18
6	$\text{Mg}(\text{OTf})_2$ (20)	DCM	12	10
7	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (20)	DCM	12	NR
8	TfOH (10)	DCM	12	20
9	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10)	DCM	5	94
10	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5)	DCM	10	94
11	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (2.5)	DCM	24	68
12 ^c	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (2.5)	DCM	24	58
13 ^d	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (2.5)	DCM	24	61
14 ^e	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (2.5)	DCM	24	55
15	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5)	Toluene	10	74
16	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5)	Et_2O	10	NR
17	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5)	Acetone	10	81
18	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5)	THF	10	NR
19	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5)	EA	10	78

^a Reaction conditions: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.33 mmol), LA, solvent (3 mL), stirred at r.t. ^b Isolated yields. ^c 90 mg of 3 Å MS was added. ^d 90 mg of 4 Å MS was added. ^e 90 mg of 5 Å MS was added.

1.3 邻羟基苄醇类化合物底物拓展

为了进一步研究反应的普适性, 对各种取代的邻羟基苄醇化合物 **2** 进行了考察, 结果如表 3 所示. 含有不同取代基 R^3 的邻羟基苄醇均能以优秀的收率得到嘌呤非环核苷产物(**4a**~**4i**). 相比而言, R^3 为供电子基团时, 反应产率较高. 接下来, 对底物中的取代基 R^4 进行考察. 当 R^4 为芳基时, 同样可以优秀的产率得到相应的产物(**4j**~**4o**). 乙炔基和乙烯基取代的邻羟基苄醇进行反应, 分别以 89% 和 85% 的产率得到 **4p** 和 **4q**. R^4 为烷基时, 反应也可以顺利进行, 但 R^4 为氢原子时, 反应不能发生.

1.4 克级规模合成研究

为了进一步探索该方法在工业化生产中的应用潜力, 进行了克级规模合成实验研究(Scheme 2). 将反应规模扩大 10 倍至 3 mmol, 溶剂用量为 30 mL, 室温反应 10 h, 能够以 94% 的产率得到 1.13 g 化合物 **4b** (Scheme 2). 这一结果进一步证实了该方法在有机合成中的应用潜力.

表2 嘌呤类化合物底物范围^a

Table 2 Substrate scope of purine compounds

^a Reaction conditions: **1** (0.3 mmol), **2** (0.33 mmol), Sc(OTf)₃ (5 mol%) in DCM (3 mL) at r.t. for 10 h. Yields of isolated products. ^b Reflux for 10 h.

表3 邻羟基苄醇类化合物底物范围^aTable 3 Substrate scope of *ortho*-hydroxybenzyl alcohol compounds

^a Reaction conditions: **1** (0.3 mmol), **2** (0.33 mmol), Sc(OTf)₃ (5 mol%) in DCM (3 mL) at r.t. for 10 h. Yields of isolated products.

图式 2 克级规模合成

Scheme 2 Gram-scale synthesis

1.5 其它类型氮杂环扩展

为了进一步扩展产物的类型, 接下来尝试使用 8 种不同的氮杂环作为底物, 分别为: *N*³-苯甲酰基胸腺嘧啶、2-羟基吡啶、靛红、吡咯并[2,3-*D*]嘧啶、邻苯二甲酰亚胺、1-羟基异喹啉、4-羟基喹啉和 2-羟基喹啉。意外的是, 这些底物中, 只有 4-羟基喹啉顺利地进行了反应, 以 81% 的收率得到了相应的产物 **6** (Scheme 3)。

图式 3 4-羟基喹啉与邻羟基苄醇的反应

Scheme 3 Reaction of 4-hydroxyquinazoline with *o*-hydroxybenzyl alcohol

1.6 不对称催化的初步尝试

冯氏手性氮氧配体可以与 Sc(III) 配位, 高效用于多种路易斯酸催化的加成反应。接下来尝试使用手性氮氧配体来控制反应的对映选择性(表 4)。在标准条件下, 向反应体系中分别加入 3 种不同的手性氮氧配体, 最高可以 41% 的收率和 55% 的 *ee* 值得到产物 **3a** (Entry 3)。该实验表明手性配体能够控制反应的对映选择性, 后续的研究工作还在进一步进行中。

2 结论

本文通过 Sc(OTf)₃ 催化在温和条件下实现了嘌呤的烷基化反应。以邻羟基苄醇作为邻亚甲基苯醌的前体, 在反应过程中只需脱除一分子水。该方法操作简便、反应条件温和且具有较高收率。底物范围广泛, 产物结构多样, 进一步凸显了该方法的实用性, 促进了核苷化学的发展。

表 4 不对称催化的初步尝试^a

Table 4 Preliminary investigation on the catalytic asymmetric version

Entry	L	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1		33	20
2		NR	—
3		41	55

^a Reaction conditions: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.33 mmol), Sc(OTf)₃ (5 mol%), ligand (5 mol%) in DCM (3 mL) at r.t. for 12 h. ^b Yields of isolated products.

^c The *ee* values were determined by chiral HPLC analysis.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 使用 Bruker Avance III HD 600 或 Avance 400 MHz 型核磁共振仪测定(溶剂为 CDCl₃ 和 DMSO-*d*₆)。高分辨质谱使用 ABI/Sciex QStar 质谱仪, 氯元素同位素采用 35 进行计算, 溴元素同位素采用 79 进行计算。柱层析使用 200~300 目硅胶, 实验所需试剂、溶剂除特殊说明外均为市售, 无需干燥纯化处理。

3.2 实验方法

在空气氛围下, 10 mL 反应管中依次加入 0.3 mmol 嘌呤, 0.33 mmol 邻羟基苄醇, 0.015 mmol 三氟甲磺酸铈, 再加入 3 mL 二氯甲烷(DCM)作为溶剂, 室温条件下反应 10 h。反应结束后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液(3.0 mL)以淬灭反应, 用乙酸乙酯(5.0 mL×3)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩除去溶剂, 所得粗产品经柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1~2:1]分

离提纯得目标产物。

2-((6-氯-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)甲基)苯酚(**3a**): 白色固体, 94.9 mg, 产率 94%. m.p. 117.3~119.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=5.2, 2.0 Hz, 3H), 7.17~7.08 (m, 3H), 6.89~6.80 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 154.8, 152.0, 151.7, 151.1, 145.8, 137.0, 131.6, 130.5, 129.5, 129.1, 128.6, 127.7, 123.9, 120.4, 116.4, 58.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₄ClN₄O [M+H]⁺ 337.0851, found 337.0844.

2-((6-甲基-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)甲基)苯酚(**3b**): 白色固体, 66.3 mg, 产率 70%. m.p. 124.4~126.1 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.59 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37~7.32 (m, 3H), 7.17~7.12 (m, 2H), 7.07 (ddd, *J*=8.4, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.80~6.74 (m, 2H), 6.70 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 159.8, 155.1, 151.9, 150.3, 144.4, 137.5, 133.3, 130.1, 129.1, 128.8, 128.6, 128.0, 124.6, 112.0, 116.1, 57.7, 19.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₁₇N₄O [M+H]⁺ 317.1397, found 317.1391.

2-((6-甲氧基-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)甲基)苯酚(**3c**): 白色固体, 76.7 mg, 产率 77%. m.p. 197.5~199.0 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38~7.35 (m, 2H), 7.34~7.30 (m, 2H), 7.21~7.18 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J*=8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.78 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.4, 155.0, 152.0, 151.6, 142.8, 138.4, 129.6, 129.0, 128.7, 127.9, 127.5, 124.5, 120.7, 119.1, 115.5, 56.2, 54.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₁₇N₄O₂ [M+H]⁺ 333.1346, found 333.1349.

2-((6-双(叔丁氧羰基)氨基-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)甲基)苯酚(**3d**): 无色油状液体, 142.8 mg, 产率 92%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, *J*=5.4, 1.8 Hz, 3H), 7.13~7.10 (m, 2H), 7.07 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 18H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 154.8, 153.1, 151.8, 150.5, 150.4, 145.3, 137.5, 130.2, 129.2, 129.0, 128.6, 128.5, 127.9, 124.1, 119.9, 116.0, 84.2, 57.8, 27.8; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₂N₅O₅ [M+H]⁺ 518.2398, found 518.2392.

2-((2,6-二氯-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)甲基)苯酚(**3e**): 白色固体, 107.1 mg, 产率 96%. m.p. 189.9~191.8 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.97 (s, 1H), 8.47 (s,

1H), 7.42~7.34 (m, 3H), 7.28~7.25 (m, 1H), 7.25~7.19 (m, 3H), 6.92~6.86 (m, 2H), 6.80 (tt, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155.0, 153.2, 151.1, 150.0, 147.5, 137.2, 130.5, 130.0, 129.1, 128.8, 128.2, 127.7, 123.8, 119.2, 115.6, 57.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₂Cl₂N₄NaO [M+Na]⁺ 393.0280, found 393.0276.

2-((2-氟-6-氯-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)甲基)苯酚(**3f**): 白色固体, 98.0 mg, 产率 92%. m.p. 107.4~109.1 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.39~7.35 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.13~7.10 (m, 3H), 6.95 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.92~6.88 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 157.4 (d, *J*=219.0 Hz), 154.2, 153.7 (d, *J*=16.5 Hz), 152.6 (d, *J*=18.0 Hz), 146.3 (d, *J*=3.0 Hz), 136.6, 130.8, 130.1, 130.1 (d, *J*=4.5 Hz), 129.2, 128.8, 127.5, 123.7, 121.0, 116.4, 58.4; ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ: -48.98; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₂ClFNaO [M+Na]⁺ 377.0576, found 377.0575.

2-((2-双(叔丁氧羰基)氨基-6-氯-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)甲基)苯酚(**3g**): 无色油状液体, 154.0 mg, 产率 93%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29~7.26 (m, 3H), 7.15 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.99~6.95 (m, 2H), 6.84~6.79 (m, 3H), 1.25 (s, 18H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 154.8, 152.6, 151.7, 151.1, 150.5, 146.4, 137.2, 130.6, 130.1, 129.6, 129.0, 128.4, 127.3, 123.6, 120.2, 116.2, 83.9, 57.8, 27.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₃₁ClN₅O₅ [M+H]⁺ 552.2008, found 552.2006.

9-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)-1,3-二甲基-3,9-二羟基-1*H*-嘌呤-2,6-二酮(**3h**): 白色固体, 92.3 mg, 产率 85%. m.p. 236.3~238.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=5.2, 2.0 Hz, 3H), 7.23 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=6.8, 2.8 Hz, 2H), 6.96~6.84 (m, 3H), 6.82 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.7, 154.2, 151.7, 149.3, 141.2, 137.5, 130.3, 129.1, 129.1, 128.6, 128.0, 125.1, 121.0, 117.0, 107.4, 59.1, 30.0, 28.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₀H₁₈N₄NaO₃ [M+Na]⁺ 385.1271, found 385.1274.

2-((2,6-二氯-9*H*-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-4-甲基苯酚(**4a**): 白色固体, 106.2 mg, 产率 92%. m.p. 241.0~242.8 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.38 (dd, *J*=14.4, 6.6 Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.02 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.78 (d,

$J=8.4$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.2, 152.7, 151.1, 150.0, 147.5, 137.4, 130.5, 130.3, 129.3, 128.8, 128.2, 127.7, 127.7, 123.5, 115.5, 56.9, 20.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.0437, found 407.0434.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-4-甲氧基苯酚(**4b**): 白色固体, 115.5 mg, 产率 96%. m.p. 202.0~203.7 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.48 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.39 (dt, $J=13.8, 6.6$ Hz, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.2, 152.0, 151.1, 150.0, 148.8, 147.6, 137.1, 130.5, 128.8, 128.2, 127.7, 124.5, 116.2, 115.3, 114.6, 57.0, 55.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423.0386, found 423.0385.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-4-氟苯酚(**4c**): 白色固体, 102.7 mg, 产率 88%. m.p. 203.5~205.0 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.43~7.36 (m, 3H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.07 (td, $J=8.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=9.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=9.6, 3.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 155.1 (d, $J=232.5$ Hz), 153.2, 151.3 (d, $J=1.5$ Hz), 151.1, 150.0, 147.5, 136.7, 130.5, 128.9, 128.4, 127.7, 125.1 (d, $J=7.5$ Hz), 116.5 (d, $J=7.5$ Hz), 116.3 (d, $J=22.5$ Hz), 115.7 (d, $J=24.0$ Hz), 56.8; ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO- d_6) δ : -124.58; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.0186, found 411.0183.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-4-氯苯酚(**4d**): 白色固体, 111.9 mg, 产率 92%. m.p. 250.7~252.3 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.48~7.36 (m, 3H), 7.34~7.16 (m, 4H), 6.95~6.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 154.0, 153.2, 151.1, 150.0, 147.6, 136.6, 130.5, 129.8, 129.0, 128.8, 128.5, 127.7, 125.8, 122.6, 117.2, 56.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 426.9891, found 426.9891.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-4-溴苯酚(**4e**): 白色固体, 122.8 mg, 产率 91%. m.p. 237.2~238.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.51~7.31 (m, 4H), 7.31~7.17 (m, 3H), 7.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 154.5, 153.2, 151.1, 150.0, 147.6, 136.6, 132.7, 131.6, 130.5, 129.0, 128.4, 127.7, 126.3, 117.7, 110.2, 56.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for

$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 470.9386, found 470.9385.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-5-异丙基苯酚(**4f**): 白色固体, 112.7 mg, 产率 91%. m.p. 210.0~211.9 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (s, 1H), 7.36~7.33 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.10~7.05 (m, 2H), 6.90~6.85 (m, 2H), 6.77 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.82 (hept, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.19 (dd, $J=7.2, 1.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 154.1, 153.2, 153.2, 152.3, 151.6, 146.4, 137.0, 130.6, 130.1, 129.1, 128.6, 127.4, 121.2, 119.2, 114.7, 58.3, 33.9, 23.9, 23.9; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.0930, found 413.0925.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-6-甲氧基苯酚(**4g**): 无色油状液体, 115.8 mg, 产率 93%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.41~7.31 (m, 4H), 7.15~7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.11 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.3, 153.0, 151.6, 146.2, 146.1, 143.91, 136.9, 130.8, 129.1, 128.6, 127.5, 123.1, 121.0, 120.1, 112.2, 64.9, 57.6, 14.9; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 437.0543, found 437.0540.

6-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)-2,4-二叔丁基苯酚(**4h**): 白色固体, 133.3 mg, 产率 92%. m.p. 156.5~158.2 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (s, 1H), 7.39~7.34 (m, 5H), 7.10~7.06 (m, 2H), 6.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.2, 153.0, 151.8, 150.3, 145.9, 143.7, 137.0, 137.0, 130.9, 129.2, 128.7, 127.2, 125.1, 125.0, 124.9, 58.5, 34.6, 34.5, 31.5, 30.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505.1532, found 505.1534.

1-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(苯基)-甲基)萘酚-2-醇(**4i**): 白色固体, 113.6 mg, 产率 90%. m.p. 137.6~139.6 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 7.86~7.79 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J=8.4, 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=7.8, 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=4.8, 1.8$ Hz, 3H), 7.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.13~7.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 153.7, 153.4, 153.4, 151.3, 148.3, 137.1, 133.0, 132.0, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.4, 128.1, 126.8, 124.0, 121.9, 119.3, 114.8, 55.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 443.0437, found 443.0431.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(4-甲基苯基)-甲基)-4-甲氧

基苯酚(**4j**): 白色固体, 117.0 mg, 产率 94%. m.p. 193.2~194.9 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.45 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.24~7.16 (m, 3H), 7.11 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.85~6.76 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.2, 152.0, 151.1, 145.0, 148.7, 147.6, 137.6, 134.2, 130.5, 129.4, 127.6, 124.6, 116.2, 115.2, 114.4, 56.8, 55.3, 20.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 415.0723, found 415.0715.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(4-甲氧基苯基)-甲基)-4-甲氧基苯酚(**4k**): 白色固体, 122.8 mg, 产率 95%. m.p. 174.6~176.6 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.43 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.21~7.14 (m, 3H), 6.98~6.92 (m, 2H), 6.81 (t, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.1, 153.2, 152.0, 151.0, 149.9, 148.6, 147.6, 130.5, 129.2, 128.9, 124.8, 116.2, 115.0, 114.3, 114.2, 56.7, 55.3, 55.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 453.0492, found 453.0489.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(4-氟苯基)-甲基)-4-甲氧基苯酚(**4l**): 白色固体, 111.9 mg, 产率 89%. m.p. 196.2~197.6 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.49 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=9.0, 6.0$ Hz, 2H), 7.26~7.20 (m, 3H), 6.84 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.8 (d, $J=243.0$ Hz), 153.2, 152.0, 151.1, 145.0, 148.6, 147.6, 133.3 (d, $J=3.0$ Hz), 130.6, 130.1, 130.0 (d, $J=7.5$ Hz), 124.4, 116.3, 115.7, 115.6, 114.9, 114.6, 56.53, 55.3; ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO- d_6) δ : -113.95; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 441.0292, found 441.0286.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(4-氯苯基)-甲基)-4-甲氧基苯酚(**4m**): 白色固体, 120.2 mg, 产率 92%. m.p. 211.3~212.5 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.52 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.84 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.4, 152.2, 151.2, 150.1, 148.8, 147.7, 136.3, 133.1, 130.7, 129.8, 128.9, 124.2, 116.5, 115.2, 114.9, 56.7, 55.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 456.9996, found 456.9990.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(3-甲基苯基)-甲基)-4-甲氧基苯酚(**4n**): 白色固体, 112.0 mg, 产率 90%. m.p.

202.9~204.4 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.28 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.87~6.75 (m, 2H), 6.46 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.2, 152.0, 151.1, 150.0, 148.7, 147.6, 138.2, 137.1, 130.5, 128.9, 128.7, 128.2, 124.8, 124.6, 116.2, 115.3, 114.4, 56.9, 55.3, 21.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 437.0543, found 437.0542.

2-((2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)(2-甲基苯基)-甲基)-4-甲氧基苯酚(**4o**): 白色固体, 109.5 mg, 产率 88%. m.p. 124.0~126.0 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (d, $J=4.2$ Hz, 2H), 7.20 (dp, $J=8.4, 3.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.1, 152.1, 151.2, 150.1, 148.8, 147.6, 135.6, 135.5, 130.8, 130.6, 128.3, 126.7, 126.4, 123.6, 116.2, 114.8, 114.5, 55.2, 54.2, 18.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 437.0543, found 437.0540.

2-(1-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)丙-2-炔-1-基)-4-甲氧基苯酚(**4p**): 白色固体, 93.2 mg, 产率 89%. m.p. 128.2~130.2 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.4, 3.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 154.0, 153.0, 152.1, 151.9, 147.6, 144.9, 130.7, 122.4, 118.7, 116.7, 114.8, 77.6, 56.0, 46.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 371.0073, found 371.0071.

2-(1-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)乙烯基)-4-甲氧基苯酚(**4q**): 白色固体, 89.5 mg, 产率 85%. m.p. 177.6~179.6 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.94 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.49 (dt, $J=15.6, 6.0$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J=6.0, 1.8$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.4, 152.2, 151.0, 149.6, 148.9, 148.4, 130.5, 128.7, 122.8, 122.7, 116.6, 115.3, 111.1, 55.4, 46.1; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 373.0230, found 373.0230.

2-(1-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)丙基)-4-甲氧基苯酚(**4r**): 白色固体, 87.9 mg, 产率 83%. m.p. 154.6~155.6 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 5.76 (t, $J=7.8$ Hz,

1H), 3.78 (s, 3H), 2.61~2.52 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 153.5, 153.1, 152.8, 151.3, 148.5, 146.3, 130.3, 124.6, 117.7, 115.2, 114.9, 58.4, 56.0, 25.4, 11.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.0386, found 375.0385.

2-(1-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)-2-甲基-丙基)-4-甲氧基苯酚(**4s**): 无色油状液体, 92.5 mg, 产率 84%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.11 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.31 (dp, $J=11.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 153.4, 153.2, 153.0, 151.3, 148.3, 146.7, 130.0, 124.5, 117.8, 116.0, 115.4, 64.8, 56.0, 29.7, 20.5, 20.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.0543, found 389.0540.

3-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)喹啉-4(3H)-酮(**6**): 白色固体, 80.1 mg, 产率 81%. m.p. 133.6~135.5 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (s, 1H), 8.28 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (ddd, $J=8.0, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.38~7.29 (m, 3H), 7.22~7.16 (m, 2H), 7.14 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.6, 155.1, 147.4, 146.0, 137.4, 134.7, 130.2, 129.0, 128.2, 128.1, 127.6, 127.2, 127.1, 124.5, 121.7, 120.4, 116.6, 57.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1285, found 329.1286.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**3**和**4**的核磁共振氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Willis, N. J.; Bray, C. D. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 9160.
(b) Bai, W.-J.; David, J. G.; Feng, Z.-G.; Weaver, M. G.; Wu, K.-L.; Pettus, T. R. R. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3655.
(c) Jaworski, A. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10145.
(d) Yang, B.; Gao, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7926.
- (a) Meisinger, N.; Roiser, L.; Monkowius, U.; Himmelsbach, M.; Robiette, R.; Waser, M. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 5137.
(b) Suneja, A.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7576.
(c) Pandit, R. P.; Kim, S. T.; Ryu, D. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13427.
- (a) Bu, H.-Z.; Li, H.-H.; Luo, W.-F.; Luo, C.; Qian, P.-C.; Ye, L.-W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 648.
(b) Feng, S.; Yang, B.; Chen, T.; Wang, R.; Deng, Y.-H.; Shao, Z. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5231.
(c) Huang, H.-M.; Wu, X.-Y.; Leng, B.-R.; Zhu, Y.-L.; Meng, X.-C.; Hong, Y.; Jiang, B.; Wang, D.-C. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 414.
(d) Shi, H.; Wang, L.; Li, S.-S.; Liu, Y.; Xu, L. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 747.
- (e) Tanaka, K.; Asada, Y.; Hoshino, Y.; Honda, K. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8074.
(f) Tu, M.-S.; Liu, S.-J.; Zhong, C.; Zhang, S.; Zhang, H.; Zheng, Y.-L.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5403.
(g) You, Y.; Li, T.-T.; Yuan, S.-P.; Xie, K.-X.; Wang, Z.-H.; Zhao, J.-Q.; Zhou, M.-Q.; Yuan, W.-C. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 439.
- (a) Mei, G.-J.; Zhu, Z.-Q.; Zhao, J.-J.; Bian, C.-Y.; Chen, J.; Chen, R.-W.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2768.
(b) Lam, H.; Qureshi, Z.; Wegmann, M.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 16185.
(c) Sun, M.; Ma, C.; Zhou, S.-J.; Lou, S.-F.; Xiao, J.; Jiao, Y.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8703.
(d) Suneja, A.; Loui, H. J.; Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5536.
(e) Yan, R.-J.; Liu, B.-X.; Xiao, B.-X.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4240.
(f) Zhou, S.-J.; Sun, M.; Wang, J.-Y.; Yu, X.-Y.; Lu, H.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4301.
- Xia, C.; Wang, D.-C.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1474.
- (a) Wang, Y.; Zhang, C.; Wang, H.; Jiang, Y.; Du, X.; Xu, D. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 791.
(b) Wu, J.-L.; Wang, J.-Y.; Wu, P.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2465.
(c) Zhou, J.; Huang, W.-J.; Jiang, G.-F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1158.
(d) Wu, Q.; Li, G.-L.; Yang, S.; Shi, X.-Q.; Huang, T.-Z.; Du, X.-H.; Chen, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3462.
(e) Chu, M.-M.; Chen, X.-Y.; Wang, Y.-F.; Qi, S.-S.; Jiang, Z.-H.; Xu, D.-Q.; Xu, Z.-Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9491.
(f) Zhang, Y.-Z.; Sheng, F.-T.; Zhu, Z.; Li, Z.-M.; Zhang, S.; Tan, W.; Shi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5688.
- Lai, Z.; Wang, Z.; Sun, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6058.
- (a) Guo, W.; Wu, B.; Zhou, X.; Chen, P.; Wang, X.; Zhou, Y.-G.; Liu, Y.; Li, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4522.
(b) Lai, Z.; Sun, J. *Synlett* **2016**, *27*, 555.
(c) Roy, D.; Panda, G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6270.
- (a) Huang, H.; Kang, J. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5988.
(b) Gu, X.; Yuan, H.; Jiang, J.; Wu, Y.; Bai, W.-J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7229.
- (a) Chen, M.; Han, Y.; Ma, D.; Wang, Y.; Lai, Z.; Sun, J. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 587.
(b) Pelayo, S. G.; López, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6003.
(c) Chen, L.-M.; Zhao, J.; Xia, A.-J.; Guo, X.-Q.; Gan, Y.; Zhou, C.; Yang, Z.-J.; Yang, J.; Kang, T.-R. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8561.
(d) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Nakushnov, V. Y.; Zemtsova, M. N.; Klimochkin, Y. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 984.
- (a) Kelley, J. L.; Kelsey, J. E.; Hall, W. R.; Krochmal, M. P.; Schaeffer, H. J. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 753.
(b) Vandenriessche, F.; Snoeck, R.; Janssen, G.; Hoogmartens, J.; Aerscht, A. V.; Clercq, E. D.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1458.
(c) Sekiyama, T.; Hatsuya, S.; Tanaka, Y.; Uchiyama, M.; Ono, N.; Iwayama, S.; Oikawa, M.; Suzuki, K.; Okunishi, M.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284.
(d) Hakimelahi, G. H.; Ly, T. W.; Movahedi, A. A. M.; Jain, M. L.; Zakerinia, M.; Davari, H.; Mei, H.-C.; Sambaiah, T.; Moshfegh, A. A.; Hakimelahi, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3710.
(e) Hernández, A.-I.; Balzarini, J.; Karlsson, A.; Camarasa, M.-J.; Pérez, M.-J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4254.
(f) Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7322.
- (a) Palazzolo, M. A.; Nigro, M. J.; Iribarren, A. M.; Lewkowicz, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 921.
(b) Derudas, M.; Vanpouille, C.; Carta, D.; Zicari, S.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Brancale, A.; Margolis, L.; Balzarini, J.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7876.

- (c) Lee, S.-J.; Ahn, J.-G.; Seo, J.; Ha, H.-J.; Cho, C.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9477.
- (d) Zhang, H.; Xie, M.; Qu, G.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 120.
- (e) Baddi, L.; Ouzebla, D.; Mansouri, A.-E.; Smietana, M.; Vasseur, J.-J.; Lazrek, H. B. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2021**, *40*, 43.
- [13] (a) Sun, H.-L.; Chen, F.; Xie, M.-S.; Guo, H.-M.; Qu, G.-R.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2260.
- (b) Zhou, P.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Li, R.-L.; Guo, H.-M. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1100.
- (c) Liang, L.; Xie, M.-S.; Qin, T.; Zhu, M.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5212.
- (d) Wang, H.-X.; Yu, L.-L.; Xie, M.-S.; Wu, J.; Qu, G.-R.; Ding, K.-L.; Guo, H.-M. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 1425.
- (e) Liang, T.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1405.
- (f) Hao, E.-J.; Li, G.-X.; Liang, Y.-R.; Xie, M.-S.; Wang, D.-C.; Jiang, X.-H.; Cheng, J.-Y.; Shi, Z.-X.; Wang, Y.; Guo, H.-M. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2077.
- (g) Xia, C.; Wang, D.-C.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2569.

(Cheng, F.)