



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110015996 B

(45)授权公告日 2020.07.28

(21)申请号 201910374991.2

审查员 刘欢

(22)申请日 2019.05.07

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110015996 A

(43)申请公布日 2019.07.16

(73)专利权人 河南师范大学

地址 453000 河南省新乡市建设东路46号

(72)发明人 郝二军 张庆 郭海明 张齐英

苏富赢

(74)专利代理机构 成都其高专利代理事务所

(特殊普通合伙) 51244

代理人 廖曾

(51)Int.Cl.

C07D 239/54(2006.01)

C07D 239/553(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

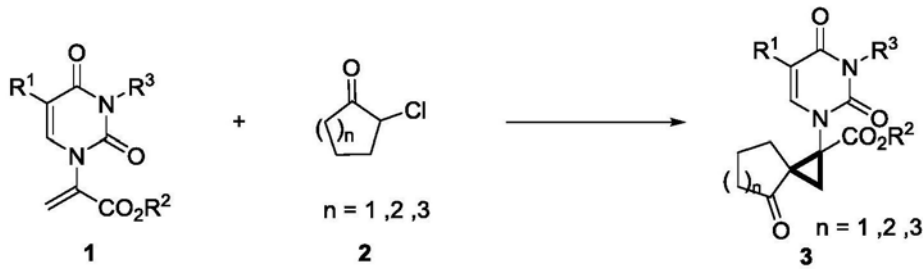
(54)发明名称

一种合成2'-螺环基取代三元碳环核苷的方法

(57)摘要

本发明公开了一种合成2'-螺环基取代的三元碳环核苷的方法,属于有机化学技术领域。 α -嘧啶取代的丙烯酸酯和 α -氯代环烷酮为原料,通过迈克反应启动的环丙环化反应,合成了系列结构新型螺环核苷。本发明采用原料简单易得,在合成过程中避免了以往方法中步骤繁多、产率低和普适性差的缺点。通过该方法合成的螺环嘧啶核苷产率高达84%,且产物结构丰富。

1. 一种合成2'-螺环基取代三元碳环核苷3的方法,反应方程式如下:



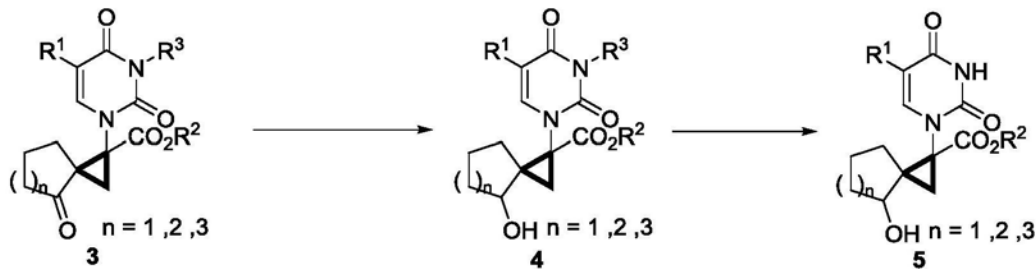
其中, R^1 选自氢、C1-C6烷基、烷氧基; R^2 选自C1-C4烷基、苄基、苯基; R^3 选自苯甲酰基和叔丁氧羰基;

其特征在于,包括以下步骤:以 α -嘧啶取代丙烯酸酯1与 α -氯代环烷酮2为原料,在叔丁醇钾作用下,乙腈或甲醇中反应得到螺环嘧啶核苷3;反应温度选自 -30°C 到 -10°C 。

2. 根据权利要求1所述合成2'-螺环基取代三元碳环核苷3的方法,其特征在于: R^1 选自甲基、乙基、氢或甲氧基; R^2 选自甲基、乙基、叔丁基、苯基或苄基。

3. 根据权利要求1所述合成2'-螺环基取代三元碳环核苷3的方法,其特征在于: α -嘧啶取代丙烯酸酯1、 α -氯代环烷酮2与碱摩尔比为1:1.5:1.5。

4. 一种合成2'-螺环基取代三元碳环核苷5的方法,其特征在于:根据权利要求1的方法制备2'-螺环基取代三元碳环核苷3,随后2'-螺环基取代三元碳环核苷3加入还原剂反应得到化合物4,接着与脱保护反应得到化合物5;反应方程式如下:



其中, R^1 选自氢、C1-C6烷基、烷氧基; R^2 选自C1-C4烷基、苄基、苯基; R^3 选自苯甲酰基和叔丁氧羰基。

5. 根据权利要求4所述合成2'-螺环基取代三元碳环核苷5的方法,其特征在于:还原剂选自硼氢化钠或四氢铝锂;脱保护反应选用液氨/甲醇或三氟乙酸。

一种合成2'-螺环基取代三元碳环核苷的方法

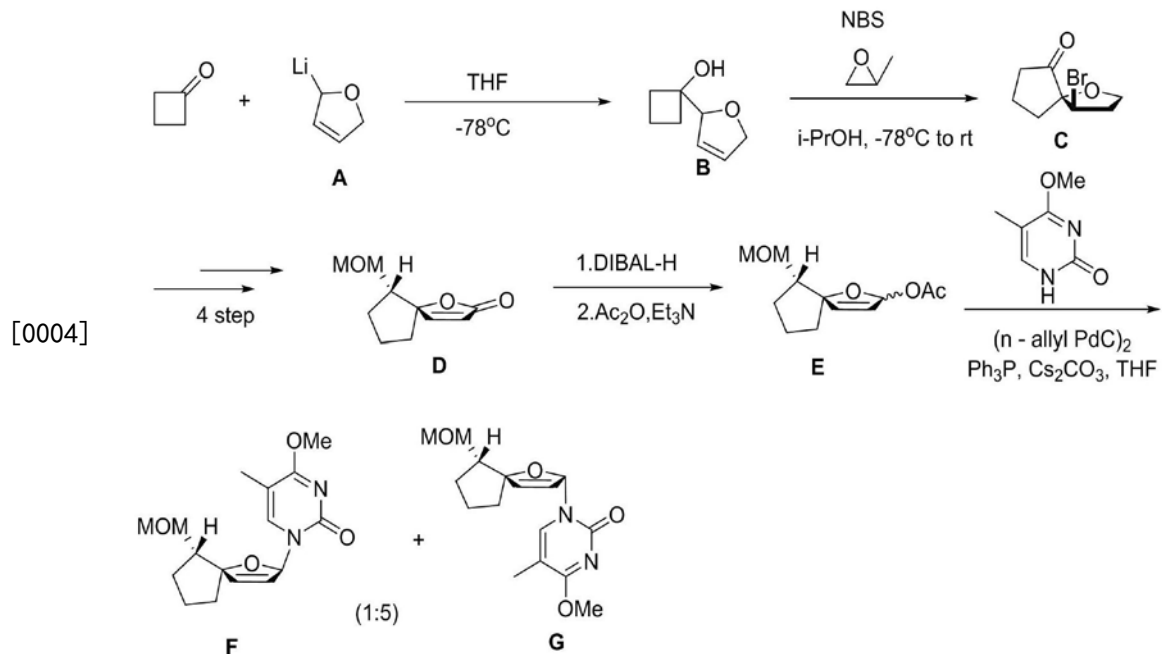
技术领域

[0001] 本发明涉及螺环核苷的合成方法,具体涉及采用环丙环化反应合成2'-螺环基取代三元碳环核苷的方法,属于有机化学技术领域。

背景技术

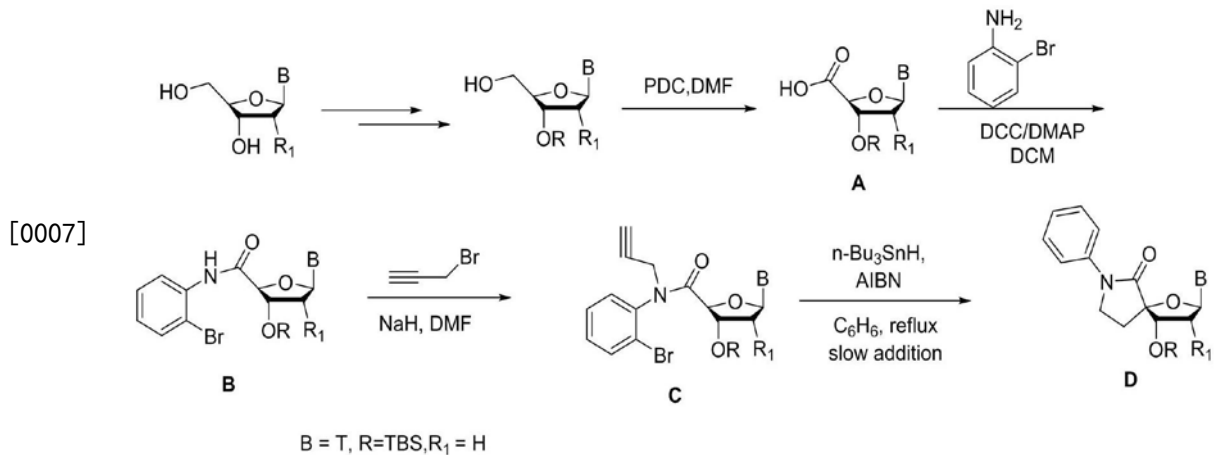
[0002] 螺环核苷大多都属于构象限制核苷,其分子构象组成较为单一。底物与酶进行结合前,酶活性中心构象会先根据底物构象发生变化,接着再与底物契合形成活性络合物,构象单一的底物会更有利于酶活性中心构象转化,因此发展构象限制核苷相对于非构象限制核苷药物具有一定的优势。目前,公开报道的合成螺环核苷方法步骤繁琐且普适性差,主要是在糖环4'位引入螺环,典型的代表性合成路线如下:

[0003] 1、螺环嘧啶核苷G和F的合成,反应方程式如下:



[0005] 该方法合成步骤长,C-N键缩合时需要用到昂贵的金属钯催化,所得产物为两种构型的异构体混合物,分离比较困难。

[0006] 2、螺环嘧啶核苷D的合成,反应方程式如下:



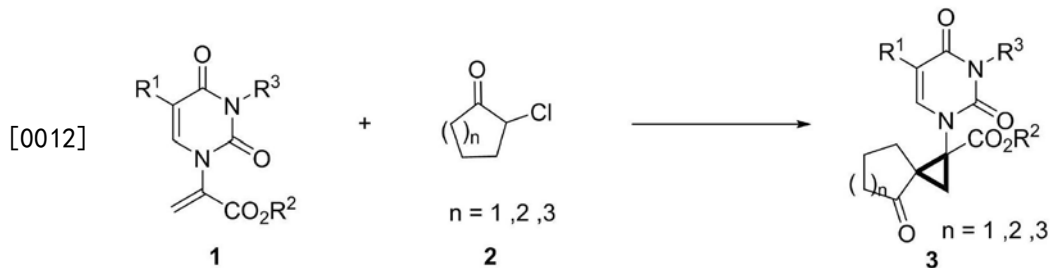
[0008] 该方法合成步骤长,底物普适性差,先是采用邻溴苯胺缩合,最终采用 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ 方法自由基脱溴,增加了不必要的反应。

[0009] 鉴于螺环核苷作为构象限制核苷的重要组成部分,因此寻找简单高效合成螺环核苷的方法仍非常必要。

发明内容

[0010] 为了克服上述缺陷,本发明提供了一种合成2'-螺环基取代三元碳环核苷的方法。以 α -嘧啶取代丙烯酸酯和 α -氯代环烷酮为原料,在无机碱作用下通过迈克反应启动环丙烷化反应,合成了系列新型螺环核苷化合物。该方法为合成螺环核苷化合物提供了一种简便、廉价、高效的途径。

[0011] 一种合成2'-螺环基取代三元碳环核苷的方法,其特征在于,包括如下操作:以 α -嘧啶取代丙烯酸酯1与 α -氯代环烷酮2为原料,在碱作用下,有机溶剂中反应得到螺环嘧啶核苷3。反应方程式如下:



[0013] 其中, R¹选自氢、C1-C6烷基、烷氧基; R²选自C1-C4烷基、苄基、苯基; R³选自苯甲酰基和叔丁氧羰基;具体而言, R¹选自甲基、乙基、氢、卤素、甲氧基或三氟甲基; R²选自甲基、乙基、叔丁基、苄基或苯基。

[0014] 进一步地,在上述技术方案中,所述 α -嘧啶取代丙烯酸酯1、 α -氯代环烷酮2与碱摩尔比为1:1.2-1.5:1.2-2.0,优选摩尔比为1:1.5:1.5。

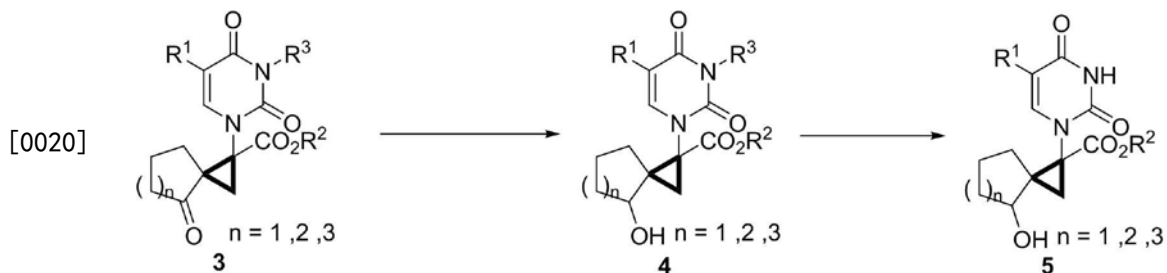
[0015] 进一步地,在上述技术方案中,所述溶剂选自乙腈、甲醇、二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯或二氧六环。

[0016] 进一步地,在上述技术方案中,所述碱选自:碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、乙酸钠、DBU、叔丁醇钠或叔丁醇钾。优选碳酸钾、DBU、碳酸铯或叔丁醇钾。

[0017] 进一步地,在上述技术方案中,反应温度选自-30℃到50℃。

[0018] 进一步地,在上述技术方案中,整个反应过程无需惰性气体保护。

[0019] 进一步地,在上述技术方案中,螺环嘧啶产物3进一步衍生反应可以得到不同类型的衍生产物4或5.反应方程式如下:



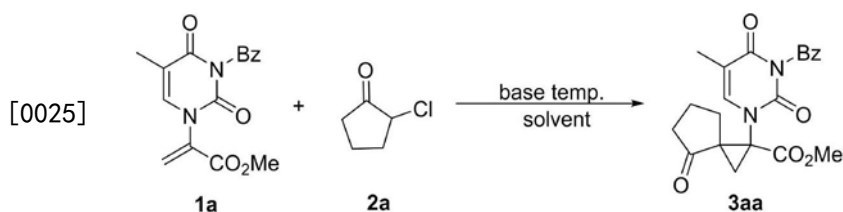
[0021] 其中,还原剂选自硼氢化钠或四氢铝锂;脱保护反应选用氨/甲醇或三氟乙酸。具体而言,还原反应溶剂选自二氯甲烷和甲醇混合溶剂下进行,优选体积比例二氯甲烷:甲醇=2:1。氨/甲醇溶液用于脱除R³为苯甲酰基保护,三氟乙酸用于脱除R³为叔丁氧羰基保护。

[0022] 发明有益效果:

[0023] 该方法为合成螺环核苷化合物提供了一种简便、廉价、高效的途径。采用的原料简单易得,在合成过程中避免了以往方法中步骤繁多、产率低和普适性差的缺点。通过该方法合成的螺环嘧啶核苷产率高达84%,且产物结构丰富。

具体实施方式

[0024] 实施例1



	Entry	Base	Solvent	Temp.	Yield ^b /%
	1	Na ₂ CO ₃	CH ₃ CN	rt	trace
	2	Et ₃ N	CH ₃ CN	rt	trace
	3	DBU	CH ₃ CN	rt	39
	4	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	rt	44
	5	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	rt	56
	6	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	rt	60
	7	KO <i>t</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	rt	8
	8	KO <i>t</i> -Bu	MeOH	rt	51
[0026]	9	KO <i>t</i> -Bu	THF	rt	17
	10	KO <i>t</i> -Bu	Toluene	rt	trace
	11	KO <i>t</i> -Bu	Dioxane	rt	12
	12	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	50	37
	13	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	15	62
	14	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	0	66
	15	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	-10	73
	16	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	-20	84
	17	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	-30	79
	18 ^c	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	-20	58
	19 ^d	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	-20	84
[0027]	20 ^e	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	-20	82
	21 ^f	KO <i>t</i> -Bu	CH ₃ CN	-20	83

[0028] ^a除非特别说明,反应的步骤如下:1a (0.1mmol), 2a (1.5equiv), 碱 (1.5equiv) 在空气中反应5小时。^b分离收率^c叔丁醇钾 (1.2equiv) ^d叔丁醇钾 (2.0equiv) ^e1h ^f0.5h。

[0029] 在反应条件的筛选过程中,首先考察了碱对该反应的影响(entries 1-6)。其次对溶剂和温度进行了考察,通过对产率进行对比,最终确定了叔丁醇钾为最优碱,乙腈为最优溶剂,-20℃为最佳温度。

[0030] 典型的反应条件操作:

[0031] 在反应瓶内,将 α -噻啉取代丙烯酸甲酯1a (0.1mmol) 和1.5eq (0.15mmol) 叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于-20℃搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环烷酮2a (0.15mmol) 加至反应液中进行反应,反应时间为0.5h。TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3aa,收率83%。

[0032] 3aa: White solid, m.p. 227.2–232.5℃; 33mg, 83% yield;

[0033] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.90–7.88 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.06 (d, J=3.2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.36–2.27 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.01–1.95 (m, 4H), 1.89 (s, 1H). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): 212.1, 167.7, 139.4, 135.0, 131.5, 130.7, 129.1, 111.5, 77.3, 53.6, 50.4, 42.6, 38.9,

28.5, 26.2, 20.2, 12.7. HRMS (ESI-TOF): exact mass calcd for $C_{21}H_{20}N_2NaO_6 (M+Na)^+$ requires m/z 419.1214, found m/z 419.1206.

[0034] 实施例2

[0035] 在10mL真空管中,将 α -(3-苯甲酰基-5-甲基)尿嘧啶取代丙烯酸乙酯1b和1.5eq (0.15mmol)叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于-20℃搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环烷酮2a (0.15mmol)加至反应液中进行反应,反应0.5h。TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3ba,收率85%。

[0036] 实施例3

[0037] 在10mL真空管中,将 α -(3-苯甲酰基-5-甲基)尿嘧啶取代丙烯酸叔丁酯1c和1.5eq (0.15mmol)叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于-20℃搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环烷酮2a (0.15mmol)加至反应液中进行反应,反应0.5h。通过TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3ca,收率83%。

[0038] 实施例4

[0039] 在10mL真空管中,将 α -(3-苯甲酰基-5-甲基)尿嘧啶取代的丙烯酸苄酯1d和1.5eq (0.15mmol)叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于-20℃搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环烷酮2a (0.15mmol)加至反应液中进行反应,反应时间为0.5h。TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3da,收率83%。

[0040] 实施例5

[0041] 在10mL真空管中,将 α -(3-叔丁氧羰基-5-甲基)尿嘧啶取代丙烯酸甲酯1f和1.5eq (0.15mmol)叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于-20℃搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环烷酮2a (0.15mmol)加至反应液中进行反应,反应0.5h。TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3fa,收率79%。

[0042] 3fa: White solid, m.p. 180.0–185.4℃; 31mg, 79% yield;

[0043] 1H NMR (600MHz, $CDCl_3$): 6.94–6.92 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.65–2.44 (m, 2H), 2.33–2.18 (m, 3H), 2.03 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.93–1.92 (m, 3H), 1.89 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.56 (s, 9H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): 211.2, 167.8, 147.7, 139.0, 111.1, 86.5, 53.6, 50.6, 42.4, 38.8, 28.6, 27.5, 26.3, 20.2, 12.7. HRMS (ESI-TOF): exact mass calcd for $C_{19}H_{24}N_2NaO_7 (M+Na)^+$ requires m/z 415.1476, found m/z 415.1471.

[0044] 实施例6

[0045] 在10mL真空管中,将 α -(3-苯甲酰基-5-乙基)尿嘧啶取代丙烯酸甲酯1i和1.5eq (0.15mmol)的叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于-20℃搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环烷酮2a (0.15mmol)加至反应液中进行反应,反应0.5h。TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3ia,收率81%。

[0046] 3ia Colorless oil, 33mg, 81% yield;

[0047] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7.88 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.47–2.37 (m, 3H), 2.35–2.18 (m, 3H), 2.14–2.08 (m, 2H), 1.96 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 212.1, 168.6, 167.7, 138.5, 135.0, 131.5, 130.6, 129.1, 117.1, 53.6, 50.5, 42.6, 38.9, 28.5, 26.2, 20.3, 20.1, 12.5. HRMS (ESI-TOF): exact mass calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ requires m/z 433.1370, found m/z 433.1365.

[0048] 实施例7

[0049] 在10mL真空管中,将 α -(3-苯甲酰基-5-氟)尿嘧啶取代丙烯酸甲酯1j和1.5eq (0.15mmol)叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于 -20°C 搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环烷酮2a (0.15mmol)加至反应液中进行反应,反应0.5h。TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3ja,收率68%。

[0050] 实施例8

[0051] 在10mL真空管中,将 α -(3-苯甲酰基-5-甲基)尿嘧啶取代丙烯酸甲酯1a和1.5eq (0.15mmol)叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于 -20°C 搅拌冷却10分钟,然后将 α -氯代环己酮2b (0.15mmol)加至反应液中进行反应,反应时间为12h。TLC监测反应完全,加水淬灭,乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3ab,收率66%。

[0052] 实施例9

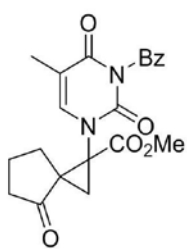
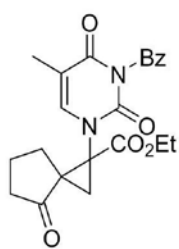
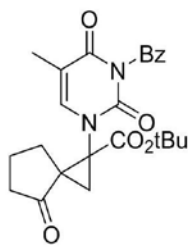
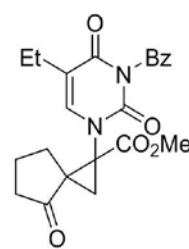
[0053] 在10mL真空管中,将 α -(3-苯甲酰基-5-甲基)尿嘧啶取代丙烯酸甲酯1a和1.5eq (0.15mmol)叔丁醇钾溶于1mL乙腈,并置于 -20°C 搅拌冷却10分钟,然后将0.15mmol α -氯代环庚酮2c加至反应液中进行反应,反应时间为0.5h。TLC监测反应完全,将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将合并的有机相干燥,过滤并真空浓缩,得到粗油状物。然后经柱层析获得目标化合物3ac,收率72%。

[0054] 3ac: White solid, m.p. $213.0\text{--}218.4^\circ\text{C}$; 31mg, 72% yield;

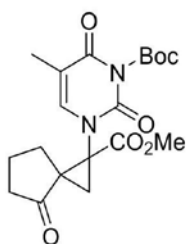
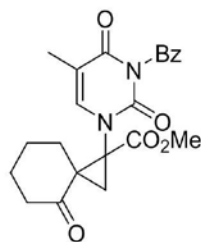
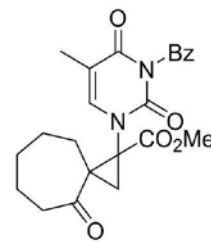
[0055] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 7.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.82 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.34–2.29 (m, 1H), 2.21–2.15 (m, 3H), 2.00–1.73 (m, 8H), 1.38–1.25 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): 207.6, 168.4, 167.6, 150.5, 139.7, 135.0, 131.5, 130.6, 129.1, 111.4, 53.7, 51.3, 46.1, 44.0, 30.6, 27.5, 27.1, 26.4, 25.6, 12.6. HRMS (ESI-TOF): exact mass calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ requires m/z 447.1527, found m/z 447.1532.

[0056] 实施例10

[0057] 根据实施2-9的反应条件和操作,仅改变反应底物,反应结果如下:

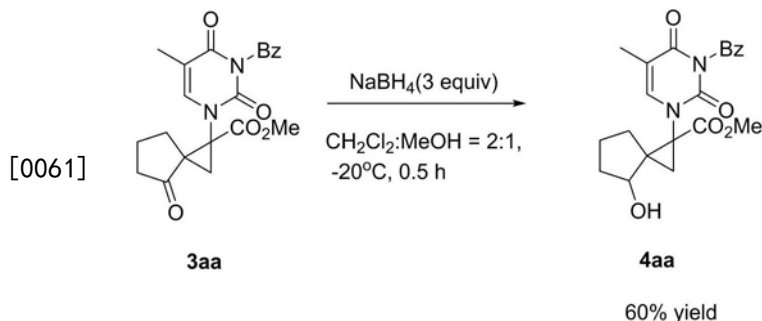
**3aa**, 83% yield**3ba**, 85% yield**3ca**, 83% yield**3ia**, 81% yield

[0058]

**3fa**, 79% yield**3ja**, 68% yield**3ab^b**, 66% yield**3ac**, 72% yield

[0059] 实施例11

[0060] 在10mL真空管中,加入环丙烷化产物3aa (39.6mg, 0.1mmol), 并加入二氯甲烷和甲醇体积比为2:1混合溶剂1.5mL, 将反应液在-20℃低温反应浴中搅拌冷却10分钟, 然后称取硼氢化钠 (11.3mg, 0.3mmol) 缓慢分批加入到反应液中, 将反应液在-20℃反应30分钟。TLC检测到反应完全, 向反应液中加入0.5mL饱和氯化铵溶液淬灭反应, 然后加入二氯甲烷和水进行萃取, 柱层析法对产物进行分离纯化, 最终得到酮羰基还原产物4aa (24mg, 0.06mmol)。



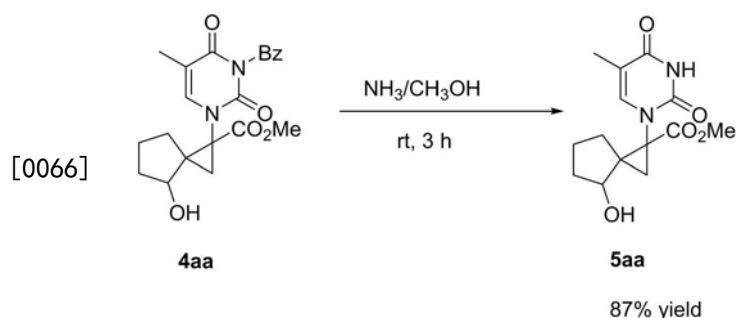
[0062] 4aa: White solid, m.p. 175.5–180.1℃; 24mg, 60% yield;

[0063] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.97–7.95 (m, 2H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.50 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (d, J=3.2Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.13–2.02 (m, 1H), 1.99–1.94 (m, 3H), 1.90–1.70 (m, 6H), 1.34 (d, J=5.2Hz, 1H). ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): 169.2, 167.8, 153.5, 139.8, 135.3, 131.2, 130.5, 129.3, 112.8, 77.4, 53.3, 49.8, 47.0, 32.9, 27.9, 26.6, 20.9, 12.6. HRMS (ESI-TOF): exact mass calcd for C₂₁H₂₂N₂NaO₆ (M+Na)⁺ requires m/z 421.1370, found m/z 421.1366.

[0064] 实施例12

[0065] 在10mL真空管中, 准确称量4aa (39.8mg, 0.1mmol) 加入到反应管中, 然后塞上橡胶塞并使用封口膜密封, 进行氮气交换以保证反应可以在氮气氛围下进行, 用针管吸取氨/甲醇溶液 (浓度为1mol/L) 1mL 加入到反应管中, 将反应液在室温下进行反应, 反应时间为3小

时, TLC检测到反应完全, 将反应液减压蒸发然后通过柱层析法对产物进行分离纯化, 最终得到产物5aa (24mg, 0.08mmol)。



[0067] 代表性化合物表征数据如下:

[0068] 5aa: White solid, m.p. 233.0–238.4°C; 26mg, 87% yield;

[0069] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 9.36 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.95–1.72 (m, 8H), 1.69 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 1.27 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H). ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): 169.4, 163.4, 154.3, 140.1, 112.7, 77.2, 53.3, 49.3, 47.0, 32.8, 27.9, 26.9, 20.9, 12.5. HRMS (ESI-TOF): exact mass calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ requires m/z 317.1108, found m/z 317.1107.

[0070] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点。本行业的技术人员应该了解, 本发明不受上述实施例的限制, 上述实施例和说明书的描述的只是说本发明的原理, 在不脱离本发明原理的范围下, 本发明还会有各种变化和改进, 这些变化和改进均落入本发明保护的范围内。