新型糖氨基酸类化合物的合成研究

汪学彬^{#,a} 王晓丽^{#,a} 胡静^b 王兆亚^a

Pimpalpalte Tukaram M^c Linker Torsten^c 尹健^{*,a}

(^a 江南大学生物工程学院糖化学与生物技术教育部重点实验室 无锡 214122)

(^b 江南大学无锡医学院 无锡 214122)

(^c Department of Chemistry, University of Potsdam, Karl-Liebknecht-Str. 24-25, 14476 Potsdam, Germany)

摘要 糖氨基酸(sugar amino acids, SAAs)是一类同时含有氨基和羧基的糖类衍生物,具有糖和氨基酸的结构特征和化学反应特性,常作为多功能合成砌块用于组合化学的研究、糖模拟物和多肽模拟物的构建等。因此,该类化合物的设计与合成受到国内外化学家的持续关注。在本文中,我们发展了一种简单、高效的合成新型糖氨基酸的方法,从廉价易得的3,4,6-*O*-三乙酰基-*D*-葡萄糖烯和3,4,6-*O*-三乙酰基-*D*-半乳糖烯出发,在硝酸铈铵(CAN)的作用下通过一步自由基加成反应分别得到2-*C*-二羧酸酯类化合物 *gluco-2* 和 *galacto-2*,再经过脱羧、脱乙酰、碘代、叠氮化钠取代和一锅法还原氮化反应,以最短直线步骤6步实现了糖氨基酸 *gluco-7*(总收率34%)和 *galacto-7*(总收率19%)的合成。所有合成的化合物均经过 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 的表征。

关键词 糖氨基酸; 糖烯; 自由基加成; 一锅法反应; 合成

Study on the Synthesis of Novel Sugar Amino Acids

Wang, Xuebin^{#,a} Wang, Xiaoli^{#,a} Hu, Jing^b Wang, Zhaoya^a
Pimpalpalte, Tukaram M^c Linker, Torsten^c Yin, Jian^{*,a}

(^a Key Laboratory of Carbohydrate Chemistry and Biotechnology Ministry of Education, School of Biotechnology, Jiangnan University, Lihu Avenue 1800, 214122)

(^b Wuxi Medical School, Jiangnan University, Lihu Avenue 1800, 214122)

(^c Department of Chemistry, University of Potsdam, Karl-Liebknecht-Str. 24-25, 14476 Potsdam, Germany)

Abstract Sugar amino acids (SAAs) are carbohydrate derivatives bearing both amino and carboxylic acid functional groups. SAAs represent an important class of multifunctional building blocks, which are amenable to serve as glycomimetics or peptidomimetics with well-defined structures and useful properties. Because SAAs exist in nature in many forms with various biological activities, recently, many unnatural SAAs, as the demand for finding new molecules to discover new drugs and new materials, have been designed and synthesized by a number of research groups. In this paper, we have developed a convenient method for the synthesis of novel SAAs *gluco-7* and *galacto-7* for the first time. The structure of *gluco-7* was similar to the natural SAA glucosaminuronic acid that was a component of many typical bacterial cell walls and could be used for the preparation of type D flu vaccine; while *galacto-7* was similar to the natural SAA galactosaminuronic acid that was one of bacterial Vi-antigen components of *Escherichia coli*. Starting from inexpensive and commercially available 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-galactal, two novel SAAs *gluco-7* and *galacto-7* were achieved in the linear 6 steps with 34% overall yield and 19% overall yield, respectively. The key reactions included radical addition, decarboxylation, iodine generation reaction, azide reaction and reductive amination reaction. The crucial step was the synthesis of the target compound *gluco-7* from *gluco-6*. By using method A, the target compound *gluco-7* was obtained in 4 steps with 63% overall yield. To optimize the transformation from *gluco-6* to *gluco-7*, method B was developed to generate *gluco-7* by using one-pot reaction successfully with 76% yield only in one step. It proved that method B was superior to method A with shorter steps and higher yields. All the new compounds were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS data. Study on the synthesis and biological evaluation of linear and cyclic oligomers derived from *gluco-7* and *galacto-7* are currently in progress.

Keywords sugar amino acids; glycal; radical addition; one-pot reaction; synthesis

* E-mail: jianyin@jiangnan.edu.cn; Tel.: 0510-85328229; Fax: 0510-85328229 # These authors contributed equally to this work

Received March 25, 2015; published April 17, 2015.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Science Foundation for Young Scientists of China (No. 21302068), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (No. BK20130127), the specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20120093120002) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. JUSRP51319B, JUSRP51411B).

项目受国家自然科学基金(No. 21302068)、江苏省自然科学基金(No. BK20130127)、高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20120093120002)和中央高校基本科研业务费专项资金资助(No. JUSRP51319B, JUSRP51411B).

1 引言

糖氨基酸(sugar amino acids, SAAs)是一类同时含有氨基和羧基的糖类衍生物,通常指氨基和羧基官能团连接在 2,5-或 2,6-糖环骨架的碳原子上的化合物(图 1)^[1]. 糖氨基酸具有糖和氨基酸的结构特征和化学反应特性,因此,常作为一种重要的多功能合成砌块用于组合化学的研究、糖模拟物和多肽模拟物的构建等^[2].

图 1 糖氨基酸的通用结构
Figure 1 General structure of SAAs

自然界中存在多种糖氨基酸(图 2),其中最主要和丰富的例子是唾液酸,它是 *N*-乙酰和 *O*-乙酰化的神经氨酸(1)的大家族,它不仅存在于自然界中,也是黏蛋白、糖蛋白及糖脂的终端寡糖链的重要组成原件,具有细胞粘附、调节血红蛋白半衰期、免疫的抗原抗体反应等广泛的生物学功能^[3]. Siastatin B (2)是从链霉菌中分离得到的天然糖氨基酸,研究发现它是 β -葡萄糖醛酸酶和 *N*-乙酰神经氨酸酶的抑制剂^[4]. Glucosaminuronic acid (3)是作为 D 型流感嗜血杆菌细胞壁中特定的物质被发现的,研究发现它是许多细菌细胞壁的组成成分之一,并可用作构建疫苗,用于 D 型流感的预防^[5]. Galactosaminuronic acid (4)是大肠埃希氏菌 Vi 抗原的组成成分,根据 Vi 抗原中糖氨基酸的结构可用于制备大肠埃希氏菌抗菌疫苗^[6].

图 2 几种天然糖氨基酸的结构
Figure 2 Selected structures of naturally occurring SAAs

因为自然界中存在的天然糖氨基酸具有广泛的生物学功能,所以为了满足对新型分子实体和药物日益增长的需求,一直以来研究人员设计并合成了许多非天然糖氨基酸,用来模拟天然存在的糖氨基酸. 第一个合成的糖氨基酸由 Heyns 和 Paulsen 于 1955 年报道,主要用于多肽的构建与合成^[7]. 随后,许多研究人员投入到非天然糖氨基酸的合成研究中,其中有重要意义的是 1994 年 Kessler 用 α -甲基葡萄糖苷为原料合成了 2-氨

基-2-脱氧-D-葡萄糖酮酸甲酯,并用它来构建亮氨酸内啡肽和生长素类似物^[8]. 受此鼓舞,近年来更多的研究团队发展了不同的方法来合成结构多样化的糖氨基酸类化合物,并用它们来创建结构新颖的新化学实体^[9].

由于天然糖氨基酸 glucosaminuronic acid (3)和 galactosaminuronic acid (4)广泛存在于自然界中,且具有明显的抗病毒、抗菌等生物学功能. 因此,我们拟以它们为模板,以廉价易得的 3,4,6-*O*-三乙酰基-D-葡萄糖烯和 3,4,6-*O*-三乙酰基-D-半乳糖烯为起始原料,设计、合成两个结构分别与 glucosaminuronic acid (3)和 galactosaminuronic acid (4)相似的糖氨基酸类化合物 *gluco-7* 和 *galacto-7*, 分别用其构建线形和环形寡糖模拟物,并开展生物活性研究,评价它们是否具有与天然糖氨基酸相似或更优的生物学功能. 本文主要介绍 *gluco-7* 和 *galacto-7* 的合成研究.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物 *gluco-7* 的合成与优化

目标化合物 *gluco-7* 的合成路线如图式 1 所示. 硝酸铈铵(CAN)是一个广泛应用于有机化学反应中的单电子氧化剂. 我们前期的研究发展了利用 CAN 催化不同结构的糖烯化合物发生自由基加成反应的方法,且具有较好的收率和广泛的普适性^[10]. 加成产物 2-*C*-二羧酸酯类化合物 *gluco-2* 可以被用作起始原料进行多种多样的化学反应,合成出结构多样性的、数量众多的 2-*C*-取代的糖类化合物^[11]. 因此,以 3,4,6-*O*-三乙酰基-D-葡萄糖烯(*gluco-1*)为起始原料,通过自由基加成和脱羧反应 2 步反应可以制得关键中间体 *gluco-3*^[11a~11b]. 接下来, *gluco-3* 经过脱乙酰化、碘代、叠氮化钠取代 3 步反应制得中间体 *gluco-6*.

对于目标化合物 *gluco-7* 的合成,最初我们采用 Method A 在官能团保护/脱保护下进行逐步反应: 首先, *gluco-6* 在 NaH 和 BnBr 的作用下反应得到苄基保护产物 *gluco-8* (85%); 后者在 PPh₃ 的作用下还原氨化得到氨基化合物 *gluco-9* (89%); 然后,再对其氨基进行乙酰基保护得到中间体 *gluco-10* (95%); 最后在 H₂, Pd/C 条件下脱除苄基得到糖氨基酸类化合物 *gluco-7* (87%). 其后,为了优化并进一步缩短反应路线,同时考察叠氮化钠还原氨化过程对 3-*C* 和 4-*C* 上的羟基是否存在影响,我们尝试对 *gluco-6* 不经苄基保护,而是直接进行一锅法还原氨化(Method B): *gluco-6* 在 PPh₃ 的作用下还原氨化得到氨基化合物,不进行分离纯化,直接用一锅法对其进行乙酰基保护,最终以 76% 的产率成功得到目标化合物 *gluco-7*, 证明此方法可行且简便,不但使反应路线由 4 步缩短至 1 步,且产率高于 Method A 的产率(4 步反应总产率 63%).

2.2 目标化合物 *galacto-7* 的合成

接下来, 如图式2所示, 我们参照 *gluco-7* 的合成方法, 以 3,4,6-*O*-三乙酰基-*D*-半乳糖烯(*galacto-1*)为起始原料, 经过自由基加成、脱羧、脱乙酰、碘代、叠氮化钠取代和一锅法还原氨化6步反应成功制得目标化合物 *galacto-7* (总收率 19%).

3 结论

我们发展了一种简单、高效的合成新型糖氨基酸的方法. 在本方法中, 我们从廉价易得的 3,4,6-*O*-三乙酰基-*D*-葡萄糖烯和 3,4,6-*O*-三乙酰基-*D*-半乳糖烯出发, 在 CAN 的作用下通过一步自由基加成分别得到 2-*C*-二羧酸酯类化合物 *gluco-2* 和 *galacto-2*, 再经过脱羧、脱乙酰、碘代、叠氮化钠取代和一锅法还原氨化反应, 以

最短直线步骤6步实现了糖氨基酸 *gluco-7* (总收率 34%) 和 *galacto-7* (总收率 19%) 的合成.

接下来我们将以 *gluco-7* 和 *galacto-7* 为合成砌块, 构建线性和环状寡糖模拟物, 并对它们的生物学活性进行相关研究.

4 实验部分

4.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别由 AVANCE III 400 型核磁共振仪在 400 MHz 和 101 MHz 测定, TMS 为内标. 高分辨质谱 MALDI SYNAPT MS 型质谱仪测定. 红外谱图由 NICOLET NEXUS 470 型红外光谱仪, KBr 压片法测定. 薄层层析(TLC)和柱层析分别使用山东青岛海洋化工厂生产的薄层层析硅胶 GF254 型硅胶和 200~300

Reagents and conditions: (a) CAN, MeOH, DMM, 0 °C; (b) Lil, wet. DMSO, 180 °C (59% over two steps); (c) MeOH, MeONa, r.t. (96%); (d) PPh₃, ImH, I₂, THF, 65 °C (83%); (e) NaN₃, DMF, r.t. (95%); (f) NaH, DMF, BnBr, r.t. (85%); (g) PPh₃/THF, reflux, 6 h; then H₂O, reflux, 6 h (89%); (h) Ac₂O, Py, r.t. (95%); (i) H₂, Pd/C, MeOH, r.t. (87%); (j) (1) PPh₃/THF, reflux, 6 h; then H₂O, reflux, 6 h; (2) Ac₂O, Py, r.t. (76%).

图式1 糖氨基酸 *gluco-7* 的合成与优化

Scheme 1 Synthesis and optimization of SAA *gluco-7*

Reagents and conditions: (a) CAN, MeOH, DMM, 0 °C; (b) Lil, wet. DMSO, 180 °C (50% over two steps); (c) MeOH, MeONa, r.t. (83%); (d) PPh₃, ImH, I₂, THF, 65 °C (72%); (e) NaN₃, DMF, r.t. (87%); (f) (1) PPh₃/THF, reflux, 6 h; then H₂O, reflux, 6 h; (2) Ac₂O, Py, r.t. (73%).

图式2 糖氨基酸 *galacto-7* 的合成

Scheme 2 Synthesis of SAA *galacto-7*

目的柱层析硅胶。实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化。

4.2 合成方法

4.2.1 甲基-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]-3,4,6-三羟基- β -D-葡萄糖苷(*gluco-4*)的合成

在氩气保护下, 将化合物 *gluco-3* (1.74 g, 4.62 mmol)溶于无水 MeOH (46 mL)中, 室温搅拌下加入 NaOMe (5.4 mg, 0.1 mmol), 室温反应约半小时。TLC 监测原料反应完全后, 加入阳离子交换树脂调节 pH 至 5~6, 室温搅拌下反应 10 min。抽滤, 旋蒸除溶剂, 粗品用硅胶柱层析纯化(CH₂Cl₂: MeOH=100: 1 $\rightarrow$ 10: 1)得到白色固体 *gluco-4* (1.11 g, 4.44 mmol, 96%)。R_f=0.29 (CH₂Cl₂/MeOH=10: 1)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ : 1.95 (dddd, *J*=10.3, 8.8, 7.4, 4.7 Hz, 1H, 2-H), 2.38 (dd, *J*=15.2, 7.4 Hz, 1H, 7-H), 2.63 (dd, *J*=15.2, 4.7 Hz, 1H, 7'-H), 3.23~3.36 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 3H, COOMe), 3.72 (dd, *J*=4.0, 1.6 Hz, 1H, 6-H), 3.89 (dd, *J*=11.8, 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 4.27 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, 1-H); ¹³C NMR (101 MHz, Methanol-d₄) δ : 33.4 (C-7), 46.8 (C-2), 52.0 (CO-OMe), 57.3 (OMe), 62.9 (C-6), 72.8 (C-3), 76.0 (C-4), 77.9 (C-5), 105.4 (C-1), 175.1 (COOMe); IR (KBr) ν : 3488, 2937, 1727, 1378, 1257 cm⁻¹; HRMS ESI-TOF: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₈O₇Na 273.0950; found 273.0967.

4.2.2 甲基-3,4-二羟基-6-脱氧-6-碘代-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]- β -D-葡萄糖苷(*gluco-5*)的合成

在氩气保护下, 将化合物 *gluco-4* (3 g, 12 mmol)溶于无水 THF (96 mL)中, 室温搅拌下依次加入 PPh₃ (4.72 g, 18 mmol)、ImH (1.63 g, 24 mmol), 升温至 65 °C 回流反应 10 min。然后向溶液中缓滴入 I₂ (4.56 g, 18 mmol)的无水 THF (24 mL)溶液, 滴毕, 继续回流反应 2 h。TLC 监测原料反应完全后, 冷却至室温, 抽滤, 旋蒸除溶剂, 粗品用硅胶柱层析纯化(CH₂Cl₂: MeOH=100: 1 $\rightarrow$ 10: 1), 得到白色固体 *gluco-5* (3.62 g, 10 mmol, 83%)。R_f=0.56 (CH₂Cl₂/MeOH=10: 1)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ : 1.97 (dddd, *J*=10.8, 8.4, 7.3, 4.7 Hz, 1H, 2-H), 2.40 (dd, *J*=15.2, 7.3 Hz, 1H, 7-H), 2.64 (dd, *J*=15.2, 4.7 Hz, 1H, 7'-H), 3.10~3.19 (m, 2H, 6-H, 6'-H), 3.30~3.37 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, COOMe), 4.33 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, 1-H); ¹³C NMR (101 MHz, Methanol-d₄) δ : 6.8 (C-7), 33.3 (C-2), 46.9 (CO-OMe), 52.0 (OMe), 57.4 (C-6), 75.5 (C-3), 76.6 (C-4), 76.6 (C-5), 105.1 (C-1), 175.0 (COOMe); IR (KBr) ν : 3473, 2931, 1708, 1442, 1274 cm⁻¹; HRMS ESI-TOF: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₇IO₆Na 382.9968; found 382.9914.

4.2.3 甲基-3,4-二羟基-6-脱氧-6-叠氮-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]- β -D-葡萄糖苷(*gluco-6*)的合成

将化合物 *gluco-5* (238 mg, 0.66 mmol)溶于无水 DMF (13 mL)中, 搅拌下加入 NaN₃ (172 mg, 2.65 mmol), 室温反应 24 h。TLC 监测原料反应完全后, 加入 MeOH 淬灭反应, 旋蒸除溶剂, 粗品用硅胶柱层析纯化(CH₂Cl₂: MeOH=100: 1 $\rightarrow$ 10: 1), 得到白色固体 *gluco-6* (173 mg, 0.628 mmol, 95%)。R_f=0.24 (CH₂Cl₂/MeOH=20: 1)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ : 2.02 (dddd, *J*=10.8, 8.7, 7.3, 4.7 Hz, 1H, 2-H), 2.45 (dd, *J*=15.2, 7.3 Hz, 1H, 7-H), 2.68 (dd, *J*=15.2, 4.7 Hz, 1H, 7'-H), 3.25~3.29 (m, 1H, 6-H), 3.31~3.40 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.51 (s, 4H, OMe, 6'-H), 3.72 (s, 3H, COOMe), 4.37 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, 1-H); ¹³C NMR (101 MHz, Methanol-d₄) δ : 33.3 (C-7), 46.7 (C-2), 52.0 (CO-OMe), 52.9 (OMe), 57.2 (C-6), 73.7 (C-3), 75.7 (C-4), 77.3 (C-5), 105.2 (C-1), 175.0 (COOMe); IR (KBr) ν : 3488, 2929, 2094, 1712, 1272 cm⁻¹; HRMS ESI-TOF: [M+Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₇N₃O₆Na 298.1015; found 298.1049.

4.2.4 甲基-3,4-二羟基-6-脱氧-6-乙酰氨基-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]- β -D-葡萄糖苷(*gluco-7*)的合成

Method B: 将化合物 *gluco-6* (103 mg, 0.37 mmol)溶于无水 THF (7 mL), 室温搅拌下加入 PPh₃ (291 mg, 1.11 mmol), 升温至 65 °C 回流反应 6 h。然后向反应液中加入 H₂O (0.08 mL, 4.44 mmol), 继续回流反应 6 h。TLC 监测原料反应完全后, 冷却至室温, 抽滤, 旋蒸除溶剂, 将所得粗品溶于无水 Py (3.6 mL), 室温搅拌下加入 Ac₂O (1.8 mL), 反应 10 min。TLC 监测原料反应完全后, 旋蒸除溶剂, 粗品用硅胶柱层析纯化(CH₂Cl₂: MeOH=300: 1 $\rightarrow$ 80: 1), 得到白色固体 *gluco-7* (81 mg, 0.28 mmol, 76%)。R_f=0.39 (CH₂Cl₂/MeOH=10: 1)。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ : 1.87 (ddq, *J*=8.4, 4.6, 2.0, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 1.93 (s, 3H, -Ac), 2.30 (dd, *J*=15.2, 7.5 Hz, 1H, 7-H), 2.56 (dd, *J*=15.1, 4.6 Hz, 1H, 7'-H), 3.00~3.08 (m, 1H, 6-H), 3.17~3.28 (m, 3H, 3-H, 5-H, 6'-H), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.53 (dd, *J*=14.1, 2.8 Hz, 1H, 4-H), 3.59 (s, 3H, COOMe), 4.19 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, 1-H); ¹³C NMR (101 MHz, Methanol-d₄) δ : 22.4 (C-7), 33.4 (-CO-CH₃), 41.8 (C-2), 46.8 (CO-OMe), 52.0 (OMe), 57.3 (C-6), 74.0 (C-3), 75.3 (C-4), 75.9 (C-5), 105.4 (C-1), 174.0 (-COCH₃), 175.1 (COOMe); IR (KBr) ν : 3502, 3309, 1718, 1641, 1072 cm⁻¹; HRMS ESI-TOF: [M-H]⁻ calcd for C₁₂H₂₁NO₇ 290.1240; found 290.1228.

4.2.5 甲基-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]-3,4,6-三羟基- β -D-半乳糖苷(*galacto-4*)的合成

化合物 *galacto-4* 的合成方法同化合物 *gluco-4*。以 *galacto-3* (1.68 g, 4.46 mmol)为起始原料, 得到白色固

体 *galacto-4* (0.93 g, 3.7 mmol, 83%). $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10 : 1$). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 2.27 (dddd, $J = 11.8, 8.5, 7.4, 4.6$ Hz, 1H, 2-H), 2.38 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H, 7-H), 2.64 (dd, $J = 15.0, 4.7$ Hz, 1H, 7'-H), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.50 (dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.68 (s, 3H, COOMe), 3.73~3.83 (m, 3H, 4-H, 6-H, 6'-H), 4.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 33.4 (C-7), 42.3 (C-2), 52.0 (CO-OMe), 57.3 (OMe), 62.7 (C-6), 69.2 (C-3), 73.2 (C-4), 76.7 (C-5), 106.0 (C-1), 175.5 (COOMe); IR (KBr) ν : 3467, 2956, 1716, 1313, 1047 cm^{-1} ; HRMS ESI-TOF: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ 273.0950; found 273.0952.

4.2.6 甲基-3,4-二羟基-6-脱氧-6-碘代-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]- β -D-半乳糖苷(*galacto-5*)的合成

化合物 *galacto-5* 的合成方法同化合物 *gluco-5*. 以 *galacto-4* (137 mg, 0.55 mmol) 为起始原料, 得到白色固体 *galacto-5* (140 mg, 0.39 mmol, 72%). $R_f = 0.52$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10 : 1$). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 2.11 (dddd, $J = 11.3, 8.8, 6.4, 5.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.54 (dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H, 7-H), 2.63 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H, 7'-H), 3.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6'-H), 3.36~3.42 (m, 1H, 3-H), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.61 (td, $J = 7.0, 6.6, 1.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.69 (s, 3H, COOMe), 3.97 (ddd, $J = 7.1, 3.3, 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 4.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 29.8 (C-7), 38.3 (C-2), 49.5 (CO-OMe), 54.7 (OMe), 66.2 (C-6), 70.4 (C-3), 72.6 (C-4), 74.8 (C-5), 101.2 (C-1), 171.5 (COOMe); IR (KBr) ν : 3303, 2952, 1727, 1432, 1249 cm^{-1} ; HRMS ESI-TOF: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{IO}_6\text{Na}$ 382.9968; found 382.9977.

4.2.7 甲基-3,4-二羟基-6-脱氧-6-叠氮-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]- β -D-半乳糖苷(*galacto-6*)的合成

化合物 *galacto-6* 的合成方法同化合物 *gluco-6*. 以 *galacto-5* (1.2 g, 3.33 mmol) 为起始原料, 得到白色固体 *galacto-6* (0.8 g, 2.9 mmol, 87%). $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20 : 1$). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 2.17 (dddd, $J = 11.3, 8.7, 6.4, 5.2$ Hz, 1H, 2-H), 2.55 (dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H, 7-H), 2.64 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H, 7'-H), 2.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 6-H), 3.28 (dd, $J = 12.9, 4.1$ Hz, 1H, 6'-H), 3.33~3.40 (m, 1H, 5-H), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.62 (ddd, $J = 8.2, 4.1, 1.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.70 (s, 3H, COOMe), 3.71~3.76 (m, 1H, 4-H), 4.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 32.4 (C-7), 40.9 (C-2), 51.4 (CO-OMe), 52.0 (OMe), 57.1 (C-6), 68.4 (C-3), 72.6 (C-4), 74.3 (C-5), 103.7 (C-1), 174.2 (COOMe); IR (KBr) ν : 3407, 2944, 2098, 1735, 1440 cm^{-1} ; HRMS ESI-TOF: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ 298.1015; found 298.1049.

4.2.8 甲基-3,4-二羟基-6-脱氧-6-乙酰氨基-2-脱氧-2-C-[(甲氧羰基)甲基]- β -D-半乳糖苷(*galacto-7*)的合成

化合物 *galacto-7* 的合成方法同化合物 *gluco-7*. 以 *galacto-6* (124 mg, 0.45 mmol) 为起始原料, 得到白色固体 *galacto-7* (96 mg, 0.33 mmol, 73%). $R_f = 0.24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10 : 1$). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 1.99 (s, 3H, -Ac), 2.25 (dddd, $J = 11.7, 8.7, 7.4, 4.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.37 (dd, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H, 7-H), 2.62 (dd, $J = 15.1, 4.7$ Hz, 1H, 7'-H), 3.31~3.40 (m, 2H, 6-H, 6'-H), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.49~3.59 (m, 2H, 4-H, 5-H), 3.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.67 (s, 3H, COOMe), 4.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1-H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 22.5 (C-7), 33.3 (-CO-CH₃), 41.5 (C-2), 42.1 (CO-OMe), 52.0 (OMe), 57.2 (C-6), 69.5 (C-3), 73.0 (C-4), 74.3 (C-5), 105.8 (C-1), 173.8 (-COCH₃), 175.4 (COOMe); IR (KBr) ν : 3318, 2937, 1731, 1646, 1047 cm^{-1} ; HRMS ESI-TOF: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{Na}$ 314.1216; found 314.1211.

References

- [1] Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395.
- [2] Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; Tapadar, S.; Mohan, B. K. *J. Chem. Sci.* **2004**, *116*, 187.
- [3] (a) Chen, X.; Varki, A. *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 163; (b) Wang, R.-Y.; Zhang, S.; Tang, Y.-H.; Hong, W.-Y.; Cheng, B.; Chen, Q.-X.; Zhu, W.-T.; Feng, L.-S. *Chinese J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 461. (王汝一, 张姝, 谭艳红, 洪伟耀, 成波, 陈庆鑫, 朱蕴韬, 冯连顺, 有机化学, **2014**, *34*, 461.)
- [4] Knapp, S.; Zhao, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4037.
- [5] Gruner, S. A.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491.
- [6] Heyns, K.; Kiessling, G.; Lindenberg, W.; Paulsen, H.; Webster, M. E. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2435.
- [7] Heyns, K.; Paulsen, H. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 188.
- [8] Graf von Roeder, E.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 687.
- [9] Recent review: (a) Risseuw, M.; Overhand, M.; Fleet, G. W.; Simone, M. I. *Amino Acids* **2013**, *45*, 613; (b) Gruner, S. A.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491; Selected papers: (c) Chen, L.; Liang, F.-F.; Xu, M. F.; Xing, G.-W.; Deng, Z.-W. *Acta Chim. Sinica* **2009**, *67*, 1355. (陈力, 梁芬芬, 许美凤, 邢国文, 邓志威, 化学学报, **2009**, *67*, 1355); (d) Simone, M. I.; Edwards, A. A.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. *Amino Acids* **2011**, *41*, 643; (e) Knijnenburg, A. D.; Tuin, A. W.; Spalburg, E.; de Neeling, A. J.; Mars-Groenendijk, R. H.; Noort, D.; Otero, J. M.; Llamas-Saiz, A. L.; van Raaij, M. J.; van der Marel G. A.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3995; (f) Siriwardena, A.; Pulukuri, K. K.; Kandiyal, P. S.; Roy, S.; Bande, O.; Ghosh, S.; García Fernández, J. M.; Martín, F. A.; Ghigo, J. M.; Beloin, C.; Ito, K.; Woods, R. J.; Ampapathi, R. S.; Chakraborty, T. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 10221; (g) Feher-Voelger, A.; Borges-González, J.; Carrillo, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4007; (h) Gajendra, S.; Uttam, G.; Sudip, P.; Ravi, S. A.; Tushar, K. C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7681.
- [10] (a) Linker, T.; Hartmann, K.; Sommermann, T.; Scheutzw, D.; Ruckdeschel, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1730; (b) Linker, T.; Sommermann, T.; Kahlenberg, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9337; (c) Sommermann, T.; Kim, B. G.; Peters, K.; Peters, E. M.; Linker, T. *Chem. Commun. (Camb.)* **2004**, *22*, 2624; (d) Linker, T.; Schanzenbach, D.; Elamparuthi, E.; Sommermann, T.; Fudickar, W.; Gyóllai, V.; Somsák, L.; Demuth, W.; Schmittel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16003; (e) Elamparuthi, E.; Linker, T.

Org. Lett. **2008**, *10*, 1361; (f) Elamparuthi, E.; Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1853.
[11] (a) Yin, J.; Spindler, J.; Linker, T. *Chem. Commun. (Camb)*. **2007**,

26, 2712; (b) Yin, J.; Sommermann, T.; Linker, T. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10152; (c) Yin, J.; Linker, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2351.

(Cheng, B.; Fan, Y.)