

## 超急免疫排斥反应抑制相关寡糖二聚物的合成研究

卢忆颖 苏 斌 李 庆 李 辉 蔡孟深 李中军\*

(北京大学药学院化学生物学系 天然药物与仿生药物国家重点实验室 北京 100083)

**摘要** 首次报道了 3,6-二氧代辛基-1,8-二-*O*-(4-*O*-(3-*O*-*D*-吡喃半乳糖基)-*D*-吡喃半乳糖基)-2-脱氧-2-乙酰氨基-*D*-吡喃葡萄糖苷(1)的合成. 运用三氯乙酰亚胺酯法,通过控制反应条件,成功地实现了选择性、高收率地合成三糖 PEG 二聚物或其单苷化合物,并对成苷条件进行了深入的研究.

**关键词** 超急免疫排斥反应,二聚物,合成,三氯乙酰亚胺酯法

## Synthesis of a Divalent *O*-glycoside of Related Trisaccharide Epitope Involved in the Hyperacute Rejection of Xenotransplantation

LU, Yi-Pin SU, Bin LI, Qing LI, Hui CAI, Meng-Shen LI, Zhong-Jun\*

(Department of Chemical Biology, School of Pharmaceutical Sciences, National Research Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing 100083)

**Abstract** 3,6-Dioxa-octylene 1,8-di-*O*-(4-*O*-(3-*O*-*D*-galactopyranosyl)-*D*-galactopyranosyl)-2-deoxy-2-acetamino-*D*-glucopyranoside (1), useful in the research of hyperacute rejection of xenotransplantation, was synthesized for the first time. Trichloroacetimidate method was successfully applied to obtain the trisaccharide PEG dimer or PEG glycoside respectively under different glycosylation conditions.

**Key words** hyperacute rejection, divalent *O*-glycoside, synthesis, trichloroacetimidate method

器官移植是临床治疗主要器官功能性衰竭的重要手段之一.但是,人供体器官的不足极大地限制了这一技术在临床中的应用.因此,异种移植,即利用动物器官和组织代替人体脏器进行移植,已成为目前研究的热点.综合考虑伦理学、器官大小、病毒学等各方面的因素后,猪被认为是目前最适合的提供异种移植器官的动物种属<sup>[1,2]</sup>.然而,当猪的器官移植到一个未经处理的人体时,该器官在数分钟至数小时内就被破坏,从而导致移植的失败.引起这一破坏的过程称为超急免疫排斥反应(HAR).研究发现,HAR反应是由人体循环系统内的天然抗体 anti- Gal 特异性地识别非灵长目动物器官细胞上表达的 Gal 1-3Gal-R 片段引起<sup>[3,4]</sup>.

生物学研究显示,合成抗原可作为免疫吸附物质从受体的循环系统中除去 anti- Gal,或作为可溶

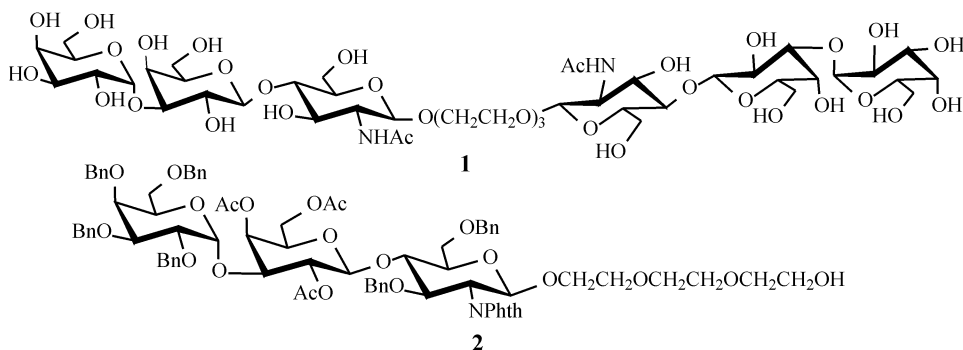
性物质抑制 anti- Gal 与细胞表面 Gal 1-3Gal-片段的结合,从而抑制 HAR 反应.目前研究认为, Gal 1-3Gal 1-4GlcNAc 1-3Gal 1-4Glc 1-为超急免疫排斥反应中糖抗原上的寡糖片段<sup>[5,6]</sup>.其中 Gal 1-3Gal 末端起特异性识别作用.目前合成抗原的研究主要围绕该五糖及其末端糖片段进行<sup>[7]</sup>.然而,考虑到大多数糖与蛋白之间的作用是相当弱的,而多价效应是增强糖与蛋白之间结合作用的有效手段.因此,我们设计并合成了以 PEG( $n=3$ )分子作为连接臂的二价寡糖聚合物 1 及 Gal (1-3)Gal (1-4)GlcNAc 三糖片段的 PEG( $n=3$ )单臂糖苷 2.该单臂糖苷可通过连接臂上裸露的羟基与其它具有 HAR 抑制活性的寡糖片段偶联,合成不对称的 PEG 臂糖苷.

设计合成的目标化合物结构如下:

\* E-mail: zjli@mail.bjmu.edu.cn

Received July 13, 2001; accepted November 17, 2001.

国家自然科学基金(No. 39730480)及科技部“九五攀登”预选题资助项目.

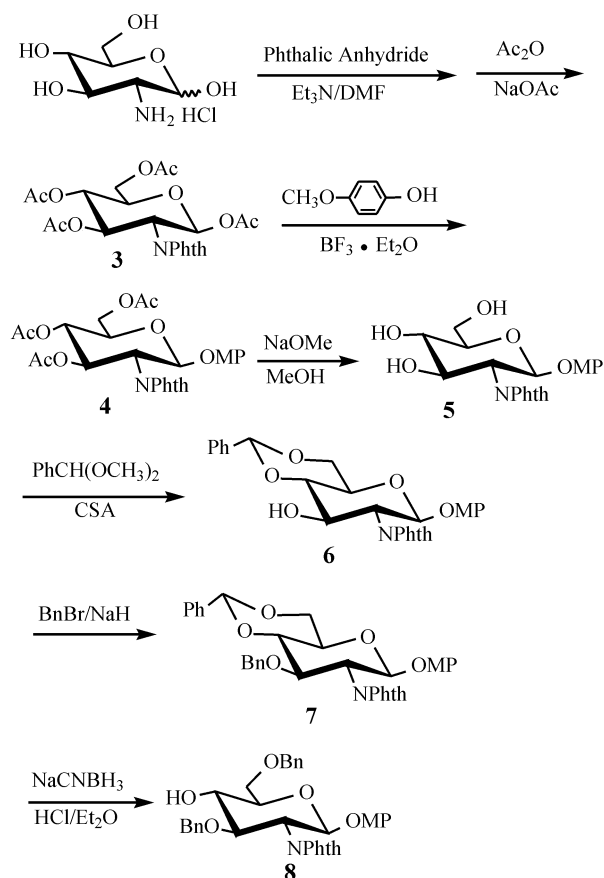


## 1 结果与讨论

根据目标寡糖的结构特点,采用了片段合成法,即分别合成二糖 Gal (1-3) Gal 供体 **9** 及氨基葡萄糖受体 **8**,两者偶联得到三糖化合物 **10**,再经过脱除端基保护基、活化、糖基化反应,选择性地分别合成保护的 Gal (1-3) Gal (1-4) GlcNH 单苷化合物 **2** 及 PEG 二聚物 **13**. 化合物 **13** 经过脱除邻苯二甲酰基、氨基乙酰化、脱除 *o*-乙酰基、氢化脱苄后,便得到了目标化合物 **1**.

参照文献[8],将盐酸氨基葡萄糖进行邻苯二甲酰化和乙酰化得到化合物 **3**,**3** 与对甲氧基苯酚作用得到对甲氧基苯苷 **4**. 文献[9]以 TMSOTf 为催化剂,我们选用较温和的  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,同样得到了  $\beta$ -构型产物,反应收率提高至 91.4%. 化合物 **4** 在甲醇钠/甲醇的作用下脱去三个乙酰基,几乎定量地得到化合物 **5**.

化合物 **5** 于无水 DMF 中,在樟脑磺酸的催化下,与  $\beta$ -二甲氧基苯甲醛反应,区域选择性的生成 4,6-*o*-亚苄基保护的化合物 **6**. 实验中发现该反应与体系的 pH 值有密切关系,可通过控制体系的 pH 值而非催化剂量使反应进行完全. 当 pH 值大于 3.0 时,即使酸与化合物 **5** 的比例达到 1:1 以上,反应几乎不进行;pH 值小于 3.0 时,反应向右,并且反应速度随 pH 降低明显加快. 因此,该酸催化的缩醛反应实际上是由体系的 pH 值控制,而不能单纯地通过催化剂的用量来控制反应. 化合物 **6** 的 3-位羟基苄基化通过改进文献[6]条件进行,45℃ 下往化合物 **6** 的 DMF 溶液中加入氢化钠和溴苄,搅拌 1 h 后再加入第二部分的氢化钠;继续搅拌两小时, TLC 显示反应即已完全. 化合物 **7** 在  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  和  $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$  作用下选择性的亚苄基开环,得到 4-羟基-6-*o*-苄基化合物 **8**.



以 TMSOTf 为催化剂,二氯甲烷为溶剂,三氯乙酰亚胺酯 **9**<sup>[10]</sup>与 **8** 进行糖基偶联,高收率、高立体选择性的得到  $\beta$ -构型的化合物 **10**,收率为 84.8%.  $^1\text{H}$  NMR 图谱显示相应端基氢的偶合常数  $J_{1,2-\text{H}}$  为 8.1 Hz,碳谱中相应端基碳的化学位移值为 100.6,证实了新形成糖苷键的  $\beta$ -构型.

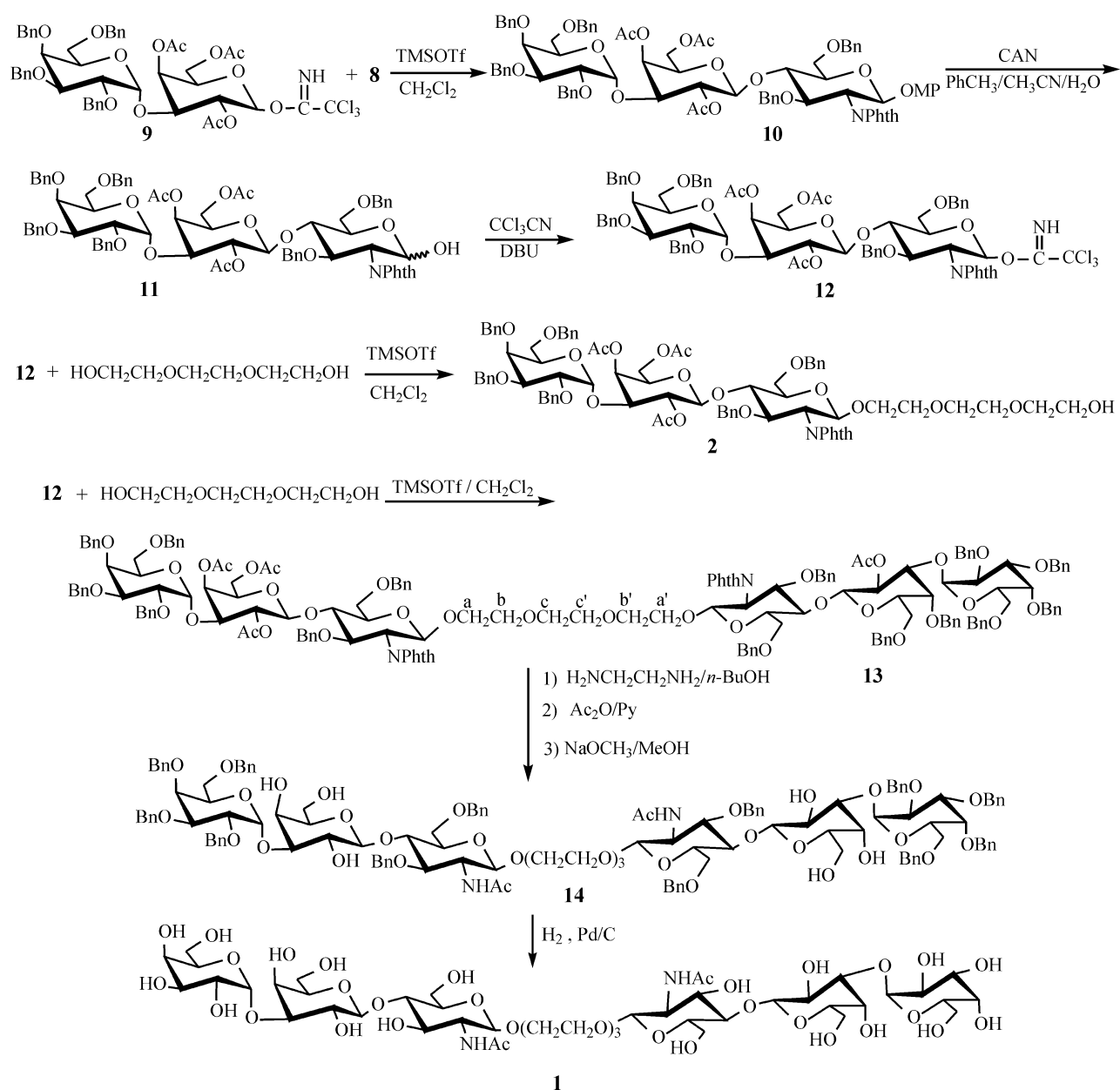
**10** 在乙腈/甲苯/水的混合溶剂中,在 CAN 的作用下,室温反应脱去端基的对甲氧基,得到化合物 **11**. **11** 在 DBU 的作用下,与  $\text{CCl}_3\text{CN}$  作用生成三氯乙酰亚胺酯 **12**. 控制反应条件,使三氯乙酰亚胺酯 **12** 与不同比例的聚乙二醇分别反应,可得到聚乙二醇单苷 **2** 或聚乙二醇二聚物 **13**. 当化合物 **12** 与 **9** eq

(与 **12** 的摩尔数相比) 的聚乙二醇作用, 以 TMSOTf 为催化剂, 得到的主要产物是  $\alpha$ -构型的聚乙二醇单苷 **2**, 反应收率为 81%. 当 **12** 相对于 PEG 的摩尔比为 2 左右时, 得到的主要产物则为  $\beta$ -构型的聚乙二醇二聚物 **13**. 如 **12** 与聚乙二醇的摩尔比为 2:30:1 时, 以 TMSOTf 为催化剂, 冰水浴下反应, 得到二聚物 **13**, 反应收率达 85.2%. **13** 的 TOF-MS 数据为  $[M+Na]^+ : 2732.4$ ;  $[M+K]^+ : 2747.9$ . 而  $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 图谱却只显示了一个母体三糖和三个聚乙二醇的  $CH_2$  的信号, 其中  $J_{1,2-H} = 8.5$  Hz,  $\tau-C = 98.3$ . DEPT-135 谱进一步显示只有 12 个  $CH_2$  基团的特征倒置吸收峰 (6 个  $PhCH_2$  峰, 3 个  $OCH_2CH_2O$  峰,

3 个糖环 6 位  $CH_2$ ). 运用高分辨 1D-NMR 和 2D-NMR 进行信号归属时发现, 聚乙二醇臂上  $CH_2^C$  的两个 H 在  $^1H$  NMR 图谱上以一个 2H 的单峰形式出现. 说明在溶液中  $CH_2^C$  和  $CH_2^C$  上四个 H 的化学环境完全等同. 上述波谱数据都显示化合物 **13** 具有高度的空间立体结构对称性.

采用碱性温和的乙二胺脱去 **13** 中的邻苯二甲酰亚胺基, 然后直接加入醋酐和吡啶进行乙酰化. 产物不经纯化, 在甲醇钠/甲醇的作用下脱去乙酰基, 得到化合物 **14**, 三步反应的收率 84%.

化合物 **14** 经催化氢化, 脱去苄基, 得到目标二聚物 **1**. 二聚物 **1** 的体外生物活性实验正在进行中.



## 2 实验部分

### 2.1 仪器与试剂

熔点用 X<sub>4</sub> 型微量熔点仪测定,温度计未经校正.旋光用 Optical Activity AA-10R 型仪测定.元素分析用 Pekin-Elmer 240C 型仪测定.<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR 用 Varian VRX-300 或 Bruker ARX-400 型仪记录,溶剂为 CDCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OD 及 D<sub>2</sub>O,内标为 TMS.质谱用 ZAB-HS 及 LDF-1700 型仪测定.层析硅胶用青岛海洋化工厂生产的硅胶 GF<sub>254</sub>和硅胶 H.反应监测用未经活化的硅胶 GF<sub>254</sub>软板,以 5% 硫酸乙醇溶液喷雾,加热烘烤显色或 0.5% 羧甲基纤维素钠水溶液加硅胶 GF<sub>254</sub>铺制硬板,5% 磷钼酸/乙醇溶液喷雾加热显色.所用试剂未经注明均为分析纯试剂.

### 2.2 1,3,4,6-四-O-乙酰基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚氨基-β-D-吡喃葡萄糖(3)

参照文献[5]进行.粗品用加压柱分离[V(甲苯) V(丙酮) = 20 : 1],得化合物 3,固体 9.20 g.无水乙醇重结晶,得白色针状结晶,m. p. 76 ~ 78 (文献[8] m. p. 74 ~ 75).

### 2.3 2,3,4-三-O-乙酰基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚氨基-β-D-吡喃葡萄糖对甲氧苯苷(4)

化合物 3 (9.54 g, 0.02 mol) 溶于 80 mL 无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中,加入对甲氧苯酚 (6.20 g, 0.05 mol),于冰水浴下滴加 5.07 mL BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O,搅拌反应,自然升至室温,共反应 8 h.加入 300 mL EtOAc 稀释反应液,以 120 mL H<sub>2</sub>O,饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (120 mL × 2), 120 mL 饱和食盐水依次洗涤,无水硫酸钠干燥.过滤,滤液减压浓缩.粗品用减压柱分离[V(石油醚) V(乙酸乙酯) = 4 : 1 ~ 3 : 1],得化合物 4,类白色固体 9.85 g,收率 91.4%. m. p. 147 ~ 148 (文献[9] m. p. 148 ~ 149).

### 2.4 2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚氨基-β-D-吡喃葡萄糖对甲氧基苯苷(5)

将化合物 4 (9.00 g, 0.0166 mol) 溶于 60 mL 无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 240 mL 无水 MeOH 的混合溶剂中,加入 0.80 g 无水乙醇钠 (pH = 10). 室温搅拌 1 h,然后加入阳离子交换树脂中和.将反应液过滤,滤液减压浓缩,得化合物 5,类白色固体 6.90 g,产品直接用于下一步反应.

### 2.5 4,6-O-亚苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚胺基-β-D-吡喃葡萄糖对甲氧基苯苷(6)

化合物 5 (3.00 g, 0.0072 mol) 溶于 20 mL 无水

DMF 中,加入 1.7 mL 4,4'-二甲氧基苯甲醛,加入 CSA 调 pH 值至 2.0 ~ 2.5,反应液于 50 °C 搅拌 12 h 后,加入三乙胺调 pH 值为 7.0.用 40 mL EtOAc 稀释反应液,以 20 mL 水洗涤,分出有机层,水层用 25 mL EtOAc 反提.合并有机层,依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、饱和 NaCl 水溶液洗涤,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥.过滤,滤液减压浓缩.得到的糖浆用甲醇重结晶,得化合物 6,白色固体 2.76 g,收率 75.8%, m. p. 128 ~ 129 (文献[10] m. p. 128 ~ 129); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 9.64° (c 1.66, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.84 (dd, J = 3.3 Hz, 5.4 Hz, 2H, Ar-H in Phth), 7.72 (dd, J = 3.3 Hz, 5.4 Hz, 2H, Ar-H in Phth), 7.52 ~ 7.26 (m, 5H, Ar-H in PhCH), 6.86 ~ 6.82 (m, 2H, Ar-H in ArOCH<sub>3</sub>), 6.76 ~ 6.72 (m, 2H, Ar-H in ArOCH<sub>3</sub>), 5.80 (d, J<sub>1,2</sub> = 8.4 Hz, 1H, 1-H), 5.59 (s, 1H, PhCH), 4.78 ~ 4.62 (m, 1H, 3-H), 4.50 (dd, J<sub>1,2</sub> = 8.7 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.2 Hz, 1H, 2-H), 4.40 (dd, J<sub>6a,5</sub> = 3.9 Hz, J<sub>6a,6b</sub> = 10.5 Hz, 1H, 6a-H), 3.95 ~ 3.71 (m, 1H, 6b-H), 3.69 ~ 3.74 (m, 5H, OCH<sub>3</sub>, 4-H, 5-H), 2.73 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 168.1 (2C, OCHCO), 115.6 ~ 114.5 (18C, Ar-C), 102.0 (PhCH), 98.1 (1-C), 82.0 (4-C), 68.6 (2C, 3-C, 6-C), 66.3 (5-C), 56.5 & 55.6 (2C, OCH<sub>3</sub>, 2-C); TOF-MS: [M + Na]<sup>+</sup> 526.1, [M + K]<sup>+</sup> 541.9.

### 2.6 3-O-苄基-4,6-O-亚苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚胺基-β-D-吡喃葡萄糖对甲氧基苯苷(7)

化合物 6 (0.700 g, 1.39 mmol), 溶于 4 mL 无水 DMF 中,室温搅拌下分批加入 60% NaH (0.07 g, 1.75 mmol),待气泡不再产生后升温至 40 °C,加入 BnBr (0.25 mL, 2.09 mmol). 保持 40 °C 搅拌 1 h 后加入第二批 60% NaH (0.05 g, 1.25 mmol). 40 °C 继续搅拌 30 min.加入醋酸中和反应液,再加入 20 mL 甲苯和 10 mL 水,垫硅藻土抽滤.分出甲苯层,水层用 2 × 10 mL 甲苯反提,合并有机层,用 15 mL 水洗涤.有机层用无水硫酸钠干燥.过滤,滤液减压浓缩.粗品用加压柱分离[V(石油醚) V(乙酸乙酯) = 4 : 1],得化合物 7,白色泡沫状固体,0.51 g,收率 61.8%, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 89.3° (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.70 ~ 6.69 (m, 18H, Ar-H), 5.74 (d, J<sub>1,2</sub> = 8.1 Hz, 1H, 1-H), 5.65 (s, 1H, PhCH), 4.82 (d, J = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.80 ~ 4.39 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>, 3-H, 2-H, 6a-H), 3.92 ~ 3.70 (m, 6H, OCH<sub>3</sub>, 4-H, 5-H, 6b-H); TOF-MS: [M + Na]<sup>+</sup> 615.4, [M + K]<sup>+</sup> 631.0; Anal. calcd for C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>: C 70.82, H 5.26, N 2.36; found C 70.90, H 5.17, N 2.20.

### 2.7 3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚胺基-D-吡喃葡萄糖对甲氧基苄苷(8)

将化合物 7 (0.62 g, 1.05 mmol), NaCNBH<sub>3</sub> (0.77 g, 11.30 mmol) 和 1.20 g 4A MS 置于烧瓶中, 加入 17 mL 无水 THF, 室温下搅拌 30 min. 往反应液中滴加 HCl/Et<sub>2</sub>O 溶液至无气泡产生, 室温继续搅拌 30 min, TLC 显示转化完全. 用 45 mL EtOAc 稀释反应液, 垫硅藻土抽滤. 滤液用 20 mL 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、20 mL 饱和 NaCl 水溶液依次洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层. 过滤, 滤液减压浓缩. 粗品用减压柱分离 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 3.6 : 1], 得化合物 8, 白色泡沫状固体, 0.55 g, 收率 88.4%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 62.7° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.85 ~ 7.67 (m, 4H, Ar-H in Phth), 7.34 ~ 6.93 (m, 10H, Ar-H in Bn), 6.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Ar-H in C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 6.68 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Ar-H in C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>), 5.66 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 8.1 Hz, 1H, 1-H), 4.78 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.64 ~ 4.54 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>), 4.45 ~ 4.28 (m, 2H, 2-H, 3-H), 3.92 ~ 3.68 (m, 7H, OCH<sub>3</sub>, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 167.8 (2C, OCNCO), 155.3 ~ 114.3 (24C, Ar-C), 97.6 (1-C), 78.7 (4-C), 74.3 (PhCH<sub>2</sub>), 74.0 (PhCH<sub>2</sub>), 73.7 (2C, 3-C, 6-C), 70.4 (5-C), 55.5 & 55.3 (2C, OCH<sub>3</sub>, 2-C); TOF-MS: [*M* + Na]<sup>+</sup> 617.6, [*M* + K]<sup>+</sup> 633.2; Anal. calcd for C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>: C 70.58, H 5.58, N 2.35; found C 70.60, H 5.27, N 2.27.

### 2.8 4-O-[2,4,6-三-O-乙酰基-3-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚胺基-D-吡喃葡萄糖对甲氧基苄苷(10)

将 2,4,6-三-O-乙酰基-3-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖三氯乙酰亚胺酯(9)<sup>[10]</sup> (1.21 g, 1.24 mmol), 3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚胺基-D-吡喃葡萄糖对甲氧基苄苷(8) (0.64 g, 1.07 mmol) 及 1.80 g 4A MS 置于 100 mL 的茄型瓶中, 加入 40 mL 无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室温搅拌 30 min. 冰盐浴下往反应液中滴加 8.94 mL 0.03 mol L<sup>-1</sup> 的 TMSOTf, 搅拌 20 min. 再加入适量的固体 NaHCO<sub>3</sub> 中和反应液, 垫少量硅藻土过滤. 滤液减压浓缩, 得到的粗品用加压柱分离 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 2 : 1], 得化合物 10, 白色泡沫状固体 1.28 g, 收率 84.8%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 70.8° (*c* 1.13, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.58 ~ 7.80 (m, 4H, Ar-H in Phth), 7.37 ~ 6.66 (m, 34H, Ar-H), 5.60 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 8.1 Hz, 1H, 1-H), 5.37 (d, *J*<sub>3,4</sub> = 3.0 Hz, 1H, 4-H),

5.18 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 8.1 Hz, *J*<sub>2,3</sub> = 10.2 Hz, 1H, 2-H), 5.01 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.3 Hz, 1H, 1-H), 4.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.84 ~ 4.62 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 ~ 4.28 (m, 8H, PhCH<sub>2</sub>, 1-H, 3-H, 2-H), 4.10 ~ 3.48 (m, 19H, 糖环 H, OCH<sub>3</sub>), 2.04, 1.95 & 1.76 (3s, 3 × 3H, 3 × CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 170.2 ~ 160.8 (5C, 5 × CH<sub>3</sub>CO), 155.4 ~ 114.4 (48C, Ar-C), 100.6 (1-C), 97.6 (1-C), 95.5 (1-C), 78.6 (3-C), 77.9 (4-C), 76.7 (3-C), 75.8 (2-C), 75.4 (4-C), 75.2 (5-C), 74.8, 74.5, 73.6, 73.5, 73.4 & 73.2 (7C, PhCH<sub>2</sub>, 3-C), 71.1 (2-C), 71.0 (5-C), 70.0 (6-C), 68.6 (5-C), 67.8 (6-C), 65.4 (4-C), 61.4 (6-C), 55.6 & 55.5 (2C, OCH<sub>3</sub>, 2-C), 20.8, 20.7 和 20.3 (3C, 3 × CH<sub>3</sub>CO); TOF-MS: [*M* + Na]<sup>+</sup> 1427.7, [*M* + K]<sup>+</sup> 1443.5; Anal. calcd for C<sub>81</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>21</sub>: C 69.18, H 5.91, N 0.99; found C 69.60, H 6.17, N 0.70.

### 2.9 4-O-[2,4,6-三-O-乙酰基-3-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚胺基-D-吡喃葡萄糖(11)

将化合物 10 (0.50 g, 0.356 mmol) 溶于 9 mL 乙腈、1.5 mL 甲苯及 2 mL 水配制成的混合溶剂中, 室温下分批加入 CAN (0.75 g, 1.37 mmol), 搅拌 1.5 h. 然后加入 60 mL EtOAc 稀释反应液, 用 15 mL 水、20 mL 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、20 mL 饱和 NaCl 水溶液依次洗涤有机层. 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层. 过滤, 滤液减压浓缩. 粗品用加压柱分离 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 6 : 5], 得化合物 11, 浅黄色泡沫状固体 0.40 g, 收率 85.5%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 72.0° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.82 ~ 7.50 (m, 4H, Ar-H in Phth), 7.36 ~ 6.84 (m, 30H, Ar-H), 5.35 ~ 5.29 (m, 2H, 4-H, 1-H), 5.15 (dd, *J*<sub>1,2</sub> = 8.1 Hz, *J*<sub>2,3</sub> = 9.8 Hz, 1H, 2-H), 4.99 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.4 Hz, 1H, 1-H), 4.94 ~ 4.62 (m, 7H, PhCH<sub>2</sub>), 4.52 ~ 4.37 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>, 1-H), 4.40 ~ 4.22 (m, 1H, 3-H), 4.12 ~ 3.96 (m, 3H, 4-H, 2-H, 2-H), 3.92 ~ 3.79 (m, 5H, 3-H, 6a-H, 6b-H, 5-H, 4-H), 3.78 ~ 3.60 (m, 3H, 6a-H, 6b-H, 3-H), 3.59 ~ 3.39 (m, 4H, 5-H, 5-H, 6a-H, 6b-H), 3.32 ~ 2.50 (s, 1H, OH), 2.03 ~ 2.02 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.95 ~ 1.93 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.74 ~ 1.72 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 170.4, 170.2, 169.0 & 160.8 (5C, C=O), 138.6 ~ 123.3 (42C, Ar-C), 100.4 (1-C), 100.2 (1-C), 95.4 (1-C), 92.9 (1-C), 78.5 (3-C), 77.7 (4-C), 76.3 (3-C), 75.7 (2-C), 75.2 (4-

C), 74.8, 74.3, 73.6, 73.5, 73.4 & 73.2 (8C, PhCH<sub>2</sub>, 5-C, 3-C), 71.0 (2-C), 70.9 (5-C), 69.9 (5-C), 68.5 (6-C), 67.8 (6-C), 65.3 (4-C), 61.3 (6-C), 57.4 (2-C), 20.9, 20.7 & 20.4 (3C, 3 × CH<sub>3</sub>CO); TOF-MS: [M + Na]<sup>+</sup> 1320.8, [M + K]<sup>+</sup> 1335.9; Anal. calcd for C<sub>74</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>20</sub>: C 68.35, H 5.97, N 1.08; found C 68.60, H 6.17, N 1.07.

**2.10 4-O-[2,4,6-三-O-乙酰基-3-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚氨基-D-吡喃葡萄糖三氯乙酰胺(12)**

将4-O-[2,4,6-三-O-乙酰基-3-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚氨基-D-吡喃葡萄糖(11) (0.10 g, 0.077 mmol) 溶于1.5 mL 无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,冰浴下加入三氯乙腈(0.15 mL, 1.49 mmol)和DBU(0.005 mL, 0.033 mmol),搅拌1 h.反应液减压浓缩,粗品用减压柱分离[V(石油醚) V(乙酸乙酯) = 2.6 1 + 1% Et<sub>3</sub>N],得化合物12,白色泡沫状固体0.10 g,收率90.1%.

**2.11 1-O-(8-羟基-3,6-二氧代辛基)-4-O-[2,4,6-三-O-乙酰基-3-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚氨基-D-吡喃葡萄糖苷(2)**

将化合物12(0.10 g, 0.069 mmol),三缩聚乙二醇(0.09 mL, 0.671 mmol)及0.10 g 4A MS于2 mL 无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,室温下搅拌1.5 h.然后于冰浴下滴加0.57 mL 0.03 mol L<sup>-1</sup> TMSOTf的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液,搅拌0.5 h.将反应液垫少量硅藻土抽滤,滤液减压浓缩.粗品用加压柱分离[V(石油醚) V(丙酮) = 1.2 1],得化合物2,白色泡沫状固体0.07 g,收率70.7%, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 53.3° (c 0.90, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 ~ 7.67 (m, 4H, Ar-H in Phth), 7.36 ~ 6.84 (m, 34H, Ar-H), 5.35 (d, J<sub>3,4</sub> = 3.2 Hz, 1H, 4-H), 5.18 ~ 5.13 (m, 2H, 2-H, 1-H), 5.00 (d, J<sub>1,2</sub> = 3.4 Hz, 1H, 1-H), 4.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.83 ~ 4.65 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 4.52 ~ 4.40 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>, 1-H), 4.24 (dd, J<sub>3,4</sub> = 8.5 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.7 Hz, 1H, 3-H), 4.12 (dd, J<sub>1,2</sub> = 8.5 Hz, 1H, 2-H), 4.13 ~ 4.09 (m, 2H, 4-H, 2-H), 3.92 ~ 3.76 (m, 8H, 3-H, 6a-H, 6b-H, 5-H, 4-H, 6-H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.68 ~ 3.31 (m, 16H, 3-H, 5-H, 5-H, 6-H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.03, 1.95 和 1.71 (3s, 3 × 3H, 3 × CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 170.4 ~ 169.0 (5C, 5 × CH<sub>3</sub>CO), 138.7 ~ 127.0 (42C, Ar-C), 100.5 (1-C), 98.2 (1-C), 95.4 (1-C), 78.5 (3-C),

77.8 (4-C), 76.6 (3-C), 75.7 (2-C), 75.3 (4-C), 74.9 (5-C), 74.8, 74.4, 73.6, 73.5, 73.4 和 73.2 (7C, PhCH<sub>2</sub>, 3-C), 71.1 (2-C), 70.9 (5-C), 70.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 70.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 70.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.9 (5-C), 68.6 (6-C), 68.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 67.8 (6-C), 65.3 (4-C), 61.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 61.4 (6-C), 55.6 (2-C), 20.9, 20.8 和 20.4 (3C, 3 × CH<sub>3</sub>CO); TOF-MS: [M + Na]<sup>+</sup> 1452.3, [M + K]<sup>+</sup> 1468.2; Anal. calcd for C<sub>80</sub>H<sub>89</sub>NO<sub>23</sub>: C 67.08, H 6.22, N 0.98; found C 66.81, H 6.20, N 0.76.

**2.12 3,6-二氧代辛基-1,8-二-O-[4-O-[2,4,6-三-O-乙酰基-3-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-邻苯二甲酰亚氨基-D-吡喃葡萄糖苷](13)**

将化合物12(0.22 g, 0.152 mmol),5%三缩聚乙二醇的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(0.18 mL, 0.067 mmol)及0.20 g 4A MS于5 mL 无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,室温下搅拌1 h.然后冰浴下滴加1.2 mL 0.03 mol L<sup>-1</sup> TMSOTf的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液,搅拌2 h.反应液垫少量硅藻土抽滤,滤液减压浓缩.粗品用加压柱分离[V(石油醚) V(丙酮) = 1.8 1],得化合物13,白色泡沫状固体0.16 g,收率85.2%, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 50.5° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.58 ~ 7.72 (m, 4H, Ar-H in Phth), 7.36 ~ 6.83 (m, 30H, Ar-H), 5.35 (d, J<sub>3,4</sub> = 3.3 Hz, 1H, 4-H), 5.16 (dd, J<sub>1,2</sub> = 8.1 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.2 Hz, 1H, 2-H), 5.06 (d, J<sub>1,2</sub> = 8.5 Hz, 1H, 1-H), 5.00 (d, J<sub>1,2</sub> = 3.4 Hz, 1H, 1-H), 4.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.83 ~ 4.65 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>), 4.52 ~ 4.39 (m, 6H, PhCH<sub>2</sub>, 1-H), 4.24 (dd, J<sub>3,4</sub> = 8.5 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.7 Hz, 1H, 3-H), 4.10 (dd, J<sub>1,2</sub> = 8.5 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.7 Hz, 1H, 2-H), 4.02 ~ 3.97 (m, 2H, 4-H, 2-H), 3.78 ~ 3.92 (m, 5H, 3-H, 6a-H, 6b-H, 5-H, 4-H), 3.77 ~ 3.74 (m, 3H, 6a-H, 6b-H, 1H in OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.66 (dd, J<sub>3,4</sub> = 3.4 Hz, J<sub>2,3</sub> = 10.1 Hz, 1H, 3-H), 3.56 ~ 3.41 (m, 5H, 5-H, 5-H, 1H in OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 6a-H, 6b-H), 3.23 ~ 3.28 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.16 ~ 3.20 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.90 (s, 2H, 2H in OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.03, 1.95 和 1.74 (3s, 3 × 3H, 3 × CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 170.4 ~ 169.0 (5C, 5 × CH<sub>3</sub>CO), 138.7 ~ 127.0 (42C, Ar-C), 100.5 (1-C), 98.3 (1-C), 95.4 (1-C), 78.6 (3-C), 77.8 (4-C), 76.6 (3-C), 75.7 (2-C), 75.3 (4-C), 74.9 (5-C), 74.8, 74.4, 73.6, 73.5, 73.4 和 73.2 (7C, 6 × PhCH<sub>2</sub>, 3-C), 71.1 (2-C), 70.8 (5-C), 70.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.9 (5-C), 69.7 (OCH<sub>2</sub>-

CH<sub>2</sub>O), 68.6 (6-C), 68.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 67.8 (6-C), 65.3 (4-C), 61.3 (6-C), 55.6 (2-C), 20.9, 20.8 和 20.4 (3C, 3 × CH<sub>3</sub>CO); TOF-MS: [M + Na]<sup>+</sup> 2732.4, [M + K]<sup>+</sup> 2747.90; Anal. calcd for C<sub>154</sub>H<sub>164</sub>N<sub>2</sub>O<sub>42</sub>: C 68.14, H 6.05, N 1.03; found C 68.28, H 6.25, N 0.80.

**2.13 3,6-二-氧代辛基-1,8-二-O-[4-O-(2,3,4,6-四-O-苄基-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-3,6-二-O-苄基-2-脱氧-2-乙酰氨基-D-吡喃葡萄糖苷}(14)**

将化合物 13 (0.12 g, 0.044 mmol) 溶于 20 mL 正丁醇中, 加入 2 mL 乙二胺, 反应液于 90 °C 左右搅拌 10 h. 反应液减压浓缩至干, 残余物中加入甲苯 (2 × 5 mL) 减压蒸干. 得到的糖浆中加入 2.4 mL 吡啶和 2.4 mL 醋酐, 室温下搅拌过夜. 反应液减压浓缩至干, 并加入甲苯 (2 × 5 mL) 减压蒸干. 将得到的糖浆溶于 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 3 mL CH<sub>3</sub>OH 的混合溶剂中, 加入无水甲醇钠调溶液 pH 值在 12.0 以上, 室温搅拌过夜. 然后加入阳离子交换树脂中和反应液, 室温搅拌. 过滤, 滤液减压浓缩. 粗品用加压柱分离 [V(二氯甲烷) V(甲醇) = 25 : 1], 得化合物 14, 白色泡沫状固体 0.084 g, 收率 84.8%, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 57.1° (c 0.91, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.33 ~ 7.10 (m, 30H, Ar-H), 4.91 ~ 4.13 (m, 15H), 4.17 ~ 4.37 (m, 25H), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 170.6 (1C, CH<sub>3</sub>CO), 138.7 ~ 137.7 (6C, Ar-C), 129.0 ~ 127.1 (30C, Ar-C), 102.3 和 101.2 (2C, 1-C, 1-C), 95.7 (1-C), 79.6, 79.4, 75.8, 75.2, 74.7, 74.6, 74.5, 74.3, 74.0, 73.3 & 72.2 (16C, 3-, 4-, 5-C, 2-, 3-, 5-C, 2-, 3-, 4-, 5-C, 6C in PhCH<sub>2</sub>), 71.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.8 & 68.3 (4C, 2C in OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 6-C, 6-C), 66.3 (4-C), 62.9 (6-C), 56.0 (2-C), 22.9 (CH<sub>3</sub>CO); TOF-MS: [M + Na]<sup>+</sup> 2307.5, [M + K]<sup>+</sup> 2322.2, [M + Na + K]<sup>+</sup> 2345.2; Anal. calcd for C<sub>130</sub>H<sub>152</sub>N<sub>2</sub>O<sub>34</sub>: C 68.29, H 6.70, N 1.23; found C 68.56, H 6.77, N 1.27.

**2.14 3,6-二-氧代辛基-1,8-二-O-[4-O-(3-O-D-吡喃半乳糖基)-D-吡喃半乳糖基]-2-脱氧-2-乙酰氨基-D-吡喃葡萄糖苷}(1)**

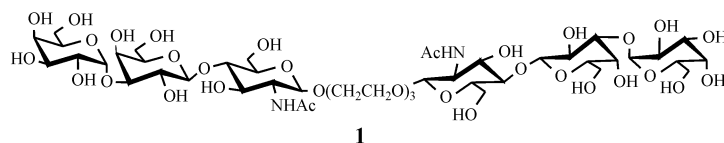
将化合物 14 (0.07 g, 0.031 mmol) 溶于 5 mL 的甲醇中, 加入催化量的 Pd/C (10% Pd), 催化氢化还

原 (r. t., 0.4 MPa). 24 h 后 TLC 显示反应完全, 过滤, 用甲醇反复洗涤滤渣. 滤液浓缩得化合物 1, 白色固体 0.029 g, 收率 78.6%, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 41.0° (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.17 (d, J<sub>1,2</sub> = 3.3 Hz, 1H, 1-H), 4.59 (m, 2H, 4-H, 1-H), 4.28 ~ 4.20 (m, 2H), 4.10 ~ 3.95 (m, 4H), 3.90 ~ 3.53 (m, 19H), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 102.5 (1-C), 100.8 (1-C), 95.2 (1-C), 78.5 (3-C), 77.0 (4-C), 74.8, 74.5, 72.3, 70.6, 69.5, 69.4, 69.3, 69.1, 68.8, 68.7, 68.0, 64.6, 60.8 & 60.7 (14C, 3-, 5-, 6-C, 2-, 3-, 4-, 5-C, 2-, 4-, 5-, 6-C, 3C in OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 60.0 (6-C), 54.8 (2-C), 22.0 (CH<sub>3</sub>CO); TOF-MS: [M + Na]<sup>+</sup> 1227.5, [M + K]<sup>+</sup> 1243.2; Anal. calcd for C<sub>46</sub>H<sub>80</sub>N<sub>2</sub>O<sub>34</sub>: C 45.86, H 6.69, N 2.32; found C 45.60, H 6.57, N 2.22.

## References

- Ye, Y.; Niekrasz, M.; Kösanke, S.; Nijman, J. M.; Woff, E. D. *Transplantation* **1994**, 57, 694.
- Hammer, C.; Linke, R.; Wanger, F.; Munk, M. E.; Calich, U. L. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1998**, 116, 5.
- God, A. H.; Cooper, D. K.; Malcolm, A. J.; Fritz, H. B.; Richard, J. F. *Transplant. Proc.* **1992**, 24, 559.
- Platt, J. L.; Fischel, R. J.; Matas, A. J.; Sally, A. R.; Arthur, J. M. *Transplantation* **1991**, 52, 214.
- Neethling, F. A.; Koren, E.; Yong, Y.; Siegfried, R. E. *Transplantation* **1994**, 57, 959.
- Samuelsson, B. E.; Rydberg, L.; Breimer, M. E.; Mathew, P. A.; Sentman, C. L. *Immunol. Rev.* **1994**, 141, 151.
- (a) Zhu, T.; Boons, G.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 857.  
(b) Zhang, W.; Wang, J. Q.; Li, J.; Yu, L. B.; Wang, P. G. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 1009.  
(c) Rieben, R.; Bovin, N. V.; Korchagina, E. Y. Devek, R. A. *Glycobiology* **2000**, 10, 141.
- Dasgupta, F.; Gargegg, P. J. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 701.
- Nakano, T.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1993**, 243, 43.
- Lu, Y. P.; Li, H.; Cai, M. S.; Li, Z. J. *Carbohydr. Res.* **2001**, 334, 289.

### Synthesis of a Divalent O-glycoside of Related Trisaccharide Epitope Involved in the Hyperacute Rejection of Xenotransplantation

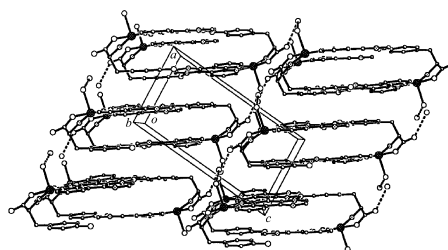


3,6-Dioxaoctylene 1,8-di-*O*-(4-*O*-(3-*O*-*D*-galactopyranosyl)-*D*-galactopyranosyl)-2-deoxy-2-acetamino-*D*-glucopyranoside (**1**), useful in the research of hyperacute rejection of xenotransplantation, was synthesized for the first time.

LU, Yr-Pin; SU, Bin; LI, Qing; LI, Hui; CAI, Meng-Shen; LI, Zhong-Jun

*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(2), 360

### Synthesis, Crystal Structure and Aromatic ring Stacking Interaction of Ternary Complex [Cu(L-tyr)(TATP)(H<sub>2</sub>O)]ClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O

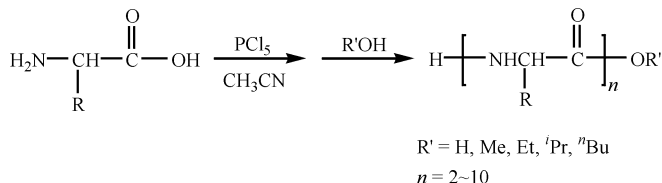


Ternary complex [Cu(L-tyr)(TATP)(H<sub>2</sub>O)]ClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O was synthesized and characterized by IR, ESR and X-ray diffraction, where there are intermolecular and intramolecular aromatic ring stacking between the TATP-ring and the phenyl-ring of L-tyr.

LE, Xue-Yi; TONG, Ming-Liang; FU, Yir-Lian; JI, Liang-Nian

*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(2), 367

### Studies on the Self-assembly of Amino Acids into Peptides Mediated by Phosphorus Pentachloride



LU, Kui; LIU, Yan; ZHOU, Ning; CHEN, Yi; FENG, Yr-Ping; GUO, Xiang-Feng; CHEN, Wei; QU, Ling-Bo; ZHAO, Yir-Fen

*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(2), 372

α-Amino acids could be phosphorylated and then assembled into oligopeptides mediated by phosphorus pentachloride. Under the same condition, γ-amino acids could not be assembled into peptides at all.

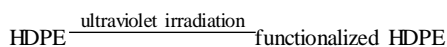
### Investigation of α-Amylase Self-assembled Films on the Negatively Charged PET by AFM

HE, Lin; LIN, Xian-Fu; CHEN, Zhi-Chun; LI, Yang-Mei; XU, Li-Heng

*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(2), 377

Driven by electrostatic attraction, positive molecules of α-amylase self-assemble on the negative PET substrate, resulting in the formation of α-amylase/PET self-assembled layer, whose topographies are investigated by AFM. The pH value of α-amylase solution and the charge density of substrate are two important factors during the processing of self-assembly.

### Effect of Environmental Temperature on Chemical Structure and Properties of Ultraviolet Irradiated HDPE



The such as oxygen-containing groups C—O, C=O and C(=O)O are introduced onto HDPE molecular chain through ultraviolet irradiation in air. Amount of the oxygen-containing groups of the irradiated HDPE and its compatibilization in HDPE/PVA blend increase with environmental temperature under ultraviolet irradiation.

WU, Shi-Shan

*Acta Chimica Sinica* **2002**, 60(2), 382