微波促进立体选择性高效合成糖基 α,β -不饱和酯类化合物

李小六* 王 玮 李 锐 张平竹 陈 华

(河北大学化学与环境科学学院 河北省化学生物学重点实验室 保定 071002)

摘要 利用微波促进糖醛与叶立德($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$)发生 Wittig 反应, 立体选择性地合成了含有 α,β -不饱和酯的糖烯类化合物, 反应效率显著提高, 使用不同的反应溶剂可实现对反应立体选择性的控制. 并通过 ^1H NMR 中双键氢的偶合常数确定了产物的构型.

关键词 α,β -不饱和酯类; 糖类衍生物; 微波促进有机合成; 立体选择性 Wittig 反应

Efficient and Stereoselective Synthesis of Carbohydrate α,β -Unsaturated Esters by Microwave Assisted Wittig Reaction

Li, Xiaoliu* Wang, Wei Li, Rui Zhang, Pingzhu Chen, Hua

(Key Laboratory of Chemical Biology of Hebei Province, School of Chemistry and Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002)

Abstract A stereoselectively controlled Wittig reaction of sugar aldehydes with $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ under microwave radiation was investigated. The reaction was carried out effectively and stereoselectively depending upon the solvents used, providing a convenient access to the glycosyl α,β -unsaturated esters. The structures and configurations of the products were determined according to the NMR spectra and the coupling constants of the olefinic protons ($\text{CH}=\text{CH}$).

Keywords α,β -unsaturated ester; carbohydrate derivatives; microwave assisted reaction; stereoselective Wittig reaction

糖烯类化合物尤其是含有 α,β -不饱和酯的糖烯类化合物, 可以经过一系列的官能团转换, 得到结构更复杂的高碳糖衍生物, 因而在化学合成领域引起广泛关注^[1-4]. 高效合成含有 α,β -不饱和酯的糖烯类化合物的关键是在糖类化合物中同时引入双键和酯基. Wittig 反应是构建碳碳双键的有效方法之一, 在构建双键的同时可以引入适当的官能团, 选用含有酯基的稳定型叶立德与含羰基的糖类化合物反应, 可得到含有 α,β -不饱和酯的糖烯化合物, 用于合成含不同官能团的结构更复杂的高碳糖衍生物.

Wittig 反应的活性和立体选择性很大程度上取决于反应所用的羰基化合物的结构及叶立德的类型, 溶剂对反应的立体选择性亦有一定的影响. 通常, 醛类化合物较酮类化合物表现出更高的立体选择性, 例如, 醛类化合物与稳定型叶立德(如 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$)在非极性溶剂中发生 Wittig 反应时, 往往表现出 *E*-式选择性^[5-16],

而在极性溶剂中则有利于 *Z*-式产物的形成^[17]. 然而, 目前对于糖醛类化合物 Wittig 反应的立体选择性研究较少, 而且反应的效率较低^[17]. 因此, 如何有效地控制糖醛类化合物 Wittig 反应的立体选择性、提高反应效率, 高选择性地得到所需要的立体异构体, 进而合成具有特定构型的高碳糖衍生物依然具有挑战性. 近年来, 微波促进有机合成作为一种新的合成方法^[18-24], 在糖类衍生物的合成中也得到了广泛应用^[21-23]. 近期研究表明, 在糖酮类化合物与稳定型叶立德的 Wittig 反应中, 利用微波促进的方法, 选择使用不同的溶剂和添加剂, 可有效控制反应的立体选择性、提高反应效率^[25]. 本文进一步研究了微波促进糖醛(**1**, **3**, **5**, **7** 和 **9**)与稳定型叶立德(**A**)的 Wittig 反应, 立体选择性地合成了含 α,β -不饱和酯的糖烯类衍生物(**2**, **4**, **6**, **8** 和 **10**), 反应效率显著提高, 反应时间由普通加热时的 24 h 缩短到 10 min, 并且利用不同的反应溶剂实现了对反应立体选择性的控制; 同时

* E-mail: lixl@hbu.edu.cn

Received January 20, 2012; revised April 5, 2012; published online April 26, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20972039, 21172051), 973 Program (No. 2010CB534913) and the Natural Science Foundations of Education Department of Hebei Province (No. ZH2011110).

国家自然科学基金(Nos. 20972039, 21172051)、973 计划前期专项(No. 2010CB534913)和河北省高等学校科学技术研究重点(No. ZH2011110)资助项目.

初步探讨了邻位基团构型对反应立体选择性的影响 (Scheme 1).

1 实验部分

1.1 仪器及药品

化合物的熔点由 SGW X-4 显微熔点测定仪测定; 比旋光由 SGW-1 数字式自动旋光仪测定; 核磁共振谱由 BRUKER AC-P400 型(400 MHz)测定, 四甲基硅烷 (TMS)为内标; 微波促进反应在 Discover S-class 微波化学合成系统(美国 CEM 公司生产)中进行, 10 mL 封口反应器.

柱层析硅胶(200~300, 300~400)及薄层层析硅胶 (TLC, GF₂₅₄)由青岛海洋化工厂生产; 所用试剂和溶剂均为国产或进口分析纯或化学纯; 无水溶剂均按照相应常规方法处理.

1.2 实验步骤

Wittig 反应所需的糖醛类化合物 **1a**, **1b**, **3**, **5**, **7** 和 **9** 按照文献方法合成^[6,27-29], 总收率分别为 51.8%, 42.1%, 58.2%, 47.6%, 50.0%和 34.8%, 其结构均由 ¹H NMR 确证. 叶立德 **A** 按照文献方法合成^[5], 产率为 81.8%.

将 139 mg (0.50 mmol)化合物 **1a**, 522 mg (1.50 mmol)叶立德 **A**, 1 mL 二甲苯(xylene)加入 10 mL 微波反应管中, 在微波辐射下, 于封管反应, 达到设定温度 200 °C 即停止反应. 反应液浓缩后经硅胶柱色谱分离 [*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=10:1], 得到化合物 **2a-E** (104 mg, 59.8%)及 **2a-Z** (62 mg, 35.6%), 总计 166 mg, 总产率 95.4%.

按照同样的方法, 将化合物 **1b**, **3**, **5**, **7**, **9** 与叶立德 (**A**)反应, 分别得到相应产物 **2b-E** 和 **2b-Z**, **4-E** 和 **4-Z**, **6-E** 和 **6-Z**, **8-E** 和 **8-Z**, 及 **10-E**, 结果列于表 1.

Scheme 1

3-*O*-苄基-5,6-二脱氧-1,2-*O*-亚丙基-*a*-*D*-呋喃木庚糖-5*Z*-烯酸乙酯(**2a-Z**): 无色浆状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 174.37$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (t, *J*=7.14 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 4.12 (q, *J*=7.10 Hz, 2H, CH₂), 4.28 (d, *J*=3.23 Hz, 1H, 3-H), 4.46 (d, *J*=12.08 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.61 (d, *J*=12.09 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.64 (d, *J*=3.82 Hz, 1H, 2-H), 5.63~5.64 (m, 1H, 4-H), 5.92 (dd, *J*=11.93, 1.6 Hz, 1H, 6-H), 6.01 (d, *J*=3.78 Hz, 1H, 1-H), 6.39 (dd, *J*=11.78, 6.69 Hz, 1H, 5-H), 7.25~7.34 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.58 (9-C), 26.80 (CH₃), 27.33 (CH₃), 60.78 (8-C), 72.57 (CH₂Ph), 78.56 (4-C), 83.50 (3-C), 84.17 (2-C), 105.54 (1-C), 112.18 (C(CH₃)₂), 121.59 (6-C), 127.90 (Ph), 128.12 (Ph), 128.24 (Ph), 128.76 (Ph), 137.85 (Ph), 145.57 (5-C), 165.90 (7-C). HRMS calcd for C₁₉H₂₄O₆ 348.1566, found 348.1568.

3-*O*-苄基-5,6-二脱氧-1,2-*O*-亚丙基-*a*-*D*-呋喃木庚糖-5*E*-烯酸乙酯(**2a-E**): 无色浆状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 174.37$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (t, *J*=7.14 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 3.97 (d, *J*=3.08 Hz, 1H, 3-H), 4.23 (q, *J*=7.10 Hz, 2H, CH₂), 4.49 (d, *J*=12.16 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.62 (d, *J*=11.28 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.64 (d, *J*=2.92 Hz, 1H, 2-H), 4.79 (s, 1H, 4-H), 5.99 (d, *J*=3.64 Hz, 1H, 1-H), 6.16 (dd, *J*=15.76, 1.44 Hz, 1H, 6-H), 6.96 (dd, *J*=15.76, 5.04 Hz, 1H, 5-H), 7.27~7.35 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.65 (9-C), 26.80 (CH₃), 27.31 (CH₃), 60.82 (8-C), 72.63 (CH₂Ph), 79.88 (4-C), 83.22 (3-C), 83.35 (2-C), 105.43 (1-C), 112.31 (C(CH₃)₂), 123.72 (6-C), 128.19 (Ph), 128.45 (Ph), 128.76 (Ph), 128.91 (Ph), 137.51 (Ph), 141.80 (5-C), 166.37 (7-C). HRMS calcd for C₁₉H₂₄O₆ 348.1566, found 348.1568.

3-*O*-苄基-5,6-二脱氧-1,2-*O*-亚丙基-*a*-*D*-呋喃木庚糖-5*Z*-烯酸甲酯(**2a-2Z**): 无色浆状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 228.27$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (d, *J*=3.26 Hz, 1H, 3-H), 4.47 (d, *J*=12.01 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J*=12.04 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.67 (d, *J*=3.76 Hz, 1H, 2-H), 5.65~5.67 (m, 1H, 4-H), 5.95 (dd, *J*=11.77, 1.52 Hz, 1H, 6-H), 6.03 (d, *J*=3.76 Hz, 1H, 1-H), 6.42 (dd, *J*=11.82, 6.62 Hz, 1H, 5-H), 7.26~7.35 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 26.84 (CH₃), 27.35 (CH₃), 51.80 (8-C), 72.59 (CH₂Ph), 78.51 (4-C), 83.52 (3-C), 84.19 (2-C), 105.56 (1-C), 112.23 (C(CH₃)₂), 121.02 (6-C), 128.13 (Ph), 128.24 (Ph), 128.76 (Ph), 128.91 (Ph), 137.85

(Ph), 146.09 (5-C), 166.30 (7-C). HRMS calcd for C₁₈H₂₂O₆ 334.1410, found 334.1412.

3-*O*-苯甲酰基-5,6-二脱氧-1,2-*O*-亚丙基-*a*-*D*-呋喃木庚糖-5*Z*-烯酸乙酯(**2b-Z**): 无色浆状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 96.58$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.25 (t, *J*=7.14 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 4.22 (q, *J*=7.08 Hz, 2H, CH₂), 4.70 (d, *J*=3.76 Hz, 1H, 2-H), 5.76 (d, *J*=2.80 Hz, 1H, 3-H), 5.89~5.90 (m, 1H, 4-H), 5.91 (d, *J*=1.28 Hz, 1H, 1-H), 6.07 (d, *J*=11.93 Hz, 1H, 6-H), 6.32 (dd, *J*=11.56, 6.56 Hz, 1H, 5-H), 7.43~7.47 (m, 2H, ArH), 7.57~7.61 (m, 1H, ArH), 7.95~8.00 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.57 (9-C), 26.79 (CH₃), 27.26 (CH₃), 61.05 (8-C), 78.81 (4-C), 79.13 (3-C), 84.23 (2-C), 105.37 (1-C), 112.77 (C(CH₃)₂), 123.01 (6-C), 128.91 (Ph), 129.77 (Ph), 130.13 (Ph), 133.85 (Ph), 139.96 (Ph), 142.92 (5-C), 165.90 (PhCO), 166.01 (7-C). HRMS calcd for C₁₉H₂₂O₇ 362.1359, found 362.1361.

3-*O*-苯甲酰基-5,6-二脱氧-1,2-*O*-亚丙基-*a*-*D*-呋喃木庚糖-5*E*-烯酸乙酯(**2b-E**): 无色浆状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 66.87$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (t, *J*=7.07 Hz, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 4.12 (q, *J*=7.05 Hz, 2H, CH₂), 4.73 (d, *J*=3.61 Hz, 1H, 2-H), 5.05 (s, 1H, 4-H), 5.51 (d, *J*=2.84 Hz, 1H, 3-H), 6.06 (d, *J*=3.57 Hz, 1H, 1-H), 6.24 (d, *J*=15.70 Hz, 1H, 6-H), 6.92 (dd, *J*=15.70, 4.67 Hz, 1H, 5-H), 7.41~7.45 (m, 2H, ArH), 7.55~7.59 (m, 1H, ArH), 7.95~7.97 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.51 (9-C), 26.60 (CH₃), 27.15 (CH₃), 60.82 (8-C), 77.99 (4-C), 78.79 (3-C), 83.88 (2-C), 105.19 (1-C), 112.83 (C(CH₃)₂), 124.44 (6-C), 128.90 (Ph), 129.51 (Ph), 130.11 (Ph), 133.94 (Ph), 140.00 (5-C), 165.59 (PhCO), 165.97 (7-C). HRMS calcd for C₁₉H₂₂O₇ 362.1359, found 362.1362.

6,7-二脱氧-1:2,3:4-*O*-二(亚丙基)-*a*-*D*-半乳辛糖-6*Z*-烯酸乙酯(**4-Z**): 无色浆状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 125.15$ (*c* 3.7, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (t, *J*=7.12 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 4.14 (q, *J*=7.10 Hz, 2H, CH₂), 4.31~4.33 (m, 1H, 5-H), 4.46 (dd, *J*=7.82, 1.80 Hz, 1H, 4-H), 4.62 (dd, *J*=7.82, 2.35 Hz, 1H, 2-H), 5.47 (d, *J*=7.22 Hz, 1H, 3-H), 5.53 (d, *J*=5.02 Hz, 1H, 1-H), 5.88 (dd, *J*=11.74, 0.97 Hz, 1H, 7-H), 6.24 (dd, *J*=11.71, 7.29 Hz, 1H, 6-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.56 (10-C), 24.75 (CH₃), 25.45 (CH₃), 26.35 (CH₃), 60.67 (9-C), 65.87 (5-C), 70.59 (4-C), 71.42 (2-C), 73.64 (3-C), 96.79 (1-C), 109.26 (C(CH₃)₂), 109.68 (C(CH₃)₂), 120.62

(7-C), 146.58 (6-C), 165.99 (8-C). HRMS calcd for $C_{16}H_{24}O_7$ 328.1515, found 328.1517.

6,7-二脱氧-1:2,3:4-*O*-二(亚丙基)-*a*-*D*-半乳辛糖-6*E*-烯酸乙酯(**4-E**): 无色浆状物; $[\alpha]_D^{25} - 103.87$ (c 3.7, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29 (t, $J=7.12$ Hz, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 4.20 (q, $J=7.10$ Hz, 2H, CH_2), 4.30 (dd, $J=7.78$, 1.96 Hz, 1H, 5-H), 4.36 (dd, $J=4.97$, 2.44 Hz, 1H, 4-H), 4.46~4.47 (m, 1H, 2-H), 4.65 (dd, $J=7.75$, 2.34 Hz, 1H, 3-H), 5.60 (d, $J=4.97$ Hz, 1H, 1-H), 6.14 (dd, $J=15.71$, 1.82 Hz, 1H, 7-H), 6.93 (dd, $J=15.70$, 4.42 Hz, 1H, 6-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.60 (10-C), 24.83 (CH_3), 25.23 (CH_3), 26.29 (CH_3), 26.45 (CH_3), 60.72 (9-C), 67.85 (5-C), 70.91 (4-C), 71.29 (2-C), 73.06 (3-C), 96.80 (1-C), 109.08 ($C(CH_3)_2$), 110.09 ($C(CH_3)_2$), 122.97 (7-C), 143.11 (6-C), 166.52 (8-C). HRMS calcd for $C_{16}H_{24}O_7$ 328.1515, found 328.1517.

6,7-二脱氧-1:2,3:4-*O*-二(亚丙基)-*a*-*D*-半乳辛糖-6*Z*-烯酸甲酯(**4-2Z**): 无色浆状物; $[\alpha]_D^{25} - 133.64$ (c 3.7, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.59 (s, 3H, CH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.34~4.36 (m, 1H, 5-H), 4.48 (dd, $J=7.84$, 2.01 Hz, 1H, 4-H), 4.65 (dd, $J=7.82$, 2.43 Hz, 1H, 2-H), 5.50 (d, $J=7.27$ Hz, 1H, 3-H), 5.56 (d, $J=5.04$ Hz, 1H, 1-H), 5.93 (dd, $J=11.73$, 1.39 Hz, 1H, 7-H), 6.28 (dd, $J=11.72$, 7.35 Hz, 1H, 6-H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.75 (CH_3), 25.46 (CH_3), 26.33 (CH_3), 26.35 (CH_3), 51.80 (9-C), 65.80 (5-C), 70.58 (4-C), 71.42 (2-C), 73.60 (3-C), 96.80 (1-C), 109.29 ($C(CH_3)_2$), 109.69 ($C(CH_3)_2$), 120.15 (7-C), 146.93 (6-C), 166.42 (8-C). HRMS calcd for $C_{15}H_{22}O_7$ 314.1359, found 314.1361.

1-*O*-苯甲酰基-5,6-二脱氧-2,3-*O*-亚丙基-*a*-*D*-呋喃来苏庚糖-5*E*-烯酸乙酯(**6-Z**): 无色浆状物; $[\alpha]_D^{25} - 87.65$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29 (t, $J=7.12$ Hz, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 4.18 (q, $J=7.08$ Hz, 2H, CH_2), 4.91 (d, $J=5.79$ Hz, 1H, 2-H), 5.23 (d, $J=4.20$ Hz, 1H, 3-H), 5.66~5.68 (m, 1H, 4-H), 5.99 (dd, $J=11.66$, 1.54 Hz, 1H, 6-H), 6.36 (dd, $J=11.66$, 6.46 Hz, 1H, 5-H), 6.46 (s, 1H, 1-H), 7.43~7.47 (m, 2H, ArH), 7.56~7.60 (m, 1H, ArH), 8.02~8.04 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.57 (9-C), 25.25 (CH_3), 26.54 (CH_3), 60.89 (8-C), 80.30 (3-C), 81.79 (4-C), 85.54 (2-C), 101.79 (1-C), 113.57 ($C(CH_3)_2$), 121.54 (6-C), 128.85 (Ph), 129.92 (Ph), 130.25 (Ph), 133.85 (Ph), 144.79 (5-C), 165.53 (PhCO), 166.13 (7-C). HRMS calcd

for $C_{19}H_{22}O_7$ 362.1359, found 362.1361.

1-*O*-苯甲酰基-5,6-二脱氧-2,3-*O*-亚丙基-*a*-*D*-呋喃来苏庚糖-5*E*-烯酸乙酯(**6-E**): 无色浆状物; $[\alpha]_D^{25} - 68.24$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.29 (t, $J=7.12$ Hz, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 4.18 (q, $J=7.04$ Hz, 2H, CH_2), 4.80~4.82 (m, 1H, 4-H), 4.92~4.95 (m, 2H, 2-H, 3-H), 6.18 (dd, $J=15.80$, 1.40 Hz, 1H, 6-H), 6.46 (s, 1H, 1-H), 6.97 (dd, $J=15.80$, 5.52 Hz, 1H, 5-H), 7.44~7.48 (m, 2H, ArH), 7.58~7.61 (m, 1H, ArH), 8.00~8.03 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.61 (9-C), 25.50 (CH_3), 26.52 (CH_3), 60.95 (8-C), 81.26 (3-C), 81.81 (4-C), 85.74 (2-C), 101.63 (1-C), 114.18 ($C(CH_3)_2$), 124.43 (6-C), 128.90 (Ph), 129.84 (Ph), 130.19 (Ph), 133.95 (Ph), 140.26 (5-C), 165.32 (PhCO), 166.17 (7-C). HRMS calcd for $C_{19}H_{22}O_7$ 362.1359, found 362.1361.

3-[(3*aR*,6*S*,6*aS*)-6-苯甲酰氧基-2,2-二甲基二氢呋喃并[3,4-*d*][1,3]二氧环戊-4(3*aH*)-3*Z/E*-烯基]丙酸乙酯(**6-2**): 无色浆状物; $[\alpha]_D^{25} - 71.26$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.19 (t, $J=7.12$ Hz, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 3.10 (dd, $J=18.04$, 6.40 Hz, 1H, 6- H_a), 3.22 (dd, $J=18.00$, 7.80 Hz, 1H, 6- H_b), 4.06 (q, $J=7.08$ Hz, 2H, CH_2), 4.81 (d, $J=5.92$ Hz, 1H, 2-H), 5.08 (t, $J=6.84$ Hz, 1H, 5-H), 5.20 (d, $J=5.88$ Hz, 1H, 3-H), 6.56 (s, 1H, 1-H), 7.44~7.48 (m, 2H, ArH), 7.58~7.62 (m, 1H, ArH), 8.00~8.02 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.52 (9-C), 26.11 (CH_3), 27.08 (CH_3), 31.36 (6-C), 61.02 (8-C), 78.71 (3-C), 82.94 (2-C), 98.85 (5-C), 101.30 (1-C), 114.11 ($C(CH_3)_2$), 128.89 (6-C), 129.49 (Ph), 130.34 (Ph), 134.07 (Ph), 155.85 (4-C), 165.08 (PhCO), 171.87 (7-C). HRMS calcd for $C_{19}H_{22}O_7$ 362.1359, found 362.1361.

2,3,4-三-*O*-苄基-6,7-二脱氧-*a*-*D*-吡喃葡辛糖甲苷-6*E*-烯酸乙酯(**8-E**): 白色固体, m.p. 68 °C (lit.^[6] 69 °C); $[\alpha]_D^{25} + 20.18$ (c 0.9, $CHCl_3$) [lit.^[6] $[\alpha]_D^{25} + 16.8$ (c 0.28, $CHCl_3$)]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (t, $J=7.20$ Hz, 3H, CH_3), 3.30 (t, $J=9.60$ Hz, 1H, 4-H), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (dd, $J=9.60$, 3.20 Hz, 1H, 2-H), 4.24 (t, $J=9.20$ Hz, 1H, CH_2), 4.24 (q, $J=7.20$ Hz, 2H, CH_2), 4.28~4.29 (m, 1H, 5-H), 4.61 (d, $J=10.80$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.65 (d, $J=3.20$ Hz, 1H, 1-H), 4.71 (d, $J=12.00$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.83~4.89 (m, 3H, CH_2Ph), 5.01 (d, $J=10.80$ Hz, 1H, CH_2Ph), 6.16 (d, $J=16.00$ Hz, 1H, 7-H), 7.08 (dd, $J=15.60$, 3.60 Hz, 1H, 6-H), 7.29~7.39 (m, 10H, ArH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.70 (10-C), 55.80

(OCH₃), 60.85 (9-C), 69.68 (5-C), 73.90 (CH₂Ph), 75.85 (CH₂Ph), 76.31 (CH₂Ph), 80.26 (4-C), 82.17 (2-C), 82.26 (3-C), 98.58 (1-C), 122.55 (7-C), 128.22 (Ph), 128.35 (Ph), 128.43 (Ph), 128.54 (Ph), 128.60 (Ph), 128.91 (Ph), 138.15 (Ph), 138.51 (Ph), 139.08 (Ph), 144.30 (6-C), 166.61 (8-C). HRMS calcd for C₃₂H₃₆O₇ 532.2451, found 532.2453.

3-[(2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-二苄氧基-2-甲氧基-3,4-二氢-2*H*-吡喃-6-基]-2*E*-丙烯酸乙酯(**8-2E**): 无色浆状物; [α]_D²⁵ + 60.89 (*c* 0.9, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30 (t, *J*=7.12 Hz, 3H, CH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (dd, *J*=7.09, 2.40 Hz, 1H, 2-H), 4.23 (q, *J*=7.12 Hz, 2H, CH₂), 4.30~4.33 (m, 1H, 3-H), 4.64 (d, *J*=11.71 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.68 (d, *J*=11.71 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.76 (d, *J*=12.20 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.81 (d, *J*=12.25 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.92 (d, *J*=2.38 Hz, 1H, 1-H), 5.29 (d, *J*=3.13 Hz, 1H, 4-H), 6.23 (d, *J*=15.46 Hz, 1H, 7-H), 6.96 (d, *J*=15.46 Hz, 1H, 6-H), 7.27~7.37 (m, 10H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.65 (10-C), 57.09 (OCH₃), 60.92 (9-C), 72.20 (CH₂Ph), 73.62 (3-C), 74.04 (CH₂Ph), 76.42 (2-C), 99.83 (4-C), 109.91 (1-C), 119.76 (7-C), 128.18 (Ph), 128.33 (Ph), 128.45 (Ph), 128.87 (Ph), 138.46 (6-C), 138.58 (Ph), 147.22 (5-C), 167.06 (8-C). HRMS calcd for C₂₅H₂₈O₆ 424.1878 found 424.1880.

5,6-二脱氧-2,3-*O*-(亚丙基)- β -*L*-呋喃核庚糖苄苷-5*E*-烯酸乙酯(**10-E**): 无色浆状物; [α]_D²⁵ + 68.54 (*c* 4.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.25 (t, *J*=7.07 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.50 (s, 3H, CH₃), 4.18 (q, *J*=7.05 Hz, 2H, CH₂), 4.47 (d, *J*=11.46 Hz, 1H, PhCH₂), 4.69~4.72 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.76 (d, *J*=11.49 Hz, 1H, PhCH₂), 4.82 (d, *J*=7.15 Hz, 1H, 4-H), 5.29 (s, 1H, 1-H), 6.05 (d, *J*=15.78 Hz, 1H, 6-H), 6.99 (dd, *J*=15.79, 7.18 Hz, 1H, 5-H), 7.30~7.35 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.63 (9-C), 25.34 (CH₃), 26.84 (CH₃), 60.98 (8-C), 69.84 (PhCH₂), 84.46 (3-C), 85.90 (4-C), 86.65 (2-C), 107.98 (1-C), 113.12 (C(CH₃)₂), 123.36 (6-C), 128.39 (Ph), 128.78 (Ph), 128.91 (Ph), 137.20 (Ph), 146.16 (5-C), 166.25 (7-C). HRMS calcd for C₁₉H₂₄O₆ 348.1566, found 348.1568.

2 结果与讨论

2.1 反应结果

由表 1 的实验结果可以看出, 在二甲苯中封管反应, 当反应温度达到 200 °C 即停止反应, 可得到非常好的收率, 如化合物 **1a** 反应的收率可达 95.4%, 反应时间大大缩短. 溶剂对反应收率亦有一定影响, 在非极性溶剂中

的反应效果优于极性溶剂; 在极性溶剂中, 部分底物稳定性较差, 导致收率降低. 此外, 化合物 **7** 在极性溶剂中反应时, 有一部分产物发生 4-BnO 消除, 生成更稳定的共轭双键化合物 **8-2E**. 当反应溶剂为甲醇时, 化合物 **1a** 和化合物 **3** 分别得到了酯交换产物 **2a-2Z** 和 **4-2Z**, 分别由 Wittig 反应 *Z*-式产物的甲酯化而来; 当选用乙醇为溶剂时, 可避免这一现象的发生; 由于化合物 **1b**, **5**, **7** 和 **9** 在甲醇中并未发生酯交换, 因此未使用乙醇作为这几个化合物的反应溶剂. 化合物 **5** 在二甲苯中反应时, 除了得到相应的一对异构体之外, 还得到了双键移位的化合物 **6-2**, 这可能是由于 C-4 处于双键的 α -位, 在氧原子的作用下, H-4 表现出更高的活性, 使得在微波辐射下较高温度时发生质子的迁移, 从而生成双键移位的化合物 **6-2**.

2.2 反应的立体选择性

实验结果表明(表 1), 溶剂对反应的立体选择性有显著的影响, 在非极性溶剂二甲苯(xylene)中可得到非常好的反应收率, 但反应的立体选择性不高, 多数情况下以 *E* 式产物为主, 其中糖醛化合物 **7** 和 **9**, 生成了单一的 *E* 式产物. 而使用极性溶剂时(甲醇或乙二醇二甲醚), 反应产物以 *Z* 式异构体为主, 尤其是以甲醇作溶剂时, 糖醛化合物 **1a**, **1b** 和 **3** 与叶立德(A)的反应, 得到了单一的 *Z* 式产物. 这些结果与我们之前关于糖酮类化合物的研究结果也是一致的^[26]. 这可能是由于使用非极性溶剂时, 反应是通过氧磷四员环过渡态进行; 在极性溶剂中, 由于溶剂化效应, 反应可能是通过内磷盐的形式进行的, 因而最终表现出不同的立体选择性^[30].

需要指出的是, 对于糖醛化合物 **7** 和 **9**, 溶剂的极性对反应的立体选择性没有明显的影响, 这可能是由于在极性溶剂中, 形成内磷盐的过程中, Wittig 试剂从邻位基团的相反方向进攻较为容易(Scheme 2 所示), 醛基与邻位基团处于糖环平面异侧, 因而 Wittig 试剂从醛基同侧进攻容易(以化合物 **7** 为例, 形成顺式内磷盐 **7-1**, 并最终得到 *E* 式产物). 相反, 对于糖醛化合物 **1a**, **1b** 和 **3**, 由于醛基与邻位基团处于糖环平面同侧, Wittig 试剂从醛基异侧进攻有利(以化合物 **1a** 为例, 形成反式内磷盐 **1a-1**, 并最终得到 *Z* 式产物), 如 Scheme 2 所示.

2.3 结构分析

化合物的结构通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 等方法确证, 化合物双键的构型通过双键氢的偶合常数(*J*)确证, *Z* 式产物烯氢的偶合常数在 11.70 Hz 左右, 而 *E* 式产物烯氢的偶合常数则出现在 15.70 Hz 左右, 产物中烯氢的偶合常数列于表 2.

表 1 微波促进糖醛与叶立德 A 的 Wittig 反应

Table 1 Microwave assisted Wittig reaction of sugar aldehydes and ylide A

Starting Material	Conditions and results				
	Xylene, M.W., 200 °C ^a	Diglyme, M.W., 200 °C ^a	MeOH, M.W., 120 °C, 10 min	EtOH, M.W., 160 °C, 10 min	EtOH, reflux, 24 h
1a	2a-E 59.8%, 2a-Z 35.6%; Z/E 1 : 1.7	2a-E 36.8%, 2a-Z 47.6%; Z/E 1.3:1	2a-2Z 57.3%, 2a-Z 8.9% ^b ; Only Z-isomer	2a-E 11.3%, 2a-Z 60.6% ^e ; Z/E 5.4:1	2a-E 8.2%, 2a-Z 40.0% ^e ; Z/E 4.9:1
1b	2b-E 43.6%, 2b-Z 39.2%; Z/E 1 : 1.1	2b-E 37.0%, 2b-Z 38.1%; Z/E 1.1 : 1	2b-Z 17.7% ^c ; Only Z-isomer	—	—
3	4-E 47.4%, 4-Z 17.8%; Z/E 1 : 2.7	4-E 36.8%, 4-Z 21.3%; Z/E 1 : 1.7	4-2Z 65.0%, 4-Z 7.2% ^d ; Only Z-isomer	4-Z 76.3% ^f ; Only Z-isomer	4-Z 52.2%; Only Z-isomer
5	6-E 26.0%, 6-Z 37.6%, 6-2 21.0%; Z/E 1.4 : 1	No product	No product	—	—
7	8-E 93.9%; Only E-isomer	8-E 45.2%, 8-2E 35.7%; Only E-isomer	8-E 32.2%, 8-2E 39.1%; Only E-isomer	—	—
9	10-E 85.5%; Only E-isomer	10-E 71.0%; Only E-isomer	10-E 30.4% ^g ; Only E-isomer	—	—

^a The reaction was stopped while the reaction temperature reached 200 °C; ^b the recovery of material was 13.4%; ^c the recovery of material was 54.1%; ^d the recovery of material was 14.2%; ^e the recovery of material was 7.0%; ^f the recovery of material was 8.0%; ^g the recovery of material was 21.4%.

Scheme 2

表 2 产物中双键氢的偶合常数

Table 2 Coupling constants (*J*) of the proton on C=C in the carbohydrate α,β -unsaturated esters

Compound	2a-Z	2a-E	2a-2Z	2b-Z	2b-E	4-Z	4-E	4-2Z	6-Z	6-E	8-E	10-E
<i>J</i> /Hz	11.78	15.76	11.77	11.56	15.70	11.74	15.70	11.72	11.66	15.80	15.60	15.78

3 结论

利用微波促进糖醛(1, 3, 5, 7 和 9)与叶立德($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$)的 Wittig 反应, 立体选择性地合成了含 α,β -不饱和酯的糖类化合物 2, 4, 6, 8 和 10, 反应效率显著提高, 反应时间由 24 h 缩短到 10 min; 选用不同的反应溶剂实现了对反应立体选择性的控制, 在非极性溶剂中, 产物以 *E* 式构型为主, 而使用极性溶剂时, 则是以 *Z* 式

为主, 尤其是以甲醇(或乙醇)作溶剂时, 部分糖醛化合物(1a, 1b 和 3)的反应生成了单一的 *Z* 式产物, 达到了立体控制合成的效果. 醛基邻位基团的构型对反应的立体选择性有显著地影响, 尤其是在极性溶剂中, 形成内磷盐的过程中, Wittig 试剂从邻位基团的相反方向进攻较为容易, 可生成单一构型的产物. 因此, 利用邻位基团的构型, 选择适当的溶剂, 可以立体选择性地得到反应产物, 为进一步合成含功能基的高碳糖衍生物提供了一

种简便有效的方法.

References

- [1] Franck, R. W.; Subramaniam, C. S.; John, T. V.; Blount, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2439.
- [2] Giannis, A.; Sandhoff, K. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 201.
- [3] Secrist III, J. A.; Wu, S.-R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1434.
- [4] Brimacombe, J. S.; McDonald, G.; Rahman, M. A. *Carbohydr. Res.* **1990**, 205, 422.
- [5] Kiddle, J. J. *Tetrahedron* **2000**, 41, 1339.
- [6] Postema, M. H. D.; Calimente, D.; Liu, L.; Behrmann, T. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6061.
- [7] Yadav, J. S.; Prathap, I.; Tadi, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3773.
- [8] Fleet, G. W. J.; Seymour, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3015.
- [9] Corey, E. J.; Clark, D. A.; Goto, G.; Marfat, A.; Mioskowski, C.; Samuelsson, B.; Hlimmarstrom, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1436.
- [10] Coumbarides, G. S.; Majid, M.; Muse, W. A.; Wyatt, P. B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7888.
- [11] Rokach, J.; Lau, C.-K.; Zamboni, R.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2763.
- [12] Vidal, S. B.; Garcia, M.; Montero, J. L.; Morere, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 4051.
- [13] Dunlap, N. K.; Mergo, W.; Jones, J. M.; Carrick, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3923.
- [14] Srihari, P.; Kumar, P. B.; Subbarayudu, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6977.
- [15] Dhavale, D. D.; Jachak, S. M.; Karche, N. P.; Trombini, C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3009.
- [16] Prakash, K. R. C.; Prahlada, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7473.
- [17] Valverde, S.; Martin-Lomas, M.; Herradon, B.; Garcia-Ochoa, S. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1895.
- [18] Jam, F.; Tullberg, M.; Luthman, K.; Grötl, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9881.
- [19] Schirok, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5538.
- [20] Görmer, K.; Waldmann, H.; Triola, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1811.
- [21] Sun, Y.-R.; Li, Y.-P.; Zao, X.-M.; Liu, C.-J.; Wang, J.-D. *Chin. J. Chem.* **2008**, 28, 1989 (in Chinese).
(孙燕荣, 李燕萍, 糟新民, 刘晨江, 王吉德, 有机化学, **2008**, 28, 1989.)
- [22] Bian, Y.-J.; Hu, C.-X. *Chin. J. Chem.* **2011**, 31, 1695 (in Chinese).
(边延江, 胡春祥, 有机化学, **2011**, 31, 1695.)
- [23] Das, S. K.; Reddy, K. A.; Rao, K. V. L. N.; Mukkanti, K. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1387.
- [24] Nadège, F.; Laetitia, D.; José, K.; Eric, G. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 2819.
- [25] Li, X.-L.; Zhang, H.-B.; Zhu, Z.-G.; Chen, H.; Duan, K.-F.; Zhang, P.-Z. *Chem. J. Chin. Univ.* **2010**, 31, 1791 (in Chinese).
(李小六, 张宏波, 朱振刚, 陈华, 段科芳, 张平竹, 高等学校化学学报, **2010**, 31, 1791.)
- [26] Wang, W.; Li, X.-L.; Li, R.; Zhang, P.-Z.; Chen, H. *Chem. J. Chin. Univ.* **2012**, 33, 958 (in Chinese).
(王玮, 李小六, 李锐, 张平竹, 陈华, 高等学校化学学报, **2012**, 33, 958.)
- [27] Wolfson, M. L.; Hanessian, S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1800.
- [28] Rajnikanth, B.; Seshadri, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 755.
- [29] Daly, S. M.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5713.
- [30] Seraffn, V.; Manuel, M. L.; Bernardo, H.; Silvestre, G. O. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1895.

(Cheng, F.)