含环丙烷结构的 C-葡萄糖苷类钠-葡萄糖共转运子 2 抑制剂的
设计、合成与降血糖活性研究史永恒^{*a} 周春梅^a 张盼龙^a 刘继平^a 赵桂龙^b 王玉丽^b^(a) 陕西中医药大学药学院 咸阳 712046)^(b) 天津药物研究院有限公司 天津市新药设计与发现重点实验室 天津 300193)

摘要 研究设计并以取代的苯甲酸为原料成功合成了一系列含有环丙烷结构的 C-葡萄糖苷类钠-葡萄糖共转运子 2 (SGLT2)抑制剂, 并对环丙烷部分的合成方法进行了研究, 对所有化合物的结构经过了 ¹H NMR 和 HR-MS 的表征. 大鼠尿糖排泄(UGE)实验显示, 所合成的 7 个含有环丙烷结构的 C-葡萄糖苷类化合物 **1a**~**1g** 均显示较强的降血糖活性, 其中(1S)-1-脱氧-1-{4-氯-3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-D-葡萄糖(**1e**)的活性最强, 但是仍比 dapagliflozin 低, 显示出 dapagliflozin 的结构改造不能耐受环丙烷结构, 且 dapagliflozin 中 Cl 原子的位置在类似物中是最优的.

关键词 环丙烷; C-葡萄糖苷; SGLT2 抑制剂; 合成; 降血糖活性

Design, Synthesis and Hypoglycemic Activity of Cyclopropane-Bearing C-Glucosides as Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors

Shi, Yongheng^{*a} Zhou, Chunmei^a Zhang, Panlong^a Liu, Jiping^a
Zhao, Guilong^b Wang, Yuli^(a) College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046)^(b) Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193)

Abstract A novel series of cyclopropane-bearing C-glucosides were designed and synthesized as sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors starting from the substituted bromobenzoic acids. The reaction condition for the construction of the cyclopropane moiety was studied, and a more economical synthetic route was established. All the synthesized compounds were characterized by ¹H NMR and HR-MS. *In vivo* evaluation of these compounds by rat urinary glucose excretion (UGE) test revealed that all the synthesized seven cyclopropane-bearing C-glucosides **1a**~**1g** exhibited potent hypoglycemic activity, among which (1S)-1-deoxy-1-{4-chloro-3-[1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropyl-1-yl]-phenyl}-D-glucopyranose (**1e**) was the most potent one but still exhibited lower hypoglycemic activity to dapagliflozin, demonstrating that the cyclopropane moiety can not be well tolerated in dapagliflozin molecule and the position of the Cl atom in dapagliflozin is the best among the analogues.

Keywords cyclopropane; C-glucoside; SGLT2 inhibitor; synthesis; hypoglycemic activity

糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病, 发病原因是胰腺 β 细胞分泌的胰岛素相对不足和/或者组织细胞对胰岛素的敏感度降低. 如果血糖控制不好, 糖尿病将引发严重的并发症. 尽管现在临床上有很多种糖尿病治疗药物, 但是在很多情况下, 高血糖仍然难以得到有效控制, 因此临床上仍然亟需具有新颖作用机制

的降血糖药物.

血液中的葡萄糖在肾小管中被过滤而进入原尿, 过滤到原尿中的葡萄糖绝大多数在肾近端小管中被重新吸收回到血液中^[1], 负责这一重新吸收过程的是钠-葡萄糖共转运子 2 (SGLT2). 因此, 抑制 SGLT2 可以抑制葡萄糖的重新吸收, 从而降低血糖. 相对传统降血糖药

* E-mail: shiyongheng1986@aliyun.com

Received August 5, 2015; revised November 1, 2015; published online November 6, 2015.

Project supported by the Scientific Research Projects of Shaanxi Education Department (No. 15JK1203), the National Natural Science Foundation of China (No. 21302141) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2015BM028).

陕西省教育厅专项科研(No. 15JK1203)、国家自然科学基金(No. 21302141)和山东省自然科学基金(No. ZR2015BM028)资助项目.

物, SGLT2 抑制剂是一类具有全新作用机制的药物。

SGLT2 抑制剂多是糖苷类化合物, 是从天然产物根皮苷中改造而来的^[2]。由于对 *O*-糖苷药效和安全性的担忧, 现在已经上市和在研的 SGLT2 抑制剂均是 *C*-糖苷, 如 Dapagliflozin^[3]、Canagliflozin^[4]、Empagliflozin^[5]、Ertugliflozin^[6]等(图 1), Dapagliflozin 已分别在欧洲、美国批准上市。

本研究是在前期工作的基础上^[7~10], 并结合其他已报道的 SGLT2 抑制剂^[11], 以 dapagliflozin 为结构基础进

行改造, 设计并合成了一系列含有环丙烷结构结构的新颖 *C*-糖苷, 期望发现具有更好降血糖活性的 SGLT2 抑制剂(Scheme 1)。

1 结果与讨论

1.1 合成

化合物 3-溴苯甲酸 **2** 在催化量 DMF 的催化下在 CH_2Cl_2 中室温下用 $(\text{COCl})_2$ 处理, 得到其对应的酰氯, 后者在无水 AlCl_3 催化下与苯乙醚 Friedel-Crafts 酰基化

图 1 处于上市和临床试验阶段的 SGLT2 抑制剂的结构

Figure 1 Molecular structures of SGLT2 inhibitors that are now launched and in clinical trials

Reaction conditions: i) $(\text{COCl})_2$, DMF (cat.), dried CH_2Cl_2 , r.t., and then AlCl_3 , phenetol, $0\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; ii) MeMgCl , dried THF, $-10\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; iii) MsOH , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; iv) Et_2Zn , TFA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; v) $n\text{-BuLi}$, THF, PhMe , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; then 2,3,4,6-tetra-*O*-trimethyl silyl-*D*-glucose, $-78\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; then MeOH , MsOH , $-78\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; vi) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , MeCN , $-30\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; vii) Ac_2O , pyridine, DMAP, $0\text{ }^\circ\text{C}\sim\text{r.t.}$; then column chromatography; viii) MeONa , MeOH , r.t.; then strongly acidic resin (H^+ form), r.t.

图式 1 目标化合物 1a~1g 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route to target compounds 1a~1g

反应得到二苯甲酮 **3**。化合物 **3** 与格氏试剂 MeMgCl 反应, 得到叔醇 **4**。叔醇 **4** 在二氯甲烷中在甲磺酸催化下脱水, 得到二苯乙烯 **5**。利用改进的 Simmons-Smith 试剂($\text{Et}_2\text{Zn}/\text{TFA}/\text{CH}_2\text{I}_2$)^[12]在室温下将二苯乙烯 **5** 转化为二苯基环丙烷 **6**。试图尝试其他的条件来实现该转化, 但是均没有成功(表 1)。如表 1 所示, 使用传统的 Simmons-Smith 试剂($\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$)^[13], 在各种溶剂(THF、 CH_2Cl_2 和 PhMe)和温度下($-20\text{ }^\circ\text{C}$ 至回流)均没有反应发生。利用改进的试剂($\text{Et}_2\text{Zn}/\text{TFA}$ (三氟乙酸)/ CH_2I_2), 在四氢呋喃(THF), 在各种温度下($-20\text{ }^\circ\text{C}$ 至回流)均没有反应发生, 但是在 CH_2Cl_2 中进行时, 在低温($0\text{ }^\circ\text{C}$)下时没有反应发生, 在室温下时反应发生, 但是非常缓慢(48 h 内收率 5%), 在回流温度下进行, 反应较快, 结果较为理想(48 h 内 92%)。

表 1 尝试过的将烯 **5** 转化为环丙烷 **6** 所使用过的条件

Table 1 The result of the screening of reaction conditions for the conversion of olefin **5** to cyclopropane **6**

Entry	Reagent	Solvent	Temperature/ °C	Yield/%
1	$\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	THF	-20 to reflux	No reaction
2	$\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	CH_2Cl_2	-20 to reflux	No reaction
3	$\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$	PhMe	-20 to reflux	No reaction
4	$\text{Et}_2\text{Zn}/\text{TFA}/\text{CH}_2\text{I}_2$	THF	-20 to reflux	No reaction
5	$\text{Et}_2\text{Zn}/\text{TFA}/\text{CH}_2\text{I}_2$	CH_2Cl_2	0	No reaction
6	$\text{Et}_2\text{Zn}/\text{TFA}/\text{CH}_2\text{I}_2$	CH_2Cl_2	25	5
7	$\text{Et}_2\text{Zn}/\text{TFA}/\text{CH}_2\text{I}_2$	CH_2Cl_2	0 to reflux	92

使用上述改进的 Simmons-Smith 试剂, 尽管在小规模的反应中具有步骤短、操作方便、收率高等优点, 但是由于 Et_2Zn 和 CH_2I_2 试剂非常昂贵, 在放大反应中成本非常高。因此在后期的研究中我们开发了一种两步反应的路线(Scheme 2)。如 Scheme 2 所示, 烯 **5a** 在转移条件下进行二氯环丙烷化, 得到化合物二氯环丙烷 **10**。**10** 使用传统的 LiAlH_4 还原, 未见 **6a** 生成。

化合物 **6** 在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下用 $n\text{-BuLi}$ 处理进行溴-锂交换, 得到对应的苯基锂, 后者与 2,3,4,6-四-*O*-三甲基硅基-*D*-葡萄糖酸内酯^[1]进行亲核加成, 加成物而后在甲磺酸催化下与甲醇反应得到对应的甲基糖苷 **7**。**7** 在 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 催化下用 Et_3SiH 在低温下还原, 得到还原产物 **8**, **8** 主要是 β 的构型, 含有少量 α 异构体。由于 **8** 的极性较大, 其 α 和 β 异构体差别较小, 因此难以使用柱层析等分离。将 **8** 使用常规条件全乙酰化得到对应的全乙酰化物, 使用柱层析将 α 异构体除去, 得到其纯的 β 异构体 **9**。用 MeONa 处理脱去 **9** 中所有的乙酰基, 得到最终产物 **1a~1g**。

3.1 体内降糖活性测试

化合物 **1a~1g** 的体内降血糖活性测试采用大鼠尿

图式 2 由烯转化为环丙烷的另外一种路线
Scheme 2 An alternative synthetic route to **6a**

糖排泄实验(UGE)评价^[2]。

测试实验使用体重为 200~220 g 的 Sprague Dawley 雄性大鼠。实验前选取 24 h 内尿量正常的大鼠随机分组, 每组 8 只, 分别为空白组、模型组、阳性药 dapagliflozin 组(18 mg/kg)和标题化合物组(18 mg/kg)。各组大鼠实验前禁食 16 h, 灌胃给予待测化合物 **1a~1g** 0.5 h 后再灌胃给予葡萄糖(2 g/kg)。而后收集给药后 0~24 h 时间段的尿液, 用葡萄糖氧化酶法测定该时间段的尿糖值, 每个尿液样品测定 3 次取平均值, 结果如表 2 所示。

表 2 目标化合物 **1a~1g** 和 dapagliflozin 在尿糖排泄实验中 0~24 h 的排糖量

Table 2 The urinary glucose excreted over 0~24 h for compounds **1a~1g** and dapagliflozin in urinary glucose excretion (UGE) test

Entry	Compound (18 mg/kg)	Glucose (mg/200 g)
1	Control	0
2	Vehicle	133 ± 15 ^a
3	Dapagliflozin	1203 ± 62 ^b
4	1a	329 ± 29
5	1b	735 ± 43 ^c
6	1c	838 ± 50 ^b
7	1d	807 ± 44 ^b
8	1e	912 ± 54 ^b
9	1f	487 ± 36 ^c
10	1g	556 ± 32 ^c

^a $P < 0.05$ vs data from control group. ^b $P < 0.01$ and ^c $P < 0.05$ vs data from vehicle group.

从表 1 可以看出, 所有设计的化合物 **1a~1g** 的活性均比阳性对照 dapagliflozin 差(329~912 vs 1203), 说明本研究所设计的在 dapagliflozin 两个苯环之间的亚甲基改造为环丙烷对生物活性不利。对于所合成的化合物 **1a~1g**, 其活性顺序为 **1e** > **1c** > **1d** > **1b** > **1g** > **1f** > **1a**, 很显然, 在靠近糖环的苯环上的 4-位上的取代基的活性能够使活性升高(**1e** > **1c** > **1d** > **1b**), 而在 2-、5-和 6-三个位置上的取代基能够使活性降低(**1b** > **1g** > **1f** > **1a**), 这种靠近糖环的苯环上的取代基对活性的影响的构效

关系说明了阳性对照药 dapagliflozin 结构设计的合理性, 也与我们前期的研究结果基本一致^[8,9].

2 结论

本文在前期研究的基础上, 以 dapagliflozin 为结构母核, 以取代的苯甲酸和葡萄糖酸内酯为起始原料, 经过酰氯化、傅克酰基化、亲核反应、脱水成烯和 Simmons-Smith 反应、碳碳偶合、糖环羟基保护与脱保护等反应, 合成了一系列含有环丙烷结构的 C-葡萄糖苷类 SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) 抑制剂, 以 ¹H NMR 和 HRMS 进行结构表征, 并测试了其促尿糖活性, 显示出较好的降糖活性, 但比阳性药 daagliflozin 差, 表明两苯环之间亚甲基处进行结构改造是不利于生物活性的, 这对于 SGLT2 抑制剂的研究具有重要的指导意义.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点采用 X-4 型数显显微熔点测定仪测定, 温度计未校正; ¹H NMR 采用 Bruker AV400 型核磁共振仪测定, DMSO-*d*₆ 作溶剂, TMS 内标; 高分辨质谱采用 Agilent Q-TOF 6510 系统测定, 电喷雾离子化(ESI)技术. 化合物 2,3,4,6-四-*O*-三甲基硅基-*D*-葡萄糖酸内酯由 *D*-葡萄糖酸内酯为原料使用已知的方法合成得到^[3]. 干燥的溶剂使用标准方法制备.

3.2 实验方法

3.2.1 (取代 3-溴苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(3a~3g)的制备

50 mmol 取代 3-溴苯甲酸(2)溶于 100 mL 干燥的 CH₂Cl₂ 中, 室温下搅拌, 滴加 3 滴干燥的 DMF, 而后滴加 70 mmol 重蒸的(COCl)₂, 滴加完毕后反应混合物在 CaCl₂ 干燥管保护下室温下继续搅拌过夜.

将反应混合物在旋转蒸发仪上整去溶剂和过量的 (COCl)₂, 残余物溶于 50 mL 干燥的 CH₂Cl₂ 中, 冰水浴冷却下搅拌, 加入 50 mmol 苯乙醚, 而后分批加入 60 mmol 无水 AlCl₃. 加完后, 反应混合物在室温下搅拌过夜.

反应混合物慢慢倾倒入 300 mL 冰水中, 搅拌, 分出有机相. 水相再用 100 mL CH₂Cl₂ 萃取. 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到化合物 3 的粗品. 该粗品用柱层析纯化, 而后用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=20:1)室温下搅拌, 抽滤, 室温下真空干燥, 得到化合物 3 的纯品.

(3-溴-2-甲基苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(3a): 无色晶体, 产率 85%. m.p. 81~82 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400

MHz) δ : 7.74~7.77 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.23~7.28 (m, 2H), 7.04 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.11 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

(3-溴苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(3b): 无色晶体, 产率 87%. m.p. 85~86 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.14 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.35 (t, *J*=6.8 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

(5-溴-2-甲基苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(3c): 无色晶体, 产率 83%. m.p. 89~90 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.66 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.60, 7.62 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.12 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

(5-溴-2-氟苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(3d): 无色晶体, 产率 88%. m.p. 54~55 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.79~7.83 (m, 1H), 7.70~7.74 (m, 3H), 7.36 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.04~7.08 (m, 2H), 4.14 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

(5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(3e): 无色晶体, 产率 90%. m.p. 69~70 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.75 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, H), 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, H), 4.13 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

(3,5-二溴苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(3f): 无色晶体, 产率 80%. m.p. 107~108 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.11 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 4.14 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.35 (t, *J*=7.0 Hz, 3H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found

327.0788.

(3-溴-4-甲基苯基)(4-乙氧基苯基)甲酮(**3g**): 无色晶体, 产率 84%. m.p. 81~82 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.59 (dd, $J=1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

3.2.2 1-(取代 3-溴苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5a**~**5g**)的制备

30 mmol 化合物 **3** 溶于 150 mL 干燥的 THF 中, 搅拌. 在 -10 °C 下用注射器慢慢滴加 12 mL (36 mmol, 3 mol/L) MeMgCl 的 THF 溶液. 滴加完毕后, 反应混合物在室温下继续搅拌 3 h.

反应混合物在搅拌下慢慢倾倒入 500 mL 冰水中, 用浓盐酸调节 pH=3~4, 用 CH_2Cl_2 萃取(100 mL $\times$ 3), 合并萃取相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到 **4a**~**4g** 的粗品, 该粗品不用纯化直接用于下一步反应.

4a~**4g** 的粗品溶于 100 mL 二氯甲烷中, 冰水浴冷却下搅拌, 加入 0.48 g (5 mmol) 甲磺酸. 加完后, 反应混合物在室温下继续搅拌 3 h.

反应混合物依次用 100 mL 5% Na_2CO_3 溶液和饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到 **5a**~**5g** 的粗品, 柱层析纯化得到 **5a**~**5g** 的纯品.

1-(3-溴-2-甲基苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5a**): 无色晶体, 产率 67%. m.p. 51~52 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.60 (dd, $J=2.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.14~7.20 (m, 4H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.00 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

1-(3-溴苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5b**): 无色晶体, 产率 60%. m.p. 68~69 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.52~7.55 (m, 1H), 7.416~7.424 (m, 1H), 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26~7.29 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.03 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

1-(5-溴-2-甲基苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5c**): 无

色晶体, 产率 63%. m.p. 43~44 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.46 (dd, $J=2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.01 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

1-(5-溴-2-氟苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5d**): 无色晶体, 产率 71%. m.p. 46~48 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.59~7.63 (m, 1H), 7.46~7.49 (m, 1H), 7.23~7.26 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.02 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

1-(5-溴-2-氯苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5e**): 无色晶体, 产率 71%. m.p. 65~66 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.68 (dd, $J=2.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.03 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

1-(3,5-二溴苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5f**): 无色晶体, 产率 62%. m.p. 80~81 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.80 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.03 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

1-(3-溴-4-甲基苯基)-1-(4-乙氧基苯基)乙烯(**5g**): 无色晶体, 产率 84%. m.p. 55~56 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.03 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

3.2.3 1-(取代 3-溴苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6a**~**6g**)的制备

60 mL (60 mmol, 1 mol/L) Et_2Zn 的正己烷溶液在氮气气氛保护下用注射器加入到 50 mL 干燥的 CH_2Cl_2 中,

搅拌并冷却到 0 °C. 用注射器慢慢滴加 5.82 g (60 mmol)三氟乙酸(TFA)溶于 5 mL 干燥的CH₂Cl₂中制成的溶液, 滴加完毕后反应化合物在该温度下继续搅拌 0.5 h. 用注射器慢慢滴加 16.07 g (60 mmol) CH₂I₂溶于 10 mL 干燥的 CH₂Cl₂中制成的溶液, 滴加完毕后反应混合物在该温度下继续搅拌 0.5 h. 用注射器慢慢滴加 15 mmol 化合物 **5a**~**5g** 溶于 5 mL 干燥的 CH₂Cl₂中制成的溶液. 滴加完毕后, 反应化合物在室温下搅拌 1 h, 而后升温回流 48 h.

反应混合物用 200 mL CH₂Cl₂ 稀释, 用饱和 NH₄Cl 溶液洗涤 3 次, 无水 Na₂SO₄干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到 **6a**~**6g** 的粗品, 柱层析纯化得到 **6a**~**6g** 的纯品.

1-(3-溴-2-甲基苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6a**): 无色晶体, 产率 85%. m.p. 65~66 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.51 (dd, *J*=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.92 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.24~1.31 (m, 5H), 1.19 (s, 2H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

1-(3-溴苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6b**): 无色晶体, 产率 74%. m.p. 73~74 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.32~7.35 (m, 1H), 7.27~7.28 (m, 1H), 7.15~7.23 (m, 4H), 6.83 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.98 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.17~1.24 (m, 4H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

1-(5-溴-2-甲基苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6c**): 无色油状物, 产率 85%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.94 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.26~1.29 (m, 5H), 1.17~1.19 (m, 2H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

1-(5-溴-2-氟苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6d**): 无色晶体, 产率 76%. m.p. 51~52 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.55 (dd, *J*=2.6, 6.6 Hz, 1H), 7.27~7.30 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.86 (t, *J*=9.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.97 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.24~1.27 (m, 2H), 1.19~1.21 (m, 2H). HR-MS

calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

1-(5-溴-2-氯苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6e**): 无色油状物, 产率 82%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.80 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.49, 7.551 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.95 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.22~1.32 (m, 7H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

1-(3,5-二溴苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6f**): 无色晶体, 产率 76%. m.p. 68~69 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.59 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.98 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.24~1.31 (m, 5H), 1.16~1.22 (m, 2H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

1-(3-溴-4-甲基苯基)-1-(4-乙氧基苯基)环丙烷(**6g**): 无色晶体, 产率 81%. m.p. 68~69 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 7.29 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J*=1.8, 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.97 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.16~1.20 (m, 4H). HR-MS calcd for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁷⁹Br)+H]⁺): 325.0803, found 325.0805; for C₁₆H₂₂BrO₂ ([M(⁸¹Br)+H]⁺): 327.0783, found 327.0788.

3.2.4 (1*S*)-2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-1-{取代-3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-*D*-葡萄糖(**9a**~**9g**)的制备

10 mmol 溴化物 **6a**~**6g** 溶于 20 mL 干燥的 THF 中, 在 N₂ 气氛中冷却到 -78 °C, 搅拌, 用注射器慢慢滴加 6.3 mL (10 mmol) *n*-BuLi 溶液(1.6 mol/L 的正己烷溶液). 滴加完毕后, 反应物在 -78 °C 下继续搅拌 1 h, 而后再在 -78 °C 下用注射器慢慢滴加 5.60 g (12 mmol) 2,3,4,6-四-*O*-三甲基硅基-*D*-葡萄糖酸内酯溶于 15 mL 干燥的甲苯中制成的溶液. 滴加完毕后, 反应混合物在 -78 °C 下继续搅拌 1 h, 在 -78 °C 下用注射器慢慢滴加 1.92 g (20 mmol) 甲磺酸溶于 10 mL 甲醇制成的溶液. 滴加完毕后, 反应混合物慢慢升至室温, 并在室温下搅拌过夜.

反应混合物小心倾倒入冰水中, 用的二氯甲烷(50 mL×3)萃取. 合并萃取相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂得到一油状残

余物,即为 **7a~7g** 的粗品. 该粗品不用纯化,直接用于下一步反应.

将该 **7a~7g** 的粗品溶于 15 mL 干燥的 CH_2Cl_2 和 15 mL 干燥的 MeCN 中,冷却到 $-30\text{ }^\circ\text{C}$,搅拌,加入 3.49 g (30 mmol) Et_3SiH ,而后用注射器慢慢滴加 2.13 g (15 mmol) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$. 滴加完毕后,反应混合物在该温度下继续搅拌 15 min,而后逐渐升温至室温,并在室温下搅拌过夜.

反应混合物用冰水浴冷却,慢慢加入 20 mL 饱和 NaHCO_3 溶液,加完后继续搅拌 0.5 h,而后用盐酸调节 $\text{pH}=3\sim 4$,用二氯甲烷(50 mL $\times$ 3)萃取. 合并萃取相,用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,在旋转蒸发仪上蒸去溶剂得到一油状残余物,即为 **8a~8g** 的粗品. 该粗品不用纯化,直接用于下一步反应.

上述 **8a~8g** 的粗品溶于 30 mL 干燥的吡啶中,冰水浴冷却下搅拌,而后慢慢滴加 10 mL 重蒸的 Ac_2O ,滴加完后再加入 0.20 g 4-二甲氨基吡啶(DMAP). 反应混合物在室温下搅拌过夜.

反应混合物在搅拌下倾倒入 200 mL 冰水中,用的二氯甲烷(50 mL $\times$ 3)萃取. 合并萃取相,用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,在旋转蒸发仪上蒸去溶剂得到一油状残余物,即为 **9a~9g** 的粗品. 该粗品用柱层析纯化,得到纯品 **9a~9g**.

(1S)-2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-2-甲基-苯基}-*D*-葡萄糖(**9a**): 白色固体,产率 65%. m.p. $151\sim 152\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.30~7.34 (m, 2H), 7.20 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.71~6.78 (m, 4H), 5.41 (t, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.03~5.08 (m, 3H), 4.04~4.14 (m, 3H), 3.92 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (bs, 1H), 1.26 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.15~1.17 (m, 3H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-*D*-葡萄糖(**9b**): 白色固体,产率 62%. m.p. $109\sim 110\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.24 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.09~7.17 (m, 5H), 6.80 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.32 (t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (t, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.01~4.12 (m, 3H), 3.96 (q, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.28 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.16~1.18 (m, 4H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-4-甲基苯基}-*D*-葡萄糖(**9c**): 白色固体,产率 68%. m.p. $154\sim 155\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.32 (s, 1H), 7.12~7.19 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.73 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.36 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 5.02~5.12 (m, 2H), 4.67 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.06~4.14 (m, 3H), 3.93 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.25~1.29 (m, 5H), 1.18~1.20 (m, 1H), 1.07~1.11 (m, 1H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-4-氟苯基}-*D*-葡萄糖(**9d**): 白色固体,产率 69%. m.p. $146\sim 147\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.43~7.45 (m, 1H), 7.28~7.31 (m, 1H), 7.09~7.14 (m, 1H), 7.01 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 6.77 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 5.35 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 5.11 (t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.11~4.13 (m, 2H), 4.05~4.08 (m, 1H), 3.94 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.11~1.29 (m, 7H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-1-{4-氯-3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-*D*-葡萄糖(**9e**): 白色固体,产率 64%. m.p. $162\sim 163\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.53 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.36 (t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (t, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (t, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.13~4.14 (m, 2H), 4.05~4.09 (m, 1H), 3.94 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.13~1.31 (m, 7H). HR-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-1-脱氧-1-{3-溴-5-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-*D*-葡萄糖(**9f**): 白色固体,产率 64%. m.p. $162\sim 163\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 7.53 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 5.36 (t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (t, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (t, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.13~4.14 (m, 2H), 4.05~4.09 (m, 1H), 3.94 (q,

$J=6.9$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.13~1.31 (m, 7H). HR-MS calcd for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{79}Br)+H]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{81}Br)+H]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-1-{5-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-2-甲基苯基}-D-葡萄糖(**9g**): 白色固体, 产率 60%. m.p. 116~118 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.01~7.13 (m, 5H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.39 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.05~4.10 (m, 3H), 3.95 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.07~1.17 (m, 4H). HR-MS calcd for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{79}Br)+H]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{81}Br)+H]^+$): 327.0783, found 327.0788.

3.2.5 (1S)-1-脱氧-1-{取代-3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-D-葡萄糖(**1a~1g**)的制备

将 0.1 g 金属钠加入 10 mL 无水甲醇中, 室温下搅拌, 直到金属钠消失. 而后加入 5 mmol 化合物 **9a~9g**, 继续搅拌 1 h. 而后加入 2 g 强酸性阳离子交换树脂, 室温下搅拌过夜, 直到 pH=7.

抽滤除去树脂, 滤液在选装蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物在真空泵上室温下继续干燥, 得到产物 **1a~1g** 的纯品.

(1S)-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-2-甲基-苯基}-D-葡萄糖(**1a**): 白色泡沫状固体, 产率 98%. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.30 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.88 (bs, 2H), 4.71 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.65~3.68 (m, 1H), 3.39~3.42 (m, 1H), 3.27~3.33 (m, 2H), 3.15~3.20 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.25~1.28 (m, 5H), 1.12~1.28 (m, 2H). HR-MS calcd for $C_{24}H_{34}NO_6$ ($[M+NH_4]^+$): 432.2386; found 432.2392.

(1S)-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-D-葡萄糖(**1b**): 白色泡沫状固体, 产率 98%. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.08~7.21 (m, 6H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.88 (bs, 2H), 4.69 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.39 (bs, 1H), 3.93~3.99 (m, 3H), 3.68 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.40~3.43 (m, 1H), 3.14~3.27 (m, 4H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.13~1.21 (m, 4H). HR-MS calcd for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{79}Br)+H]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{81}Br)+H]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-4-甲基苯基}-D-葡萄糖(**1c**): 白色泡沫状固体, 产率 99%. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.34 (s, 1H), 7.14~7.16 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.89~4.92 (m, 2H), 4.73 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.69~3.73 (m, 1H), 3.44~3.47 (m, 1H), 3.25~3.28 (m, 1H), 3.15~3.22 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.24~1.29 (m, 5H), 1.15~1.18 (m, 2H). HR-MS calcd for $C_{24}H_{34}NO_6$ ($[M+NH_4]^+$): 432.2386; found 432.2393.

(1S)-1-脱氧-1-{3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-4-氟苯基}-D-葡萄糖(**1d**): 白色泡沫状固体, 产率 100%. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.44 (dd, $J=2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.24~7.27 (m, 1H), 7.03~7.08 (m, 3H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.91~4.93 (m, 2H), 4.79 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.43~3.48 (m, 1H), 3.11~3.30 (m, 4H), 1.27 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.13~1.24 (m, 4H). HR-MS for $C_{23}H_{31}FNO_6$ ($[M+NH_4]^+$): 436.2135; found 436.2129; for $C_{23}H_{27}FNaO_6$ ($[M+Na]^+$): 441.1689, found 441.1675.

(1S)-1-脱氧-1-{4-氯-3-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-D-葡萄糖(**1e**): 白色泡沫状固体, 产率 99%. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=1.8, 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.85 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J=1.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.44~3.50 (m, 1H), 3.10~3.30 (m, 4H), 1.26~1.34 (m, 5H), 1.16~1.23 (m, 2H). HR-MS calcd for $C_{23}H_{31}ClNO_6$ ($[M+NH_4]^+$): 452.1840, found 452.1847.

(1S)-1-脱氧-1-{3-溴-5-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]苯基}-D-葡萄糖(**1f**): 白色泡沫状固体, 产率 98%. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.32 (s, 1H), 7.15~7.20 (m, 4H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.91 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.93~4.00 (m, 3H), 3.67 (dd, $J=5.8, 11.0$ Hz, 1H), 3.41~3.47 (m, 1H), 3.13~3.26 (m, 3H), 3.04~3.09 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.16~1.23 (m, 4H). HR-MS calcd for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{79}Br)+H]^+$): 325.0803, found 325.0805; for $C_{16}H_{22}BrO_2$ ($[M(^{81}Br)+H]^+$): 327.0783, found 327.0788.

(1S)-1-脱氧-1-{5-[1-(4-乙氧基苯基)环丙-1-基]-2-甲

基苯基}-D-葡萄糖(**1g**): 白色泡沫状固体, 产率 100%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97~7.02 (m, 2H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.88~4.91 (m, 2H), 4.74 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J=5.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.11~3.43 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.13~1.19 (m, 4H). HR-MS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_6$ ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$): 432.2386, found 432.2397.

辅助材料(Supporting Information) 所合成化合物的 ^1H NMR, HR-MS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Katsuno, K.; Fujimori, Y.; Takemura, Y.; Sergliflozin, J. *Pharmaco. Exp. Ther.* **2007**, 320(1), 323.
- [2] Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1785.
- [3] Meng, M.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. M.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1145.
- [4] Nomura, S.; Sakamaki, S.; Hongu, M. *J. Med. Chem.* **2010**, 53(17), 6355.
- [5] Himmelsbach, F.; Eckhardt, M.; Eickelmann, P.; Barsoumian, E. L.; Thomas, L. *WO 2005092877*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 143, 286629].
- [6] Mascitti, V.; Maurer, T. S.; Robinson, R. P.; Bian, J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54(8), 2952.
- [7] Shi, Y. H.; Zhao, G. L.; Liu, W.; Shao, H.; Tang, L. D.; Wang, Y. L.; Xu, W. R. *Chin. J. Med. Chem.* **2011**, 21, 57 (in Chinese). (史永恒, 赵桂龙, 刘巍, 邵华, 汤立达, 王玉丽, 徐为人, 中国药物化学杂志, **2011**, 21, 57.)
- [8] Shi, Y. H.; Zhao, G. L.; Lou, Y. Y.; Wang, Y. L.; Shao, H.; Liu, W.; Xu, W. R.; Tang, L. D. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 1192.
- [9] Zhao, W. J.; Shi, Y. H.; Zhao, G. L.; Wang, Y. L.; Shao, H.; Tang, L. D.; Wang, J. W. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 1215.
- [10] Shao, H.; Gao, Y. L.; Lou, Y. Y.; Wang, Y. L.; Liu, W.; Xu, W. R.; Wang, J. W.; Zhao, G. L.; Tang, L. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 836 (in Chinese). (邵华, 高云龙, 楼袁媛, 王玉丽, 刘巍, 徐为人, 王建武, 赵桂龙, 汤立达, 有机化学, **2011**, 31, 836.)
- [11] Cai, W. Q.; Jiang, L. L.; Xie, Y. F.; Liu, Y. Q.; Liu, W.; Zhao, G. L. *Med. Chem.* **2015**, 11(4), 317.
- [12] Lorenz, J. C.; Long, J.; Yang, Z.; Xue, S.; Xie, Y.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 327.
- [13] Hirabayashi, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 461.

(Qin, X.)