

3-*epi*-Jaspine B 类似物的合成和抗肿瘤活性评价

张恩^{*,a} 王上^a 焦伟伟^a 王铭铭^a 岳静飞^a 徐帅民^a
王亚娜^{*,a} Horst-Dieter Ambrosi^b 刘宏民^a

(^a 郑州大学药学院 新药创制与药物安全性评价河南省协同创新中心 郑州 450001)

(^b AnalytiCon Discovery GmbH, Hermannswerder Haus 17, 14473 Potsdam, Germany)

摘要 Jaspine B 是从海绵中提取的具有显著肿瘤活性的天然产物。为了寻找活性更好, 合成方法更简洁的抗肿瘤化合物, 设计并合成了一系列 3-*epi*-Jaspine B 类似物, 共 16 个化合物, 所合成的化合物均未见文献报道。所有化合物都经过 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 确定分子结构。对所合成的化合物用噻唑蓝(MTT)法对 4 种肿瘤细胞(B16-F10 小鼠皮肤黑色素瘤细胞、A-549 人肺癌细胞、MCF-7 人乳腺癌细胞、PC-3 人前列腺癌细胞)进行生物活性测试, 部分化合物对肿瘤细胞有抑制作用, 其中化合物 **8f** 和 **11** 对 A-549 人肺癌细胞具有较好的活性, 其 IC₅₀ 分别为(9.646±0.984)和(7.144±0.854) μg/mL。

关键词 3-*epi*-jaspine B; 抗肿瘤; 硫化氢; 类似物

Synthesis and Antitumor Evaluation of 3-*epi*-Jaspine B Analogues

Zhang, En^{*,a} Wang, Shang^a Jiao, Weiwei^a Wang, Mingming^a Yue, Jingfei^a
Xu, Shuaimin^a Wang, Ya'na^{*,a} Ambrosi, Horst-Dieter^b Liu, Hongmin^a

(^a Collaborative Innovation Center of New Drug Research and Safety Evaluation, School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

(^b AnalytiCon Discovery GmbH, Hermannswerder Haus 17, 14473 Potsdam, Germany)

Abstract Jaspine B is a natural product with significant antitumor activity, which was isolated from the marine sponge *Pachastrissa* sp. In order to find new antitumor compounds with high efficiency and succinct synthetic methods, a series of 3-*epi*-jaspine B analogues were designed and synthesized. 16 compounds were synthesized and all of them were unknown in the literature. Their structures were determined by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. The antitumor activity of these compounds against four tumor cell lines B16-F10, A-549, MCF-7 and PC-3 was assayed using thiazolyl blue (MTT) assay, and some compounds showed potent inhibitory effect on tumor cells. Compounds **8f** and **11** were more potent against A-549 with IC₅₀ of (9.646±0.984) and (7.144±0.854) μg/mL.

Keywords 3-*epi*-jaspine B; antitumor; hydrogen sulfide; analogue

Jaspine B (**1**)又叫做 Pachastrissamine, 是一种天然脱水植物鞘氨醇衍生物, 它是四氢呋喃环为母核并拥有三个手性中心。2002 年 Jaspine B 首次由 Higa 等^[1]从海绵 *Pachastrissa* sp. 中提取得到的。不久, Debitus 等^[2]在另外一种海绵 *Jaspis* sp. 中也提取出此化合物, 并将其命名为 Jaspine B。研究表明, Jaspine B 对多种肿瘤细胞具有显著的细胞毒活性, 例如 P388, MEL28, A549, HT29, HeLa 等^[1,3]。对 Jaspine B 的作用机制进行研究发

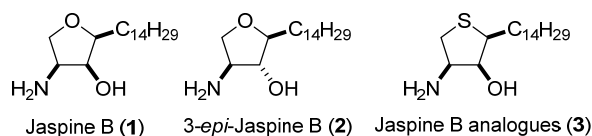
现, 它对鞘磷脂合酶有抑制活性, 鞘磷脂合酶通过 caspase 依赖的途径诱导肿瘤细胞凋亡^[4]。也有报道发现 Jaspine B 及其异构体能够抑制鞘氨醇激酶和非典型蛋白激酶 C^[5]。由于 Jaspine B 具有良好的生物活性, 更多的研究集中到 Jaspine B 的异构体 **2** 及其类似物 **3**, 并且这些异构体及类似物均表现出一定的抗肿瘤活性^[6~14]。

含氮杂环化合物是杂环化合物中的一个重要分支。在药品的开发过程中, 含氮杂环化合物的应用更是广

* Corresponding authors. E-mail: zhangen@zzu.edu.cn; wangyn@zzu.edu.cn

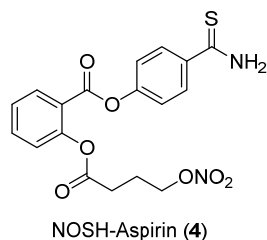
Received July 19, 2016; revised August 19, 2016; published online September 8, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. U1204206) and the Education Department of Henan Province (No. 17A350004). 国家自然科学基金(No. U1204206)和河南省教育厅(No. 17A350004)资助项目。

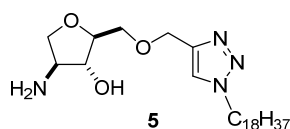


泛,例如:哌嗪是药物化学研究中常用的一类氮杂环,哌嗪环的两个氮端具有很好的可修饰性,可以与许多官能团连接;许多含有哌嗪结构的多胺类衍生物具有良好的抗菌^[15,16]、抗真菌^[17]、抗病毒^[18]、抗肿瘤^[19,20]等生物活性。

H₂S 同一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)一样是在人体中的一种内源性气体信号分子,对人体机能有重要的作用,对其的研究也越来越深入^[21]。研究表明, H₂S 对人体多种疾病的治疗密切相关^[22]。Kashfi 等^[23]在阿司匹林上连入 H₂S 供体化合物后(4),抗肿瘤活性得到极大地提升,为人们开发抗肿瘤药物提供了新的思路和途径。



我们课题组已经设计完成了一条以 *D*-木糖为原料全合成 Jaspine B 的路线^[24],并且设计合成了一系列含有三唑的 Jaspine B 类似物 5^[25]。由于含氮杂环化合物和 H₂S 供体重要的生物活性,为了发现更好活性的 Jaspine B 类似物,本文设计并合成了一系列 3-*epi*-Jaspine B 类似物,并对其进行生物活性评价。

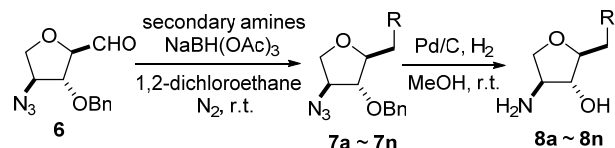


1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

通过文献调研,原料 6^[24]与二级胺在三乙酰氧基硼氢化钠的作用下发生还原胺化反应生成化合物 7,化合物 7 在氢气条件下钨碳还原叠氮并脱去苄基得到化合物 8 (Scheme 1)。其中化合物 8f 在进行钨碳氢化反应时,1,2,3,4-四氢异喹啉开环得到 2-甲基苯乙胺。

目标化合物 11 的合成路线如 Scheme 2 所示。将原料 5^[25]中的氨基用(Boc)₂O 保护得到化合物 9,然后化合物 9 与 α -硫辛酸在二环己基碳二亚胺(DCC)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)条件下进行缩合反应生成化合物 10,最

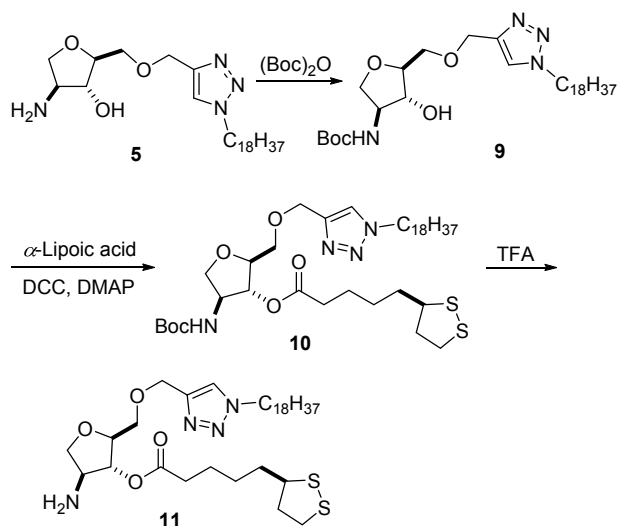


a: R=Morpholino, b: R=Diethylamino, c: R=butyl(methyl)amino, d: R=4-methylpiperazin-1-yl, e: R=4-methylpiperidin-1-yl, f: R=(2-methylphenethyl)amino, g: R=1,1-dioxidothiomorpholino, h: R=4-acetylpiperazin-1-yl, i: R=azetidin-1-yl, j: R=4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl, k: R=3,3-difluoropyrrolidin-1-yl, l: R=4,4-difluoropiperidin-1-yl, m: R=(*R*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl, n: R=methyl(phenethyl)amino

图式 1 目标化合物 8a~8n 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds 8a~8n

后用三氟乙酸脱去化合物 10 氨基上的 Boc 保护得到目标化合物 11。



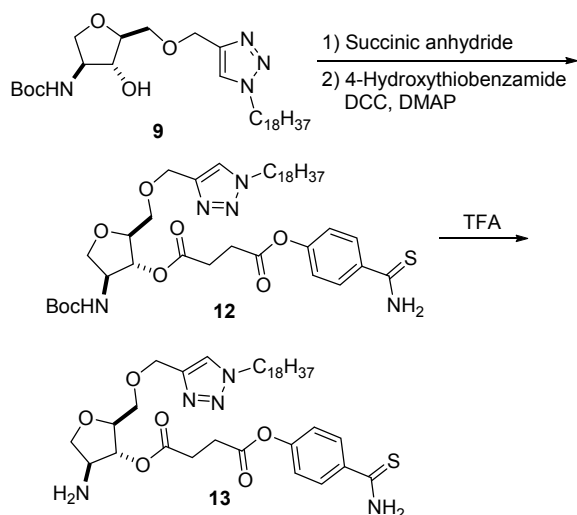
图式 2 目标化合物 11 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of the target compound 11

目标化合物 13 的合成路线如 Scheme 3 所示。将 Boc 保护的原料 9 先与丁二酸酐发生缩合反应,再与对羟基硫代苯甲酰胺反应得到化合物 12,最后用三氟乙酸脱去 Boc 保护得到目标化合物 13。

1.2 目标化合物的抗肿瘤活性

为了研究新化合物的抗肿瘤活性,我们采用噻唑蓝(MTT)比色法,以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)作为阳性对照,对所合成化合物进行体外抗 A-549 人肺癌细胞、B16-F10 小鼠皮肤黑色素瘤细胞、MCF-7 人乳腺癌细胞、PC-3 人前列腺癌细胞的活性测试。从活性数据(表 1)来看,大部分的化合物对所测 4 种肿瘤细胞均没有明显的抑制活性;化合物 8f, 8h~8j, 8n 对 A549 细胞有一定的抑制活性。化合物 8f 及化合物 11 对 A549 的抑制活性较好, IC₅₀ 分别为 (9.646±0.984)和(7.144±0.854) μ g/mL,具有进一步研究改造的潜力。化合物 11 和 13 的活性都没有前



图式 3 目标化合物 13 的合成路线

Scheme 3 Synthetic route of the target compound 13

体化合物 5 的活性高, 并且化合物 11 和 13 的骨架结构一样, 只是释放 H₂S 的基团不同. 化合物 11 具有较好的活性而化合物 13 没有活性, 可能是因为化合物 13 结构中第二个羰基和三唑的 N 原子形成了分子内氢键, 导致和蛋白结合能力减弱. 与文献报道的 Jaspine B 及其异构体的活性相对比, 母核上引入多样的短链杂环并不能使抗肿瘤活性有所提升, 充分说明了 Jaspine B 的 2 位长烷基链以及 3 位羟基对其活性非常重要.

2 结论

为了寻找活性更好, 获取合成方法更简洁的抗肿瘤

化合物, 设计并合成 16 个新型含氮的 3-*epi*-Jaspine B 类似物, 所有化合物均未见文献报道. 利用 MTT 法, 以 5-氟尿嘧啶为阳性对照, 对所合成的化合物进行了初步体外肿瘤细胞(A549、B16-F10、MCF-7 和 PC-3)的细胞毒性测试. 化合物没有显示出明显的肿瘤细胞抑制活性. 对其进行初步的构效关系研究表明, 所有化合物对 A549 细胞显示出一定的选择性, 其中化合物 8f 以及化合物 11 对 A549 的抑制活性明显优于对其他三种细胞系的抑制活性; 实验结果表明, Jaspine B 的 2 位的长烷基链以及 3 位羟基对其活性有重要影响, 为该类化合物的进一步设计合成提供一定的依据.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR、¹³C NMR 使用瑞典 Bruker DPX-400 型超导核磁共振仪测定, TMS 为内标; 高分辨质谱使用 Waters-Micromass 公司 Q-ToF 质谱仪测定. 1,2-二氯乙烷: 烟台市双双化工有限公司; 三乙酰氧基硼氢化钠: 韶远科技(上海)有限公司; 薄层硅胶: 中国青岛海洋化工集团公司; 10%钯碳催化剂: 上海达瑞精细化学品有限公司; 无水甲醇: 烟台市双双化工有限公司; 本实验分离纯化所用有机溶剂均为工业级, 经重新蒸馏后使用, 其他试剂均为市售分析纯, 必要时做常规处理.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 7 的合成

将原料 6^[24](500 mg, 2.02 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷

表 1 化合物 8a~8n、11 和 13 的抗肿瘤活性

Table 1 Antitumor activity of compounds 8a~8n, 11 and 13

Compd.	IC ₅₀ ^a /(μg·mL ⁻¹)			
	A549	B16-F10	MCF-7	PC-3
8a	>128	>128	>128	>128
8b	>128	>128	>128	>128
8c	>128	>128	>128	>128
8d	>128	>128	>128	>128
8e	>128	>128	109.985±2.041	>128
8f	9.646±0.984	>128	100.257±2.001	>128
8g	>128	>128	>128	>128
8h	57.055±1.756	>128	>128	>128
8i	115.316±2.062	>128	>128	>128
8j	105.631±2.024	>128	>128	>128
8k	>128	>128	>128	>128
8l	>128	>128	>128	>128
8m	>128	>128	>128	>128
8n	39.585±1.598	>128	>128	>128
11	7.144±0.854	33.723±1.528	29.511±1.470	19.351±1.287
13	>128	>128	>128	>128
5-FU	0.057±0.001	0.819±0.087	0.795±0.001	0.070±0.015

^a IC₅₀ 数据是化合物作用细胞系 72 h 的结果.

(10 mL)中,依次加入相应的二级胺(2.02 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(557 mg, 2.63 mmol),氮气保护,室温搅拌,直至薄层色谱(TLC)监测原料消失,约4 h反应结束.向溶液中加入饱和碳酸氢钠溶液,调节溶液pH至中性.乙酸乙酯(10 mL×3)萃取,饱和食盐水反洗,无水硫酸镁干燥.抽滤,真空旋干,柱层析得化合物7.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(吗啉-1-基)甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7a**):黄色油状物,产率63%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41~7.29 (m, 5H), 4.65 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.01~3.91 (m, 4H), 3.83~3.77 (m, 1H), 3.69 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), 2.59~2.54 (m, 1H), 2.49 (dt, *J*=9.0, 4.1 Hz, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.32, 128.71, 128.26, 128.02, 86.70, 82.14, 72.44, 71.08, 67.01, 65.69, 60.81, 54.33.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-二乙氨基甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7b**):黄色油状物,产率71%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40~7.28 (m, 5H), 4.65~4.56 (m, 2H), 4.02~3.90 (m, 4H), 3.80 (d, *J*=3.4 Hz, 1H), 2.59 (tdd, *J*=9.8, 6.9, 3.2 Hz, 6H), 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.56, 128.66, 128.13, 127.98, 86.81, 83.12, 72.22, 71.01, 65.89, 55.23, 47.64, 11.82.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[丁基(甲基)氨基]甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7c**):黄色油状物,产率65%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40~7.27 (m, 5H), 4.60 (q, *J*=11.8 Hz, 2H), 4.02~3.91 (m, 4H), 3.80~3.76 (m, 1H), 2.52 (qd, *J*=13.1, 6.4 Hz, 2H), 2.41~2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.49~1.38 (m, 2H), 1.34~1.24 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.51, 128.65, 128.14, 127.97, 86.99, 82.78, 72.35, 70.95, 65.84, 59.69, 58.32, 42.98, 29.51, 20.72, 14.19.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7d**):黄色油状物,产率57%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38~7.29 (m, 5H), 4.64 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.00~3.89 (m, 4H), 3.78 (dd, *J*=4.5, 1.0 Hz, 1H), 2.63~2.37 (m, 9H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.40, 128.68, 128.20, 128.01, 86.86, 82.31, 72.40, 71.01, 65.77, 60.42, 55.14, 53.85, 46.15.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-甲基哌啶-1-基)甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7e**):黄色油状物,产率67%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40~7.28 (m, 5H), 4.60 (q, *J*=11.8 Hz, 2H), 4.01~3.91 (m, 4H), 3.77 (dd, *J*=4.4, 1.1 Hz, 1H), 2.94~2.83 (m, 2H), 2.55 (dd, *J*=13.1, 7.5 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J*=13.1, 5.2 Hz, 1H), 2.00 (td, *J*=11.4, 2.3 Hz,

2H), 1.58 (d, *J*=11.7 Hz, 2H), 1.41~1.18 (m, 3H), 0.91 (d, *J*=6.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.50, 128.65, 128.13, 127.98, 87.05, 82.40, 72.27, 70.95, 65.84, 61.01, 54.75, 54.69, 34.44, 34.37, 30.74, 22.02.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7f**):黄色油状物,产率75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (s, 5H), 7.16~7.06 (m, 3H), 7.03~6.97 (m, 1H), 4.59 (dd, *J*=27.5, 11.8 Hz, 2H), 4.09~3.95 (m, 4H), 3.86 (dd, *J*=4.4, 1.1 Hz, 1H), 3.76~3.66 (m, 2H), 2.91~2.64 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.39, 134.88, 134.38, 128.73, 128.64, 128.14, 128.01, 126.68, 126.21, 125.68, 86.89, 82.67, 72.37, 71.06, 65.85, 60.10, 56.62, 51.64, 29.17.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(硫代吗啉-4,4-二氧化物-1-基)甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7g**):黄色油状物,产率66%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (dt, *J*=11.0, 7.5 Hz, 5H), 4.69 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (dd, *J*=11.0, 4.7 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J*=13.7, 6.1 Hz, 2H), 3.01~2.92 (m, 6H), 2.71~2.61 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.09, 128.78, 128.45, 128.24, 85.70, 82.99, 72.46, 71.33, 65.50, 58.05, 51.65, 51.39.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7h**):黄色油状物,产率65%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (ddd, *J*=14.3, 8.4, 5.5 Hz, 5H), 4.66 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.00~3.91 (m, 4H), 3.80 (dd, *J*=4.6, 1.4 Hz, 1H), 3.60 (t, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.46~3.41 (m, 2H), 2.51 (qdd, *J*=16.4, 12.3, 6.6 Hz, 7H), 2.07 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.03, 137.24, 128.73, 128.31, 128.05, 86.51, 82.31, 72.46, 71.18, 65.62, 60.07, 53.91, 53.43, 46.27, 41.41, 21.41.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(氮杂环丁烷-1-基)甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7i**):黄色油状物,产率64%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42~7.31 (m, 5H), 4.62 (q, *J*=11.7 Hz, 2H), 4.01~3.92 (m, 3H), 3.82~3.75 (m, 2H), 3.31~3.21 (m, 4H), 2.65~2.54 (m, 2H), 2.09 (p, *J*=7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 137.46, 128.66, 128.15, 127.94, 86.49, 82.88, 72.35, 70.79, 65.82, 61.44, 56.16, 18.25.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基]甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7j**):黄色油状物,产率69%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40~7.30 (m, 7H), 7.06 (dd, *J*=16.8, 8.2 Hz, 2H), 4.65 (t, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.60~4.52 (m, 2H), 4.16~4.07 (m, 1H), 4.06~3.93 (m, 4H),

3.85 (dd, $J=9.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.48~3.42 (m, 4H), 3.22 (t, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.70~2.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 151.33, 137.18, 129.48, 129.12, 128.57, 128.45, 128.27, 128.12, 128.06, 127.89, 127.72, 118.58, 115.67, 112.07, 112.03, 103.72, 102.85, 86.54, 82.85, 82.26, 78.86, 77.32, 77.00, 76.68, 72.30, 72.12, 71.77, 70.98, 66.32, 65.57, 60.10, 54.87, 53.53, 53.26, 48.53.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(3,3-二氟吡咯烷-1-基)哌嗪-1-基]甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7k**): 黄色油状物, 产率 69%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.29 (m, 5H), 4.64 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.00~3.93 (m, 3H), 3.88 (dd, $J=11.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=4.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.96 (td, $J=13.5, 2.9$ Hz, 2H), 2.78 (td, $J=7.0, 2.1$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.30~2.18 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 137.29, 128.73, 128.29, 128.06, 86.46, 83.04, 72.53, 71.10, 65.72, 62.51, 57.36, 53.10, 35.89.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(4,4-二氟哌啶-1-基)哌嗪-1-基]甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7l**): 黄色油状物, 产率 74%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.33 (m, 5H), 4.68 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.03~3.96 (m, 3H), 3.96~3.91 (m, 1H), 3.81 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1H), 2.69~2.53 (m, 6H), 1.99 (ddd, $J=19.5, 13.5, 5.7$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 137.28, 128.74, 128.31, 128.05, 86.52, 82.63, 72.42, 71.16, 65.66, 59.36, 50.86, 50.81, 50.75, 34.28, 34.05, 33.82.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(*R*)-2-甲氧基吡咯烷-1-基]甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7m**): 黄色油状物, 产率 62%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.28 (m, 5H), 4.63~4.56 (m, 2H), 4.02~3.91 (m, 4H), 3.86 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.34~3.28 (m, 4H), 3.20 (td, $J=9.2, 5.1$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J=12.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.68 (dq, $J=8.3, 5.9$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=12.6, 6.5$ Hz, 1H), 2.31 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 1.94~1.82 (m, 1H), 1.74 (qd, $J=7.8, 3.5$ Hz, 2H), 1.53 (dt, $J=12.7, 6.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 137.69, 128.63, 128.07, 127.96, 86.77, 84.02, 72.06, 70.97, 65.97, 63.56, 59.10, 57.65, 55.50, 28.36, 23.62.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[甲基(苯乙基)氨基]甲基-3-苄氧基-4-叠氮基四氢呋喃(**7n**): 黄色油状物, 产率 67%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.25 (m, 7H), 7.18 (dd, $J=10.0, 4.1$ Hz, 3H), 4.53 (q, $J=11.8$ Hz, 2H), 4.02~3.91 (m, 4H), 3.78~3.73 (m, 1H), 2.80~2.73 (m, 2H), 2.72~2.60 (m, 3H), 2.56 (dd, $J=13.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 140.52, 137.47, 128.85,

128.66, 128.48, 128.16, 127.98, 126.08, 86.89, 82.70, 72.33, 71.01, 65.81, 60.24, 59.42, 42.84, 33.79.

3.2.2 化合物 **8** 的合成

将化合物 **7a** (630 mg, 1.98 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 加入 10%钨碳催化剂 189 mg, 氢气条件下室温搅拌至原料反应完全, 用硅藻土滤去钨碳, 真空旋干, 柱层析得化合物 **8a**.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(吗啉-1-基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8a**): 棕色油状物, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.09~4.02 (m, 1H), 3.79 (dd, $J=12.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.75~3.68 (m, 4H), 3.65 (dt, $J=8.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J=9.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J=6.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.69~2.51 (m, 6H), 2.36 (s, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 82.62, 81.27, 77.32, 77.00, 76.68, 73.73, 66.84, 61.69, 59.07, 58.17, 54.51; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.1396, found 203.1398.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(二乙氨基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8b**): 淡黄色油状物, 产率 76%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.09 (dd, $J=9.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.73~3.66 (m, 1H), 3.65~3.54 (m, 2H), 3.46 (dd, $J=12.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=12.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J=14.5, 7.2, 3.2$ Hz, 3H), 2.60~2.48 (m, 2H), 2.34 (s, 5H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 83.55, 80.35, 77.32, 77.20, 77.00, 76.68, 73.34, 58.34, 56.53, 48.23, 11.70; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189.1603, found 189.1607.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[丁基(甲基)氨基]甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8c**): 淡黄色油状物, 产率 76%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.06 (dd, $J=9.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.73 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.67~3.55 (m, 2H), 3.41 (dd, $J=12.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.61 (t, $J=9.6$ Hz, 5H), 2.51~2.34 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.52~1.39 (m, 2H), 1.37~1.24 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 83.28, 81.11, 77.32, 77.00, 76.68, 73.48, 60.68, 58.72, 58.68, 43.37, 29.26, 20.51, 13.98; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.1760, found 203.1760.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-甲基-1-哌嗪基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8d**): 黄色油状物, 产率 69%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.06 (ddd, $J=10.6, 6.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.81~3.70 (m, 1H), 3.67~3.53 (m, 2H), 3.39 (dt, $J=6.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=26.8, 10.8$ Hz, 2H), 2.74~2.33 (m, 9H), 2.27 (s, 1H), 2.23~1.98 (m, 2H), 1.63 (dd, $J=19.1, 8.3$ Hz, 2H), 1.45~1.31 (m, 1H), 1.31~1.12 (m, 3H), 0.90 (t, $J=8.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 83.13, 80.87, 77.32, 77.00, 76.68, 73.49, 61.56, 61.20,

58.63, 55.54, 54.99, 54.63, 54.03, 45.90, 34.31, 34.07, 30.34, 21.71; ESI-HRMS calcd for $C_{10}H_{22}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 216.1712, found 216.1714.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-甲基-1-哌啶基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8e**): 棕色油状物, 产率 65%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.06 (dd, $J=9.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (dd, $J=9.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.21 (dd, $J=30.2, 11.9$ Hz, 2H), 2.87 (td, $J=15.6, 7.8$ Hz, 2H), 2.54~2.39 (m, 2H), 1.70 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.53~1.39 (m, 1H), 1.38~1.22 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 83.13, 80.87, 77.32, 77.00, 76.68, 73.49, 61.56, 61.20, 58.63, 55.54, 54.99, 54.63, 54.03, 45.90, 34.31, 34.07, 30.34, 21.71; ESI-HRMS calcd for $C_{11}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 215.1760, found 215.1765.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(2-甲基苄基)氨基]甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8f**): 黄色油状物, 产率 82%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.17~7.08 (m, 4H), 4.03~3.91 (m, 3H), 3.57 (dd, $J=9.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.39~3.32 (m, 1H), 3.15 (dd, $J=13.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.03 (dt, $J=9.4, 7.4$ Hz, 2H), 2.95~2.83 (m, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 136.35, 136.30, 130.51, 129.46, 126.91, 126.21, 83.90, 79.47, 77.32, 77.00, 76.68, 73.01, 58.22, 58.07, 50.35, 49.77, 31.82, 19.15, 18.32; ESI-HRMS calcd for $C_{14}H_{23}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 251.1760, found 251.1756.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(硫代吗啉-4,4-二氧化物-1-基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8g**): 黄色固体, 产率 90%. m.p. 152.5~153.7 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 3.95 (dd, $J=9.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J=8.8, 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J=5.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=9.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.29 (dt, $J=6.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J=4.9$ Hz, 4H), 3.09 (dd, $J=11.5, 5.2$ Hz, 4H), 2.81 (dd, $J=14.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=13.9, 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ : 81.92, 80.52, 72.22, 57.75, 57.30, 50.43, 49.47; ESI-HRMS calcd for $C_9H_{19}N_2O_4S$ $[M+H]^+$: 251.1066, found 251.1062.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8h**): 黄色油状物, 产率 78%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.05 (dd, $J=9.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.70~3.55 (m, 4H), 3.53~3.43 (m, 2H), 3.36 (dd, $J=10.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.77~2.44 (m, 9H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.96, 82.22, 81.78, 77.32, 77.00, 76.68, 73.72, 61.04, 59.19, 53.94, 53.52, 46.13, 41.29, 21.21; ESI-HRMS calcd for $C_{11}H_{22}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 244.1661, found 244.1665.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(氮杂环丁烷-1-基)甲基-4-氨基四氢呋

喃-3-醇(**8i**): 淡黄色油状物, 产率 83%. 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 4.08~3.93 (m, 5H), 3.89~3.82 (m, 1H), 3.82~3.77 (m, 1H), 3.68 (dd, $J=9.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.44~3.35 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=13.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.42~2.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ : 80.29, 79.38, 72.33, 57.39, 56.35, 55.51, 16.44; ESI-HRMS calcd for $C_8H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 173.1290, found 173.1291.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-4-[[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8j**): 黄色油状物, 产率 75%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.71 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15~2.83 (m, 5H), 1.34~1.19 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.47, 162.12, 150.37, 131.77, 131.45, 129.81, 125.47, 122.76, 119.40, 117.98, 117.10, 115.07, 112.68, 83.40, 69.86, 58.44, 58.18, 57.43, 54.10, 47.45, 18.40; ESI-HRMS calcd for $C_{16}H_{23}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$: 346.1742, found 346.1744.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8k**): 黄色油状物, 产率 70%. 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 3.92 (dd, $J=9.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.71 (ddd, $J=9.0, 5.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.64~3.57 (m, 1H), 3.54 (dd, $J=9.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=11.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=13.3$ Hz, 2H), 2.85~2.61 (m, 4H), 2.30~2.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ : 130.12, 82.56, 80.66, 72.16, 61.43, 61.14, 60.84, 57.75, 57.29, 52.20, 52.16, 52.12, 34.88, 34.63, 34.39; ESI-HRMS calcd for $C_9H_{17}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$: 223.1258, found 223.1254.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8l**): 黄色固体, 产率 90%. m.p. 115.6~116.3 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.05 (dd, $J=9.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.79 (q, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.76~3.70 (m, 1H), 3.66 (dd, $J=9.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.45~3.27 (m, 4H), 2.68 (d, $J=5.4$ Hz, 6H), 2.09~1.90 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 123.85, 121.45, 119.05, 82.31, 81.73, 77.32, 77.00, 76.68, 73.27, 59.82, 58.85, 51.21, 51.16, 51.11, 33.97, 33.74, 33.51, 29.66; ESI-HRMS calcd for $C_{10}H_{19}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$: 237.1415, found 237.1411.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(*R*)-2-(甲氧基)吡咯烷-1-基]甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8m**): 淡黄色油状物, 产率 76%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.09 (dd, $J=9.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.87~3.81 (m, 1H), 3.81~3.74 (m, 1H), 3.70 (dd, $J=9.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=10.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=9.7, 4.4$ Hz, 1H), 3.40~3.31 (m, 4H), 3.22 (ddd, $J=9.8, 6.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=13.0, 7.0$

Hz, 1H), 2.85~2.69 (m, 2H), 2.43 (dt, $J=9.3, 7.6$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J=16.5, 11.7, 8.2$ Hz, 1H), 1.82~1.70 (m, 2H), 1.70~1.59 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 82.45, 81.64, 77.32, 77.00, 76.68, 74.49, 72.22, 64.86, 58.81, 58.16, 58.13, 56.41, 27.19, 23.32; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.1709, found 231.1707.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[甲基(苯乙基)氨基]甲基-4-氨基四氢呋喃-3-醇(**8n**): 棕色油状物, 产率 65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (dd, $J=12.1, 4.6$ Hz, 2H), 7.23~7.16 (m, 3H), 4.03 (dd, $J=9.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=12.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.60~3.52 (m, 2H), 3.34 (dd, $J=11.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.84~2.58 (m, 6H), 2.38 (s, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 139.99, 128.62, 128.39, 126.09, 83.18, 81.41, 77.32, 77.00, 76.68, 73.58, 60.58, 60.37, 58.86, 43.23, 33.62; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251.1760, found 251.1756.

3.2.3 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(1-十八烷基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基-4-[(叔丁氧羰基)氨基]四氢呋喃-3-醇(**9**)的合成

将化合物 **5** (940 mg, 2.01 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(525 mg, 2.41 mmol)和三乙胺(417 mmol, 3.01 mmol), 室温搅拌 2 h 至反应结束, 分别用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 真空旋干得白色固体, 直接用于下一步反应.

3.2.4 (*R*)-1,2-二硫环戊-3-戊酸(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(1-十八烷基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基-4-[(叔丁氧羰基)氨基]四氢呋喃-3-酯(**10**)的合成

化合物 **9** (1.25 g, 2.21 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 将体系至于冰水浴中, 依次加入 α -硫辛酸(456 mg, 2.21 mmol)、二环己基碳二亚胺(910 mg, 4.41 mmol)、4-二甲氨基吡啶(269 mg, 2.21 mmol). 保持冰水浴反应 30 min, 然后升至室温反应 1 h, TLC 显示反应结束. 过滤除去不溶物, 将滤液浓缩, 柱层析 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 2 : 1] 得白色粘稠状固体, 产率 75%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 5.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.75 (q, $J=12.4$ Hz, 2H), 4.38~4.29 (m, 2H), 4.13 (dd, $J=19.6, 12.4$ Hz, 1H), 3.98~3.75 (m, 5H), 3.56 (dt, $J=13.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.23~3.06 (m, 2H), 2.46 (td, $J=12.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.34 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.91 (dq, $J=13.6, 6.9$ Hz, 3H), 1.77~1.60 (m, 4H), 1.56~1.37 (m, 10H), 1.29 (d, $J=28.0$ Hz, 30H), 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 144.31, 122.20, 84.00, 79.87, 73.38, 70.15, 65.28, 56.26, 50.45, 40.23, 38.51, 34.58, 33.88, 31.93, 29.70, 29.66, 29.62,

29.55, 29.41, 29.36, 29.03, 28.69, 28.39, 26.54, 24.53, 22.70, 14.12.

3.2.5 (*R*)-1,2-二硫环戊-3-戊酸(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(1-十八烷基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基-4-氨基-四氢呋喃-3-酯(**11**)的合成

化合物 **10** (500 mg, 662 μmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 将溶液至于冰水浴下, 向体系中滴加三氟乙酸 (5 mL), 滴加完毕, 移去冰水浴, 室温搅拌反应 40 min 至反应结束. 将溶液浓缩, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至 pH 为碱性, 二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 饱和食盐水反洗. 柱层析 [V (二氯甲烷) : V (甲醇) = 40 : 1] 得无色油状物, 产率 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 4.77 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J=9.4, 5.5$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.94 (dt, $J=7.3, 4.3$ Hz, 2H), 3.83~3.72 (m, 3H), 3.56 (dt, $J=12.8, 6.5$ Hz, 1H), 3.43~3.36 (m, 1H), 3.23~3.07 (m, 2H), 2.46 (td, $J=12.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.33 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.91 (td, $J=13.6, 6.9$ Hz, 3H), 1.77~1.57 (m, 8H), 1.56~1.38 (m, 2H), 1.35~1.17 (m, 30H), 0.92~0.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 173.21, 144.60, 122.34, 83.50, 82.55, 40.25, 38.51, 34.58, 33.93, 31.93, 30.30, 29.70, 29.67, 29.62, 29.55, 29.41, 29.37, 29.03, 28.70, 26.53, 24.58, 22.70, 14.12; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 655.4291, found 655.4293.

3.2.6 1,4-丁二酸 1-(4-硫代酰胺苯基)酯-4-{(2*S*,3*R*,4*S*)-2-[(1-十八烷基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基-4-[(叔丁氧羰基)氨基]四氢呋喃-3-基}酯(**12**)的合成

将化合物 **9** (1.25 g, 2.20 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入丁二酸酐(220 mg, 2.20 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(268 mg, 2.20 mmol), 室温搅拌 12 h. 然后在冰水浴条件下向体系中加入对羟基硫代苯甲酰胺(337 mg, 2.20 mmol)和二环己基碳二亚胺(907 mg, 4.40 mmol), 室温搅拌 2 h. 过滤除去不溶物, 将滤液浓缩, 柱层析 [V (二氯甲烷) : V (甲醇) = 60 : 1] 得黄色粘稠状固体, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (t, $J=12.6$ Hz, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.69 (q, $J=12.3$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.97~3.84 (m, 3H), 3.82~3.74 (m, 2H), 2.95~2.82 (m, 2H), 2.76 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (d, $J=23.5$ Hz, 30H), 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 201.37, 170.37, 153.26, 144.25, 128.68, 121.32, 83.59, 80.38, 73.14, 70.26, 50.46, 31.92, 29.70, 29.66, 29.62, 29.54, 29.40, 29.36, 29.27, 29.02, 28.38, 26.53, 22.69, 14.12.

3.2.7 1,4-丁二酸 1-(4-硫代酰胺苯基)酯-4-{(2S,3R,4S)-2-[(1-十八烷基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]甲基-4-氨基四氢呋喃-3-基}酯(**13**)的合成

制备方法及投料比同化合物 **11**, 黄色油状物, 收率 92%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.92 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=20.0, 8.7$ Hz, 2H), 4.65 (q, $J=12.5$ Hz, 2H), 4.30 (dd, $J=13.6, 6.4$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 3.45 (dd, $J=7.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.93~2.86 (m, 2H), 2.78~2.71 (m, 2H), 1.87 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.35~1.18 (m, 30H), 0.88 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 201.39, 171.92, 170.52, 153.21, 144.45, 136.98, 129.62, 128.73, 122.60, 121.31, 115.24, 83.08, 74.52, 70.41, 64.90, 57.95, 50.48, 31.93, 30.25, 29.71, 29.67, 29.55, 29.41, 29.36, 29.32, 29.11, 29.02, 22.69, 14.12; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 702.4264, found 702.4263.

3.2.8 抗肿瘤细胞毒活性实验

体外抗肿瘤活性使用 MTT 法进行评价. 具体实验方法为: 取处于对数生长期的细胞, 接种到 96 孔板中, 细胞约 4000 个细胞/孔, 培养 24 h 后在孔中加入不同浓度的被测试化合物, 共 9 个浓度, 分别为 128、64、32、16、8、4、2、1、0.5 $\mu\text{g/mL}$, 同时设置等体积的溶剂对照组. 药物作用 72h 后, 每孔加入 20 μL MTT, 继续培养 4 h 后, 移去上清液, 加入 150 μL 的二甲基亚砜, 震荡均匀, 用酶标仪在 490 nm 波长测定吸光度值, 通过 SPSS16.0 统计软件计算得出 IC_{50} 值.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **7a~7n**, **8a~8n**, **10**, **11**, **12**, **13** 的核磁共振氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Kuroda, I.; Musman, M.; Ohtani, I.; Ichiba, T.; Tanaka, J.; Gravalos, D. G.; Higa, T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1505.
- [2] Ledroit, V.; Debitus, C.; Lavaud, C.; Massiot, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 225.
- [3] Liu, J.; Du, Y.; Dong, X.; Meng, S.; Xiao, J.; Cheng, L. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2653.
- [4] Salma, Y.; Lafont, E.; Therville, N.; Carpentier, S.; Bonnafé, M.-J.; Levade, T.; Genisson, Y.; Andrieu-Abadie, N. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 477.
- [5] Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Miyagaki, J.; Inuki, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5402.
- [6] Inuki, S.; Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3831.
- [7] Passiniemi, M.; Koskinen, A. M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1774.
- [8] Llaveria, J.; Diaz, Y.; Matheu, M. I.; Castillon, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *8*, 1514.
- [9] Salma, Y.; Ballereau, S.; Ladeira, S.; Lepetit, C.; Chauvin, R.; Andrieu-Abadie, N.; Genisson, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4253.
- [10] Jeon, H.; Bae, H.; Baek, D. J.; Kwak, Y.-S.; Kim, D.; Kim, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7237.
- [11] Santos, C.; Fabing, I.; Saffon, N.; Ballereau, S.; Genisson, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7227.
- [12] Kundooru, S.; Das, P.; Meena, S.; Kumar, V.; Siddiqi, M. I.; Datta, D.; Shaw, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8241.
- [13] Kwon, Y.; Song, J.; Bae, H.; Kim, W.-J.; Lee, J.-Y.; Han, G.-H.; Lee, S. K.; Kim, S. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 824.
- [14] Martinkova, M.; Mezeiova, E.; Fabisikova, M.; Gonda, J.; Pilatova, M.; Mojzis, J. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 6.
- [15] Frydman, B.; Blokhin, A. V.; Brummel, S.; Wilding, G.; Maxuitenko, Y.; Sarkar, A.; Bhattacharya, S.; Church, D.; Reddy, V. K.; Kink, J. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4586.
- [16] Foroumadi, A.; Emami, S.; Mansouri, S.; Javidnia, A.; Saeid-Adeli, N.; Shirazi, F. H.; Shafiee, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 985.
- [17] Bennett, F.; Saksena, A. K.; Lovey, R. G.; Liu, Y.-T.; Patel, N. M.; Pinto, P.; Pike, R.; Jao, E.; Girijavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 186.
- [18] McRobb, F. M.; Crosby, I. T.; Yuriev, E.; Lane, J. R.; Capuano, B. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1622.
- [19] Anandan, S.-K.; Ward, J. S.; Brokx, R. D.; Denny, T.; Bray, M. R.; Patel, D. V.; Xiao, X.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5995.
- [20] Finlay, M. R. V.; Acton, D. G.; Andrews, D. M.; Barker, A. J.; Dennis, M.; Fisher, E.; Graham, M. A.; Green, C. P.; Heaton, D. W.; Karoutchi, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4442.
- [21] Lu, M.; Liu, Y.-H.; Goh, H. S.; Wang, J. J. X.; Yong, Q.-C.; Wang, R.; Bian, J.-S. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *21*, 993.
- [22] Shen, Y.; Shen, Z.; Luo, S.; Guo, W.; Zhu, Y. Z. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2015**, 2015.
- [23] Kodela, R.; Chattopadhyay, M.; Kashfi, K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 257.
- [24] Zhao, M.-L.; Zhang, E.; Gao, J.; Zhang, Z.; Zhao, Y.-T.; Qu, W.; Liu, H.-M. *Carbohydr. Res.* **2012**, *351*, 126.
- [25] Xu, J.-M.; Zhang, E.; Shi, X.-J.; Wang, Y.-C.; Yu, B.; Jiao, W.-W.; Guo, Y.-Z.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 593.

(Li, L.; Lu, Z.)