

表乳糖的合成研究

王家尧 姜 锐 梁晓梅 金淑惠* 王道全 张建军*

(中国农业大学理学院 北京 100193)

摘要 表乳糖又名依匹乳糖, 作为一种还原性双糖具有良好的益生效果. 以 *D*-甘露糖、*D*-半乳糖为起始原料, 通过合成不同的供体与受体进行偶联筛选, 确定了一条表乳糖合成的最佳路线. 其总收率达到 50%, 适宜表乳糖的大量制备. 中间体及最终产物的结构均通过 NMR、HRMS 进行表征.

关键词 表乳糖(依匹乳糖); *D*-甘露糖; *D*-半乳糖; 合成

Efficient Synthesis of Epilactose

Wang, Jiayao Jiang, Rui Liang, Xiaomei Jin, Shuhui*

Wang, Daoquan Zhang, Jianjun*

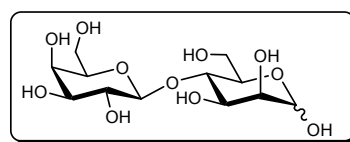
(China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract Epilactose (4-*O*- β -*D*-galactopyranosyl-*D*-mannose) is a reducing disaccharide with satisfactory prebiotic properties. A superior synthetic methods were confirmed by screening different coupled donors and acceptors which were synthesized from *D*-mannose and *D*-galactose, respectively. This route gets 50% overall yields and all the intermediates are easily to be purified, making the route suitable for large scale preparation of the target compound. All the compounds were characterized by NMR and HRMS spectra.

Keywords epilactose; *D*-mannose; *D*-galactose; synthesis

表乳糖(**1**)是乳糖的异构体, 化学结构是半乳糖- $(\beta$ -1 $\rightarrow$ 4)-甘露糖. 表乳糖是一种稀有的双糖, 极少量的存在于热处理后的牛奶中^[1]. 表乳糖作为一种还原性双糖, 有着良好的益生效果^[2]. 例如, 表乳糖可以使多种双歧杆菌在表乳糖液中增殖. 双歧杆菌(*Bifidobacterium*)属一类严格厌氧的革兰氏阳性细菌, 是促进人体或动物体健康的重要的益生菌. 双歧杆菌还有预防和治疗轮状病毒感染, 过敏性疾病与炎症性肠病的作用. 同时表乳糖还可以促进肠道对矿物质的吸收^[3]. 由于表乳糖是一种不易消化的糖, 可以由肠道微生物发酵产生短链脂肪酸, 而促进肠道对一些矿物质的吸收, 如钙、镁等. 同时它也能通过促进对钙和铁的吸收改善胃切除术后的骨质疏松和贫血^[4]. 而且表乳糖能通过增加骨骼肌中的解偶联蛋白-1 (UCP-1), 有效预防肥胖和代谢紊乱^[5]. 此外, 通过大鼠实验发现, 表乳糖可以增加大鼠盲肠壁的重量和短链脂肪酸和其他有机酸的水平, 以及降低血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水

平, 这表明表乳糖有降低动脉硬化的作用^[3].



Epilactose (1)

由于表乳糖具有重要的生物学功能, 其合成工作也一直受到人们关注. 文献已报道的合成方法主要有两种: 其一为化学合成. 通过对乳糖以及一些结构相近的天然产物进行转化或从单糖出发进行化学合成, 最终得到表乳糖. 如 Bergmann 等^[6]通过对乳糖进行改造, 经过 7 步转化得到表乳糖, 但该路线工作量大, 且转化率低. Haskins 等^[7]从简单的甘露糖和半乳糖出发, 通过 7 步反应, 最终得到表乳糖, 但该法路线长且收率低于 15%. Huang 等^[8]也通过甘露糖和半乳糖最终合成表乳糖, 本文与之相比, 偶联产率高, 而且通过构建偶联受体以及

* Corresponding authors. E-mail: shuhuij@cau.edu.cn; zhangjianjun@cau.edu.cn

Received August 17, 2016; revised October 8, 2016; published online November 3, 2016.

Project supported by the National Science & Technology Pillar Program of China (No. 2015BAK45B01).

国家科技支撑计划(No. 2015BAK45B01)资助项目.

偶联供体筛选出高收率的表乳糖合成路线. 其二是酶法合成. 主要是在酶的作用下, 实现物质结构的变化. 例如, 通过新型纤维二糖 2-差向异构酶处理含有乳糖的牛奶超滤液, 从而得到表乳糖^[9,10]受发酵效率的限制, 酶法合成表乳糖也很难实现大批量的制备. 在一项合作研究中, 课题组需要获得十克级别的表乳糖进行生物活性研究, 但发现采用文献报道的方法都因路线长、收率低、重现性不好、分离纯化困难等因素而难以进行大量制备. 由于表乳糖的重要性, 寻找成本低廉、操作简单、收率良好的合成方法具有十分重要的意义.

1 结果与讨论

表乳糖化学结构为半乳糖-(β -1 $\rightarrow$ 4)-甘露糖, 考察化学结构, 大量制备合成路线研究的核心在于构建系列甘露糖受体合成子以及系列半乳糖供体合成子, 而后通过半乳糖供体与甘露糖受体的催化偶联, 筛选一条合成表乳糖双糖的最优路线.

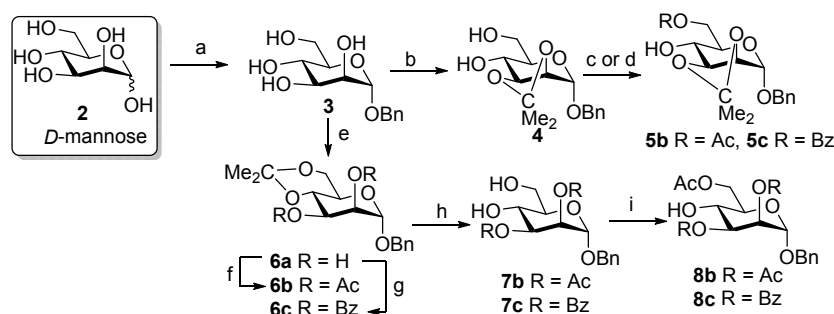
由于一个简单的单糖具有多个羟基, 在特定位点进行偶联反应, 往往要求对其它位点的羟基进行选择性的保护与脱保护, 因此保护基团的合理选择和运用成为糖化学中寡糖合成的一个研究重点. 课题组在前期研究中, 对甘露糖相关寡糖的合成开展了大量的工作^[11,12,13,14,15], 以此为基础, 我们在表乳糖合成中, 设计了四个具有不同结构的受体, 用于后续偶联反应的筛选, 如 Scheme 1 所示. 以 *D*-甘露糖(**2**)为原料, 经全乙酰化、异头碳苄基化、脱乙酰基三步反应, 得到 α -*D*-甘露糖苷(**3**), 这三步反应可以连续操作, 中间不需要硅胶柱纯化, 从而大大简化了操作过程, 适宜于大量制备. 以化合物 **3** 为原料, 一方面参考课题组报道的 2,3-*O*-异丙叉基方法^[13], 以 92% 的产率得到 2,3-*O*-异丙叉基- α -*D*-甘露糖苷(**4**). 对化合物 **4** 的 6-OH 区域选择性乙酰化、

苯甲酰化分别以 83% 和 80% 的收率得到偶联受体 2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-乙酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**5b**)与 2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-苯甲酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**5c**); 另一方面化合物 **3**, 经过选择性 4,6-*O*-异丙叉基化^[16], 2,3-OH 双乙酰化或双苯甲酰化修饰分别得到 **6b**、**6c**, 脱除 4,6-*O*-异丙叉基, 最后 6-OH 区域选择性乙酰化分别以 94% 和 74% 的收率得到偶联受体 2,3,6-三-*O*-乙酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**8b**)和 6-*O*-乙酰基-2,3-*O*-二苯甲酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**8c**).

化合物的 6-OH 区域选择性酰化反应可以通过 ¹H NMR 核磁谱图上化学位移数据变化确定. 如图 1 所示: 化合物 **4** 的 H-6 在 δ 3.88 和 3.80, 选择性乙酰化产物 **5b** 的 H-6 全都向低场移动, 化学位移为 δ 4.41 和 4.29, 证明化合物 **4** 的乙酰化反应发生在 6 位羟基上; 同理, 化合物 **7b** 的 H-6 在 δ 3.88, 选择性乙酰化产物 **8b** 的 H-6 向低场移动, 化学位移为 δ 4.52 和 4.24, 证明化合物 **7b** 的乙酰化反应发生在 6 位羟基上.

与此同时, 以 *D*-半乳糖为起始原料合成一系列的偶联供体. 如 Scheme 2 所示, *D*-半乳糖(**9**)经全乙酰化, 然后在三氯化硼乙醚络合物和对甲基苯硫酚的作用下使 1-OH 被对甲基苯硫酚取代以 72% 收率得到 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃半乳糖对甲苯硫苷(**10**); 化合物 **10** 脱除乙酰基后, 全苯甲酰化得到另外一个供体 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -*D*-吡喃半乳糖对甲苯硫苷(**11**); 而供体 **12** 和 **13** 的合成则是 *D*-半乳糖(**9**)经全乙酰化或苯甲酰化后, 选择性脱除异头位的乙酰基或苯甲酰基, 而后经 1-OH 三氯乙酰亚胺酯活化三步反应, 可分别以 84% 和 80% 的收率得到 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-*D*-半乳糖三氯乙酰亚胺酯(**12**)和 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基-*D*-半乳糖三氯乙酰亚胺酯(**13**).

到此为止, 我们以 *D*-甘露糖、*D*-半乳糖为起始原料,



Reagents and conditions: (a) (1) 7.5 equiv. Ac_2O , 0.08 equiv. HClO_4 ; (2) 1.5 equiv. BnOH , 5.3 equiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; (3) NaOH , pH=7; 83% for the three steps; (b) (1) 0.5 equiv. *p*-TsOH, 1.05 equiv. 2-Methoxypropene, DMF; (2) 70 °C; 92% for the two steps; (c) 1.05 equiv. AcCl , 3 equiv. Py, CH_2Cl_2 , 0 °C, **5b**, 83%; (d) 1.05 equiv. BzCl , 3 equiv. Py, CH_2Cl_2 , 0 °C, **5c**, 80%; (e) 0.02 equiv. *p*-TsOH, 1.05 equiv. 2-Methoxypropene, DMF, 90%; (f) 3 equiv. Ac_2O , Py, 98%; (g) 1.05 equiv. BzCl , 3 equiv. Py, 96%; (h) 70% AcOH , 70 °C, 99%; (i) 1.05 equiv. AcCl , 3 equiv. Py, CH_2Cl_2 , 0 °C; 94% for the **8b**; 74% for the **8c**

图式 1 区域选择性合成甘露糖受体
Scheme 1 Regioselective synthesis of mannose acceptors

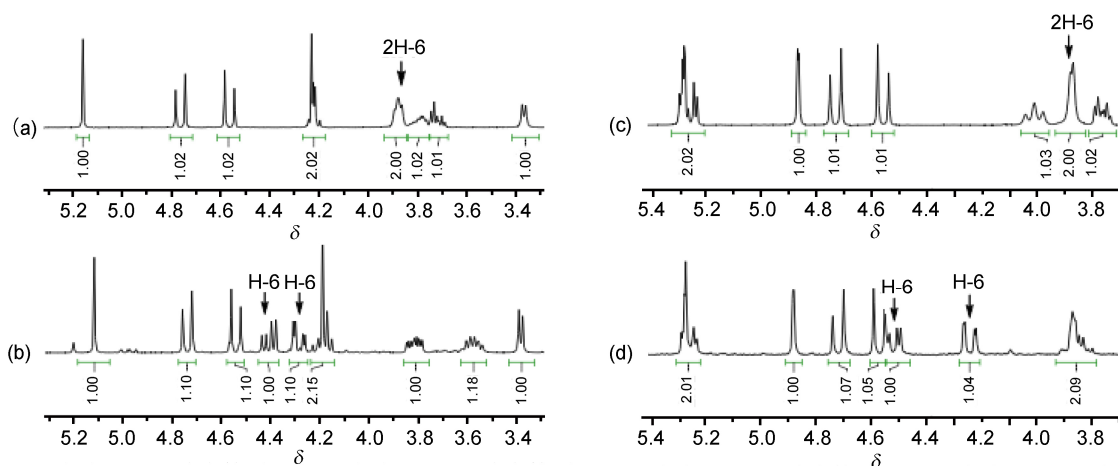
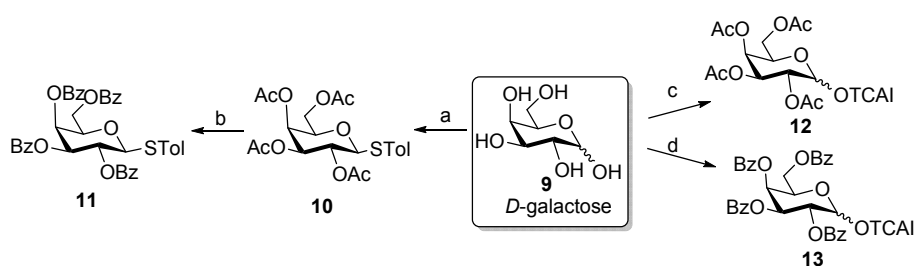


图1 化合物 4 (a)、5b (b)、7b (c)和 8b (d)的局部放大核磁图
Figure 1 Local amplification NMR of compounds 4 (a), 5b (b), 7b (c) and 8b (d)



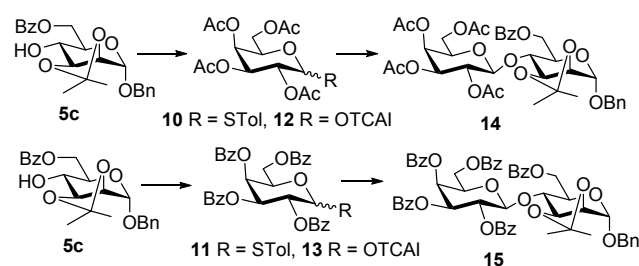
Reagents and conditions: (a) (1) 7.5 equiv. Ac_2O , 0.08 equiv. HClO_4 ; (2) 1.5 equiv. *p*-Toluenethiol, 5 equiv. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; 72% for the two steps; (b) (1) **10**, CH_3ONa , CH_3OH , $\text{pH}=10$; (2) 6 equiv. BzCl , 18 equiv. Py ; 93% for the two steps; (c) (1) 7.5 equiv. Ac_2O , 0.08 equiv. HClO_4 ; (2) 2 equiv. Benzylamine, THF ; (3) 1.5 equiv. CCl_3CN , 3 equiv. K_2CO_3 ; 84% for the three steps; (d) (1) 7.5 equiv. BzCl , Py ; (2) MeOH-NH_3 , CH_3OH , THF ; (3) 1.5 equiv. CCl_3CN , 3 equiv. K_2CO_3 ; 80% for the three steps

图式2 半乳糖供体 10~13 的合成
Scheme 2 Synthesis of galactose donors 10~13

分别合成四种不同的甘露糖受体 **5b**、**5c**、**8b** 和 **8c**，和四种不同的半乳糖供体 **10**~**13**。在此基础上，开展偶联筛选，我们首先利用受体 2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**5c**)与不同的半乳糖供体进行偶联反应，意图寻找最佳偶联供体。如表 1 所示，受体 **5c** 在 $\text{La}(\text{OTf})_3/\text{NIS}$ 和 TMSOTf 两种催化体系下与四种供体偶联，得到含有不同保护基的两个表乳糖产物，即 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -D-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-*O*-异丙叉-6-*O*-苯甲酰基- α -D-甘露糖苷(**14**)和 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -D-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-*O*-异丙叉-6-*O*-苯甲酰基- α -D-甘露糖苷(**15**)。不难看出：当半乳糖供体的一位是三氯乙酰亚胺酯时，反应收率高。其中又以全苯甲酰化的三氯乙酰亚胺酯供体 **13** 与受体 **5c** 的反应收率最高，因此我们确定供体 **13** 作为表乳糖合成的最佳糖基供体。

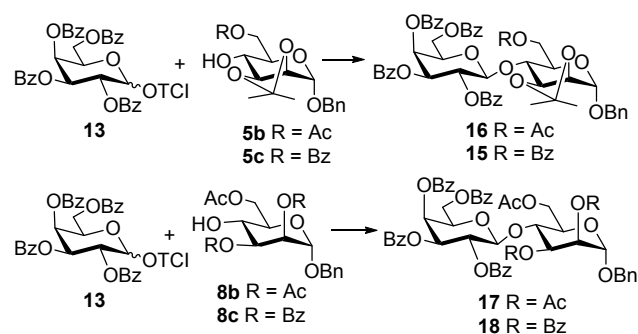
接下来，我们利用供体 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基-D-半乳糖三氯乙酰亚胺酯(**13**)对不同甘露糖受体进行筛选，如表 2 所示。通过表 2 也可以看出：当甘露糖受体的 2,3 位羟基被异丙叉基保护起来时，偶联收率明显比 2,3 位

表 1 受体 **5c** 与不同供体的偶联反应
Table 1 Coupling reaction of receptor **5c** with different donors



供体	反应条件	产物	收率/%
10	$\text{La}(\text{OTf})_3$ (2 equiv.)/NIS (0.01 equiv), 4 Å 分子筛, -10°C	14	8
11	$\text{La}(\text{OTf})_3$ (2 equiv.)/NIS (0.01 equiv), 4 Å 分子筛, -10°C	15	11
12	TMSOTf (0.01 equiv), 4 Å 筛, -10°C	14	61
13	TMSOTf (0.01 equiv), 4 分子筛, -10°C	15	75

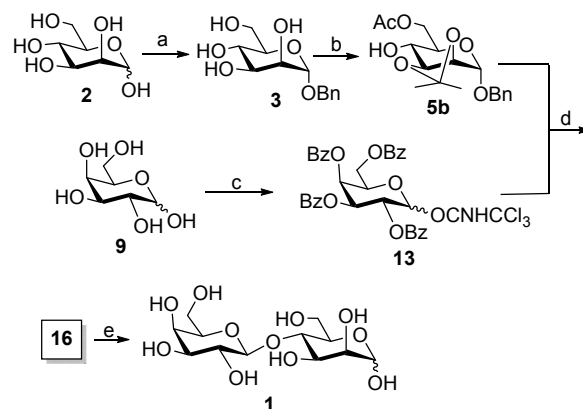
羟基被乙酰基或苯甲酰基保护要高。我们推测其原因是由于活化的半乳糖供体对甘露糖受体偶联进攻时,一般是从糖环的周围进攻,而不是从糖环的上下方进攻。由异丙叉基将甘露糖 2,3 位羟基连在一起,对其化学键起到一个束缚作用,使得半乳糖供体进攻时的空间位阻相对较小。而当甘露糖 2,3 位羟基是乙酰基或苯甲酰基保护时,没有这种束缚作用。所以相对于甘露糖受体 2,3,6-三-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**5b**)和 6-*O*-乙酰基-2,3-二-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**8c**)来讲,2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**5b**)和 2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**5c**)的反应结果更好,其中 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -D-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-*O*-异丙叉-6-*O*-乙酰基- α -D-甘露糖苷(**16**)的产率最高。故此,我们确定受体 **5c** 作为表乳糖合成的最佳糖基受体。

表 2 供体 **13** 与不同受体的偶联反应Table 2 coupling reaction of donor **13** with different receptors

受体	反应条件	产物	收率/%
5b	TMSOTf (0.01 equiv.), 4 Å 分子筛, -10 °C	16	88
5c	TMSOTf (0.01 equiv.), 4 Å 分子筛, -10 °C	15	75
8b	TMSOTf (0.01 equiv.), 4 Å 分子筛, -10 °C	18	25
8c	TMSOTf (0.01 equiv.), 4 Å 分子筛, -10 °C	17	34

通过对系列偶联受体和偶联供体的筛选,最终选择 2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**5b**)和 2,3,4,6-*O*-四苯甲酰基- β -D-半乳糖三氯乙酰亚胺酯(**13**)作为单糖受体和供体。Scheme 3 所示为筛选出的表乳糖合成路线:即以 *D*-甘露糖为原料经全乙酰化、异头碳上苄基、脱乙酰基三步连续反应,高收率获得甘露糖苄基糖苷 **3**,之所以选择苄基苷是因为最终产物上苄基易于通过催化氢化脱除。化合物 **3** 经选择性 2,3 位异丙叉化,反应体系直接浓缩,选择性 6-OH 乙酰化,即简易获得甘露糖受体 **5b**; **5b** 与全苯甲酰化的半乳糖三氯乙酰亚

胺酯 **13** 在 TMSOTf 催化剂下偶联^[17],以 88% 产率得到保护的表乳糖前体 **16**,化合物 **16** 在 70% AcOH 水溶液中 70 °C 下脱除异丙叉基、Pd/C 催化下氢化脱除苄基、MeONa 作用下脱除酰基得到最终产物表乳糖 **1**。



Reagents and conditions: (a) (1) 7.5 equiv. Ac₂O, 0.08 equiv. HClO₄; (2) 1.5 equiv. BnOH, 5 equiv. BF₃ · Et₂O; (3) NaOH, pH=7; 83% for the three steps; (b) (1) 0.5 equiv. *p*-TsOH, 1.05 equiv. 2-Methoxypropene, DMF; (2) 70 °C; (3) 1.05 equiv. AcCl, 3 equiv. Py, CH₂Cl₂, 0 °C; 76% for the three steps; (c) (1) 7.5 equiv. BzCl, Py; (2) MeOH-NH₃, CH₃OH, THF; (3) 1.5 equiv. CCl₃CN, 3 equiv. K₂CO₃; 80% for the three steps; (d) 0.01 equiv. TMSOTf, CH₂Cl₂, 0 °C, 88%; (e) (1) 70% AcOH, 70 °C; (2) H₂, 0.05 equiv. Pd/C; (3) MeONa, MeOH, pH=9; 90% for the three steps

图式 3 表乳糖 **1** 的合成Scheme 3 Synthesis of epilactose **1**

2 结论

以 *D*-半乳糖、*D*-甘露糖为起始原料,通过合成一系列的单糖供体和受体筛选出一条最适的表乳糖合成路线,经选择性保护合成甘露糖受体、半乳糖供体、偶联、脱保护等步骤实现了表乳糖的合成,以合成路线较长的甘露糖计算,通过合成甘露糖受体、偶联以及二糖的脱保护,总收率达到 50%。其中多个化合物经一锅法反应得到,不仅缩短了反应步骤,还能以较高的产率得到目标中间体,使得表乳糖的批量制备成为可能。该合成路线对于获取表乳糖及其衍生物进行生物活性研究具有重要的意义。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

质谱采用 Bruker Daltonics Bio-TOF-Q III 型质谱仪 (ESIMS) 测定;核磁共振波谱使用 Bruker Avance 300 型核磁共振仪测定(四甲基硅烷 TMS 为内标)。所有试剂为国产市售分析纯,无水溶剂按标准方法处理。

3.2 实验方法

3.2.1 α -D-甘露糖苄基苷(**3**)的制备

于 500 mL 圆底烧瓶中加入乙酸酐(160 mL, 1.7

mol)、高氯酸(0.96 mL, 0.017 mol)和磁子。冰盐浴搅拌使反应体系降温(一般小于 -10°C)。然后称取甘露糖(40 g, 0.22 mol)分批缓慢加入。薄层色谱(TLC) [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 2 : 1$]检测反应完全。加入 1 mL 吡啶中和高氯酸来中止反应, 后减压蒸馏, 用 30 mL $\times$ 3 甲苯共蒸除尽 Ac_2O 和 Py 得浓缩物 **3-A**。在 **3-A** 中加入苯甲醇(36 mL, 0.35 mol), 并加入二氯甲烷 100 mL, 放冰浴中冷却并搅拌溶解。10 min 后加入三氟化硼乙醚络合物(158 mL, 1.16 mol)反应 12 h, TLC [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 2 : 1$]检测反应完全。用氢氧化钠调节 $\text{pH}=7$, 然后用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得 **3-B**。最后在浓缩后体系中加入甲醇, 搅拌溶解。然后用甲醇钠调节 $\text{pH}=10$ 。反应 3 h 后 TLC 检测 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 2 : 1$]检测反应完全。加入酸性树脂调节 $\text{pH}=7$, 然后抽滤去除树脂, 减压旋蒸除掉溶剂得粗产物, 用 $V(\text{乙酸乙酯}) : V(\text{乙醚}) = 1 : 3$ 重结晶得白色固体产物(50 g, 收率 83%)。m.p. $132\sim 134^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 77.5$ (c 1.3, H_2O) [文献值^[18]: m.p. $131\sim 135^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 78.5$ (c 1.3, H_2O); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 7.36 $\sim$ 7.28 (m, 5H, Ar-5H), 4.86 (d, $J_{1,2}=1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.65, 4.45 (A, B of AB, $J=11.4$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.83 (dd, $J=3.3$, 1.7 Hz, 1H, H-2), 3.76 (dd, $J=12.0$, 1.2 Hz, 1H), 3.72 $\sim$ 3.61 (m, 2H, H-3, H-6a), 3.62 $\sim$ 3.54 (m, 2H, H-4, H-5)。

3.2.2 2,3-*O*-异丙叉基- α -*D*-甘露糖苷(**4**)的制备

将化合物 **3** (20 g, 0.074 mol)、对甲基苯磺酸(7g, 0.037 mmol)和磁子加入 200 mL 圆底烧瓶中。氮气保护下加 100 mL 干燥 DMF 和 2-甲氧基丙烯(7.27 mL, 0.078 mol), 于室温下反应。TLC [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 2$]检测反应完全, 置 70°C 油浴中反应过夜。TLC [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 2$]检测反应完全, 加 10 mL 三乙胺中止反应。减压蒸馏用 20 mL $\times$ 2 甲苯共蒸除 DMF 得粗产物。用 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$ 重结晶得白色固体产物(21 g, 收率 92%)。m.p. $130\sim 132^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 77.5$ (c 1.0, CHCl_3) [文献值^[14]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 77.0$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 $\sim$ 7.38 (m, 5H, Ar-5H), 5.16 (s, 1H, H-1), 4.76, 4.56 (A, B of AB, $J=11.7$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.33 $\sim$ 4.14 (m, 2H, H-2, H-3), 3.92 $\sim$ 3.84 (m, 2H), 3.84 $\sim$ 3.64 (m, 2H), 3.37 (d, $J=4.3$ Hz, 1H, OH-4), 2.51 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, OH-6), 1.56 (s, 3H, CMe), 1.39 (s, 3H, CMe)。

3.2.3 2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-乙酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**5b**)的制备

将化合物 **4** (10 g, 0.032 mol)溶解在 100 mL 干燥二氯甲烷中, 加入 8 mL 吡啶并冰浴冷却至 -10°C 。滴液漏斗滴加乙酰氯(2.4 mL, 0.034 mol)的 20 mL CH_2Cl_2 溶液。

滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌 1 h, TLC [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 4 : 1$]检测反应完全。体系依次用 1 mol/L 盐酸、饱和食盐水洗涤, CH_2Cl_2 萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩柱层析 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 7 : 1$]分离得无色粘稠状液体 **5b** (9.4 g, 收率 83%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 $\sim$ 7.30 (m, 5H, Ar-5H), 5.12 (s, 1H, H-1), 4.74, 4.54 (A, B of AB, $J=11.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.41 (dd, $J=12.0$, 5.4 Hz, 1H, H-6a), 4.29 (dd, $J=12.0$, 2.6 Hz, 1H, H-6b), 4.24 $\sim$ 4.13 (m, 2H, H-2, H-3), 3.87 $\sim$ 3.76 (m, 1H, H-5), 3.64 $\sim$ 3.53 (m, 1H, H-4), 3.39 (d, $J=4.6$ Hz, 1H, OH-4), 2.12 (s, 3H, COCH_3), 1.51 (s, 3H, CMe), 1.35 (s, 3H, CMe); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.09, 136.44, 128.22, 127.93, 127.77, 109.44, 96.14, 77.89, 75.28, 68.96, 68.77, 68.16, 63.25, 27.50, 25.85, 20.50; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 353.1600, found 353.1601。

3.2.3 2,3-*O*-异丙叉基-6-*O*-苯甲酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**5c**)的制备

于 250 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 **4** (10 g, 0.032 mol)溶于 100 mL 干燥二氯甲烷。加入 8 mL 吡啶, 冰浴冷却至 -10°C 。滴液漏斗滴加苯甲酰氯(3.97 mL, 0.034 mol)的 20 mL CH_2Cl_2 溶液。滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌 1 h, TLC [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 4 : 1$]检测反应完全。体系依次用 1 mol/L 盐酸、饱和食盐水洗涤, CH_2Cl_2 萃取、无水 Na_2SO_4 干燥、柱层析 [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 6 : 1$]分离得无色粘稠状液体 **5b** (10.7 g, 收率 80%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 $\sim$ 7.33 (m, 10H, Ar-10H), 5.20 (s, 1H, H-1), 4.82 (A of AB, $J=11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.74 $\sim$ 4.63 (m, 2H, 2H-6), 4.59 (B of AB, $J=11.7$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.35 $\sim$ 4.20 (m, 2H, H-2, H-3), 4.09 $\sim$ 3.98 (m, 1H, H-5), 3.81 $\sim$ 3.64 (m, 2H, H-4, OH-4), 1.54 (s, 3H, CMe), 1.39 (s, 3H, CMe); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.52, 136.48, 132.86, 129.55, 129.40, 128.22, 128.10, 127.82, 127.72, 109.33, 96.02, 78.15, 75.37, 69.05, 68.79, 68.31, 63.91, 27.65, 25.81; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 415.1757, found 415.1759。

3.2.4 4,6-*O*-异丙叉基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**6a**)的制备

将化合物 **3** (20 g, 0.074 mol)加入 250 mL 圆底烧瓶中, 加对甲基苯磺酸(0.28 g, 1.5 mmol)和磁子。氮气保护下加 100 mL 干燥 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)和 2-甲氧基丙烯(7.27 mL, 0.078 mol), 于室温下反应。TLC [$V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 2$]检测反应完全。加 3 mL 三乙胺中止反应。减压蒸馏用 30 mL $\times$ 3 甲苯共蒸除 DMF 得粗产物。用 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$ 重结晶得白色固体产物(20.7 g, 收率 90%)。m.p. $132\sim 134^{\circ}\text{C}$; ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.32 (m, 5H, Ar-5H), 4.95 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, H-1), 4.74 (A of AB, $J=11.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.53 (B of AB, $J=11.8$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.08 (q, $J=1.3$ Hz, 1H, H-2), 4.04~3.95 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.93~3.81 (m, 2H, H-3, H-6b), 3.81~3.67 (m, 1H, H-5), 3.04~2.88 (m, 2H, OH-2, OH-3), 1.55 (s, 3H, CMe), 1.46 (s, 3H, CMe).

3.2.5 4,6-*O*-异丙叉基-2,3-二-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**6b**)的制备

于 200 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 **6a** (10 g, 0.032 mol) 溶解在 50 mL 干燥 Py 中. 加入 Ac_2O (9 mL, 0.096 mmol), 置室温下搅拌反应过夜. TLC 检测 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1] 反应完全. 减压旋蒸掉溶剂, 用 20 mL $\times$ 2 甲苯共蒸除尽 Ac_2O 和 Py, 得 4,6-*O*-异丙叉基-2,3-二-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**6b**)粗产品, 柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=6:1] 分离得无色粘稠状液体 **6b** (12.5 g, 收率 98%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.31 (m, 5H, Ar-5H), 5.20 (s, 1H, H-1), 5.10 (dd, $J=10.4$, 7.5 Hz, 1H, H-3), 4.76, 4.57 (A, B of AB, $J=11.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.35~4.19 (m, 3H, H-4, 2H-6), 4.08 (dd, $J=12.1$, 2.4 Hz, 1H, H-2), 3.99~3.89 (m, 1H, H-5), 2.11 (d, $J=1.7$ Hz, 6H, $\text{COCH}_3\times 2$), 1.59 (s, 3H, CMe), 1.37 (s, 3H, CMe). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 395.1706, found 395.1701.

3.2.6 4,6-*O*-异丙叉基-2,3-二-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**6c**)的制备

于 200 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 **6a** (10 g, 0.032 mol) 溶解在 50 mL 干燥 Py 中. 加入 BzCl (11.3 mL, 0.096 mmol), 置室温下搅拌反应过夜. TLC 检测 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1] 反应完全. 减压旋蒸掉溶剂, 用 20 mL $\times$ 2 甲苯共蒸除尽 Ac_2O 和 Py, 得 4,6-*O*-异丙叉基-2,3-二-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**6c**)粗产品, 柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=7:1] 分离得无色粘稠状液体 **6c** (16 g, 收率 96%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.31~7.32 (m, 15H, Ar-15H), 5.53 (dd, $J=10.3$, 7.6 Hz, 1H, H-3), 5.30 (s, 1H, H-1), 4.85 (A of AB, $J=11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.69~4.59 (m, 2H, B of AB, CH_2Ph ; H-6a), 4.59~4.48 (m, 2H), 4.37 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, H-2), 4.34~4.27 (m, 1H, H-5), 1.71 (s, 3H, CMe), 1.43 (s, 3H, CMe). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 519.2019, found 519.2013.

3.2.7 2,3-二-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**7b**)和 2,3-二-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**7c**)的制备

将化合物 **6b** (10 g, 0.025 mol) 溶解在 50 mL 70% AcOH 水溶液溶液中, 70 $^\circ\text{C}$ 下反应 2 h, TLC 检测 [V (石

油醚): V (乙酸乙酯)=1:1] 反应完全. 减压旋蒸掉溶剂, 浓缩物用 (20 mL $\times$ 2) 甲苯共蒸, 柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=4:1] 分离得无色粘稠状液体 **7b** (8.9 g, 收率 99%). 化合物 **7c** (9.1 g 收率 99%) 按上述方法由化合物 **6c** 制得.

化合物 **7b**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43~7.31 (m, 5H, Ar-5H), 5.33~5.22 (m, 2H, H-2, H-3), 4.87 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.73, 4.56 (A, B of AB, $J=12.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.01 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.94~3.81 (m, 2H, 2H-6), 3.82~3.70 (m, 1H, H-5), 3.38 (s, 1H, OH-6), 2.73 (s, 1H, OH-4), 2.09 (d, $J=12.6$ Hz, 6H, $\text{COCH}_3\times 2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.63, 169.72, 136.21, 128.19, 127.71, 127.75, 96.53, 72.23, 71.66, 69.59, 69.14, 65.69, 61.75, 20.50, 20.44; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 355.1393, found 355.1390.

化合物 **7c**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.14~7.30 (m, 15H, Ar-15H), 5.74~5.65 (m, 2H, H-2, H-3), 5.12 (d, $J=1.2$ Hz, 1H, H-1), 4.82, 4.64 (A, B of AB, $J=11.9$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.39 (t, $J=9.5$ Hz, 1H, H-4), 4.05~3.89 (m, 2H, 2H-6), 3.13 (s, 2H, OH-4, OH-6); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.43, 165.15, 136.29, 133.17, 133.00, 129.50, 129.48, 129.14, 129.03, 128.25, 128.04, 127.79, 127.74, 96.68, 72.78, 72.41, 70.34, 69.39, 66.43, 61.86; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 479.1706, found 479.1704.

3.2.8 2,3,6-三-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**8b**)的制备

于 200 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 **7b** (8.5 g, 0.024 mol) 溶解在 50 mL 干燥二氯甲烷中, 加入 5.8 mL 吡啶, 并冰浴冷却至 -10 $^\circ\text{C}$. 滴液漏斗滴加乙酰氯 (1.8 mL, 0.025 mol) 的 20 mL CH_2Cl_2 溶液. 滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌 1 h, TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1] 检测反应完全. 加 2 mL 甲醇中止反应. 体系依次用 1 mol/L 盐酸、饱和食盐水洗涤, CH_2Cl_2 萃取、无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩、柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1] 分离得无色粘稠状液体 **8b** (8.9 g, 收率 94%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.30 (m, 5H, Ar-5H), 5.32~5.20 (m, 2H, H-2, H-3), 4.88 (d, $J=1.3$ Hz, 1H, H-1), 4.72, 4.57 (A, B of AB, $J=11.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.55~4.46 (m, 1H, H-6a), 4.24 (dd, $J=12.1$, 1.6 Hz, 1H, H-6b), 3.93~3.78 (m, 2H, H-4, H-5), 2.78 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, OH-4), 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.12 (s, 3H, COCH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.32, 170.61, 169.69, 136.26, 128.36, 127.96, 96.75, 71.49,

70.92, 69.66, 69.51, 65.68, 63.08, 20.64, 20.59; HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{25}O_9$ ($M+H$)⁺ 397.1499, found 397.1501.

3.2.9 2,3-二-*O*-苯甲酰基-6-*O*-乙酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**8c**)的制备

于 200 mL 圆底烧瓶中, 将化合物 **7c** (9 g, 0.019 mol) 溶解在 50 mL 干燥二氯甲烷中, 并加入 5 mL 吡啶. 冰浴冷却至 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. 滴液漏斗滴加苯甲酰氯(1.4 mL, 0.020 mol)的 20 mL CH_2Cl_2 溶液. 滴加完毕撤去冰浴, 室温搅拌 1 h, TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=4:1]检测反应完全. 加 1.5 mL 甲醇中止反应. 体系依次用 1M 盐酸、饱和食盐水洗涤, CH_2Cl_2 萃取、无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩、柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=6:1]分离得无色粘稠状液体 **8c** (7.2 g, 收率 74%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.15~7.30 (m, 15H, Ar-15H), 5.69~5.61 (m, 2H, H-2, H-3), 5.12 (d, $J=0.8$ Hz, 1H, H-1), 4.81, 4.66 (A, B of AB, $J=11.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.58 (dd, $J=12.1$, 4.4 Hz, 1H, H-6a), 4.39 (dd, $J=12.1$, 2.2 Hz, 1H, H-6b), 4.26~4.14 (m, 1H, H-4), 4.08~3.99 (m, 1H, H-5), 3.04 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, OH-4), 2.19 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.10, 166.58, 165.10, 136.36, 133.31, 133.18, 129.69, 129.60, 129.39, 129.13, 128.41, 128.33, 128.18, 128.00, 127.96, 96.84, 72.64, 71.07, 70.37, 69.70, 66.37, 63.04, 20.64; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{29}O_9$ ($M+H$)⁺ 521.1812, found 521.1810.

3.2.10 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃半乳糖对甲苯硫苷(**10**)的制备

取一 200 mL 圆底烧瓶, 加入乙酸酐(80 mL, 0.85 mol)和高氯酸(0.48 mL, 8.4 mmol)和磁子. 冰盐浴搅拌使反应体系降温(一般小于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). 然后称取半乳糖(20 g, 0.11 mol)分批缓慢加入. TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=2:1]检测反应完全. 后处理加入 1 mL 吡啶中和高氯酸中止反应. 减压蒸馏, 用 30 mL $\times$ 2 甲苯共蒸除尽 Ac_2O 和 Py. 之后在浓缩体系中加干燥 CH_2Cl_2 100 mL, 对甲苯苯硫酚 21 g (0.17 mol). 冰浴至 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后加三氟化硼乙醚络合物(68 mL, 0.56 mol), 搅拌 20 min 后移至室温反应过夜. TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=2:1]检测反应完全, 用 NaOH 水溶液调 pH=7、 CH_2Cl_2 萃取、无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩, 用 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=5:1 重结晶得白色固体产物^[21] 36 g, 收率 72%. m.p. 81~83 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, Ar-2H), 7.13 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, Ar-2H), 5.41 (dd, $J=3.3$, 1.0 Hz, 1H, H-3), 5.22 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, H-4), 5.04 (dd, $J=9.9$, 3.3 Hz, 1H, H-2), 4.65 (d, $J=9.9$ Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, $J=11.3$, 7.0 Hz, 1H, H-6a), 4.11

(dd, $J=11.3$, 6.3 Hz, 1H, H-6b), 3.96~3.85 (m, 1H, H-5), 2.35 (s, 3H, CMe), 2.12 (s, 3H, COCH_3), 2.10 (s, 3H, COCH_3), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 1.97 (s, 3H, COCH_3).

3.2.11 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -*D*-吡喃半乳糖对甲苯硫苷(**11**)的制备

将化合物 **10** (16 g, 0.035 mol)溶于 150 mL 甲醇, 用甲醇钠调 pH=10. TLC [V (乙酸乙酯): V (甲醇)]=5:1]检测反应完全, 用酸性树脂调 pH=7, 抽滤掉酸性树脂, 减压旋蒸掉溶剂, 浓缩物用(20 mL $\times$ 2)甲苯共蒸得浓缩物 11-A. 在浓缩体系中加入 50 mL 吡啶(0.62 mol), 滴液漏斗滴加苯甲酰氯(24 mL, 0.21 mol)的 50 mL CH_2Cl_2 溶液. 滴加完毕后室温反应 1 h, TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=4:1]检测反应完全. CH_2Cl_2 萃取(萃取时加 100 mL 盐酸溶于水中来中和吡啶)、无水 Na_2SO_4 干燥、浓缩、柱层析纯化得化合物 **11**^[22] (23 g, 收率 93%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.10~7.99 (m, 4H, Ar-4H), 7.99~7.92 (m, 2H, Ar-2H), 7.83~7.76 (m, 2H, Ar-2H), 7.68~7.37 (m, 12H, Ar-12H), 7.27~7.19 (m, 2H, Ar-2H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-2H), 6.06 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.81 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, H-4), 5.67 (dd, $J=9.9$, 3.2 Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, $J=9.8$ Hz, 1H, H-1), 4.71 (dd, $J=10.9$, 6.5 Hz, 1H, H-6a), 4.55~4.36 (m, 2H, H-5, H-6b), 2.39 (s, 3H, CMe); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.87, 165.36, 165.26, 165.04, 138.46, 134.27, 133.39, 133.17, 133.10, 129.87, 129.69, 129.65, 129.60, 129.49, 129.39, 129.25, 128.84, 128.65, 128.38, 128.28, 128.12, 127.28, 85.89, 74.98, 72.95, 68.35, 67.87, 62.44, 21.18.

3.2.12 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-*D*-半乳糖三氯乙酰亚胺酯(**12**)的制备

将半乳糖(**9**) (10 g, 0.056 mol)溶解在乙酸酐(40 mL, 0.43 mol)溶液中, 加入高氯酸(0.24 mL, 4.2 mmol)和磁子. 冰盐浴搅拌使反应体系降温(一般小于 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$). 然后称取半乳糖(10g, 0.056 mol)分批缓慢加入. TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=2:1]检测反应完全. 后处理加入 1 mL 吡啶中和高氯酸中止反应. 减压蒸馏, 用 20 mL $\times$ 2 甲苯共蒸除尽 Ac_2O 和 Py 得浓缩物 **12-A**. 将 **12-A** 溶于 50 mL 四氢呋喃中, 加入苯甲胺 12 mL (0.11 mol). TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=1:1]及时监测至反应完全. 低温浓缩除去溶剂, 真空干燥 2 h, 氮气保护下加入 150 mL 无水 CH_2Cl_2 , 加入 CCl_3CN 8mL (0.083 mol)、 K_2CO_3 25 g (0.18 mmol), 室温反应过夜, TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)]=2:1]检测反应完全. 抽滤除去不溶物后浓缩, 柱层析纯化得到化合物 **12**^[23] (23 g, 收率 84%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (s, 1H, OCNHCCl_3), 6.50 (d, $J=3.3$ Hz, 1H, H-1), 5.46 (dd, $J=$

2.7, 0.8 Hz, 1H, H-4), 5.32 (dd, $J=10.9, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 5.25 (dd, $J=10.8, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 4.36 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, H-5), 4.08 (dd, $J=11.3, 6.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.98 (dd, $J=11.3, 6.7$ Hz, 1H, H-6b), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 1.96~1.90 (m, 9H, COCH₃×3).

3.2.13 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基-*D*-半乳糖三氯乙酰亚胺酯(**13**)的制备

取半乳糖(**9**) (10 g, 0.056 mol)溶解在 Py (100 mL, 1.24 mol)溶液中, 滴液漏斗滴加苯甲酰氯(48 mL, 0.42 mol)的 100 mL CH₂Cl₂ 溶液. TLC [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 4 : 1]检测反应完全, 20 mL 甲醇中止反应. CH₂Cl₂ 萃取(萃取时加 150 mL 盐酸溶于水来中和吡啶)、无水 Na₂SO₄ 干燥、浓缩. 后浓缩体系溶于 V (甲醇) : V (四氢呋喃) = 1 : 1 的 50 mL 混合溶液中, 加入 150 mL 甲醇氨溶液. TLC [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 3 : 1]及时监测至反应完全. 低温浓缩除去溶剂, 真空干燥 2 h, 氮气保护下加入 150 mL 无水 CH₂Cl₂, 加入 CCl₃CN 8 mL (0.083 mol)、K₂CO₃ 25 g (0.18 mmol), 室温反应过夜, TLC [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 3 : 1]检测反应完全. 抽滤除去不溶物后浓缩, 柱层析纯化得到化合物 **13**^[18] (33 g, 收率 80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.68 (s, 1H, OCNHCCl₃), 8.17~7.80 (m, 8H, Ar-8H), 7.70~7.24 (m, 12H, Ar-12H), 6.97 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, H-1), 6.21 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, H-4), 6.13 (dd, $J=10.6, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 6.01 (dd, $J=10.6, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.92 (t, $J=6.5$ Hz, 1H, H-5), 4.66 (dd, $J=11.4, 6.9$ Hz, 1H, H-6a), 4.49 (dd, $J=11.4, 6.0$ Hz, 1H, H-6b).

3.2.14 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -*D*-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-*O*-异丙叉-6-*O*-苯甲酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**14**)的制备

化合物 **5c** (0.55 g, 1.3 mmol)、化合物 **10** (0.66 g, 1.5 mmol)和 4 Å 分子筛(1 g)放于 100 mL 圆底烧瓶中抽真空干燥过夜, 然后溶于 20 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴冷却至 -10 °C. 在氮气保护下加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS) (0.45 g, 2 mmol)和三氟甲磺酸镧 La(OTf)₃ 一匙尖. 保持 -10 °C 反应 0.5 h, 撤去冰浴使反应物自然升温至室温, 2 h 后 TLC [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 3 : 1]检测反应完全, 加三滴三乙胺终止反应. 抽滤反应液除去 4 Å 分子筛, 滤液减压下浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 5 : 1]得白色固体双糖 **14** (79 mg, 收率 8%).

化合物 **14** 也可以由化合物 **5c** (0.31 g, 0.75 mmol)、化合物 **12** (0.41 g, 0.84 mmol)和 4 Å 分子筛(1 g)放于 100 mL 圆底烧瓶中抽真空干燥过夜, 然后溶于 20 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴冷却至 -10 °C. 氮气保护下, 加入三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(TMSOTf) 8 μ L, 保持 -10 °C 反应 0.5 h, 撤去冰浴使反应物自然升温至室温, 2 h 后

TLC [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 5 : 1]检测反应完全, 加三滴三乙胺终止反应. 抽滤反应液除去 4 Å 分子筛, 滤液减压下浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 8 : 1]得白色固体双糖 **14** (340 mg, 收率 61%). m.p. 48~50 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.08~8.01 (m, 2H, Ar-2H), 7.62~7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.49~7.40 (m, 2H, Ar-2H), 7.40~7.30 (m, 5H, Ar-5H), 5.40 (dd, $J=3.5, 0.9$ Hz, 1H, H-4'), 5.26 (dd, $J=10.4, 8.1$ Hz, 1H, H-2'), 5.13 (s, 1H, H-1), 5.03 (dd, $J=10.4, 3.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.80~4.70 (m, 2H, H-1', CH₂Ph), 4.61 (dd, $J=11.7, 2.1$ Hz, 1H, H-4), 4.53 (B of AB, $J=11.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.51~4.46 (m, 1H, H-5') 4.38 (dd, $J=11.7, 5.9$ Hz, 1H, H-3), 4.25~4.15 (m, 3H, H-2, 2H-6), 4.12~4.01 (m, 1H, H-5), 3.93 (td, $J=6.6, 0.9$ Hz, 1H, H-6a'), 3.84 (dd, $J=10.2, 6.9$ Hz, 1H, H-6b'), 2.16, 2.05, 2.03, 1.99 (s, 12H, COCH₃×4), 1.57 (s, 3H, CMe), 1.37 (s, 3H, CMe); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.91, 169.89, 169.69, 169.08, 165.69, 136.30, 132.81, 129.60, 129.18, 128.18, 128.14, 127.75, 127.69, 108.90, 100.91, 95.89, 78.34, 76.50, 75.25, 70.70, 70.68, 68.78, 66.81, 65.98, 63.04, 60.82, 27.79, 25.95, 20.31, 20.2, 20.21, 20.16; HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₄₅O₁₆ (M+H)⁺ 745.2708, found 745.2705.

3.2.15 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -*D*-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-*O*-异丙叉-6-*O*-苯甲酰基- α -*D*-吡喃甘露糖苷(**15**)的制备

化合物 **5c** (0.42 g, 1.0 mmol)、化合物 **11** (0.70 g, 1.2 mmol)和 4 Å 分子筛(1 g)放于 100 mL 圆底烧瓶中抽真空干燥过夜, 然后溶于 20 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴冷却至 -10 °C. 在氮气保护下加入 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS) (0.34 g, 2 mmol)和三氟甲磺酸镧 La(OTf)₃ 一匙尖. 保持 -10 °C 反应 0.5 h, 撤去冰浴使反应物自然升温至室温, 2 h 后 TLC [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 5 : 1]检测反应完全, 加三滴三乙胺终止反应. 抽滤反应液除去 4 Å 分子筛, 滤液减压下浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 8 : 1]得白色固体双糖 **15** (110 mg, 收率 11%).

化合物 **14** 也可以由化合物 **5c** (0.27 g, 0.65 mmol)、化合物 **13** (0.53 g, 0.72 mmol)和 4 Å 分子筛(1 g)放于 100 mL 圆底烧瓶中抽真空干燥过夜, 然后溶于 20 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴冷却至 -10 °C. 在氮气保护下加入三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(TMSOTf) 8 μ L, 保持 -10 °C 反应 0.5 h, 撤去冰浴使反应物自然升温至室温, 2 h 后 TLC [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 5 : 1]检测反应完全, 加三滴三乙胺终止反应. 抽滤反应液除去 4 Å 分子筛, 滤液减压下浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 8 : 1]得白色固体双糖 **15** (485 mg, 收率 75%).

m.p. 61~62 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.20~8.05 (m, 4H, Ar-H), 7.95~7.77 (m, 6H, Ar-H), 7.70~7.16 (m, 20H, Ar-H), 6.04 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, H-4'), 5.86 (dd, $J=10.4, 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 5.70 (dd, $J=10.4, 3.5$ Hz, 1H, H-3'), 5.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-1'), 5.09 (s, 1H, H-1), 4.75~4.67 (m, 2H, H-4, CH_2Ph), 4.66~4.57 (m, 2H, 2H-6), 4.55~4.47 (m, 2H, H-3, CH_2Ph), 4.41 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, H-5'), 4.27 (dd, $J=11.8, 5.1$ Hz, 1H, H-6a'), 4.13 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, H-2), 4.12~4.03 (m, 1H, H-5), 3.97 (dd, $J=10.2, 6.8$ Hz, 1H, H-6b'), 1.59 (s, 3H, CMe), 1.22 (s, 3H, CMe); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.69, 165.32, 165.31, 165.21, 164.96, 136.36, 133.25, 132.93, 132.89, 132.84, 132.44, 129.75, 129.60, 129.46, 129.42, 129.30, 129.22, 129.14, 128.70, 128.50, 128.42, 128.28, 128.16, 128.08, 127.98, 127.93, 127.85, 127.79, 127.68, 109.02, 101.04, 95.89, 78.21, 76.66, 75.22, 71.43, 71.31, 69.72, 68.79, 68.02, 66.00, 62.64, 61.84, 27.89, 25.77; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{53}\text{O}_{16}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 993.3334, found 993.3335.

3.2.16 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -D-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-*O*-异丙叉-6-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**16**)的制备

化合物 **5b** (5 g, 0.014 mol)和化合物 **13** (11.55 g, 0.016 mol) 4 Å 分子筛(5 g)放于 200 mL 圆底烧瓶中抽真空干燥过夜, 然后溶于 50 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴冷却至 -10 °C. 氮气保护下加入三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(TMSOTf) 50 μL , 保持 -10 °C 反应 0.5 h, 撤去冰浴使反应物自然升温到室温, 2 h 后 TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1]检测反应完全, 加 10 滴三乙胺终止反应. 抽滤反应液除去 4 Å 分子筛, 滤液减压下浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=6:1]得白色固体双糖 **16** (11.6 g, 收率 88%). m.p. 44~46 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.18~7.95 (m, 6H, Ar-H), 7.85~7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.67~7.16 (m, 17H, Ar-H), 6.03 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, H-4'), 5.81 (dd, $J=10.3, 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 5.70 (dd, $J=10.4, 3.4$ Hz, 1H, H-3'), 5.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.06 (s, 1H, H-1), 4.76~4.61 (m, 2H, H-4, CH_2Ph), 4.58 (t, $J=6.3$ Hz, 1H, H-6a), 4.53~4.44 (m, 2H, H-3, CH_2Ph), 4.41 (t, $J=6.3$ Hz, 1H, H-6b), 4.34 (d, $J=10.3$ Hz, 1H, H-6a'), 4.08 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, H-2), 4.05~3.88 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.81 (dd, $J=10.0, 6.9$ Hz, 1H, H-6'), 1.70 (s, 3H, COCH_3), 1.55 (s, 3H, CMe), 1.18 (s, 3H, CMe); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.02, 165.82, 165.46, 165.35, 164.98, 136.51, 133.42, 133.15, 133.11, 133.05, 129.88, 129.58, 129.47, 128.99, 128.86, 128.59, 128.43, 128.36, 128.31, 128.24, 128.11, 127.91, 109.14,

101.04, 96.08, 78.22, 75.38, 71.56, 71.48, 69.95, 69.00, 68.17, 65.83, 62.36, 61.99, 41.77, 28.01, 25.88, 20.12; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{50}\text{O}_{16}\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 953.2995, found 953.2991.

3.2.17 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -D-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-三-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**17**)的制备

化合物 **8b** (0.37 g, 0.93 mmol)和化合物 **13** (0.83 g, 1.1 mmol) 4 Å 分子筛(1 g)放于 100 mL 圆底烧瓶中抽真空干燥过夜, 然后溶于 20 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴冷却至 -10 °C. 在氮气保护下加入三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(TMSOTf) 8 μL , 保持 -10 °C 反应 0.5 h, 撤去冰浴使反应物自然升温到室温, 2 h 后 TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1]检测反应完全, 加三滴三乙胺终止反应. 抽滤反应液除去 4 Å 分子筛, 滤液减压下浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=6:1]得白色固体双糖 **17** (310 mg, 收率 34%). m.p. 46~50 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.17~7.98 (m, 6H, Ar-H), 7.83~7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.71~7.21 (m, 19H, Ar-H), 6.02 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, H-4'), 5.80 (dd, $J=10.4, 7.9$ Hz, 1H, H-2'), 5.61 (dd, $J=10.4, 3.4$ Hz, 1H, H-3'), 5.54 (dd, $J=9.4, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 5.31 (dd, $J=3.6, 1.8$ Hz, 1H, H-2), 4.93 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.84 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.77 (q, $J=9.8$ Hz, 1H, H-4), 4.67, 4.52 (A, B of AB, $J=12.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.40~4.28 (m, 2H, H-5', H-6a'), 4.24 (d, $J=3.2$ Hz, 2H, 2H-6), 4.14~4.03 (m, 1H, H-6b'), 3.91 (dt, $J=9.9, 3.2$ Hz, 1H, H-5), 2.10, 2.08, 1.98 (s, 9H, $\text{COCH}_3 \times 3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.01, 169.50, 169.18, 165.70, 165.17, 165.07, 164.49, 135.99, 133.35, 133.12, 133.06, 132.97, 129.64, 129.54, 129.45, 129.43, 128.87, 128.65, 128.55, 128.40, 128.29, 128.22, 128.17, 128.15, 127.95, 127.78, 127.77, 100.93, 96.12, 73.76, 71.44, 70.69, 69.73, 69.58, 69.28, 67.34, 66.94, 66.91, 61.95, 61.14, 20.54, 20.44, 20.32; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{51}\text{O}_{18}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 975.3075, found 975.3072.

3.2.18 2,3,4,6-四-*O*-苯甲酰基- β -D-半乳糖-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3-二-*O*-苯甲酰基-6-*O*-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖苷(**18**)的制备

化合物 **8c** (0.38 g, 0.73 mmol)、化合物 **13** (0.65 g, 0.88 mmol)和 4 Å 分子筛(1 g)放于 100 mL 圆底烧瓶中抽真空干燥过夜, 然后溶于 20 mL 干燥二氯甲烷中, 冰浴冷却至 -10 °C. 在氮气保护下加入三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯(TMSOTf) 8 μL , 保持 -10 °C 反应 0.5 h, 撤去冰浴使反应物自然升温到室温, 2 h 后 TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1]检测反应完全, 加三滴三乙胺终止

反应. 抽滤反应液除去 4 Å 分子筛, 滤液减压下浓缩, 柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=7:1] 得白色固体双糖 **18** (200 mg, 收率 25%). m.p. 62~67 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.13~7.87 (m, 8H, Ar-H), 7.79~7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.70~7.20 (m, 25H, Ar-H), 5.96 (dd, J =9.4, 3.4 Hz, 1H, H-3), 5.84 (d, J =3.0 Hz, 1H, H-4'), 5.77 (dd, J =10.4, 7.9 Hz, 1H, H-2'), 5.71 (dd, J =3.4, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.53 (dd, J =10.4, 3.4 Hz, 1H, H-3'), 5.06 (d, J =1.8 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, J =7.9 Hz, 1H, H-1'), 4.76, 4.63 (A, B of AB, J =12.0 Hz, 2H, CH_2Ph), 4.49~4.34 (m, 2H, H-4, H-6a), 4.27 (dd, J =12.1, 3.8 Hz, 1H, H-6b), 4.16~3.99 (m, 2H, H-6a', H-5'), 3.92 (dd, J =8.4, 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.85~3.76 (m, 1H, H-6b'), 1.97 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.92, 165.20, 165.16, 164.97, 164.88, 164.56, 164.54, 136.08, 133.17, 133.03, 132.94, 132.86, 129.62, 129.52, 129.45, 129.41, 129.35, 129.32, 129.29, 128.90, 128.60, 128.32, 128.23, 128.20, 128.16, 128.10, 128.06, 127.92, 127.78, 101.13, 96.38, 73.99, 71.38, 70.71, 70.26, 69.97, 69.81, 69.56, 69.04, 67.02, 61.78, 60.27, 20.24; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{55}\text{O}_{18}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 1099.3388, found 1099.3386.

3.2.19 表乳糖(**1**)的制备

将化合物 **16** (10 g, 0.011 mol) 加入盛有 100 mL 70% AcOH 水溶液的 200 mL 圆底烧瓶中, 70 °C 下反应 2 h, TLC 检测 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1] 反应完全. 减压旋蒸除掉溶剂, 用 (20 mL $\times$ 2) 甲苯共蒸得浓缩物 **1-A**. 将 **1-A** 用甲醇溶解, 并加入钯碳 (0.1 g, 0.94 mmol), 体系充氢气并置换掉体系里的空气, 使之在氢气下反应过夜. TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:5] 检测反应完全, 抽滤除掉钯碳, 低温浓缩除去溶剂得 **A-2**. 将 **A-2** 用甲醇溶解, 然后缓慢滴加甲醇钠溶液调 pH=9, 搅拌 2 h. TLC [V (甲醇): V (乙酸乙酯)=5:1] 检测反应完全, 后用 HCl 调 pH=7. 低温浓缩除去溶剂. 然后用 V (甲醇): V (乙醚)=1:5 析出白色固体化合物 **1** (3.4 g, 收率 90%). m.p. 146~150 °C; ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ : 102.78, 93.51, 76.35, 75.09, 72.27, 70.76, 70.70, 69.92, 68.75, 68.34, 60.82, 60.10. (93.36, 75.96, 74.67, 71.53, 70.36 为其同分异构体的峰)[文献数据^[20]]. ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ : 102.432 (C-1), 69.703 (C-2), 70.749 (C-3), 67.223 (C-4), 75.407 (C-5), 61.384 (C-6), 92.410 (C-1'),

68.830 (C-2'), 72.538 (C-3'), 78.238 (C-4'), 72.640 (C-5'), 60.678 (C-6')]; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 365.1054, found 365.1058.

辅助材料(Supporting Information) 表乳糖合成相关化合物的氢谱图、碳谱图或高分辨图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Olano, A.; Calvo, M. M. *Food Chem.* **1989**, *34*, 239.
- [2] Watanabe, J.; Nishimukai, M.; Taguchi, H.; Senoura, T.; Hamada, S.; Matsui, H.; Yamamoto, T.; Wasaki, J.; Hara, H.; Ito, S. *J. Dairy Sci.* **2008**, *91*, 4518.
- [3] Nishimukai, M.; Watanabe, J.; Taguchi, H.; Senoura, T.; Hamada, S.; Matsui, H.; Yamamoto, T.; Wasaki, J.; Hara, H.; Ito, S. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10340.
- [4] Suzuki, T.; Nishimukai, M.; Shinoki, A.; Taguchi, H.; Fukiya, S.; Yokota, A.; Saburi, W.; Yamamoto, T.; Hara, H.; Matsui, H. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 10787.
- [5] Murakami, Y.; Ojima-Kato, T.; Saburi, W.; Mori, H.; Matsui, H.; Tanabe, S.; Suzuki, T. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*(11), 1774.
- [6] Bergmann, M.; Justus, L. *Ann. Chem.* **1923**, *434*, 79.
- [7] Haskins, W. T.; Hann, R. M.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1852.
- [8] Huang, S.; Yu, H.; Chen, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2249.
- [9] Ito, S.; Taguchi, H.; Hamada, S.; Kawauchi, S.; Ito, H.; Senoura, T.; Watanabe, J.; Nishimukai, M.; Matsui, H. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *79*, 433.
- [10] Tyler, T. R.; Leatherwood, J. M. *Arch. Biochem. Biophys.* **1967**, *119*, 363.
- [11] Zong, G. H.; Liang, X. M.; Zhang, J. J.; Duan, L. S.; Tan, W. M.; Wang, D. Q. *Carbohydr. Res.* **2014**, *388*, 87.
- [12] Jiang, R.; Liang, X. M.; Jin, S. H.; Zhang, J. J.; Wang, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 926 (in Chinese). (姜锐, 梁晓梅, 金淑慧, 张建军, 王道全, 有机化学, **2014**, *34*, 926.)
- [13] Jiang, R.; Zong, G. H.; Liang, X. M.; Jin, S. H.; Dong, Y. H.; Wang, D. Q.; Zhang, J. J. *Synthesis* **2015**, *47*, A~J.
- [14] Jiang, R.; Zong, G. H.; Liang, X. M.; Jin, S. H.; Zhang, J. J.; Wang, D. Q. *Molecules* **2014**, *19*, 6683.
- [15] Zong, G. H.; Yu, N. L.; Xu, Y. J.; Zhang, J. J.; Wang, D. Q.; Liang, X. M. *Synthesis* **2010**, *10*, 1666.
- [16] Chung, S.-K.; Moon, S.-H. *Carbohydr. Res.* **1994**, *260*, 39.
- [17] Richard, R.; Schmidt; Josef, Michell. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731.
- [18] Blattner; Regine. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*(3), 299.
- [19] Rio, S.; Beau, J. M.; Jacquinet, J. C. *Carbohydr. Res.* **1991**, *219*, 71.
- [20] Mariko, M.; Katsumi, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*(10), 2086.
- [21] Yde, M.; De Bruyne, C. K. *Carbohydr. Res.* **1973**, *26*(1), 227.
- [22] Mao, R. Z.; Guo, F.; Xiong, D. C.; Li, Q.; Duan, J. Y.; Ye, X. S. *Org. Lett.* **2015**, *17*(22), 5606.
- [23] Corcilius, L.; Payne, R. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*(22), 5794.

(Li, L.; Lu, Z.)