过渡金属催化的偶联反应在合成 C-糖苷中的应用

廖进喜 刘 慧 孙建松*

(江西师范大学国家单糖化学合成工程技术研究中心 南昌 330022)

摘要 C-糖苷是指糖苷键的环外氧原子被碳所取代的一类化合物的总称, 其结构单元广泛存在于天然产物和药物分子中. 与相应的 O-糖苷和 N-糖苷相比, C-糖苷具有更好的酶稳定性以及耐水解性能. 由于其独特的化学结构和广泛的应用价值, 其合成方法的研究已经成为当今糖化学领域的一个研究热点. 主要对过渡金属催化的偶联反应构建 C-糖苷的方法进行综述, 试图归纳总结出不同合成方法的特点以及不足, 为过渡金属催化 C-糖苷的进一步合成研究提供帮助.

关键词 C-糖苷; 合成; 过渡金属催化; 偶联反应

Applications of Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions in the Synthesis of C-Glycosides

Liao, Jinxi Liu, Hui Sun, Jiansong*

(National Engineering Research Center for Carbohydrate Synthesis, Jianxi Normal University, Nanchang, 330022)

Abstract C-Glycosides in which the interglycosidic oxygen atom have been replaced by carbon atom are widely found in natural products and drug molecules. They have better enzymatic and hydrolytic stability compared to their corresponding O-glycosides and N-glycosides. The syntheses of them have received considerable attention because of their unique chemical structure and extensive application value. Recent advances in the synthesis of C-glycosides through coupling reactions catalyzed by transition metal are summarized in this review. A summary of the advantages and disadvantages of different synthetic methods will be beneficial to the development of new synthetic method for C-glycosides.

Keywords C-glycosides; synthesis; transition metal catalyzed; coupling reactions

糖, 又称碳水化合物, 与蛋白质、核酸和脂质一起并称为生命活动过程中的四类重要的生物大分子. 它广泛分布于自然界中, 不仅以葡萄糖、果糖、核糖、蔗糖、麦芽糖、几丁质、淀粉和纤维素等还原糖的形式存在, 还与其它非糖分子通过共价键连接形成糖缀合物.

所谓 C-糖苷是指糖苷键的环外氧原子被碳所取代的一类化合物的总称. 这类化合物的合成在近年来受到了越来越多的研究人员的重视, 究其原因, 一方面是因为 C-糖苷与其具有类似结构的 O-糖苷和 N-糖苷相比, 具有更好的酶稳定性^[1]及耐水解性能^[2]; 而另一方面则是因为越来越多的含 C-糖苷键的天然产物的发现^[3], 例如海葵毒素^[4]等, 使人们迫切地需要寻找到更高效的合成 C-糖苷键的方法.

迄今为止, 已有许多关于 C-糖苷的合成方法的报

道^[5], 主要包括过渡金属催化的偶联反应、亲核取代、重排反应和自由基反应等. 但是鉴于过渡金属催化的 C—C 键的偶联反应已经成为有机合成中构建 C—C 键的强有力的工具^[6], 但是在糖化学中的应用却还不是很普遍, 因此本文主要针对过渡金属催化的偶联反应合成 C-糖苷的研究方法进行综述, 试图根据不同的过渡金属参与的 C-糖苷的合成研究现状来归纳总结出各类过渡金属催化剂的特点以及不足, 为过渡金属催化的偶联反应制备 C-糖苷的进一步研究提供帮助.

1 Pd 催化

1.1 Pd 催化的糖烯参与的偶联反应制备 C-苷

1976 年, Bergstrom 等^[7]发现噻啉的汞盐与烯炔能够在 Pd(II)的催化下发生偶联反应, Daves 等^[8]据此推测,

* Corresponding author. E-mail: jssun@jxnu.edu.cn

Received December 8, 2016; revised February 13, 2017; published online February 27, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202166) and the Science and Technology Project Founded by the Education Department of Jiangxi Province (No. GJJ150328).

国家自然科学基金(No. 21202166)和江西省教育厅科学技术研究(No. GJJ150328)资助项目.

与烯炔具有相似化学性质的糖烯应该也能够在这一条件下与噻啉汞盐发生偶联反应生成碳核苷类化合物. 经过试验, 他们发现 3,4-二氢吡喃 **1** 与噻啉的醋酸汞盐 **4** 在 1 equiv. 醋酸钯和 2 equiv. 氯化锂的存在下, 得到双键转移的偶联产物 **5** (66%) 和 **6** (24%). 当采用 3,4-二-*O*-乙酰基-*D*-阿拉伯糖烯时, 却只以 20% 的收率得到 3-脱乙酰基的偶联产物 **7** (20%), 另外还得到了部分开环产物 **8** (32%), 而当采用 3,4,6-三-*O*-乙酰基葡萄糖烯时, 同样也得到了少量的偶联产物 **9** (20%) 和大部分的开环产物 **10** (73%) (Eq. 1).

作者通过对反应机理的研究, 发现造成各偶联产物不同的原因在于 Pd 加成产物的还原脱除步骤^[9] (Scheme 1). 噻啉的醋酸汞盐先与醋酸钯发生金属转移反应, 接着该噻啉金属试剂再与糖烯 **3** 的双键发生加成反应. 加成会发生在空间位阻相对更小的 α 面得到加成产物 **14** (或 **15**), 接下来该加成产物不同的还原脱除路径便会

导致不同的偶联产物的生成.

上述产物中各组分的比例除了底物本身的影响外, 与反应体系的组成特别是反应中所添加的盐的性质密切相关. 而反应的立体选择性则取决于分子中各个羟基保护基的大小和化学性质, 这一特性在呋喃型糖烯与噻啉汞盐在 Pd 催化下进行偶联时表现相当明显^[10] (Eq. 2). 例如当 α, β 面空间位阻差不多时 (如 **16a**), 得到的是 α, β 混合物 (**17a**, **18a**), 而当 β 面有大位阻的 TBDPS 保护时 (**16b**), 只得到了 α 型产物 **17b**.

2001 年, Maddaford 等^[11]发现全乙酰化的葡萄糖烯也能够与芳基硼酸在 Pd 的催化作用下发生偶联反应, 生成 2,3-二脱氧的芳基碳苷, 但是反应产物并不是他们所预期的 β -H 消除的产物, 而是类 Ferrier 重排类型的产物 (Eq. 3). 作者推测此反应发生的主要原因是由于在这一条件下, 反式消除要优先于顺式的 Heck- β -H 消除^[12]. 他们也曾试图通过改变反应体系的酸碱性及反应温度,

图式 1 Pd 催化的糖烯与噻啉汞盐的偶联反应机理

Scheme 1 Proposed mechanism of C-glycoside formation by coupling of glycals and organomercury compounds catalyzed by Pd

以期能够得到正常的 β -H消除的产物,但是都没有成功.

2009年, Ye等^[13]发现糖烯与芳基硼酸在氧气和醋酸铜的存在下,通过醋酸钯催化,能生成对应的 β -H消除的 Heck 反应产物 **19**. 更有意思的是,研究人员发现在使用不同的氧化剂进行氧化时,得到的最终产物也各不相同. 例如采用醋酸铜和氧气氧化时,得到的是 β -H消除的 2,3-糖烯碳苷 **19**, 采用苯醌(BQ)作氧化剂时,得到的是 3-羰基碳苷 **21**, 而采用 2,3-二氯-5,6-二氧基苯醌(DDQ)作氧化剂时,得到的是烯酮类碳苷 **20** (Scheme 2). 作者推测反应发生的主要原因是因为在使用 DDQ 或者 BQ 作氧化剂时,引起了 3-OH 上硅基保护基的水解. 作者提出反应的立体选择性取决于 3 位取代基的立体构型^[14], 因为大位阻的活性 Pd 物种对糖烯双键进行加成时,更倾向于从空间位阻更小的 3 位取代基的另一面进行加成.

图式 2 Pd 催化的不同氧化剂存在下的糖烯与芳基硼酸的偶联反应

Scheme 2 Reactions of glycals and arylboronic acids catalyzed by Pd with different oxidants

然而, 当 Mukherjee 等^[15]在使用 TEMPO 作为氧化剂时, 却能发生 Heck-Suzuki 类双偶联反应, 得到 *cis*-1,2-二芳基化的碳苷产物 **22** (Eq. 4). 研究人员分析反应发生的主要原因可能是因为四甲基六氢吡啶氧化物(TEMPO)本身所具有的自由基氧化特性, 能够使 Pd 配位上去后连续发生两次氧化加成反应(Scheme 3).

除了芳基硼酸以外, 芳基碘代物^[14]、芳基溴代物^[16]

图式 3 Pd 催化的以 TEMPO 为氧化剂的糖烯与芳基硼酸的偶联反应机理

Scheme 3 Plausible mechanism for the reactions of glycals and arylboronic acids catalyzed by Pd with TEMPO as the oxidant

和烯醇磺酸酯^[17]同样也能在 Pd 催化下与糖烯发生 Heck 偶联反应(Scheme 4).

图式 4 Pd 催化的糖烯与其他芳基试剂的偶联反应

Scheme 4 Reactions of glycals and other aryl reagents catalyzed by Pd

Dunkerton 等^[18]发现除了 1,2-不饱和糖烯化合物外, 2,3-不饱和糖烯化合物在 Pd(0)的催化下能够形成 Pd- π -烯丙基的复合物, 而亲核试剂在该条件下能够直接与该复合物发生亲核加成反应生成对应的 C-糖苷. 不久, Sinou 等^[19]还发现, 通过控制参加反应的配体的种类和配比, 可以完全得到单一构型的 C-苷产物(Scheme 5).

图式 5 Pd 催化的 2,3-不饱和糖烯与亲核试剂的偶联反应

Scheme 5 Reactions of 2,3-unsaturated glycals and nucleophiles catalyzed by Pd

1.2 Pd 催化的 1-取代糖烯参与的偶联反应制备 C-苷

早在 1990 年, Friesen 等^[20]就发现糖烯的 1-锡基取代化合物与芳基溴化物能够在 Pd 催化下发生偶联反应, 生成对应的芳基糖烯碳苷. 芳基溴的对位或邻位有吸电子取代基更有利于此反应的进行, 同时反应的副产物主要是糖烯的自身偶联产物(Eq. 5).

此外, 糖烯的金属衍生物, 如糖烯锡化合物^[21](Eq. 6)和糖烯锌化合物^[22](Scheme 6), 也能够与芳基卤化物在 Pd 的催化下合成糖烯碳苷. Augé 等^[23]还将此方法用于克级 C-糖肽的合成中(Eq. 7).

除了芳基卤化物外, 2010 年, Werz 等^[24]利用 1-碘代糖烯或 1-三氟甲磺酸酯糖烯(**23**)与糖基炔化物 **24** 在 Pd

图式 6 Pd 催化的糖烯锌化合物与芳基碘试剂的偶联反应

Scheme 6 Reaction of zincated glycal and aryl iodide catalyzed by Pd

催化下, 合成了一系列 1→6 键连接的二糖碳苷 **25**. 接着利用 Raney-Ni 可以选择性地将 **25** 中的连接键键进行还原, 生成对应的糖烯碳苷 **26**. 并且在将糖烯的不饱和双键进行氧化还原时, 除了可以使用传统的硼氢化氧化得到 1,2 反式的 β -C-苷 **27** 外^[25], 研究人员还发现, 使用氧化剂过氧丙酮(DMDO)可以立体专一性地生成 α 面的 1,2-环氧糖(>20:1), 接着使用与环氧的氧原子具有配位效用的还原剂二异丁基氢化铝(DIBAL)则可以选择性地得到 β -C-苷 **27**, 而使用位阻更小的超氢(LiBH-Et₃)则可以得到具有相反构型的 α -C-苷 **28** (Scheme 7).

随后, Werz 等^[26]又利用糖基锡试剂与环外的溴代烯炔在 Pd 的催化下, 发生 Still 偶联得到连二烯型的碳苷 **30**, 通过这一反应可以快速制备出各种(1→2), (1→3)和(1→4) C—C 键连接的二糖. 这种连二烯的结构可以进一步还原生成 2-脱氧碳苷 **31**, 也可以通过硼氢化氧化制备 2-OH 碳苷 **32** (Scheme 8).

1.3 Pd 催化的 1-取代饱和糖基参与的偶联反应制备 C-苷

除了 1-取代糖烯外, 饱和的 1-锡基取代的糖基化合物也能够与芳基卤化物发生偶联反应. 1995 年, Falck

图式 7 Pd 催化的 1→6 连接碳苷二糖的制备

Scheme 7 Synthesis of (1→6)-linked C-glycosides catalyzed by Pd

图式 8 Pd 催化的(1→2), (1→3)和(1→4)连接的碳苷二糖的制备

Scheme 8 Synthesis of (1→2), (1→3) and (1→4)-linked C-glycosides catalyzed by Pd

等^[27]利用糖基 1-锡基取代物 **33** 与酰氯在 Pd/Cu 共催化作用下, 制备出了 α -羰基碳苷 **34**. 其中化合物 **33** 中糖基 2 位的甲氧基甲基(MOM)保护基非常重要, 因为 MOM 保护基可以有效地稳定反应过程中生成的有机铜中间体, 有利于异头位 C—C 键的构建, 而改用简单的醚键保护时, 例如 Me 或者 Bn 保护时, 则不会有此效果, 原料在这种条件下会发生降解(Eq. 8).

2016 年, Walczak 等^[28]也发现 1-锡基取代的糖基化合物与芳基卤化物在 Pd 催化下能发生偶联反应, 生成

芳基碳苷. 这一反应最大的一个特色也就是可以通过控制底物糖基锡的立体构型来控制生成的产物芳基碳苷的立体构型, 产物异头位的立体构型与原料糖基锡的立体构型保持一致(Eq. 9).

1.4 Pd 催化的 1-取代糖烯参与的 CO 插入反应制备 C-苷

1997 年, Vogel 等^[29]发现在 CO 存在下, 1-碘代或者 1-三丁基锡代糖烯能够与对应的烯烃锡化物或者卤化物发生 CO 插入的偶联反应, 生成对应的 α -羰基糖烯碳苷(Eq. 10).

随后, Tan 研究小组^[30]在此基础上也发现 1-碘代糖烯与原位生成的末端烯烃的硼酸酯也同样能够在 Pd 催化下生成糖烯碳苷. 并且该反应在 CO 存在下, 也能发生 CO 插入反应, 生成 α -羰基糖烯碳苷(Scheme 9).

图式 9 Pd 催化的 C(1)-烷基或羰基碳苷的合成

Scheme 9 Synthesis of C(1)-alkyl- and acyl-glycals catalyzed by Pd

1.5 Pd 催化的 C—H 活化制备 C-苷

过渡金属催化的导向基团诱导的 C—H 键直接官能团化在过去的几十年里已经成为构建 C—C 键的重要方法之一^[31]. 2016 年, Ye 等^[32]发展了 Pd 催化的芳基 C—H 键活化直接与碘代糖烯进行偶联制备芳基碳苷的方法. 该方法采用 *N*-喹啉基作为反应的导向基团, 可以选择性地活化苯甲酸类化合物的酰基邻位 C(sp²)—H 键. 反应的副产物主要是二糖苷化产物, 但是通过调节参与反应的氨基酸配体, 可以主要得到单糖苷化产物(Eq. 11).

1.6 Pd 催化的脱羧偶联反应制备 C-苷

自 2002 年, Myers 等^[33]报道首例 Pd 催化的脱羧偶联反应以来, 过渡金属催化的交叉脱羧偶联反应就开始广泛应用于有机合成领域^[34]. 2011 年, Liu 等^[35]首次发现芳基甲酸在 Pd 催化下也能够与糖烯发生脱羧偶联反应, 生成立体专一性的 α -芳基碳苷. 与前述的 Heck 偶联反应相比, 该类型反应在底物糖烯羟基上的保护基可选择范围更广一些, 除了酯基、苄基、硅基外还包括叔丁氧羰基和苄叉等保护基(Eq. 12).

随后, 该研究小组^[36]又发现糖环上的 3-位酯基也能在 Pd 催化下, 发生分子内的脱羧重排反应生成 C-苷. 与分子间的脱羧偶联反应及传统的 Pd 催化的 Heck 偶联产物不同的是, 该类反应产物的立体构型主要为 β 构型(Eq. 13). 通过利用这一高立体选择性的 C-糖苷键构建方法, 该小组^[37]快速地完成了抗肿瘤活性小分子 Aspergillide A^[1]的合成.

除了芳基羧酸可以与糖烯发生脱羧偶联外, 芳基磺酸钠^[38]和芳基磺酰氯^[39]同样也能够与 Pd 催化下与糖烯发生脱磺酸偶联反应生成芳基碳苷(Scheme 10).

图式 10 Pd 催化的利用芳基磺酸化合物制备碳苷
Scheme 10 Synthesis of C-glycosides from glycols and aryl-sulfonyl sodium (or chloride)

除脱羧外, 芳基肼与糖烯在 Pd 催化下也能够发生 C—N 键的断裂, 生成芳基 C-苷^[40]. 但是研究人员发现, 当糖烯 3 位为 *R* 构型时, 能够得到立体转移性的 α -构型产物; 而 3 位为 *S* 构型时, 得到的却是 α, β 的混合物(Scheme 11). 作者由此认为反应的立体选择性并不如 Ye 等^[14]预测的一样仅仅取决于 3 位取代基的立体构型.

图式 11 Pd 催化的糖烯与芳基肼反应

Scheme 11 Reactions of glycols and aryl hydrazines catalyzed by Pd

1.7 Pd 参与的共催化反应制备 C-苷

自从 Trost 等^[41]利用钨与硼共催化实现了醇对环氧化合物的高效开环反应以来, 共催化在有机合成中也得到了非常广泛的应用, 它实现了传统催化反应不能实现的新的化学转化和高效不对称催化等. 例如 Nicolaou 等^[42]利用 Pd/Cu 共催化 1-锡基取代的糖烯化合物与烯醇磺酸酯发生偶联, 生成 C-苷(Eq. 14).

2014 年, Liu 等^[43]也利用共催化的方法实现了糖烯和 2-吡啶甲醛的偶联反应, 生成 α -羰基碳苷. 他们采用过渡金属 Pd 和有机小分子 3,4-二甲基-5-(2-羟乙基)碘代

噻唑(NHC))作为共催化剂, 其中, Pd 与糖烯形成亲电性的 Pd- π -烯丙基复合物, 而 NHC 活化 2-醛基吡啶形成亲核性的 Breslow 中间体, 随后两种中间体发生加成反应生成糖烯碳苷(Scheme 12).

图式 12 Pd/NHC 共催化的糖烯与芳基醛反应

Scheme 12 Reactions of glycals and (*o*-azaaryl) carboxaldehyde co-catalyzed by Pd and NHC

2 Ni 催化的偶联反应制备 C-苷

虽然金属 Pd 催化的偶联反应在糖烯类型的 C-苷合成中较为多见, 但是对于 C(1)-卤素取代的糖苷来说, 由于反应中生成的 C(1)-Pd 键非常容易发生 β -H 消除, 因此很难通过 Pd 催化的偶联反应来构建 1,2 饱和的 C-糖苷键. 2000 年, Marsden 等^[44]发现糖基溴苷与缺电子的末端烯烃在 Ni 催化下, 可以发生偶联反应生成 C-苷. 作者推测反应发生的可能历程是糖基溴苷在过渡金属 Ni(II)和 Mn 共催化作用下形成了糖基自由基^[45], 随后该糖基自由基与双键进行加成后得到 α 构型占主要的烷基 C-苷. 其中当 R¹ 为酯基取代时, 反应具有非常好的 α 构型立体选择性(36a, 36b), 但是 R¹ 为氰基取代时, 却还得到了少量 β 构型的产物(36c). 而当 R¹ 为苯基取代时, 没有任何目标 C-苷的生成(36d) (Eq. 15).

2007 年, Gagne 等^[46]又发现糖基溴苷或者氯苷与烷

基锌试剂在 NiCl₂ 的催化下, 室温下就能发生 Negishi 偶联, 生成烷基碳苷产物. 该类型反应具有较好的底物普适性, 且反应产物在甘露糖底物上具有非常好的 α 型立体选择性, 但是遗憾的是对于葡萄糖型的底物, 立体选择性并不是太好, 反应的副产物主要是糖烯(Eq. 16).

紧接着, 在进一步的研究过程中他们发现当使用 Ni(COD)₂ 作为催化剂时, 通过筛选合适的配体 *t*-Bu-Terpy, 除了烷基锌试剂外, 芳基锌试剂同样也能发生偶联反应, 并且该类型反应在葡萄糖型底物上具有非常好的 β 型立体选择性^[47](Eq. 17).

除了烷基和芳基锌试剂外, 缺电子烯烃也能够与葡萄糖溴苷在锌粉的还原下, 通过 Ni(COD)₂ 催化发生偶联反应得到 α 型 C-苷产物^[48](Eq. 18).

2014 年, Gong 等^[49]又利用糖基溴苷和酸通过 Ni 催化下的还原偶联反应得到了 α -羰基碳苷。在产物的立体选择性方面, 对于甘露糖底物得到了完全 α 构型的产物, 而对于葡萄糖和半乳糖型的底物, 也是以 α 构型为主 (Eq. 19)。

除了 α -羰基碳苷外, 他们还利用糖基溴苷与氯甲酸酯在 Ni 的催化下进行还原偶联反应, 制备得到了 α -酯基碳苷^[50] (Eq. 20)。

而 Ye 等^[51]在尝试使用糖烯与芳基硼酸酯或芳基三氟硼酸钾在 Ni 催化下进行偶联反应时, 只得到了开链的 C-苷产物 **37**。但是他们在进一步的研究过程中发现, 该产物在酸等关环反应的条件下, 能够分子内关环生成所需要的碳苷产物, 并且当采用不同的关环条件时, 可以得到结构完全不同的关环碳苷产物。例如在使用路易斯酸 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 关环时, 主要得到 β 构型的 2,3-不饱和 C-苷, 而采用质子酸 PhPHBr 关环时, 却主要得到 α 构型的 2,3-不饱和 C-苷。在采用 $\text{PhSeCl}/\text{Bu}_3\text{SnH}$ 时得到 2-脱氧的 β -C-苷(**40a**, **40b**), 而采用 NBS 或 NIS/ Bu_3SnH 时得到的却是 2-脱氧的 α -C-苷 **42** (Scheme 13)。

3 其他金属催化的偶联反应制备 C-苷

2012 年, Cossy 等^[52]发现在金属 Co 催化下, 芳基格氏试剂或烯基格氏试剂能够与糖基溴苷发生亲核取代反应, 生成芳基碳苷 (Eq. 21)。由于 Co 不易发生 β -H 消除, 因此反应几乎不会生成糖烯的副产物。同时该类型反应在全乙酰化的 α -溴代甘露糖和半乳糖底物上具有非常好的 α 选择性, 但是在葡萄糖底物上的立体选择性较为一般。

2007 年, Somsák 等^[53]发现利用糖基溴苷与缺电子

图式 13 Ni 催化的糖烯与芳基硼酸反应制备 C-苷
Scheme 13 Synthesis of C-glycosides from glycals and aryl boronic acid catalyzed by Ni

的末端烯烃在 Cr 的催化下, 能够发生加成反应生成 C-苷。但是只有在底物为葡萄糖时, 产物不仅具有较好的 α -选择性, 产率也较高(**46a**~**46c**)。当底物为半乳糖和木糖时, 虽然反应仍然具有很好的立体选择性, 但是产率都不是太高(**47a**, **48b**); 但是当底物为阿拉伯糖时, 得到的却是 α , β 的混合物(**50a**, **50b**, $\alpha : \beta = 1 : 1$) (Scheme 14)。

2010 年, Gagné 等^[54]发现糖基溴苷能够与末端烯烃在金属 Ru 催化下, 发生偶联反应生成 α -C-苷。研究表明反应中 Hantzsch ester 的使用对反应产率的提高非常重要, 可以在很大程度上抑制糖二聚产物的生成 (Eq. 22)。

图式 14 Cr 催化的糖基溴苷与烯烃反应制备 C-苷

Scheme 14 Synthesis of C-glycosides from glycosyl bromides and alkenes catalyzed by Cr

研究人员推测该反应是通过可见光诱导下的自由基反应历程进行的, 同时反应具有很好的立体选择性。后续研究表明 $\text{Ru}(\text{dmb})_3^{2+}$ 比 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 具有更好的催化活性^[55], 作者还利用这一方法完成了 C-糖肽等的合成^[56](Scheme 15)。

图式 15 Ru 催化的糖基溴苷与烯烃反应制备 C-苷的机理

Scheme 15 A plausible mechanism for the synthesis of C-glycosides from glycosyl bromides and alkenes catalyzed by Ru

2001 年, Maddaford 等^[57]利用金属 Rh 催化的芳基硼酸和糖烯酮反应得到了立体专一性 α -C-苷, 且当芳基上有给电子取代基时会更有利于反应的发生(Eq. 23)。

反应发生的可能机理如 Scheme 16 所示: 芳基硼酸先与 Rh 催化剂发生转金属化, 接着芳基金属化合物对

糖烯酮发生 α -面的加成反应, 接着加成产物在水的存在下进行水解即得到了 α -C-苷。研究表明反应中水的存在对 Rh—O 键的解离至关重要, 若在水条件下进行反应, 几乎得不到目标产物(<5%)。

图式 16 Rh 催化的糖烯与芳基硼酸反应制备 C-苷的机理

Scheme 16 A plausible mechanism for the synthesis of C-glycosides from glycals and arylboronic acids catalyzed by Rh

4 总结与展望

与传统的糖苷化反应相比, 过渡金属催化的偶联反应制备 C-苷具有立体选择性好, 产率高且反应多样化的特点, 同时它与传统糖苷化完全不同的催化体系也大大丰富了寡糖合成中糖苷化正交策略的选择范围。其中在各类不同类型的异头位 C-苷的合成方面, 芳香 C-苷和烯基 C-苷的研究相对来说比较多, 而 α -羰基 C-苷和烷基 C-苷的合成研究还不是很多。在反应的立体选择性方面, 目标产物立体构型的影响因素主要包括哪些, 以及如何更好地控制目标产物的立体构型还需要更进一步的研究结果来证实。在各类不同金属的催化活性方面, 金属 Pd 催化的偶联反应在制备 C-苷反应中已经得到了较为广泛的应用, 接着是 Ni 催化, 但是其他过渡金属催化的偶联反应制备 C-苷还是不多见。总体来说, 过渡金属催化的偶联反应制备 C-糖苷的合成研究与现有的偶联反应生成 C—C 键的反应相比, 还大有发展空间。如何更加充分地利用过渡金属催化的偶联反应来制备 C-糖苷是糖化学工作者们接下来需要重点关注的研究方向。

References

- [1] Zou, W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1363.
- [2] Hultin, P. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1299.
- [3] (a) Cao, X.; Tian, Y.; Zhang, T.; Li, X.; Ito, Y. *J. Chromatogr. A* **1999**, *855*, 709.

- (b) Nomura, S.; Sakamaki, S.; Hongu, M.; Kawanishi, E.; Koga, Y.; Sakamoto, T.; Yamamoto, Y.; Ueta, K.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Tsuda-Tsukimoto, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6355.
- [4] Moore, R. E.; Scheuer, P. J. *Science* **1971**, *172*, 495.
- [5] (a) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2301.
 (b) Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 158.
 (c) Yuan, X. J.; Linhardt, R. J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1393.
 (d) Du, Y.; Linhardt, R. J.; Vlahov, I. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913.
 (e) Lee, D. Y. W.; He, M. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1333.
 (f) Wellington, K. W.; Benner, S. A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309.
 (g) Li, X.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4724.
- [6] (a) Yang, D.-C.; Zhang, Q.-H.; Xiong, W.-W.; Yuan, L.-G.; Cai, Q.-S.; Yang, M.-M.; Li, X.; Jiang, Y.-J.; Liu, Y.; Li, P.; Xu, Z.-S.; Sun, P.-P.; Geng, H.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 961 (in Chinese).
 (袁定重, 张庆华, 廖世军, 熊文文, 元利刚, 蔡奇胜, 杨梦梅, 李雄, 蒋焯佳, 刘妍, 李萍, 徐贞师, 孙盼盼, 耿会玲, 有机化学, **2015**, *35*, 961.)
 (b) Zhang, J.; Lu, Q.-Q.; Liu, C.; Lei, A.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 743 (in Chinese).
 (张剑, 陆庆全, 刘超, 雷爱文, 有机化学, **2015**, *35*, 743.)
 (c) Liu, J.; Zhu, Q.-R.; Du, J.-Z.; Xiu, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 15 (in Chinese).
 (刘杰; 朱庆仁; 杜娟张; 袖丽, 有机化学, **2015**, *35*, 15.)
 (d) Zhang, W.-M.; Dai, J.-J.; Xu, H.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1820 (in Chinese).
 (张文曼, 戴建军, 许建华, 有机化学, **2015**, *35*, 1820.)
- [7] Bergstrom, D. E.; Ruth, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1587.
- [8] Arai, I.; Daves, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 287.
- [9] Daves, G. D. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 201.
- [10] Cheng, J. C. Y.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3083.
- [11] Ramnauth, J.; Poulin, O.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2013.
- [12] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- [13] Xiong, D. C.; Zhang, L. H.; Ye, X. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1709.
- [14] Li, H. H.; Ye, X. S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3855.
- [15] Kusunuru, A. K.; Jaladanki, C. K.; Tatina, M. B.; Bharatam, P. V.; Mukherjee, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3742.
- [16] Lei, M.; Gao, L.; Yang, J.-S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5135.
- [17] Bai, Y.; Leow, M.; Zeng, J.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5648.
- [18] Dunkerton, L. V.; Euske, J. M.; Serino, A. J. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 89.
- [19] Brakta, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1890.
- [20] Friesen, R. W.; Sturino, C. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2572.
- [21] Lehmann, U.; Awasthi, S.; Minehan, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2405.
- [22] Tius, M. A.; Gomez-Galeno, J.; Gu, X. Q.; Zaidi, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5775.
- [23] Ousmer, M.; Boucard, V.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J.; Augé, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1216.
- [24] Koester, D. C.; Leibel, M.; Neufeld, R.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3934.
- [25] Schmidt, R. R.; Preuss, R.; Betz, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6591.
- [26] Koester, D. C.; Kriemen, E.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2985.
- [27] Belosludtsev, Y. Y.; Bhatt, R. K.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5881.
- [28] Zhu, F.; Rourke, M. J.; Yang, T. Y.; Rodriguez, J.; Walczak, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12049.
- [29] Jeanneret, V.; Meerpoel, L.; Vogel, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 543.
- [30] Potuzak, J. S.; Tan, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1797.
- [31] (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
 (b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
- [32] Liu, M.; Niu, Y.; Wu, Y. F.; Ye, X. S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1836.
- [33] Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
- [34] Rodriguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.
- [35] Xiang, S.; Cai, S.; Zeng, J.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4608.
- [36] Zeng, J.; Ma, J.; Xiang, S.; Cai, S.; Liu, X. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5134.
- [37] Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, S.; Namikoshi, M.; Ooi, T.; Kusumi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 225.
- [38] Ma, J.; Xiang, S.; Jiang, H.; Liu, X.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 949.
- [39] Kusunuru, A. K.; Yousuf, S. K.; Tatina, M.; Mukherjee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 459.
- [40] Bai, Y.; Kim, L. M. H.; Liao, H.; Liu, X.-W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8821.
- [41] Trost, B. M.; McEachern, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12702.
- [42] Nicolaou, K. C.; Sato, M.; Miller, N. D.; Gunzner, J. L.; Renaud, J.; Untersteller, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 889.
- [43] Bai, Y.; Leng, W. L.; Li, Y.; Liu, X. W. *Chem. Commun. (Camb.)* **2014**, *50*, 13391.
- [44] Readman, S. K.; Marsden, S. P.; Hodgson, A. *Synlett* **2000**, 1628.
- [45] (a) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Basak, A.; Kozyrod, R. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 944.
 (b) Dunach, E.; Esteves, A. P.; Freitas, A. M.; Medeiros, M. J.; Olivero, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8693.
- [46] Gong, H. G.; Sinisi, R.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1908.
- [47] Gong, H. G.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12177.
- [48] Gong, H. G.; Andrews, R. S.; Zuccarello, J. L.; Lee, S. J.; Gagne, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 879.
- [49] (a) Zhao, C.; Jia, X.; Wang, X.; Gong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17645.
 (b) Jia, X.; Zhang, X.; Qian, Q.; Gong, H. *Chem. Commun. (Camb.)* **2015**, *51*, 10302.
- [50] Zheng, M.; Xue, W.; Xue, T.; Gong, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6152.
- [51] Liu, C. F.; Xiong, D. C.; Ye, X. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4676.
- [52] Nicolas, L.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Bonnet, P.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11263.
- [53] Juhász, Z.; Micskei, K.; Gál, E.; Somsák, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7351.
- [54] Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7432.
- [55] Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagne, M. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2406.
- [56] Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagne, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4140.
- [57] Ramnauth, J.; Poulin, O.; Bratovanov, S. S.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571.

(Li, L.)