

2-脱氧糖糖苷的化学合成进展

李仲振^a 丁宁^{*b} 张伟^b 王鹏^a 李明^a 李英霞^b^(a) 中国海洋大学医药学院 教育部海洋药物重点实验室 青岛 266003^(b) 复旦大学药学院 上海 201203

摘要 2-脱氧糖糖苷是指糖苷中糖基单元的 2 位羟基被氢原子取代的糖苷, 广泛存在于天然产物中并具有多样的生物活性. 综述了近年来 2-脱氧糖糖苷在化学合成方法方面的进展, 包括直接醚化法、直接糖苷化法、临时保护基法及非糖物质合成法等.

关键词 2-脱氧糖糖苷; 寡糖; 化学合成方法

Progress in the Chemical Synthesis of 2-Deoxy-glycosides

Li, Zhongzhen^a Ding, Ning^{*b} Zhang, Wei^b Wang, Peng^a Li, Ming^a Li, Yingxia^b^(a) Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy,

Ocean University of China, Qingdao 266003

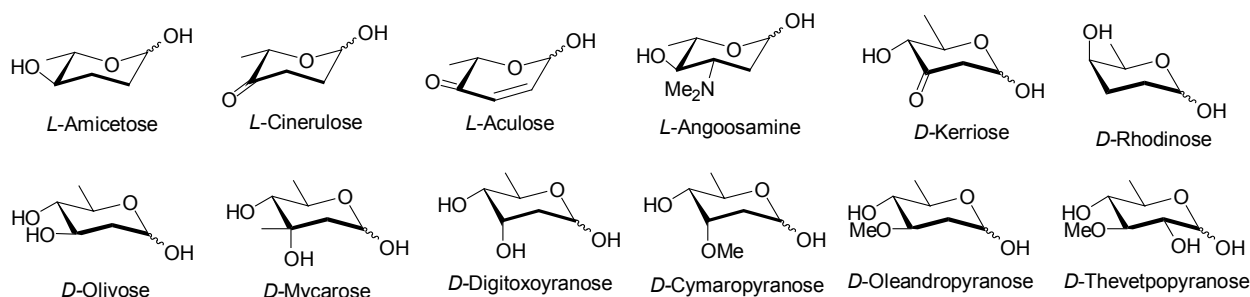
^(b) School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203

Abstract 2-Deoxy-glycosides are monosaccharides in which the hydroxyl group at C-2 is replaced with a hydrogen atom. They exist widely in natural products and show various bioactivity. The recent advances in organic synthesis of 2-deoxy-glycosides are summarized mainly focusing on direct etherification, direct glycosidic bond formation, temporary protecting groups, synthesis from non-sugar and so on.

Keywords 2-deoxy-glycosides; oligosaccharides; chemosynthesis methodology

脱氧糖指糖环的一个或几个羟基被氢原子、其它杂原子或含杂原子的基团所取代. 例如: 被氢原子取代(脱氧糖), 被硫原子取代(硫糖)、氮原子(氨基糖)或 NO_x (nitro- and nitrosugars, 硝基及亚硝基糖)取代. 20 世纪 80 年代, Kennedy 和 White^[1]在他们关于有生物活性糖类

化合物的专著中列举了 100 多种存在于脂多糖(lipo-polysaccharides)和抗生素(antibiotics)中的不同的脱氧单糖及其衍生物. 此后, 又有很多脱氧糖被陆续发现^[2], 如 Scheme 1 中所示.



Scheme 1

* E-mail: dingning@fudan.edu.cn

Received February 4, 2012; revised April 20, 2012; published online May 21, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81072525, 21002014), the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20100071120051), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 10FX061).

国家自然科学基金(Nos. 81072525, 21002014)、教育部博士点新教师基金(No. 20100071120051)、中央高校专项基金(No. 10FX061)资助项目.

脱氧糖具有重要的生物功能, 2-脱氧核糖作为 DNA 重要的骨架组成部分, 对生物遗传信息的完整及传递具有重要的生物功能. 其他方面, 脱氧糖经常出现在强心苷、抗生素及抗癌药物之中. 研究发现具有明显生物活性的化合物中, 糖链部分调控着药物动力学性质, 在药物的转运、药物与作用靶点的识别中起重要的作用. 例如, 蒽环类(anthracyclines)化合物是目前使用最广泛、疗效最好的抗癌药物之一. 分子生物学的研究表明, 该药物的糖苷配基的 B-D 环潜入 DNA 中, 环 A 及脱氧糖部分位于 DNA 双螺旋结构的空腔内, 因为糖链上氨基和羟基与聚合酶的作用, 从而抑制 DNA 复制和转录, 达到抗癌的效果^[3]. 金霉素(aureolic acids)类化合物是临床上使用效果较好的抗肿瘤药物. 药理研究表明, 缺少糖链的糖苷配基药效显著降低^[4]. 另外, 大家熟悉的有抗癌活性的烯二炔类(enediynes)化合物 Calicheamicin, 它的抗癌机制是由 enediyne 结构形成一个双自由基去切断癌细胞的 DNA, 而 enediyne 结构则由糖链与 DNA 粘附作用得以靠近 DNA (Scheme 2)^[5]. 由于 2-脱氧糖类化合物在天然产物中的含量很少, 并且多以复杂混合物的形式存在, 因此为了能够准确的测定某一化合物的生物活性并将其应用于医药研究, 采用化学合成的方法对脱氧糖糖苷进行合成就变得必须, 吸引了大量科研工作者参与到该领域中来, 并已经取得了很大的成就.

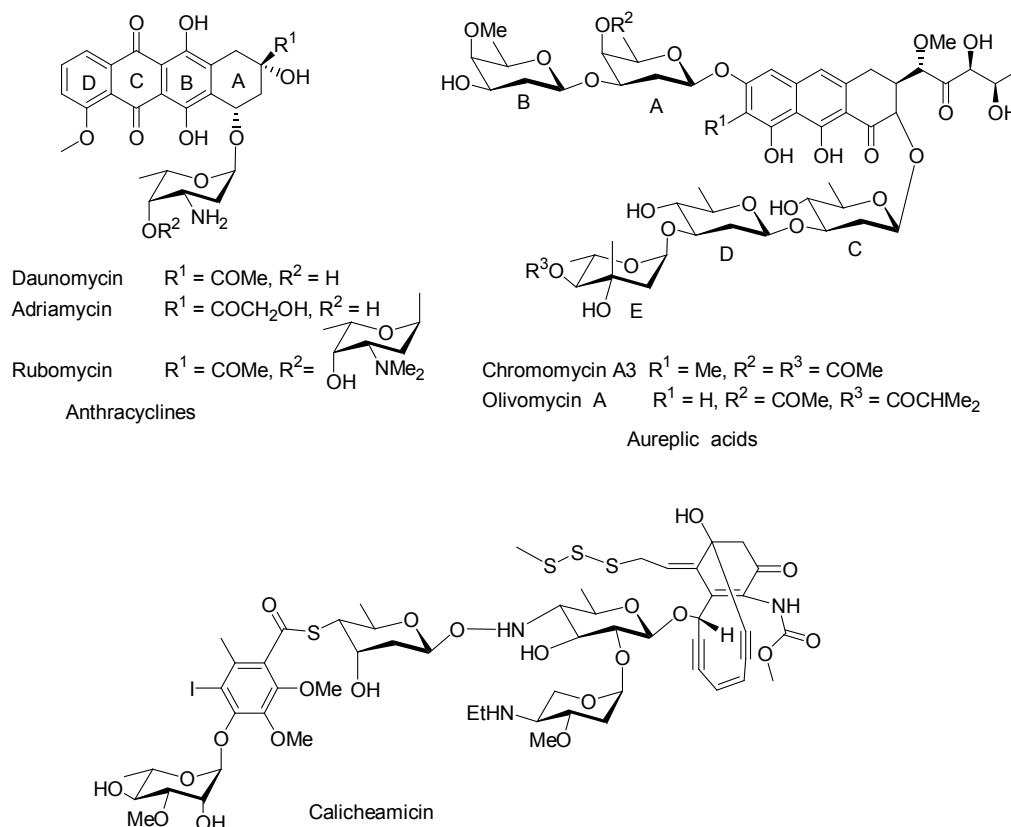
1 2-脱氧糖糖苷合成的难点及挑战

我们关注的重点在于糖环上 2 位羟基被氢原子取代的脱氧糖立体选择性控制其糖苷化产物构型的方法, 其他诸如 2 位被氮原子取代的氨基糖等不在本文的讨论范围之列.

2-脱氧糖苷是脱氧糖中重要的一类, 也是很多天然产物中重要的结构单元. 2-脱氧糖相较于常规糖类单元而言, 最大的区别在于 2 位羟基的缺失, 而这也使得 2-脱氧糖苷的合成非常具有挑战性. 主要有以下两方面的原因: (1) 2 位缺少羟基, 无法合成具有邻基参与基团的糖基供体, 糖苷键构型主要由异头碳效应控制, 所以无法有效地控制脱氧糖糖苷键的构型, 经常得到两种混合构型的产物, 分离纯化比较困难; (2) 2 位缺少吸电子基团, 异头碳电子云密度较高, 使脱氧糖糖苷键不稳定(酸敏感性增加), 容易水解或异头位异构化, 因此在合成过程中必须尽量避免强酸性环境的出现^[6,7].

2 2-脱氧糖糖苷合成的方法

鉴于以上种种, 人们发展了多种合成 2-脱氧糖糖苷的方法^[7], 主要分为直接醚化法、直接糖苷化方法、2 位引入临时保护基法、由非糖类物质合成以及其他一些方法, 现在我们将进行分类表述.



Scheme 2

2.1 直接醚化方法

糖苷键就其本质而言也是一种醚键, 因此通常用来合成醚类化合物的方法也可用于 2-脱氧糖糖苷的合成. 由于 2-脱氧糖糖苷键对酸比较敏感, 因此强酸性条件下进行醚化的方法并不可取, 通常无法得到目标产物. 该方法可以分为双羟基直接醚化及单羟基亲核进攻两种.

2.1.1 双羟基醚化

双羟基醚化的方法进行糖苷键的合成是指脱氧糖的异头位羟基与另一个糖或其他至少存在一个未保护的羟基的化合物, 采用合适的反应条件而进行的糖苷化反应. 日本的几个小组这个方面进行了卓有成效的研究. 他们分别采用 trityl tetrakis{pentafluorophenyl borate} [TrB(C₆F₅)₄]^[8]、固体酸 Heteropoly acid (H₄SiW₁₂O₄₀)^[9]、固体酸 Montmorillonite K-10^[10]进行了双羟基直接醚化得到糖苷化产物的尝试. 通常而言, 采用直接醚化的方法, 其立体选择性可能较差, 应该得到两种不同异构体的混合物. 但由于异头碳效应的影响, 主要得到 α 构型的产物. 采用 TrB(C₆F₅)₄ 作为催化剂, 其收率及立体选择性均要略高于采用固体酸 H₄SiW₁₂O₄₀ 作为催化剂所得的结果, 如 Scheme 3 所示. 采用 TrB(C₆F₅)₄ 作为催化剂, 伯羟基反应效果比较理想, 进行仲羟基的醚化时适当提高催化剂的用量(由 5% 提高至 10%, 摩尔分数), 同样可以得到比较理想的收率及立体选择性. 合适的溶剂体系对反应立体选择性具有较大影响, 其中 *V*(苯):*V*(甲苯)=10:1 条件下收率及立体选择性最好. 若将 H₄SiW₁₂O₄₀ 用于两个糖之间的直接醚化, 为抑制自身缩合, 实现高收率交叉缩合, 糖基受体的用量需 3 equiv. 以上. 同时需要根据不同的糖基供体合适选择催化剂的用

量, 通常 Bn 保护的糖基供体, 催化剂的用量需要适当加大, 才能够取得比较理想的结果. 采用 Montmorillonite K-10 作为催化剂时, 糖苷键的立体选择性受供体保护基的控制, 采用不同保护基时立体选择性差异较大.

2.1.2 羟基亲核进攻法

脱氧糖异头位羟基亲核进攻另一分子的糖及其他基团而进行的糖苷化主要得到 α 构型产物^[11]. 反之, 其他羟基亲核试剂进攻脱氧糖异头位基团, 立体选择性恰好相反(Scheme 4)^[12]. 硫苷 **9** 在二氯甲烷溶液中, 在 Br₂ 的作用下原位产生溴代糖. 对甲基苯酚在 LiHMDS (lithiumhexamethyldisilazide) 作用下得到一个盐溶液, 并且随之将该盐溶液加入到溴代糖的粗品中, 可以以超过 90% 的收率, $\alpha:\beta=1:19$ 的立体选择性得到目标化合物 **10**. 这个反应可能是经过一种类似 S_N2 的反应历程, 原位得到的溴代糖大部分为 α 构型, 因此最终的糖苷化产物 β 型居多.

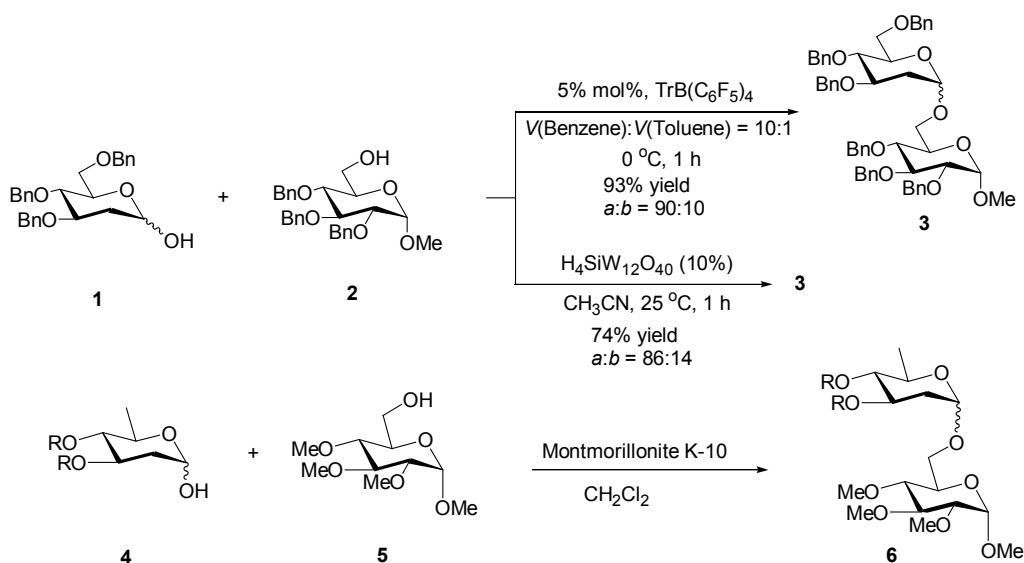
虽然上述两种方法均具有一定的实用性, 但是实际合成中应用较少, 2-脱氧糖糖苷的合成主要是通过直接糖苷化的方法进行的.

2.2 直接糖苷化合成法

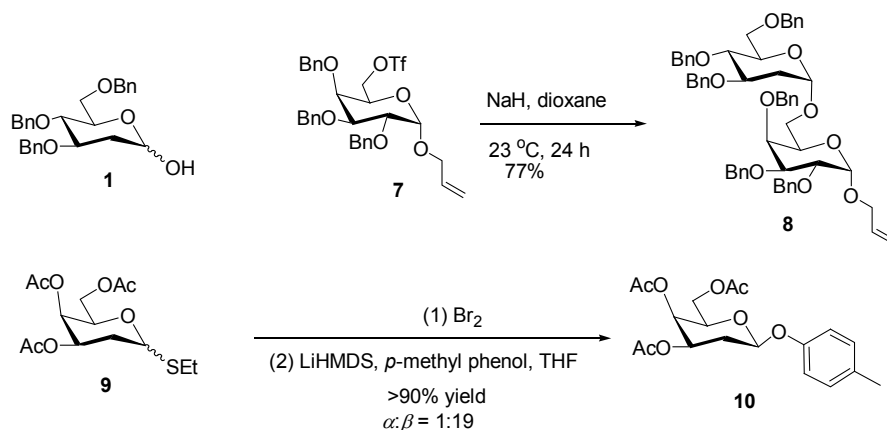
虽然 2 位氧原子缺失, 但是直接糖苷化方法同样适用于 2-脱氧糖糖苷的合成, 并且在此基础上自成体系, 发展出一些具有特色的新的糖基供体及实验方法, 大大提高了合成的效率.

2.2.1 三氯乙酰亚胺酯法

三氯乙酰亚胺酯作为糖化学中最常见也最常用的糖基供体之一, 在 2-脱氧糖的合成中也发挥了重要作用



Scheme 3



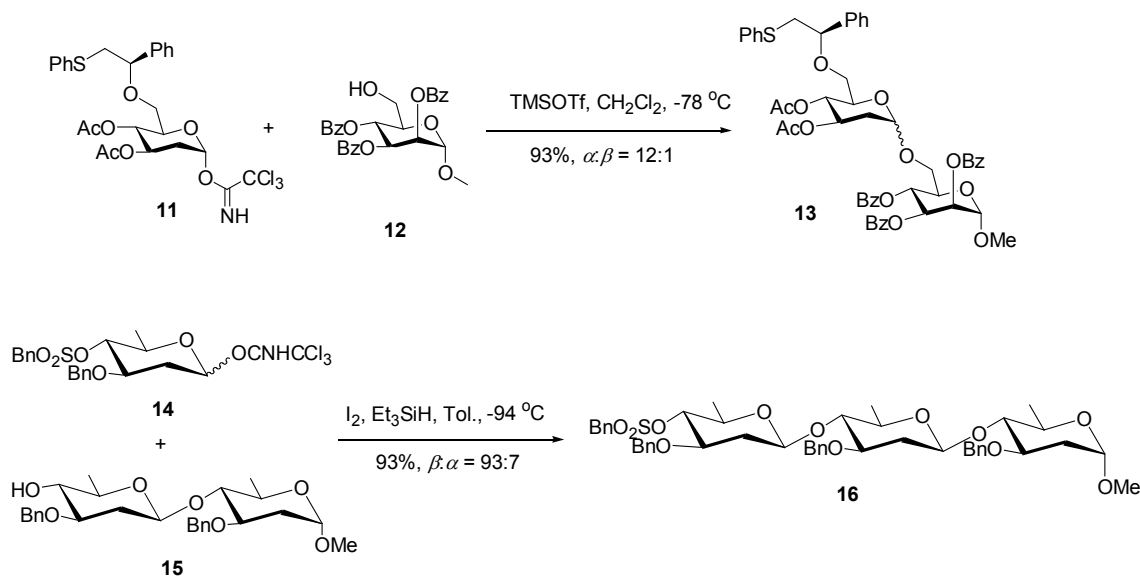
Scheme 4

用. 由于 2 位氧原子的缺失, 糖苷键构型主要受异头位效应的影响, 所以得到的糖苷化产物主要为 α 构型产物, 如 Boons 小组^[13]所报道, 采用 TMSOTf (Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate) 作为催化剂, 以 **11** 为供体, **12** 为受体, 在异头位效应及 6 位保护基的共同影响下, 以很高的收率得到主要是 α 构型的产物 **13**. 2007 年, Tanaka 小组^[14]报道三氯亚胺酯 **14** 在碘, 三乙基硅烷, $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下可以以很好的选择性生成 2-脱氧 β 糖苷产物 **16**, 仅有少量 α 构型产物产生 (Scheme 5). 究其原因, 是由于碘对亚胺酯的氧化激活作用, 同时碘对三乙基硅烷的氧化作用原位得到 TESI (TES=triethylsilyl) 更加速了碘对亚胺酯的氧化作用. 4 位引入缺电子的保护基团有利于提高反应的 β 选择性. 该方法简单高效, 这在利用直接糖苷化方法合成 β 构型脱氧糖糖苷中具有重要的意义.

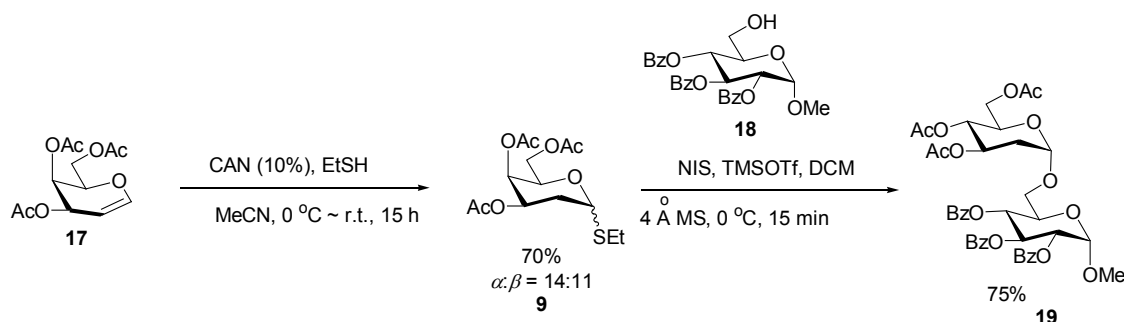
2.2.2 硫苷方法

硫苷及相应的亚砷苷在 2-脱氧糖糖苷的合成中有着举足轻重的作用. 硫苷可以方便的转化为相应的卤代糖, 也可以直接作为糖基供体用于糖苷化中. 通常活化硫苷的促进剂有重金属盐类, 如: Pd^{2+} ^[15], Cu^{2+} ^[16], Ag^{+} ^[17], Hg^{2+} ^[18] 或这些促进剂的组合^[19], 阳离子型促进剂, 如: Br^{+} ^[20], I^{+} ^[21], Se^{+} ^[10, 22], 烷基化试剂^[23]等.

2004 年, Jayaraman 小组^[24]报道了一种合成脱氧糖硫苷供体的新方法. 采用硝酸铈铵(CAN)作催化剂, 糖烯 **17** 作原料合成了硫苷供体 **9** 并将其应用于糖苷化中, 结果以非常好的立体选择性得到单一 α 构型的产物 **19**. 叶新山小组^[25]发展了 BSP [4-(phenylsulfinyl)morpholine, **21**]、 TiF_2O [Trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride] 催化硫苷糖苷化的方法. Preactivation 的方法在这里得到了很好的应用. 对于多种 2 脱氧及 2,6 二脱氧糖的供体



Scheme 5



Scheme 6

糖苷化而言, 采用 preactivation 的方法相比于采用 non-preactivation 方法, 都可以取得比较好的 α 立体选择性. 在 2-脱氧糖应用中(Scheme 7), 如果受体为仲羟基, 立体选择性很好, 换为伯羟基则立体选择性明显下降.

1993 年, Kahne 小组^[26]利用 2-脱氧糖亚砷苷为给体, 一锅法合成天然产物 Ciclamycin 中的三糖片段, 取得极大成功, 总产率为 25%. 在 TfOH 催化下, 亚砷苷 **24** 和 **25** 都可充当给体, 但是亚砷苷给体反应活性受苯环对位取代基所影响, 其活性顺序为 $\text{OMe} > \text{H} > \text{NO}_2$, 所以 **25** 优先充当糖基给体与受体 **26** 反应, 所得到的二糖 **27** 是个潜在糖基受体, TMS 在酸性条件下脱除即可以应用于进一步的糖苷化过程中, 从而一锅法合成三糖片段(Scheme 8).

2.2.3 磷酸酯

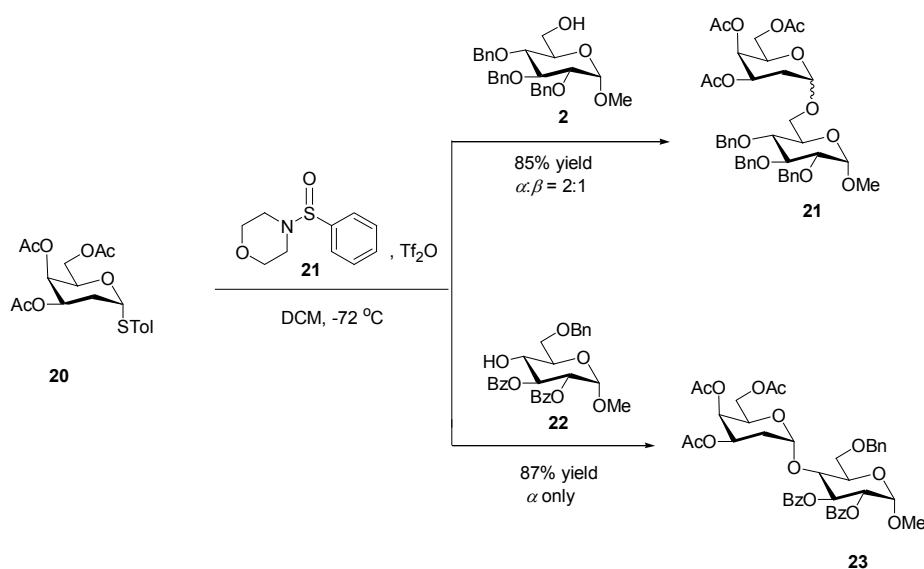
磷酸酯也是一种比较好的糖基供体, 一般情况下, 以 TMSOTf 催化^[27]可以以很理想的收率及立体选择性得到 α 构型产物. 2002 年, Kazunobu 小组^[28]报道采用 Montmorillonite K-10 可以使 β 构型产物含量大为提高(Scheme 9), 这在磷酸酯应用于 β 构型 2-脱氧糖苷合

成中具有重要的意义, 拓展了磷酸酯在 2-脱氧糖苷合成中的用途.

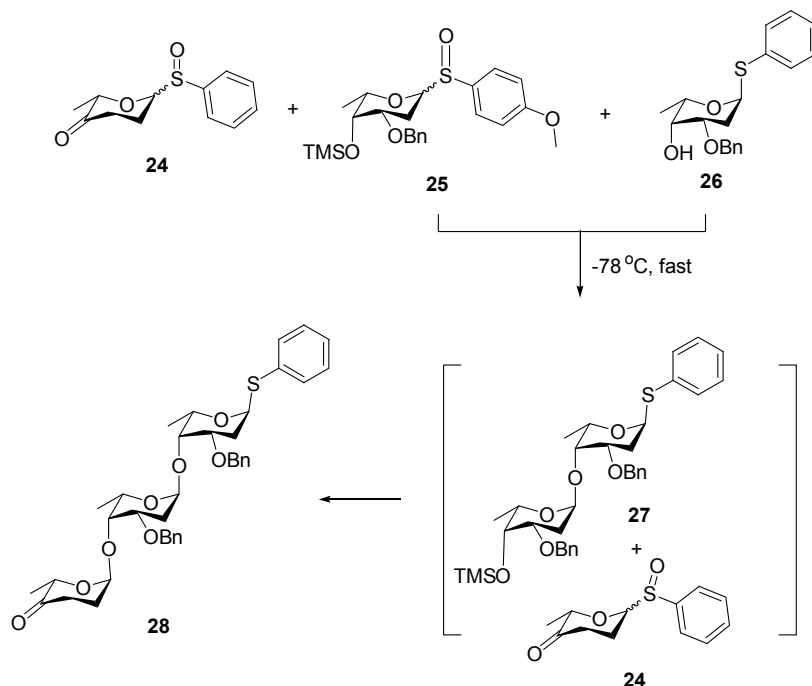
2.2.4 卤代糖

卤代糖是指异头位羟基被卤素所取代的糖基供体, 常用的有氟代糖、氯代糖、溴代糖. 其中氟代糖的稳定性最高, 也是最常用的卤代糖糖基供体.

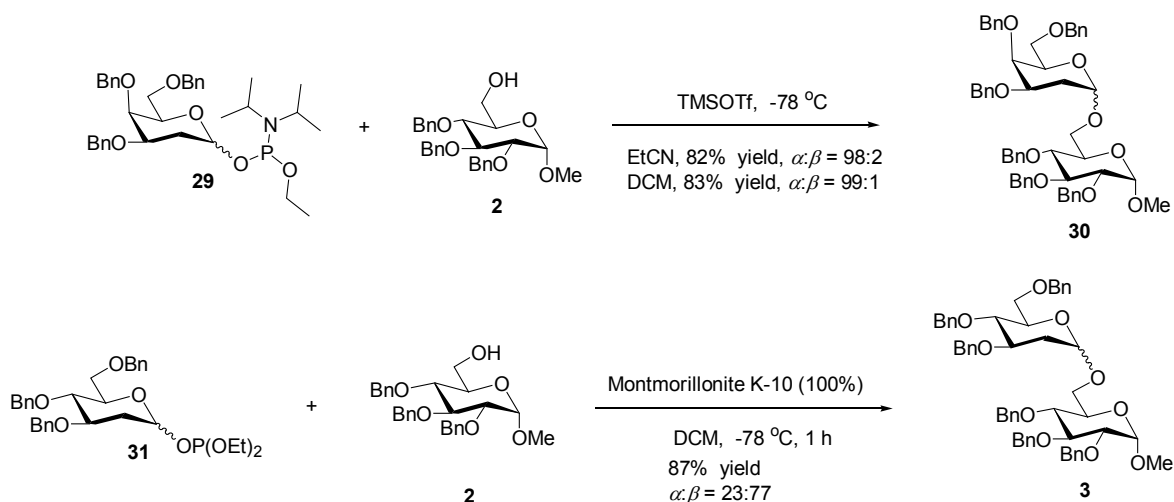
(1) 氟代糖. 由于氟代糖比较稳定, 是目前脱氧糖常用的给体之一, 已经得到广泛的应用. 活化氟代糖的促进剂是不同类型的路易斯酸, 如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf, SnCl_2 , SiF_4 ^[29], TiF_4 ^[30], $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-AgClO}_4$ ^[31], $\text{Cp}_2\text{Hf-AgOTf}$ ^[32]等. 1999 年, Waldmann 等^[33]报道, 相较于三氯亚胺酯供体, 采用氟代糖可以比较明显地提高糖苷化立体选择性, 由 1.5 : 1 提高到 13.4 : 1 (Scheme 10). Kazunobu 等^[34]报道氟代糖采用不同的溶剂(Et_2O 与 MeCN)在相应的温度及催化剂(SO_4/ZrO_2)用量条件下可以比较方便的控制糖苷化产物的构型. 0 °C 下较多的催化剂用量, Et_2O 中主要得到 β 构型产物; 室温下, 较少的催化剂用量在 MeCN 中则主要得到 α 构型产物(Scheme 9).



Scheme 7

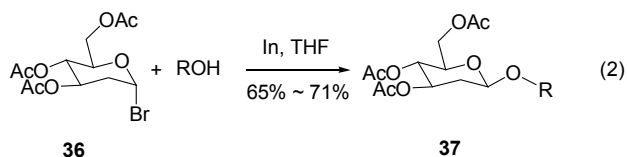


Scheme 8



Scheme 9

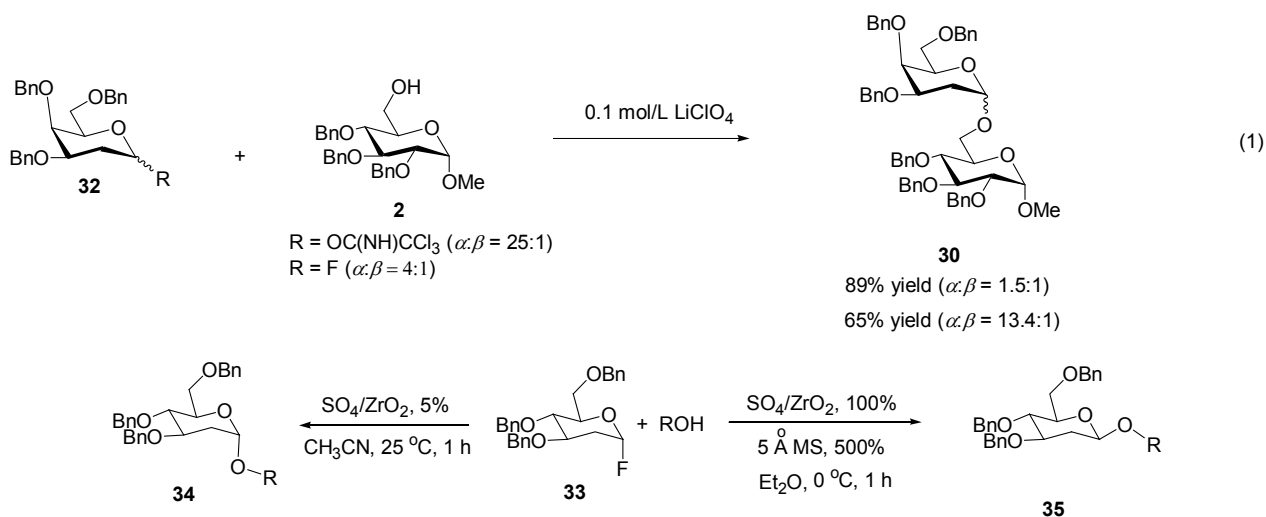
(2) 溴代糖. Becker 小组^[35]发现在 In 催化条件下, THF 作溶剂, 供体 **36** 在室温条件下搅拌 1.5~3.0 h, 可以以 65%~70% 的收率立体专一性得到 β 构型产物, 效率较高(Eq. 2).



2.2.5 糖烯

糖烯(Glycals)在采用潜在给体合成 2-脱氧糖 α 糖苷

的方法中, 糖烯无疑是一种非常成功的给体^[36]. 已经有很多基于糖烯给体的经典方法用于合成复杂的 2-脱氧糖. 目前, Danishefsky 小组^[37,38]分别将糖烯成功地用于寡糖的液相和固相合成中. 在合成 2 位脱氧糖苷中, 常用的活化糖烯给体的亲电试剂(E^+)有: $E = H$ ^[39], X (halogen)^[40], Br^[41], SPh^[43], SePh^[44]等, 另外, 糖烯的环氧化^[37,45]、环加成给体^[46]也得到了广泛的应用. 最新的有关糖烯供体应用于脱氧糖糖苷合成的报道来自于林慧昌小组^[47]采用微波加热来进行糖苷化的方法(Scheme 11). 他们采用二氯甲烷作为溶剂, $AlCl_3$ 作为催化剂, 100 W 微波, 50 °C 条件下进行反应, 以较好的收率及良



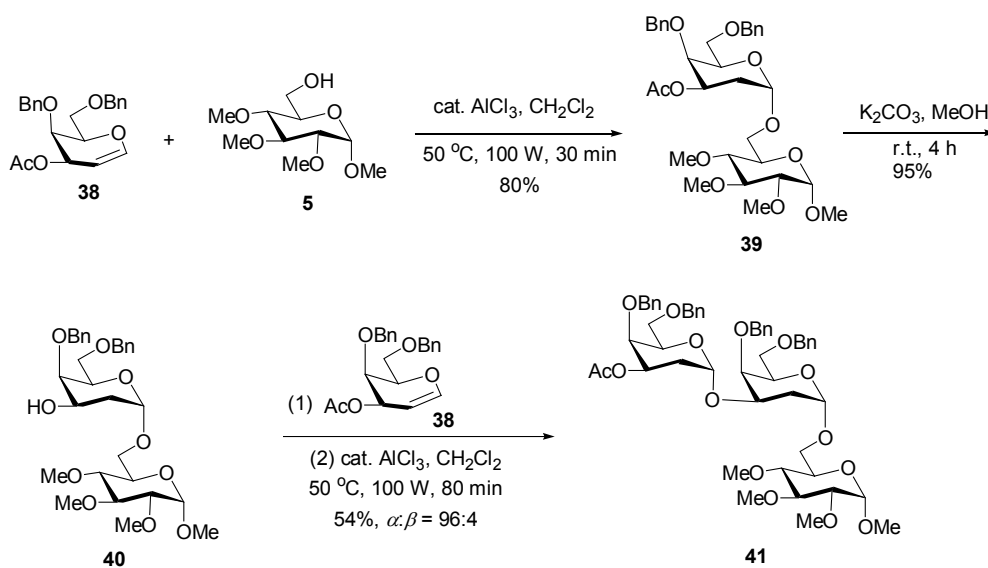
Scheme 10

好的立体选择性主要得到 α 构型糖苷化产物 **39**。同时, 他们采用氘代正丁醇作为糖基受体对反应的机理进行了研究, 得出反应的机理如 Scheme 12 所示, 由于 β 面被封闭, 受体只能从 α 面进攻, 因此只能得到 α 构

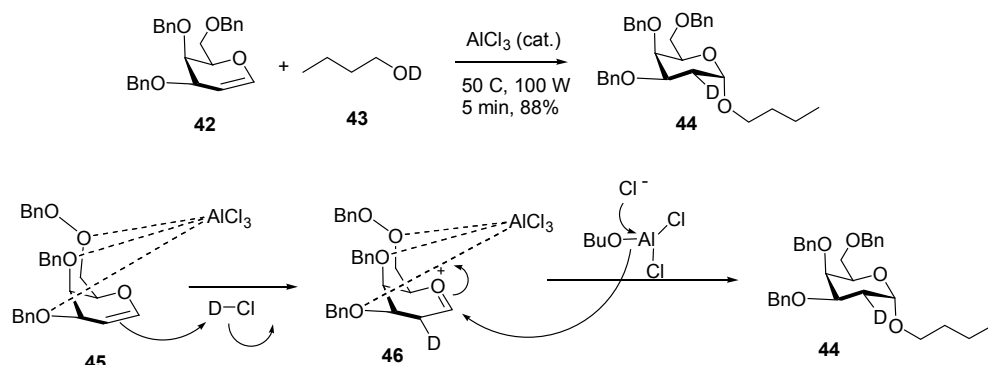
型产物。

2.2.6 苯甲酸酯类糖基供体

该类糖基供体的应用主要由 Kim 小组和俞飏小组在进行。



Scheme 11



Scheme 12

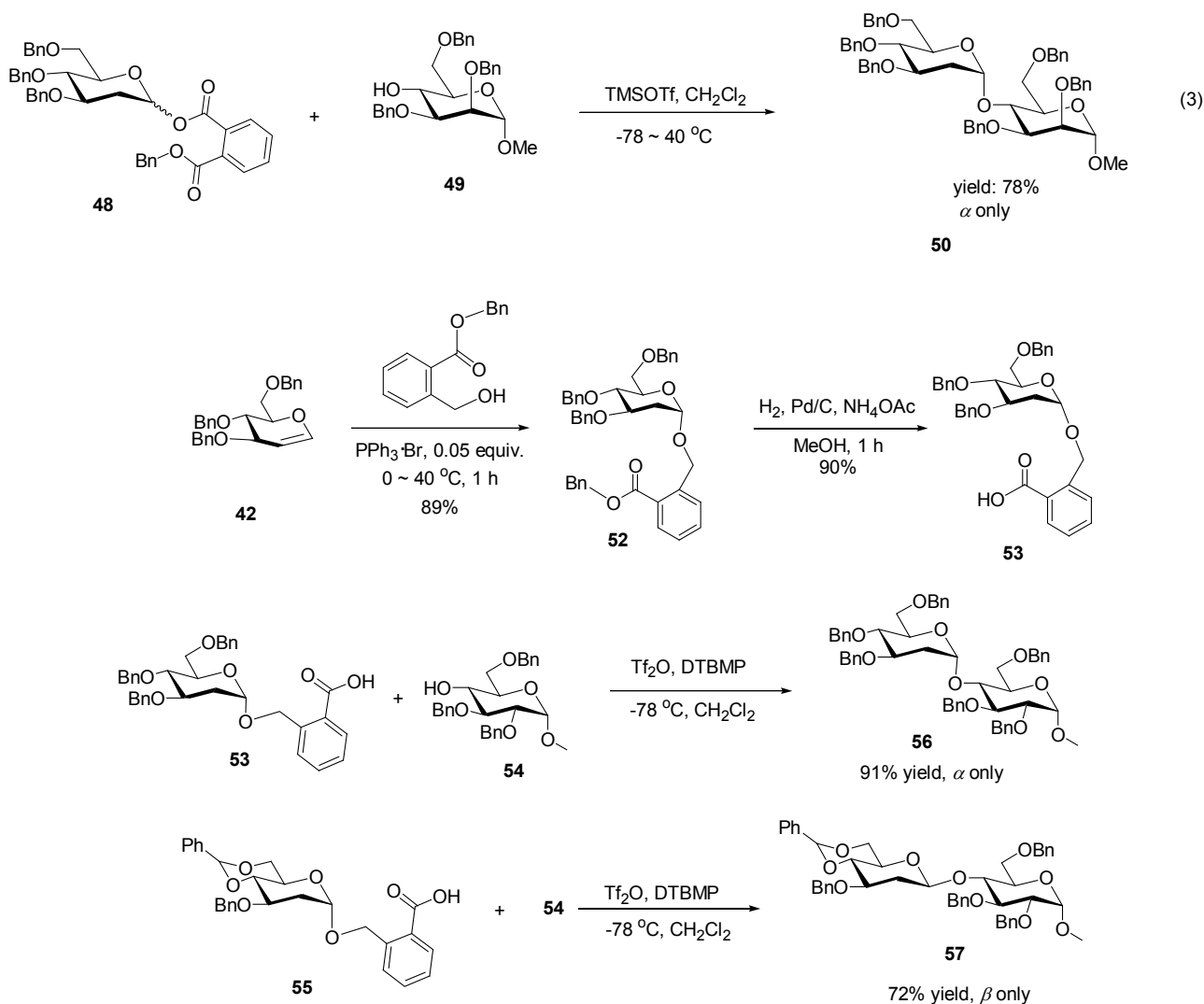
Kim 小组^[48]主要采用邻苯二甲酸酯(TMSOTf 作为催化剂, Eq. 3)及邻苄醚苯甲酸^[49] [Tf₂O 和 DTBMP (2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine)为催化剂, Scheme 13] 作为糖基供体, 并且他们对这两个反应的机理也进行了探讨. 邻苯二甲酸酯类供体对仲羟基类受体有良好的选择性(如 **50**), 换用伯羟基选择性降低. 供体 **53** 的合成其实也是经过一次糖烯作为糖基供体的糖苷化过程. 值得注意的是苄基保护的邻苄醚苯甲酸供体 **54**, 4,6-苄亚甲基保护糖基供体 **55** 在糖苷化过程中表现出完全相反的立体选择性, 因此采用该类供体时合适的保护基选择是确保实验成功与否的关键.

俞飏小组^[50]发展了一种邻炔基苯甲酸酯类的糖基供体, 在金催化剂的催化下高收率得到糖苷化产物, 并最终通过单晶衍射的方法确定了反应机理. 他们也将该成果应用于2-脱氧糖糖苷^[51]的合成中, 取得了良好的结果(Scheme 14).

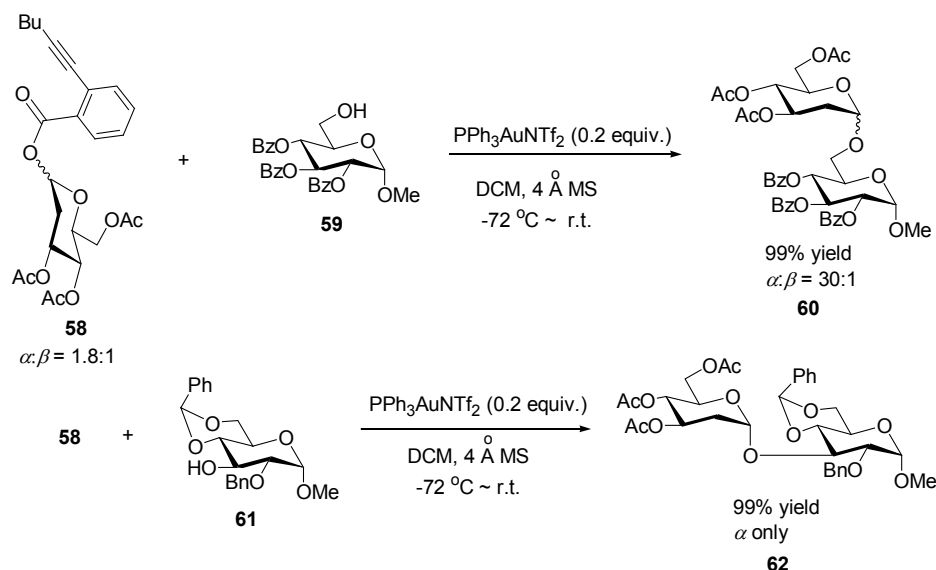
采用苯甲酸酯糖基供体, PPh₃AuNTf₂ 作为催化剂, 不管是采用伯醇还是仲醇作为糖基受体, 在收率方面均具有很好的表现, 并且都可以以很高的立体选择性得到 α 构型的产物. 但是如果换用 PPh₃AuOTf 作为催化剂, 在立体选择性方面下降很多^[51], 两种异构体比例比较接近, 并且 β 构型比例高于 α 构型. 基于上述结果, 俞飏小组^[52]进行了如下的尝试(Scheme 15), 通过选择合适的保护基及反应溶剂, 成功的完成了地高辛糖链部分的立体选择性合成工作. 以 9 步反应总收率 45%, 高效的完成了 2,6-二脱氧糖 β 构型糖苷键的构建.

2.2.7 其他

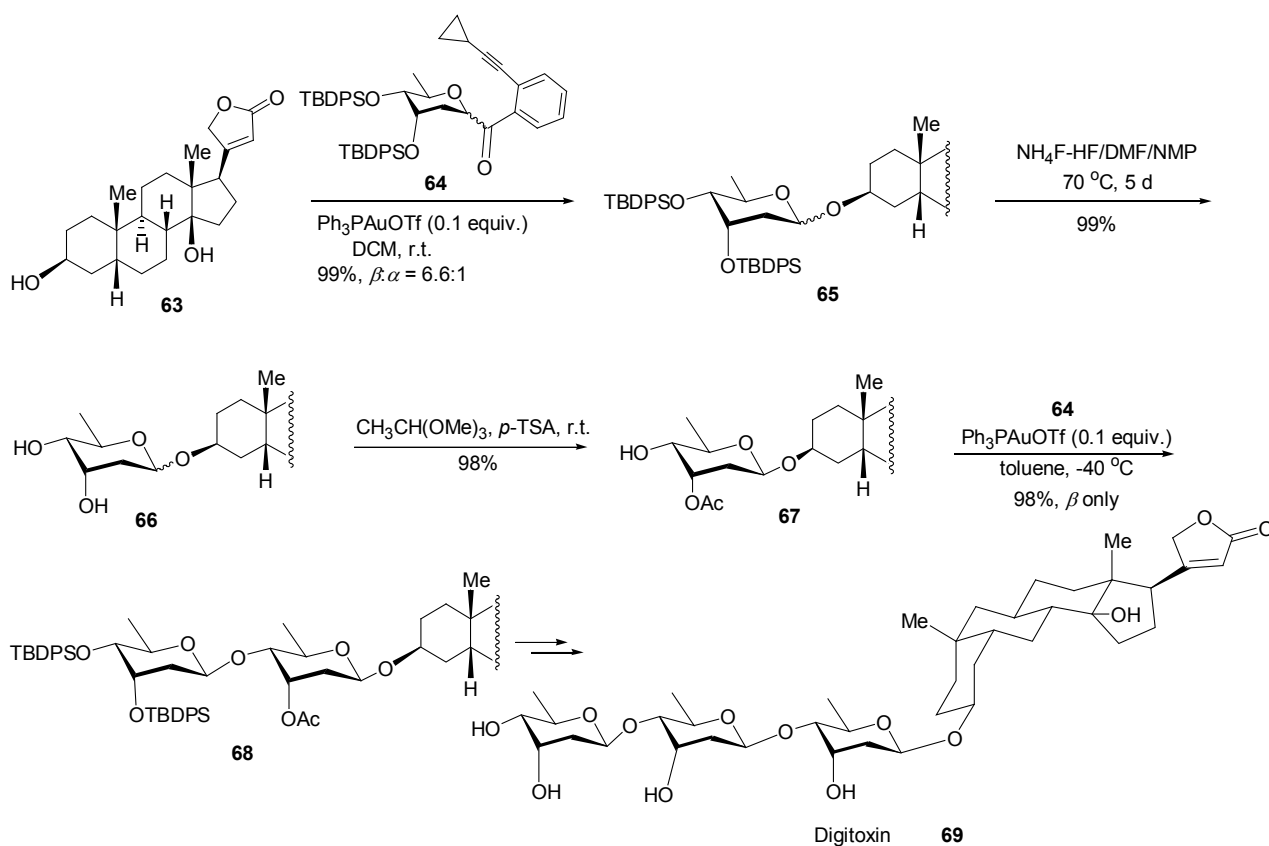
在少数情况下给体异头位的离去基也可以是: X = OAc^[53], *p*-NO₂BzO (*p*-Nitrobenzoates)^[54], OC(S)imid (Imidazoethiocarbonates)^[55], OSiR₃ (Silyl ethers)^[56]等, 这些离去基团在 2-脱氧糖糖苷合成中也具有广泛的应用.



Scheme 13



Scheme 14



Scheme 15

2.3 2 位引入临时保护基团方法

如果要合成 β 构型糖苷化产物, 目前应用的最好的非直接糖苷化方法就是在糖的二位引入一个具有邻基参与作用的原子或者原子团. 对 2 位含氧糖而言, 可以采用 Ac 等保护基, 但是对 2-脱氧糖来说, 则必须考虑

其他的方法. 这些基团可以比较方便地引入, 并且具有一定的稳定性, 在普通的糖苷化过程及稍后的几步反应中具有足够的稳定性, 并且可以比较方便地脱除从而得到 2-脱氧糖苷化产物. 如果引入的邻基参与基团处于直立键, 即形成如甘露糖形式的糖基供体, 则由于异头位效应及邻基参与效应的一致性, 只能够得到完全 α 构型

的产物;反之,如果能够引入一个处于平伏键位置的邻基参与基团,即形成类似于葡萄糖形式的糖基供体,由于 β 位被封闭,则倾向于得到 β 构型的糖苷化产物.常用的具有邻基参与作用的基团有卤素、硫及硒化合物.这些原子或者原子团不仅具有邻基参与作用,并且他们一般有一定的吸电子能力,对稳定糖苷键也起到重要的作用,因此在合成过程中可供选择的催化剂种类较多,不必过分考虑酸性催化剂对糖苷键的影响.这些原子或者原子团(2位F原子取代除外)在需要的时候可以通过氢化(Pd-C或者Raney Ni)或 Bu_3SnH 自由基历程还原等方法高收率的脱除,从而最终得到目标糖链.直接糖苷化方法可以较好的得到 β 构型糖苷化产物,因此我们在这里主要讨论采用引入邻基参与作用的基团合成 β 构型糖苷化产物的方法.

2.3.1 2位引入具有邻基参与作用的卤素,包括氟、溴及碘原子等

瑞典 Gilmour 小组^[57]发现如果在脱氧糖的2位引入一个氟原子,采用通常的三氯亚胺酯供体就可以显著提高 β 构型产物的含量,如 Scheme 16 所示,可以将常规条件下的1:2提高到1:74,并且收率也有了显著的提高.但2位氟原子取代采用通常的方法难以脱除,因此主要用于合成2位氟取代的脱氧糖糖苷.

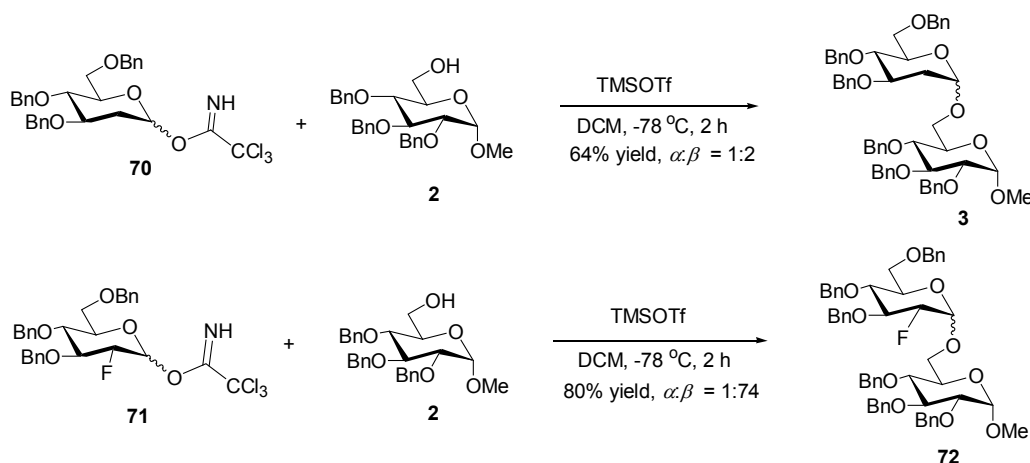
20世纪80年代, Thiem 等^[58]立体选择性的在糖环C-1和C-2位引入两个溴原子,制成2-溴-2-脱氧糖溴苷给体74,在 AgOTf 的促进下,得到 β 型糖苷化产物,还

原去除2位的溴原子,便高产率的得到2-脱氧 β 糖苷75.该方法被成功地用于金霉素(aureolic acid)寡糖的合成中^[59](Scheme 17).

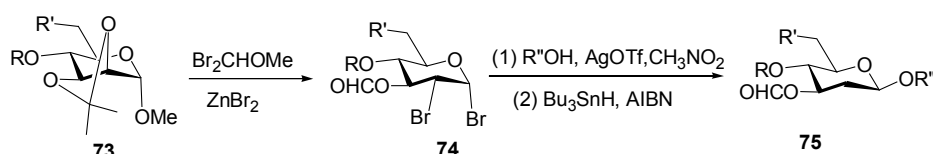
Castillón 小组^[60]通过化合物76经过 Wittig-Horner olefination 反应得到中间体77,之后经过 IDCP [bis-(2,4,6-collidine)iodonium perchlorate]氧化得到2-碘代硫苷78.在后来的研究中,他们又发现中间体77在79及碘化锌(ZnI_2)存在条件下可以转变为硫苷80^[61].他们分别将两种糖基供体应用于糖苷化中,发现两者均主要以 β 构型糖苷化产物为主,供体78立体选择性更好一些(Scheme 18),可能的原因因为碘原子为重原子,相比硒原子具有较大的体积,位阻较大,倾向于得到更多的 β 构型产物.

2.3.2 2位引入硫及硒原子团

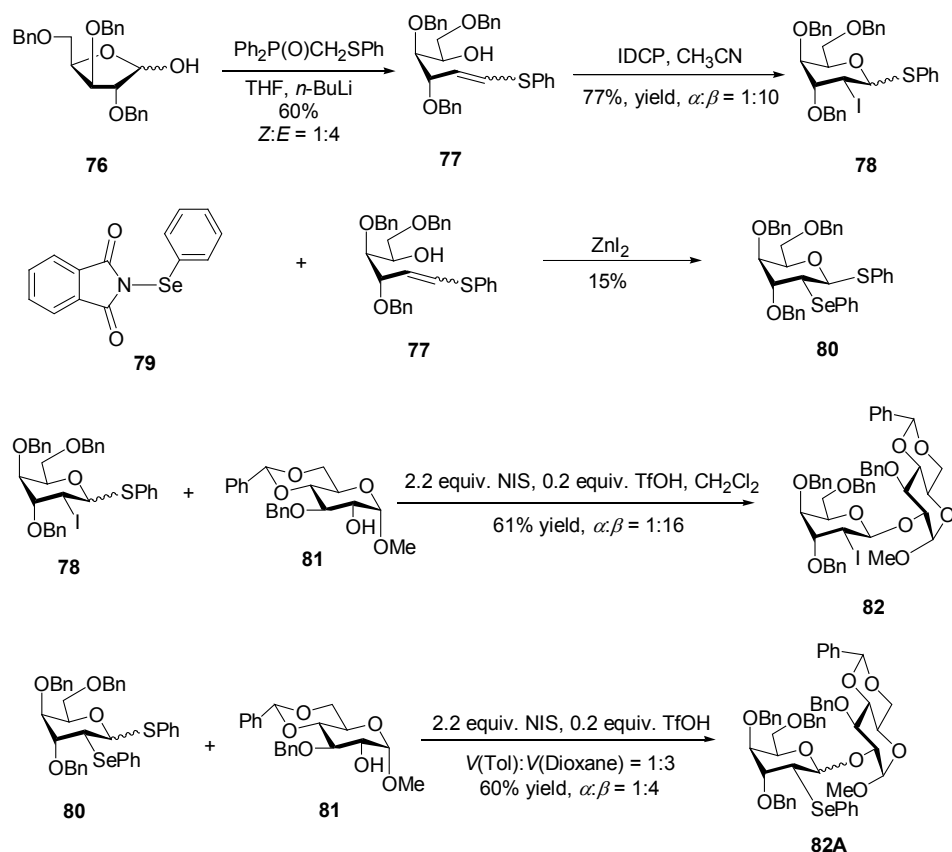
通过1,2-迁移, Nicolaou 等^[62]于1986年报道,具有1,2-*trans*结构2位含羟基的 α -甘露糖苯硫苷83,在DAST (diethylamino sulfur trifluoride)促进下,经过苯硫基1,2-迁移高产率得到2-苯硫基-2-脱氧氟苷(84). SnCl_2 活化氟苷,以乙醚为溶剂时(与锡试剂形成络合物)产生的1,2-硫鎓中间体接受糖基受体的亲核进攻,高立体选择性地得到2-脱氧- β -糖苷(86);以 CH_2Cl_2 作溶剂时,主要得到 α -型糖苷85 (Scheme 19).其原因可能是,低极性溶剂(乙醚)与 SnCl_2 的络合作用,锡试剂转而与苯硫基中的硫原子络合,从而抑制了苯硫基邻基参与形成硫鎓中间体.因此,糖苷化主要得到热力学稳定的 α 型产



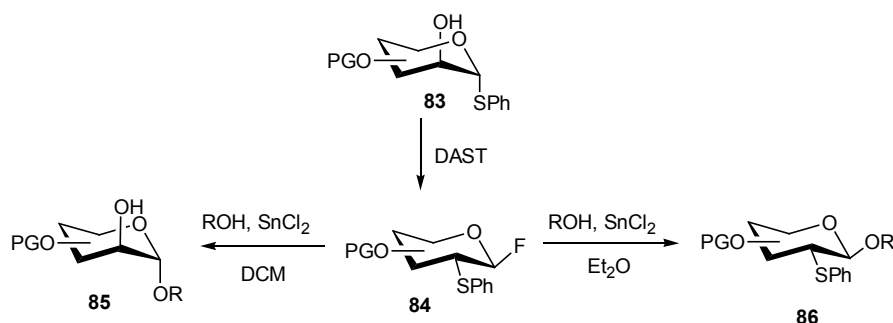
Scheme 16



Scheme 17



Scheme 18

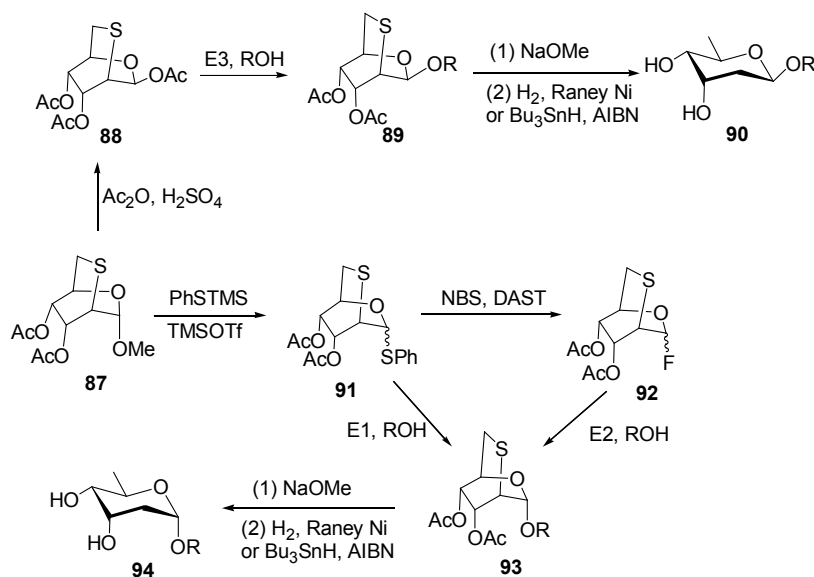


Scheme 19

物. 在此方法的基础上, 2000 年 Nicolaou 等^[63]报道利用 1,2-硒基迁移(硒连于固相载体上)固相合成 2-脱氧糖苷的方法.

1993 年, van Boom 等^[64]报道了一种通过苯硫基 1,2-迁移, 同时进行糖苷化的方法合成 2-脱氧糖苷. 该方法是通过促进剂 NIS/TfOH 选择性活化糖基给体 2 位的苯氧基硫代羰基离去基团, 经过异头位苯硫基(或乙硫基)的 1,2-迁移形成硫鎓中间体, 中间体接受受体亲核进攻便得到 2-脱氧糖苷产物. 1994 年, Toshima 等^[65]发展了一种用 2,6-内醚-2-硫-糖基给体高立体选择性地合成 2,6-二-脱氧 α 和 β 糖苷的方法. 这种给体具有船式构象的刚性结构, 这一结构使得糖苷化的立体选择性不受异头碳

效应的影响(与通常椅式构象相比). 如 Scheme 20 中化合物 **87**, 分别转化为苯硫苷 **91**, 氟苷 **92** 或 β -乙酰苷 **88**. 而 NBS, MeOTf 促进硫苷 **91**, 不同的路易斯酸(SnCl_2 , $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$, $\text{SnCl}_2\text{-ZnCl}_2$, $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$, $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-AgBF}_4$, TMSOTf)促进氟苷 **94**, 分别与各种醇反应, 高产率、立体专一的得到 α 糖苷产物 **93**. 与上述情况相反的是, β -乙酰苷给体 **88** 在路易斯酸(TMSOTf, Ti_2O , SnCl_4 , TrClO_4)促进下, 立体专一地得到 β 糖苷产物 **89**(乙醚、四氢呋喃作溶剂时得到 α 糖苷产物). 他们最终发现在路易斯酸的促进下, β 异构体向 β 异构体的转化, 从而证明了给体 **88** 高立体选择性得到 β 糖苷产物受热力学控制.



E1=NBS, MeOTf; E2=SnCl₂, SnCl₂-AgClO₄, SnCl₂-ZnCl₂ or TMSOTf; E3=TMSOTf, Tf₂O, SnCl₄, TrClO₄

Scheme 20

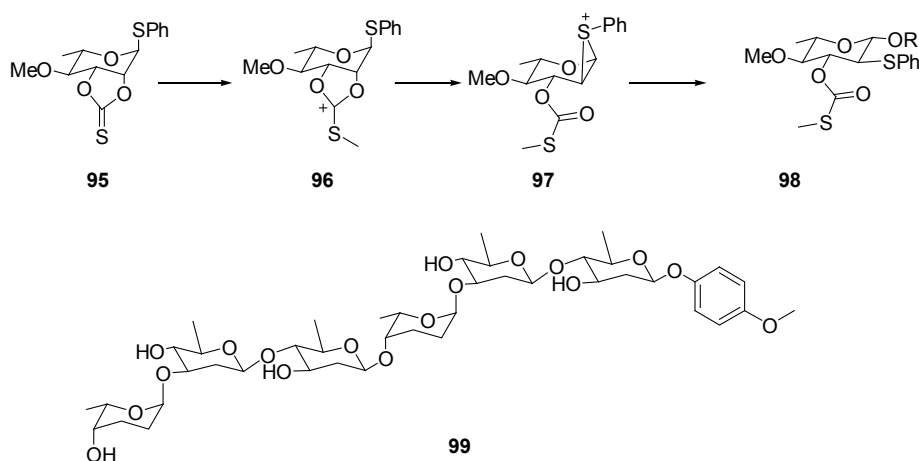
俞飏小组^[66]用硫苷发展了一种高效的立体选择性的合成 β 构型 2-脱氧糖苷的方法(Scheme 21), 王平等^[67]将该方法用于 Landomycin 六糖片段的合成中, 最后采用 Raney Ni, H₂ 条件将 2 位的 PhS 基团脱除即得到目标六糖片段.

2009 年, Lowary 小组^[68]通过合成 2,3 位环氧结构的糖基硫苷供体 **101**, 在 Cu(OTf)₂ 催化下, 硫苷转移到 2 位, 进而高收率高立体选择性得到呋喃糖的糖苷化产物

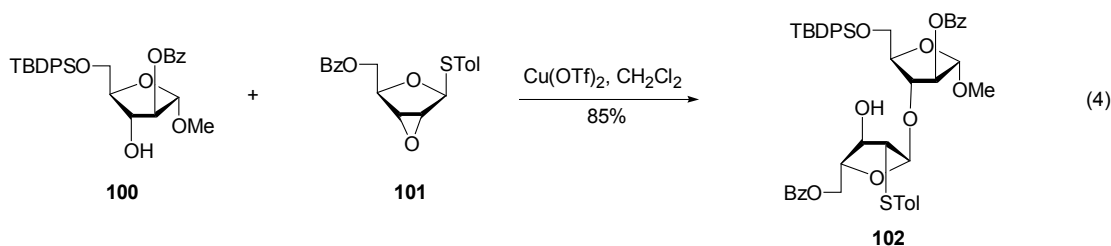
(Eq. 4), 该反应的具体机理还不是非常明确, 处于研究中.

2.4 其他

除以上列举的方法之外, 还有一些其他的方法可以用来合成 2-脱氧糖糖苷, 如通过直接质子化, 非糖化合物合成法及酶催化合成法等. 酶催化合成法在此不予讨论.



Scheme 21



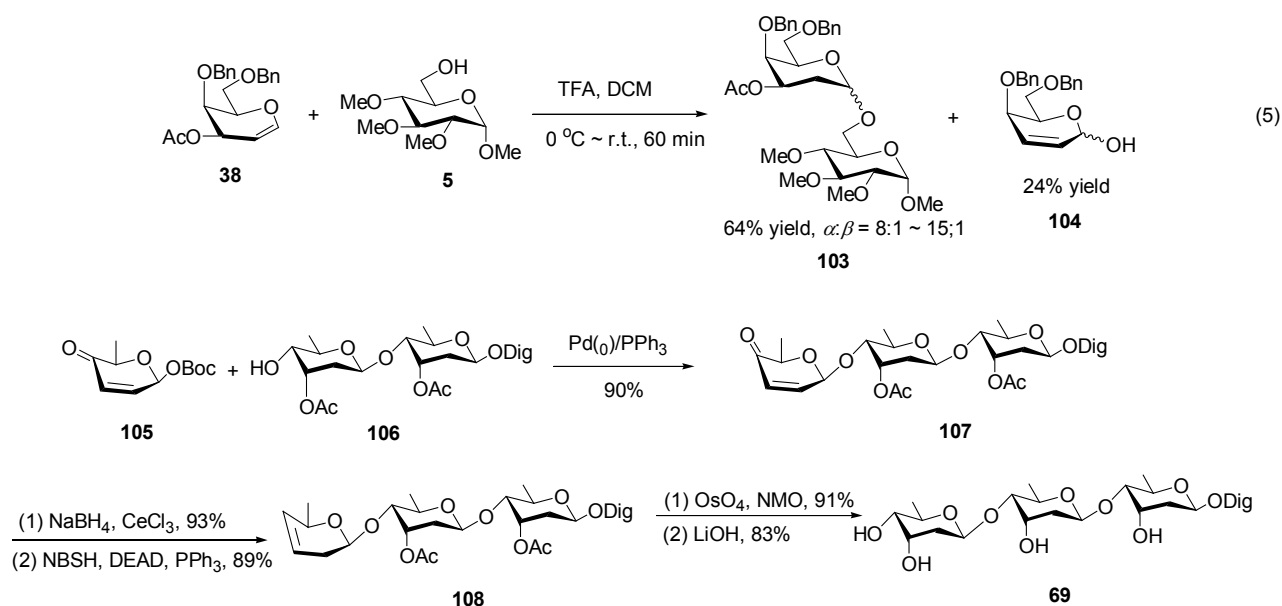
林慧昌小组^[69]在研究糖烯供体时发现, 糖烯化合物 **38** 在 TFA 存在条件下, 可以经过直接质子化而得到糖苷化产物 **103** 及 Ferrier 重排得到双键转移产物 **104**. 糖苷化产物主要为 α 构型产物(Eq. 5).

通过非糖物质合成糖类化合物也是一种构建 2-脱氧糖糖苷的方法. O'Doherty 小组^[70]通过环状烯炔 **105** 与糖基受体 **106** 在 Pd 催化条件下, 高立体选择性地得到一个片段 **107**. 该片段经过还原及 OsO₄ 氧化得到顺式双羟基化合物 **108**, 成功地由非糖类物质得到了 2-脱氧糖糖苷(Scheme 22), 并应用于地高辛的全合成中. McDonald 小组^[71]通过 W(CO)₆ 在光照条件下成功通过直链的手性三醇 **109** 合成了 2,6-二脱氧糖烯(**110**), 之后经过 PPh₃-HBr 催化得到二糖片段(Scheme 23). 如此反复成

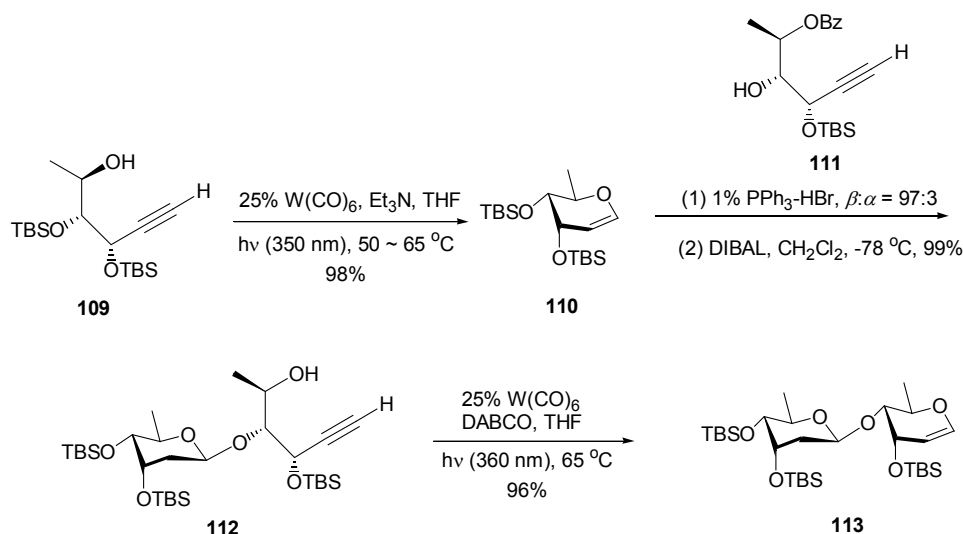
功合成了地高辛的糖链部分并应用于地高辛的全合成中.

3 总结及展望

本文介绍了最近十几年来合成 2-脱氧糖糖苷键取得的一些成就, 几种新的方法被应用到这个领域中来, 如 AlCl₃ 催化的糖烯供体、金催化的苯甲酸酯供体等新进展起来的高效催化合成方法. 采用直接糖苷化方法合成脱氧糖苷, 由于其路线较短, 具有高效快速的优势, 因此仍然是合成过程中的首选. 2-脱氧糖 α 构型糖苷键的构建方法现在已经比较成熟, 但是相比之下 β 构型 2-脱氧糖糖苷键的立体选择性构建则仍然具有很高的挑战性, 有时仍然需要借助引入邻基参与基团或者采用非



Scheme 22



Scheme 23

糖类物质合成糖苷的方法来获得。相信在不久的将来在广大科技工作者的努力下这些问题将得到圆满的解决。

References

- [1] Kennedy, J. F.; White, C. A. *Bioactive Carbohydrates in Chemistry, Biochemistry, and Biology*, Ellis Horwood Publishers, Chichester, **1983**.
- [2] (a) Ohta, T.; Hasegawa, M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1167.
(b) De Lederkremer, R. M.; Marino, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2008**, *61*, 143.
- [3] Wang, H.-J.; Vghetto, G.; Rich, A. *Biochemistry* **1987**, *26*, 1152.
- [4] Hayasaks, T.; Inoue, Y. *Biochemistry* **1969**, *8*, 2342.
- [5] Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99.
- [6] Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 33.
- [7] (a) Marzabadi, C. H.; Franck, R. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8385.
(b) Hou, D.-J.; Todd, L. L. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1911.
- [8] Takeuchi, K.; Higuchi, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 969.
- [9] Toshima, K.; Nagai, H.; Matsumura, S. *Synlett* **1999**, 1420.
- [10] Takaaki, J.; Naoki, M.; Yasumasa, O.; Shuichi, M.; Kazunobu T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5023.
- [11] Morris, W. J.; Shair, M. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 9.
- [12] Paul, S.; Jayaraman, N. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1305.
- [13] Park, J.; Boltje, T. J.; Boons, G. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4367.
- [14] Tanaka, H.; Yoshizawa, A.; Takahashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 2505.
- [15] (a) Wuts, P. G. M.; Bigelow, S. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3489.
(b) Takeda, K.; Kaji, E.; Harigaya, Y. *Synthesis* **1996**, 341.
- [16] Mukaiyama, T.; Shisa, S. *Chem. Lett.* **1979**, 487.
- [17] Kihlberg, J. O.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2860.
- [18] (a) Ferrier, R. J.; Vethaviyasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 55. (b) Van Cleve, J. W. *Carbohydr. Res.* **1979**, *70*, 161.
(c) Tsai, T. Y. R.; Jin, H.; Wiesner, K. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1403.
- [19] (a) Sati, S.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, C6.
(b) Sati, S.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4759.
(c) Sakai, K.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3035.
- [20] (a) Nicolaou, K. C.; Papahatjis, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430.
(b) Roush, W. R.; Lin, X.; Straub, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1649.
- [21] (a) Veeneman, G. H.; J. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275.
(b) Veeneman, G. H.; J. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331.
(c) Konradsson, P.; H. J. H.; van Boom, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313.
(d) Ehara, T.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 237.
- [22] (a) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1061.
(b) Fujita, S.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1994**, *263*, 181.
- [23] (a) Lonn, H. *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 105.
(b) Lonn, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 301.
(c) Mereyala, H. B.; Reddy, G. B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 545.
- [24] Paul, S.; Jayaraman, N. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2197.
- [25] Lu, Y. S.; Ye, X. S. *Synlett* **2010**, 1519.
- [26] Gildersleeve, J.; Smith, A.; Sakurai, K.; Raghavan, S.; Kahne, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6176.
- [27] Li, H.; Chen, M.-J.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6143.
- [28] Hideyuki, N.; Shuichi, M.; Kazunobu, T. *Chem. Lett.* **2002**, 1100.
- [29] Hashimoto, S.; Hayashi, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1379.
- [30] (a) Kreuzer, M.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, 347.
(b) Junnemann, J.; Lundt, I.; Thiem, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *8*, 759.
- [31] Matsumoto, T.; Maeta, H.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3567.
- [32] (a) Suzuki, K.; Maeta, H.; Suzuki, T.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6879.
(b) Nicolaou, K. C.; Caulfield, T. J.; Kataoka, H.; Stylianides N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3693.
(c) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3126.
- [33] Schene, H.; Waldmann, H. *Synthesis* **1999**, 1411.
- [34] Kazunobu, T.; Ken-ichi, K.; Shuichi, M. *Synlett* **1999**, 813.
- [35] Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I.; Zegrocka, O.; Becker, F. *Heterocycles* **2001**, *55*, 227.
- [36] (a) Danishefsky, S. J.; Roberge, J. Y. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1647.
(b) Boons, G. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095.
- [37] Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661.
- [38] McClure, K. F.; Danishefsky, S. J. *Science* **1993**, *260*, 1307.
- [39] (a) Toshima, K.; Tatsuta, K.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2369.
(b) Cornia, M.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5468.
- [40] (a) Igarashi, K.; Honma, T.; Imagawa, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 610.
(b) Boullanger, P.; Descotes, G. *Carbohydr. Res.* **1976**, *51*, 55.
(c) Horton, D.; Priebe, W.; Varela, O. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3479.
(d) Bellucci, G.; Lo Moro, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3417.
- [41] Tatsuta, K.; Fujimoto, K.; Kinoshita, M.; Umezawa, D. *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 85.
- [42] Thiem, J.; Karl, H.; Schwentner, J. *Synthesis* **1978**, 696.
- [43] (a) Preuss, R.; Schmidt, R. *Synthesis* **1988**, 694.
(b) Roush, W. R.; Sebesta, D. P.; Bennett, C. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8825.
(c) Grewal, G.; Kaila, N.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2084.
- [44] Tiem, J.; Klaffke, W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2006.
- [45] (a) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380.
(b) Gervay, J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5448.
- [46] (a) Leblanc, Y.; Fitzsimmons, B. J.; Springer, J. P.; Rokach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2995.
(b) Toepfer, A.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1993**, *247*, 159.
(c) Capozzi, G.; Dios, A.; Tamarez, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 777.
- [47] Lin, H.-C.; Pan, J.-F.; Chen, Y.-B.; Lin, Z.-P.; Lin, C.-H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6362.
- [48] Kim, K.-S.; Lee, Y.-J.; Kim, H.-Y.; Kang, S.-S.; Kwon, S.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2408.

- [49] Kim, K. S.; Park, J.; Lee, Y. J.; Seo, Y. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4459.
- [50] Zhu, Y.-G.; Yu, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8329.
- [51] Li, Y.; Yang, X.-Y.; Zhu, C.-S.; Yu, B.; Liu, Y.-P.; Yang, Y. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 1871.
- [52] Ma, Y.; Li, Z.; Shi, H.; Zhang, J.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9748.
- [53] (a) Ogawa, T.; Beppu, K.; Nakabayashi, S. *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C6.
(b) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1989**, 145.
(c) Mukaiyama, T.; Aizawa, H. *Chem. Lett.* **1991**, 533.
- [54] (a) Kimura, Y.; Suzuki, M.; Terashima, S. *Chem. Lett.* **1984**, 501.
(b) Jutten, P.; Scharf, H. D.; Raabe, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7144.
- [55] Ley, S. V.; Armstrong, A.; Williams, D. J.; Woods, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 667.
- [56] (a) Tietze, L. F.; Fische, P.; Guder, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4661.
(b) Priebe, W.; Gryniewicz, G.; Neamati, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2079.
(c) Kolar, C.; Kneissl, G.; Knödler, U.; Dhmel, K. *Carbohydr. Res.* **1991**, *209*, 89.
- [57] Bucher, C.; Gilmour, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8724.
- [58] (a) Thiem, J.; Klaffke, W. *Top. Curr. Chem.* **1990**, *154*, 285.
(b) Bock, K.; Pedersen, C.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **1979**, *73*, 85.
- [59] Thiem, J.; Gerken, M.; Schöttmer, B.; Weigand, J. *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 327.
- [60] Rodriguez, M. A.; Boutureira, O.; Arnes, X.; Matheu, M. I.; Diaz, Y.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10297.
- [61] Boutureira, O.; Rodriguez, M. A.; Benito, D.; Matheu, M. I.; Diaz, Y.; Castellón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3564.
- [62] Nicolaou, K. C.; Ladduwahetty, T.; Randall, J. L.; Chucholowski, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2466.
- [63] Nicolaou, K. C.; Helen, J.; Rodriguez, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1089.
- [64] Zuurmond, H. M.; van der Klein, P. A. M.; J. H.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6501.
- [65] Toshima, K.; Mukaiyama, S.; Nozaki, Y.; Inokuchi, K.; Nakata, M.; Tatsuta, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9042.
- [66] (a) Yu, B.; Yang, Z.-Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 377.
(b) Yu, B.; Yang, Z.-Y. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 105.
(c) Yu, B.; Yang, Z.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2961.
- [67] Yu, B.; Wang, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1919.
- [68] Hou, D.-J.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2278.
- [69] Lin, H.-C.; Du, W.-P.; Chang, C.-C.; Lin, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5071.
- [70] (a) Zhou, M.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4339.
(b) Zhou, M.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2485.
- [71] McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Diaz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304.

(Qin, X.)