

阿拉伯、半乳和果呋喃寡糖的生物来源及合成进展

梁兴勇 邓丽敏 杨劲松*

(四川大学华西药学院 成都 610041)

摘要 由呋喃型阿拉伯糖、半乳糖和果糖构成的寡糖及其糖缀合物广泛分布于自然界, 主要存在于植物和低等生物, 如细菌、原生动物、真菌, 是细胞壁糖肽、糖脂和核苷酸糖类的重要组成部分, 具有广泛的生物学意义, 其合成和化学生物学研究一直备受关注。综述了近年这些呋喃寡糖的生物来源及合成研究进展。

关键词 阿拉伯呋喃糖; 半乳呋喃糖; 果呋喃糖; 寡糖; 合成; 生物来源

Review on Synthesis and Occurrence of Oligoarabino-, Oligogalacto- and Oligofructo-furanoses

Liang, Xingyong Deng, Linmin Yang, Jinsong*

(West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Oligofuranoses, such as oligoarabino-, oligogalacto- and oligofructo-furanoses are widespread in plants and micro-organisms. They are important structural constituents of cell wall glycoconjugates of bacteria, fungi and plants, and they have also been identified in glycopeptides, glycolipids as well as nucleotides. Synthesis of these oligofuranosyl structural fragments is holding current appeal. This review will focus on the occurrence and the chemical and chemo-enzymatic syntheses of these natural oligofuranoses.

Keywords arabinofuranose; galactofuranose; fructofuranose; oligosaccharide; synthesis; occurrence

糖类化合物广泛存在于自然界, 具有非常重要的生物活性, 在许多生理过程中担负着无可替代的作用。在自然界发现的糖类化合物中, 呋喃型寡糖分布广泛, 其合成方法学和化学生物学研究发展十分迅速。最近几十年, 含有呋喃糖的糖缀合物被发现广泛分布于低等生物和病原微生物, 并与病原体的生存能力和致病性密切相关^[1]。但相对于吡喃寡糖而言, 针对呋喃寡糖的合成和化学生物学研究却要滞后得多。迄今为止, 有关呋喃寡糖详尽的生物合成过程和新陈代谢机制还没有得到完全的阐释^[2~4], 除了与半乳呋喃寡糖结构相关的酶外, 与其它呋喃糖结构相关的酶的研究和报道甚少^[5]。从结构上看, 以吡喃糖环还是以呋喃糖环形式存在对于不同的糖有着不同的意义。吡喃型是热力学稳定的糖环结构, 在空间上主要以椅式构象存在; 而呋喃糖的构象则是信封式和半椅式相互转换达到平衡后的结果^[1]。因此, 糖环大小和空间构象的不同造成呋喃糖和吡喃糖的化

学性质, 如糖苷化反应、糖环羟基的区域选择性保护等存在明显差异。

为总结近年来呋喃型寡糖的研究进展, 本文综述了分布较广的阿拉伯呋喃寡糖、半乳呋喃寡糖和果呋喃寡糖的主要生物来源以及它们的合成研究。

1 阿拉伯呋喃寡糖、半乳呋喃寡糖和果呋喃寡糖的生物来源

含呋喃环结构的寡糖主要来源于细菌^[7]、原生动物^[8]、真菌^[9]和植物^[10], 是参与构成这些生命体的细胞壁糖肽、糖脂和核苷酸糖类的重要生物分子。在自然界中分布最广的呋喃型单糖是 *D*-半乳呋喃糖, 它具有 α -和 β -两种苷键构型。其中, β -构型的 *D*-半乳呋喃糖是最为普遍的, 人们已经在许多致病或非致病性的微生物以及一些多细胞生物中发现了它们的存在^[5,11]。自然界中阿拉伯呋喃糖以 *D*-和 *L*-型两种形式存在, 由它所组成

* E-mail: yjs@scu.edu.cn

Received September 10, 2012; revised November 2, 2012; published online November 14, 2012.

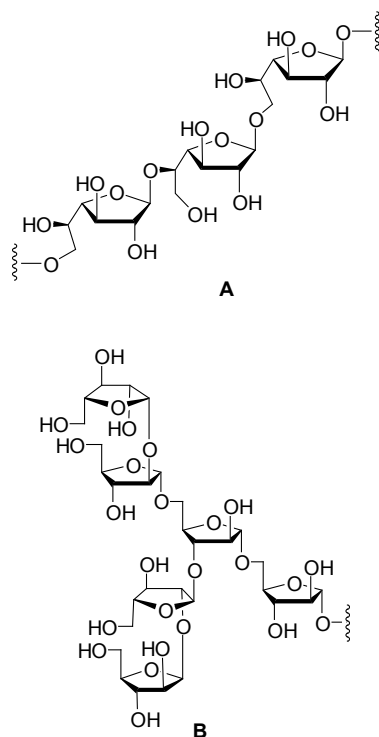
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172156, 21021001), the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2010CB833202) and the Ph. D. Programs Foundation of Ministry of Education of China (No. 20100181110082).

国家自然科学基金(Nos. 21172156, 21021001)、科技部 973 课题(No. 2010CB833202)和教育部博士点基金(No. 20100181110082)资助项目。

的寡糖也具有 α -和 β -两种构型, 但主要以 α -苷键为主. 除上述两种呋喃糖外, 果糖也是自然界中普遍存在的一种呋喃型单糖, 大多为 D -型糖, 相互间主要以 β -苷键连接^[12].

1.1 细菌

结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和麻风分支杆菌(*Leprosy mycobacterium*)细胞壁表面的多糖颇受关注, 其主要成分为阿拉伯半乳聚糖(arabinogalactan, AG)和阿拉伯甘露聚糖脂(lipoarabinomannan, LAM), 分别含有半乳呋喃糖以及阿拉伯呋喃糖残基. 分支杆菌的存活能力和致病性与这些多糖息息相关, 其生物合成过程中的酶, 如阿拉伯呋喃糖基转移酶(ArafTs)和半乳呋喃糖基转移酶(GalfTs), 有望成为治疗这类疾病的新靶点^[13]. AG 中所有的阿拉伯和半乳糖残基都以呋喃环形式存在(Scheme 1), 含有大约 30 个线性的 β -(1 $\rightarrow$ 5)-和 β -(1 $\rightarrow$ 6)-相互交替的 D -Galf 残基, 在半乳糖长链上还带有两或三条阿拉伯糖链, 连接位点通常在半乳糖残基的 C-5 位上. LAM 则是甘露吡喃糖和阿拉伯呋喃糖的聚合物, 含有大量线性和分支型的阿拉伯呋喃糖长链.



Scheme 1

含有 β -D-Galf 残基的糖复合物在革兰氏阴性菌中比较常见^[14a,14b], 这些糖复合物与很多致病菌的毒性密切相关. 革兰氏阴性菌脂多糖(LPS) O -抗原中含有大量的 β -D-Galf 残基, 如大肠杆菌(*Escherichia coli*) K-12^[15] (Scheme 2, A), 肠侵入性大肠杆菌 O164^[16]和肺炎克雷

伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*) O -抗原重复单元半乳聚糖-I^[17] (Scheme 2, B). 另外, 肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)荚膜多糖血清型 20 和 35A^[18] (Scheme 2, C), 德式乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus*) LBB.B26^[19] (Scheme 2, D)以及两歧双歧杆菌 BIM B-465^[20] (Scheme 2, E)等等也含有 3- O -(β -D-Galf)残基. 而含 α -D-Galf 残基的糖复合物在细菌中较少, 被发现存在于杆菌芽孢的一些菌株产生的糖蛋白复合物中^[21] (1, Scheme 3).

最近, 有学者从念珠菌(*Candida*)中分离得到了含有 β -D-Fruf 残基的糖复合物^[22]. 此外, 在淀粉酶产色链霉菌(*Streptomyces diastatochromogenes*) 065^[23]中发现了许多 α -L-阿拉伯呋喃寡糖(2, Scheme 3).

1.2 真菌

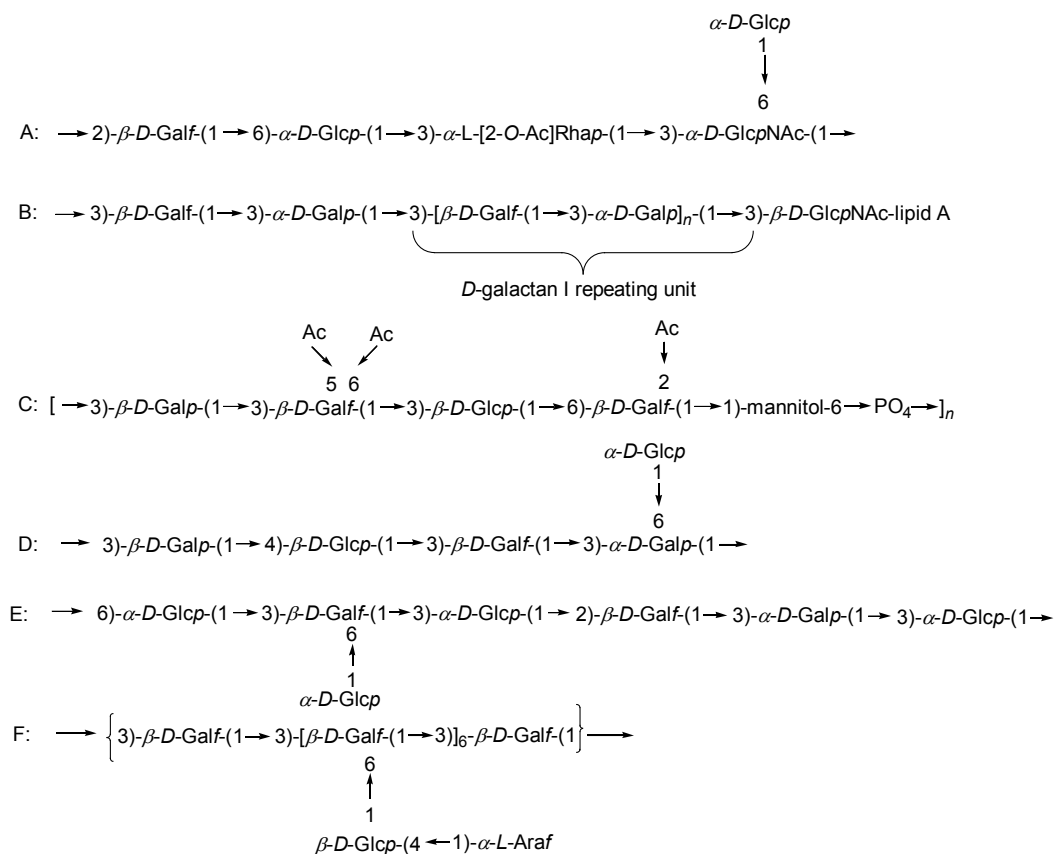
研究表明, 越来越多的免疫缺陷病是由真菌引起的. 霉菌在生长过程中, 会产生具有免疫学性能的胞外多糖(EPS). 曲霉属(*Aspergillus*)和青霉属(*Penicillium*)的 EPS 中主要含有(1 $\rightarrow$ 2)-和(1 $\rightarrow$ 6)-连接的 α -D-甘露吡喃糖, 其侧链一般带有 4~10 个单位的(1 $\rightarrow$ 5)- β -D-Galf 残基^[9]. 另外, 据报道烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)产生的半乳甘露聚糖中的半乳呋喃糖残基是免疫显性的^[24]. 真菌的细胞壁中含有大量的多糖成分, Gomez-Miranda 课题组^[25]从 15 种正青霉菌属中分离纯化得到了半乳呋喃糖, 而 Leal 等^[26]发现在踝节菌属(*Talaromyces helicus*)细胞壁多糖中含有丰富的(1 $\rightarrow$ 2)-和(1 $\rightarrow$ 5)-连接的半乳呋喃糖残基. 此外, Takahashi 课题组^[27]也从巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)中分离到了含 D -Galf 残基的寡糖(3, Scheme 3).

1.3 原生动物

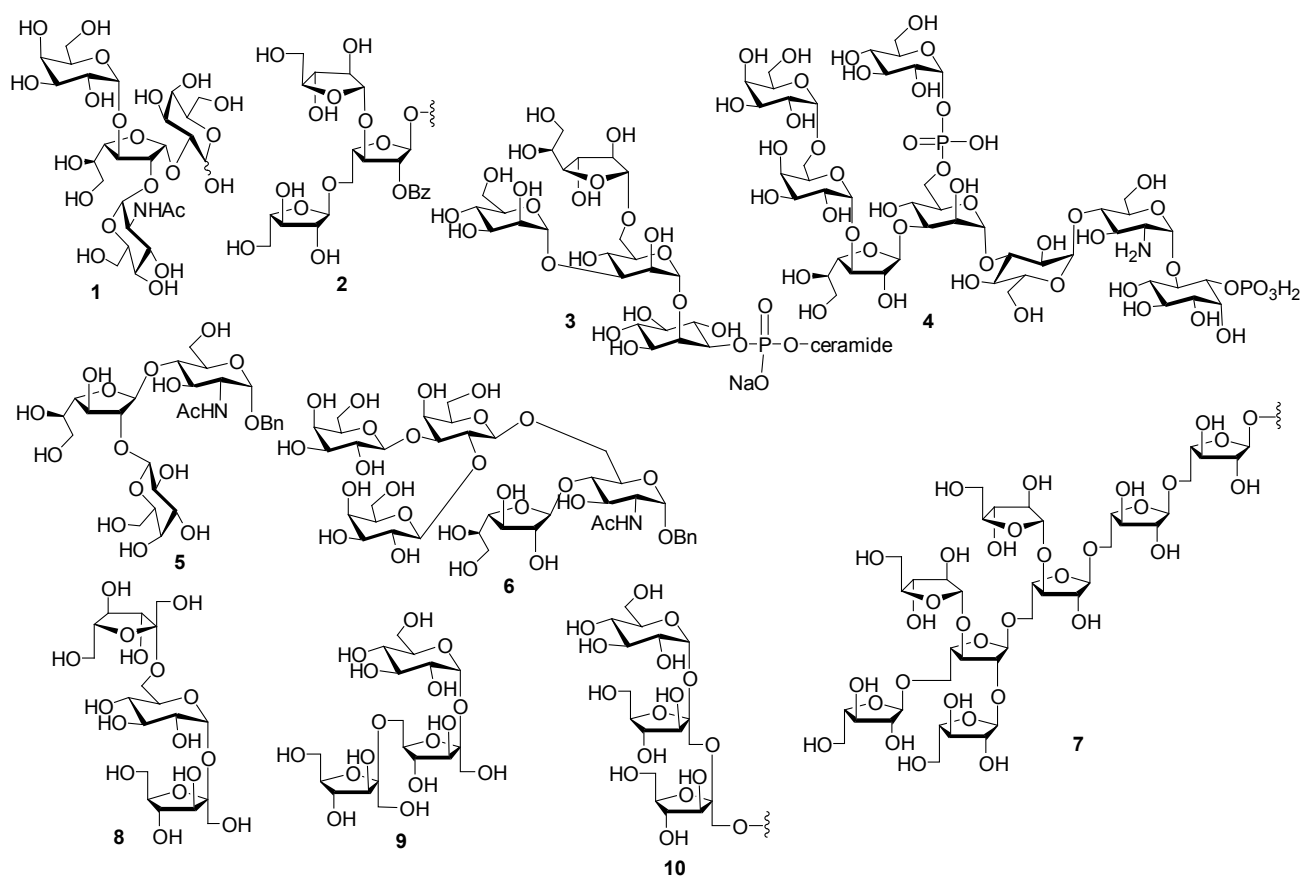
一些真核病原体生物中也含有 β -构型的半乳呋喃糖残基, 例如克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)和利什曼原虫(*Leishmania*)前鞭毛体表面的糖复合物中则含有 β -Galf-(1 $\rightarrow$ 3)-Manp 片段. 利什曼病是通过白蛉传播的一种导致全球过千万人感染的传染性疾病, 它的致病体是利什曼原虫, 其致病性与利什曼原虫前鞭毛体表面的糖复合物关系密切. Scheme 3 中的化合物 4 则是利什曼原虫前鞭毛体表面磷脂多糖(LPG)中的寡糖片段^[28], 中心为半乳呋喃糖残基. 化合物 5 和 6 为克氏锥虫糖蛋白复合物中的寡糖片段^[29], 中心或侧链含有半乳呋喃糖残基.

1.4 植物

植物中也存在大量的含呋喃结构的寡糖. Yasumoto 课题组^[30]从小定鞭金藻(*Prymnesium parvum*)分离得到溶血性鱼毒素-1, 它含有 3 个 β -D-Galf 残基片段. 具有



Scheme 2



Scheme 3

极大药用价值的田七的根中也分离到了 β -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 3)-重复片段, 其侧链上还含有 α -L-Araf 残基^[31] (Scheme 2, F). 许多谷类植物如麦麸中也含有大量的阿拉伯呋喃糖残基^[32]. 最近, 从甜菜糖中也分离到了大量的 L-阿拉伯呋喃寡糖^[33] (7, Scheme 3). 甜菜、甘蔗和禾本科植物等产生的呋喃果糖主要为菊糖型和果糖型, 分别由(2 $\rightarrow$ 1)-和(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-Fruf 残基连接而成^[34a]. 除淀粉外, 果聚糖是高等植物中分布最为广泛的多糖. 例如从洋葱组织和芦笋根中分离得到的新科斯糖(8, Scheme 3), 从大麦或小麦叶中分离到的 6-蔗果三糖(β -D-Fruf-2 $\rightarrow$ 6)- β -D-Fruf-(2 $\rightarrow$ 1)- α -D-Glcp, 9, Scheme 3), 以及菊科植物菊苣或洋姜中菊粉的生物合成前体蔗果三糖^[34b] (β -D-Fruf-(2 $\rightarrow$ 1)- β -D-Fruf-(2 $\rightarrow$ 1)- α -D-Glcp, 10, Scheme 3). 另外, 有研究证明云香木、豇豆、地榆以及海巴戟的果实中也含有大量 β -D-呋喃果糖苷^[35].

2 呋喃型阿拉伯、半乳和果寡/聚糖的合成研究进展

2.1 逐步缩合定向合成

过去几十年里, 呋喃寡糖的合成研究^[1,36]得到了快速的发展. 最常见的合成方法是线性逐步定向合成法, 该方法是寡糖合成中最成熟有效的方法之一. 其基本思路是将预制好的糖片段通过糖苷化反应进行连接, 然后选择性脱除保护基, 再进行下一次连接, 完成目标寡糖

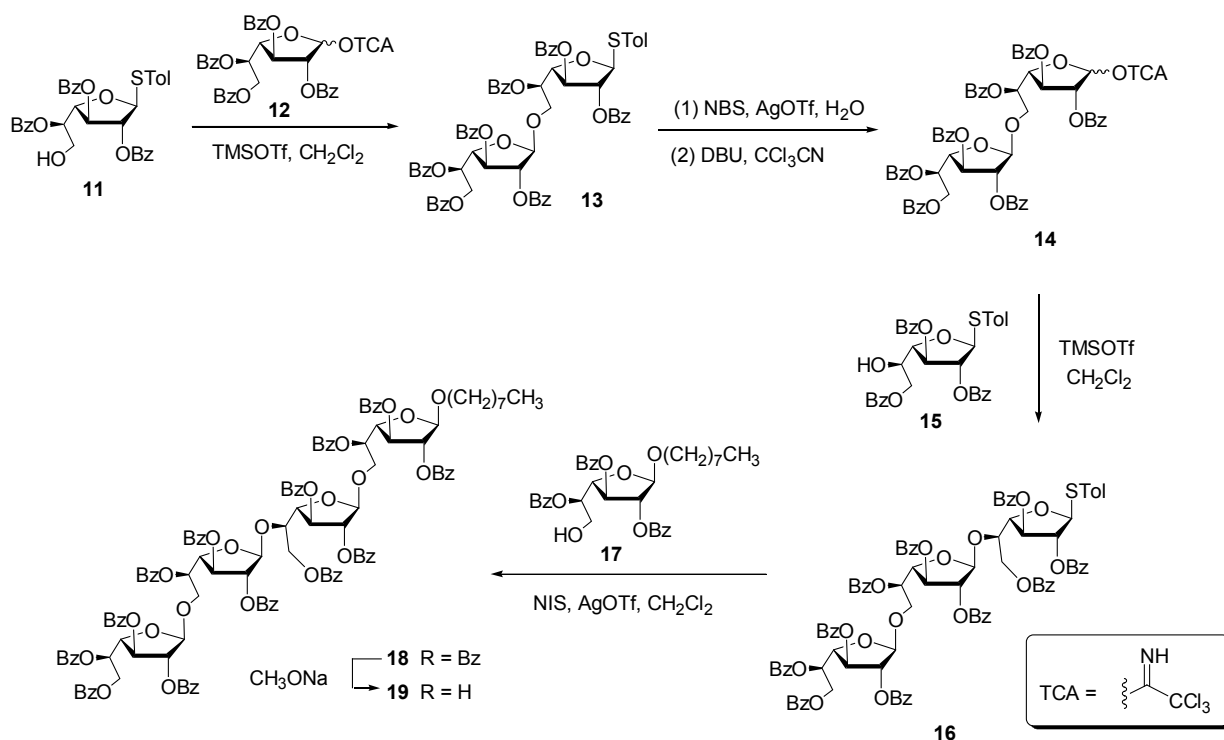
的组装.

Ning 等^[37]利用该策略完成了链状双歧杆菌 YIT 4016 细胞壁多糖中分支半乳呋喃六糖的合成. 随后, Seeberger 课题组^[38]在进行 LAM 中十二糖的合成过程中, 通过一系列糖环羟基的选择性保护与去保护以及逐步糖苷化步骤延长糖链, 最终成功制备了关键中间体阿拉伯呋喃六糖 4-戊烯苷供体. Lowary 课题组^[39]也通过此策略完成了结核分支菌细胞表面的半乳呋喃四糖 19 的合成(Scheme 4).

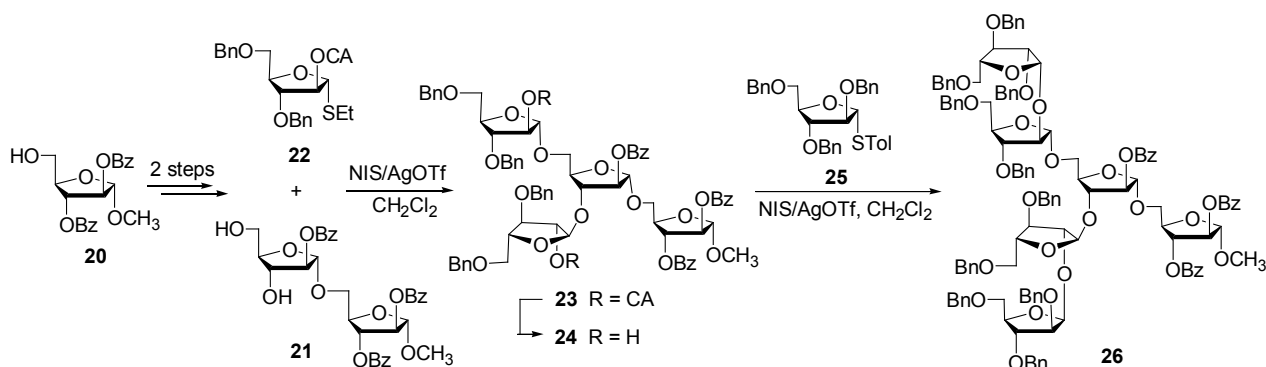
另外, 还有许多课题组^[40]同样采用逐步合成的方式合成了结核分支杆菌细胞表面的阿拉伯半乳呋喃聚糖. 其中, 因为结构中包含极具合成挑战的 1,2-*cis* 糖苷键, 阿拉伯呋喃六糖(26)的合成一直受到糖化学家们的关注. 2000 年, Lowary 等^[40a]第一次对其进行了合成. 他们首先通过两步反应得到二糖 21, 再与硫苷供体 22 连接得到四糖 23, 选择性脱除氯乙酰基(CA)后再与硫苷供体 25 连接, 高立体选择性地合成了目标六糖 26 (Scheme 5).

2.2 汇聚式合成

汇聚式策略是指将目标分子切割为若干结构砌块, 然后通过糖苷化反应将这些砌块组装起来完成目标物的合成. 该法相对于线性逐步合成法来讲, 效率更高, 多用于复杂糖链的合成.



Scheme 4



Scheme 5

合成超过 20 个糖残基的聚糖是糖合成化学中的难点. 2011 年, Ito 课题组^[41]应用汇聚式策略完成了结核分支杆菌细胞壁阿拉伯呋喃二十二糖 **27** 的合成. 如 Scheme 6 所示, 他们先将目标二十二糖切割为阿拉伯呋喃七糖 **28** 和八糖 **29** 两个关键片段, 接着再进一步将两个关键中间体切割为阿拉伯呋喃单糖 **30~32**, 三糖 **33~35** 以及五糖 **36~39** 等多个糖基合成子. 利用单糖片段与五糖片段连接完成关键七糖硫苷供体 **28** 的合成; 同时利用五糖片段与三糖片段连接完成八糖受体 **29** 的合成. 最后将七糖供体与八糖受体进行组装, 再脱去保护基, 完成了目标二十二糖 **27** 的合成. 该目标是迄今化学合成的最为复杂的呋喃聚糖之一, 他们采用汇聚式的策略, 不仅缩短了合成的直线步骤, 而且大幅提高了整个合成效率, 使复杂呋喃多聚糖的合成成为可能. 其它呋喃聚糖合成的成功例子, 包括 Fraser-Reid 等^[42]完成的结核分支杆菌阿拉伯甘露二十八聚糖的合成以及 Lowary 等^[43]完成的阿拉伯二十二聚糖的合成.

2.3 一锅糖苷法合成

在众多的合成策略当中, 一锅糖苷化合成法非常引人注目. 它能在一个反应器中实现多步糖苷化反应连续进行, 而不需要保护基操作和反应中间体的分离纯化, 从而大大提高了寡糖组装的效率. 它是未来糖合成方法学发展的主要方向之一, 也是实现大规模糖链连接以及建立寡糖库的重要方法, 对促进糖的合成及其化学生物学研究具有重要意义.

2003 年, Ning 等^[44]首次将一锅糖苷化法应用于呋喃寡糖的合成. 他们利用半乳呋喃糖 **39** 的 C-5 仲羟基和 C-6 伯羟基之间的反应活性差异, 率先在 C-6 位, 随后在 C-5 连续发生两次糖苷化, 以非常简洁的路线制备了分布于结核分支杆菌细胞壁中的 5,6-分支三糖片段 **43** (Scheme 7).

2008 年, Lowary 等^[39]基于化学选择性糖苷化策略, 利用三氯乙酰亚胺酯供体 **40** 与对甲苯硫苷 **44** 之间的活性差异, 先在三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)作用下

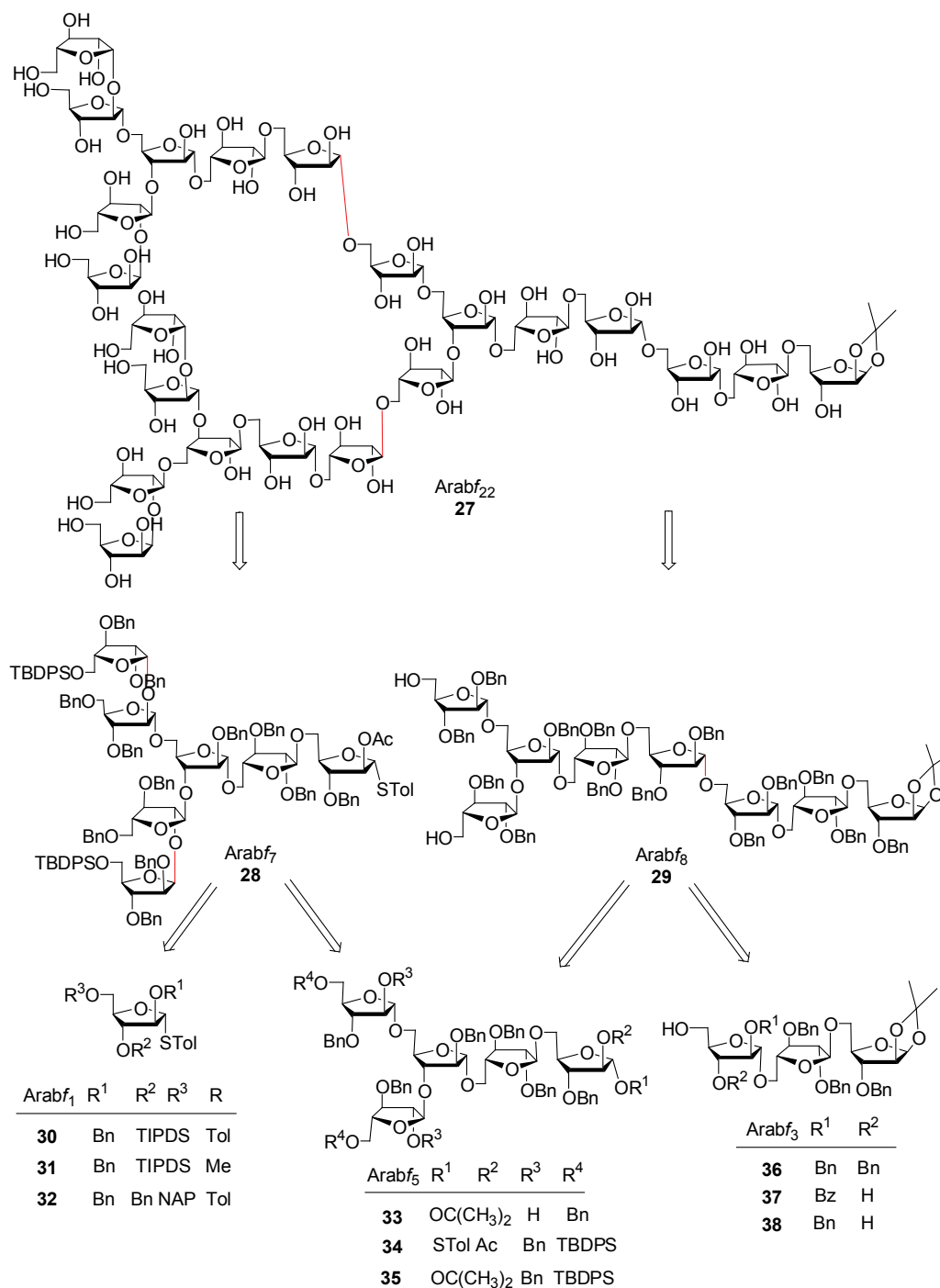
选择性活化三氯乙酰亚胺酯供体与硫苷受体连接得到二糖硫苷供体 **45**; 接着以碘代丁二酰亚胺(NIS)和三氟甲磺酸(TfOH)为促进剂活化硫苷实现第二次糖苷化反应, 完成了结核分支杆菌细胞壁中性半乳呋喃三糖 **47** 的一锅糖苷化合成(Scheme 5). 2010 年, 杨劲松课题组^[45]利用相同的策略, 高效地完成了分支杆菌细胞壁表面的阿拉伯呋喃四糖 **51** 的一锅糖苷化合成(Scheme 8).

最近, 杨劲松等^[46]发展了一种新的双向一锅煮糖苷化策略, 如图 Scheme 9 所示, 该方法以 3-羟基裸露的 D-阿拉伯糖苯硫苷 **52** 为关键中间体, 首先与受体 **50** 进行糖苷化反应, 得到的中间体产物 **53** 具有游离的羟基, 可作为糖基受体继续发生第二次糖苷化反应与硫苷供体 **54** 连接, 最终实现一锅两步合成结核分支杆菌细胞壁表面线性阿拉伯呋喃三糖 **55**. 他们应用该策略合成了结核分支杆菌细胞壁表面线性半乳呋喃三糖 **59** (Scheme 9)、肺炎链球菌血清型 **35A** 荚膜多糖中的线性三糖 **64** (Scheme 9). 同时他们利用这一策略, 完成了分支型的阿拉伯呋喃六糖 **69** (Scheme 10)以及甜菜糖中阿拉伯呋喃五糖 **76** 的一锅合成 (Scheme 10). 该方法大大提高了呋喃寡糖尤其是分支糖的合成效率, 为寡糖库的构建奠定了基础.

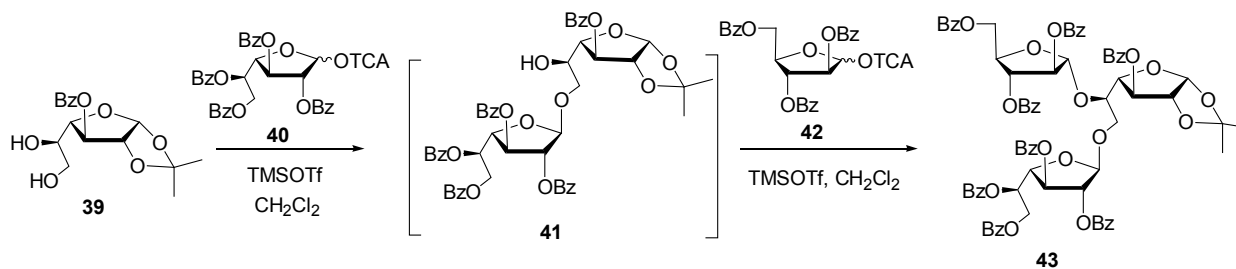
最近, Gallo-Rodriguez 课题组^[47]在合成 AG 中的四糖片段 **79** 时, 采用临时保护基策略完成了重要中间体三糖内酯 **78** 的一锅合成(Scheme 11). 该方法以叔丁基二甲硅基基(TBDMS)作为临时保护基, 通过先糖苷化—原位脱去 C-6 位硅保护基—再糖苷化的反应次序, 一锅三步合成了中间体 **78**, 为后续四糖的合成奠定了基础.

2.4 化学-酶法合成

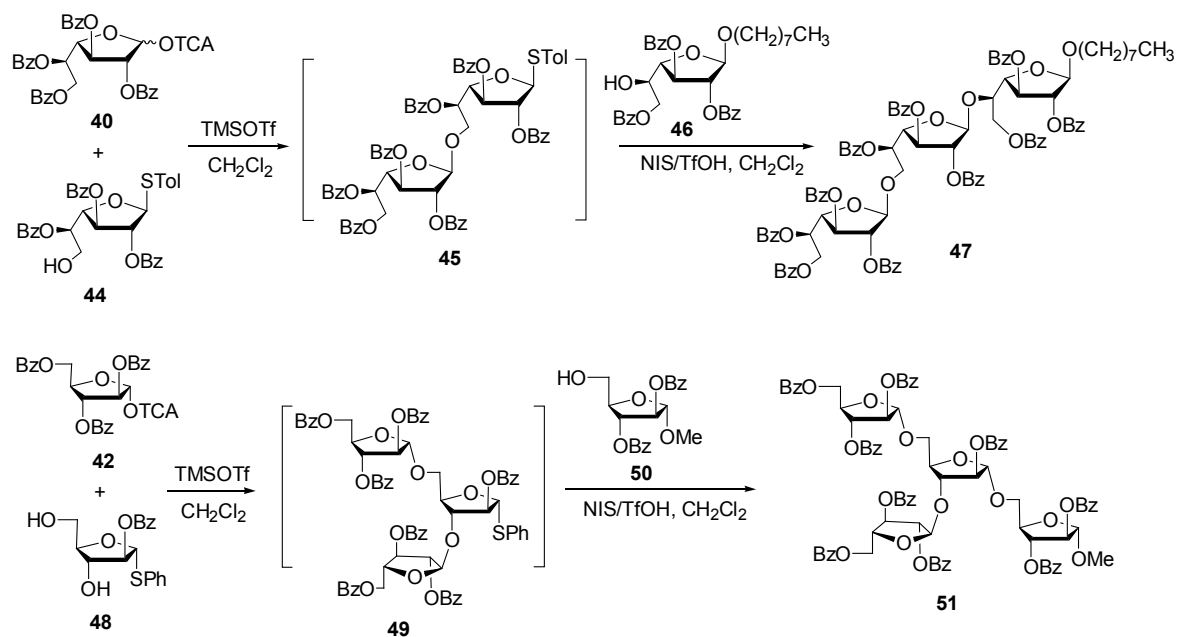
酶促糖苷化反应最突出的优点是快速、高效、立体专一且反应条件温和, 糖苷化底物不需要保护, 可以节省反应步骤.



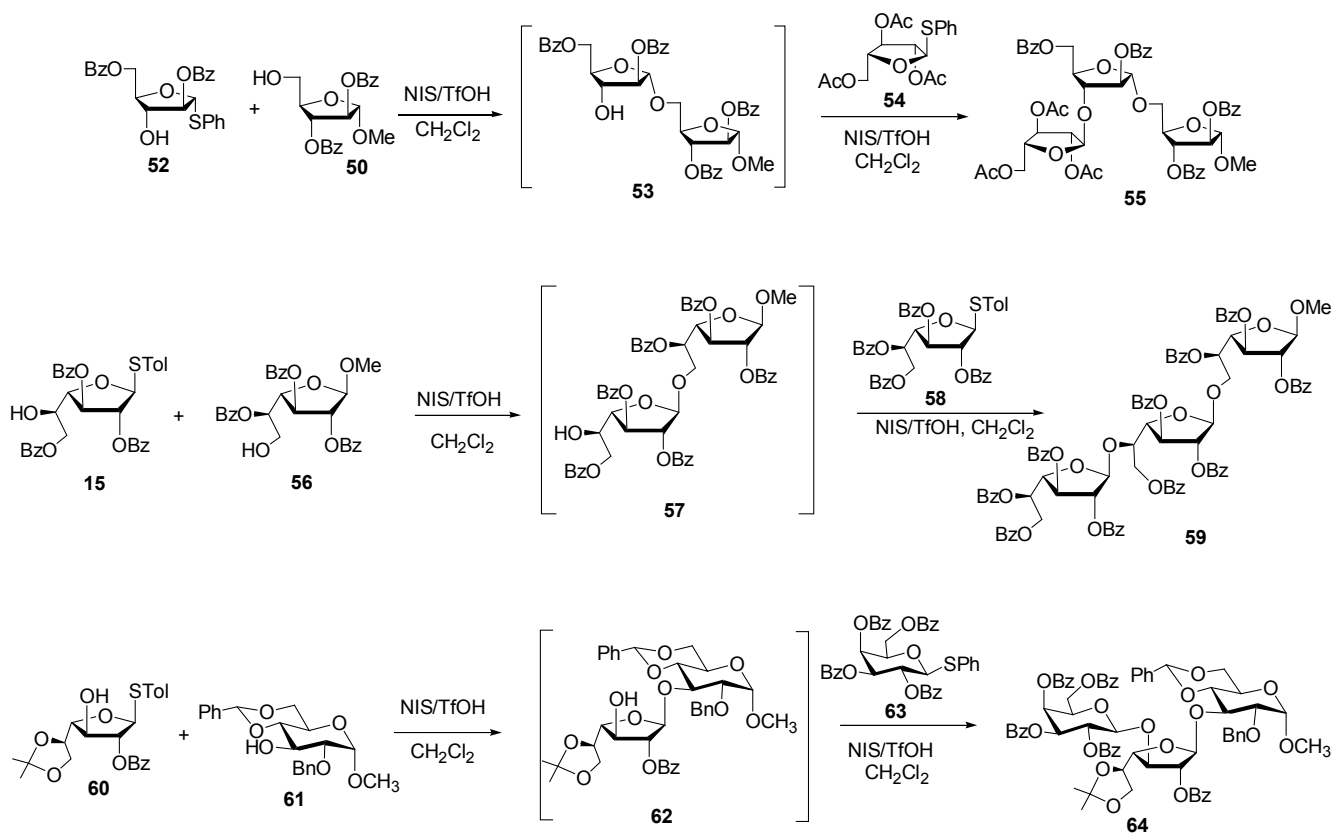
Scheme 6



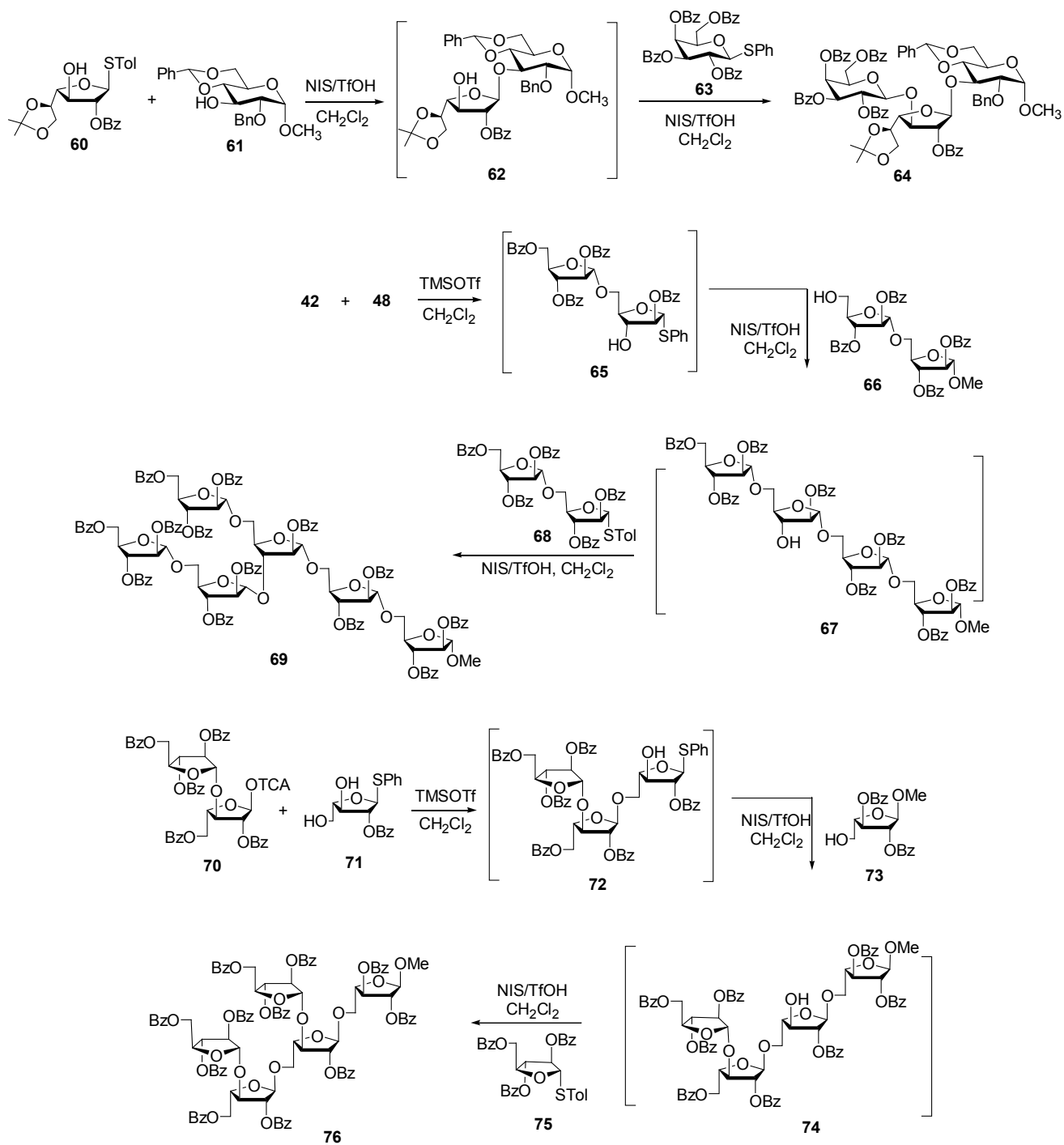
Scheme 7



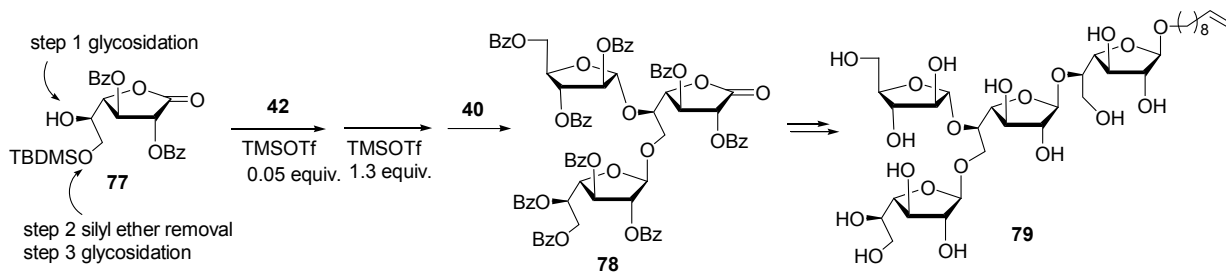
Scheme 8



Scheme 9

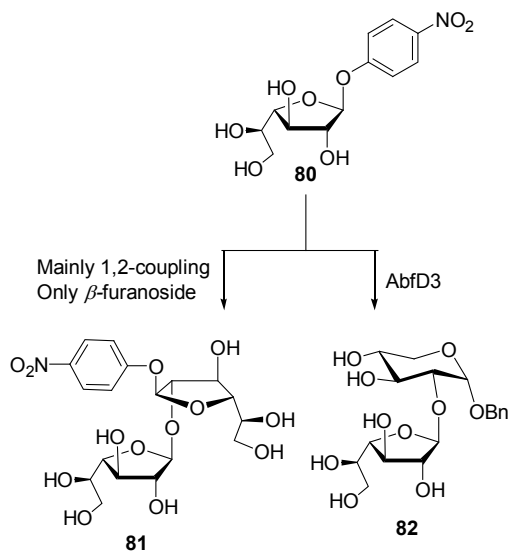


Scheme 10



Scheme 11

2005 年, O'Donohue 课题组^[48]应用 α -L-阿拉伯呋喃糖苷酶 AbfD3 作为催化剂, 识别和催化半乳呋喃糖对硝基苯氧苷(pNP-Galf)与吡喃糖受体的糖苷化反应, 以及其自身缩合成二聚体的反应(Scheme 12).



Scheme 12

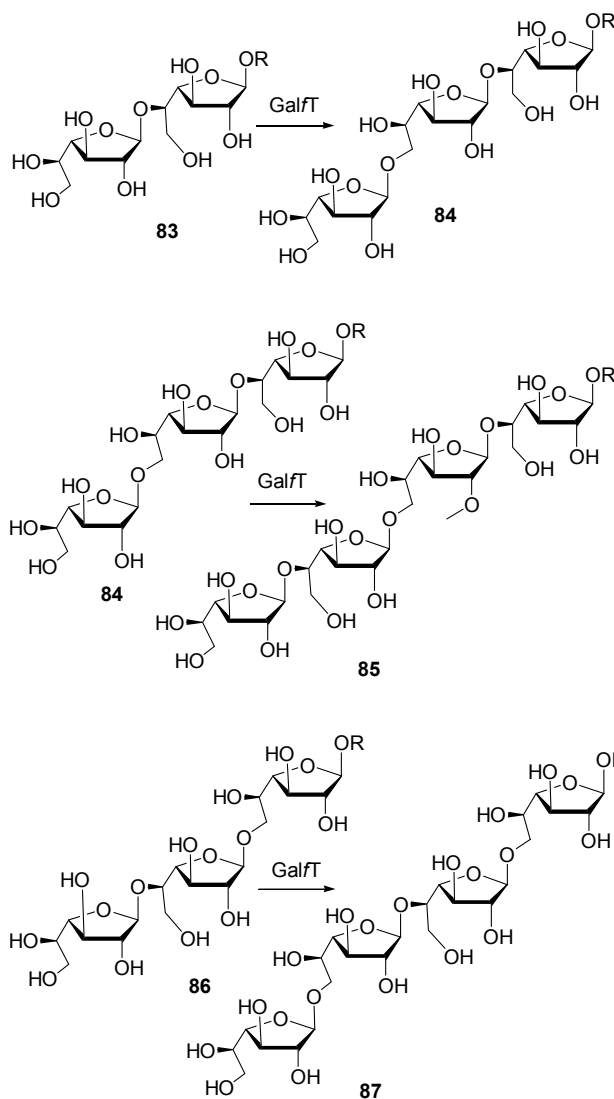
随后, Lowary 等^[3a]以半乳呋喃糖基转移酶催化完成了结核分支杆菌细胞表面一系列半乳呋喃寡糖的合成(Scheme 13).

2010 年, Ferrières 课题组^[49]以阿拉伯呋喃糖水解酶催化完成了多个阿拉伯和半乳呋喃寡糖的合成(Scheme 14). Araf51 是热纤梭菌中的水解酶, 这个特殊的酶是 GH 51 家族中的一员, 可以水解 α -(1,2)-, α -(1,3)-和 α -(1,5)-连接的阿拉伯糖和木糖. Ferrières 等首次使用 Araf51 合成了一系列 L-阿拉伯呋喃寡糖和 D-半乳呋喃寡糖.

2.5 1,2-cis 型呋喃糖苷键的合成

含有 1,2-cis 型苷键的呋喃糖苷包括 β -D/L-阿拉伯呋喃糖苷、 α -D-半乳呋喃糖苷以及 β -D-果呋喃糖苷, 虽然这些结构在自然界中不多, 却是一些生物分子的重要组成部分. 如存在于结核分枝杆菌细胞壁阿拉伯聚糖非还原端的抗原决定簇带有 β -D-阿拉伯呋喃糖残基, 在分子识别过程中起关键作用. 一般来说, 1,2-trans 苷键的构建可以通过经典的邻基参与方法获得; 而 1,2-cis 苷键的构建一直是糖化学中的难点, 吸引了众多学者的关注.

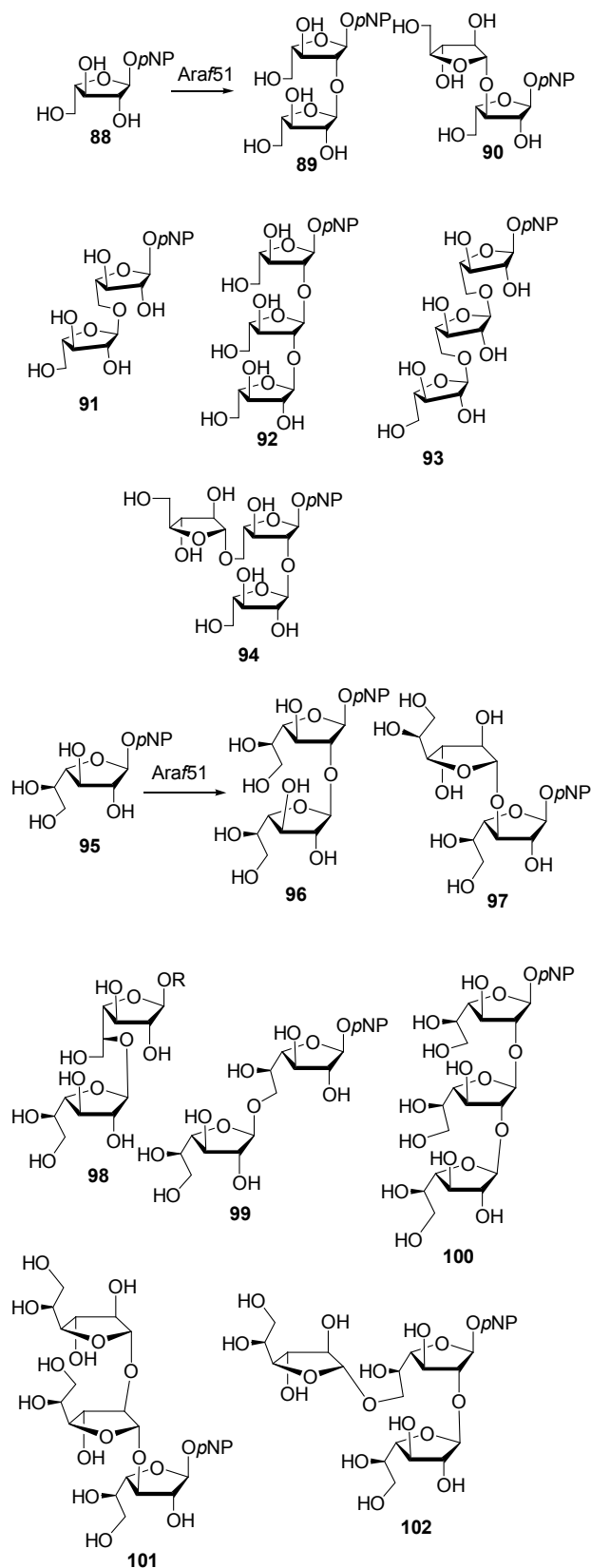
分子内苷元转移(IAD)策略最早由 Stork^[50]和 Ito^[51]课题组分别用于 1,2-cis 甘露糖苷键的合成. 2003 年, Prandi 小组^[40a]将该策略引入到 1,2-cis-D-阿拉伯糖苷键的合成中. 如 Scheme 15 所示, 在 DDQ 作用下, 2-O-PMB 保护的乙硫苷 **105** 与三糖受体 **104** 缩合得到中间体对甲氧基苯甲基缩醛五糖 **106**. 然后以 IDCP 作为



Scheme 13

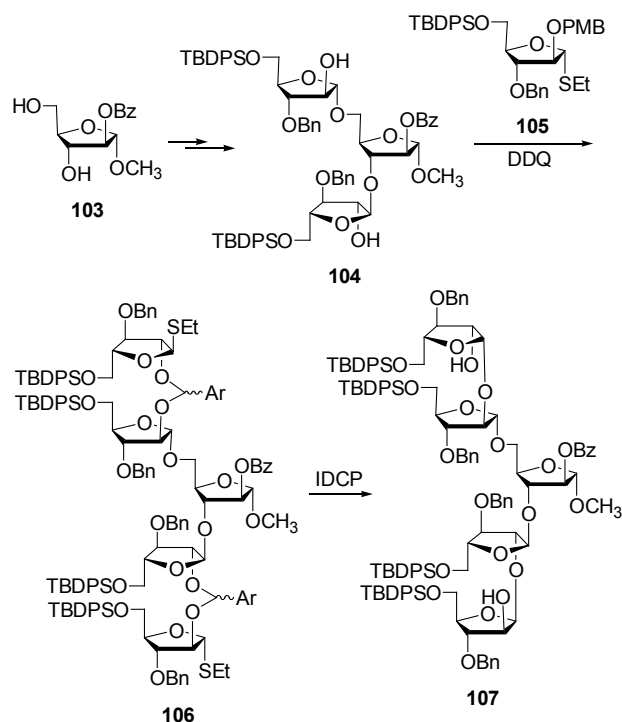
促进剂活化乙硫苷, 发生分子内糖苷化反应, 生成苷键与 2-位羟基同向的产物 **107**. 随后, Ito 小组^[52]发展了基于 2-O-NAP(萘甲基)保护的 D-阿拉伯呋喃糖苷供体的 IAD 策略, 用于立体选择性构建 β -D-阿拉伯呋喃糖苷键.

2003 年, Lowary 课题组^[53a,53b]采用 2,3-脱水阿拉伯呋喃糖基亚砷苷作为供体进行糖苷化反应, 发现成苷产物的苷键与环氧的朝向相同. 随后在手性配体的诱导下, 2,3-环氧发生立体选择性开环反应, 生成的 2-OH 与苷键处于顺式, 即完成了 β -D-阿拉伯呋喃糖苷的合成. 2006 年, 他们^[53c]又用相同策略完成了含有 α -D-半乳呋喃糖残基的五糖 **112** 的立体选择性合成. 如 Scheme 16 所示, 首先采用 2,3-脱水的半乳呋喃糖亚砷苷 **109** 作为供体与三糖受体 **108** 进行连接得到四糖 **110**, 新生成的糖苷键与环氧同向; 再在手性配体(-)-sparteine 诱导下区域选择性打开四糖的 2,3-环氧键, 得到含关键的 α -D-



Scheme 14

半乳呋喃糖苷键的四糖中间体 **111**, 最后再通过多步反应完成五糖 **112** 的合成. 该方法虽然具有较好的立体选



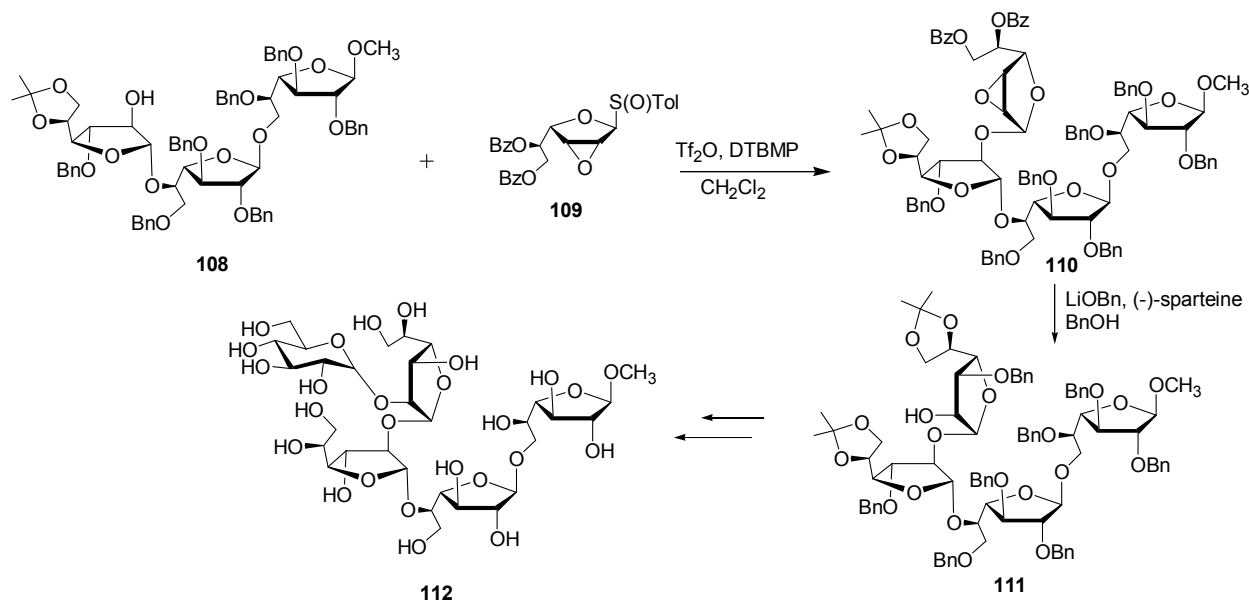
Scheme 15

择性, 但是与 IAD 等非直接的合成策略一样也具有路线比较冗长, 效率较低的缺点.

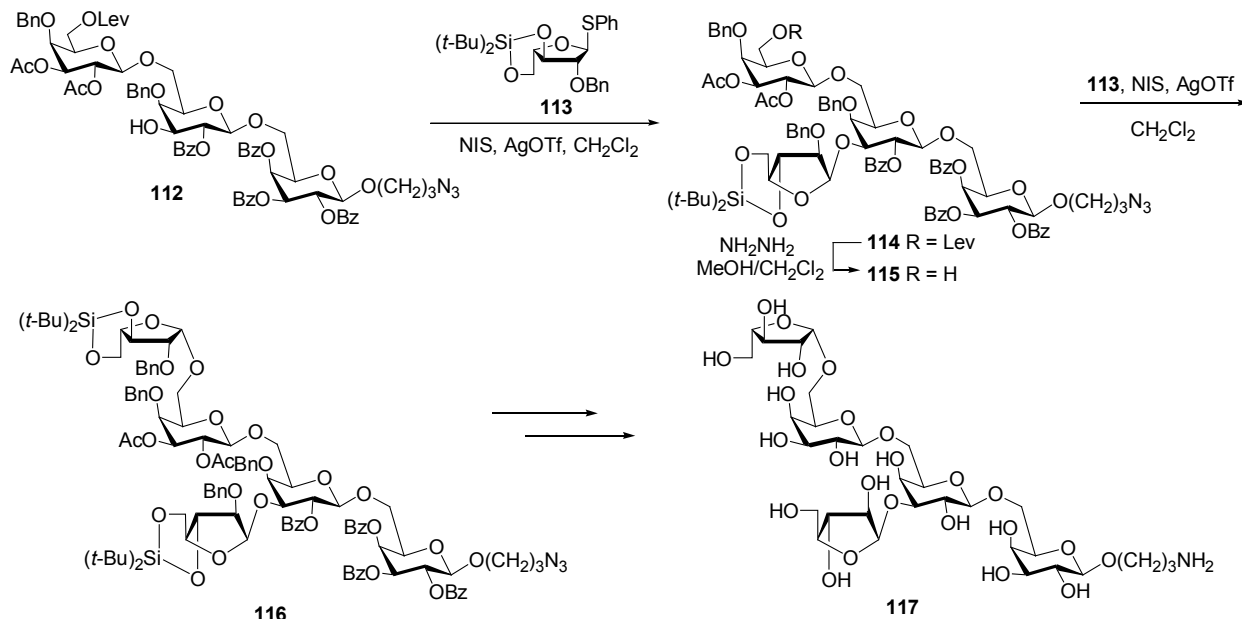
近年来, 通过环状保护基锁定糖环构象以控制糖苷键构型的方法发展很快. Boons 课题组^[54]在 *L*-阿拉伯呋喃糖基苯硫苷的 3,5-位羟基上引入二叔丁基硅酮保护基 (DTBS), 从而锁定糖环的构象, 使受体易于从 β 面进攻, 实现了高立体选择性地合成 β -*L*-阿拉伯呋喃糖苷, 并成功将该策略运用于来自植物细胞表面的 *L*-阿拉伯半乳糖糖苷 **117** 的合成 (Scheme 17). 然而, 该方法的普适性较差, 仅适用于 *L*-阿拉伯呋喃糖. Crich 课题组^[55]曾试图将该策略应用于 *D*-阿拉伯呋喃糖, 但发现其糖苷化反应并没有给出很好的立体选择性.

如 Scheme 18 所示, Ito 课题组^[56]改变硅保护基种类, 发现当在 *D*-阿拉伯呋喃糖的 3,5 位引入四异丙基二硅氧酮 (TIPDS), 所得硫苷供体 **122** 在糖苷化反应中表现出了很好的 β -立体选择性, 并成功用于含 1,2-*cis* 苷键的 *D*-阿拉伯呋喃六糖 **123** 的合成. 最近 Lowary 小组^[57]利用 2,3-*O*-邻苯二甲基保护的硫苷做糖苷化反应供体也实现了 β -*D*-阿拉伯呋喃糖苷化. 虽然现有方法都存在着适用范围较窄的缺点, 但是随着人们对糖环构象的认知的加深, 极有希望能在 1,2-*cis* 呋喃糖苷键的构建方面取得新的突破.

除了研究糖环构象对苷键的立体化学的影响外, 人们也研究了糖基供体类型对苷键控制的影响. Kim 等将他们在吡喃糖合成过程中发展出的 2'-羧基苄基糖苷



Scheme 16



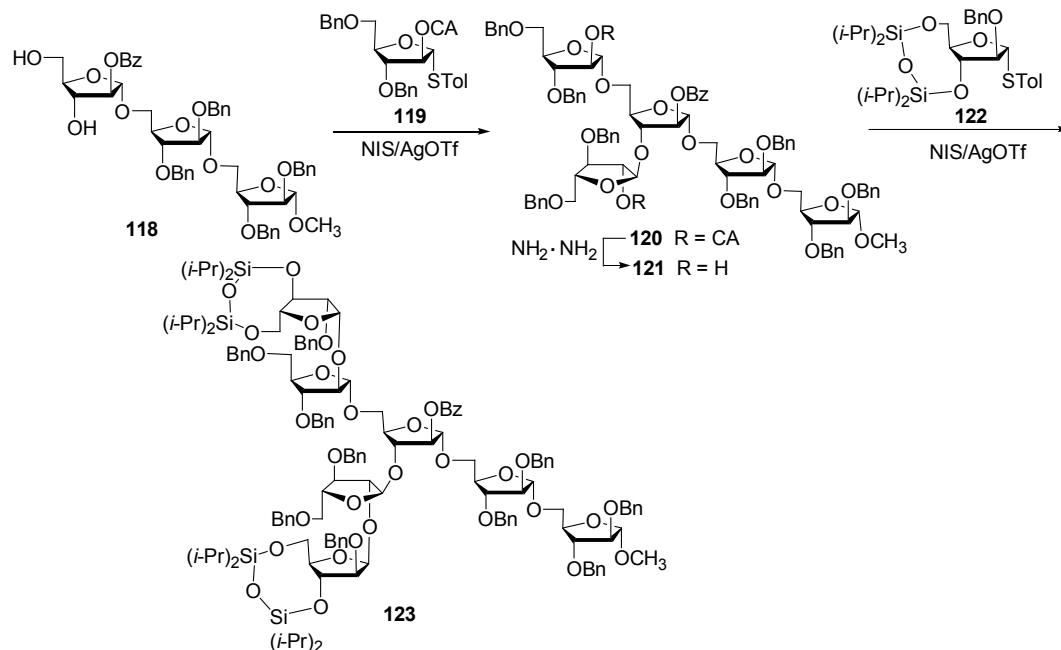
Scheme 17

(CB)作为呋喃糖供体, 立体选择性地合成了 β -D-阿拉伯呋喃糖苷^[58a]和 α -D-半乳呋喃糖苷^[58b] (Scheme 19). 该方法虽简单、高效, 但糖苷化反应的立体选择性受受体保护基的影响较大. 比如 CB 供体对酰基保护的糖基受体能表现出很高的立体选择性; 但是与苄基保护的受体成苷时, 立体选择性的高低波动较大, 因此也制约了其应用.

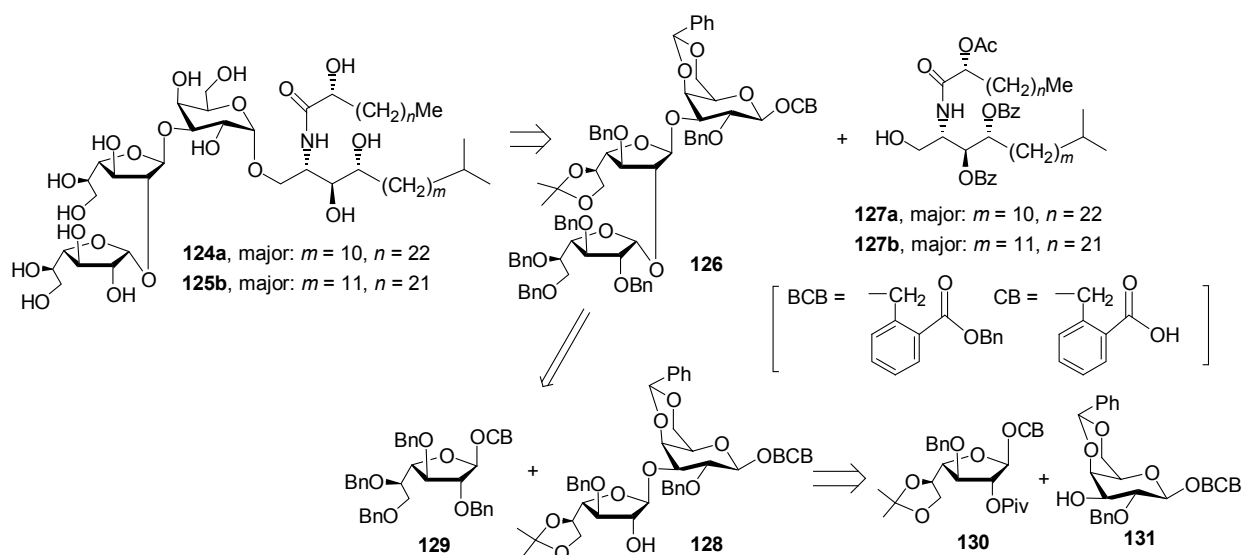
含有果呋喃糖残基的碳水化合物分子大量分布于植物和细菌, 这些分子不仅具有能量贮备功能, 同时也参与了许多生化过程^[59]. 2008 年, Lin 等^[60]曾报道 D-果糖三氟乙酰亚胺酯供体能高效地与一系列醇生成 α -连

接的糖苷产物. 但由于自然界的 D-果聚糖苷主要以 β -苷键为主, 因此探索立体选择性构筑这种苷键的方法显得更有意义. Oscarson 课题组^[61]在 β -D-果糖苷键的合成方面开展了一系列工作, 他们首先运用分子内苷元转移途径, 以 2-位安装有 PMB 保护基的 D-果糖乙硫苷 132 做供体实现了 β -D-果糖苷 134 的合成(Scheme 20); 但中间体缩醛 133 稳定差使该法难以推广, 只能合成几种特定的 β -呋喃果糖, 局限性较大.

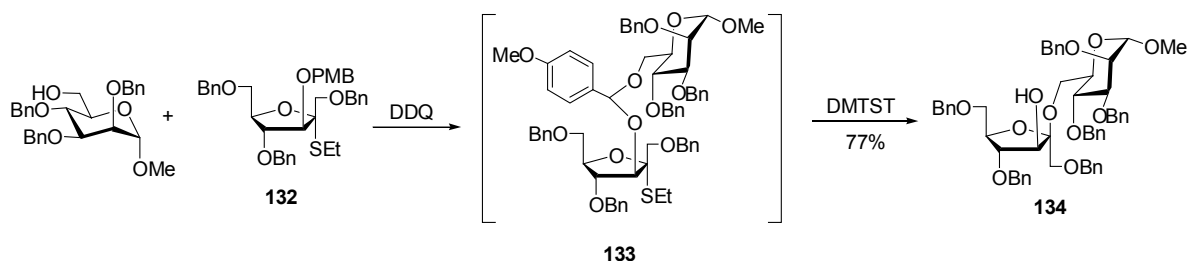
随后, 该小组又发展了一种新的方法, 即在呋喃果糖的 2-位和 4-位羟基上引入四异丙基二硅氧缩酮 (TIPDS)保护基合成了乙硫苷供体 **135**. 在糖苷化过程



Scheme 18



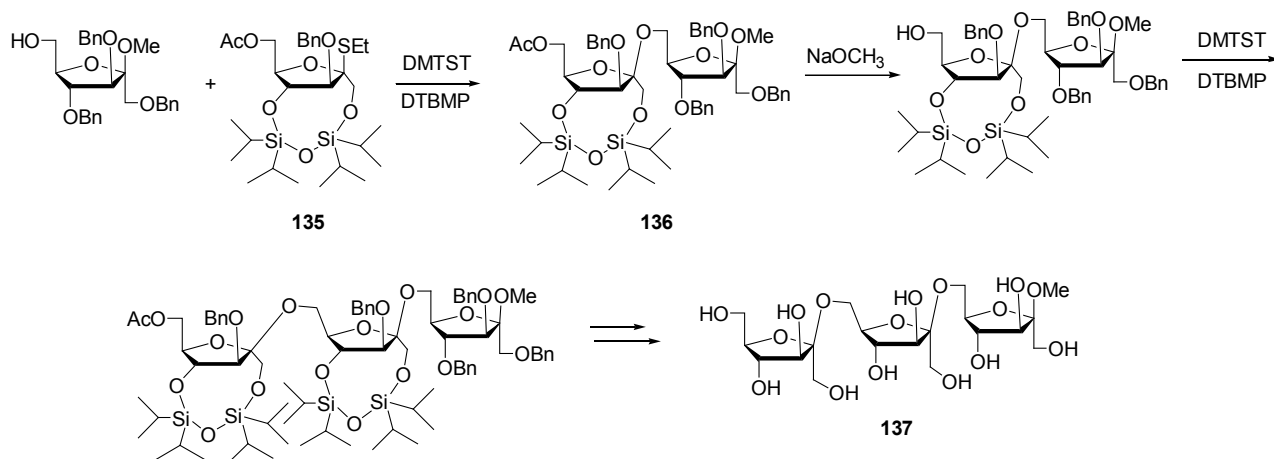
Scheme 19



Scheme 20

中受体只能从供体的 β 面进攻, 从而可以高立体选择性地制备 β -D-呋喃果糖苷 **136**. 他们应用此法首次合成了蔗糖^[62a]; 并完成了菊糖[(2 $\rightarrow$ 1)-连接的 β -D-果呋喃聚

糖]片段和[(2 $\rightarrow$ 6)-连接的 β -D-果呋喃三糖甲苷(**137**)^[62b]的合成(Scheme 21).



Scheme 21

3 结束语

本文总结了阿拉伯呋喃寡糖、半乳呋喃寡糖和果呋喃寡糖的主要生物来源以及近年来其合成方面的研究进展。通过糖化学家们的不断努力,呋喃寡糖的合成取得了比较大的进展;但相较于吡喃寡糖而言,呋喃寡糖的合成研究还十分薄弱,仍然需要不断改进合成方法和摸索新的合成策略。就合成方法而言,虽然化学-酶法具有许多优势,但酶的来源和分离纯化还存在困难,且难以用于衍生物的制备,使酶催化的反应存在较大的局限性。因此,目前呋喃寡糖的合成仍然主要依赖于化学合成手段。希望在将来,糖化学领域在呋喃寡糖的高效组装以及关键结构单元,尤其是极具挑战性的1,2-*cis*呋喃糖苷键的构建等方面取得突破,从而推动糖生物学研究的发展。

References

- [1] Lowary, T. L. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7, 749.
- [2] Miletti, L. C.; Marino, C.; Marino, K.; de Lederkremer, R. M.; Colli, W.; Alves, M. J. M. *Carbohydr. Res.* **1999**, 320, 176.
- [3] (a) Rose, N. L.; Completo, G. C.; Lin, S. J.; McNeil, M.; Palcic, M. M.; Lowary, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6721.
(b) Wing, C.; Errey, J. C.; Mukhopadhyay, B.; Blanchard, J. S.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3945.
- [4] (a) Chad, J. M.; Sarathy, K. P.; Gruber, T. D.; Addala, E.; Klessling, L. L.; Sanders, D. A. R. *Biochemistry* **2007**, 46, 6723.
(b) Kleczka, B.; Lamerz, A. C.; Zandbergen, G.; Wenzel, A.; Gerardy-Schahn, R.; Wiese, M.; Routier, F. H. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 10498.
- [5] Peltier, P.; Euzen, R.; Daniellou, R.; Nugier-Chauvin, C.; Ferrières, V. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 1897.
- [6] Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides. Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, **1995**, p. 57.
- [7] (a) Brennan, P. J.; Nikaido, H. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 29.
(b) Pedersen, L. L.; Turco, S. J. *Cell. Mol. Life Sci.* **2003**, 60, 259.
- [8] de Lederkremer, R. M.; Colli, W. *Glycobiology* **1995**, 5, 547.
- [9] Kamphuis, H. J.; Notermans, S.; Veeneman, G. H.; van Boom, J. H.; Rombouts, F. M. In *Fungal Cell Wall and Immune Response*, Eds.: Latgé, J. P.; Boucias, D.; NATO ASI Series, Springer-Verlag, Berlin, **1991**, H53, p. 157.
- [10] Tunland, B. C. *ACS. Symp. Ser.* **2003**, 849, 135.
- [11] Marino, C.; Gallo-Rodriguez, C.; de Lederkremer, R. M. In *Glycans: Biochemistry, Characterization and Applications*, Mora-Montes, H. M., Nova Science Publishers Inc, New York, **2012**, p. 207.
- [12] Gorshkova, R. P.; Kovalchuck, S. V.; Isakov, V. V.; Frolova, G. M. *Bioorg. Khim.* **1987**, 13, 818.
- [13] (a) Brennan, P. J. *Tuberculosis* **2003**, 83, 91.
(b) Lowary, T. L. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Eds.: Fraser-Reid, B.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Springer, Berlin, **2001**, p. 2005.
- [14] (a) Sorum, U.; Robertsen, B.; Kenne, L. *Carbohydr. Res.* **1998**, 306, 305.
(b) Peltier, P.; Euzen, R.; Daniellou, R.; Nugier-Chauvin, C.; Ferrières, V. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 1897.
- [15] Whitfield, C. *Trends Microbiol.* **1995**, 3, 178.
- [16] Linnerborg, M.; Weintraub, A.; Widmalm, G. *Eur. J. Biochem.* **1999**, 266, 460.
- [17] Clarke, A. J.; Bronner, D.; Keenleyside, W. J.; Severn, W. B.; Richards, J. C.; Whitfield, C. *J. Bacteriol.* **1995**, 177, 5411.
- [18] Beynon, L. M.; Richards, J. C.; Perry, M. B. *Eur. J. Biochem.* **1997**, 250, 163.
- [19] Sánchez-Medina, I.; Frank, M.; von der Lieth, C.-W.; Kamerling, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 280.
- [20] van Zdorovenko, E. L.; Kachala, V. V.; Sidarenka, A. V.; Izhik, A. V.; Kisileva, E. P.; Shashkov, A. S.; Novik, G. I.; Knirel, Y. A. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 2417.
- [21] Gerwig, G. J.; Kamerling, J. P.; Vliegthart, J. F. G.; Morag-Morgenstern, E.; Lamed, R.; Bayer, E. A. *Eur. J. Biochem.* **1991**, 196, 115.
- [22] (a) Fischer, D.; Geyer, A.; Loos, E. *FEBS J.* **2006**, 273, 137.
(b) Fischer, D.; Loos, E.; Geyer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 816.
- [23] Kaneko, S.; Higashi, K.; Yasui, T.; Kusakabe, I. *J. Ferment. Bioeng.* **1998**, 85, 518.
- [24] (a) Barreto-Bergter, E.; Gorin, P. A. J.; Travassos, L. R. *Carbohydr. Res.* **1980**, 86, 273.
(b) Latgé, J. P. M.; Kobayashi, H.; Debeaupuis, J. P.; Biaisquin, M.; Sarfati, J.; Wieruszkeski, J. M.; Parra, E.; Bouchara, J. P.; Fournet,

- B. *Infect. Immun.* **1992**, 62, 5424.
- [25] Parra, E.; Jiménez-Barbero, J.; Bernabé, M.; Leal, J. A.; Prieto, A.; Gomez-Miranda, B. *Carbohydr. Res.* **1994**, 251, 315.
- [26] Prieto, A.; Rupérez, A.; Hernández-Barranco, A.; Leal, J. A. *Carbohydr. Res.* **1988**, 177, 265.
- [27] Levery, S. B.; Toledo, M. S.; Straus, A. H.; Takahashi, H. K. *Biochemistry* **1998**, 37, 8764.
- [28] Ruda, K.; Lindberg, J.; Garegg, P. J.; Oscarson, S.; Konradsson, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11067.
- [29] Agustí, R.; Giorgi, M. E.; Mendoza, V. M.; Gallo-Rodriguez, C.; de Lederkremer, R. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2611.
- [30] Igarashi, T.; Satake, M.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8499.
- [31] Wu, Y.; Wang, D.-N. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 241.
- [32] (a) Manisseri, C.; Gudipati, M. *LWT-Food. Sci. Technol.* **2010**, 43, 421.
(b) Ferré, H.; Broberg, A.; Duus, J.; Thomsen, K. K. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 267, 6633.
- [33] Westphal, Y.; Kühnel, S.; de Waard, P.; Hinz, S. W. A.; Schols, H. K.; Voragen, A. G. J.; Gruppen, H. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 1180.
- [34] (a) Hinch, D. K.; Zuther, E.; Hellwege, E. M.; Heyer, A. G. *Glycobiology* **2002**, 12, 103.
(b) Gambacorta, A.; Gliozzi, A.; De Rosa, M. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **1995**, 11, 115.
- [35] (a) Yin, H.-Q.; Fu, H.-W.; Hua, H.-M.; Pei, Y. H. *J. Shenyang Pharm. Univ.* **2006**, 23, 641 (in Chinese).
(尹宏权, 付红伟, 华会明, 裴月湖, 沈阳药科大学学报, **2006**, 23, 641.)
(b) Kotiguda, G.; Peterbauer, T.; Mulimani, V. H. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2156.
(c) Su, B.-N.; Pawlus, A. D.; Jung, H.-A.; Keller, W. J.; McLaughlin, J. L.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 592.
- [36] (a) Lowary, T. L. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 691.
(b) Peltier, P.; Euzen, R.; Daniellou, R.; Nugier-Chauvin, C.; Ferrières, V. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 1897.
- [37] Zhang, G.-H.; Fu, M.-K.; Ning, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 733.
- [38] Hölemann, A.; Stocker, B. L.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8071.
- [39] Completo, G. C.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4513.
- [40] (a) D'Souza, F. W.; Lowary, T. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1493.
(b) Yin, H. F.; D'Souza, F. W.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 892.
(c) Gurjar, M. K.; Nagaprasad, R.; Ramana, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7577.
(d) Sanchez, S.; Bamhaoud, T.; Prandi, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7447.
(e) Zhang, J.; Amin, A. G.; Höemann, A.; Seeberger, P. H.; Chatterjee, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 7121.
(f) Han, J.; Gadikota, R. R.; McCarren, P. R.; Lowary, T. L. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 581.
(g) Marotte, K.; Sanchez, S.; Bamhaoud, T.; Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3587.
(h) Lu, J.; Fraser-Reid, B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3051.
(i) Lee, Y. J.; Lee, K.; Jung, E. H.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3263.
- [41] Ishiwata, A.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2275.
- [42] Fraser-Reid, B.; Lu, J.; Jayaprakash, K. N.; López, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2449.
- [43] Joe, M.; Bai, Y.; Nacario, R. C.; Lowary, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9885.
- [44] Wang, H.-R.; Ning, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2521.
- [45] Liang, X.-Y.; Deng, L.-M.; Liu, X.; Yang, J.-S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 87.
- [46] Deng, L.-M.; Liu, X.; Liang, X.-Y.; Yang, J.-S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3025.
- [47] Gandolfi-Donadio, L.; Santos, M.; de Lederkremer, R. M.; Gallo-Rodriguez, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2085.
- [48] Rémond, C.; Plantier-Royon, R.; Aubry, N.; O'Donohue, M. J. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 637.
- [49] Chlubnová, I.; Filipp, D.; Spiwok, V.; Dvořáková, H.; Daniellou, R.; Nugier-Chauvin, C.; Králová, B.; Ferrières, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2092.
- [50] Kim, G.; Stork, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1087.
- [51] Ito, Y.; Ogawa, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 1765.
- [52] (a) Ishiwata, A.; Munemura, Y.; Ito, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 64, 4250.
(b) Ishiwata, A.; Lee, Y. J.; Ito, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3596.
- [53] (a) Gadikota, R. R.; Callam, C. S.; Wagner, T.; Fraino, B. D.; Lowary, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4155.
(b) Callam, C. S.; Gadikota, R. R.; Krein, D. M.; Lowary, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13112.
(c) Bai, Y.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9672.
- [54] Zhu, X.-M.; Kawatkar, S. P.; Rao, Y.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11948.
- [55] Pedersen, C. M.; Crich, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1553.
- [56] Ishiwata, A.; Akao, H.; Ito, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5525.
- [57] Imamura, A.; Lowary, T. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3686.
- [58] (a) Lee, Y. J.; Lee, B. Y.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3971.
(b) Lee, Y. J.; Lee, K.; Jung, E. H.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3263.
- [59] (a) Taper, H. S.; Lemort, C.; Roberfroid, M. B. *Anticancer Res.* **1998**, 186A, 4122.
(b) Reddy, B. S. *J. Nutr.* **1999**, 1297S, 1478S.
(c) Rozen, R.; Bachrach, G.; Bronshteyn, M.; Gedalia, I.; Steinberg, D. *Microbiol. Lett.* **2001**, 195, 205.
(d) Vereyken, I. J.; Chupin, V.; Demel, R.; Smeekens, S. C. M.; De Kruijff, B. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, 1510, 307.
(e) Huo, C.-X.; Wang, C.; Zhao, M.; Peng, S.-Q. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17, 1112.
- [60] Lian, G.-Y.; Gao, Q.; Lin, F. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 2992.
- [61] (a) Krog-Jensen, C.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4512.
(b) Krog-Jensen, C.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1780.
- [62] (a) Oscarson, S.; Sehgelmeble, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8869.
(b) Oscarson, S.; Sehgelmeble, F. W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8457.

(Qin, X.)