

## SGLT2 抑制剂 3-脱氧达格列净简便的汇聚式合成方法

高志刚<sup>a</sup> 张大同<sup>\*,a</sup> 魏 鹏<sup>a</sup> 王 哲<sup>c</sup> 谢亚非<sup>b</sup>  
刘钰强<sup>b</sup> 徐为人<sup>b</sup> 汤立达<sup>b</sup> 赵桂龙<sup>\*,a,b</sup><sup>a</sup> 齐鲁工业大学化学与制药工程学院 济南 250353)<sup>b</sup> 天津药物研究院天津市新药设计与发现重点实验室 天津 300193)<sup>c</sup> 山东中医药大学第一临床医学院 济南 250014)

**摘要** 3-脱氧达格列净(**1**)是一个高选择性的强效钠依赖性葡萄糖转运子 2 (SGLT2)抑制剂. 本研究发现了一条以廉价的  $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖(**2**)为起始原料的简便的 3-脱氧达格列净(**1**)的汇聚式合成路线, 共 13 步, 总产率 38%. 在此过程中系统研究了 4,6-O-苄叉- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(**3**)中 2-OH 和 3-OH 的选择性保护策略, 使用 NOE (nuclear overhauser effect)技术对区域异构体进行了结构鉴定, 并对区域异构体的相对比例和相对极性提出了合理解释; 在此过程中对 4,6-O-苄叉-2-O-叔丁基二苯基硅基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖(**4**)中葡萄糖片段上位阻较大 3-OH 的脱氧策略也进行了系统研究, 最终获得了最优的脱氧策略. 该路线为一条汇聚式路线, 具有廉价、操作简便的特点, 可以作为一种高效合成 3-脱氧苯基 C-葡萄糖苷类化合物的通用方法.

**关键词** SGLT2 抑制剂; 3-脱氧达格列净; 区域选择性; 脱氧; 汇聚式合成

## A Facile Convergent Synthetic Procedure for 3-Deoxydapagliflozin as SGLT2 Inhibitor

Gao, Zhigang<sup>a</sup> Zhang, Datong<sup>\*,a</sup> Wei, Peng<sup>a</sup> Wang, Zhe<sup>c</sup> Xie, Yafei<sup>b</sup>  
Liu, Yuqiang<sup>b</sup> Xu, Weiren<sup>b</sup> Tang, Lida<sup>b</sup> Zhao, Guilong<sup>\*,a,b</sup><sup>a</sup> School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Qilu University of Technology, Jinan 250353)<sup>b</sup> Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193)<sup>c</sup> First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

**Abstract** 3-Deoxydapagliflozin (**1**) is a highly selective, potent sodium-dependent glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitor discovered earlier. A facile convergent synthetic procedure for 3-deoxydapagliflozin (**1**) was developed in 13 steps and in 38% overall yield starting from inexpensive methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside **2**. Regioselective protection of 2-OH and 3-OH in the key intermediate methyl 4,6-O-benzylidene- $\alpha$ -D-glucopyranoside **3** was systematically studied; the regioisomers thus obtained were distinguished from each other with nuclear overhauser effect (NOE) and their ratios and relative polarities were rationally explained. The strategy for deoxygenation of the sterically hindered 3-OH in another key intermediate 4,6-O-benzylidene-2-O-*t*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**4**) was also systematically studied. The facile synthetic route is characterized by convergence characteristics and inexpensive starting material, also representing an alternative general synthetic approach to phenyl 3-deoxy-C-glucosides.

**Keywords** SGLT2 inhibitor; 3-deoxydapagliflozin; regioselectivity; deoxygenation; convergent synthesis

钠依赖性葡萄糖转运子 2 (sodium-dependent glucose transporter 2, SGLT2)是近年来发现的具有全新作

用机制的糖尿病治疗靶点<sup>[1~3]</sup>. SGLT2 主要位于肾近端小管 S1 段的上皮细胞上, 能够将血液流经肾小球时被

\* E-mail: zhao\_guilong@126.com, datong\_zhang@163.com

Received April 3, 2014; revised May 6, 2014; published online May 7, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21302141), the Key Projects of Tianjin Science and Technology Support Plan (No. 10ZCKFSH01300) and the Tianjin Municipal Natural Science Foundation (No. 14JCQNJC12900).

国家自然科学基金(No. 21302141)、天津市科技支撑计划重点项目(No. 10ZCKFSH01300)和天津市自然科学基金(No. 14JCQNJC12900)资助项目.

滤出的葡萄糖重新吸收回血液中. SGLT2 抑制剂能够减少 SGLT2 对原尿中葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排出, 从而达到降低血糖的目的. SGLT2 抑制剂具有非胰岛素依赖性以及无低血糖风险等特点, 是目前最有前景的糖尿病治疗药物之一.

在前期对 SGLT2 抑制剂达格列净(dapagliflozin)分子中葡萄糖片段上的羟基进行系统的单脱氧研究中(图 1)<sup>[4]</sup>, 我们发现 SGLT2 抑制剂分子中葡萄糖片段上的 4 个羟基中 3-OH 和 6-OH 对于分子维持 SGLT2 抑制活性不是必需的: 单独脱除 6-OH(即 6-脱氧达格列净, 6-deoxydapagliflozin)会增强对 SGLT2 抑制的活性, 同时伴随 SGLT2/SGLT1 选择性的降低; 而单独脱除 3-OH(即 3-脱氧达格列净, 3-deoxydapagliflozin, **1**)对 SGLT2 抑制活性影响不大, 但是会增加 SGLT2/SGLT1 的选择性. 因此, 6-脱氧达格列净和 3-脱氧达格列净 **1** 是两个各具作用特点的 SGLT2 抑制剂, 它们引领 SGLT2 抑制剂的设计进入了葡萄糖脱氧研究的新阶段.

在成功完成了对 6-脱氧达格列净进行新合成方法研究<sup>[5]</sup>的基础上, 我们也开展了对 3-脱氧达格列净 **1** 的合成方法的研究, 一方面为开发这个结构新颖的 SGLT2 抑制剂做合成方法的准备, 另一方面为合成 3-脱氧的苯基 C-葡萄糖苷类化合物提供一种全新的简便、廉价的通用合成策略. 3-脱氧达格列净 **1** 最初的合成方法(图 2)<sup>[4]</sup>是以达格列净为原料, 经过 9 步反应合成的,

总产率 29%. 但是该路线的缺点非常明显: (1)起始原料达格列净价格非常昂贵; (2)达格列净本身受专利保护, 因而不能作为原料使用; (3)该路线为一条连续操作的线性路线(linear synthetic route), 可控性较差(线性越好, 可控性越差, 尤其是在放大时); (4)该路线中包含的某些反应条件不适合规模化生产, 如: 脱 TBDMS 保护基时使用了大量的强腐蚀性氟化氢吡啶试剂, 催化氢解反应中使用了危险的氢气和昂贵的  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ <sup>[4]</sup>, 因此我们就开展了寻找一条汇聚式的(convergent synthetic route)、廉价和绿色易操作的路线来合成 3-脱氧达格列净 **1**. 同时考虑到以 3-脱氧达格列净 **1** 为代表的 3-脱氧苯基 C-葡萄糖苷类化合物的合成方法以往研究的不多, 我们也期望本研究发现的合成 3-脱氧达格列净 **1** 的方法会成为合成这类糖苷类化合物一种全新的简便、廉价的通用合成策略.

## 1 结果与讨论

根据上述汇聚式路线的设计思路和前期研究<sup>[5]</sup>的基础, 我们对化合物 **1** 进行了逆合成分析(图 3). 化合物 **1** 在逆合成分析上具有两个重要的结构特征: 苯基 C-葡萄糖苷和 3-脱氧葡萄糖. 最初所采用线性路线(图 2)在合成策略上的本质是: 先通过合成子 **V** 制备合成子 **I**, 进而合成达格列净<sup>[6]</sup>, 从而构建“苯基 C-葡萄糖苷”的

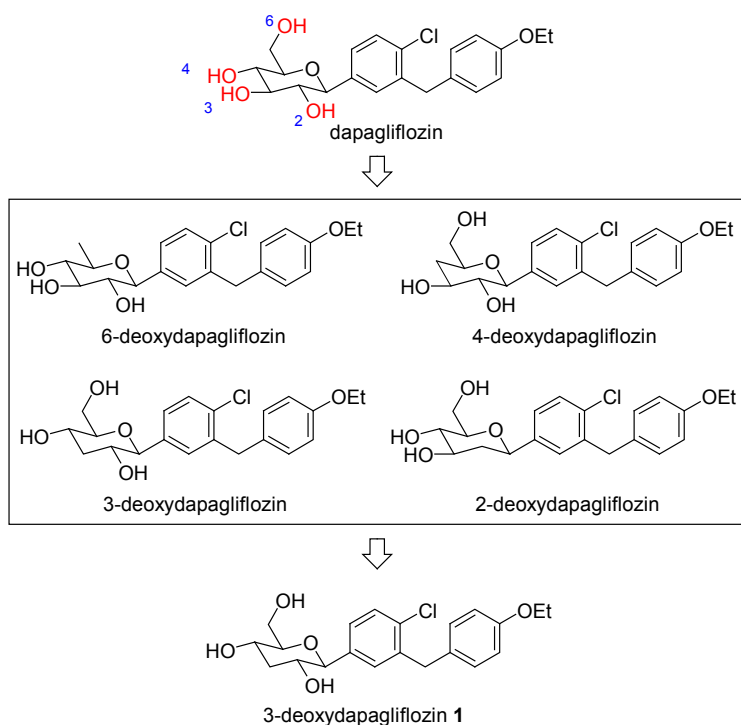


图 1 高选择性的强效 SGLT2 抑制剂 3-脱氧达格列净 **1** 的发现过程

Figure 1 Discovery of 3-deoxydapagliflozin **1** as a highly selective, potent SGLT2 inhibitor

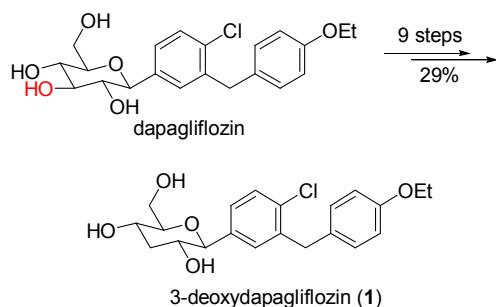


图2 以达格列净为原料的3-脱氧达格列净1的线性合成路线  
Figure 2 The linear synthetic route to 3-deoxydapagliflozin 1 starting from dapagliflozin

结构特征(即构建 C-糖苷键), 然后再利用达格列净作为原料通过一系列官能团转化完成“3-脱氧葡萄糖”的结构特征<sup>[4]</sup>, 因此该路线具有高度的线性特征(即: V→I→达格列净→3-脱氧达格列净1, 共15步). 本研究拟将两个结构特征的构建顺序倒置(即: 先构建“3-脱氧葡萄糖”特征再构建“苯基 C-葡萄糖苷”特征), 设计一条更具汇聚式特征的合成路线. 基于此, 化合物1在逆合成上首先从“苯基 C-葡萄糖苷”结构特征的构建入手, 将1中的 C-糖苷键切断, 获得两个合成子 I 和 II(图3), I 为芳基卤化物(X=Br 或者 I), II 为 3-脱氧的葡萄糖酸内酯衍生物; 合成子 I 可以由化合物 V 按照文献[6]方法合成; 合成子 II 内酯结构中的 C=O 活性较高, 难以承受剧烈的反应条件, 因此在正向合成路线中最后构建, 即 II 可以由 3-脱氧合成子 III 通过异头位的官能团转化获得; 合成子 III 可以通过将合成子 IV 中的游离 3-OH 使用合适的脱氧策略去除; 由于葡萄糖结构中的 3-OH 需要通过脱氧反应除去, 因此其余的三个羟基需要合适的保护基来保护, 即起始原料  $\alpha$ -D-甲基葡萄糖苷 2 通过一系列反应来获得具有游离 3-OH 且其余三个羟基被合适

的保护基保护的合成子 IV.

基于上述逆合成分析和大量的实验, 我们最终获得了一条合成化合物1的简便、廉价的汇聚式路线(图4). 首先, 起始原料  $\alpha$ -D-甲基葡萄糖苷(2)在樟脑磺酸(CSA)存在下与  $\text{PhCH(OMe)}_2$  在 DMF 中 70 °C 反应, 选择性地保护 4-OH 和 6-OH 同时用苄叉保护, 得到化合物3.

化合物3中含有两个游离羟基(2-OH 和 3-OH), 由于需要将3-OH选择性脱除, 因此需要将2-OH选择性保护. 2-OH 和 3-OH 均是仲羟基, 普通的保护基很难实现绝对的区域选择性保护, 因此我们设计了使用大体积的含硅保护基来尝试从两者空间位阻的差异来实现这一保护策略. 化合物3中的2-OH 和 3-OH 均为仲羟基, 其本身的位阻是没有差别的, 但是由于3是具有特定立体化学和一定刚性特性的分子, 因此2-OH 和 3-OH 周围的立体化学环境是不同的, 这种差异可能会导致2-OH 和 3-OH 的空间位阻差异, 使用大体积的含硅保护基可以巧妙地将这种微小的差异放大, 进而实现在3-OH 存在下对2-OH 的选择性保护. 我们选取了3个常用的大体积的含硅保护基(TBDMS、TIPS 和 TBDPS)来考察保护基的体积大小与这种放大效应引起的区域选择性的关系(表1). 尽管关于化合物3的2-OH 和 3-OH 的保护曾经有过一些零星研究<sup>[7~11]</sup>, 但是基本上是集中在上述三个保护基中体积最小的 TBDMS<sup>[7~9]</sup>和最大的 TBDPS<sup>[10,11]</sup>上, 而对于体积中等的 TIPS 则没有研究; 而且以往这些研究的最大的不足在于一个研究往往只涉及到一个保护基, 缺少对这三个典型保护基的系统研究, 因此本文所进行的系统研究, 除了能获得效果最佳的保护基外, 还能进一步系统阐明和深化对保护基体积与区域选择性的关系之间存在的规律的认识. 从表1中可以看出, 随着保护基的体积逐渐增加(TBDMS→

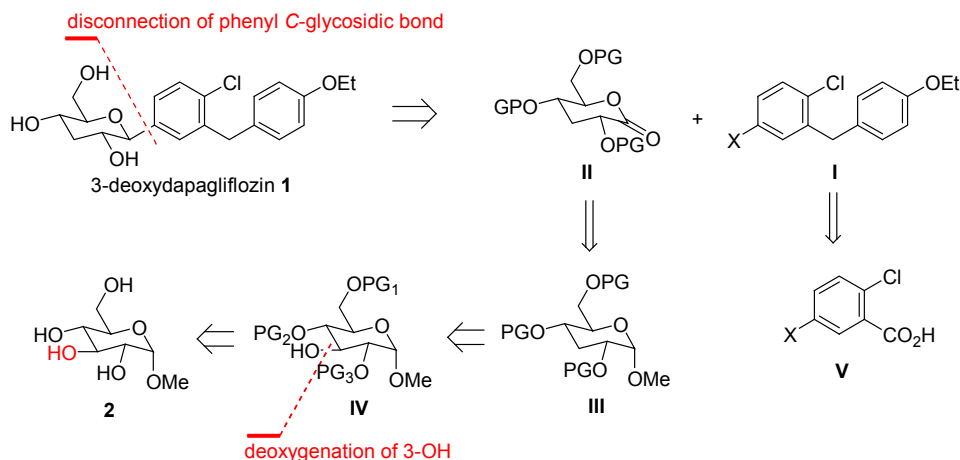


图3 基于汇聚式合成路线的化合物1的逆合成分析  
Figure 3 The retrosynthetic analysis of 1 based on convergent synthetic strategy

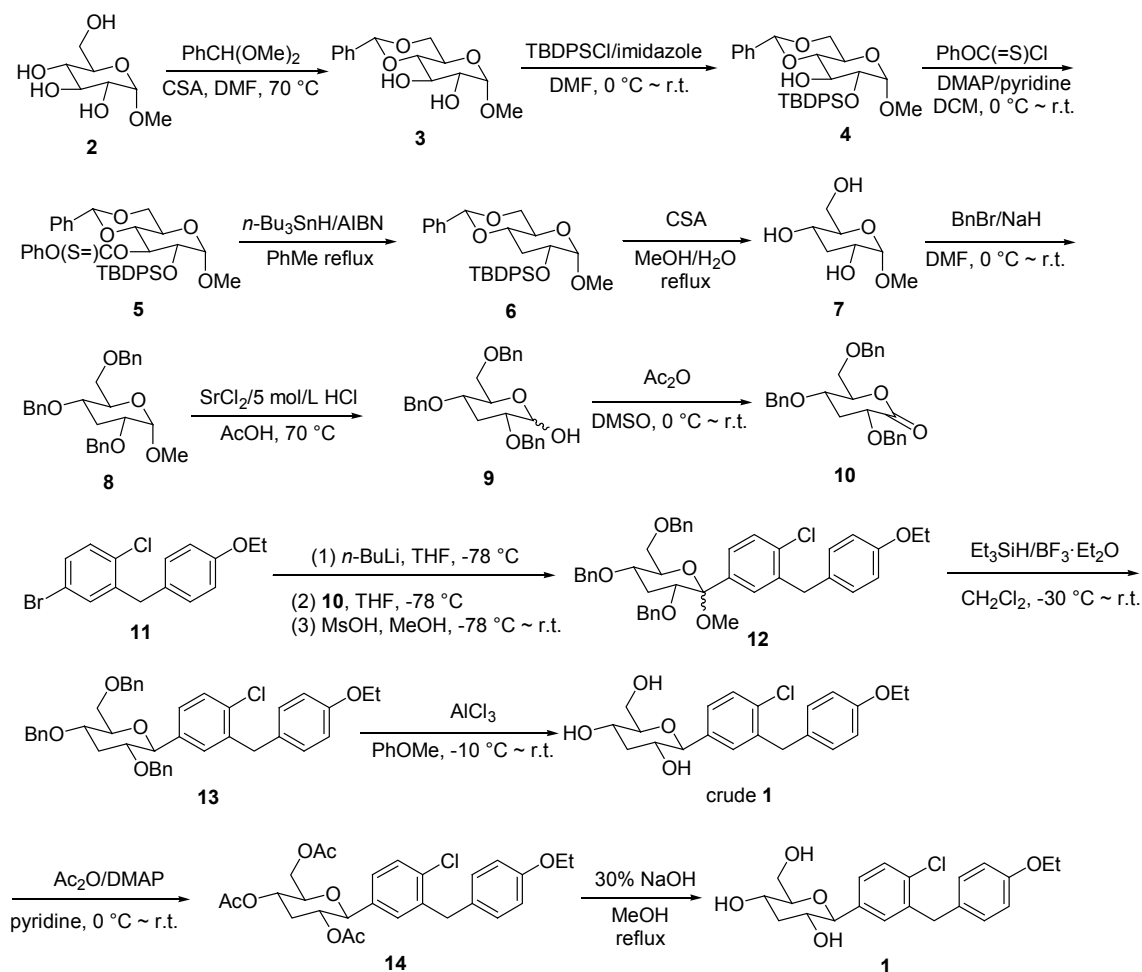


图 4 基于汇聚式策略的化合物 1 的合成路线

Figure 4 The synthetic route to 1 based on convergent synthetic strategy

TIPS→TBDPS), 产物中 2-*O*-取代产物/3-*O*-取代产物的比例逐渐增加(60/40→84/16→100/0), 说明 3 中 3-OH 周围的空间位阻比 2-OH 周围大, 可能与 1- $\alpha$ -OMe 比 4,6-*O*-苄叉体积小有关, 这一区域选择性规律与化合物 1 前期所使用的路线(图 2)<sup>[4]</sup>中观察到的选择性正好相反, 说明在前期的路线中的 1-苄基的体积比 4,6-*O*-苄叉体积大很多. 因此, 化合物 3 用 TBDPS 保护时可以实现 100% 的 2-OH 被选择性保护, 得到化合物 4. 本研究也同时观察到, 对于上述任一特定的保护基, 2-*O*-取代的产物总是比对应的 3-*O*-取代的产物极性小(在正相 TLC 和硅胶柱层析时移动更快), 说明前者中游离的 3-OH 比后者中游离的 2-OH 的位阻大(与上述“1- $\alpha$ -OMe 比 4,6-*O*-苄叉体积小”一致), 在 TLC 中更加不易与硅胶固定相相互作用. 使用了 NOE (nuclear overhauser effect) 技术对某一特定的取代基产生的区域异构体中准确取代基的位置进行了鉴别(图 5). 需要指出的是对于 TIPS, 其 2-*O*-取代产物 4-2-2 未观测到可以用于鉴定的 NOE 信号, 但是其对应的 3-*O*-取代产物 4-2-3 的观察到了可

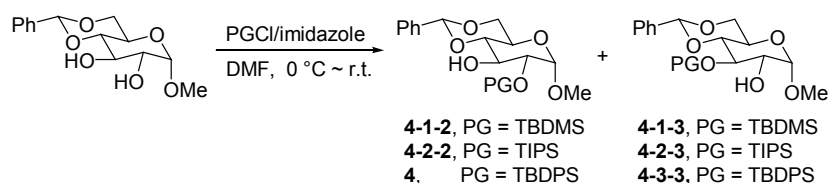
以用于鉴定的 NOE 信号, 由此可将两者区分开; 对于 TBDPS 保护基, 尽管没有观测到潜在的 3-*O*-取代产物 4-3-3, 但是对应的 2-*O*-取代产物 4 确实观测到了可以用于鉴定其结构的 NOE 信号. 综上, 本研究关于三个常用大体积的含硅保护基的对化合物 3 的 2-OH 进行选择保护的研究, 系统考察了保护基体积对 2-OH 保护选择性的影响, 并最终获得了最优保护基(TBDPS), 实现了 100% 的区域选择性, 同时也深化了对应的区域异构体比例变化规律和相对极性的理解, 对今后类似研究具有重要的指导意义.

在成功合成了化合物 4 后, 下一步就是如何实现将其中游离的 3-OH 脱除. 使用 4-二甲氨基吡啶(DMAP)和吡啶作为碱, 化合物 4 与硫代氯甲酸苯基酯(PhOC(=S)Cl)<sup>[12]</sup>反应得到硫羰基碳酸酯 5, 化合物 5 不用完全纯化即可以直接用 *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN 在回流的甲苯中进行自由基还原<sup>[4,13]</sup>, 顺利得到期望的脱氧产物 6.

在最终选择此成功的策略之前, 我们也筛选了其常用的脱氧方案, 但是均没有成功(表 2). 由化合物

表 1 化合物 3 用不同保护基保护的区域选择性的结果

Table 1 Screening of protecting groups for the regioselective protection of 2-OH in 3



Entry <sup>a</sup>	Reagent <sup>b</sup>	Protecting group <sup>b</sup>	Ratio of 2-O-PG/3-O-PG <sup>c</sup>	Yield <sup>d</sup> /%
1	TBDMSCl	TBDMS	4-1-2/4-1-3=60/40	92
2	TIPSCl	TIPS	4-2-2/4-2-3=84/16	93
3	TBDPSCl	TBDPS	4/4-3-3=100/0	95

<sup>a</sup> Reaction conditions: **3** (1.0 equiv.), protecting reagent (1.2 equiv.), imidazole (3.0 equiv.), DMF, 0 °C ~ r.t. <sup>b</sup> Protecting groups and corresponding reagents: TBDMSCl/TBDMS, *t*-butyldimethylsilyl chloride/*t*-butyldimethylsilyl; TIPSCl/TIPS, triisopropylsilyl chloride/triisopropyl; TBDPSCl/TBDPS, *t*-butyldiphenylsilyl chloride/*t*-butyldiphenylsilyl. <sup>c</sup> Molar ratio of 2-*O*-protected regioisomer/3-*O*-protected regioisomer. <sup>d</sup> Isolated overall yield.

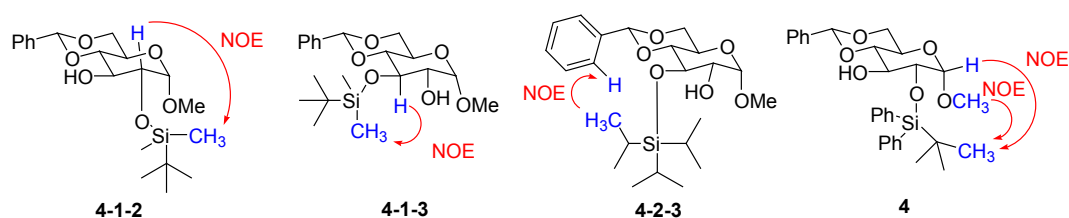


图 5 所观测到的能用于鉴定 2-OH 和 3-OH 保护产物的区域选择性的 NOE 信号

Figure 5 Observed NOE signals useful to distinguish 2-*O*-protected and 3-*O*-protected regioisomers

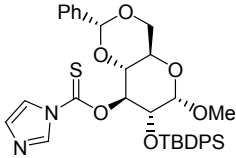
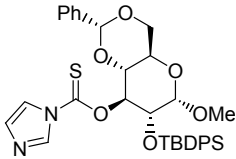
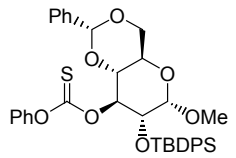
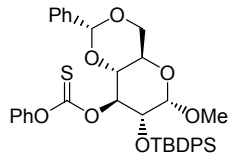
表 2 化合物 4 脱氧转化为化合物 6 的反应条件筛选

Table 2 Screening of reaction conditions to convert **4** to **6** by deoxygenation

Entry	Reagent and condition to prepare intermediate	Intermediate	Yield <sup>a</sup> /%	Reagent and condition for deoxygenation	Yield <sup>d</sup> /%
1	I <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> /imidazole, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t. ~ reflux		0 <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
2	NaH/CS <sub>2</sub> /MeI, THF, 0 °C ~ r.t.		95	<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnH/AIBN, PhMe, reflux	7
3	NaH/CS <sub>2</sub> /MeI, THF, 0 °C ~ r.t.		95	TMS <sub>3</sub> SiH/AIBN, 130 °C	3
4	TCDI, ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, reflux		0	<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnH/AIBN, PhMe, reflux	— <sup>c</sup>



续表

Entry	Reagent and condition to prepare intermediate	Intermediate	Yield <sup>a</sup> /%	Reagent and condition for deoxygenation	Yield <sup>d</sup> /%
4	TCDI, ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, reflux		0	<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnH/AIBN, PhMe, reflux	— <sup>c</sup>
5	TCDI, ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, reflux		0	TMS <sub>3</sub> SiH/AIBN, 130 °C	— <sup>c</sup>
6	PhOC(=S)Cl/DMAP, pyridine, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C-r.t.		90 <sup>e</sup>	<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> SnH/AIBN, PhMe, reflux	84
7	PhOC(=S)Cl/DMAP, pyridine, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C-r.t.		90 <sup>e</sup>	TMS <sub>3</sub> SiH/AIBN, 130 °C	12

<sup>a</sup> Isolated yields for intermediates. <sup>b</sup> The TBDPS in **4** was cleaved during reaction, and **3** was actually isolated. <sup>c</sup> Reactions were not conducted. <sup>d</sup> Isolated yields for **6**.

<sup>e</sup> Based on crude sample of isolated **5**.

**4** 到脱氧化合物 **6** 需要经过两步反应: 第一步将 **4** 中的 3-OH 转化为卤素(表 2, Entry 1)或者含硫的酯(表 2, Entries 2~7), 第二步通过还原脱卤(表 2, Entry 1)或者脱硫(表 2, Entries 2~7)最终实现脱氧. 从表 2 可以看出, 我们首先尝试将 **4** 中的 3-OH 使用温和的碘化条件<sup>[4]</sup>转化为中间体 **5-1**(表 2, Entry 1), 但是结果发现 **4** 中的 TBDPS 保护基在反应过程中完全被脱除而得到了 **3**, 说明常用的碘化的条件与 TBDPS 保护基不兼容. 接着我们尝试采用 Barton-McCombie 策略将 **4** 中的 3-OH 转化为含硫的酯来实现脱氧(表 2, Entries 2~7): (1)化合物 **4** 用 NaH/CS<sub>2</sub>/MeI 在 THF 中处理, 其中的 3-OH 可以高产率地转化为黄原酸酯 **5-2**<sup>[13]</sup>(表 2, Entries 2, 3), 但是 **5-2** 在 AIBN 存在下分别用 *n*-Bu<sub>3</sub>SnH<sup>[13]</sup>和 TMS<sub>3</sub>SiH<sup>[14]</sup>处理时, 产物均非常复杂, 分离得到的期望脱氧产物 **6** 的产率非常低; (2)接下来我们尝试了将 **4** 与硫代羧基二咪唑(TCDI)<sup>[15]</sup>反应(表 2, Entries 4, 5), 但是在最常用的条件下(在 1,2-二氯乙烷中回流), 反应速度非常慢, 在 72 h

内并未监测到任何产物; (3)最后, 我们尝试了硫代氯甲酸苯基酯[PhOC(=S)Cl]<sup>[12]</sup>作为在 3-OH 上引入硫代酯的试剂(表 2, Entries 6, 7), 使用 DMAP 和吡啶作为碱, 化合物 **4** 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中用 2 equiv. 的硫代氯甲酸苯基酯处理, 顺利得到中间体 **5**, 研究发现中间体 **5** 很难彻底提纯, 但是幸运的是, 尝试使用粗品直接用 *n*-Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN 在回流的甲苯中进行自由基还原<sup>[4,12,13]</sup>时, 顺利得到了脱氧产物 **6**(表 2, Entry 6), 需要指出的是中间体 **5** 使用 TMS<sub>3</sub>SiH/AIBN<sup>[16]</sup>还原时, 产物非常杂乱, 分离得到的期望产物 **6** 产率非常低(表 2, Entry 7). 还需要指出的是, 可能是由于体积庞大的 2-*O*-TBDPS 的影响, 化合物 **4** 在与硫代氯甲酸苯基酯反应时, 即使在使用 2 equiv. 的硫代氯甲酸苯基酯并添加了 DMAP 作为催化剂的条件下仍然需要较长的时间(72 h). 综上所述, 通过系统的脱氧策略的研究, 我们巧妙地实现了将化合物 **4** 中的游离 3-OH 成功脱除.

至此, 通过合成化合物 **6**, 我们已经成功构建了最

终产物 3-脱氧达格列净中的 3-脱氧葡萄糖的结构特征. 接下来我们将把化合物 **6** 通过官能团转换转变为含 3-脱氧葡萄糖内酯结构的合成子 **II** (图 3, 对应于图 4 中的 **10**). 化合物 **6** 在回流的 MeOH/H<sub>2</sub>O 混合溶剂中用 CSA 处理, 将其中的 4,6-*O*-苄叉和 2-*O*-TBDPS 保护基同时脱除, 得到化合物 **7**. **7** 用 NaH/BnBr 处理, 其中的三个游离羟基全被苄基保护, 得到化合物 **8**. 甲基糖苷 **8** 用 SrCl<sub>2</sub> 作催化剂在冰醋酸中 70 °C 下用 5 mol/L 的盐酸水解<sup>[17]</sup>, 得到游离半缩醛 **9**, 粗品 **9** 不用提纯即可直接用 DMSO/Ac<sub>2</sub>O 氧化得到期望的内酯 **10**.

化合物 **10** 即可被作为逆合成路线中的合成子 **II** (图 3), 是本研究的汇聚式合成策略中至关重要的合成子. 化合物 **11** (图 4) 可以作为逆合成路线中的合成子 **I** (图 3), 它可以按照文献[6]方法合成. 至此, 本研究基于汇聚式策略的两个关键合成子均已经构建完成, 下面将实现两者的连接并最终合成目标化合物 **1**. 溴化物 **11** 在 -78 °C 下用 *n*-BuLi 处理进行 Br-Li 交换, 得到对应的芳基锂, 后者与随后加入的内酯 **10** 发生亲核加成, 得到的含游离羟基半缩醛中间体用 MeOH/MSOH 处理, 生成甲基糖苷衍生物 **12**. 化合物 **12** 为  $\alpha/\beta$  异头物的混合物, 不用提纯即可直接在 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 催化下用 Et<sub>3</sub>SiH 还原即可得到  $\beta$ -构型的 *C*-糖苷 **13**. 至此, 化合物 **13** 具备了目标化合物 **1** 具备的两个重要结构特征: 苯基 *C*-葡萄糖苷和 3-脱氧葡萄糖. 化合物 **13** 在苯甲醚中 -10 °C 下使用 AlCl<sub>3</sub> 脱去所有苄基保护基, 得到目标产物 **1**, 但是研究发现, 所得到的产物 **1** 很难通过柱层析等常规措施直接提纯得到高纯产品; 因此我们将该步得到的粗品 **1** 不加提纯而直接全乙酰化(Ac<sub>2</sub>O/DMAP/吡啶), 所得到的全乙酰化物 **14** 可以使用常规的方法提纯(柱层析和重结晶), 提纯后的 **14** 在碱性条件下脱去所有乙酰基后得到高纯度的目标化合物 **1**. 化合物 **14** 的 <sup>1</sup>H NMR 数据和熔点以及目标化合物 **1** 的 <sup>1</sup>H NMR 数据与以前的路线得到的数据<sup>[4]</sup>一致.

为了进一步鉴定化合物 **1** 中 3-脱氧葡萄糖结构, 我们对化合物 **14** 使用了 NOE 技术进行确认, 观测到的主要信号见图 6, 它们与 3-脱氧的葡萄糖结构一致.

## 2 结论

本研究发现了一条以廉价的  $\alpha$ -*D*-甲基吡喃葡萄糖 **2** 为起始原料合成 SGLT2 抑制剂 3-脱氧达格列净(**1**)的汇聚式合成方法, 具有廉价、操作简便的特点, 并可以作为合成 3-脱氧苯基 *C*-糖苷类化合物的通用方法. 在此过程中对关键中间体 4,6-*O*-苄叉- $\alpha$ -*D*-甲基吡喃葡萄糖

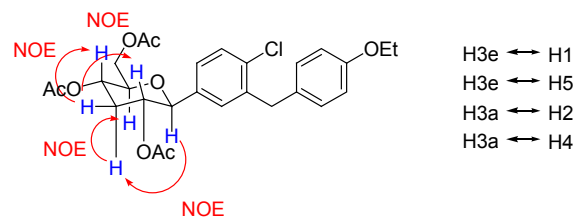


图 6 所观测到的能用于鉴定化合物 **14** 中 3-脱氧葡萄糖结构的 NOE 信号

Figure 6 Observed NOE signals useful to characterize the 3-deoxyglucose moiety in **14**

苷 **3** 的 2-OH 和 3-OH 的选择性保护和另一关键中间体 **4** 中游离 3-OH 的脱氧策略进行了全面和系统的研究, 并分别获得了最理想的反应条件.

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

RY-2 显微熔点测定仪, 温度计未校正; Bruker AV400 型核磁共振仪, DMSO-*d*<sub>6</sub> 为溶剂, TMS 为内标; Bruker Vector 22 型傅里叶变换红外光谱仪, 液体薄膜法或 KBr 压片法; Agilent Q-TOF 6510 型高分辨质谱仪, 电喷雾离子化技术(ESI), 直接进样法. 干燥的溶剂采用标准方法制备. 化合物 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷(**11**)按照文献[6]方法制备.

### 3.2 实验方法

#### 3.2.1 4,6-*O*-苄叉- $\alpha$ -*D*-甲基吡喃葡萄糖苷(**3**)的合成

$\alpha$ -*D*-甲基吡喃葡萄糖苷(**2**) (19.41 g, 100 mmol)、PhCH(OMe)<sub>2</sub> (30.44 g, 200 mmol)和 CSA (2.00 g)溶于干燥的 DMF (150 mL)中, 在 N<sub>2</sub> 气氛中 70 °C 下加热 5 h, 此时 TLC 检测发现反应完成.

反应混合物冷却后倾倒入冰水(500 mL)中, 搅拌, 迅速用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL×3)萃取. 合并萃取相, 依次用 2% NaHCO<sub>3</sub> 溶液(100 mL)和 10% 食盐水(200 mL)洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到 26.25 g 白色固体 **3**, 产率 93%. m.p. 163.5~165.5 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 165.4~166.8 °C); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 7.42~7.45 (m, 2H), 7.35~7.37 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.14 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*=4.6 Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.68 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.54~3.60 (m, 2H), 3.32~3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).

#### 3.2.2 4,6-*O*-苄叉-2/3-*O*-保护- $\alpha$ -*D*-甲基吡喃葡萄糖苷(4-1-2, 4-1-3, 4-2-2, 4-2-3, 4 和 4-3-3)的合成通法

化合物 **3** (1.41 g, 5 mmol)和咪唑(1.02 g, 15 mmol)溶于干燥的 DMF (10 mL)中, 冰水浴冷却下搅拌, 将由

TBDMSCl (0.90 g, 6 mmol)、TIPSCl (1.16 g, 6 mmol)或者 TBDPSCl (1.65 g, 6 mmol)分别溶于干燥的 DMF (5 mL)中制成的溶液慢慢滴加到上述搅拌的体系中, 滴加完毕后反应混合物室温下搅拌过夜, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物倾倒入冰水(100 mL)中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL  $\times$  3)萃取。合并萃取相, 用 10%食盐水 (100 mL)洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析纯化分离各个区域异构体 (2-*O*-保护的异构体总是比 2-*O*-保护的异构体先被洗脱出)。当使用 TBDPSCl 时, 仅观察到一个产物。

4,6-*O*-苄叉-2-*O*-叔丁基二甲基硅基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(**4-1-2**): 1.09 g 白色固体, 产率 55%。m.p. 74~76 °C(文献值<sup>[8]</sup>: 82~83 °C);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)<sup>[8]</sup>  $\delta$ : 7.43~7.45 (m, 2H), 7.35~7.38 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.26 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J=4.6$  Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.68 (t,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.56~3.62 (m, 2H), 3.51 (dd,  $J=3.4$ , 8.2 Hz, 1H), 3.39 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H)。

4,6-*O*-苄叉-3-*O*-叔丁基二甲基硅基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(**4-1-3**): 0.73 g 白色泡沫状固体, 产率 37%。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)<sup>[8]</sup>  $\delta$ : 7.40~7.42 (m, 2H), 7.34~7.38 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.92 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J=4.8$ , 10.0 Hz, 1H), 3.67~3.75 (m, 2H), 3.57 (dt,  $J=4.5$ , 9.9 Hz, 1H), 3.41 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.34~3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.05 (s, 3H)。

4,6-*O*-苄叉-2-*O*-三异丙基硅基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(**4-2-2**): 1.71 g 无色油状液体, 产率 78%。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.43~7.46 (m, 2H), 7.35~7.38 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 5.29 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J=4.6$ , 9.8 Hz, 1H), 3.70 (t,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.56~3.63 (m, 3H), 3.39 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.04~1.09 (m, 18H), 0.97~0.99 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 137.75, 128.76, 127.94, 126.33, 100.79, 100.44, 81.28, 73.98, 69.89, 68.05, 62.29, 54.67, 17.88, 17.81, 12.04, 11.92; IR (film)  $\nu$ : 3504 (O—H), 3067, 3038 (ArH), 1464 (aromatic skeleton), 1381 (C—H in Me)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 439.2516, found 439.2517; calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 461.2335, found 461.2339。

4,6-*O*-苄叉-3-*O*-三异丙基硅基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(**4-2-3**): 0.33 g 无色油状液体, 产率 15%。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.38~7.40 (m, 2H), 7.33~7.35

(m, 3H), 5.56 (s, 1H), 4.85 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J=4.8$ , 9.6 Hz, 1H), 3.89 (t,  $J=9.0$  Hz, 1H), 3.71 (t,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.58 (dt,  $J=4.4$ , 10.0 Hz, 1H), 3.40 (t,  $J=9.4$  Hz, 1H), 3.34~3.39 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 0.98~1.07 (m, 3H), 0.80~0.96 (m, 18H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 137.60, 128.72, 127.77, 126.10, 100.96, 100.71, 81.77, 72.84, 72.21, 68.09, 62.17, 54.82, 18.00, 12.00; IR (film)  $\nu$ : 3573, 3510 (O—H), 3067, 3038 (ArH), 1463 (aromatic skeleton), 1381 (C—H in Me)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 439.2516, found 439.2516; calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 461.2335, found 461.2342。

4,6-*O*-苄叉-2-*O*-叔丁基二苯基硅基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(**4**): 2.47 g 白色泡沫状固体, 产率 95%。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)<sup>[7]</sup>  $\delta$ : 7.68~7.73 (m, 4H), 7.32~7.46 (m, 11H), 5.46 (s, 1H), 4.24 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J=4.8$ , 10.0 Hz, 1H), 4.14 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.78 (dt,  $J=4.8$ , 10.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。

### 3.2.3 4,6-*O*-苄叉-2-*O*-叔丁基二苯基硅基-3-*O*-甲硫硫代羧基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(**5-2**)的合成

化合物 **4** (1.56 g, 3 mmol)溶于干燥的 THF (15 mL)中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢分批加入固体 NaH (0.20 g, 5 mmol, 纯度 60%), 加完后在该温度下继续搅拌 30min。往上述体系中再滴加干燥  $\text{CS}_2$  (0.27 g, 3.6 mmol)溶于干燥 THF (1 mL)制成的溶液, 滴加完后在该温度下继续搅拌 30 min。而后加入 MeI (0.71 g, 5 mmol), 并在室温下继续搅拌 1 h, 此时 TLC 检测发现反应完成。

反应混合物倾倒入冰水(100 mL)中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL  $\times$  3)萃取。合并萃取相, 用 10%食盐水 (100 mL)洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经柱层析纯化, 得到 1.74 g 白色泡沫状固体 **5-2**, 产率 95%。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.54~7.56 (m, 2H), 7.46~7.48 (m, 2H), 7.18~7.40 (m, 9H), 6.86~6.88 (m, 2H), 5.73~5.76 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.04 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.14 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 3.88 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.75 (t,  $J=10.2$  Hz, 1H), 3.50 (dt,  $J=4.7$ , 9.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 0.85 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 216.05, 136.83, 135.48, 135.20, 133.08, 132.09, 129.57, 129.49, 128.51, 127.51, 127.35, 127.31, 125.99, 100.49, 95.75, 81.33, 80.50, 70.39, 67.49, 61.87, 54.85, 26.55, 18.94, 18.63; IR (KBr)  $\nu$ : 3069, 3038 (ArH), 1463 (aromatic skeleton), 1380 (C—H in Me)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 611.1957; found 611.1956,



calcd for  $C_{32}H_{38}NaO_6S_2Si$  ( $[M+Na]^+$ ) 633.1777, found 633.11779.

#### 3.2.4 4,6-*O*-苄叉-2-*O*-叔丁基二苯基硅基-3-*O*-苯氧硫代羰基- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(5)的合成

化合物 4 (36.45 g, 70 mmol)、DMAP (12.83 g, 105 mmol)和吡啶(27.69 g, 350 mmol)溶于干燥的  $CH_2Cl_2$  (250 mL)中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加由硫代羰基甲酸苯基酯(24.17 g, 140 mmol)溶于干燥  $CH_2Cl_2$  (100 mL)制成的溶液, 滴加完毕后, 反应混合物在室温下继续搅拌 72 h, 此时 TLC 检测发现反应基本完成。

反应混合物倾倒入冰水(1000 mL)中, 搅拌, 分出有机相, 水相再用  $CH_2Cl_2$  (200 mL $\times$ 2)萃取。合并萃取相, 依次用 2%盐酸(500 mL $\times$ 2)和 10%食盐水(500 mL $\times$ 2)快速洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过柱层析纯化除去极性显然不符的杂质后, 得到的产物 5 的样品纯度仍然没有达到可以收集表征数据的要求, 因此化合物 5 不再进一步纯化, 而是直接用于下一步反应。得到 41.38 g 白色泡沫状固体 5, 产率 90%。

#### 3.2.5 4,6-*O*-苄叉-2-*O*-叔丁基二苯基硅基-3-脱氧- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(6)的合成

化合物 5 (39.41 g, 60 mmol)、 $n-Bu_3SnH$  (34.93 g, 120 mmol)和 AIBN (9.85 g, 60 mmol)溶于干燥的甲苯(400 mL)中, 在氮气气氛中回流 5h, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物冷却后以甲苯(200 mL)稀释, 5%食盐水(300 mL $\times$ 2)洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过柱层析纯化, 得到 25.44 g 白色泡沫状固体 6, 产率 84%。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.60~7.65 (m, 4H), 7.43~7.50 (m, 6H), 7.32~7.38 (m, 5H), 5.50 (s, 1H), 4.31 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J=4.2$ , 9.8 Hz, 1H), 3.77~3.82 (m, 1H), 3.57 (t,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.42~3.52 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.94~1.98 (m, 1H), 1.89 (q,  $J=11.2$  Hz, 1H), 1.00 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 137.58, 135.14, 133.11, 132.92, 130.01, 129.98, 128.74, 127.96, 127.90, 126.12, 100.51, 98.67, 75.18, 68.90, 68.19, 63.55, 54.65, 32.87, 26.62, 18.67; IR (KBr)  $\nu$ : 1463 (aromatic skeleton), 3060, 3030 (ArH), 1384 (C—H in Me)  $cm^{-1}$ ; HRMS calcd for  $C_{30}H_{36}NaO_5Si$  ( $[M+Na]^+$ ) 527.2230, found 527.2246.

#### 3.2.6 3-脱氧- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(7)的合成

化合物 6 (25.23 g, 50 mmol)溶于甲醇(225 mL)中, 室温下搅拌, 慢慢加入水(25 mL)和 CSA (2.50 g), 所得混合物搅拌下回流 1 h, 此时 TLC 检测发现反应完成。

反应混合物冷却后在室温下继续搅拌, 慢慢加入固

体  $Na_2CO_3$  (5.00 g), 搅拌直到溶液的  $pH>7$ 。所得混合物抽滤除去固体, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物用甲醇(200 mL $\times$ 2)溶解后继续在旋转蒸发仪上浓缩以便除去其中残余的水分, 最后的残余物经柱层析纯化, 得到 8.02 g 白色泡沫状固体 7, 产率 90%。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $^{[19]}$   $\delta$ : 4.72 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 3.61 (ddd,  $J=2.0$ , 6.0, 11.6 Hz, 1H), 3.37~3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J=5.4$ , 10.6 Hz, 1H), 3.16~3.20 (m, 1H), 1.80~1.86 (m, 1H), 1.56 (q,  $J=11.5$  Hz, 1H)。

#### 3.2.7 2,4,6-三-*O*-苄基-3-脱氧- $\alpha$ -D-甲基吡喃葡萄糖苷(8)的合成

化合物 7 (7.66 g, 43 mmol)溶于干燥的 DMF (100 mL)中, 冰水浴冷却下搅拌, 分批慢慢加入 NaH (4.80 g, 200 mmol, 纯度 60%), 加完后在该温度下继续搅拌 30 min。而后加入 BnBr (25.65 g, 150 mmol), 加完后反应混合物在室温下搅拌过夜, 此时 TLC 检测发现反应完成。

反应混合物小心倾倒入搅拌的冰水(500 mL)中, 搅拌, 用  $CH_2Cl_2$  (200 mL $\times$ 3)萃取。合并萃取相, 用 10%食盐水(500 mL)洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过柱层析纯化, 得到 18.13 g 无色油状物 8, 产率 94%。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $^{[20]}$   $\delta$ : 7.24~7.36 (m, 15H), 4.71 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (dd,  $J=12.2$ , 19.8 Hz, 1H), 4.38 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 3.60~3.63 (m, 1H), 3.52~3.57 (m, 2H), 3.40~3.48 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.33~2.38 (m, 1H), 1.57 (q,  $J=11.5$  Hz, 1H)。

#### 3.2.8 2,4,6-三-*O*-苄基-3-脱氧-D-吡喃葡萄糖(9)的合成

化合物 8 (17.94 g, 40 mmol)溶于冰醋酸(108 mL)中, 室温下搅拌, 加入  $SrCl_2 \cdot 6H_2O$  (1.07 g, 4 mmol), 而后升温至 70  $^{\circ}C$ , 加入 5 mol/L 的盐酸(18 mL), 在该温度下继续搅拌, 直到 TLC 检测发现反应完成(2~3 h)。

反应完成后, 反应混合物迅速倾倒入冰水(500 mL)中, 搅拌, 用  $CH_2Cl_2$  (200 mL $\times$ 3)萃取。合并萃取相, 用饱和  $NaHCO_3$  溶液(500 mL)洗涤至  $pH>7$ , 而后用 10%食盐水(500 mL)洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物即为化合物 9 的粗品, 不用纯化即可直接用于下一步反应。

#### 3.2.9 2,4,6-三-*O*-苄基-3-脱氧-D-吡喃葡萄糖酸内酯(10)的合成

上述制备的化合物 9 的粗品溶于 DMSO (150 mL)中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加  $Ac_2O$  (75 mL)。滴加

完毕后, 反应混合物在室温下搅拌过夜, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物倾倒入冰水(1000 mL)中, 搅拌 1 h, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL $\times$ 3)萃取。合并萃取相, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(400 mL)洗涤至  $\text{pH}>7$ , 而后用 10%食盐水(200 mL)洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过柱层析纯化, 得到 14.01 g 无色油状液体 **10**, 产率 81%(从 **8** 到 **10** 的合并产率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.27~7.36 (m, 15H), 4.79 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 4.44~4.53 (m, 4H), 4.20 (dd,  $J=6.0$ , 9.6 Hz, 1H), 3.90~3.95 (m, 1H), 3.61~3.69 (m, 2H), 2.55~2.61 (m, 1H), 1.94~2.02 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 170.00, 137.88, 128.22, 128.18, 127.66, 127.56, 127.42, 80.62, 72.29, 71.65, 71.54, 70.15, 69.86, 68.75, 31.53; IR (film)  $\nu$ : 3063, 3031 (ArH), 1752 (C=O), 1496, 1454 (aromatic skeleton)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 433.2015, found 433.2020, calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_5$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 450.2280, found 450.2271.

### 3.2.10 2,4,6-三-*O*-苄基-1-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-3-脱氧- $\alpha/\beta$ -*D*-甲基吡喃葡萄糖苷(**12**)的合成

化合物 **11** (9.77 g, 30 mmol)在一只 250 mL 的圆底烧瓶中溶于干燥的 THF (100 mL)中, 氮气吹扫后用橡胶软塞封口, 而后在液氮-乙醇中冷却到  $-78^\circ\text{C}$ , 启动电磁搅拌。用注射器往烧瓶中慢慢滴加 1.6 mol/L *n*-BuLi 的正己烷溶液(18.75 mL, 30 mmol), 滴加完毕后继续在该温度下搅拌 1 h。用注射器将由化合物 **10** (12.98 g, 30 mmol)溶于干燥 THF (50 mL)制备的溶液慢慢滴加到上述烧瓶中, 滴加完毕后继续在该温度下搅拌 1 h。最后用注射器将由 MsOH (8.65 g, 90 mmol)溶于 MeOH (30 mL)制备的溶液慢慢滴加到上述烧瓶中, 滴加完毕后反应混合物慢慢升温至室温, 并在室温下继续搅拌过夜, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物倾倒入冰水(600 mL)中, 搅拌, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL $\times$ 3)萃取。合并萃取相, 用 10%食盐水(200 mL)洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物即为化合物 **12** 的粗品, 该粗品不用纯化即可直接用于下一步还原反应。

### 3.2.11 2,4,6-三-*O*-苄基-1-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-1,3-二脱氧- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖(**13**)的合成

上述制备的化合物 **12** 的粗品溶于干燥的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL)中, 加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (6.98 g, 60 mmol), 氮气气氛中冷却到  $-30^\circ\text{C}$ , 搅拌下慢慢通过恒压滴液漏斗滴加由  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (4.26 g, 30 mmol)溶于干燥的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)制备的溶液, 滴加完毕后在该温度下继续搅拌 30 min, 而

后再在室温下搅拌过夜, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物在搅拌下往其中慢慢加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液(100 mL), 加完后继续搅拌 30 min, 而后分出有机相, 水相再用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL $\times$ 2)萃取。合并萃取相, 用 10%食盐水(200 mL)洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过柱层析纯化, 得到 17.91 g 无色油状液体 **13**, 产率 90%(从 **10** 到 **13** 的合并产率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.40 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.16~7.34 (m, 15H), 7.03 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.93~6.95 (m, 2H), 6.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 4.63 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.42~4.51 (m, 3H), 4.33 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.91 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.68 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 3.50~3.59 (m, 3H), 3.33~3.40 (m, 1H), 2.82~2.85 (m, 1H), 1.44 (q,  $J=10.8$  Hz, 1H), 1.26 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 156.82, 139.14, 138.37, 138.35, 138.12, 138.07, 132.19, 131.02, 130.46, 129.44, 128.87, 128.13, 128.09, 127.91, 127.80, 127.51, 127.44, 127.37, 127.26, 127.13, 127.09, 126.94, 114.20, 81.12, 79.83, 76.77, 72.28, 71.90, 70.02, 69.92, 69.18, 62.77, 37.51, 35.34, 14.57; IR (film)  $\nu$ : 3062, 3031(ArH), 1610, 1510, 1453 (aromatic skeleton), 1392 (C—H in Me)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{ClNO}_5$  ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ) 680.3143, found 680.3137; calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{ClNaO}_5$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 685.2697, found 685.2705.

### 3.2.12 1-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-1,3-二脱氧- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖(3-脱氧达格列净 **1**)粗品的合成

化合物 **13** (16.58 g, 25 mmol)溶于苯甲醚(160 mL)中, 冷却至  $-10^\circ\text{C}$ , 搅拌, 分批加入无水  $\text{AlCl}_3$  (10.00 g, 75 mmol), 加完后, 反应混合物在该温度下继续搅拌 30min, 而后在室温下搅拌 2 h, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物小心倾倒入搅拌的冰水(500 mL)中, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL $\times$ 3)萃取。合并萃取相, 依次用 2%稀盐酸(200 mL)和 10%食盐水(200 mL $\times$ 2)洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物即为化合物 **1** 的粗品, 该粗品不用纯化即可直接用于下一步反应。

### 3.2.13 2,4,6-三-*O*-乙酰基-1-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-1,3-二脱氧- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖(**14**)的合成

上述制备的化合物 **1** 的粗品溶于吡啶(100 mL)中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加  $\text{Ac}_2\text{O}$  (50 mL), 滴加完毕后再加入 DMAP (1.00 g), 所得反应混合物在室温下搅拌过夜, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物倾倒入搅拌的冰水(600 mL)中, 搅拌 1 h, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL $\times$ 3)萃取。合并萃取相, 依次用

5%稀盐酸(200 mL×2)和 10%食盐水(200 mL×2)洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过柱层析纯化, 得到 12.07 g 白色固体 **14**, 产率 93%(从 **13** 到 **14** 的合并产率). m.p. 80~81.5 °C(文献值<sup>[4]</sup>: 81~82 °C); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.21~7.23 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.79 (dt, *J*=4.5, 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dt, *J*=4.1, 10.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=2.4, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J*=5.6, 12.0 Hz, 1H), 3.92~4.01 (m, 4H), 3.83~3.87 (m, 1H), 2.42~2.47 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (q, *J*=11.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=6.8 Hz, 3H). <sup>1</sup>H NMR 数据也与文献[4]一致.

3.2.14 1-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-1,3-二脱氧-β-D-吡喃葡萄糖(3-脱氧达格列净 **1**)的合成

化合物 **14** (10.38 g, 20 mmol)加入 MeOH (100 mL)中, 升温至 50 °C后得到一个澄清溶液, 慢慢滴加 30% NaOH 溶液(20 mL), 滴加完毕后, 反应混合物升温回流 30 min, 此时 TLC 检测发现反应完成.

反应化合物稍冷后倾倒入搅拌的冰水(500 mL)中, 用浓盐酸调节 pH=8, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL×3)萃取. 合并萃取相, 用 10%食盐水(200 mL×2)洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物经过真空干燥后, 得到 7.70 g 白色泡沫固体 **1**, 产率 98%. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.82 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.38 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.92~4.01 (m, 4H), 3.85 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.67~3.72 (m, 1H), 3.27~3.45 (m, 3H), 3.07~3.10 (m, 1H), 2.20~2.25 (m, 1H), 1.43 (q, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.28 (t, *J*=6.8 Hz, 3H). <sup>1</sup>H NMR 数据也与文献[4]一致.

## References

- [1] Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1785.
- [2] Diamant, M.; Morsink, L. M. *Lancet* **2013**, *382*, 917.
- [3] Hardman, T. C.; Dubrey, S. W. *Diabetes Ther.* **2011**, *2*, 133.
- [4] Zhang, L. Y.; Wang, Y. L.; Xu, H. Q.; Shi, Y. H.; Liu, B. N.; Wei, Q. C.; Xu, W. R.; Tang, L. D.; Wang, J. W.; Zhao, G. L. *Med. Chem.* **2014**, *10*, 304.
- [5] Shi, Y. H.; Xu, H. Q.; Liu, B. N.; Kong, W. L.; Wei, Q. C.; Xu, W. R.; Tang, L. D.; Zhao, G. L. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1903.
- [6] Meng, M.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. M.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145.
- [7] Rashid, A.; Taylor, G. M.; Wood, W. W.; Alker, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1289.
- [8] Federico, G. D. L. *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 399.
- [9] Hiraoka, S.; Kitazume, T.; Yamazaki, T. *Synlett* **1997**, 669.
- [10] Mulzer, J.; Schoellhorn, B. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 433.
- [11] Wood, W. W.; Rashid, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1933.
- [12] Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Uenishi, J.; Li, W. S.; Papahatjis, D. P.; Chakraborty, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2205.
- [13] Zhao, G. L.; Lou, Y. Y.; Zhang, L. S.; Shao, H.; Xu, W. R.; Tang, L. D.; Zou, M. X. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2885.
- [14] Anderson, L. G.; Blackwell, C. M.; Cleary, D. G.; Kinsella, M. A.; Paquette, L. A.; Sauer, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7375.
- [15] Oves, D.; Díaz, M.; Fernández, S.; Ferrero, M.; Gotor, V. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2335.
- [16] Gimisis, T.; Ialongo, G.; Zamboni, M.; Chatgililoglu, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6781.
- [17] Shi, Y. H.; Xie, Y. F.; Liu, Y. Q.; Wei, Q. C.; Xu, W. R.; Tang, L. D.; Zhao, G. L. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 561.
- [18] Amanokura, N.; Ono, Y.; Shinkai, S.; Yoza, K.; Akao, T.; Shinmori, H.; Takeuchi, M.; Reinholdt, D. N. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2722.
- [19] Colombo, D.; Ronchetti, F.; Scala, A.; Taino, I. M.; Taino, P. A. *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 611.
- [20] Yoshimoto, K.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4335.

(Lu, Y.)