

C-糖苷核糖酸及核糖醛的合成

张平竹 刘欢 魏笑 马趁 王齐伟 李小六*

(河北大学化学与环境科学学院 河北省化学生物学重点实验室 保定 071002)

摘要 为了探讨 C-糖苷高效、简便的合成方法, 分别以 D-核糖和 2,3-O-异丙叉基-D-核糖为原料, 与膦叶立德进行 Wittig-Michael 加成串联反应, 然后不同碱处理, 一锅法高产率立体专一性地合成相应的(2,3-O-异丙叉基)- β -C-D-核糖乙酸乙酯和(2,3-O-异丙叉基)- β -C-D-核糖乙酸; 所得酯经 DIBAL-H 低温还原, 得相应的核糖基醛衍生物; 以 D-木糖为原料, 经 1,2-羟基保护成缩丙酮, 3,5-位二羟基三氟甲磺酰基化、叠氮化, 1,2-羟基脱保护, 然后经与膦叶立德 Wittig-Michael 加成串联反应, 碱处理, 高产率、立体专一性地合成了含两个叠氮基的 β -C-D-核糖乙酸。提供了一种 C-糖苷及氨基 C-糖苷快捷、高效、简便的合成方法。化合物结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 等确证。

关键词 碳苷; Wittig-Michael 加成; 糖酸; 糖醛; 叠氮化合物

Synthesis of C-Glycosides Ribosyl-Acid and Ribosyl-Aldehyde

Zhang, Pingzhu Liu, Huan Wei, Xiao Ma, Chen Wang, Qiwei Li, Xiaoliu*

(Key Laboratory of Chemical Biology of Hebei Province, School of Chemistry and Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002)

Abstract For exploring a simple and efficient synthetic method of C-glycosides, (2,3-O-isopropylidene)- β -C-D-ribosyl ethyl acetate and (2,3-O-isopropylidene)- β -C-D-ribosyl acetic acid were stereospecifically synthesized by a one-pot tandem Wittig-Michael addition reaction, and then treated with corresponding base, respectively. The acetates were reduced by DIBAL-H to obtain the corresponding glycosyl aldehyde. D-xylose was treated following the procedure of acetonide of 1,2-position, trifluoroacetoxymethylation of 3,5-position. The trifluoroacetoxymethyl groups were substituted by azido groups, followed by the one-pot tandem Wittig-Michael addition reaction, and then treated with corresponding base. 3,5-Diazido- β -C-D-ribosyl acetic acid was obtained in high stereo specificity.

Keywords C-glycosides; Wittig-Michael addition; ribosyl-acid; aldehyde; azides

糖类化合物广泛存在于各种细胞的表层, 在细胞信号转导、信息识别以及分裂、增殖、癌化、迁移等生理过程中发挥着重要作用, 而且, 许多重要生物活性分子, 如蛋白质、类脂等需要糖基化修饰后才能发挥其正常生物学功能^[1]。因此, 设计合成各类新型糖模拟物, 探讨糖在某些特定生命过程中的作用, 开发与糖代谢相关药物具有十分重要的意义^[2]。

C-糖苷是糖苷键上的氧原子被亚甲基取代的 O-糖苷模拟物, 由于糖苷氧原子被亚甲基取代, 使得 C-糖苷分子具良好的对酸及酶催化水解的稳定性, 而且, C-糖苷衍生物在自由状态和酶结合状态下均具有与相应 O-糖苷底物相似的构型特征, 因而其为一类稳定性好活性

高的糖苷酶、糖基转移酶等多种酶抑制剂^[3], 常用作开发新型糖苷酶抑制剂类药物的先导结构。C-糖苷具有多种生物活性, 包括细胞毒活性、DNA 结合活性、抗肿瘤活性和抗炎活性等, C-糖苷衍生物也是研究生物体内糖识别过程的分子模版。因而 C-糖苷及其衍生物的合成及应用研究备受关注^[4]。近年来, 多种合成策略被用于 C-糖苷及其衍生物的合成^[5], 例如协同反应、亲电取代、亲核取代、过渡金属催化反应、自由基反应、环化法等。而立体专一的 C-糖苷的合成, 需要在异头碳具有高的立体选择性, 生成单一的 α 或 β 体, 一般是通过控制决定 C-糖苷构型的起始原料的构型, 或控制新的中心形成的立体化学的方法来实现^[6]。我们曾采用在微波辐射

* E-mail: lixl@hbu.cn

Received February 1, 2016; revised March 9, 2016; published online March 18, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172051, 21372059).

国家自然科学基金(Nos. 21172051, 21372059)资助项目。

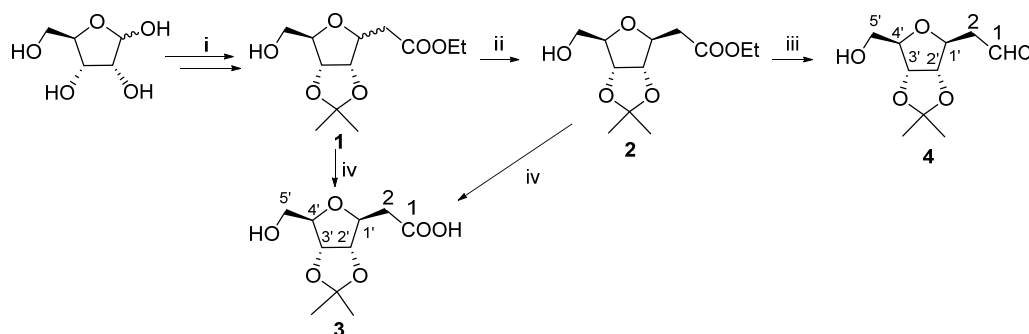
下^[7], 以 2,3-*O*-异丙叉基-*D*-核糖衍生物与磷叶立德的 Wittig-Michael 加成串联反应, 后碱性条件处理 高产率立体专一性地合成 β -*C*-乙酸乙酯-*D*-核糖苷. 然后经羟甲基的对甲苯磺酰基化、叠氮化合成 β - ω -叠氮基-*C*-乙酸乙酯-*D*-核糖苷, 本文在前期研究的基础上, 以核糖、木糖为原料, 以糖与磷叶立德的 Wittig-Michael 加成串联等反应为关键步骤, 合成核糖基及含两个叠氮基核糖酸酯及酸. 核糖酸酯经 DIBAL-H 低温还原得核糖基醛衍生物, 提供一种由单糖合成糖氨基酸酯、糖氨基酸、糖基酸及糖基醛等 *C*-糖苷及中间体的简便、高效、快捷的合成方法.

1 结果与讨论

以 *D*-核糖为原料, 经 2,3-位羟基保护成缩丙酮, 然后与磷叶立德经 Wittig-Michael 加成串联反应, 得 *C*-乙酸乙酯-*D*-核糖苷的 α 、 β 混合物 **1**. 由于其 β 构型异构体比 α 异构体具有更高的热力学稳定性, 混合物在碱性 (CH_3ONa , CH_3OH) 条件下, 其 α 构型异构体经开环、再 Michael 加成关环, 转化为 β 构型异构体, 从而立体专一性合成化合物 **2**^[7]. 化合物 **2** 碱性水解、酸化得化合物 **3** 核糖酸. 化合物 **3** 的合成尝试将混合物 **1** 直接在 NaOH 碱性条件下水解, 使 α 构型糖酸酯转化成 β 构型过程与酯的水解同时进行, 然后酸化, 高产率得到化合物 **3**. 化合物 **2** 采用 DIBAL-H 作为还原剂, 低温下将酯基还原成醛基, 合成 *D*-核糖醛衍生物 **4** (Scheme 1).

采用 *D*-核糖为原料, 未经 2,3 位羟基保护, 直接与磷叶立德 Wittig-Michael 加成串联反应, 得到 *C*-乙酸乙酯-*D*-核糖苷的 α 、 β 混合物 **5**, 混合物 **5** 经 NaOH 水溶液处理, 然后酸化, 同样在酯基水解的同时发生了 α 构型异构体到 β 构型异构体的转化, 立体专一性合成化合物 β -*C*-乙酸-*D*-核糖苷 **6** (Scheme 2). 混合物 **5** 经 CH_3ONa 的 CH_3OH 溶液处理, 亦立体专一性地合成化合物 β -*C*-乙酸乙酯-*D*-核糖苷 **7**. 采用 DIBAL-H 作为还原剂将酯基还原成醛基, 合成 *D*-核糖醛化合物 **8** (Scheme 3). *D*-核糖与磷叶立德的 Wittig-Michael 加成串联反应, 在化合物 **1** 的合成基础上, 经对溶剂、温度及微波促进等条件的探讨, 选定反应条件为: 在乙腈中, 微波 115 $^{\circ}\text{C}$, 15 min, 产率 89%. 利用 DIBAL-H 作为还原剂将酯基还原成醛基的反应, 一般在非质子溶剂中进行, 化合物 **7** 极性较大, 几乎不溶于二氯甲烷, 二氯甲烷为溶剂产率较低, 为 10%, 而在四氢呋喃中化合物溶解但反应几乎不进行, 采用二氯甲烷和四氢呋喃混合溶剂反应情况较好; 反应需在低温下进行, 温度升高, 醛会继续被还原成醇, 使产率降低. 最终选用反应条件: $V_{\text{四氢呋喃}}:V_{\text{二氯甲烷}}=1:1$, DIBAL-H 用量 2.4 equiv., -78°C 反应, 产率 35%.

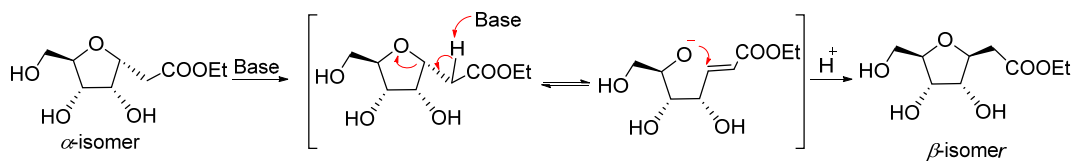
采用 Wittig-Michael 加成串联反应为关键步骤, 对含双叠氮基的 *D*-核糖酸进行了合成 (Scheme 4). 以木糖为原料, 1,2-位保护成缩丙酮, 3,5-位羟基三氟甲磺酰基化, 然后通过 NaN_3 与其进行 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核取代反应, 完成



Reagents and conditions: (i) (a) acetone, H_2SO_4 , r.t., 3 h; (b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, CH_3CN , MW, 115 $^{\circ}\text{C}$, 10 min; (ii) CH_3OH , CH_3ONa , r.t., 30 min; (iii) 1 mol/L NaOH /dioxane, r.t., 30 min; (iv) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h.

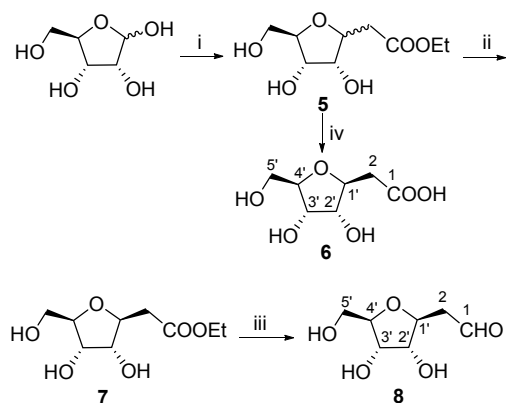
图式 1 *D*-核糖酸及 *D*-核糖醛衍生物的合成

Scheme 1 Synthesis of *D*-ribosyl acid and aldehyde derivatives



图式 2 α -异构体至 β -异构体的转换

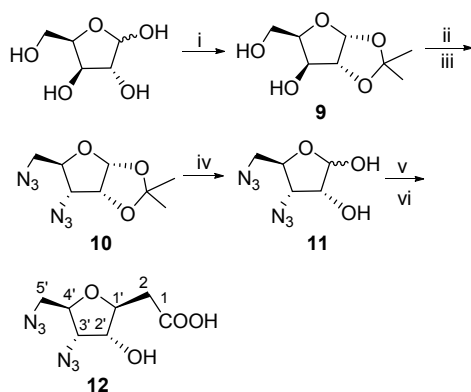
Scheme 2 Conversion of α -isomer to β -isomer



Reagents and conditions: (i) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, CH_3CN , MW, 115°C , 15 min; (ii) CH_3OH , CH_3ONa , r.t., 30 min; (iii) DIBAL-H, THF, CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h; (iv) 1 mol/L NaOH/dioxane, r.t., 30 min.

图式 3 *D*-核糖酸及 *D*-核糖醛的合成

Scheme 3 Synthesis of *D*-ribosyl acid and aldehyde



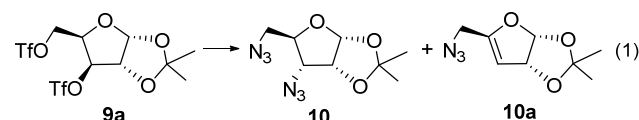
Reagents and conditions: (i) acetone, H_2SO_4 , r.t.; (ii) CH_2Cl_2 , pyridine, TiO_2 , -40°C ; (iii) NaN_3 (2 equiv.), tetrabutylammonium chloride, DMF, 50°C ; (iv) 1 mol/L HCl/dioxane, r.t.; (v) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$, CH_3CN , CH_2Cl_2 , 0°C ; (vi) 1 mol/L NaOH/dioxane, r.t.

图式 4 含双叠氮基 *D*-核糖酸的合成

Scheme 4 Synthesis of 3,5-diazido- β -*C*-*D*-ribosyl acetic acid

3-位的构型翻转, 得双叠氮基核糖衍生物 **10**, 化合物 **10** 经水解脱保护、Wittig-Michael 加成串联反应、酯水解得到含双叠氮基的 *D*-核糖酸化合物 **12**. 由化合物 **9** 合成化合物 **10** 的过程中, TiO_2 对温度较为敏感, 较高温时极易消除生成 $\text{C}=\text{C}$ (Eq. 1), 所以在三氟甲磺酰基化整个后处理过程, 均需在低温下进行, 所用溶剂需预冷至 0°C , 所得化合物 **9** 不易放置, 直接进行叠氮化反应. 为减少消除反应产物的生成, 提高产率, 对叠氮化反应温度进行了探讨, 将在低温下(0°C)混合好的反应液分别放入 0°C 、 20°C 、 30°C 、 40°C 、 50°C 、 60°C 的不同浴温中搅拌. 当反应温度为 0°C 时, 24 h 监测反应几乎不进行, 只有少量消除产物 **10a** 生成. 20°C 、 30°C 时, 反应至 24 h 后只有消除产物 **10a** 生成. 40°C 时, 化合物 **10** 及 **10a** 同时生成,

但以消除产物为主. 当反应温度为 50°C , 化合物 **10** 及 **10a** 同时生成, 5 h 原料反应完全, 且两种化合物的比例基本保持不变, 以产物 **10** 为主. 当反应温度高于 50°C 时其它副反应增多, 化合物 **10** 的产率下降, 故选择 50°C 作为反应温度合成化合物 **10**. 化合物 **10** 的脱缩丙酮保护基反应, 需酸性水解, 但其产物中的叠氮基与醛基在酸性条件下, 温度高时极易发生缩合生成内酰胺, 所以选择合适酸性条件室温反应, 以避免缩合反应的进行.



对含双叠氮基 *D*-核糖 **10** 的 Wittig-Michael 加成串联反应条件进行了探讨. 发现在乙腈中回流或微波促进反应, 均有较多副反应发生, 而在乙腈溶液中, 室温下搅拌 30 min, 反应即可顺利完成, 可能是双叠氮基的引入, 使链状糖 **10** 的 1-位醛基反应活性增强, 导致反应在室温下既极易进行.

2 结论

2,3-*O*-异丙叉基-*D*-核糖与膦叶立德进行 Wittig-Michael 串联反应, 然后不同碱处理, 利用 β 构型异构体比 α 异构体具有更高的热力学稳定性, 实现 α 异构体到 β 异构体的转化, 从而一锅法可高产率立体专一性地合成相应的 2,3-*O*-异丙叉基- β -*C*-*D*-核糖乙酸乙酯和 2,3-*O*-异丙叉基- β -*C*-*D*-核糖乙酸; 直接用 *D*-核糖为原料, 进行该反应, 同样可实现 α 异构体到 β 异构体的转化, 从而可由糖经一锅法一步反应直接高效、立体专一性地合成相应的 β -*C*-*D*-核糖乙酸乙酯和 β -*C*-*D*-核糖乙酸, 所得酯经 DIBAL-H 低温还原得相应的核糖基醛衍生物. 提供了一种 *C*-糖苷高效、简便的合成方法. 利用该反应为关键步骤, 以 *D*-木糖为原料, 经 1,2-羟基保护成缩丙酮, 3,5-位二羟基三氟甲磺酰基化、叠氮化, 1,2-羟基脱保护, 然后与膦叶立德 Wittig-Michael 串联反应、碱处理, 高产率、立体专一性地合成了含两个叠氮基的 β -*C*-*D*-核糖乙酸, 为双氨基糖酸类化合物的合成提供一种方法. 以其它单糖为原料, 对含不同官能团的 *C*-糖苷衍生物的合成正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AC-P600 型核磁共振仪(600 MHz), 四甲基硅烷(TMS)为内标; FTICR-MS (Ionspec 7.0T)型质谱仪,

ESI 离子源; Discover S-Class 微波化学合成系统(美国 CEM 公司)。

柱层析用硅胶(200~300 目)及 GF254 薄层层析硅胶为青岛海洋化工厂产品;所用试剂和溶剂均为国产或进口(Aldrich 和 TCI 等公司),分析纯或化学纯试剂,无水试剂均按常规方法处理。

3.2 2,3-*O*-异丙叉基- β -*C*-*D*-核糖乙酸乙酯(2)的合成

将 15 g (0.10 mol) *D*-核糖加入到 200 mL 丙酮及 7 mL 浓硫酸的混合液中,于室温下反应 3 h,碳酸钠中和,抽滤,浓缩,得化合物 2,3-*O*-异丙叉基-*D*-核糖粗品 20.10 g。

于 30 mL 微波管中加入 1.00 g (5.30 mmol)上述 2,3-*O*-异丙叉基-*D*-核糖粗品、1.95 g (5.80 mmol)三苯基膦烯乙酸乙酯($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$)、10 mL 乙腈,115 °C 封管反应 10 min. TLC 监测原料消失,浓缩,剩余粘稠物为化合物 1 粗品。

化合物 1 粗品中加入 20 mL 甲醇及 150 mg 甲醇钠,室温搅拌 0.5 h,然后用 Dowex- H^+ 离子交换树脂中和至中性,过滤。用甲醇浸洗树脂,合并滤液和洗涤液,浓缩,得到无色粘稠液体。柱色谱分离 [$V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:4\sim 1:1$] 得 1.25 g 化合物 2,产率为 91%。

3.3 2,3-*O*-异丙叉基- β -*C*-*D*-核糖乙酸(3)的合成

将 1.25 g 化合物 1 粗品加入 25 mL 1 mol/L NaOH 及 1,4-二氧六环混合液($V:V=1:1$),室温搅拌, TLC 监测原料消失后用 1N HCl 中和至 pH $\approx$ 4, 二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液浓缩,柱色谱分离 [$V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:1$] 得 981 mg 无色粘稠化合物 3,产率为 88%。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 2.57 (dd, $J=7.8, 15.6$ Hz, 1H, 2- CH_2), 2.66 (dd, $J=5.4, 15.6$ Hz, 1H, 2- CH_2), 3.60 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H, 5'- CH_2), 3.64 (dd, $J=4.2, 11.4$ Hz, 1H, 5'- CH_2), 3.96 (q, $J=4.2$ Hz, 1H, 1'-CH), 4.24~4.27 (m, 1H, 4'-CH), 4.51 (dd, $J=4.2, 6.6$ Hz, 1H, 2'-CH), 4.65 (dd, $J=3.6, 6.6$ Hz, 1H, 3'-CH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 25.4, 27.3, 38.2, 60.7 (5'-C), 62.1 (4'-C), 81.1 (1'-C), 81.9 (3'-C), 84.1 (2'-C), 114.9, 170.1 (1-C). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$ 232.0947, found 232.0949.

3.4 2,3-*O*-异丙叉基- β -*C*-*D*-核糖乙醛(4)的合成

将 424 mg (1.63 mmol) 化合物 2 溶于 5 mL 二氯甲烷,放入低温浴中,降温至 -78 °C,缓慢滴加 3.9 mL 1 mol/L DIBAL-H 甲苯溶液,滴加完后继续搅拌 3 h,加水淬灭反应,关闭低温浴槽的制冷,使自然升温至 0 °C,缓慢滴加 30 mL 1 mol/L 盐酸,然后用二氯萃取三次,用饱和碳酸氢钠水溶液洗三次,饱和食盐水洗一次,用硫

酸镁干燥,过滤,浓缩,柱色谱分离,得无色粘稠液体化合物 4 213 mg,产率 62%。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.87 (dd, $J=8.4, 14.4$ Hz, 1H, 2- CH_2), 3.60 (dd, $J=4.8, 12.0$ Hz, 1H, 2- CH_2), 3.73 (dd, $J=1.8, 12.6$ Hz, 1H, 5'- CH_2), 3.84 (d, $J=12.6$ Hz, 1H, 5'- CH_2), 4.31 (s, 1H, 2'-CH), 4.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 3'-CH), 4.71 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, 1'-CH), 4.74 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, 4'-CH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 26.1, 27.5, 41.2 (2'-C), 61.8 (5'-C), 62.1 (1'-C), 84.3 (3'-C), 84.9 (4'-C), 88.2 (2'-C), 115.9, 198.1 (1-C). HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ 216.0998, found 216.0995.

3.5 β -*C*-*D*-核糖乙酸(6)的合成

于微波管中加入 0.60 g (4.0 mmol) *D*-核糖、1.67 g (4.8 mmol) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ 、6 mL 乙腈,115 °C 封管反应时间 15 min. TLC 监测原料消失,浓缩,剩余粘稠物为化合物 5 粗品。

化合物 5 粗品中加入 20 mL 1 mol/L NaOH 及 1,4-二氧六环混合液($V:V=1:1$),室温搅拌, TLC 监测原料消失后用 1 mol/L HCl 中和至 pH $\approx$ 4, 氯仿萃取,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液浓缩,柱色谱分离 [$V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{甲醇}}=1:1$] 得 0.58 g 无色粘稠化合物 6,产率 75%。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 2.58 (d, $J=18.6$ Hz, 1H, 2- CH_2), 2.94 (dd, $J=6.0, 18.6$ Hz, 1H, 2- CH_2), 3.60 (dd, $J=4.8, 12.6$ Hz, 1H, 5'- CH_2), 3.75~3.77 (m, 1H, 1'-CH), 3.81 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, 5'- CH_2), 4.11~4.12 (m, 1H, 4'-CH), 3.19 (dd, $J=4.2, 8.4$ Hz, 1H, 2'-CH), 4.81 (t, $J=4.2$ Hz, 0.5H, 3'-CH), 4.96 (t, $J=4.2$ Hz, 0.5H, 3'-CH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 14.5, 37.9, 61.5 (2-C), 64.6 (5'-C), 73.0 (3'-C), 75.7 (1'-C), 77.6 (2'-C), 85.4 (4'-C), 149.1 (1-C). HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_6$ 192.0634, found 192.0637.

3.6 β -*C*-*D*-核糖乙酸乙酯(7)的合成

于微波管中加入 0.60 g (4.0 mmol) *D*-核糖、1.67 g (4.8 mmol) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$ 、6 mL 乙腈,115 °C 封管反应时间 15 min. TLC 监测原料消失,浓缩,剩余粘稠物为化合物 5 粗品。化合物 5 粗品中加入 16 mL 甲醇及 0.12 g 甲醇钠,室温搅拌 0.5 h,然后用 Dowex- H^+ 离子交换树脂中和至中性,过滤,用甲醇浸洗树脂,合并滤液和洗涤液,浓缩,得到无色粘稠液体,经柱色谱分离 [$V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{甲醇}}=10:1$] 得 0.79 g 化合物 7,产率为 89%。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.58 (d, $J=18.0$ Hz, 0.5H, 2- CH_2), 2.90 (dd, $J=6.6, 18.6$ Hz, 0.5H, 2- CH_2), 3.57~3.60 (m, 1H, 4'-CH), 3.61~3.64 (m, 1H, 1'-CH), 3.77 (dd, $J=2.4, 10.8$ Hz, 1H, 2- CH_2), 3.81 (dd, $J=2.4, 12.6$ Hz, 1H, 5'- CH_2), 4.19 (q,

$J=7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 4.46 (dd, $J=1.2$, 4.8 Hz, 1H, 5'-CH₂), 4.82 (t, $J=4.8$ Hz, 0.5H, 2'-CH), 4.96 (t, $J=4.8$ Hz, 0.5H, 3'-CH); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (CH₃), 36.0 (2-C), 61.5 (OCH₂), 62.3 (5'-C), 77.5 (3'-C), 79.4 (1'-C), 81.6 (2'-C), 86.9 (4'-C), 173.6 (1-C). HRMS calcd for C₉H₁₆O₆ 220.0947, found 220.0950.

3.7 β -C-D-核糖乙醛(8)的合成

100 mL 圆底烧瓶内加入 440 mg (2.0 mmol) 化合物 7, 加入 10 mL 四氢呋喃和 5 mL 二氯甲烷混合溶剂溶解, -78 °C 下缓慢滴加含 5 mL 二氯甲烷和 0.9 mL (4.8 mmol) 1M DIBAL-H 的甲苯溶液的混合溶液, 反应 2 h, TCL 监测反应完全, 滴加水淬灭反应, 自然升温至 0 °C, 缓慢滴加 40 mL 1N 盐酸, 然后用二氯萃取三次, 饱和食盐水洗一次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 柱色谱分离 [$V_{\text{二氯甲烷}} : V_{\text{甲醇}} = 5 : 1$] 得 130 mg 无色粘稠液体化合物 8, 产率 35%. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.53~3.62 (m, 2H, 2-CH₂), 4.02~4.07 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.49~4.52 (m, 1H, H-4'), 4.87 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, H-2'), 5.11 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.67 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, H-3'); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 45.1 (2-C), 62.1 (5'-C), 78.1 (3'-C), 80.2 (2'-C), 81.3 (1'-C), 86.6 (4'-C), 183.9 (1-C). HRMS calcd for C₇H₁₂O₅ 176.0685, found 176.0688.

3.8 化合物 9 的合成

化合物 9 的合成参照化合物 1 的合成.

3.9 1,2-O-异丙叉基-3,5-二脱氧-3,5-二叠氮基-D-核糖(10)的合成

取化合物 9 粗品 10 g 放置于 500 mL 圆底烧瓶中, 加入吡啶 24.2 mL (0.30 mol)、二氯甲烷 200 mL、三氟甲磺酐酐(Tf₂O) 34.4 mL (0.2 mol), 于 -40 °C 反应 2 h, 反应结束后加入冰水淬灭, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(3×100 mL), 合并有机相, 水洗(50 mL×10), 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 浓缩. 剩余物溶于 200 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中, 加入叠氮钠(NaN₃) 13.00 g (0.20 mol), 放入 50 °C 浴温中反应 5 h, 反应结束后加水淬灭, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 水洗(50 mL×3), 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩. 经柱色谱分离 [$V_{\text{乙酸乙酯}} : V_{\text{石油醚}} = 1 : 80 \sim 1 : 50$], 得到 2.76 g 淡黄色固体, 总产率(由木糖至化合物 10)为 23%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 3.35 (dd, $J=3.6$, 13.8 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.48 (dd, $J=4.2$, 9.6 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.73 (dd, $J=3.0$, 13.2 Hz, 1H, 3-CH), 4.18~4.21 (m, 1H, 4-CH), 4.76 (t, $J=4.2$ Hz, 1H, 2-CH), 5.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 1-CH); ¹³C

NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 25.2, 25.3, 50.5 (5-C), 60.7 (3-C), 76.8 (4-C), 80.2 (2-C), 104.4 (1-C), 112.9. HRMS calcd for C₈H₁₂N₆O₃ 240.0971, found 240.0975.

3.10 3,5-二脱氧-3,5-二叠氮基-D-核糖(11)的合成

将 2.76 g 化合物 10 溶于 50 mL 1 mol/L HCl 及二氧六环的混合液中($V : V = 1 : 1$), 40 °C 反应 4 h, 反应结束后用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩. 柱色谱分离 [$V_{\text{乙酸乙酯}} : V_{\text{石油醚}} = 1 : 4 \sim 1 : 2$] 得 2.07 g 无色粘稠状液体 11, 产率为 90%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 3.36 (dd, $J=4.2$, 13.8 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.43 (dd, $J=4.8$, 13.2 Hz, 1H, 5-CH₂), 3.62 (dd, $J=3.0$, 13.2 Hz, 1H, 3-CH), 3.87 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 2-CH), 4.23 (q, $J=3.6$ Hz, 1H, 4-CH), 5.44 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, 1-CH); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 53.3 (5-C), 62.4 (3-C), 76.4 (4-C), 78.9 (2-C), 102.1 (1-C). HRMS calcd for C₅H₆N₆O₃ 200.0658, found 200.0661.

3.11 3,5-二脱氧-3,5-二叠氮基- β -C-D-核糖(12)的合成

将 2.07 g (0.01 mol) 化合物 11 溶于 20 mL 乙腈中, 搅拌下滴加三苯基膦烯乙酸乙酯 3.96 g (0.011 mol) 的乙腈溶液, 于室温下反应 30 min, 反应结束后蒸除溶剂, 将残留物溶于 50 mL 1 mol/L NaOH 及二氧六环的混合溶液中($V : V = 1 : 1$), 室温反应 30 min, 反应结束后用二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩. 柱色谱分离 [$V_{\text{乙酸乙酯}} : V_{\text{石油醚}} = 1 : 2 \sim 1 : 1$] 得 1.25 g 无色粘稠状液体 12, 总产率为 48%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 2.76 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, 5'-CH₂), 3.33 (dd, $J=3.6$, 13.2 Hz, 1H, 2-CH₂), 3.63 (dd, $J=3.6$, 13.2 Hz, 1H, 2-CH₂), 3.95 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 3'-CH), 4.06~4.09 (m, 1H, 2'-CH), 4.15~4.21 (m, 2H, 4'-CH, 1'-CH); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 48.4 (2-C), 59.7 (5'-C), 68.5 (3'-C), 73.3 (4'-C), 91.0 (2'-C), 113.9 (1'-C), 173.2 (1-C). HRMS calcd for C₇H₁₀N₆O₄ 242.0764, found 242.0761.

辅助材料(Supporting Information) 所合成化合物的 ¹H NMR、¹³C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Varki, A.; Cummings, R.; Esko, J.; Freeze, H.; Hart, G.; Marth, J. *Essentials of Glycobiology*, Lajolla, California, **2002**, p. 57.
(b) *Science*, **2001**, 291(5512), the all articles.
(c) *Nature*, **2007**, 446(7139), the all articles.
- [2] (a) Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Them, J. *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, 2nd ed., Springer, Berlin, **2008**.
(b) Wong, C. H. *Carbohydrate-based Drug Discovery*, WILEY-VCH, Weinheim, **2003**.
- [3] (a) Zou, W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5(14), 1297.

- (b) Wang, J.; Kovác, P.; Sinäy, P.; Glaudemans, P. J. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 191.
- [4] (a) Lalithaa, K.; Muthusamy, K.; Siva Prasada, Y.; Vemulab, P. K.; Nagarajana, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 158.
(b) Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2301.
(c) Hocek, M.; Pavel, K.; Stambaský, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729.
(d) Moos, E. v.; Ben, R. N. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*(14), 1351.
- [5] (a) Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545.
(b) Liu, L.; McKee, M.; Postema, M. H. D. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1133.
- [6] von Itzstein, M.; Taylor, N. R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 616.
- [7] Ma, D. L.; Li, X. L.; Hao, L.; Zhang, P. Z.; Chen, h.; Zhao, Y. *Chem. J. Chin. Univ.* **2014**, *355*, 959 (in Chinese).
(马东来, 李小六, 郝乐, 张平竹, 陈华, 赵影, 高等学校化学学报, **2014**, *355*, 959.)

(Li, L.; Lu, Z.)