

Mitsunobu 反应简便合成呋喃糖基苯并咪唑 C-核苷

闫连海 侯宇恒 李小六* 陈 华*

(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 以不保护的五、六元单糖与邻苯二胺反应, 得到中间体多羟基链苯并咪唑。进一步, 利用 Mitsunobu 反应, 分子内脱水合成了构型翻转和构型保持的呋喃糖基苯并咪唑 C-核苷。Mitsunobu 反应良好的区域选择性, 为呋喃糖基苯并咪唑 C-核苷的合成提供一个有效方法。

关键词 C-核苷; 呋喃糖基苯并咪唑; Mitsunobu 反应; 区域选择性

Concise Synthesis of Furanosyl Benzimidazole C-Nucleosides by Mitsunobu Reaction

Yan, Lianhai Hou, Yuheng Li, Xiaoliu* Chen, Hua*

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

Abstract Tetri/pentitolyl benzimidazoles were prepared by using the unprotected monosaccharides and *o*-phenylenediamine as the starting materials. Intramolecular dehydration of the oligotolyl benzimidazoles afforded two furanosyl benzimidazole C-nucleosides (α/β isomers) through Mitsunobu reaction. One isomer was the configuration-retention product, the other was the configuration-inversion one. The regioselectivity of Mitsunobu reaction is good, which provides an effective protocol for the synthesis of furanosyl benzimidazole C-nucleosides.

Keywords C-nucleoside; furanosyl benzimidazole; Mitsunobu reaction; regioselectivity

作为重要的类核苷衍生物, C-核苷因其在结构上与核苷十分相似, 而受到人们广泛的关注^[1]。C-核苷是指核苷碱基的氮原子被碳原子取代的衍生物, 由于 C—C 键代替了原来的 C—N 键, 在对抗酸及酶水解方面, 表现出较天然核苷更高的稳定性^[2]。因此, 作为核苷的生物电子等排类似物, C-核苷也常表现出抗菌、抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等作用^[3,4]。获取结构各异的 C-核苷, 以发现具有良好药理活性的化合物, 是核苷、糖药物化学研究的热点之一^[5,6]。

苯并咪唑是一类具有重要生物学功能的药效团, 含有此类结构的衍生物表现出广泛的生理活性, 如抗菌、抗病毒、抗肿瘤和糖苷酶抑制剂等作用^[7~9]。因自然界维生素 B12 的结构中, 含有呋喃核糖基苯并咪唑结构片段[5,6-二甲基-1-(α -D-呋喃核糖基)苯并咪唑], 以苯并咪唑为碱基的呋喃糖 C-核苷的合成研究一直备受关注^[10~12]。

文献报道^[13], 此类呋喃核糖基苯并咪唑 C-核苷的合成主要分两步(图 1): 第一步是合成四羟基链苯并咪唑(tetritolyl benzimidazole), 即含糖基直链的苯并咪唑; 第二步是分子内脱水合成呋喃糖基苯并咪唑 C-核苷。其中, 第一步糖与邻苯二胺的咪唑关环反应研究较多, 合成条件可以是糖酸的间接关环, 也可以是糖醛的直接关环。前者反应条件较为剧烈, 而后者条件温和, 且产率高。第二步分子内脱水, 反应常在酸性高温条件下进行, 生成构型专一的 β -C-核苷。如果需要合成其非对映异构体 α -C-核苷, 则需要换用与核糖 2-位差向异构的阿拉伯糖为起始原料, 重头开始合成。而同时获得两种不同构型的 C-核苷, 对于该类糖苷的构型分析及生物活性研究都具有重要的意义。

Mitsunobu 反应^[14]通常是在三苯基膦(Ph_3P)和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)的

* Corresponding authors. E-mail: lixl@hbu.cn; hua-todd@163.com

Received June 15, 2015; revised August 21, 2018; published online September 5, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21372060, 21772031).

国家自然科学基金(Nos. 21372060, 21772031)资助项目。

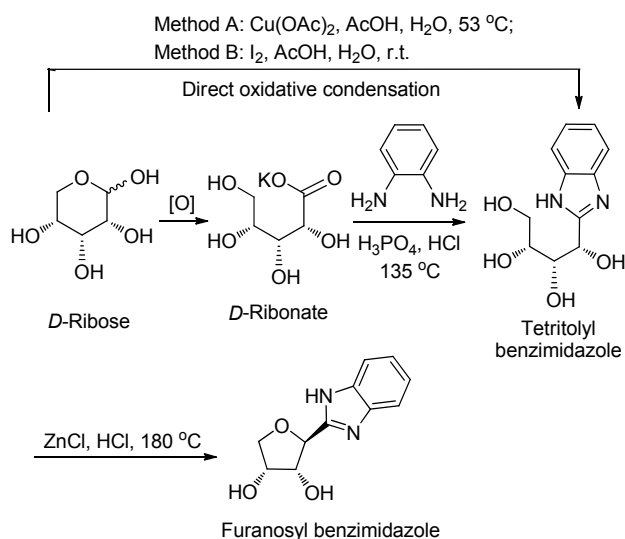


图1 呋喃核糖基苯并咪唑的合成方法

Figure 1 Known methods for preparing furanosyl benzimidazole

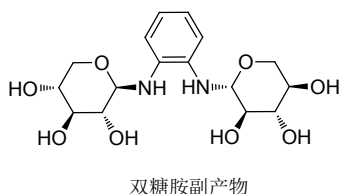
共同作用下,在醇羟基和酸性化合物($pK_a < 11$)之间脱去一分子水,用以构建形成新的 C—O、C—N、C—S 及 C—C 等键. 因其良好的反应效果和立体选择性,广泛用于天然产物及复杂化合物的全合成. 手性醇参与的 Mitsunobu 反应,其产物构型翻转. 此外, Mitsunobu 反应也表现出很好的区域选择性^[15],即底物含有多个活性位点且在酸性或位阻方面存在差异时,反应往往选择性地优先发生在某一个基团上. 而该方面研究,可能由于反应不确定因素较多,鲜有报道.

我们以不保护的五、六元单糖与邻苯二胺反应,得到中间体多羟基链苯并咪唑,进而通过 Mitsunobu 反应,获得了呋喃糖基苯并咪唑 C-核苷, Mitsunobu 反应区域选择性良好.

1 结果与讨论

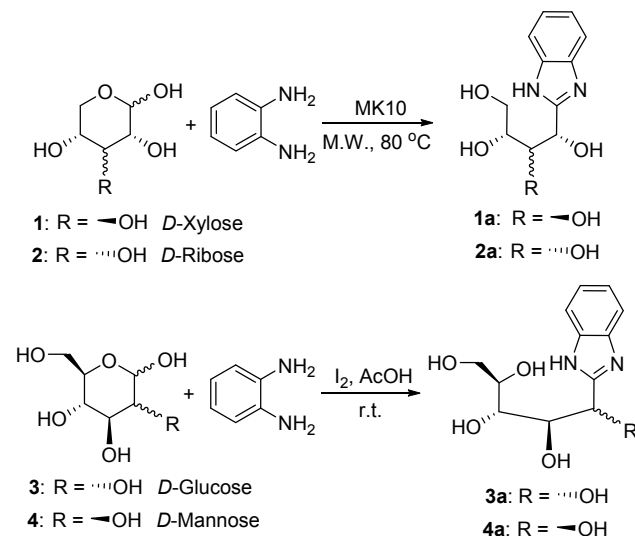
1.1 多羟基链苯并咪唑的合成

按照图1中的方法 B (Method B)^[13],以 D-木糖与邻苯二胺为原料,室温条件碘-醋酸体系催化下,可以顺利得到相应的四羟基链苯并咪唑 **1a** (Scheme 1),但收率只有 25% 左右,同时伴有双糖胺副产物^[16]的生成.



因产率低,且反应时间较长(8 h),我们利用微波促

进的方法尝试了改进. 参照文献合成苯并咪唑三环化合物的方法^[17]:以草酸、蒙脱土 K10 (MK10)或酸性氧化铝等酸为催化剂,温度 80 °C,微波辐射反应 12 min. 在 MK10 为催化剂的反应中(Scheme 1),分离得到了目标的四羟基链苯并咪唑 **1a** 和双糖胺副产物. 通过对 MK10 用量、木糖与邻苯二胺原料投料比、反应温度(70~90 °C)及反应时间(8~14 min)等条件的简单优化,最终确定在 0.2 equiv. 的 MK10 催化下,木糖与邻苯二胺为 1:2,温度 80 °C,微波辐射反应 12 min,可以 34% 的收率得到化合物 **1a**.



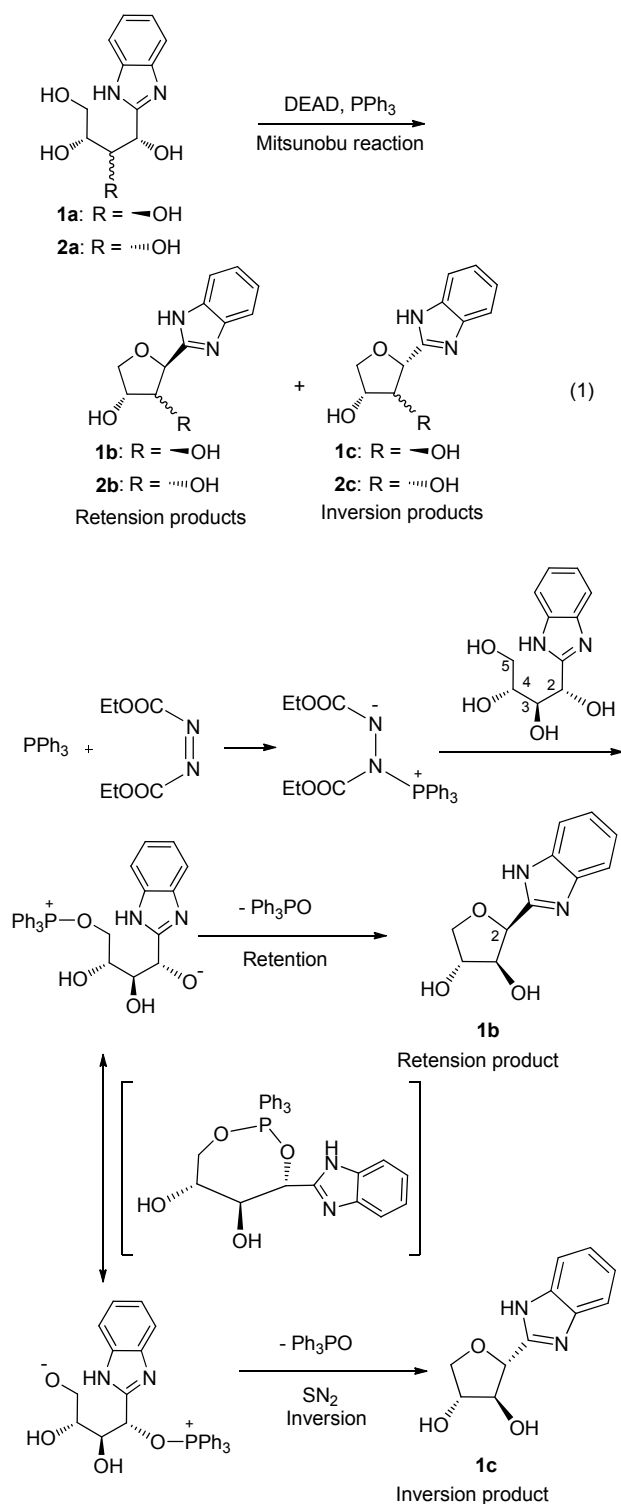
图式1 四羟基链苯并咪唑的合成

Scheme 1 Synthesis of the tetrityl benzimidazoles

相同条件下, D-核糖与邻苯二胺反应,以 33% 的收率得到化合物 **2a** (Scheme 1). 而以 D-葡萄糖和 D-甘露糖为原料,制备其相应五羟基链苯并咪唑 **3a** 和 **4a** 的合成,仍采用室温条件碘-醋酸体系催化^[13],分离收率分别为 40% 和 20% (Scheme 1).

1.2 呋喃糖基苯并咪唑的合成

以 D-木糖衍生的四羟基链苯并咪唑(**1a**)为原料,在三苯基膦(Ph_3P)和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)的 Mitsunobu 反应条件下,顺利得到其相应的呋喃糖基苯并咪唑 C-糖苷 **1b** 和 **1c** (Eq. 1),总产率为 45%,原料 **1a** 反应不完全(可回收). 产物 **1b**(构型保持)为主产物, **1b** 与 **1c**(构型翻转)的分离产率比为 4.5:1. 虽然 **1a** 存在多个羟基,但毗邻糖醛基的 2-OH 更易消除离去,所以反应呈现良好的区域选择性. 较为意外的是,反应以构型保持的 **1b** 为主,其可能的反应机理推测如 Scheme 2^[15]. 首先是 2-OH 上形成氧负离子,它可以进攻 5-C,得到构型保持的产物 **1b**;也可以与三苯氧磷正电结合,形成中间体,进而负电荷转移至 5-OH 上,再发生 S_N2 亲核取代产生构型翻转的产物 **1c**.



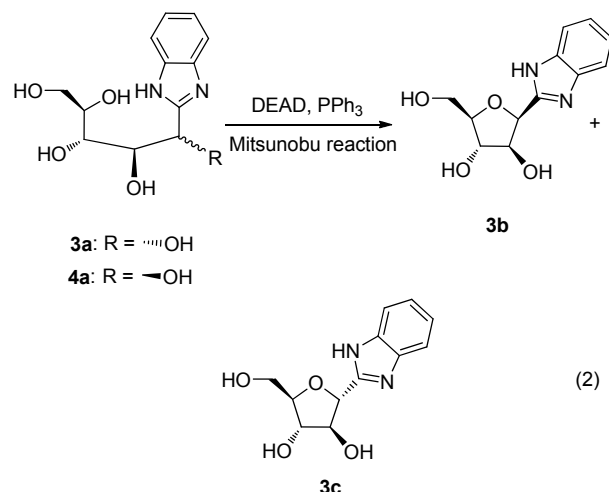
图式 2 C-核苷 1b 和 1c 的反应机理

Scheme 2 Possible mechanism for the synthesis of C-nucleosides 1b and 1c

换用 *D*-核糖衍生的四羟基链苯并咪唑 2a 为原料, 相同的 Mitsunobu 反应条件下, 以 43% 的总产率得到其相应的呋喃糖基苯并咪唑 C-糖苷 2b 和 2c (Eq. 1), 构型保持的产物 2b 为主要产物。

随后, 分别以 *D*-葡萄糖或 *D*-甘露糖衍生的五羟基

链苯并咪唑 3a 或 4a 为原料 (Eq. 2), 在上述的 Mitsunobu 反应条件下, 两个反应情况一致, 均产生四个产物。这间接佐证了 Mitsunobu 反应位点均在 2 位, 进而可以消除这两个糖(2-差向异构体)关环产物的差别, 得到相同的产物。理论上, 该反应可以关成五元和六元两种碳核苷^[18], 各自为一对非对映异构体。实验中, 我们只分离得到了含呋喃糖基的 3b 和 3c 的纯净化合物(分离产率近似 1:1)。



1.3 结构确证

化合物 1a~4a 的结构通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR 谱和质谱确定。经与文献对照, 以及获得的 2a 的单晶衍射^[19]分析(图 3), 确定其多羟基链状苯并咪唑结构。值得注意的是, 所有化合物的碳谱(苯环)低场处只显示两个碳信号, 这应该是苯并咪唑分子内的化学交换所造成的碳信号缺失^[20,21]。

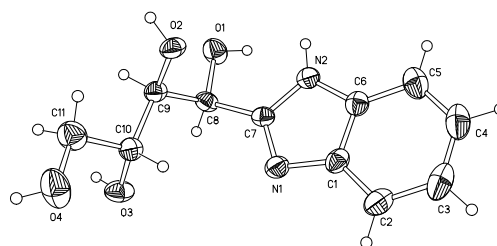


图 3 化合物 2a 的单晶衍射结构

Figure 3 X-ray crystallographic structure of 2a

双糖胺副产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱均显示一半的信号峰, 而其分子量测得为 395.3 ($M+\text{Na}^+$), 表明其结构为对称的二糖结构。

经与文献比对^[22], 相同的 NMR 谱学特征确定了呋喃核糖基苯并咪唑 2b 和 2c 的结构及构型。2b 中 2-H 化学位移在 δ 4.96, 而 2c 中的 2-H 在 δ 5.18^[22], 前者相对向高场漂移, 是因为 3-OH 与 2-H 在同侧所产生的屏蔽造成的。这与文献论述一致, 即 3-OH 与苯并咪唑处于

反式, 2-H 的化学位移更小; 而处于顺式时, 其值大. 同理, 呋喃木糖基苯并咪唑 **1c** 中, 2-H 化学位移在 δ 4.86, 而 **1b** 中的 2-H 在 δ 5.14, 因此可以确定 **1b** 中 3-OH 与苯并咪唑处于顺式, 而在 **1c** 中处于反式.

而对于呋喃葡萄糖(或甘露)糖基苯并咪唑 **3b** 和 **3c**, 其 2-H 化学位移的区别不能作为其构型的判断依据(结果往往相反)^[23], 利用圆二色谱(CD)可以较好地解决此问题. 研究表明^[12], 苯并咪唑碳糖苷非对映异构体在 CD 谱中呈镜像对称, 且苯并咪唑处于 β 位时, 277 nm 处显示正的 cotton 效应. 根据图 4 所显示的 **3b** 和 **3c** 的 CD 谱, 推断 **3b** 的苯并咪唑处于 β 位, 而 **3c** 的苯并咪唑处于 α 位.

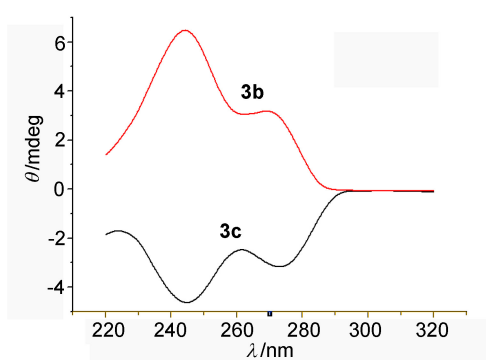


图 4 化合物 **3b** 和 **3c** 的圆二色谱
Figure 4 CD spectra of **3b** and **3c**

2 结论

本文以不保护的五、六元单糖为原料, 通过苯并咪唑关环及 Mitsunobu 两步反应, 合成了呋喃糖基苯并咪唑 C-核苷. 实验操作简便, 无需羟基保护, 且 Mitsunobu 反应区域选择性良好, 并同时获得反应位点构型翻转和构型保持的两个非对映异构体产物, 为呋喃糖基苯并咪唑 C-核苷的合成提供一个有效方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 SGW[®] X-4 显微熔点仪(温度计未校正)测定; 核磁共振谱用 BRUKER AC-P600 (600 MHz)型核磁共振仪测定, TMS 为内标; 质谱(ESI)用 Agilent G6300 离子阱液相质谱联用仪; 高分辨质谱(ESI)用 FTICR-MS (Ionspec 7.0T)型质谱仪测定; 旋光仪为 SGW-1 型自动旋光仪, 上海精密科学仪器有限公司; 圆二色谱仪为 F-38640 Claix, France; 单晶衍射仪为 BRUKER Axsmart apexII Mo 靶单晶衍射仪; 层析用硅胶(200~300 目)为青岛海洋化工厂产品. 本文所用其他试剂均为分析纯, 无水试剂均按常规方法处理, 水为二次蒸馏水.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **1a** 和 **1b** 的合成

D-木糖 150 mg (1 mmol), 邻苯二胺 216 mg (2 mmol)和蒙脱土 K10 56 mg (0.2 mmol)加入玻璃研钵中研磨至粉末状, 倒入 10 mL 微波管中, 80 °C 条件下, 微波封管辐射 12 min. 反应结束后, 加入 5 mL 甲醇溶解, 过滤除去不溶固体. 硅胶柱层析分离[*V*(乙酸乙酯): *V*(甲醇): *V*(水)=40:2:1], 得化合物 **1a** 和双糖胺副产物.

按相同的方法, 以 *D*-核糖为原料, 得到了相应的产物 **2a**.

(1*S*,2*R*,3*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)丁烷-1,2,3,4-四醇(**1a**)^[11,24]: 白色固体, 产率 34%. m.p. 138~139 °C (lit.^[24] 140~141); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.51 (s, 2H, ArH), 7.14 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 4.96 (d, *J*=5.4 Hz, 1H, CH), 3.89 (s, 1H, CH), 3.52~3.40 (m, 7H, OH, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 156.2, 121.1, 72.9, 71.6, 69.0, 62.5; MS (ESI) *m/z*: 261.3 ([*M*+Na]⁺).

(3*R*,3'*R*,4*S*,4'*S*,5*R*,5'*R*)-2,2'-(1,2-苯二胺基)双(四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇)(双糖胺副产物)^[16]: 白色固体, 产率 5%. m.p. 194.3~195.3 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.62 (d, *J*=5.4 Hz, 4H, ArH), 5.20 (d, *J*=9.6 Hz, 2H, CH), 5.03~4.94 (m, 6H, OH), 4.23 (s, 2H, NH), 3.67 (dd, *J*=10.2, 4.8 Hz, 2H, CH), 3.22~3.17 (m, 6H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 134.9, 118.8, 113.1, 86.4, 77.0, 73.1, 69.9, 66.4; MS (ESI) *m/z*: 395.3 ([*M*+Na]⁺).

(1*S*,2*S*,3*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)丁烷-1,2,3,4-四醇(**2a**)^[11,22]: 白色固体, 产率 32.5%. m.p. 97.8~98.4 °C (lit.^[12] 190 °C); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.55 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 7.20 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 5.15 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, CH), 4.02 (dd, *J*=7.2, 4.8 Hz, 1H, CH), 3.78 (dd, *J*=11.4, 3.6 Hz, 1H, CH), 3.65 (dd, *J*=11.4, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 3.62~3.58 (m, 1H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 156.7, 123.3, 75.9, 73.5, 71.0, 64.7; MS (ESI) *m/z*: 261.4 ([*M*+Na]⁺).

3.2.2 化合物 **3a** 和 **4a** 的合成

D-无水葡萄糖 1.8 g (10 mmol)和邻苯二胺 1.2 g (11 mmol)于 250 mL 烧瓶中, 加入 10 mL 冰醋酸、70 mL 蒸馏水和 20 mL 甲醇的混合溶剂, 加入 254 mg 碘(0.1 mmol), 氮气保护下室温搅拌. 反应过程中有固体析出, 反应 24 h 结束. 减压抽滤反应液, 得到红棕色固体. 少量甲醇多次洗涤后, 可得到白色固体 **3a**.

按相同的方法, 以 *D*-甘露糖为原料, 得到了相应

的产物 **4a**。

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)戊烷-1,2,3,4,5-五醇(**3a**)^[11,13]: 白色固体, 产率 40%。m.p. 194.3~195.3 °C (lit.^[25] 215 °C); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.54 (s, 2H), 7.23~7.20 (m, 2H), 5.09 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=6.6, 1.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.73~3.70 (m, 1H), 3.59 (dd, *J*=11.4, 6.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 155.8, 121.3, 71.9, 71.4, 70.9, 69.9, 63.4; MS (ESI) *m/z*: 268.9 ([*M*+*H*]⁺).

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-1-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)戊烷-1,2,3,4,5-五醇(**4a**)^[11,13]: 白色固体, 产率 20%。m.p. 201.2~203.1 °C (lit.^[25] 227 °C); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.56 (q, *J*=3.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J*=3.0 Hz, 2H), 5.04 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.88 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J*=11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.76~3.73 (m, 1H), 3.68 (dd, *J*=10.8, 5.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 157.2, 121.3, 71.5, 71.1, 69.8, 68.2, 63.8, 48.6; MS(ESI) *m/z*: 269.4 ([*M*+*H*]⁺).

3.2.3 化合物 **1b**~**3b** 和 **1c**~**3c** 的合成

于 100 mL 茄形烧瓶中加入 **1a** 238 mg (1 mmol), 溶于 5 mL 无水四氢呋喃(THF)中, 加入 524 mg 三苯基膦(PPh₃, 2 mmol), 氮气保护下冰浴搅拌。反应液充分冷却后, 滴加 348 mg 偶氮二甲酸乙二酯(DEAD, 2 mmol)。撤掉冰浴, 升温至 45 °C。30 h 后, 原料反应不完全, 薄层色谱(TLC)监测反应没有变化, 结束反应。减压蒸去溶剂, 硅胶柱层析分离[V(乙酸乙酯): V(甲醇): V(水)=40:2:1], 得化合物 **1b** 和 **1c**。

按相同的方法, 分别以 **2a** 和 **3a** 为原料, 得到了相应的产物 **2b**、**2c**、**3b** 和 **3c**。

(2*S*,3*S*,4*R*)-2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)四氢呋喃-3,4-二醇(**1b**)^[11,24]: 白色固体, 产率 36%。m.p. 155.9~156.2 °C (lit.^[26] 221 °C), [α]_D²⁵ -359.2 (*c* 0.03, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.49 (dd, *J*=6.0, 3.6 Hz, 2H, ArH), 7.12 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 5.36 (1H, brs, NH), 5.14 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, CH), 4.25 (dd, *J*=9.0, 3.6 Hz, 1H, CH), 4.19~4.13 (m, 2H, CH₂), 3.73 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 152.4, 121.1, 78.2, 77.8, 76.5, 73.9; MS (ESI) *m/z*: 222.3 ([*M*+*H*]⁺).

(2*R*,3*S*,4*R*)-2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)四氢呋喃-3,4-二醇(**1c**)^[11,24]: 白色固体, 产率 8%。m.p. 147.2~148.1 °C, [α]_D²⁵ -16.7 (*c* 0.03, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.49 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 7.12 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 4.86 (1H, d, *J*=3.0

Hz, CH), 4.33 (s, 1H, CH), 4.07~4.04 (m, 2H, CH₂), 3.91 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, CH); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 123.4, 115.9, 83.7, 83.4, 78.7, 75.8; MS (ESI) *m/z*: 222.1 ([*M*+*H*]⁺).

(2*S*,3*R*,4*R*)-2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)四氢呋喃-3,4-二醇(**2b**)^[11,22]: 油状, 产率 34%。[α]_D²⁵ -56.0 (*c* 0.05, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.55 (m, 2H, ArH), 7.23 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 4.96 (d, *J*=6.6 Hz, 1H, CH), 4.31~4.38 (3H, m, 2CH, CH₂), 3.93 (dd, *J*=9.0, 3.0 Hz, 1H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 156.1, 124.5, 80.6, 80.0, 75.3, 73.4; MS (ESI) *m/z*: 222.1 ([*M*+*H*]⁺).

(2*R*,3*R*,4*R*)-2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)四氢呋喃-3,4-二醇(**2c**)^[11,22]: 白色固体, 产率 9%。m.p. 76.6~77.1 °C (lit.^[22] 82 °C), [α]_D²⁵ -134.3 (*c* 0.01, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.54 (m, 2H, ArH), 7.21 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 5.18 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, CH), 4.49 (dd, *J*=11.4, 6.6 Hz, 1H, CH), 4.31 (t, *J*=4.8 Hz, 1H, CH₂), 4.09 (dd, *J*=9.0, 6.6 Hz, 1H, CH), 3.99 (dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 154.7, 124.2, 80.5, 75.2, 74.0, 74.0; MS (ESI) *m/z*: 222.1 ([*M*+*H*]⁺).

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(**3b**)^[11,18]: 白色固体, 产率 16%。m.p. 98.2~99.1 °C (lit.^[1] °C), [α]_D²⁵ +14.6 (*c* 0.03, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.57 (brs, 2H, ArH), 7.24 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 5.17 (1H, s, CH), 4.14 (t, *J*=5.4 Hz, 1H, CH), 4.08 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, CH), 4.00 (d, *J*=2.8 Hz, 1H, CH), 3.78 (qd, *J*=11.4, 2H, 3.0 Hz, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 152.3, 123.7, 80.2, 75.9, 61.8, 59.1, 58.2; MS (ESI) *m/z*: 251.2 ([*M*+*H*]⁺).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(**3c**)^[11,18]: 油状, 产率 20%。[α]_D²⁵ -113.0 (*c* 0.04, MeOH); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.56 (brs, 2H, ArH), 7.23 (dd, *J*=6.0, 3.0 Hz, 2H, ArH), 5.37 (s, 1H, CH), 4.39 (t, *J*=4.2 Hz, 1H, CH), 4.13 (d, 1H, *J*=1.8 Hz, CH), 3.97 (d, *J*=3.0 Hz, 1H, CH); 3.78 (qd, *J*=12.0, 4.2 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 152.9, 123.6, 81.1, 75.9, 64.3, 63.2, 59.7; MS (ESI) *m/z*: 251.4 ([*M*+*H*]⁺).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1a**~**4a**、**1b**~**3b** 和 **1c**~**3c** 以及双糖胺副产物的核磁共振氢谱和碳谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References and note

- [1] Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281.
- [2] Stambasky, J.; Hocek, M.; Kocovsky, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729.
- [3] Bokor, E.; Kun, S.; Goyard, D.; Toth, M.; Praly, J.-P.; Vidal, S.; Somsak, L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687.
- [4] Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 158.
- [5] Kitamura, K.; Ando, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495.
- [6] Zhang, Y. Z.; Chen, G. Y.; Chen, G. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 321 (in Chinese).
(张云志, 陈冠宇, 陈国荣, 有机化学, **2008**, *28*, 321.)
- [7] Akhtar, W.; Faraz Khan, M.; Verma, G.; Shaquiquzzaman, M.; Rizvib, M. A.; Hassan Mehdi, S.; Akhter, M.; Mumtaz Alam, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 705.
- [8] Bansal, Y.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 6208.
- [9] Cheng, Z.; Zhang, Q. F.; Xu, X. L.; Li, X. N. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1189 (in Chinese).
(程正, 张群峰, 许孝良, 李小年, 有机化学, **2015**, *35*, 1189.)
- [10] Zhang, S.; Niu, Y. H.; Ye, X. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3608.
- [11] Townsend, L. B.; Revankar, G. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 389.
- [12] Sallam, M. A. E.; Abdel Hamid, O. G.; Gossen, V.; Raabe, G.; Aboulel, S. *Carbohydr. Res.* **2012**, *361*, 78.
- [13] Lin, C.; Lai, P.-T.; Liao, S. K.-S.; Hung, W.-T.; Yang, W.-B.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3848.
- [14] Qu, N.; Guo, J.; He, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2880 (in Chinese).
(威娜, 郭健, 贺耘, 有机化学, **2016**, *36*, 2880.)
- [15] Wang, X. L.; Yang, F.; Xue, Z. Y.; Wang, X. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 29 (in Chinese).
(王小龙, 杨芳, 薛自燕, 王晓强, 有机化学, **2015**, *35*, 29.)
- [16] Metlitskikh, S. V.; Koroteev, M. P.; Nifant'ev, E. E. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 1272.
- [17] Yadav, L. D. S.; Awasthi, C. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 318.
- [18] Sallam, M. A. E. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1982**, 557.
- [19] CCDC-1849507 for **2a** contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [20] Zhang, W.; Li, M.; Ouyang, J.; Lin, W. H.; Deng, Z. W. *J. Beijing Normal Univ. (Nat. Sci.)* **2006**, *42*, 166 (in Chinese).
(张巍, 李敏, 欧阳捷, 林文瀚, 邓志威, 北京师范大学学报(自然科学版), **2006**, *42*, 166.)
- [21] Hua, D. Y.; Yi, D. N.; Liu, J. N. *Acta Pharm. Sin.* **2003**, *38*, 946 (in Chinese).
(华丹宇, 易大年, 刘基宁, 药学报, **2003**, *38*, 946.)
- [22] Sallam, M. A. E.; Ibrahim, E. I.; El-Eter, K. A. A.; Cassady, J. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, *298*, 93.
- [23] Sallam, M. A. E.; El-Shemany, H. A. *Carbohydr. Res.* **1994**, *261*, 327.
- [24] Moore, S.; Link, K. P. *J. Org. Chem.* **1940**, *5*, 637.
- [25] Moore, S.; Link, K. P. *J. Biol. Chem.* **1940**, *133*, 293.
- [26] Huebner, C. F.; Lohmap, R.; Dimiler, R. J.; Moore, S.; Link, K. P. *J. Biol. Chem.* **1943**, *150*, 503.

(Zhao, X.)