苯并咪唑并氮杂糖的设计、合成及其糖苷酶抑制活性

刘旭 苏路路 周昭希 牛丽萍 高利刚 琚欢欢
李丰兴 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 河北保定 071002)

摘要 鉴于前期研究发现的源于 *D*-核糖的苯并咪唑并氮杂糖 **1** 和 **2** 具有良好的 β -葡萄糖糖苷酶抑制活性, 通过关键的 Mitsunobu 反应, 设计合成了系列新型 *L*-核糖源和 2-脱氧-*D*-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖衍生物 **6a~6c** 和 **7a~7c**; 并依据电子等排的药物设计方法, 设计了系列新的糖环上 2 位氨基取代的稠合三环氮杂糖 **13a**、**13b** 和 **17a~17e**; 以及 4 位烷氧基取代的氮杂糖 **28a** 和 **28b**. 化合物 **13a** 和 **13b** 通过苄胺对甲磺酰化的羟基(OMs)取代合成, 化合物 **17a~17e** 通过氨基对三元环氧中间体 **15** 的开环制备, 化合物 **28a** 和 **28b** 通过 4-羟基对卤代烃的亲核取代合成. 测试了化合物 **6a~6c**、**7a~7c**、**13a**、**13b**、**15**、**17a~17e**、**19**、**28a** 和 **28b** 对 α -葡萄糖糖苷酶(黑曲霉)、 β -葡萄糖糖苷酶(杏仁)和 α -半乳糖糖苷酶(咖啡豆)的抑制活性, 结果显示所测化合物在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时对 α -葡萄糖糖苷酶和 α -半乳糖糖苷酶没有或微弱的抑制活性, 部分化合物表现出较好的 β -葡萄糖糖苷酶抑制活性, 其中环氧中间体 **15** 和 2-氨基化合物 **17a** 活性最好, IC_{50} 值分别为 10.5 和 11.7 $\mu\text{mol/L}$, 但均低于阳性对照品 **1** 的活性. 结果表明该类稠合三环氮杂糖是一类良好的选择性 β -葡萄糖糖苷酶抑制剂.

关键词 稠合三环氮杂糖; Mitsunobu 反应; 糖苷酶抑制剂; 苯并咪唑; 环氧中间体

Design and Synthesis of Benzimidazole-Iminosugars and Their Inhibitory Activities against Glycosidases

Liu, Xu Su, Lulu Zhou, Zhaoxi Niu, Liping Gao, Ligang
Ju, Huanhuan Li, Fengxing Li, Xiaoliu Chen, Hua*

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

Abstract Based on our previous studies that benzimidazole-fused tricyclic iminosugars **1** and **2** derived from *D*-ribose inhibited β -glucosidase significantly, a series of novel tricyclic iminosugars **6a~6c** and **7a~7c** derived from *L*-ribose and 2-deoxy-*D*-ribose, respectively, were designed and synthesized through the key Mitsunobu reaction. Additionally, based on the drug design method of isosterism, a series of tricyclic iminosugars derivatives **13a**, **13b** and **17a~17e** containing amino group on C-2 position, and **28a** and **28b** with alkoxyl group on C-4 position on sugar ring were designed. Compounds **13a** and **13b** were synthesized through substitution reaction of benzylamine and methylsulfonide hydroxy (OMs), while compounds **17a~17e** were prepared through ring opened reaction of amine and the three-membered epoxy intermediate **15**, compounds **28a** and **28b** were synthesized through nucleophilic substitution reaction of 4-OH and halohydrocarbon. The inhibitory activities of compounds **6a~6c**, **7a~7c**, **13a**, **13b**, **15**, **17a~17e**, **19**, **28a** and **28b** against α -glucosidase (*Aspergillus niger*), β -glucosidase (almonds) and α -galactosidase (coffee beans) were tested. The results showed that the tested compounds exhibited no or weak α -glucosidase and α -galactosidase inhibitory activities at 10 $\mu\text{mol/L}$. Some compounds exhibited good inhibitory activities against β -glucosidase. Among them, the epoxy intermediate **15** and compound **17a** (2-amino) were the best ones with IC_{50} values of 10.5 and 11.7 $\mu\text{mol/L}$, respectively, but lower than that of the positive control **1**. The results further suggested that such fused tricyclic iminosugars were the excellent and specific inhibitors against β -glucosidase.

Keywords fused tricyclic iminosugar; Mitsunobu reaction; glycosidase inhibitors; benzimidazole; epoxy intermediate

* Corresponding author. E-mail: hua-todd@163.com

Received January 30, 2021; revised February 18, 2021; published online March 25, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772031) and the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. B2019201398).

国家自然科学基金(No. 21772031)和河北省自然科学基金(No. B2019201398)资助项目.

糖苷酶作为特异性苷键水解酶,直接参与细胞表面或生物活性分子如蛋白质、类脂等的糖基化过程^[1],其非正常表达常导致多类疾病如糖尿病、肿瘤、病毒性感染、免疫性疾病等的发生、发展^[2].设计、合成糖苷酶抑制剂或底物结构类似物,是当前新药研发、也是糖化学生物学的热门研究领域之一^[3-5].亚氨基糖即氮杂糖(Iminosugar)^[6]是一类糖环上氧原子被氮取代的糖类类似物,因其结构与天然单糖相似,且在生理条件下环上氮原子易被质子化^[7],能较好地模拟酶反应过渡态糖基正离子与酶活性部位作用,具有高效的糖苷酶抑制活性^[8-11].构建亚氨基糖环内氮原子的半椅式平面结构或 sp^2 杂化性(sp^2 -iminosugar)^[12-13],将会显著提高化合物的酶抑制活性及选择性.

基于此,实验室在前期氮杂糖及稠杂多环的研究基础上^[14-16],设计合成了系列稠合三环氮杂糖衍生物^[17-18],其中含苯并咪唑结构的衍生物**1**和**2**具有良好的选择性抑制 β -葡萄糖苷酶的活性(图1).初步的构效分析提示糖环上羟基均处于 β 位时,如化合物**1**和**2**结构所示,有利于化合物酶抑制活性的提高.为进一步探讨此类化合物的构效关系,并尝试获得更高活性的化合物,本文设计合成了系列含新型的苯并咪唑并氮杂糖稠合三环衍生物,并测试了化合物的糖苷酶抑制活性.

图1 β -葡萄糖苷酶抑制剂**1**和**2**的结构
Figure 1 Structures of β -glucosidase inhibitors **1** and **2**

1 结果与讨论

1.1 *L*-核糖、2-脱氧-*D*-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖的合成

考虑到化合物**1**和**2**是*D*-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖衍生物,参照文献^[18]方法,设计合成了其它核糖如*L*-核糖、2-脱氧-*D*-核糖源的衍生物.以*L*-核糖为起始原料(Scheme 1),经三步常规糖环保护去保护策略:首先合成*L*-核糖甲苷,再用苄基保护羟基,最后水解相应的甲苷(产率均在90%以上)得到苄基保护产物**3a-1**(吡喃型)和**3a-2**(呋喃型),两者比例接近1:1.接着以该混合物和邻苯二胺为原料,经碘催化诱导的氧化缩合反应,以68%的混合产率得到含开链糖基的苯并咪唑衍生物**4a-1**(35%)和**4a-2**(33%).混合物柱层析分离后,裸露的5-OH或4-OH再分别经关键的Mitsunobu反应关环得到苄基保护的苯并咪唑并氮杂糖三环衍生物**5a-1**(83%)和

5a-2(80%).最后在强酸性条件下脱除苄基,得到目标产物**6a-1**(80%)和**6a-2**(81%).按照此方法,又分别以4,5-二甲基邻苯二胺和4,5-二氯邻苯二胺为原料制备了相应的*L*-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖衍生物**6b-1**、**6b-2**、**6c-1**和**6c-2**(Scheme 1).同理,以2-脱氧-*D*-核糖为起始原料,经与上述三种邻苯二胺反应,制备了相应的稠合三环氮杂糖**7a-1**、**7a-2**、**7b-1**、**7b-2**、**7c-1**和**7c-2**(图2).不同的是,该类化合物脱除苄基时,用钯碳(Pd-C)催化加氢的方法较之用酸的方法效果更好.

图式1 *L*-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖**6a**~**6c**的合成
Scheme 1 Synthesis of benzimidazole-iminosugars **6a**~**6c** derived from *L*-ribose

图2 2-脱氧-D-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖 7a~7c

Figure 2 Benzimidazole-iminosugars 7a~7c derived from 2-deoxy-D-ribose

化合物的结构、构型可以通过核磁共振 NMR、2D NMR 及高分辨质谱(HRMS)等谱图确证. 通过目标化合物的碳谱发现, 化合物通过 Mitsunobu 反应关环, 在关环形成六元环的衍生物中, 其关环碳原子 C-5 的化学位移要较关环形成五元环的 C-4 在更高场(表1), 前期研究中^[18]也有类似的规律. 因此, 这可以作为此类化合物关环形成六元环或五元环的判断依据. 此外, 利用化合物 HMBC (Heteronuclear multiple-bond correlation) 二维核磁谱图中 C-1/5-H 或 C-1/4-H 的相关信号(图3), 也可以得出相应的关环结论. 如图3所示, 化合物 6a-1 和 6c-2 经 ¹H NMR, ¹H COSY (Correlation spectroscopy) 和 HSQC (Heteronuclear single-quantum correlation) 等依次归属出糖环上所有的 C、H 信号, 在相应的 HMBC 谱中分别发现 6a-1 中 C-1 (δ 153.8)/5-H (δ 3.83 和 δ 4.20) 以及 6c-2 中 C-1 (δ 161.4)/4-H (4.67) 的碳氢相关峰, 确证两个化合物分别是关环形成六元环和五元环的结构, 与表1总结出的结果一致. 在 6c-2 的 NOESY (Nuclear overhauser effect spectroscopy) 谱中, 没有发现 2-H (δ 4.97) 和 4-H 的 NOE 相关峰, 表明 2-H 与 4-H 的取向相反, Mitsunobu 关环仍是以构型翻转反应为主, 这也和之前研究报道一致^[18].

鉴于氨基是羟基的电子等排基团, 且含氨基的氮杂糖也具有较好的选择性糖苷酶抑制活性^[19], 因此以 D-阿拉伯糖为起始原料, 经上述相同的步骤得到 D-阿拉伯糖源的苯并咪唑并氮杂糖 8 (Scheme 2). 选用 D-阿拉伯糖为起始原料的最初目的是出于后续合成简便, 而且化合物 8 中 C-2 构型与其它羟基取向相反, 有望通过简单的亲核取代反应实现 C-2~C-4 位取代基均处于 β 位置的衍生物. 化合物 8 的 C-3、C-4 位羟基在酸性条件下

表1 化合物 6a~6c 和 7a~7c 中关环碳的化学位移

Table 1 Chemical shift of the ring closing carbon in compounds 6a~6c and 7a~7c

C-5 (六元环)	δ	C-4 (五元环)	δ
6a-1	44.3	6a-2	59.8
6b-1	44.5	6b-2	58.9
6c-1	44.2	6c-2	57.9
7a-1	45.9	7a-2	61.0
7b-1	45.9	7b-2	60.1
7c-1	45.6	7c-2	60.0

图3 化合物 6a-1 和 6c-2 中关键的 HMBC 和 NOESY 信号相关

Figure 3 Key HMBC and NOESY correlations of compounds 6a-1 and 6c-2

用丙基基保护, 得到了化合物 9. 该步反应在室温下进行, 原料难以反应完全, 产率为 42%, 升高温度, 副产物明显增多. 随后化合物 9 中 C-2 位羟基用甲磺酰基 (Ms) 活化, 制备了化合物 10, 同时有少量的(小于 5%)氯代产物 11 生成.

图式2 化合物 10 和 11 的合成

Scheme 2 Synthesis of compounds 10 and 11

1.2 C-2 位氨基取代的苯并咪唑并氮杂糖衍生物的合成

化合物 10 稳定性较差, 因此在简单后处理并真空干燥后, 直接用于下一步与苄胺的取代反应, 成功得到

C-2 位苄胺基产物 **12a** (Scheme 3). 换成 4-氟苄胺为原料, 也可以得到相应的产物 **12b**, 但在使用其它脂肪胺反应时, 反应并不进行, 原料 **10** 多水解为化合物 **9** (意外的结果, C-2 位羟基构型未翻转). 化合物 **12a** 和 **12b** 分别在酸性条件下脱除保护基, 得到化合物 **13a** 和 **13b** (C-2 位氨基构型也未翻转). 此外, 偶然中发现甲磺酰基化反应的浓缩液 (化合物 **10**) 直接进行红外干燥, 会有丙叉基脱除且 C-2、C-3 位形成环氧的衍生物 **15** 生成. 推测原因可能是在淬灭过量的甲磺酰氯时生成氯化氢, 因难以洗净, 红外干燥时酸性环境中脱除了丙叉基 (化合物 **14**). 同时甲磺酰化的羟基 (OMs) 十分活泼, 继而发生分子内的亲核反应, 得到了环氧产物 **15**.

图式 3 化合物 **13a** 和 **13b** 的合成

Scheme 3 Synthesis of compounds **13a** and **13b**

考虑到三元环氧衍生物是一个活泼中间体, 用氨基取代开环, 也可以得到 C-2 位氨基取代衍生物. 因此, 鉴于化合物 **11** 的稳定可控性, 决定以此为原料, 进行后续反应. 化合物 **11** 的大量制备是需要首先解决的问题. 分析化合物 **11** 是甲磺酰基化过程中有少量的 HCl 生成, 继而羟基被氯代的结果 (Scheme 2). 因此尝试在该步反应结束后, 向反应液中缓慢滴加与二氯甲烷等体积的水 (1:1), 化合物 **11** 的收率可提高到 48%. 继续增加水的含量, 水解产物 **9** 增多, **11** 的产率下降. 以化合物 **11** 为原料, 酸性条件下脱除丙叉基得到化合物 **16** (Scheme 4). 在室温下 **16** 会缓慢转化为环氧中间体 **15**, 在强碱 (NaOH) 存在时转化速度加快, 可在 2 h 内以 80% 的收率完成. 进一步以氨水或不同的脂肪胺与 **15** 反应, 顺利得到预期 C-2 氨基取代衍生物 **17a~17e** (Scheme 4).

结构上氯代产物 **11**、苄胺基取代化合物 **13a** 和 **13b**

图式 4 化合物 **17a~17e** 的合成

Scheme 4 Synthesis of compounds **17a~17e**

中的 C-2 位均构型保留, 说明取代反应并未发生预期的构型翻转. 以化合物 **13a** 的构型分析为例, 通过对其 ^1H - ^1H COSY 的分析确定 H-2、H-3、H-4 和 H-5 依次归属于 δ 4.08, 4.18, 4.58, 4.33 和 4.15. 再经 NOESY 谱图研究发现 (图 4), 2-H 与 4-H 并未发现相关峰, 表明 2-H 与 4-H 的取向相反, C-2 位羟基在苄胺基取代后构型保留. 为了排除苄胺取代基的体积原因, 尝试了在甲磺酰基化反应结束后, 以甲醇直接淬灭 MsCl (Scheme 5), 得到 C-2 位甲氧基取代产物 **18**, 脱保护后得到化合物 **19**. 化合物 **19** 经 2D NMR 谱图分析, 仍为 C-2 位构型保留产物 (图 4). 此外, 甲磺酰基化产物 **10** 经水解也只得得到化合物 **9**, 说明无论取代基体积大小, 在 C-2 位均未发生构型翻转. 化合物 **11** 的 X 单晶衍射 (图 4) 确证氯代亦为构型保留产物^[20]. 造成 C-2 位构型保留的原因, 可能是由于其邻位 C-3 和 C-4 羟基丙叉基保护后, 形成体积较大的刚性二氧杂戊环. 大的空间位阻使得取代基难以从 OMs 基团背面 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核进攻 C-2. 由于 C-2 毗邻 C=N 双键, 此处发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 亲核取代的可能性大增, 可能的反应机理如 Scheme 6 所示. 在 OMs 基团离去后, 可以形成比较稳定的烯丙基正离子, 亲核试剂从五元二氧杂环的背面进攻 C-2 得到相应的产物.

在制备脂肪胺基取代化合物 **17a~17e** 时, 环氧开环涉及反应位点问题, 即 C-2 位还是 C-3 位被氨基进攻. 理论上, C-2 位酸性较强, 易为开环位点. 以环己胺取代化合物 **17e** 为例, 化合物经 ^1H NMR, ^1H COSY 和 HSQC 依次归属 C、H 信号, 再经 HMBC 谱 (图 5), 发现环己基上的 C-6 (δ 54.0) 与糖环上 2-H (δ 4.06) 的相关峰, 确认环己氨基在 C-2 位. NOESY 谱图中并未发现 2-H 与 4-H 相关峰, 说明 C-2 位氨基构型保留. 这应该是经由环氧发生了两次 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核取代反应, 得到的产物构型保留.

1.3 C-4 位烷氧基取代的苯并咪唑并氮杂糖衍生物的合成

出于构效分析的目的, 尝试在化合物 **1** 的 C-4 位引

图4 化合物 13a 和 19 的 NOESY 信号相关及化合物 11 的 X 单晶衍射结构

Figure 4 NOESY correlations of compounds 13a and 19, and the X-ray crystallographic structure of compound 11

图式5 化合物 19 的合成
Scheme 5 Synthesis of compound 19

图式6 C-2 位亲核取代反应的可能机理
Scheme 6 Possible mechanism for the nucleophilic substitution on C-2 position

图5 化合物 17e 关键的 HMBC 和 NOESY 信号相关
Figure 5 Key HMBC and NOESY correlations of compound 17e

入氨基. 实验以 *L*-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖 **6a-1** 为原料(Scheme 7), C-2、3 位羟基经丙叉基保护后, C-4 位羟基甲磺酰基化得到化合物 **21**, 但在碱性(碳酸钠或氢氧化钠)条件下, **21** 与苄胺、脂肪胺等均不反应, 但与化合物 **10** 不同的是, 化合物 **21** 非常稳定并且也不发生水解、醇解. 酸性条件下脱除丙叉基后得到化合物 **22**, 但随后利用获得化合物 **15** 同样的方法, 并未得到预期的环氧中间体产物. 以更活泼的三氟甲磺酰基活化 C-4 羟基得到化合物 **23**, 但 **23** 与苄胺、脂肪胺等也不发生取代反应, 而是生成消去产物 **24**. 考虑到 C-4 位氨基的取代反应难以进行, 同时烷基化亦能促进氮杂糖生物活性(如正丁基野尻霉素^[21]), 进一步设计了 C-4 位含醚氧链的衍生物. 通过文献方法^[22], 以对甲苯磺酰化(Ts)的丙叉基保护的 *D*-核糖和邻苯二胺为原料, 在三氟甲磺酸铈[Sc(OTf)₃]催化下得到化合物 **25** (Scheme 8). C-4 位羟基在强碱氢化钠(NaH)条件下, 与卤代烷烃发生取代反应得到化合物 **27**^[20], 脱除丙叉基后, 得到 C-4 位烷氧基取代的苯并咪唑并氮杂糖衍生物 **28**. 此外, 化合物 **25** 在甲磺酰基化后也不发生氨解、水解等反应. 脱丙叉基后, 可以得到稳定的化合物 **26**.

1.4 化合物糖苷酶抑制活性

以比色法^[18]测试了所合成化合物 **6a~6c**、**7a~7c**、**13a**、**13b**、**15**、**17a~17e**、**19**、**28a** 和 **28b** 分别对 α -葡萄糖糖苷酶(黑曲霉)、 β -葡萄糖糖苷酶(杏仁)和 α -半乳糖糖苷酶(咖啡豆)的抑制活性, 化合物 **1** 为阳性对照. 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时抑制率 50%以上的化合物, 进一步测试了其 IC₅₀ 值, 结果见表 2.

由表 2 可知, 所测试化合物 10 $\mu\text{mol/L}$ 时对 α -葡萄糖糖苷酶(黑曲霉)没有抑制活性, 部分化合物对 α -半乳糖糖苷酶(咖啡豆)表现出中等或较弱的酶抑制活性, 其中化合物 **13b** 的抑制率为 32.6%. 部分化合物对 β -葡萄糖糖苷酶(杏仁)表现出较好的酶抑制活性, 其中化合物 **15** 和 **17a** 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时的抑制率大于 50%, IC₅₀ 值分别为 10.5 和 11.7 $\mu\text{mol/L}$, 但均低于阳性对照化合物 **1** 的酶抑制活性(6.4 $\mu\text{mol/L}$).

以上结果进一步提示苯并咪唑并氮杂糖三环衍生物是一类良好的选择性的 β -葡萄糖糖苷酶抑制剂, 且糖环上羟基立体构型变化或 C-2 位羟基缺失对活性影响较大, 如 *L*-核糖源和 2-脱氧-*D*-核糖源的衍生物 **6a~6c** 和 **7a~7c** 均未表现出 β -葡萄糖糖苷酶抑制活性. 糖环 C-2 位上反式氨基(构型与 **1** 中的 2-OH 构型相反)取代(**17a**)使化合物 β -葡萄糖糖苷酶抑制活性略有下降, 但较大氨基(如烷基氨基、环己基氨基和苄氨基等)取代则不利于活性. 糖环 C-4 位上烷氧基也不利于活性. 以上构效关系提示在此类苯并咪唑类稠合三环氮杂糖糖环上羟基构

图式 7 甲磺酰化产物 **22** 的合成
Scheme 7 Synthesis of mesylated compound **22**

图式 8 C-4 位烷氧基的衍生物 **28a** 和 **28b** 的合成
Scheme 8 Synthesis of derivatives **28** and **28b** with alkoxy group on C-4 position

型比较重要, 而烷基化结构改造对活性可能不利, 这为后续化合物结构设计提供了参考, 进一步的合成及生物活性研究正在进行之中。

2 结论

设计合成了系列新型 *L*-核糖源、2-脱氧-*D*-核糖源以及 C-2 位含氨基的 *D*-阿拉伯糖源的苯并咪唑并氮杂糖 **6a~6c**、**7a~7c**、**13a**、**13b**、**17a~17e**、**19**、**28a** 和 **28b**, 以及环氧中间体 **15**。部分化合物在 $10\ \mu\text{mol/L}$ 时表现出较好的 β -葡萄糖糖苷酶(杏仁)抑制活性, 其中环氧中间体 **15** 和含 2-氨基的化合物 **17a** 是所测化合物中活性最好的两个衍生物, IC_{50} 值分别为 10.5 和 $11.7\ \mu\text{mol/L}$ 。

化合物对其它两种糖苷酶 α -葡萄糖糖苷酶(黑曲霉)和 α -半乳糖糖苷酶(咖啡豆)没有或微弱的抑制活性, 进一步提示该类稠合三环氮杂糖是一类良好的选择性的 β -葡萄糖糖苷酶抑制剂。

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)型核磁共振仪或 Bruker advance II 400 FT-NMR 型核磁共振仪测定, 内标为 TMS; 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

表2 化合物 6a~6c、7a~7c、13a、13b、15、17a~17e、19、28a 和 28b 的糖苷酶抑制活性

Table 2 Inhibitory activities of compounds 6a~6c, 7a~7c, 13a, 13b, 15, 17a~17e, 19, 28a and 28b against glycosidases

化合物	抑制率/%		
	α -葡萄糖糖苷酶 (黑曲霉)	β -葡萄糖糖苷酶 (杏仁)	α -半乳糖糖苷酶 (咖啡豆)
6a-1	— ^a	—	—
6a-2	—	—	6.4
6b-1	—	—	—
6b-2	—	—	—
6c-1	—	—	—
6c-2	1.2	1.6	—
7a-1	—	2.0	—
7a-2	—	—	8.2
7b-1	—	—	5.2
7b-2	—	—	2.1
7c-1	—	1.4	—
7c-2	—	—	—
13a	—	—	—
13b	—	—	32.6
15	—	54.5 (10.5 ^b)	9.8
17a	—	50.4 (11.7)	12.2
17b	—	3.4	8.6
17c	—	—	—
17d	—	—	—
17e	—	—	—
19	—	24.1	—
28a	—	—	—
28b	—	—	—
1	70.6 (6.4)		

^a “—” No inhibitory activities; ^b the values in brackets mean the half inhibitory concentration (IC₅₀, $\mu\text{mol/L}$).

7.0T)型质谱仪测定; 旋光为 SGW-1 型自动旋光仪测定, 上海精密科学仪器有限公司; 吸光度在 BioRad 3550 型酶标仪上测定. α -葡萄糖糖苷酶(黑曲霉), β -葡萄糖糖苷酶(杏仁), α -半乳糖糖苷酶(咖啡豆), 以及相应的底物对硝基苯酚吡喃糖苷均购于 Sigma 公司. 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 6a~6c 的合成

称取 3a-1 和 3a-2 的混合物(1.10 g, 2.61 mmol)以及邻苯二胺(0.23 g, 0.8 equiv.), 加入 100 mL 甲苯溶解, 氮气保护下 65 °C 搅拌反应. 称取碘(66 mg, 0.1 equiv.)用 5 mL 甲苯溶解, 恒压滴液漏斗滴加到反应瓶中. 反应 24 h 后用薄层色谱(TLC)检测, 反应完全. 用旋转蒸发仪蒸除溶剂, 残留物用 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$)得到产物 4a-1 (0.46 g)和 4a-2 (0.43 g)的混合物.

(2*S*,3*S*,4*S*)-4-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2,3,4-三(苄氧基)丁烷-1-醇(4a-1): 黄色油状物, 产率 35%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.32~7.23 (m, 19H), 5.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.62~4.56 (m, 3H), 4.50 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=12.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=12.0$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.45~3.43 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 151.7, 137.9, 137.6, 137.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.8, 80.3, 78.7, 76.9, 75.1, 72.4, 72.1, 60.4; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₃₃N₂O₄ [M + H]⁺ 509.2440, found 509.2442.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3,4-三(苄氧基)丁烷-2-醇(4a-2): 黄色油状物, 产率 33%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.31~7.16 (m, 19H), 5.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.62~4.54 (m, 3H), 4.50 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.64~3.61 (m, 1H), 3.55 (d, $J=4.2$ Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 152.0, 138.1, 137.9, 137.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 80.8, 76.9, 74.9, 73.5, 72.2, 70.9, 70.1; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₃₃N₂O₄ [M + H]⁺ 509.2440, found 509.2438.

称取 4a-1 (0.41 g, 0.80 mmol)和三苯基膦(PPh₃ 0.68 g, 3.0 equiv.), 加入 20 mL 无水四氢呋喃(THF)溶解, 冰浴下搅拌, 氮气保护. 待反应液充分冷却后, 加入偶氮二甲酸二乙酯(DEAD, 0.45 g, 3.0 equiv.), 撤掉冰浴室温下反应 6 h. TLC 检测反应完全, 用旋转蒸发仪蒸除溶剂, 残留物用 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得到 0.33 g 的产物 5a-1.

(2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-三(苄氧基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]-咪唑并[1,2-*a*]吡啶(5a-1): 黄色油状物, 产率 83%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.79~7.77 (m, 1H), 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.37~7.22 (m, 16H), 5.27 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.92~4.85 (m, 2H), 4.69 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=12.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.19~4.17 (m, 2H), 3.97 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 150.5, 143.7, 138.4, 137.4, 134.2, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 122.6, 122.3, 120.0, 109.3, 74.2, 74.0, 73.7, 73.4, 73.0, 71.7, 42.9; HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₃₁N₂O₃ [M + H]⁺ 491.2334, found 491.2338.

称取 5a-1 (0.26 g, 0.54 mmol)于 50 mL 烧瓶中, 加入 12 mL 无水二氯甲烷(CH₂Cl₂)溶解, 冰浴下搅拌, 氮

气保护。待反应液充分冷却后, 慢慢加入三氟甲磺酸 (0.16 g, 2.0 equiv.), 撤掉冰浴室温下反应 7 h. TLC 检测反应完全。加入固体碳酸钾中和反应液至中性, 用旋转蒸发仪蒸除溶剂, 残留物用 200~300 目硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇, $V:V=15:1$)得到 94 mg 的产物 **6a-1**。

(2*S*,3*R*,4*S*)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3,4-三醇(**6a-1**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 201.1~202.9 °C; $[\alpha]_D^{25} -4.0$ (c 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.60~7.58 (m, 1H), 7.50~7.48 (m, 1H), 7.23~7.17 (m, 2H), 5.75~7.33 (m, 3H), 4.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.23~4.17 (m, 2H), 4.11 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.86~3.79 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 153.8, 143.4, 134.7, 122.3, 122.1, 119.0, 110.5, 72.0, 66.6, 66.3, 44.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 243.0745, found 243.0742.

按照上述相同的方法, 以化合物 **4a-2** 为原料, 制备 **6a-2**。换用 4,5-二甲基邻苯二胺和 4,5-二氯邻苯二胺, 经相同步骤合成化合物 **6b1~6b2** 和 **6c1~6c2**。

(1*R*,2*R*,3*S*)-1-(羟甲基)-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-2,3-二醇(**6a-2**): 白色固体 75 mg, 产率 63%. m.p. 236.1~237.8 °C; $[\alpha]_D^{25} -8.0$ (c 0.10, CH₃OH); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.66~7.68 (m, 2H), 7.22 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 5.64 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.21 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.64~4.61 (m, 1H), 3.97~3.94 (m, 1H), 3.75 (t, $J=6.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 159.5, 146.1, 132.0, 130.1, 122.8, 122.5, 112.7, 73.7, 66.0, 61.3, 59.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 243.0745, found 243.0748.

(2*S*,3*R*,4*S*)-7,8-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3,4-三醇(**6b-1**): 白色固体 104 mg, 产率 78%. m.p. 247.9~249.3 °C; $[\alpha]_D^{25} -2.0$ (c 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.37 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.20 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.14~4.11 (m, 2H), 3.79~3.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 160.0, 141.1, 131.9, 131.3, 123.7, 118.3, 109.8, 71.0, 66.4, 65.9, 44.2, 19.1, 19.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆N₂O₃Na [M+Na]⁺ 271.1058, found 271.1059.

(1*R*,2*R*,3*S*)-1-(羟甲基)-6,7-二甲基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-2,3-二醇(**6b-2**): 白色固体 76 mg, 产率 57%. m.p. 226.7~228.1 °C; $[\alpha]_D^{25} -13.0$ (c 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.04~5.03 (m, 1H), 4.95~4.94 (m,

1H), 4.83 (s, 1H), 4.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.00~3.96 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 157.4, 142.4, 133.3, 132.9, 129.3, 118.0, 111.8, 72.8, 65.3, 61.0, 57.9, 19.1, 19.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆N₂O₃Na [M+Na]⁺ 271.1058, found 271.1056.

(2*S*,3*R*,4*S*)-7,8-二氯-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3,4-三醇(**6c-1**): 白色固体 115 mg, 产率 74%. m.p. 197.8~199.3 °C; $[\alpha]_D^{25} -8.0$ (c 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.25~4.22 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.80 (t, $J=12.4$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 156.7, 143.0, 134.3, 124.7, 124.6, 120.2, 112.6, 71.9, 66.6, 66.0, 44.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 310.9966, found 310.9961.

(1*R*,2*R*,3*S*)-6,7-二氯-1-(羟甲基)-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-2,3-二醇(**6c-2**): 白色固体 100 mg, 产率 64%. m.p. 206.1~207.6 °C; $[\alpha]_D^{25} -14.0$ (c 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.97 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=12.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=12.0$ Hz, 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 161.4, 145.7, 131.0, 126.2, 126.0, 119.9, 113.2, 73.5, 65.7, 61.4, 58.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 310.9966, found 310.9972.

3.2.2 化合物 **7a~7c** 的合成

以 2-脱氧-*D*-核糖为起始原料, 经由上述合成 **5a-1** 的步骤, 得到相应的苄基保护的苯并咪唑并氮杂糖。称取该化合物(0.22 g, 0.57 mmol)于氢气反应釜中, 加入钯碳(0.5 equiv.)、10 mL 无水甲醇和 3.3 mL 的 1 mol/L 盐酸, 在氢气(2000 kPa)下室温搅拌 40 h. 经 TLC 检测原料反应完全。加入饱和碳酸氢钠溶液中和反应液至 pH 约等于 7. 减压蒸去溶剂, 加入适量甲醇, 析出固体盐并过滤。滤液浓缩后用 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得到 64 mg 的产物 **7a-1**。

(2*R*,3*S*)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3-二醇(**7a-1**): 白色固体, 产率 55%. m.p. 218.6~220.1 °C; $[\alpha]_D^{25} +5.0$ (c 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.52 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.18~7.14 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.20 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=12.0$ Hz, 4.2 Hz, 2H), 4.00 (q, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.13~3.01 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 150.9, 143.7, 134.9, 121.9, 121.7, 118.5, 109.9, 67.1, 66.9, 45.9, 30.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 227.0796, found 227.0793.

(1*S*,2*S*)-1-(羟甲基)-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-2-醇(**7a-2**): 白色固体 67 mg, 产率 58%. m.p. 139.2~140.8 °C; $[\alpha]_D^{25} + 5.0$ (*c* 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.58~7.56 (m, 1H), 7.53~7.51 (m, 1H), 7.16 (t, *J*=4.2 Hz, 2H), 5.08 (q, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.55~4.53 (m, 1H), 4.13 (dd, *J*=12.0, 3.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J*=12.0 Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*=15.6 Hz, 7.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J*=16.8 Hz, 6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 159.7, 148.0, 133.6, 123.3, 123.1, 119.4, 112.3, 74.6, 63.6, 61.0, 34.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 227.0796, found 227.0795.

(2*R*,3*S*)-7,8-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3-二醇(**7b-1**): 白色固体 66 mg, 产率 50%. m.p. 220.5~222.1 °C, $[\alpha]_D^{25} + 30.0$ (*c* 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.27 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.17~4.14 (m, 1H), 4.11~4.07 (m, 2H), 3.92 (q, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.51~3.53 (m, 2H), 3.03 (dd, *J*=16.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J*=16.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 149.9, 142.3, 133.5, 130.0, 129.8, 118.7, 110.0, 67.1, 67.0, 45.9, 30.8, 20.5, 20.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆N₂O₂Na [M+Na]⁺ 255.1109, found 255.1113.

(1*S*,2*S*)-1-(羟甲基)-6,7-二甲基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-2-醇(**7b-2**): 白色固体 66 mg, 产率 50%. m.p. 167.0~168.9 °C; $[\alpha]_D^{25} + 27.0$ (*c* 0.1, CH₃OH), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.92 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.39~4.38 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.04~3.96 (m, 2H), 3.79 (dd, *J*=11.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.12 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.88~2.76 (dd, *J*=16.0 Hz, 5.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157.8, 146.4, 131.5, 129.7, 129.3, 119.2, 112.1, 73.1, 62.5, 60.1, 33.5, 20.5, 20.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₆N₂O₂Na [M+Na]⁺ 255.1109, found 255.1107.

(2*R*,3*S*)-7,8-二氯-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3-二醇(**7c-1**): 白色固体 76 mg, 产率 49%. m.p. 187.2~188.9 °C; $[\alpha]_D^{25} + 112.0$ (*c* 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.68~7.63 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 153.2, 141.8, 118.7, 111.0, 66.5, 66.5, 48.3, 45.6, 29.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 295.0017, found 295.0025.

(1*S*,2*S*)-6,7-二氯-1-(羟甲基)-2,3-二氢-1*H*-苯并[*d*]吡咯并[1,2-*a*]咪唑-2-醇(**7c-2**): 白色固体 85 mg, 产率 55%. m.p. 193.0~194.5 °C; $[\alpha]_D^{25} + 18.0$ (*c* 0.1, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H),

4.94 (q, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.49~4.45 (m, 1H), 3.98 (dd, *J*=12.0, 1.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=11.6, 7.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.22 (dd, *J*=16.4, 7.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J*=16.4 Hz, 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.0, 147.5, 132.6, 130.1, 123.9, 120.1, 113.6, 73.0, 63.5, 60.0, 33.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 295.0017, found 295.0014.

3.2.3 化合物 **10** 和 **11** 的合成

将化合物 **8** (0.20 g, 0.91 mmol) 溶解于 15 mL 无水丙酮中, 冰浴下搅拌, 氮气保护. 待反应液充分冷却后, 向反应液中滴加浓硫酸(0.1 mL), 并恢复至室温搅拌. 反应 3 h 后, 薄层色谱(TLC)检测反应不完全. 延长反应时间, 板层无变化, 停止反应. 用三乙胺中和反应液至中性, 用二氯甲烷和水对反应液进行萃取, 收集浓缩有机相. 然后 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=2:1)得到 99 mg 的化合物 **9**.

(3*aS*,4*R*,11*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,4,11,11*a*-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*d*]吡啶-4-醇(**9**): 白色固体, 产率 42%. m.p. 109.3~110.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.68~7.65 (m, 1H), 7.33~7.31 (m, 1H), 7.25~7.22 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.98 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J*=10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J*=12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J*=12.4, 5.2 Hz, 1H), 1.55 (3H, s), 1.31 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.6, 139.2, 133.9, 123.6, 122.9, 118.1, 109.7, 109.2, 72.6, 64.1, 43.7, 29.7, 26.2, 23.9; HR-ESI-MS calcd for C₁₄H₁₆N₂O₃Na [M+Na]⁺ 283.1058, found 283.1053.

称取化合物 **9** (0.10 g, 0.38 mmol) 于 50 mL 反应瓶中, 加入 15 mL 无水二氯甲烷进行溶解, 冰浴下搅拌, 氮气保护. 反应液充分冷却后, 向反应液中加入三乙胺(0.16 mL, 3.0 equiv.), 搅拌下再加入甲磺酰氯(MsCl, 0.1 mL, 3.0 equiv.). 撤掉冰浴室温下搅拌 1 h, 经 TLC 检测原料反应完全. 用冰水淬灭反应, 二氯甲烷对反应液萃取(10 mL×3). 用旋转蒸发仪浓缩有机相, 然后 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=2:1)得到化合物 **10** (102 mg) 和少量化合物 **11**.

(3*aR*,4*R*,11*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,4,11,11*a*-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*d*]吡啶-4-甲磺酸酯(**10**): 白色固体, 产率 80%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.83~7.80 (m, 1H), 7.62~7.60 (m, 1H), 7.35~7.31 (m, 2H), 5.63 (dd, *J*=6.0, 1.2 Hz, 1H), 5.52~5.49 (m, 1H), 4.89~4.85 (m, 1H), 4.83~4.78 (m, 1H), 4.57~4.52 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 155.6, 148.8, 131.5, 123.7, 123.1, 121.0, 114.7, 111.6, 81.8, 73.9, 68.3, 58.2,

37.6, 26.5, 25.2; HR-ESI-MS calcd for $C_{15}H_{18}N_2O_5SNa [M+Na]^+$ 361.0834, found 361.0828.

(3a*R*,4*R*,11a*R*)-4-氯-2,2-二甲基-3a,4,11,11a-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*d*]吡啶 (**11**): 白色固体, 产率 < 5%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.85~7.82 (m, 1H), 7.44~7.41 (m, 1H), 7.39~7.30 (m, 2H), 5.39~5.37 (m, 1H), 5.02~4.96 (m, 2H), 4.63~4.58 (m, 1H), 4.36~4.31 (m, 1H), 1.36 (d, $J=3.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=3.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.1, 142.7, 134.9, 123.6, 122.6, 120.6, 110.0, 109.2, 77.9, 72.3, 49.9, 43.4, 26.1, 24.2; HR-ESI-MS calcd for $C_{14}H_{15}ClN_2O_2Na [M+Na]^+$ 301.0720, found 301.0715.

将上述冰水淬灭反应改为加入 10 mL 蒸馏水, 室温下继续搅拌 2 h, TLC 检测可发现氯代产物 **11** 和水解产物 **9**(原料)同时存在, 化合物 **11** 的产率可提高到 48%.

3.2.4 化合物 **13a** 和 **13b** 的合成

称取化合物 **9** (0.20 g, 0.76 mmol) 甲磺酰化(Ms 化)后简单后处理得到的浓缩液(主要是化合物 **10**), 与无水碳酸钾(150 mg, 1.5 equiv.) 放于 50 mL 反应瓶中, 加入 15 mL 无水四氢呋喃进行溶解, 氮气保护下室温搅拌. 向反应液中加入苄胺(0.5 mL, 10 equiv.), 室温反应 10 h. 经 TLC 检测原料反应完全. 浓缩反应液并用 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=2:1$), 得到 106 mg 的化合物 **12a**.

(3a*S*,4*R*,11a*R*)-*N*-苄基-2,2-二甲基-3a,4,11,11a-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*d*]吡啶-4-胺(**12a**): 白色固体, 产率 40%. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.70~7.68 (m, 1H), 7.54~7.51 (m, 1H), 7.35~7.25 (m, 7H), 7.25~7.21 (m, 1H), 4.78 (dd, $J=7.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.58~4.47 (m, 2H), 4.34~4.33 (m, 1H), 3.85~3.81 (m, 1H), 3.69~3.65 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 155.1, 145.5, 143.6, 138.9, 131.8, 130.5, 126.5, 125.8, 122.1, 113.0, 112.5, 80.6, 77.0, 59.8, 55.1, 47.0, 29.0, 26.7; HR-ESI-MS calcd for $C_{21}H_{24}N_3O_2 [M+H]^+$ 350.1868, found 350.1874.

称取 **12a** (0.25 g, 0.72 mmol) 于 50 mL 反应瓶中, 加入 15 mL 无水二氯甲烷溶解, 氮气保护下室温搅拌. 充分搅拌后向反应液中加入三氟乙酸(TFA, 3 mL), 室温搅拌 5 h, 经 TLC 检测原料反应完全. 反复多次加入甲醇并用旋转蒸发仪浓缩以除去三氟乙酸. 浓缩反应液并用 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$), 得到 156 mg 的化合物 **13a**.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-苄胺基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3-二醇(**13a**): 白色固体, 产率 70%. m.p.

116.4~117.5 $^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} - 12.0$ (c 0.1, CH_3OH); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.70~7.68 (m, 1H), 7.53~7.48 (m, 3H), 7.38~7.28 (m, 5H), 4.59~4.57 (m, 1H), 4.33 (dd, $J=12.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.27~4.22 (m, 2H), 4.20~4.15 (m, 2H), 4.10~4.07 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 151.7, 142.5, 139.7, 134.3, 128.1, 126.8, 122.3, 118.1, 109.5, 71.1, 65.7, 56.5, 51.7, 47.2; HR-ESI-MS calcd for $C_{18}H_{20}N_3O_2 [M+H]^+$ 310.1555, found 310.1561.

按相同的方法, 以 4-氟苄胺为起始原料, 经中间体化合物 **12b** 得到了相应的目标产物 **13b**.

(2*R*,3*S*,4*R*)-4-(4-氟苄胺基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,3-二醇(**13b**): 白色固体, 两步产率 31%. m.p. 112.5~113.7 $^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} - 12.0$ (c 0.1, CH_3OH); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.67~7.64 (1H, m), 7.54~7.49 (m, 3H), 7.26~7.15 (m, 4H), 4.47 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.52~5.49 (m, 1H), 4.89~4.85 (m, 1H), 4.83~4.78 (m, 1H), 4.57~4.52 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 155.6, 148.8, 131.5, 123.7, 123.1, 121.0, 114.7, 111.6, 81.8, 73.9, 68.3, 58.2, 37.6, 26.5, 25.2; HR-ESI-MS calcd for $C_{18}H_{19}FN_3O_2 [M+H]^+$ 328.1461, found 328.1462.

3.2.5 化合物 **17a**~**17e** 的合成

称取 **11** (0.20 g, 0.72 mmol) 于 50 mL 反应瓶中, 加入 15 mL 无水二氯甲烷溶解, 室温下搅拌, 氮气保护. 充分搅拌后向反应液中加入三氟乙酸(TFA, 3 mL), 室温搅拌 5 h, 经 TLC 检测原料反应完全. 反复多次加入甲醇并用旋转蒸发仪浓缩以除去三氟乙酸. 浓缩反应液并用 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$), 得到 117 mg 的化合物 **16**, 收率 68%. 化合物 **16** 在干燥过程中不稳定, 会向环氧过渡态 **15** 转化.

称取 **16** (0.10 g, 0.43 mmol) 于 50 mL 反应瓶中, 加入 12 mL 无水四氢呋喃进行溶解, 室温下搅拌, 氮气保护. 充分搅拌后向反应液中加入 NaOH (50 mg, 2.0 equiv.), 室温下继续搅拌 2 h, 经 TLC 检测反应完全, 反应液经 200~300 目硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:1$), 得到 69 mg 的化合物 **15**.

(1a*R*,2*R*,9b*S*)-1a,2,3,9b-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]氧杂环丙烷并[2,3-*c*]吡啶-2-醇(**15**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 135.0~136.2 $^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{25} - 35.0$ (c 0.1, CH_3OH); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.67 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.36~7.29 (m, 2H), 4.60~4.55 (m, 1H), 4.49~4.44 (m, 1H), 4.30~4.28 (m, 1H), 3.98~3.96 (m, 1H), 3.74~3.68 (m,

1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 147.5, 142.1, 134.3, 123.5, 122.5, 118.5, 109.4, 65.3, 56.9, 42.4; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 225.0640, found 225.0643.

称取 **15** (0.10 g, 0.50 mmol) 于 50 mL 反应瓶中, 加入 12 mL 无水四氢呋喃进行溶解, 室温条件下加入氨水 (2 mL, 10 equiv.), 搅拌 3 h, 经 TLC 检测原料反应完全. 用旋转蒸发仪浓缩反应液并对其进行快速 200~300 目硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇, $V:V=1.5:1$), 得到 71 mg 的化合物 **17a**.

按相同的方法, 分别以甲胺、乙胺、丙胺、丁胺和环己胺为原料, 硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇, $V:V=1.5:1\sim3:1$)得到了相应的目标产物 **17b~17e**.

(2R,3S,4R)-4-(4-氨基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-2,3-二醇(**17a**)): 白色固体, 产率 65%. m.p. 187.3~188.5 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 38.0$ (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.60~7.58 (m, 1H), 7.50~7.48 (m, 1H), 7.24~7.19 (m, 2H), 4.38~4.35 (m, 1H), 4.18~4.14 (m, 2H), 4.07~4.03 (m, 1H), 3.82~3.80 (m, 1H), 3.52~3.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 154.7, 143.7, 134.9, 122.0, 118.9, 110.3, 73.9, 65.9, 51.1, 46.3, 25.3; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 220.1086, found 220.1082.

(2R,3S,4R)-4-(2-氨基乙基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-2,3-二醇(**17b**): 白色固体 89 mg, 产率 72%. m.p. 152.3~153.8 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 9.0$ (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.68~7.66 (m, 1H), 7.50~7.48 (m, 1H), 7.32~7.28 (m, 2H), 7.54 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.32~4.28 (m, 1H), 4.19~4.13 (m, 3H), 3.09~3.03 (m, 1H), 2.93~2.88 (m, 1H), 1.26~1.20 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 151.7, 142.5, 134.3, 122.5, 122.3, 118.0, 109.5, 71.0, 65.7, 56.9, 45.1, 42.2, 13.8; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 248.1399, found 248.1397.

(2R,3S,4R)-4-(3-氨基丙基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-2,3-二醇(**17c**): 白色固体 104 mg, 产率 80%. m.p. 95.9~96.6 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 9.0$ (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.68~7.66 (m, 1H), 7.49~7.47 (m, 1H), 7.31~7.29 (m, 2H), 4.56~4.53 (m, 1H), 4.32~4.28 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.16~4.13 (m, 1H), 3.01~2.94 (m, 1H), 2.86~2.80 (m, 1H), 1.66~1.59 (m, 2H), 1.04~0.99 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 151.7, 142.3, 134.3, 122.5, 122.3, 118.0, 109.5, 70.9, 65.7, 57.1, 49.9, 45.1, 22.7, 10.7; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 262.1555, found 262.1554.

(2R,3S,4R)-4-(4-氨基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-2,3-二醇(**17d**): 白色固体 103 mg, 产率 75%. m.p. 127.5~129.8 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 13.0$ (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.68~7.47 (3H, m), 7.19~7.16 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.22~4.14 (m, 2H), 3.98~3.78 (m, 3H), 2.92~2.84 (m, 1H), 2.74~2.68 (m, 1H), 1.63~1.59 (m, 2H), 1.23~1.20 (m, 2H), 0.93~0.83 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 152.9, 143.6, 134.8, 122.1, 119.0, 110.4, 71.8, 65.3, 58.1, 48.2, 45.3, 32.4, 20.5, 14.5; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 276.1712, found 276.1718.

(2R,3S,4R)-4-(环己氨基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-2,3-二醇(**17e**): 白色固体 96 mg, 产率 64%. m.p. 197.2~198.6 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 4.0$ (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.62~7.57 (m, 1H), 7.52~7.46 (m, 1H), 7.23~7.13 (m, 2H), 5.40~5.34 (m, 2H), 4.43~4.39 (m, 1H), 4.24~4.18 (m, 1H), 4.07~4.05 (m, 1H), 3.93~3.86 (m, 2H), 2.91~1.89 (m, 1H), 2.05~2.01 (m, 1H), 1.88~1.85 (m, 2H), 1.75~1.68 (m, 2H), 1.63~1.56 (m, 1H), 1.33~1.14 (m, 4H), 1.12~1.01 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 152.9, 143.2, 134.3, 121.5, 121.4, 118.5, 109.7, 72.0, 64.4, 54.2, 53.9, 44.5, 33.3, 32.9, 25.9, 24.5, 24.4; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302.1868, found 302.1871.

3.2.6 化合物 **19** 的合成

称取化合物 **9** (0.10 g, 0.38 mmol) 于 50 mL 反应瓶中, 加入 15 mL 无水二氯甲烷进行溶解, 冰浴下搅拌, 氮气保护. 反应液充分冷却后, 向反应液中加入三乙胺 (0.16 mL, 3.0 equiv.), 搅拌下再加入甲磺酰氯(MsCl , 0.1 mL, 3.0 equiv.). 撤掉冰浴室温下搅拌 1 h, 经 TLC 检测原料反应完全. 加入 5 mL 甲醇, 在氮气保护条件下搅拌 2 h. 经 TLC 检测甲磺酰基化产物 **10** 反应完全. 二氯甲烷对反应液萃取(10 mL $\times$ 3). 用旋转蒸发仪浓缩有机相, 然后 200~300 目硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇, $V:V=5:1$)得到化合物 **18**. 参照上述方法, 在 30% 三氟乙酸条件下脱除丙叉基得到 69 mg 的化合物 **19**.

(2R,3S,4R)-4-甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-2,3-二醇(**19**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 167.4~168.3 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 9.0$ (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53~7.51 (m, 1H), 7.27~7.20 (m, 2H), 5.67~5.62 (m, 2H), 4.43 (dd, $J=4.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.35~4.33 (m, 1H), 4.27 (dd, $J=11.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.92~3.87 (m, 1H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

149.8, 143.5, 134.7, 122.8, 122.4, 119.5, 110.7, 76.5, 70.8, 65.1, 58.2, 44.8; HR-ESI-MS calcd for $C_{12}H_{14}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 257.0902, found 257.0905.

3.2.7 化合物 22 和 24 的合成

以 *L*-核糖源的苯并咪唑并氮杂糖 **6a-1** 为原料, 按制备化合物 **10** 相同的方法, 制备化合物 **21**, 在三氟乙酸条件下脱除丙叉基得到化合物 **22**.

(3*aS*,4*S*,11*bS*)-2,2-二甲基-3*a*,4,5,11*b*-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*c*]吡啶-4-甲磺酸酯(**21**): 白色固体, 两步产率 32%. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.67~7.64 (m, 2H), 7.32~7.25 (m, 2H), 5.51 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.38~5.35 (m, 1H), 4.94 (dd, $J=6.6$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=12.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.34~4.31 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 147.6, 143.0, 133.7, 122.7, 122.4, 119.3, 110.6, 73.2, 73.1, 69.8, 59.8, 40.8, 37.7, 26.3, 25.3; HR-ESI-MS calcd for $C_{15}H_{18}N_2O_5SNa$ $[M+Na]^+$ 361.0834, found 361.0836.

(2*S*,3*S*,4*S*)-3,4-二羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲磺酸酯(**22**): 无色油状物 86 mg, 产率 76%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.65~7.60 (m, 2H), 7.33~7.26 (m, 2H), 5.38~5.34 (m, 1H), 5.01 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.57~4.52 (m, 1H), 4.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.16~4.11 (m, 1H), 3.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 152.8, 143.1, 134.6, 122.4, 122.3, 118.8, 110.6, 74.9, 69.5, 66.2, 42.2, 38.0; HR-ESI-MS calcd for $C_{12}H_{14}N_2O_5SNa$ $[M+Na]^+$ 321.0521, found 321.0524.

称取化合物 **20** (0.12 g, 0.46 mmol) 于 25 mL 反应瓶中, 加入无水二氯甲烷 5 mL 溶解, 再加入无水吡啶(1.2 equiv., 0.04 mL), $-20^\circ C$ 下搅拌 10 min 后加入三氟甲磺酸酐(Tf_2O , 1.2 equiv., 0.09 mL), 氮气保护下反应 6 h. 经 TLC 检测原料反应完全, 反应液中加入 15 mL 正己烷, 析出油状物, 以正己烷/二氯甲烷($V:V=3:1$)进行抽滤(产物溶于二氯甲烷, 不溶于正己烷), 滤液浓缩后得到淡黄色油状液体 150 mg 化合物 **23**, 产率 84%. 未经提纯, 直接用于下一步反应.

称取化合物 **23** (0.15 g, 0.38 mmol) 于 25 mL 反应瓶中, 加入无水四氢呋喃 4 mL 作溶剂, 然后加入碳酸钾(1.5 equiv., 79 mg), 室温搅拌 10 min 后加入正丁胺(10 equiv., 0.38 mL), 升温至回流, 氮气保护下反应 8 h. 经 TLC 检测原料反应完全, 反应液经减压浓缩, 200~300 目硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚, $V:V=1:2$)得到 36 mg 的化合物 **24**.

(3*aR*,11*bS*)-2,2-二甲基-3*a*,11*b*-二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*c*]吡啶(**24**): 白色固体,

产率 39%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82~7.79 (m, 1H), 7.44~7.42 (m, 1H), 7.37~7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=8.0$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.11~5.08 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.4, 143.2, 131.8, 124.3, 123.4, 120.9, 120.5, 110.8, 109.8, 109.1, 71.8, 70.1, 27.4, 25.8; HR-ESI-MS calcd for $C_{14}H_{14}N_2O_2Na$ $[M+Na]^+$ 265.0953, found 265.0956.

3.2.8 化合物 28a 和 28b 的合成

称取 Ts 化糖原料(3.00 g, 8.7 mmol)溶于 30 mL 甲苯中, 加入邻苯二胺(1.2 equiv., 1.10 g)和三氟甲磺酸铟(0.1 equiv., 0.43 g), 升温至 $80^\circ C$, 氮气保护下反应 15 h. 经 TLC 检测原料反应完全, 用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠混合溶液萃取反应液(30 mL $\times$ 3). 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压过滤. 用旋转蒸发仪浓缩滤液, 200~300 目硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/二氯甲烷, $V:V=1:2$)得到 1.2 g 的化合物 **25**, 产率 54%. 经质谱、熔点测试, 数据与文献[22]报道一致.

于 5 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中加入氢化钠(NaH , 1.5 equiv., 23 mg), 再加入化合物 **25** (0.10 g, 0.38 mmol)和溴乙烷(1.5 equiv., 0.06 mL). 室温反应 4 h, 经 TLC 检测原料反应完全. 用乙酸乙酯和水混合溶液萃取反应液(5 mL $\times$ 3). 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压过滤. 用旋转蒸发仪浓缩滤液, 200~300 目硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚, $V:V=1:2$)得到 99 mg 的化合物 **27a**. 按照相同的方法, 以溴丁烷为原料, 合成化合物 **27b**.

(3*aR*,4*R*,11*bS*)-4-乙氧基-2,2-二甲基-3*a*,4,5,11*b*-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*c*]吡啶(**27a**): 白色固体, 产率 69%. m.p. $135.2\sim135.6^\circ C$; $[\alpha]_D^{25} -62.0$ (c 0.1, CH_3OH); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.65~7.63 (m, 1H), 7.58~7.54 (m, 1H), 7.36~7.27 (m, 2H), 5.45~5.42 (m, 1H), 4.95~4.93 (m, 1H), 4.51~4.49 (m, 1H), 4.08~4.05 (m, 2H), 3.81~3.75 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.30~1.26 (m, 3H), 1.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 148.4, 141.9, 132.9, 122.4, 122.1, 117.8, 110.3, 109.4, 72.8, 72.3, 69.6, 64.5, 39.5, 25.2, 24.0, 13.7; HR-ESI-MS calcd for $C_{16}H_{20}N_2O_3Na$ $[M+Na]^+$ 311.1371, found 311.1373.

(3*aR*,4*R*,11*bS*)-4-丁氧基-2,2-二甲基-3*a*,4,5,11*b*-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*][1,3]二氧杂环戊烷并[4,5-*c*]吡啶(**27b**): 白色固体 98 mg, 产率 82%. m.p. $121.1\sim121.9^\circ C$; $[\alpha]_D^{25} -103.0$ (c 0.1, CH_3OH); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.78~7.75 (m, 1H), 7.37~7.26 (m, 3H), 5.44 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J=6.0$, 2.0 Hz, 1H),

4.34~4.29 (m, 1H), 4.14 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.88~3.84 (m, 1H), 3.74~3.65 (m, 2H), 1.70~1.63 (s, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.47~1.39 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.6, 143.7, 133.8, 123.1, 122.8, 120.3, 111.5, 109.5, 74.0, 73.4, 70.6, 70.5, 40.3, 31.8, 27.0, 25.7, 19.2, 13.9; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.1684, found 339.1688.

以化合物 **27** 为原料, 按制备化合物 **13** 相同的方法, 酸性条件下脱除丙叉基合成化合物 **28a** 和 **28b**.

(2*R*,3*S*,4*S*)-2-乙氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3,4-二醇(**28a**): 白色固体 143 mg, 产率 80%. m.p. 185.3~186.7 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9.0 (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.60~7.58 (m, 1H), 7.45~7.42 (m, 1H), 7.25~7.22 (m, 2H), 4.41 (dd, $J=3.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.34~4.30 (m, 1H), 4.06~3.97 (m, 2H), 3.78~3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 1.25 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 152.0, 141.8, 133.5, 121.9, 121.7, 117.5, 109.1, 73.4, 68.2, 65.6, 64.2, 62.3, 41.2, 13.7; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.1058, found 271.1062.

(2*R*,3*S*,4*S*)-2-丁氧基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3,4-二醇(**28b**): 白色固体 134 mg, 收率 75%. m.p. 170.3~171.2 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -7.0 (c 0.1, CH_3OH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.64~7.62 (m, 1H), 7.47~7.45 (m, 1H), 7.31~7.24 (m, 2H), 4.44 (dd, $J=3.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.34~4.31 (m, 1H), 4.08~4.00 (m, 2H), 3.77~3.71 (m, 1H), 3.68~3.63 (m, 1H), 1.68~1.61 (m, 2H), 1.50~1.41 (m, 2H), 1.30~1.28 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 154.0, 143.6, 135.5, 123.9, 123.7, 119.4, 111.1, 75.6, 70.6, 70.2, 67.6, 64.3, 43.2, 33.1, 20.3, 14.3; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.1371, found 299.1375.

以化合物 **25** 为原料, 按制备化合物 **22** 相同的方法, 合成化合物 **26**.

(2*R*,3*S*,4*S*)-3,4-二羟基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲磺酸酯(**26**): 白色固体, 两步产率 58%. m.p. 156.4~157.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.62~7.60 (m, 1H), 7.56~7.54 (m, 1H), 7.25~7.22 (m, 2H), 5.36~5.32 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.52~4.48 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.13~4.00 (m, 1H), 3.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.0, 143.2, 134.5, 122.7, 122.5, 119.1, 110.7, 75.3, 69.9, 66.0, 42.2, 38.2; $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.0521, found 321.0527.

3.2.9 糖苷酶抑制活性测试

以 α -葡萄糖糖苷酶活性测试为例: 实验在 96 孔板

中进行, 设空白组和样品组, 每组 3 个平行. 于 96 孔板中加入 10 μL 酶溶液(50 U/mL)、20 μL 抑制剂(6 mmol/L)和 20 μL 柠檬酸-磷酸缓冲液(CPBs, pH=5.5), 混匀后 37 °C 下保温 10 min, 加入 50 μL 对硝基苯酚- α -葡萄糖苷(PNPG, 2 mmol/L). 混合溶液在 37 °C 培育 20 min. 以 100 μL 碳酸钠(1 mol/L)淬灭反应 10 min. 在酶标仪波长 405 nm 测定吸光度. 代入公式: 抑制率(%)=($A_{\text{control}} - A_{\text{treated}}$)/ $A_{\text{control}} \times 100\%$ 计算抑制率.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6a~6c**、**7a~7c**、**13a**、**13b**、**15**、**17a~17e**、**19**、**26**、**28a** 和 **28b** 的核磁共振氢谱和碳谱, 化合物 **6a-1**、**6c-2**、**7a-1**、**13a**、**17b**、**17e** 和 **19** 的二维核磁谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Schmaltz, R. M.; Hanson, S. R.; Wong, C. H. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4259.
- [2] Takahashi, M.; Kizuka, Y.; Ohtsubo, K.; Gu, J. G.; Taniguchi, N. *Mol. Aspects Med.* **2016**, *51*, 56.
- [3] Dai, Y. W.; Hartke, R.; Li, Chao.; Yang, Q.; Liu, J. O.; Wang, L. X. *ACS Chem. Biol.* **2020**, *15*, 2662.
- [4] He, X. P.; Zeng, Y. L.; Zang, Y.; Li, J.; Field, R. A.; Chen, G. R. *Carbohydr. Res.* **2016**, 429, 1.
- [5] Wei, M. M.; Wang, Y. S.; Ye, X. S. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 1003.
- [6] Stutz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors, Nojirimycin and Beyond*, Weinheim, Wiley-VCH, **1999**.
- [7] Varrot, A.; Tarling, C. A.; Macdonald, J. M.; Stick, R. V.; Zechel, D. L.; Withers, S. G.; Davies, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7496.
- [8] Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X. F.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515.
- [9] Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 340.
- [10] Kiappes, J. L.; Hill, M. L.; Alonzi, D. S.; Miller, J. L.; Iwaki, R.; Sayce, A. C.; Caputo, A. T.; Kato, A.; Zitzmann, N. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 60.
- [11] Li, Y. X.; Jia, Y. M.; Yu, C. Y. *Prog. Chem.* **2018**, *35*, 586 (in Chinese) (李意羨, 贾月梅, 俞初一, 化学进展, **2018**, *35*, 586.)
- [12] Sánchez-Fernández, E. M.; García-Moreno, M. I.; Arroba, A. I.; Aguilar-Diosdado, M.; Padrón, J. M.; García-Hernández, R.; Gamarro, F.; Fustero, S.; Sánchez-Aparicio, J.; Masgrau, L.; García-Fernández, J. M.; Mellet, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111604.
- [13] Sánchez-Fernández, E. M.; Gonçalves-Pereira, R.; Rísquez-Cuadro, R.; Plata, G. B.; Padrón, J. M.; García-Fernández, J. M.; Mellet, C. O. *Carbohydr. Res.* **2016**, 429, 113.
- [14] Chen, H.; Hao, L.; Zhu, M.; Yang, T. Y.; Wei, S. N.; Qin, Z. B.; Zhang, P. Z.; Li, X. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3426.
- [15] Yin, Z. Q.; Zhu, M.; Wei, S. N.; Shao, J.; Hou, Y. H.; Chen, H.; Li, X. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1738.
- [16] Niu, L. P.; Xing, X. K.; Li, X. L.; Chem, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 771 (in Chinese) (牛丽萍, 邢顺凯, 李小六, 陈华, 有机化学, **2019**, *39*, 771.)
- [17] Sun, J. J.; Kang, Y. Q.; Gao, L. G.; Lu, X.; Ju, H. H.; Li, X. L.; Chem, H. *Carbohydr. Res.* **2019**, 478, 10.
- [18] Yan, L. H.; Lui, H.; Sun, J. J.; Gao, L. G.; Lu, X.; Niu, L. P.; Li, X.

- L.; Chem, H. *Carbohydr. Res.* **2019**, *485*, 107807.
- [19] Kasture, V. M.; Kalamkar, N. B.; Nair, R. J.; Joshi, R. S.; Sabharwal, S. G.; Dhavale, D. D. *Carbohydr. Res.* **2015**, *408*, 25.
- [20] CCDC-2052292 (for **11**) and CCDC-2059777 (for **27b**) contain 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.
- [21] Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, New York, Wiley, **2007**
- [22] Prasad, S. S.; Reddy, N. R.; Baskaran, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9604.

(Lu, Y.)