镍催化还原炔烃氢糖基化制备 C-糖基氨基酸和 C-糖肽

陈小平^a 王平^{*,b}^(a) 深圳大学光电工程学院 光电子器件与系统(教育部/广东省)重点实验室 广东深圳 518060)^(b) 上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

Facile Access to C-Glycosyl Amino Acids and Peptides via Ni-Catalyzed Reductive Hydroglycosylation of Alkynes

Chen, Xiaoping^a Wang, Ping^{*,b}^(a) Key Laboratory of Optoelectronic Devices and Systems of Ministry of Education and Guangdong Province, College of Optoelectronic Engineering, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518060)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

蛋白质糖基化是生命体中普遍存在的一种翻译后修饰,糖基化对于调控蛋白质的各种生理性质和功能起到关键的作用,如致病性感染、细胞黏附、信号转导和免疫调节等^[1-2].在天然存在的糖蛋白中,目前已知有超过 13 种单糖可以与 8 种氨基酸相结合,形成至少 41 种不同结构的糖苷键.糖苷键连接形式的多样性是糖蛋白行使调控功能的基础^[3].在这些类型的糖苷键中,大部分是 O/N-糖苷键(图 1).这些糖苷键在生物体内容易被酶降解,从而导致糖肽/糖蛋白稳定性降低、活性消失.因此,近年来在糖肽/糖蛋白药物研发中引入更为稳定的糖苷键(如 C/S/Se-糖苷键)代替天然 O/N-糖苷键,引起了科学家的广泛兴趣^[4].

相比于 O/N-糖肽, C-糖肽的制备要困难得多,尤其是复杂寡糖与肽的缀合,仍然充满挑战^[5].近年来,科学家利用过渡金属催化的方法构建 C-糖苷键,并成功合成了大量的 C-糖苷天然产物和候选药物^[6-8].然而对于结构复杂的 C-糖肽的合成,特别是以复杂寡糖为糖基供体,基于汇聚式合成策略制备寡糖肽依旧是一个艰巨的挑战性,原因主要有:(1)相比于研究充分的芳基 C-糖苷键,目前缺乏便捷高效的构建烷基/烯基 C-糖苷键的方法;(2)传统方法中所用到的反应条件极为苛刻,如需高温、强碱或等物质的量的金属试剂等,这些条件都难以兼容氨基酸或肽类等含有活泼质子并且容易消旋的底物;(3)反应中需使用过量的糖给体,因而不适用于

图 1 糖蛋白中的天然 N/O/C-糖苷键

Scheme 1 Native N/O/C-glycosidic linkages in glycoproteins

* Corresponding author. E-mail: wangpl@sjtu.edu.cn. Published online October 10, 2021.

昂贵的复杂寡糖给体; (4)反应中采用高度衍生化的糖给体, 所得产物需多步转化才能得到目标糖肽。

近日, 中国科学院上海有机化学研究所俞飏团队^[9]受到镍氢催化的不饱和碳氢官能团化反应的启发, 发展了快速构建烯基 C-糖基化氨基酸和 C-糖肽的方法。该方法以糖化学中常见易得的溴苷及商业可得的手性炔丙基甘氨酸(Pra)及其多肽衍生物为底物, 在 15~35 °C 温度范围内, 以硅烷为还原剂, 碳酸钠等为添加剂, 在廉价金属镍为催化剂的条件下进行。该反应条件温和, 底物范围广, 且反应可以高效地得到目标化合物。即使以复杂的多糖和多肽作为底物, 反应仍可以以较好的收率得到复杂的 C-糖肽。

然后, 作者通过大量的反应实例验证该条件对底物的兼容性, 证明了该方法的应用价值(40 例产物, 39%~93%产率)。其中, 对氨基酸保护基的兼容性考察涉及多肽化学合成中常用的氨基、羧基保护基, 如叔丁基氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、苄氧甲羰基(Fmoc)、邻苯二甲酰基(NPhth)等氨基保护基以及甲酯(OMe)、苄酯(Obn)、叔丁酯(O^tBu)等; 对肽类底物的考察则涉及了二肽和三肽类底物, 并且作者发现缀合位点 Pra 可以位于三肽中的 N-末端、C-末端或者中间位置; 此外, 除了炔

丙基甘氨酸外, 该方法同样适用于经炔基化衍生的天然氨基酸, 如丝氨酸(Ser)、酪氨酸(Tyr)、赖氨酸(Lys)和天冬酰胺(Asn)等。对于糖单元部分, 作者详细考察了甘露糖(D-Man)、氨基葡萄糖(D-GalN)、木糖(D-Xyl)、氨基甘露糖(D-ManN)、葡萄糖(D-Glc)和鼠李糖(L-Rha)等单糖单元以及一些二糖底物。底物类型还可以拓展至非端炔氨基酸, 对于这类底物, C-糖基化反应也能以良好的收率得到目标产物。

最后, 作者进行了克级规模放大、产物糖链的化学法延伸、产物肽链的化学法延伸以及保护基脱除等操作, 均能得到满意的结果。为进一步体现该方法的实用性, 他们还将该反应用于复杂糖肽的合成。来源于 *Pseudomonas syringae* 脂多糖中的五糖抗原单元及肿瘤 Lewis^x 三糖抗原与炔丙基甘氨酸偶联, 分别以 39%和 58%的产率得到了目标糖氨基酸 **9** 和 **10**。

至此, 俞飏团队以过渡金属镍为催化剂, 实现了糖基溴苷与炔基化氨基酸的 C-糖基化反应。该方法成功实现了对多种氨基酸以及多肽的糖修饰, 得到 C-糖基化氨基酸和多肽, 有望在糖肽以及糖蛋白的合成及结构改造中发挥重要作用。

图2 镍氢催化炔烃还原糖基化制备 C-糖基肽

Scheme 2 Nickel-catalyzed reductive hydroglycosylation for access to vinyl C-glycopeptides

图3 复杂低聚糖的 C-糖基化

Scheme 3 C-Glycosylation with complex saccharides

References

- [1] Rudd, P. M.; Elliott, T.; Cresswell, P.; Wilson, I. A.; Dwek, R. A. *G. Science* **2001**, 291, 2370.
- [2] Helenius, A.; Aebi, M. *Science* **2001**, 291, 2364.
- [3] Spiro, R. G. *Glycobiology* **2002**, 12, 43R.
- [4] Tamburrini, A.; Colombo, C.; Bernardi, A. *Med. Res. Rev.* **2020**, 40, 495.
- [5] Aldhoun, M.; Massi, A.; Dondoni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9565.
- [6] Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12281.
- [7] Bokor, E.; Kun, S.; Goyard, D.; Toth, M.; Praly, J.; Vidal, S.; Somsak, L. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1687.
- [8] Kitamura, K.; Ando, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 1495.
- [9] Liu, Y. H.; Xia, Y. N.; Gulzar, T.; Wei, B. C.; Li, H. T.; Zhu, D. P.; Hu, Z. F.; Xu, P.; Yu, B. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 4924

(Zhao, C.)