

廉价钴催化下 β -D-葡萄糖烯糖硫苷的立体选择性合成

华敏 孙阳星 张雪晴 姚辉* 黄年玉*

(三峡大学生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室 湖北宜昌 443002)

摘要 报道了以葡萄糖-3-吡啶酸酯和硫酚/硫醇为原料, $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ 催化下立体选择性合成 β -D-葡萄糖烯糖硫苷的方法. 目标化合物的化学结构经过了核磁共振、高分辨质谱和单晶 X 射线衍射的确证. 该反应对各类硫醇和硫酚具有良好的官能团兼容性, 能耐受含酯基、酚/醇羟基、氨基和乙酰氨基等活性硫亲核试剂, 还可用于硫糖肽的高效合成, 为硫糖苷的快速制备提供了新方案.

关键词 Co 催化; 糖基化反应; 硫糖苷; 糖肽; 合成

Convenient Cobalt-Catalyzed Stereoselective Synthesis of β -D-Thioglycosides

Hua, Min Sun, Yangxing Zhang, Xueqing Yao, Hui* Huang, Nianyu*

(Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002)

Abstract A method of stereoselective synthesis of β -D-thioglycosides from glucosyl-3-pyridinate donor and thiophenols/thiols catalyzed by $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ was reported. The chemical structures of the target compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance, high-resolution mass spectrometry and single crystal X-ray diffraction. The reaction has good functional group compatibility with all kinds of mercaptans and thiophenols, and can tolerate active sulfur nucleophiles including ester group, phenol/alcohol hydroxyl group, amino group and acetyl amino group. It can also be used for the efficient synthesis of thioglycopeptides, which provides a new way for the rapid preparation of thioglycosides.

Keywords Co-catalysis; glycosylation reaction; thioglycoside; glycopeptide; synthesis

硫是生命所必需的元素^[1], 且普遍存在于活性天然产物^[1b]、农用化学品^[1c]、聚硫材料^[1d]和商用药物^[1e]中. 硫代糖苷即糖基序的异位碳与硫原子相连的糖苷类化合物, 已被证明在初级代谢中不易受到酶裂解和化学降解的影响^[2]. 与天然型氧糖苷相比, 硫代糖苷具有相似的结构以及更强的生物活性, 在药物化学中发挥着关键作用^[3]. 例如, 与天然抗生素相比, 短杆菌酪肽的 *S*-糖肽类似物对枯草芽孢杆菌表现出更强的抑制活性^[4]. 合成硫糖基类似物来代替氧糖苷类化合物已经成为提高其药理活性的重要手段. 一些具有抗风湿和抗菌生物活性的硫糖基类似物已经被发现并且被成功地开发为临床药物^[5a-5b], 如金诺芬^[5c]、林可霉素^[5d]和克林霉素^[5e]等(图 1). 然而, 与氧糖苷相比, 对硫糖苷的合成研究较少,

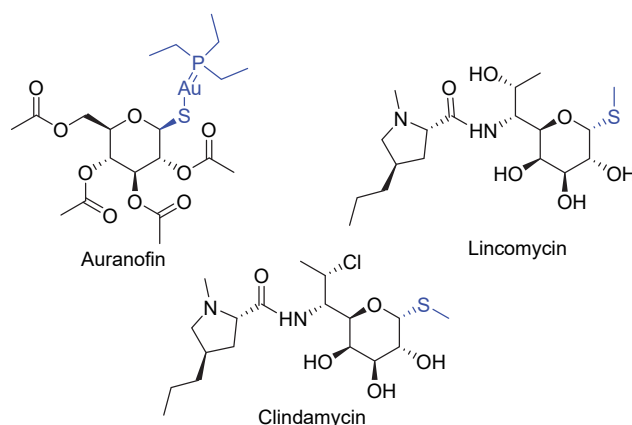


图 1 活性硫糖苷分子

Figure 1 Bioactive thioglycosides molecules

* Corresponding authors. E-mail: huangny@ctgu.edu.cn; yaohui@ctgu.edu.cn

Received February 18, 2022; revised March 23, 2022; published online April 14, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82003621), the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2020CFB205) and the Natural Science Foundation of the Educational Commission of Hubei Province (No. Q20201204).

国家自然科学基金(No. 82003621)、湖北省自然科学基金(2020CFB205)和湖北省教育厅自然科学基金(No. Q20201204)资助项目.

其合成的区域/化学/非对映选择性控制和底物范围仍具有很高的挑战性. 因此, 探索硫糖苷类化合物的高效合成在糖化学和医药研发领域具有重要的意义.

Ferrier 重排反应和过渡金属催化偶联反应是构建硫代糖苷的有效途径^[6]. Ferrier 重排反应常使用极易水解的路易斯酸作催化剂, 所得的产物也多为 α 型硫糖苷, β -硫糖苷依旧很难合成^[7]. Liu 等^[8]使用 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 作催化剂, 催化三乙酰化葡萄糖烯糖与 *O*-、*S*-亲核试剂生成氧糖苷和硫糖苷, 产物以 α 型糖苷为主, $\alpha:\beta=6:1$, 而且底物范围较窄(Scheme 1, a). 随着过渡金属催化技术的迅速发展, 过渡金属催化偶联反应选择性构建糖苷键的方法已经较为常见^[9], 刘学伟课题组^[8b]报道了 Pd 催化葡萄糖烯糖-3-吡啶酸酯与醇受体高收率、高选择性地合成 β -氧糖苷, $\beta:\alpha>40:1$. 在以上基础上, 刘钊鑫等^[8c]报道了使用 Pd 催化半乳糖碳酸酯烯糖与 *S*-亲核试剂生成 β -硫糖苷, 以及使用 Co 催化半乳糖碳酸酯烯糖与 *S*-亲核试剂生成 3 号位硫代糖(Scheme 1, b). 但未实现用廉价的 Co 催化剂合成 β -硫糖苷. 本工作在之前课题的基础上实现了 Co 催化葡萄糖烯糖-3-吡啶酸酯与 *S*-亲核试剂生成 β -1-硫代糖苷, 该方法使用了廉价金属催化剂, 具有较广的底物范围以及较高的区域和化学选择性(Scheme 1, c).

1 结果与讨论

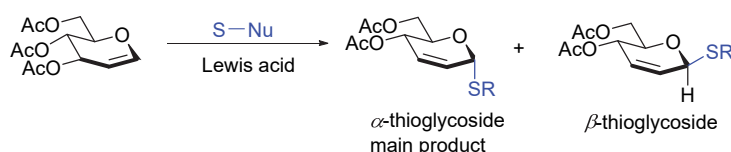
1.1 反应条件的优化

为了获得合成硫糖苷的最优条件, 对 3 号位导向基进行筛选(表 1). 首先, 根据文献的方法, 本工作合成了 6 种不同的糖基供体 **1a**~**1f**^[8b,10]. 以 $\text{Co}(\text{acac})_3$ 作催化剂,

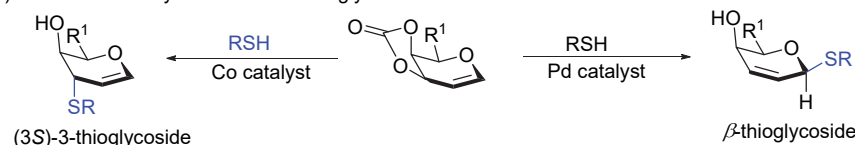
正丁基二(1-金刚烷基)膦(CataCXium A)为配体, 对甲苯硫酚为糖基受体进行模型反应. 如表 1 所示, 当 3 号位保护基为苯甲酸酯时没有目标产物生成(表 1, Entry 1). 在 3 号位引入吡啶酸酯时生成了目标产物 **3a**, 产率 55%, $\beta:\alpha$ 为 8:1(表 1, Entry 2). 尝试在 3 号位引入噻那啶酸酯, 与吡啶酸酯相比, 其产率和选择性略有降低(表 1, Entry 3), 随后, 尝试在吡啶环上引入强吸电子基如 F, 其产率和选择性明显降低(表 1, Entry 4). 之后, 又尝试在吡啶环上引入噻吩环, 其目标产物产率为 57%, $\beta:\alpha$ 为 7:1(表 1, Entry 5). 最后还尝试以膦氧双键对糖基化反应进行导向, 其产率和选择性也较差(表 1, Entry 6). 综合考虑产率以及选择性, 以 3 号位导向基为吡啶酸酯时的糖基供体 **1b** 为最优的糖基供体.

在得到了最优的糖基供体后, 依旧以对甲苯硫酚 **2** 为受体, 筛选反应的最优温度、催化剂、配体以及溶剂(表 2). 首先, 当反应温度从 80 °C 降到 60 °C 时, 目标产物 **3a** 的产率明显降低, 选择性没有明显变化(表 2, Entry 1). 将反应温度从 80 °C 升到 100 °C, 产率有所升高, 选择性明显降低(表 2, Entry 2). 随后, 筛选了不同的催化剂, 包括 CoBr_2 、 CoCl_2 、 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Co}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 及 $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$, 发现以 $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ 为催化剂的催化效率最好, 产率为 65%, $\beta:\alpha$ 为 8:1(表 2, Entries 3~7), 值得注意的是 CoBr_2 和 CoCl_2 得到与其它条件相反的选择性(表 2, Entries 3, 4), 根据文献调研^[11], 猜测两个催化剂可能经过 Ferrier 重排反应, 得到以 α 构型为主的硫糖苷产物. 为了继续提高产率和选择性, 评估了不同类型的配体, 以(*R*)-(+)-1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦[(*R*)-(+)-BINAP]作为配体的产率和选择性最高, 其中产率为 80%, $\beta:\alpha$ 为

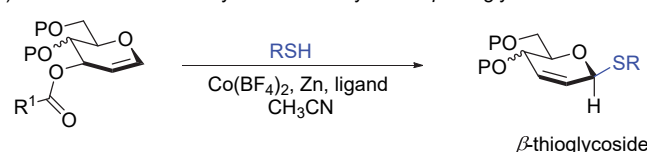
(a) Synthesis of thioglycosides by Ferrier rearrangement



(b) Previous work: synthesis of 1-/3-thioglycoside



(c) This work: Cobalt-catalyzed efficient synthesis β -thioglycosides



图式 1 硫代糖苷的合成
Scheme 1 Synthesis of thioglycosides

表 1 导向基的筛选
Table 1 Screening directing groups

Entry ^a	Donor	R-group	T/°C	Yield ^b /%	$\beta : \alpha^c$
1	1a		120 ^d	—	—
2	1b		80	55	8 : 1
3	1c		80	50	6 : 1
4	1d		80	40	3 : 1
5	1e		80	57	7 : 1
6	1f		80	40	4 : 1

^a Unless otherwise specified, all reactions were carried out with 0.1 mmol of intermediate **1a~1f**, 0.11 mmol of *p*-toluenethiophenol, 10 mol% Zinc dust, 10 mol% Co catalyst and 15 mol% P-ligand in 2 mL of solvent, which was stirred at 80 °C for 4 h under N₂ atmosphere. ^b Isolated yield. ^c Separation ratio. ^d No target product was observed even though the reaction was heated to 120 °C.

表 2 *S*-糖基化反应的条件优化
Table 2 Conditions optimization for the *S*-glycosylation reaction

Entry ^a	[Co]	L	Solvent	T/°C	Yield ^b /%	$\beta : \alpha^c$
1	Co(acac) ₃	CataCXium A	CH ₃ CN	60	25	7 : 1
2	Co(acac) ₃	CataCXium A	CH ₃ CN	100	59	5 : 1
3	CoBr ₂	CataCXium A	CH ₃ CN	80	20	1 : 3
4	CoCl ₂	CataCXium A	CH ₃ CN	80	32	1 : 2
5	Co(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CataCXium A	CH ₃ CN	80	35	4 : 1
6	Co(acac) ₂	CataCXium A	CH ₃ CN	80	50	6 : 1
7	Co(BF ₄) ₂	CataCXium A	CH ₃ CN	80	65	8 : 1
8	Co(BF ₄) ₂	Xantphos	CH ₃ CN	80	45	1 : 1
9	Co(BF ₄) ₂	DPPE	CH ₃ CN	80	66	6 : 1
10	Co(BF ₄) ₂	(<i>R</i>)-(-)-DTBM-SEGPHOS	CH ₃ CN	80	53	7 : 1

续表

Entry ^a	[Co]	L	Solvent	T/°C	Yield ^b /%	$\beta : \alpha^c$
11	Co(BF ₄) ₂	Ph ₃ P	CH ₃ CN	80	40	4 : 1
12	Co(BF ₄) ₂	(S,S)-Chiraphos	CH ₃ CN	80	60	8 : 1
13	Co(BF ₄) ₂	DPPF	CH ₃ CN	80	71%	7:1
14	Co(BF ₄) ₂	(R)-(+)-BINAP	CH ₃ CN	80	80%	10:1
15	Co(BF ₄) ₂	(S)-(-)-BINAP	CH ₃ CN	80	50%	2:1
16	Co(BF ₄) ₂	(R)-(+)-BINAP	DMF	80	-	-
17	Co(BF ₄) ₂	(R)-(+)-BINAP	THF	80	47%	5:1

^a Unless otherwise specified, all reactions were carried out with 0.1 mmol of intermediate **1b**, 0.11 mmol of *p*-toluenethiophenol, 10 mol% zinc dust, 10 mol% Co catalyst and 15 mol% P-ligand in 2 mL of solvent, which was stirred at 80 °C for 4 h under N₂ atmosphere. ^b Isolated yield. ^c Separation ratio.

10 : 1 (表 2, Entries 8~14). 随后尝试以(S)-(-)-1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦[(S)-(-)-BINAP]为配体, 得到的依旧是 β 构型为主的硫糖苷产物, 而且其产率和选择性显著降低, 这表明(S)-(-)-BINAP 手性配体并不会导致产物出现相反的选择性(表 2, Entry 15). 当使用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作溶剂时, 未得到目标产物(表 2, Entry 16). 当用四氢呋喃(THF)代替乙腈作溶剂时, 产率和选择性明显降低(表 2, Entry 17). 最终确定的糖苷化反应的条件为, 在 Zn 粉存在下, Co(BF₄)₂ 作催化剂, (R)-(+)-BINAP 作配体, 乙腈作溶剂, 糖供体 **1b** 和对甲苯硫酚 **2** 在 80 °C 下反应 4 h.

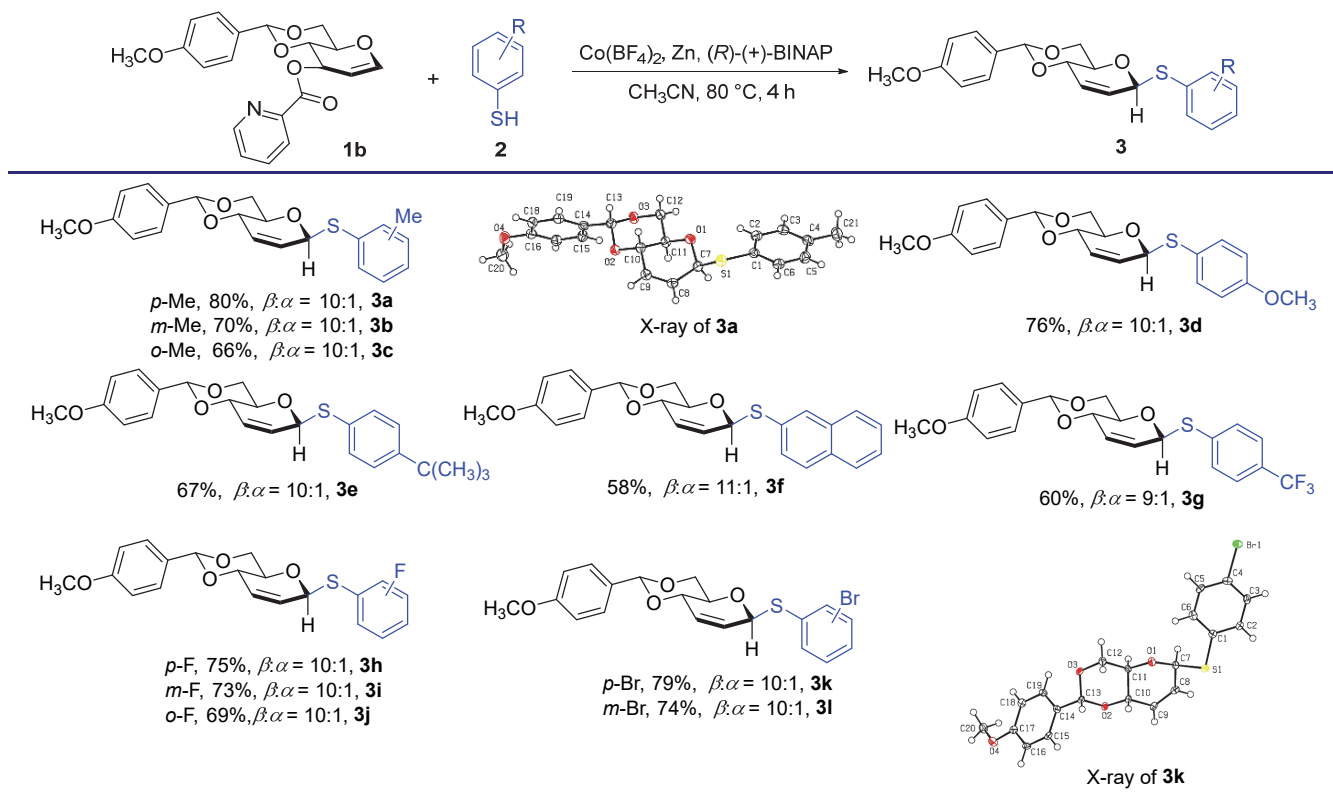
1.2 反应底物的拓展

在确定最优反应条件后, 探讨了反应的底物适用

性. 如表 3 所示, 首先拓展的是芳基硫糖苷类化合物, 苯硫酚上的甲基供电子基团无论是在邻、间、对位都可以与糖基供体 **1b** 反应得到相应的硫糖苷产物 **3a~3c**, 产率 66%~80%, $\beta : \alpha$ 均为 10 : 1. 对甲氧基苯硫酚和对叔丁基苯硫酚的供电子基团对反应没有明显影响, 均可以与 **1b** 反应生成目标产物 **3d~3e**, 产率 62%~76%, $\beta : \alpha$ 为 10 : 1. 位阻较大的 2-萘硫酚与糖基供体 **1b** 生成的目标产物 **3f** 产率有所降低, 只有 58%, 但其选择性有所提高, $\beta : \alpha$ 为 11 : 1. 对于强吸电子基团如 CF₃, 其对应的硫糖苷产物 **3g** 的产率和选择性都略微下降, 产率为 60%, $\beta : \alpha$ 为 9 : 1. 而弱吸电子如 F 和 Br 对糖基化反应基本没有影响, 可以与糖基供体 **1b** 生成相应的硫糖苷 **3h~3l**, 产率为 69%~79%, $\beta : \alpha$ 均为 10 : 1.

表 3 芳基硫糖苷的底物拓展

Table 3 Substrate expansion of arylthioglycoside derivatives

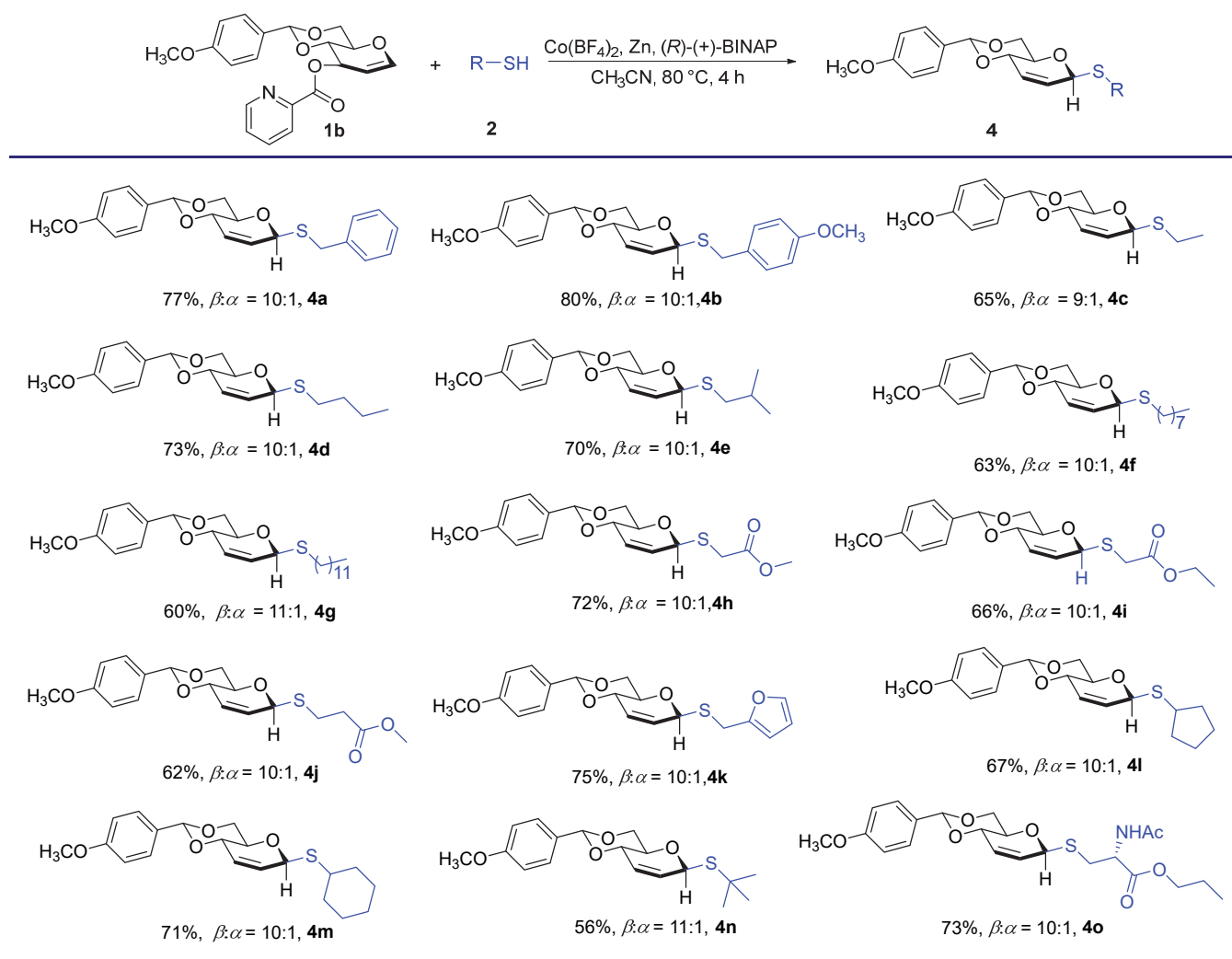


在对芳基硫糖苷进行拓展后,对烷基硫糖苷进行底物拓展.如表4所示,首先拓展的是伯硫醇类底物,对于苄硫醇和对甲基苄硫醇,均可以与糖基供体**1b**反应生成目标产物**4a~4b**,产率77%~80%, $\beta:\alpha$ 为10:1.随后发现随着链长的增加,相应的硫糖苷(**4c~4g**)的产率有所下降,而选择性略微升高,产率为60%~73%, $\beta:\alpha$ 为9:1~11:1;接下来,拓展了含酯基的硫醇,包括巯基乙酸甲酯、巯基乙酸乙酯和巯基丙酸甲酯,均可以与糖基供体**1b**生成相应的硫糖苷产物**4h~4j**,产率为62%~72%, $\beta:\alpha$ 为10:1.除此之外,含呋喃的糠基硫醇也可以较好的收率和选择性生成目标产物**4k**,产率为75%.除了伯硫醇类底物,对仲硫醇类底物也进行了拓展,包括环戊硫醇以及环己硫醇,均可以与糖基供体**1b**高立体选择性地生成产物**4l~4m**,产率为67%~71%;最后,对于位阻较大的叔丁硫醇,其目标产物**4n**的产率明显降低,产率为56%, $\beta:\alpha$ 为11:1.

最后,为了证明合成的不饱和硫代糖的用途,将L-半胱氨酸修饰后与糖基供体**1b**进行糖基化反应,生成高立体选择性的目标产物硫糖苷**4o**,实现了硫糖肽的合成.

化合物的立体构型经过二维谱图鉴定.以化合物**4a**为例,所有的氢信号和碳信号都与糖骨架的特征官能团符合,DEPT135谱有两个倒峰, δ 33.5对应与硫相连的亚甲基的碳,而 δ 69.2恰好对应糖环6号位亚甲基的碳.随后,根据HSQC谱图找到6-C对应的6-H,由于两个6-H的化学环境不同,处在不同的位置,化学位移分别为 δ 3.83和4.30.再根据¹H-¹H COSY谱归属1-H~5-H的化学位移,根据HSQC谱图归属相应的碳的化学位移.最后观察到NOESY光谱中的1-H和5-H具有相关信号,表明1-H和5-H处于糖环的同侧,证明化合物为 β 构型,与X射线衍射分析出的晶体**3a**和**3k**的构型一致.

表4 脂肪硫糖苷的底物拓展
Table 4 Substrate expansion of thioglycoside derivatives



在对受体进行筛选后, 尝试对糖基供体进行筛选. 根据文献方法, 首先合成了 4, 6 号位保护的糖基供体 **1g~1i**^[12]. 如表 5 所示, 当 4, 6 号位用丙酮、环己酮以及苯甲醛保护时, 均可以与 2-萘硫酚以及苄硫醇反应生成相应的硫糖苷 **5a~5f**, 产率为 62%~72%; 与 4, 6 号位用对甲氧基苯甲醛保护时相比, 产率和选择性都较为接近, 这表明 4, 6 号位的空间位阻对糖基化反应基本没有影响. 随后, 合成了半乳糖-3-吡啶酸酯 **1j**, 然后与 2-萘硫酚以及正丁硫醇反应生成相应的硫糖苷 **5g~5h**,

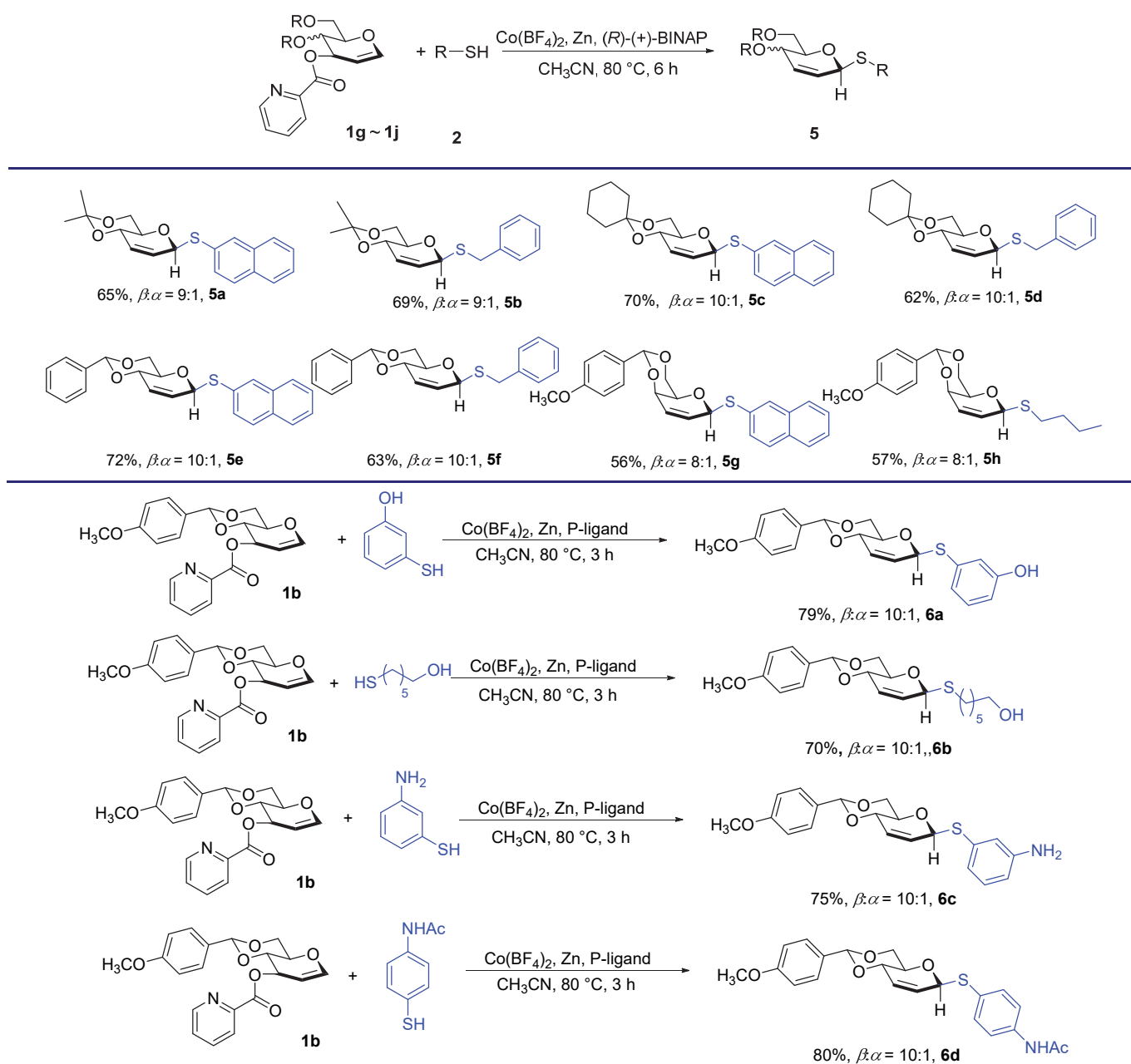
其产率和选择性都有所降低, 这可能是半乳糖-3-吡啶酸酯不利于形成吡啶酸酯和催化剂, 以及双键的配合物中间体. 综上所述, 该方法具有广泛的官能团耐受性.

1.3 竞争性反应

在硫糖苷的合成过程中, 通过糖基受体与不同的高活性官能团进行竞争反应, 研究了该方法的化学选择性. 如 Scheme 2 所示, 首先采用 3-巯基苯酚来比较酚羟基与巯基的反应性. 在最优反应条件, 得到了预期硫糖苷的目标产物 **6a**, 产率为 79%, $\beta:\alpha$ 为 10:1. 同样的,

表 5 不同糖基供体硫糖苷的底物拓展

Table 5 Scope of thiosugars from different glycal donors



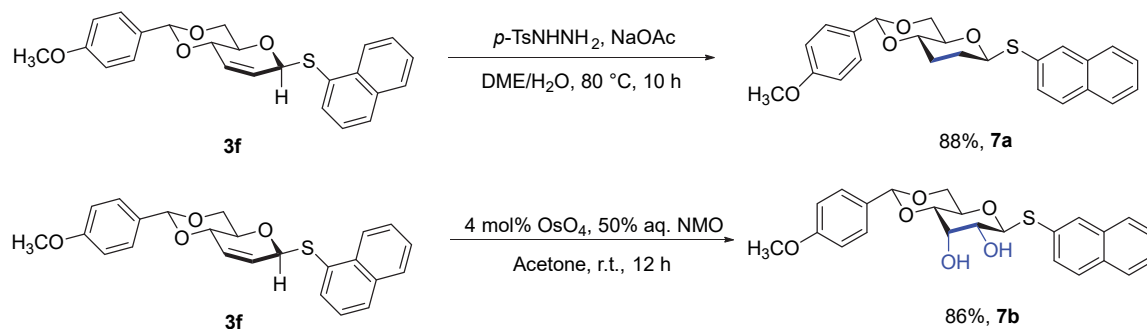
图式 2 竞争性反应

Scheme 2 Competitive reaction

在醇羟基存在的情况下, 硫糖苷 **6b** 的合成也只与巯基有关. 以 3-氨基苯硫酚为糖基受体时, 也可以生成高立体选择性的硫糖苷产物 **6c**. 最后发现酰胺基的亲核性也低于巯基, 生成硫糖苷 **6d** 的产率和选择性较好, 产率为 80%, $\beta:\alpha$ 为 10:1. 这些结果表明该方法具有较高的化学选择性.

1.4 硫糖苷的应用

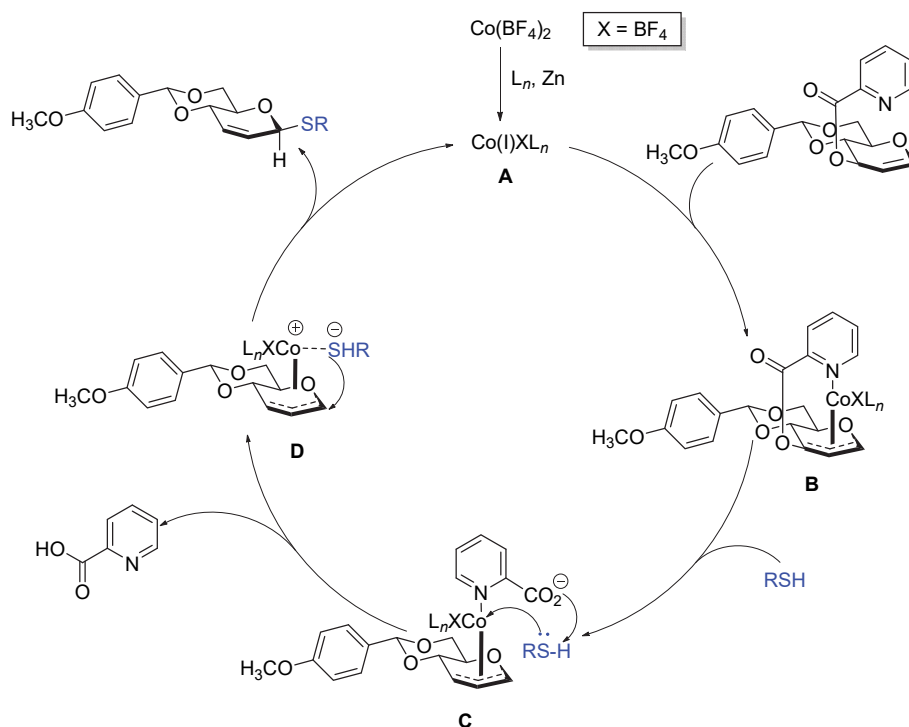
根据文献报道过的方法进行了一些双键功能化反应^[13]. 如 Scheme 3 所示, 不饱和硫糖苷 **3f** 可以高收率(88%)加氢还原成饱和硫糖苷 **7a**. 此外, 不饱和硫糖苷 **3f** 可以高收率(86%)二羟基化成饱和硫糖苷 **7b**.



图式 3 不饱和硫糖苷的衍生化反应
Scheme 3 Derivatization of unsaturated thioglycosides

1.5 反应机理推测

根据已经报道过的 Pd 催化葡萄糖烯糖-3-吡啶酸酯合成氧苷/氮苷以及 Co 催化半乳糖碳酸酯烯糖合成 3-硫代糖苷的反应机理^[11b,14], 推测该反应可能的机理为 Co(II) 催化剂在膦配体和锌粉存在下生成了 Co(I) 配合物 **A**, 随后与吡啶环上的氮以及葡萄糖烯糖上的双键同时配位, 生成中间体 **B**; 接下来, 吡啶酸酯发生裂解产生了 Co- π -烯丙基体系 **C**, 随后, S-亲核试剂与钴配位进而使吡啶酸离去生成中间体 **D**; 最后, 通过分子内亲核加成反应得到 β -硫代糖苷, 同时, 对配合物 **A** 进行再生, 完成了反应循环(Scheme 4).



图式 4 可能的反应机理
Scheme 4 Possible reaction mechanism

2 结论

在廉价钴催化剂的作用下,利用葡萄糖的3-吡啶酸酯导向基,与硫酚/硫醇立体选择性合成了 β -D-葡萄糖硫苷,目标产物的分离产率达到56%~80%,异头碳的立体选择性高于10:1。本方法适用于各类硫酚、硫醇以及含酯基和酰胺基的活性硫醇,具有唯一的化学选择性。该策略可应用于硫糖苷化合物库的快速构建,深入的活性研究正在进行中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有的 ^1H NMR和 ^{13}C NMR由Bruker AVANCE III 400 MHz核磁共振仪测定,用TMS作为内标;用X-4数字熔点仪测试熔点;用Waters Q-TOF Premier TM质谱仪获得高分辨率电喷雾电离质谱(HRMS);采用Bruker SMART APEX II型单晶X射线衍射仪进行单晶结构分析;薄层色谱法(TLC)使用GF₂₅₄的硅胶板。所有化学试剂购自国药化学试剂有限公司(中国上海),无需进一步纯化即可使用。所有反应均在氮气氛围下进行,反应溶剂均参考标准方法进行干燥和纯化。化合物**1a**~**1j**参考文献[8b, 10, 12]方法进行制备。已知化合物的数据与文献进行了比较,确保了一致性。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物**3a**~**3l**的合成

在5 mL的Schlenk管内,依次加入葡萄糖-3-吡啶酸酯**1b** (36.9 mg, 0.1 mmol)、Co(BF₄)₂ (2.3 mg, 10 mol%)、Zn粉(0.6 mg, 10 mol%)以及(R)-(+)-BINAP (9.3 mg, 15 mol%),抽负压15 min,在氮气下加入2 mL的乙腈和苯硫酚(0.11 mmol)。在80 °C下反应4 h, TLC监测反应完全,用2 mL的饱和NaHCO₃溶液淬灭反应,二氯甲烷萃取水相(5 mL×3),合并有机相,无水Na₂SO₄干燥,过滤后浓缩得到粗品,并通过柱层析法(石油醚/二氯甲烷, V:V=2:1)纯化得到芳基硫糖苷**3a**~**3l**。

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-(对甲苯硫基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3a**): 白色固体, 29.6 mg, 产率80%。m.p. 141~142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 69.7$ (c 1.0, CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.50~7.38 (m, 4H), 7.19~7.12 (m, 2H), 6.94~6.87 (m, 2H), 6.01 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=10.2$, 2.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, $J=3.1$, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.33 (dd, $J=10.3$, 4.7 Hz, 1H), 4.01~3.97 (m, 1H), 3.85 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (ddd, $J=8.3$, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 138.5, 134.1, 129.8, 129.7, 129.5, 128.3, 128.1, 127.5, 113.7, 101.9,

82.9, 74.3, 71.8, 69.2, 55.3, 21.3; HRMS calcd for C₂₁H₂₄O₄SH [M+H]⁺ 371.1312, found 371.1309.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-(间甲苯硫基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3b**): 白色固体, 25.9 mg, 产率70%。m.p. 140~141 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 84.6$ (c 1.0, CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.43~7.37 (m, 2H), 7.34 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.24~7.18 (m, 1H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.95~6.83 (m, 2H), 6.01 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J=10.2$, 2.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=3.2$, 2.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.32 (dd, $J=10.3$, 4.6 Hz, 1H), 4.05~4.01 (m, 1H), 3.84 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (ddd, $J=8.3$, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 138.5, 133.8, 132.1, 130.2, 129.8, 129.8, 128.9, 128.6, 127.9, 127.5, 113.7, 101.9, 82.9, 74.3, 71.8, 69.3, 55.3, 21.3; HRMS calcd for C₂₁H₂₄O₄SH [M+H]⁺ 371.1312, found 371.1310.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-(邻甲苯硫基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3c**): 白色固体, 24.4 mg, 产率66%。m.p. 138~139 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 69.6$ (c 1.0, CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.64~7.54 (m, 1H), 7.44~7.35 (m, 2H), 7.25~7.11 (m, 3H), 6.97~6.81 (m, 2H), 6.02 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=10.2$, 2.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=5.0$, 2.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.31 (dd, $J=10.3$, 4.6 Hz, 1H), 4.05~4.01 (m, 1H), 3.82 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (ddd, $J=8.3$, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 140.4, 133.6, 131.9, 130.3, 129.9, 129.8, 128.2, 127.7, 127.5, 126.3, 113.7, 101.9, 82.6, 74.3, 71.8, 69.2, 55.3, 21.2; HRMS calcd for C₂₁H₂₃O₄SN⁺ 393.1131, found 393.1136.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-((4-甲氧基苯基)硫基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3d**): 白色固体, 28.1 mg, 产率76%。m.p. 122~123 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 100.1$ (c 1.0, CHCl₃); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.55~7.46 (m, 2H), 7.45~7.36 (m, 2H), 6.93~6.85 (m, 4H), 5.97 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=10.2$, 2.3 Hz, 1H), 5.59 (dd, $J=3.2$, 2.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.32 (dd, $J=10.3$, 4.6 Hz, 1H), 3.90~3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.64 (ddd, $J=8.3$, 5.6, 3.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 160.2, 136.6, 129.8, 129.6, 128.1, 127.5, 121.8, 114.2, 113.7, 101.8, 82.9, 74.2, 71.7, 69.2, 55.3, 55.3; HRMS calcd for C₂₁H₂₂O₅SN⁺ 409.1080, found 409.1081.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((4-(叔丁基)苯基)硫代)-2-(4-甲

氧基苯基)-4,4a,6,8a-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3e**): 白色固体, 27.6 mg, 产率 67%. m.p. 132~133 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 124.1$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.54~7.46 (m, 2H), 7.46~7.33 (m, 4H), 6.97~6.86 (m, 2H), 6.03 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J*=10.2, 2.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J*=3.1, 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.33 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H), 4.05~4.01 (m, 1H), 3.86 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (ddd, *J*=8.4, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 151.5, 133.3, 129.8, 128.8, 127.9, 127.5, 125.8, 113.7, 101.9, 83.1, 74.3, 71.8, 69.2, 55.3, 34.6, 31.3; HRMS calcd for C₂₄H₂₈O₄SnNa [M+Na]⁺ 435.1600, found 435.1603.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-(萘-2-硫基)-4,4a,6,8a-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3f**): 白色固体, 23.6 mg, 产率 58%. m.p. 152~153 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 82.5$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.12~8.05 (m, 1H), 7.91~7.81 (m, 3H), 7.66~7.74 (m, 1H), 7.59~7.52 (m, 2H), 7.45~7.39 (m, 2H), 6.94~6.88 (m, 2H), 6.03 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J*=10.1, 2.3 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J*=3.2, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.38 (dd, *J*=10.2, 4.6 Hz, 1H), 4.08~4.04 (m, 1H), 3.89 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (ddd, *J*=8.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 133.4, 132.8, 132.6, 130.5, 130.1, 129.7, 129.6, 128.3, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 126.6, 113.7, 101.9, 82.9, 74.3, 71.9, 69.3, 55.3; HRMS calcd for C₂₄H₂₂O₄SnNa [M+Na]⁺ 429.1131, found 429.1132.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-((4-(三氟甲基)苯基)硫代)-4,4a,6,8a-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3g**): 白色固体, 25.4 mg, 产率 60%. m.p. 125~126 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 83.6$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.68~7.56 (m, 4H), 7.47~7.40 (m, 2H), 6.95~6.86 (m, 2H), 6.14~6.06 (m, 1H), 5.85~5.79 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.35 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H), 4.18~4.13 (m, 1H), 3.86 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (ddd, *J*=8.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 131.7, 130.7, 129.6, 127.5, 127.1, 125.6, 125.6, 125.5, 125.5, 113.7, 101.9, 82.2, 74.2, 71.9, 69.1, 55.3; HRMS calcd for C₂₁H₁₉F₃O₄-SNa [M+Na]⁺ 447.0848, found 447.0852.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((4-氟苯基)硫代)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4a,6,8a-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3h**): 白色固体, 28.1 mg, 产率 75%. m.p. 112~113 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 103.4$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.65~7.50 (m, 2H), 7.50~7.37 (m, 2H), 7.16~7.00 (m, 2H), 7.00~

6.84 (m, 2H), 6.03 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J*=10.2, 2.4 Hz, 1H), 5.72~5.60 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.35 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.98~3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.68 (ddd, *J*=8.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.2 (d, *J*_{C-F}=247.1 Hz), 160.2, 136.5 (d, *J*_{C-F}=8.2 Hz), 130.1, 129.7, 127.8, 127.5, 126.7 (d, *J*_{C-F}=3.2 Hz), 115.8 (d, *J*_{C-F}=21.6 Hz), 113.7, 101.9, 82.7, 74.2, 71.8, 69.2, 55.3; HRMS calcd for C₂₀H₁₉FO₄SnNa [M+Na]⁺ 397.0080, found 397.0084.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((3-氟苯基)硫代)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4a,6,8a-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3i**): 白色固体, 27.3 mg, 产率 73%. m.p. 111~112 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 55.2$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.49~7.39 (m, 2H), 7.37~7.31 (m, 3H), 7.07~7.02 (m, 1H), 6.98~6.88 (m, 2H), 6.08 (d, *J*=10.2, 1H), 5.82 (dd, *J*=10.1, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J*=4.1, 2.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.37 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H), 4.17~4.09 (m, 1H), 3.88 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (ddd, *J*=8.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 162.4 (d, *J*_{C-F}=246.7 Hz), 160.2, 134.7 (d, *J*_{C-F}=8.0 Hz), 130.5, 130.0 (d, *J*_{C-F}=8.2 Hz), 129.7, 128.2 (d, *J*_{C-F}=3.0 Hz), 127.5, 127.4, 119.4 (d, *J*_{C-F}=22.3 Hz), 115.0 (d, *J*_{C-F}=21 Hz), 113.7, 101.9, 82.5, 74.2, 71.9, 69.2, 55.3; HRMS calcd for C₂₀H₁₉FO₄-SNa [M+Na]⁺ 397.0880, found 397.0876.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((2-氟苯基)硫代)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4a,6,8a-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3j**): 白色固体, 25.8 mg, 产率 69%. m.p. 113~114 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 90.4$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.67~7.62 (m, 1H), 7.49~7.34 (m, 3H), 7.25~7.11 (m, 2H), 7.00~6.85 (m, 2H), 6.05 (d, *J*=10.0, 1H), 5.87 (dd, *J*=10.2, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J*=3.1, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.34 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.97~3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J*=8.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.4 (d, *J*_{C-F}=245.6 Hz), 160.2, 136.6, 130.8 (d, *J*_{C-F}=8.0 Hz), 130.2, 129.7, 127.5, 124.3 (d, *J*_{C-F}=3.8 Hz), 118.7 (d, *J*_{C-F}=18.1 Hz), 115.8 (d, *J*_{C-F}=23.1 Hz), 113.7, 101.9, 82.1, 82.1, 74.1, 71.8, 69.2, 55.3; HRMS calcd for C₂₀H₁₉FO₄SnNa [M+Na]⁺ 397.0880, found 397.0877.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((4-溴苯基)硫代)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4a,6,8a-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3k**): 白色固体, 34.3 mg, 产率 79%. m.p. 147~148 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 67.8$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.51~7.36 (m, 6H), 6.94~6.85 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J*=10.2, 2.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J*=2.3 Hz, 1H),

5.50 (s, 1H), 4.31 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.05~3.93 (m, $J=7.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (ddd, $J=8.4, 5.8, 3.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 135.1, 131.8, 131.2, 130.3, 129.7, 127.5, 127.5, 122.7, 113.7, 101.9, 82.5, 74.2, 71.9, 69.2, 55.3; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457.0080, found 457.0067.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((3-溴苯基)硫代)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**3l**): 白色固体, 32.2 mg, 产率 74%. m.p. 146~147 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 68.2$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.71 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.52~7.33 (m, 4H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.93~6.82 (m, 2H), 6.03 (d, $J=10.2$, 1H), 5.76 (dd, $J=10.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J=3.2, 2.1$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.33 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.07~3.97 (m, 1H), 3.83 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J=8.3, 5.7, 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 135.6, 134.5, 131.6, 131.2, 130.4, 130.1, 129.7, 127.5, 127.4, 122.3, 113.7, 101.9, 82.5, 74.2, 71.9, 69.2, 55.3; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457.0080, found 457.0081.

3.2.2 化合物 **4a**~**4o** 的合成

在 5 mL 的 Schlenk 管内, 依次加入葡萄糖-3-吡啶酸酯(**1b**, 36.9 mg, 0.1 mmol)、 $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ (2.3 mg, 10 mol%)、Zn 粉(0.6 mg, 10 mol%)以及(*R*)-(+)-BINAP (9.3 mg, 15 mol%), 抽负压 15 min, 在氮气下, 加入 2 mL 的乙腈和硫醇(0.11 mmol). 在 80 °C 下反应 4 h, TLC 监测反应完全, 用 2 mL 的饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取水相(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 并通过柱层析法(石油醚/二氯甲烷, $V:V=2:1$)纯化, 得到脂肪硫糖苷 **4a**~**4o**.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(苄硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4a**): 无色油状物, 28.5 mg, 产率 77%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 2.8$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.47~7.38 (m, 2H), 7.37~7.28 (m, 4H), 6.95~6.84 (m, 2H), 6.09 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.40 (dd, $J=3.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.27~4.19 (m, 1H), 3.93 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.84~3.79 (m, 5H), 3.63 (ddd, $J=8.3, 5.6, 3.6$, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 137.6, 129.8, 129.7, 129.1, 128.5, 128.1, 127.5, 127.1, 113.7, 101.9, 79.4, 74.5, 71.7, 69.2, 55.3, 33.5; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 393.1131, found 393.1132.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((4-甲氧基苄基)硫代)-2-(4-甲氧

基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4b**): 无色油状物, 32 mg, 产率 80%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 11.7$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.48~7.41 (m, 2H), 7.30~7.28 (m, 1H), 7.28~7.26 (m, 1H), 6.95~6.85 (m, 4H), 6.11 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.41 (dd, $J=4.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.30~4.26 (m, 1H), 3.91 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.80 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J=8.3, 5.6, 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 158.7, 130.2, 129.8, 129.6, 129.3, 128.2, 127.5, 113.9, 113.7, 101.9, 79.4, 74.6, 71.6, 69.2, 55.3, 55.3, 32.9; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423.1236, found 423.1238.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(乙硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4c**): 无色油状物, 20.1 mg, 产率 65%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 70.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.47~7.42 (m, 2H), 6.95~6.88 (m, 2H), 6.12 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=10.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.52 (dd, $J=4.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=10.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.30~4.26 (m, 1H), 3.87 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J=8.0, 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.81~2.61 (m, 2H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 129.7, 129.3, 128.6, 127.5, 113.7, 101.9, 80.2, 74.5, 71.7, 69.2, 55.3, 23.4, 15.1; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 331.0974, found 331.0982.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(丁硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4d**): 无色油状物, 24.3 mg, 产率 73%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 51.3$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.49~7.37 (m, 2H), 6.95~6.82 (m, 2H), 6.09 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.48 (dd, $J=4.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=10.3, 4.7$ Hz, 1H), 4.27~4.22 (m, 1H), 3.84 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (ddd, $J=8.3, 5.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.76~2.54 (m, 2H), 1.66~1.60 (m, 2H), 1.49~1.36 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 129.8, 129.3, 128.7, 127.5, 113.7, 101.9, 80.3, 74.6, 71.8, 69.2, 55.3, 31.9, 28.8, 22.1, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.1288, found 359.1283.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(异丁硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4e**): 无色油状物, 23.5 mg, 产率 70%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 60.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.43~7.39 (m, 2H), 6.90~6.87 (m, 2H), 6.08 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz,

1H), 5.56 (s, 1H), 5.46 (dd, $J=3.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=10.3, 4.7$, 1H), 4.25~4.22 (m, 1H), 3.84 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (ddd, $J=8.3, 5.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.58~2.46 (m, 2H), 1.89~1.79 (m, 1H), 1.00~0.98 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 129.8, 129.3, 128.7, 127.5, 113.7, 101.9, 80.4, 74.6, 71.8, 69.2, 55.3, 38.0, 28.9, 22.3, 22.1; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.1288, found 359.1285.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(1-辛硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4f**): 无色油状物, 24.7 mg, 产率 63%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 52.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.64~7.40 (m, 2H), 7.07~6.83 (m, 2H), 6.13 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J=10.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.52 (dd, $J=3.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.32~4.25 (m, 1H), 3.88 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (ddd, $J=8.3, 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.80~2.58 (m, 2H), 1.70~1.63 (m, 2H), 1.47~1.38 (m, 2H), 1.35~1.29 (m, 8H), 0.96~0.89 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 129.8, 129.3, 128.7, 127.5, 113.7, 101.9, 80.3, 74.6, 71.8, 69.2, 55.3, 31.8, 29.9, 29.2, 29.2, 29.1, 23.4, 22.6, 14.1; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 415.1913, found 415.1914.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(十二硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4g**): 无色油状物, 26.9 mg, 产率 60%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 34.7$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.50~7.41 (m, 2H), 6.99~6.84 (m, 2H), 6.11 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=10.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (dd, $J=3.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.28~4.25 (m, 1H), 3.86 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J=8.3, 5.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.78~2.54 (m, 2H), 1.69~1.62 (m, 2H), 1.41~1.38 (m, 2H), 1.29 (d, $J=3.5$ Hz, 16H), 0.90 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 129.8, 129.3, 128.7, 127.5, 113.7, 101.9, 80.3, 74.6, 71.7, 69.2, 55.3, 31.9, 29.9, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 22.7, 14.1; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.2539, found 471.2543.

((2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-硫代)乙酸甲酯(**4h**): 无色油状物, 25.3 mg, 产率 72%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 44.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.49~7.39 (m, 2H), 6.97~6.87 (m, 2H), 6.19 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=3.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.35~4.26 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80~3.77 (m, 4H), 3.75~3.62 (m, 1H), 3.47 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=$

15.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.8, 160.2, 130.7, 129.7, 127.5, 127.3, 113.7, 102.0, 79.5, 74.1, 71.7, 68.9, 55.3, 52.6, 30.4; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.0873, found 375.0869.

((2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-硫代)乙酸乙酯(**4i**): 无色油状物, 24.9 mg, 产率 66%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 42.5$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.16 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J=10.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J=5.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.30~4.27 (m, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.81~3.76 (m, 4H), 3.65 (ddd, $J=8.3, 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 170.3, 160.2, 130.6, 129.7, 127.5, 127.5, 113.7, 101.9, 79.5, 74.2, 71.8, 69.1, 61.5, 55.3, 30.7, 14.2; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.1029, found 389.1028.

((2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-硫代)丙酸甲酯(**4j**): 无色油状物, 22.3 mg, 产率 62%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 51.5$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.48~7.39 (m, 2H), 6.97~6.87 (m, 2H), 6.15 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.53 (dd, $J=3.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.34~4.26 (m, 2H), 3.86~3.81 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J=8.4, 5.7, 3.7$ Hz, 1H), 3.00~2.84 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 172.3, 160.2, 129.9, 129.7, 128.2, 127.5, 113.7, 101.9, 80.4, 74.4, 71.8, 69.2, 55.3, 51.9, 35.3, 24.3; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.1029, found 389.1028.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-((呋喃-2-基甲基)硫代)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4k**): 无色油状物, 27.0 mg, 产率 75%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 6.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.48~7.42 (m, 2H), 7.41~7.37 (m, 1H), 6.95~6.88 (m, 2H), 6.35 (dd, $J=3.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.27~6.21 (m, 1H), 6.13 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.52 (dd, $J=3.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.37~4.26 (m, 2H), 4.04~3.96 (m, 1H), 3.86~3.80 (m, 5H), 3.68 (ddd, $J=8.3, 5.7, 3.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.2, 150.9, 142.2, 129.9, 129.7, 127.8, 127.5, 113.7, 110.5, 107.9, 101.9, 79.5, 74.5, 71.7, 69.2, 55.3, 25.7; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 383.0923, found 383.0928.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(环戊硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4l**): 无色油状物, 23.3 mg, 产率 67%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 22.3$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.49~7.41 (m, 2H), 6.96~6.87 (m, 2H), 6.08 (d, J =10.2 Hz, 1H), 5.81 (dd, J =10.3, 2.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.54 (dd, J =3.2, 2.2 Hz, 1H), 4.34~4.29 (m, 2H), 3.88~3.82 (m, 4H), 3.68 (ddd, J =8.3, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 3.37~3.30 (m, 1H), 2.16~1.97 (m, 2H), 1.78~1.76 (m, 2H), 1.68~1.62 (m, 2H), 1.56 (d, J =5.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 129.8, 128.9, 128.9, 127.5, 113.7, 101.9, 80.6, 74.5, 71.8, 69.3, 55.3, 42.5, 34.8, 34.1, 24.8, 24.7; HRMS calcd for C₁₉H₂₄O₄SnNa [M+Na]⁺ 371.1287, found 371.1288.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(环己硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4m**): 无色油状物, 25.7 mg, 产率 71%. [α]_D²⁵ +62.6 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.52~7.32 (m, 2H), 6.97~6.74 (m, 2H), 6.06 (d, J =10.2, 1H), 5.76 (dd, J =10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.65~5.47 (m, 2H), 4.37~4.21 (m, 2H), 3.91~3.77 (m, 4H), 3.65 (ddd, J =8.3, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 3.04~2.87 (m, 1H), 2.11~1.91 (m, 2H), 1.83~1.69 (m, 2H), 1.49~1.18 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 129.8, 129.1, 128.8, 127.5, 113.7, 101.9, 79.9, 74.6, 71.8, 69.3, 55.3, 42.9, 34.5, 34.2, 26.2, 26.1, 25.7; HRMS calcd for C₂₀H₂₆O₄SnNa [M+Na]⁺ 385.1444, found 385.1449.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(叔丁硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**4n**): 无色油状物, 18.8 mg, 产率 56%. [α]_D²⁵ +21.2 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.50~7.40 (m, 2H), 6.96~6.87 (m, 2H), 6.05 (d, J =10.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, J =10.2, 2.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, J =4.3, 2.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.36~4.32 (m, 1H), 4.29 (dd, J =10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.88 (t, J =10.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (ddd, J =8.3, 5.6, 3.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 129.8, 128.9, 128.7, 127.5, 113.7, 101.9, 79.1, 74.5, 71.7, 69.2, 55.3, 44.5, 31.6; HRMS calcd for C₁₈H₂₄O₄SnNa [M+Na]⁺ 359.1287, found 359.1287.

N-乙酰基-(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-硫代)-*L*-半胱氨酸正丙酯(**4o**): 无色油状物, 32.9 mg, 产率 73%. [α]_D²⁵ +13.8 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.43 (d, J =8.6 Hz, 2H), 6.97~6.88 (m, 2H), 6.45 (d, J =7.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J =10.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J =10.2, 2.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (dd, J =5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.89~4.79 (m, 1H), 4.33 (dd, J =10.2, 4.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J =8.6 Hz, 1H), 4.20~4.10 (m, 2H), 3.85 (d, J =10.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73~3.66 (m, 1H), 3.19~3.07 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.74~1.70 (m, 2H), 0.98 (t, J =7.4 Hz,

3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 170.6, 169.9, 130.5, 129.6, 127.9, 127.5, 113.7, 102.1, 74.2, 72.1, 68.9, 67.4, 55.3, 51.9, 31.1, 23.3, 21.9, 10.4; HRMS calcd for C₂₂H₂₉NO₇SnNa [M+Na]⁺ 474.1557, found 474.1567.

3.2.3 化合物 **5a**~**5h** 的合成

在 5 mL 的 Schlenk 管内, 依次加入烯糖 **1g**~**1j** (36.9 mg, 0.1 mmol)、Co(BF₄)₂ (2.3 mg, 10 mol%)、Zn 粉 (0.6 mg, 10 mol%) 以及 (*R*)-(+)-BINAP (9.3 mg, 15 mol%), 抽负压 15 min, 在氮气下加入 2 mL 的乙腈和硫醇或苯硫酚(0.11 mmol). 在 80 °C 下反应 6 h, TLC 监测反应完全, 用 2 mL 的饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取水相(5 mL×3), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 并通过柱层析法(石油醚/二氯甲烷, *V*:*V*=1:1)纯化, 得到硫糖苷 **5a**~**5h**.

(4*aR*,6*S*,8*aS*)-2,2-二甲基-6-(蔡-2-硫基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**5a**): 白色固体, 21.3 mg, 产率 65%. m.p. 127~128 °C; [α]_D²⁵ +54.1 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.05 (d, J =1.7 Hz, 1H), 7.90~7.77 (m, 3H), 7.61 (dd, J =8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57~7.48 (m, 2H), 5.91~5.86 (m, 1H), 5.86~5.76 (m, 2H), 4.08~4.01 (m, 1H), 3.97 (dd, J =10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.85 (t, J =10.6 Hz, 1H), 3.53 (ddd, J =8.6, 5.0, 3.6 Hz, 1H), 1.42 (d, J =7.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 133.4, 132.7, 132.5, 130.7, 130.4, 130.1, 129.8, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 126.5, 126.5, 99.7, 82.9, 72.9, 66.7, 62.9, 29.7, 29.1, 18.8; HRMS calcd for C₁₉H₂₀O₃SnNa [M+Na]⁺ 351.1025, found 351.1036.

(4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(苄硫基)-2,2-二甲基-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**5b**): 无色油状物, 20.1 mg, 产率 69%. [α]_D²⁵ -14.8 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.39~7.29 (m, 4H), 7.28~7.24 (m, 1H), 5.98 (dd, J =10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.70 (dd, J =10.3, 2.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, J =3.4, 2.1 Hz, 1H), 4.35~4.24 (m, 1H), 4.02~3.88 (m, 2H), 3.87~3.74 (m, 2H), 3.47 (ddd, J =8.8, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 137.6, 130.4, 129.1, 128.5, 127.8, 127.1, 99.8, 79.3, 72.7, 67.1, 62.8, 33.5, 29.2, 19.1; HRMS calcd for C₁₆H₂₀O₃SnNa [M+Na]⁺ 314.1025, found 314.1029.

(4*aR*,6*S*,8*aS*)-6'-(蔡-2-硫基)-4',4*a*',6',8*a*'-四氢螺环[环己烷-1,2'-吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英](**5c**): 白色固体, 25.8 mg, 产率 70%. m.p. 133~134 °C; [α]_D²⁵ +58.9 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.05 (d, J =1.7 Hz, 1H), 7.88~7.78 (m, 3H), 7.61 (dd, J =8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.56~7.47 (m, 2H), 5.94~5.88 (m, 1H), 5.85~5.76 (m, 2H), 4.05~3.98 (m, 1H), 3.95 (dd, J =10.6, 5.1 Hz,

1H), 3.84 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J=8.4, 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.91~1.70 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.59 (t, $J=4.3$ Hz, 2H), 1.45~1.36 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 133.4, 132.7, 132.6, 131.1, 130.5, 129.7, 128.1, 127.7, 127.6, 127.3, 126.5, 99.9, 82.8, 73.1, 65.7, 62.2, 37.9, 29.7, 27.5, 25.6, 22.7, 22.5; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 391.1338, found 391.1331.

(4a'*R*,6'*S*,8a'*S*)-6'-(苄硫基)-4',4a',6',8a'-四氢螺环[环己烷-1,2'-吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英](**5d**): 无色油状物, 20.6 mg, 产率 62%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 5.8$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.38~7.30 (m, 4H), 7.28~7.24 (m, 1H), 6.00 (dd, $J=10.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=10.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J=3.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.40~4.26 (m, 1H), 4.01~3.88 (m, 2H), 3.88~3.78 (m, 2H), 3.48 (ddd, $J=8.8, 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.65~1.63 (m, 2H), 1.61~1.59 (m, 2H), 1.53~1.43 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 137.6, 130.7, 129.1, 128.5, 127.7, 127.1, 100.1, 72.9, 66.1, 62.2, 38.1, 33.5, 27.7, 25.6, 22.8, 22.5; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.1338, found 355.1337.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(萘-2-硫基)-2-苯基-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**5e**): 白色固体, 27.1 mg, 产率 72%. m.p. 136~137 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 26.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.07 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.88~7.80 (m, 3H), 7.63 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.57~7.50 (m, 2H), 7.50~7.45 (m, 2H), 7.41~7.34 (m, 3H), 6.02 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J=10.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J=3.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.38 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.09~4.02 (m, $J=8.3, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.73 (ddd, $J=8.4, 6.0, 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 137.2, 133.4, 132.8, 132.7, 130.5, 129.9, 129.5, 129.2, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 126.6, 126.5, 126.2, 101.9, 82.9, 74.3, 71.9, 69.3; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.1025, found 399.1029.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-6-(苄硫基)-2-苯基-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**5f**): 无色油状物, 20.4 mg, 产率 63%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 3.8$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.58~7.47 (m, 2H), 7.43~7.28 (m, 8H), 6.13 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=10.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.43 (dd, $J=5.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=10.3, 4.6$ Hz, 1H), 4.32~4.25 (m, 1H), 3.96 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.91~3.80 (m, 2H), 3.68 (ddd, $J=8.4, 6.0, 4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 137.5, 137.2, 129.6, 129.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 127.2, 126.2, 102.1, 79.4, 74.6,

71.6, 69.2, 33.5; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 363.1025, found 363.1030.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-(萘-2-硫基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**5g**): 白色固体, 22.7 mg, 产率 56%. m.p. 128~129 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 51.2$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.21~8.13 (m, 1H), 7.77~7.74 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.52~7.40 (m, 3H), 7.36 (ddd, $J=8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.97~6.88 (m, 2H), 6.07 (dd, $J=10.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=10.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=3.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.55~4.46 (m, 1H), 4.27~4.18 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.1, 133.4, 133.1, 132.4, 131.4, 130.7, 130.1, 129.7, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 126.2, 126.1, 125.9, 113.6, 100.8, 81.5, 70.1, 69.5, 67.5, 55.4; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429.1131, found 429.1134.

(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aR*)-6-(丁硫基)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**5h**): 无色油状物, 19.2 mg, 产率 57%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 12.8$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.52~7.37 (m, 2H), 6.97~6.83 (m, 2H), 6.17~6.04 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.38 (dd, $J=3.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J=12.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J=5.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=12.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $J=12.6, 8.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J=12.6, 8.7, 6.6$ Hz, 1H), 1.82~1.64 (m, 2H), 1.49~1.36 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.1, 134.0, 130.7, 127.7, 125.3, 113.6, 101.1, 78.7, 70.2, 68.8, 67.8, 55.3, 32.2, 27.6, 22.2, 13.7; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.1288, found 359.1295.

3.2.4 化合物 **6a**~**6d** 的合成.

在 5 mL 的 Schlenk 管内, 依次加入葡萄糖-3-吡啶酸酯(**1b**, 36.9 mg, 0.1 mmol)、 $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ (2.3 mg, 10 mol%), Zn 粉(0.6 mg, 10 mol%)以及(*R*)-(+)-BINAP (9.3 mg, 15 mol%), 抽负压 15 min, 在氮气下加入 2 mL 的乙醇和苯硫酚或硫醇(0.11 mmol). 在 80 °C 下反应 3 h, TLC 监测反应完全, 用 2 mL 的饱和 NaHCO_3 溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取水相(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 并通过柱层析法(石油醚/二氯甲烷, $V:V=1:8$)纯化, 得到硫糖苷 **6a**~**6d**.

3-(((2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-基)硫基)苯酚(**6a**): 白色固体, 29.4 mg, 产率 79%. m.p. 148~149 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 48.6$

(*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.48~7.37 (m, 2H), 7.21 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.14~7.07 (m, 1H), 7.05 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.95~6.87 (m, 2H), 6.79 (ddd, *J*=8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J*=10.2, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J*=4.4, 2.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.34 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H), 4.19~4.07 (m, 1H), 3.86 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75~3.67 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 155.6, 133.9, 130.1, 129.7, 129.7, 127.6, 127.5, 124.9, 119.4, 115.1, 113.7, 101.9, 82.7, 71.8, 69.2, 55.3; HRMS calcd for C₂₀H₂₀O₅SNa [M + Na]⁺ 395.0923, found 395.0917.

6-(((2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-基)硫基)己基-1-醇(**6b**): 无色油状物, 26.6 mg, 产率 70%. [α]_D²⁵ +44.8 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.47~7.41 (m, 2H), 6.95~6.89 (m, 2H), 6.11 (dd, *J*=10.3, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J*=10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (dd, *J*=3.3, 2.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*=10.3, 4.7 Hz, 1H), 4.30~4.25 (m, 1H), 3.86 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71~3.63 (m, 3H), 2.76~2.58 (m, 2H), 1.67~1.57 (m, 4H), 1.47~1.38 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 129.7, 129.4, 128.6, 127.5, 113.7, 101.9, 80.3, 74.5, 71.7, 69.2, 62.9, 55.3, 32.6, 29.8, 29.7, 29.1, 28.7, 25.4; HRMS calcd for C₂₀H₂₈O₅SNa [M + Na]⁺ 403.1549, found 403.1554.

3-(((2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-基)硫基)苯胺(**6c**): 白色固体, 27.8 mg, 产率 75%. m.p. 137~138 °C; [α]_D²⁵ +58.2 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.45~7.36 (m, 2H), 7.10 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.94~6.85 (m, 4H), 6.62 (ddd, *J*=8.0, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.03 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J*=10.2, 2.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J*=3.3, 2.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.32 (dd, *J*=10.3, 4.6 Hz, 1H), 4.18~4.09 (m, 1H), 3.84 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70~3.64 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.2, 146.6, 129.8, 129.5, 127.8, 127.5, 122.8, 119.1, 114.8, 113.7, 101.9, 82.9, 71.8, 69.2, 55.3; HRMS calcd for C₂₀H₂₁NO₄SNa [M + Na]⁺ 394.1083, found 394.1078.

N-(4-(((2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-4,4*a*,6,8*a*-四氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-6-基)硫代)苯基)乙酰胺(**6d**): 白色固体, 33.1 mg, 产率 80%. m.p. 124~125 °C; [α]_D²⁵ +52.3 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.51 (s, 4H), 7.44~7.38 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.93~6.87 (m, 2H), 5.99 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*=10.3,

2.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J*=4.8, 2.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.32 (dd, *J*=10.4, 4.6 Hz, 1H), 4.02~3.91 (m, 1H), 3.83 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (ddd, *J*=8.4, 5.6, 3.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 168.3, 160.1, 138.3, 135.2, 129.9, 129.7, 127.9, 127.5, 126.5, 119.6, 113.7, 101.8, 82.8, 74.2, 71.8, 69.2, 55.3, 24.8; HRMS calcd for C₂₂H₂₃NO₅SNa [M + Na]⁺ 436.1189, found 436.1180.

3.2.4 化合物 **7a**~**7b** 的合成.

将 **3f** (40.6 mg, 0.1 mmol)用 4 mL 乙二醇二甲醚(DME)进行溶解, 加入乙酸钠的水溶液(160 mg 乙酸钠和 4 mL 水), 再加入对甲苯磺酰肼(186.0 mg, 1 mmol), 在 80 °C 的油浴锅中冷凝回流 10 h. TLC 监测反应完全, 用 2 mL 的饱和 Na₂SO₃ 溶液洗涤反应液, 5 mL 的乙酸乙酯萃取水相 3 次, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 漏斗过滤后浓缩得到粗品, 通过硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=10:1)纯化, 得到(2*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-(蔡-2-基硫基)六氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英(**7a**), 无色油状物, 35.9 mg, 产率 88%. [α]_D²⁵ +46.8 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.99 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.83 (m, *J*=9.2, 3.6 Hz, 3H), 7.59 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56~7.48 (m, 2H), 7.45~7.39 (m, 2H), 6.94~6.88 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.03 (dd, *J*=11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*=10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.84 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.82~3.79 (m, 3H), 3.68~3.60 (m, 1H), 3.58~3.50 (m, 1H), 2.30~2.15 (m, 2H), 2.00~1.81 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 160.1, 133.5, 132.4, 131.1, 130.4, 129.9, 129.1, 128.5, 127.7, 127.5, 127.8, 126.6, 126.3, 113.7, 101.8, 84.8, 77.2, 74.1, 69.2, 55.3, 31.2, 29.5; HRMS calcd for C₂₄H₂₄O₄SNa [M + Na]⁺ 431.1287, found 431.1280.

在 25 mL 反应瓶中加入 **3g** (40.6 mg, 0.1 mmol), 50% *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物(NMO)溶液(23.4 mg, 0.2 mmol), 再加入 4 mol% OsO₄ (2.5 mg), 最后加入 3 mL 丙酮, 在室温下反应 12 h. TLC 监测反应完全, 用 2 mL 的饱和 Na₂CO₃ 溶液洗涤反应液, 乙酸乙酯萃取水相(5 mL×3), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 通过柱层析法(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=1:1)纯化, 得到(2*R*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-2-(4-甲氧基苯基)-6-(蔡-2-基硫基)六氢吡喃[3,2-*d*][1,3]二噁英-7,8-二醇(**7b**), 无色油状物, 37.8 mg, 产率 86%. [α]_D²⁵ +41.2 (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.10~8.05 (m, 1H), 7.90~7.79 (m, 3H), 7.64 (dd, *J*=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57~7.50 (m, 2H), 7.46~7.39 (m, 2H), 6.94~6.88 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.05 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.48~4.38 (m,

2H), 4.08 (td, $J=10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.61~3.53 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.66 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 160.3, 133.5, 132.8, 132.3, 130.1, 129.4, 128.9, 128.6, 127.7, 127.6, 127.5, 126.7, 126.7, 113.7, 101.9, 86.1, 78.5, 69.4, 69.1, 68.6, 66.3, 55.3; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 463.1186, found 463.1193.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a** (CCDC 2018149)和 **3k** (CCDC 2023845)的单晶数据, 化合物 **3a**~**3l**、**4a**~**4o**、**5a**~**5h**、**6a**~**6d**、**7a**~**7b** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱, 以及化合物 **4a** 的二维谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Turganbay, S.; Aidarova, S. B.; Bekturganova, N. E.; Li, C. S.; Musabekov, K. B.; Kumargalieva, S. S.; Toshtay, K. *Eurasian Chem.-Technol. J.* **2012**, *14*, 313.?
(b) Jacob, C. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 851.
(c) Devendar, P.; Yang, G. F. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 82.
(d) Crockett, M. P.; Evans, A. M.; Worthington, M. J.; Albuquerque, I. S.; Slatery, A. D.; Gibson, C. T.; Campbell, J. A.; Lewis, D. A.; Bernardes, G. J.; Chalker, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1714.
(e) Wang, M.; Wang, C. H.; Jiang, X. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2139 (in Chinese).
(王明, 王翠红, 姜雪峰, 有机化学, **2019**, *39*, 2139.)
- [2] (a) Driguez, H. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 311.
(b) Agrawal, S.; Wozniak, M.; Luc, M.; Walaszek, K.; Pielka, E.; Szeja, W.; Gamian, A.; Ziolkowski, P. *Oncotarget* **2017**, *8*, 114173.
(c) Zhu, X.; Stolz, F.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7367.
- [3] (a) Witczak, Z. J. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 165.
(b) Witczak, Z. J.; Culhane, J. M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *69*, 237.
- [4] (a) Wang, H.; Zhu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7119.
(b) Zeng, X.; Smith, R.; Zhu, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4165.
(c) Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 131.
- [5] (a) Wu, B.; Yang, X.; Yan, M. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7751.
(b) Tota, A.; Carlucci, C.; Pisano, L.; Cutolo, G.; Clarkson, G. J.; Romanazzi, G.; Luisi, R. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3893.
(c) Hutton, M. L.; Pehlivanoglu, H.; Vidor, C. J.; James, M. L.; Thomson, M. J.; Lyras, D. *J. Antimicrob. Chemother.* **2020**, *75*, 409.
(d) Umemura, E.; Wakiyama, Y.; Kumura, K.; Ueda, K.; Masaki, S.; Watanabe, T.; Yamamoto, M.; Hirai, Y.; Ajito, K. *S. J. Antibiot.* **2013**, *66*, 195.
(e) Del-Rosso, J. Q.; Schmidt, N. F. *Cutis* **2010**, *85*, 15.
- [6] (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. S.; Bhasker, E. V.; Raghavendra, S.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *48*, 677.
(b) Li, X.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4724.
(c) Liu, Q. F.; Zhang, G. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *12*, 1890 (in Chinese).
刘青峰, 张贵生, 有机化学, **2009**, *12*, 1890.)
- [7] (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Geetha, V. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 717.
(b) Tian, Q.; Zhu, X. M.; Yang, J. S. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 691.
(c) Babu, J.; Khare, A.; Vankar, Y. *Molecules* **2005**, *10*, 884.
- [8] (a) Liu, Y.; Song, T.; Meng, W.; Xu, Y.; Wang, P. G.; Zhao, W. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2758.
(b) Xiang, S.; He, J.; Tan, Y. J.; Liu, X. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 604.
(c) Liu, Y.; Jiao, Y.; Luo, H.; Huang, N.; Lai, M.; Zou, K.; Yao, H. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5287.
- [9] (a) McKay, M. J.; Nguyen, H. M. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1563.
(b) Liao, H.; Ma, J.; Yao, H.; Liu, X. W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1791.
- [10] (a) Liu, X.; Lin, Y.; Liu, A.; Sun, Q.; Sun, H.; Xu, P.; Li, W. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 443.
(b) Dziuba, K.; Lubańska, M.; Pietrusiewicz, K. M. *Synthesis* **2020**, *52*, 909.
(c) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. *Chem. Commun.* **2001**, *17*, 1540.
(d) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 4267.
- [11] (a) Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7221.
(b) Gómez, A. M.; Miranda, S.; López, J. C. *Carbohydr. Chem.* **2016**, *42*, 210.
(c) Minbirole, E. C.; Minbirole, K. P. *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 213.
- [12] (a) Xiang, S.; Lu, Z.; He, J.; Zeng, J.; Liu, X. W. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 14047.
(b) Ji, L.; Xiang, S. H.; Leng, W. L.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1357.
- [13] Kim, H.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336.
- [14] (a) Sun, M.; Chen, J. F.; Chen, S.; Li, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1278.
(b) Ghorai, S.; Chirke, S. S.; Xu, W. B.; Chen, J. F.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11430.

(Zhao, C.)