

糖基供体通过卤键辅助自由基活化方式构建 1,2-*cis*-糖苷键

秦贤进 叶新山*

(北京大学药学院 天然药物及仿生药物国家重点实验室 北京 100191)

Halogen-Bond-Assisted Radical Activation of Glycosyl Donors for the Construction of 1,2-*cis*-Glycosidic Bonds

Qin, Xianjin Ye, Xinshan*

(State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 10019)

糖类化合物作为一类重要的生物活性分子,在生命活动中扮演着非常重要的角色^[1]。化学合成是目前获得足够且结构均一的糖类化合物的主要途径。对于化学合成糖类化合物而言,糖基化反应作为糖化学领域研究中的核心问题一直以来广受关注^[2]。糖基化反应的过程通常是在活化剂的作用下,糖基供体转化成更具亲电性的活泼中间体(如糖基氧鎓离子等),再接受糖基受体的亲核进攻从而完成糖苷键的构建。由于糖基受体的亲核进攻可以发生在糖基供体异头碳的两侧,因此所生成的糖基化产物往往是一对 1,2-*cis*-和 1,2-*trans*-构型的差向异构体混合物。1,2-*trans*-构型的糖基化产物通常可以通过在糖基供体 2 号位基团上使用酰基类保护基(如乙酰基、苯甲酰基等),通过邻基参与效应的方式来制备,一般可以得到比较好的立体选择性;而 1,2-*cis*-糖苷键的构建虽然可以通过异头效应加以控制,但其立体选择性一般不好,因此 1,2-*cis*-糖苷键的构建方法是糖化学研究中的难点^[3-5]。

目前关于 1,2-*cis*-糖苷键构建的方法已有多重^[6-7],大部分的方法都存在或多或少的弊端,其中包括立体选择性不佳、需要使用较强的路易斯酸、需要使用含金属的试剂、催化剂较为昂贵、底物的稳定性差等。因此,发展高立体选择性且条件温和的 1,2-*cis*-糖苷键构建方法仍然非常迫切^[8]。

近日,四川大学化学工程学院钮大文研究团队^[9]发展了一种新策略,该策略通过卤键辅助的自由基活化途径,可以温和且高立体选择性地完成 1,2-*cis*-糖苷键的构建(图 1)。他们利用稳定性较高的糖基烯丙基砜作为糖基供体,以全氟碘丁烷(C₄F₉I)作为碘源,以三苯氧磷

(Ph₃PO)和磷酸氢二铵[(NH₄)₂HPO₄]作为添加剂,在可见光的催化和室温条件下,高效率地完成 1,2-*cis*-糖苷键的构建。该团队通过机理验证实验并结合计算化学方法,提出了全新的反应机理,即糖基烯丙基砜首先与全氟碘丁烷形成卤键糖基复合物(X—B complex);在可见光的作用下,经过级联单电子转移的方式,通过糖基自由基生成碘代糖中间体,再经过亲核试剂的进攻完成糖苷键的构建。通常在糖基化反应过程中,2 号位烷氧基保护基作为一种惰性保护基不参与糖基化反应过程,而在该反应条件下,2 号位的烷氧基会与糖基受体通过氢键方式发生相互作用,导致糖基化产物为 1,2-*cis*-构型。传统的糖基化反应一般是以糖基氧鎓离子中间体作为关键中间体,而在该反应过程中作者提出了关键性的糖基自由基中间体。虽然之前的研究者在涉及糖基化反应机理研究时,也曾提出过糖基自由基中间体^[10],但实验上的证据不是很充分;在该工作中作者用实验手段捕获到了糖基自由基中间体,是亮点之一。此外,该反应同时利用了两种非共价相互作用,即糖基供体活化过程中所经历的卤键辅助作用以及控制糖基化产物立体化学的氢键相互作用,也是该反应的特色。

该反应条件温和,立体选择性高,底物适用性范围宽。除了适用于各种小分子醇受体外,该反应还适用于多种不同糖型的糖基受体(葡萄糖、半乳糖、核糖等),也适用于羧酸类受体。值得一提的是,该反应还可以应用于多种药物或生物活性分子的糖基化后修饰(图 2),包括鬼臼毒素(Podophyllotoxin)、齐多夫定(Zidovudine)、吉非罗齐(Gemfibrozil)、萘普生(Naproxen)、吲哚美辛(Indomethacin)等。该反应还适用于多种类型的糖基供

* Corresponding author. E-mail: xinshan@bjmu.edu.cn. Published online July 2, 2022.

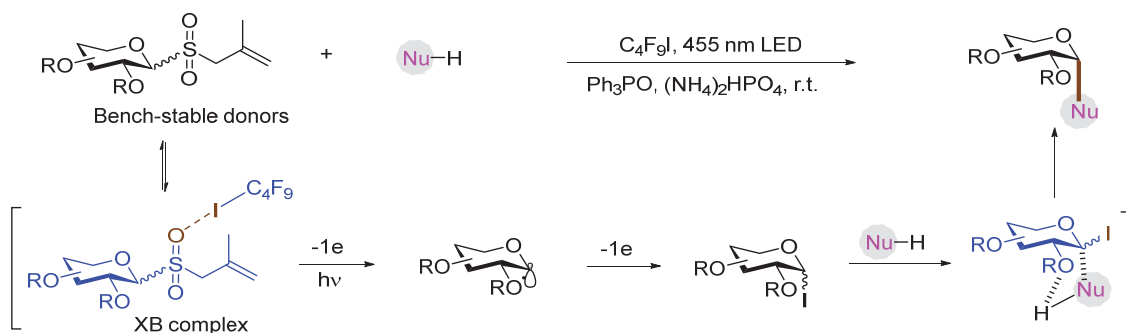
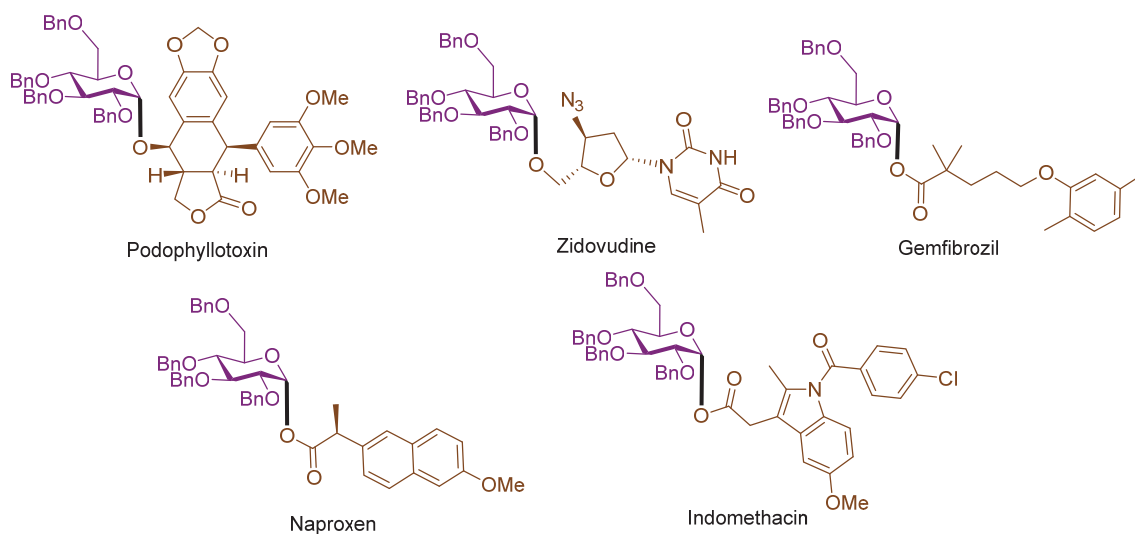
图1 糖基供体通过卤键辅助自由基活化方式构建 1,2-*cis*-糖苷键Figure 1 Halogen-bond-assisted radical activation of glycosyl donors enables 1,2-*cis*-glycosylation

图2 糖基供体的卤键辅助自由基活化策略

Figure 2 Glycosylation modification of drugs by halogen-bond-assisted radical activation of glycosyl donors

体, 包括呋喃型和吡喃型单糖; 而且对于部分二糖和较复杂的糖基供体, 都表现出较好的收率和立体选择性。

钮大文研究团队独辟蹊径, 从基于自由基的供体活化策略入手, 发展了条件温和、简单且具有高度立体选择性的 1,2-*cis*-糖苷键的构建方法。该方法克服了之前构建 1,2-*cis*-糖苷键方法的部分缺陷, 避免了使用强的路易斯酸, 所用的糖基供体也非常稳定且易制备, 未使用含金属等昂贵的催化剂。除此之外, 还创新性地提出通过 2 位烷氧基与受体形成氢键的方式, 实现了 1,2-*cis*-糖苷键的高立体选择性构建。相较于传统的基于糖基氧鎓离子活化的糖基供体进行糖基化反应的方式, 该工作给糖苷键的立体选择性构建以及未来新模式的糖基化反应的发现提供了一种新的视角。

References

- [1] Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, 291, 2357.
- [2] Nielsen, M. M.; Pedersen, C. M. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 8285.
- [3] Krasnova, L.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3735.
- [4] Sun, L.; Wu, X.; Xiong, D. C.; Ye, X. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 8041.
- [5] Nigudkar, S. S.; Demchenko, A. V. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2687.
- [6] Li, W.; Yu, B. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7954.
- [7] Kim, J. H.; Yang, H.; Park, J.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12090.
- [8] Lu, S. R.; Lai, Y. H.; Chen, J. H.; Liu, C. Y.; Mong, K. K. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7315.
- [9] Zhang, C.; Zuo, H.; Lee, G. Y.; Zou, Y.; Dang, Q. D.; Houk, K. N.; Niu, D. *Nat. Chem.* **2022**, 14, 686.
- [10] Mao, R. Z.; Guo, F.; Xiong, D. C.; Li, Q.; Duan, J.; Ye, X. S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5606.

(Lu, Y.)