

官能团导向立体选择性的糖苷化反应研究进展

孙阳星^a 李彦芝^a 曹燕来^b 王能中^a
向少华^{*,c} 刘明国^{*,a} 姚 辉^a

(^a 三峡大学生物与制药学院 中国轻工业功能酵母重点实验室
天然产物研究与利用湖北省重点实验室 湖北宜昌 443002)

(^b 湖北广辰药业有限公司 湖北宜昌 443002)

(^c 南方科技大学 深圳格拉布斯研究院化学系 广东省催化重点实验室 广东深圳 518055)

摘要 糖类化合物不仅是生命活动的能量来源,还在许多细胞信号传导和药物研发中发挥着至关重要的作用。糖化学的核心是糖苷化反应,而开发一种通用、高效的立体选择性糖苷化方法仍是一大挑战。目前主要从糖供体、催化条件以及糖受体三个方面进行立体选择性糖苷化反应研究,其中研究最多的是糖供体的开发。主要综述了近十年来糖供体的官能团对糖苷化立体选择性调控的发展,根据官能团参与糖苷化反应的方式可将其分为五大类:邻基参与型官能团、远程参与型官能团、分子内苷元传递型官能团、与催化剂配位型官能团及氢键作用型官能团。

关键词 糖类化合物;糖苷化反应;官能团;立体选择性合成

Research Advances in Functional Group-Directed Stereoselective Glycosylation

Sun, Yangxing^a Li, Yanzhi^a Cao, Yanlai^b Wang, Nengzhong^a
Xiang, Shaohua^{*,c} Liu, Mingguo^{*,a} Yao, Hui^a

(^a Key Laboratory of Natural Products Research and Development, Key Laboratory of Functional Yeast (China National Light Industry), College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002)

(^b Hubei Guangchen Pharmaceutical Co. Ltd, Yichang, Hubei 443002)

(^c Guangdong Provincial Key Laboratory of Catalysis, Shenzhen Grubbs Institute and Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)

Abstract Carbohydrates are not only an energy source for life activities, but also play a vital role in many physiological activities and drug development. Glycosylation is the core reaction of carbohydrate chemistry, and it is still a big challenge to develop a general stereoselective and efficient glycosylation method. The control of stereoselectivity is mainly carried out from three aspects: glycosyl donors, catalytic conditions and glycosyl acceptors. Among them, the development of glycosyl donors is the most concerned. The development of functional group of glycosyl donors on stereoselective regulation in the past decades is summarized. According to the way in which the functional groups participate in the glycosylation reactions, they are divided into neighboring-group participating groups, remote group participating groups, intramolecular aglycone delivery groups, coordination functional groups and hydrogen-bonding mediated groups.

Keywords carbohydrate; glycosylation reaction; functional group; stereoselective synthesis

糖类化合物不仅仅作为人体生命活动的能量来源,还在多种生命活动中发挥着至关重要的作用。其在天然

产物开发及新药研究中都有着广泛应用,许多糖苷类化合物具有重要的生物活性和药用价值(Scheme 1)。如 O-

* Corresponding authors. E-mail: mgliu1966@163.com; xiangsh@sustc.edu.cn

Received April 19, 2022; revised July 6, 2022; published online August 17, 2022.

Project supported by the Programme of Introducing Talents of Discipline to Universities (111 Project, No. D20015), the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2020CFB205) and the Shenzhen Special Funds (No. JCYJ20180305123508258).

高等学校学科创新引智计划(No. D20015)、湖北省自然科学基金(No. 2020CFB205)和深圳市科创委基础研究自由探索(No. JCYJ20180305123508258)资助项目。

糖苷类化合物人参皂苷 CK (ginsenoside CK)^[1]有抑制肿瘤细胞生长、诱导癌细胞凋亡的药理作用, 中药红景天的主要活性成分红景天苷(salidroside)有增强人体免疫力和抗疲劳等功效^[2]. C-糖苷类药物达格列净(dapagliflozin)^[3]在临床上用于治疗 II 型糖尿, 此外还被证实有保护心血管的作用. 葛根素(puerarin)可用于治疗冠心病和高血压^[4]. N-糖苷类化合物溴夫定(brivudine)^[5]具有抗病毒活性, 卡培他滨(capecitabine)用于治疗晚期乳腺癌及大肠癌等^[6]. 尿苷(uridine)可用于治疗肝、脑和心血管等疾病^[7]. S-糖苷类药物林可霉素(lincomycin)用于治疗敏感菌所致的感染^[8], 克林霉素(clindamycin)可治疗革兰氏阳性菌引起的各类感染^[9].

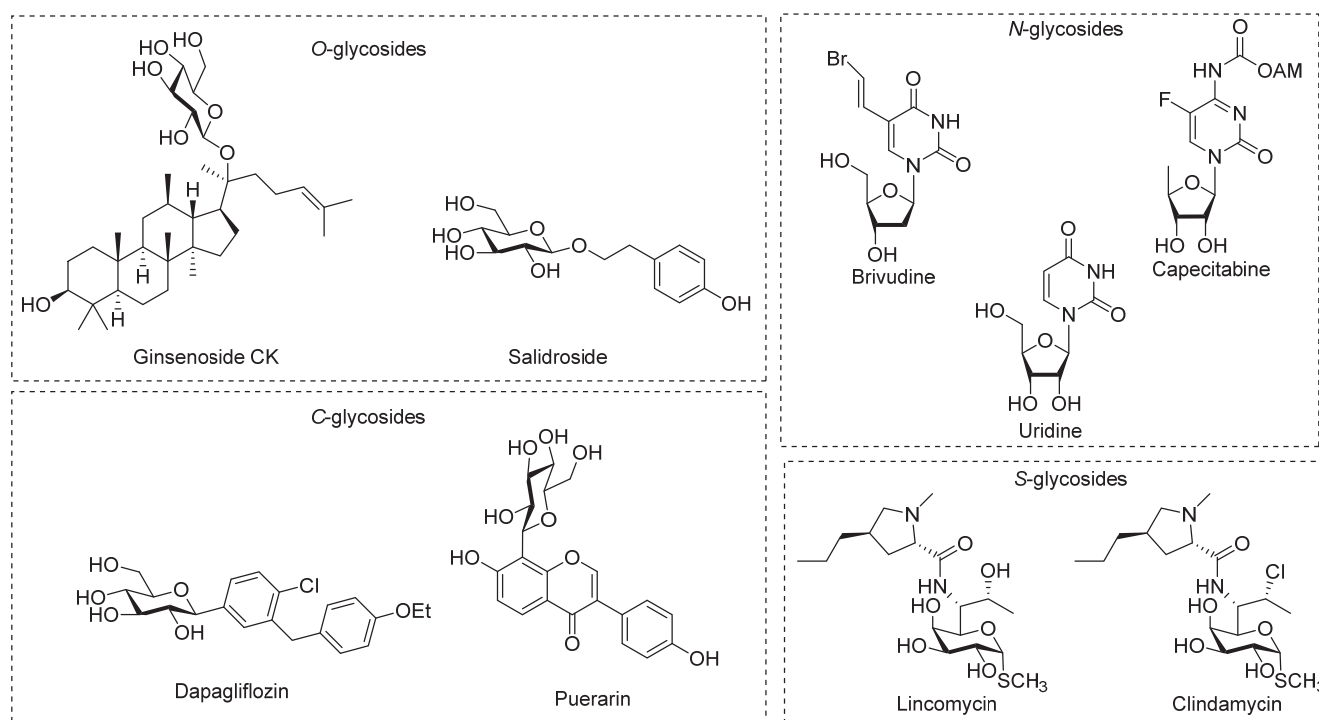
糖苷键 α, β -构型的差异对糖类化合物的性质和生物功能有着深远影响. 如纤维素和淀粉分别是由 β -D-葡萄糖残基和 α -D-葡萄糖残基通过 1,4-连接而成的多糖, 但是由于立体构型的不同, 前者是木材的结构组分, 而后者是食物中为生命活动提供能源的物质. 所以在糖苷化反应中, 立体选择性地构建糖苷键是至关重要的. 但是传统糖苷化反应的立体选择性较差, 通常会得到非对映异构体的混合产物, 因此实现高效立体选择性地合成糖苷类化合物仍具有很大的挑战性. 目前糖化学家主要从糖供体的设计^[10]、催化体系^[11]或者糖受体的特性^[12]三个方面来实现立体选择性的糖苷化反应, 其中以开发糖供体的研究最为充分. 特别是糖供体的官能团因具有给后

续基团提供指引, 使其在指定位置的反应率提高的功能, 正被广泛应用于天然产物全合成^[13]以及 C-H 活化等方面^[14]. 本综述主要总结了近十年来利用在糖基供体上引入官能团, 实现高效立体选择性糖苷化的方法, 根据官能团参与糖苷化反应的方式将其分为邻基参与型官能团、远程参与型官能团、分子内苷元传递型官能团、与催化剂配位型官能团和氢键作用型官能团五大类. 试图通过介绍这五类官能团的作用方式, 为利用官能团实现立体选择性糖苷化的进一步研究提供帮助.

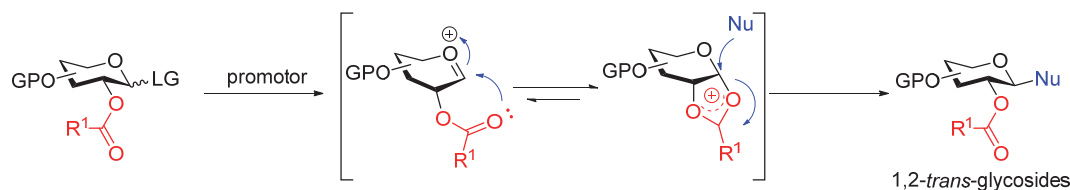
1 邻基参与型官能团

1.1 酰基类的邻基参与型官能团

19 世纪末, Fischer^[15]发现醛糖或酮糖在酸催化下能与醇反应生成 O-糖苷, 但是此方法没有明显的立体选择性, 只是在延长反应时间的情况下, 产物会转变为热力学稳定的 α -O-糖苷. 1901 年, Koenigs 和 Knorr^[16]利用全乙酰化的糖基卤化物与醇或酚在路易斯酸或重金属盐的催化下, 生成 β 构型为主的 O-糖苷, 即 Koenigs-Knorr 糖苷化反应. 随着研究的深入, 人们意识到 Koenigs-Knorr 糖苷化反应调控产物立体选择性的关键是乙酰基官能团的邻基参与效应(NGP effect). 利用官能团的邻基参与效应来实现 1,2-反式立体选择性糖苷化的方法(Scheme 2)在随后几十年里得到了广泛的应用和发展.



图式 1 具有药用价值的糖苷类化合物
Scheme 1 Glycosides with medicinal value



图式 2 通过 C-2 酰基的邻基参与效应合成 1,2-反式糖苷

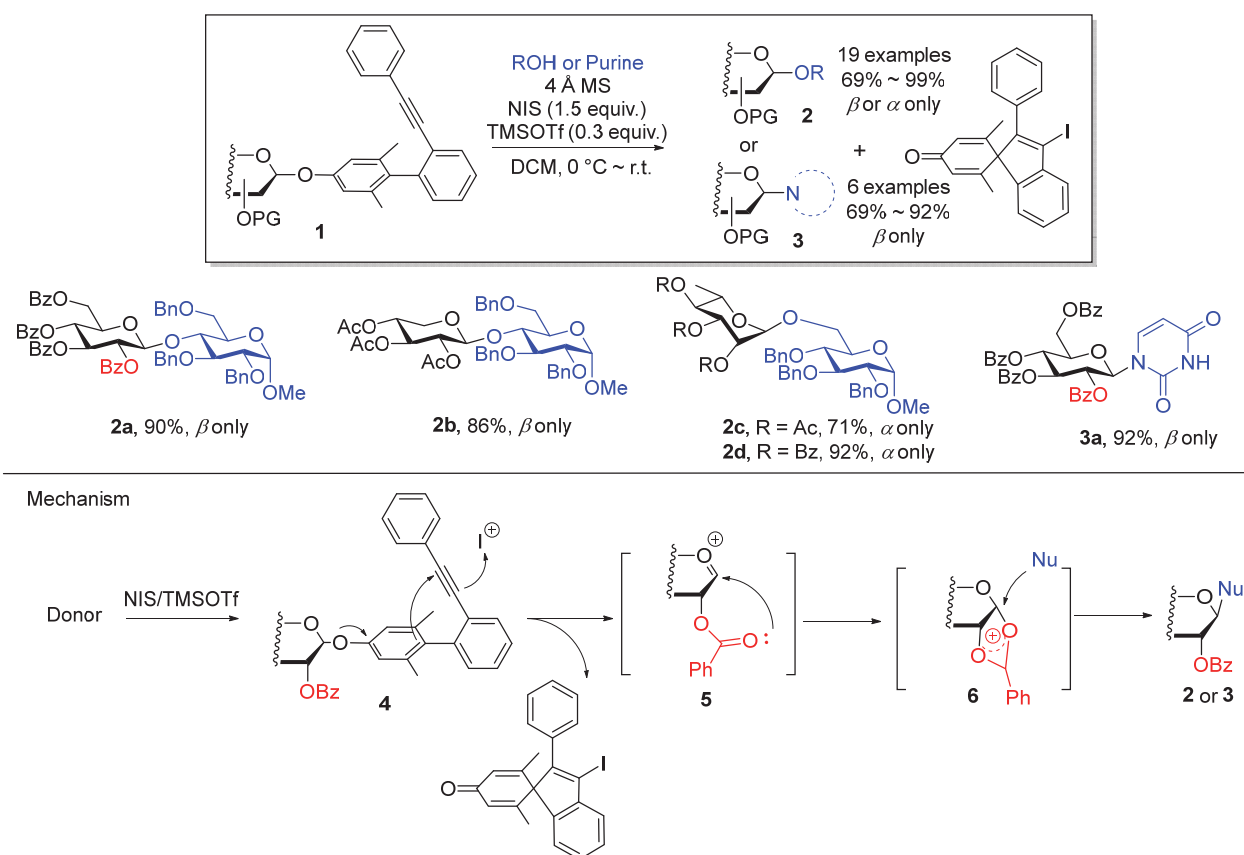
Scheme 2 Synthesis of 1,2-*trans*-glycosides via the NGP effect of the C-2 acyl groups

其中应用最广泛的邻基参与型官能团为乙酰基和苯甲酰基^[17], 但是利用官能团的邻基参与效应进行糖苷化反应时, 也存在诸多问题^[18], 如需要过量的活化剂, 并且会发生酯交换或生成原酸酯的副产物等. 为此, 大量国内外科研工作者开发了许多具有不同离去基团的高活性糖基供体^[19], 使得糖苷化反应的条件更加温和, 在利用酰基的邻基参与效应立体选择性合成 1,2-反式糖苷的同时, 避免了上述问题.

2008 年, Yu 课题组^[20]报道了一种邻炔基苯甲酸酯糖供体, 并且在随后的几年里开发了多种具有类似结构的糖供体^[21], 它们均能在温和的条件下被金催化剂活化, 以完全的立体选择性合成各类糖苷. 虽然这些糖供体的离去基团不同, 但是都利用了苯甲酰基官能团的邻基参与效应来控制糖苷化反应的立体选择性. 在 2019

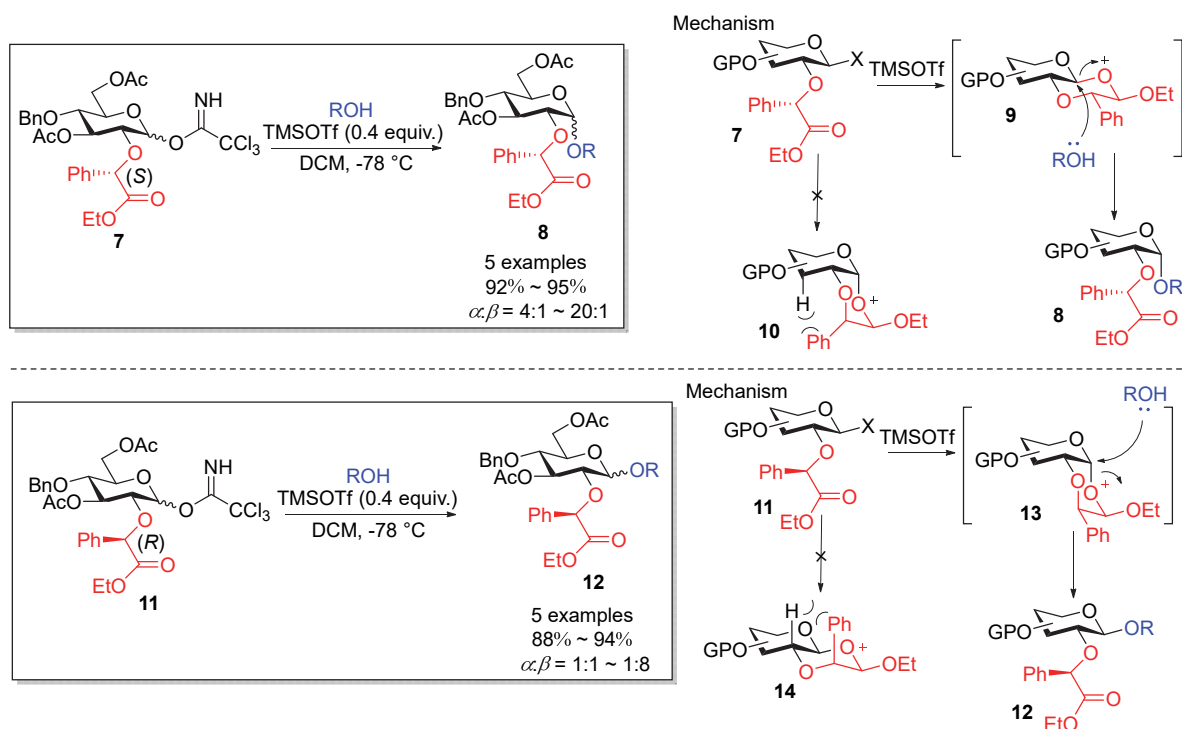
年, Yu 课题组^[22]报道了一种新型的 3,5-二甲基-4-(2'-苯乙炔基)苯基(EPP)糖供体 **1**, 该糖供体在 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)/三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)的活化下, 以一种去芳构化活化机制得到氧鎓离子中间体 **5**, 通过苯甲酰基官能团的邻基参与效应生成环状二氧鎓离子中间体 **6**, 随后醇受体或嘌呤、嘧啶类受体从位阻小的空间进攻, 以优异的产率及完全的立体选择性生成 1,2-反式-*O*-糖苷 **2** 或 1,2-反式-*N*-糖苷 **3**.

2005 年, Boons 课题组^[23]报道了 C-2 位被手性酰基取代的糖供体 **7** 和 **11** (Scheme 4), 在三甲基硅三氟甲磺酸酯(TMSOTf)的活化下, 手性酰基官能团的羰基氧进攻异头碳, (*R*), (*S*)-手性官能团因空间结构不同分别形成不同构型的六元环状中间体. 其中(*S*)-手性酰基官能团, 倾向于形成反式十氢萘中间体 **9**, 受体从 α 面进攻, 以



图式 3 通过苯甲酰基/乙酰基的邻基参与效应合成 1,2-反式糖苷

Scheme 3 Synthesis of 1,2-*trans*-glycosides via the NGP effect of benzoyl/acetyl groups



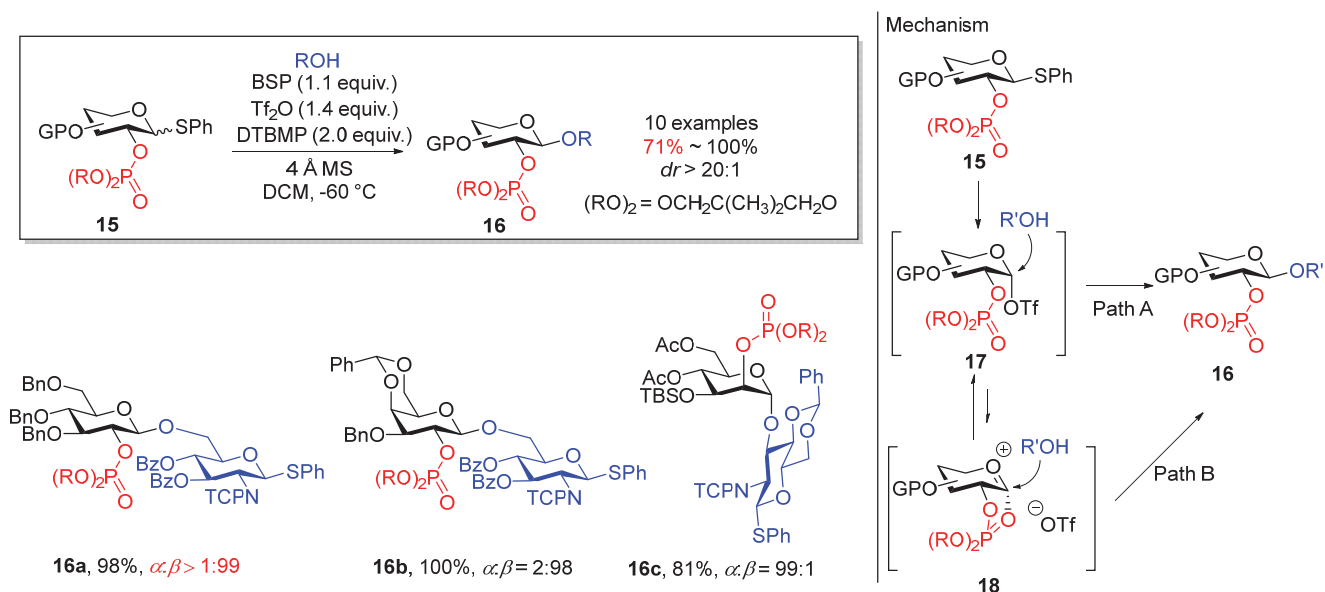
图式 4 通过手性酰基官能团形成十氢萘中间体控制产物的立体选择性

Scheme 4 Stereoselectivity of products controlled by formation of decalin intermediates via chiral acyl functional groups

92%至95%的产率, 4:1~20:1的 $\alpha:\beta$ 立体选择性合成 *O*-糖苷产物 **8**; 而(*R*)-手性酰基官能团, 倾向于形成顺式十氢萘中间体 **13**, 受体从 β 面进攻, 以88%至94%的产率, $\alpha:\beta=1:1$ 至1:8的立体选择性合成 *O*-糖苷产物 **12**.

2006年Yamago课题组^[24]报道了一种C-2位被二烷基磷酰基取代的糖供体 **15**, 在2,4,6-三叔丁基嘧啶

(TTBP)、2-(苯磺酰基)吡啶(BSP)、三氟甲磺酸酐(Tf₂O)、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(DTBMP)及4 Å分子筛的活化下, 当糖供体为葡萄糖或半乳糖时, 以71%至100%的产率高度立体选择性地合成 β -*O*-糖苷; 而当糖供体为甘露糖时, 由于其C-2位的羟基为轴向, 因此以截然相反的立体选择性得到 α -*O*-糖苷(Scheme 5). 其可能的机理为: 糖供体被活化后生成中性的C-1- α -三氟甲磺酸的



图式 5 通过二烷基磷酰基官能团的邻基参与效应合成 1,2-反式糖苷

Scheme 5 Synthesis of 1,2-*trans* glycosides via the NGP effect of dialkyl phosphoryl functional groups

间体 **17**, 该中间体可以通过路径 A, 即受体从空间位阻较小的 β 面进攻异头碳, 得到 β -O-糖苷; 或者由中间体 **17** 通过邻基参与效应生成较不稳定的五元环状中间体 **18**, 随后受体从空间位阻较小的 β 面进攻异头碳, 经路径 B 得到 β -O-糖苷. 虽然作者在低温下活化糖供体, 并且通过核磁共振检测到了 C-1- α -三氟甲磺酸的中间体 **17** 的存在, 但是根据对实验结果的分析比较, 作者认为以中间体 **18** 的形式进行的邻基参与的机制更加合理. 之所以未能检测到正电荷的磷原子, 可能是因为邻基参与型中间体 **18** 的寿命很短, 与 C-1- α -三氟甲磺酸中间体 **17** 平衡存在.

2019 年, Sun 课题组^[25]报道了一种新型的 2,2-二甲基-2-(邻硝基苯基)乙酰基(DMNPA)官能团, 其硝基的存在进一步增强了酰基的邻基参与能力, 当将其引入糖供体 **19** 的 C-2 位时, 仅需要催化量的 TMSOTf 作为催化剂, 便可通过邻基参与效应, 以 70%至 97%的产率, 得到单一构型的 β -O-糖苷 **20** (Scheme 6), 且完全避免了原酸酯副产物的生成.

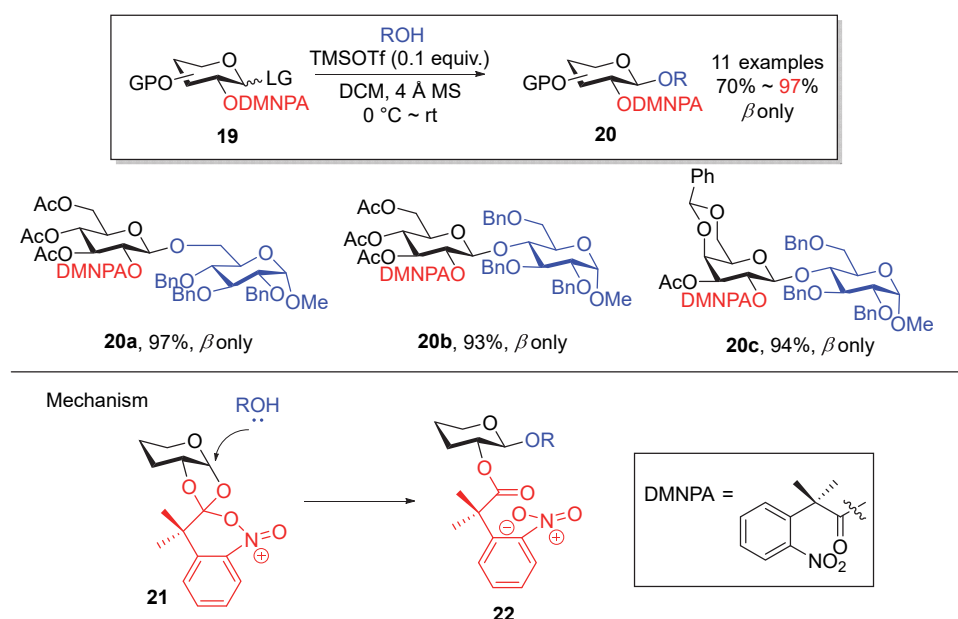
1.2 基于环硫离子的邻基参与型官能团

2005 年 Boons 课题组^[26]报道了 C-2 位被(1*S*)-苯基-2-(苯硫基)乙基取代的糖供体 **23** (Scheme 7, a), 该糖供体在 TMSOTf 的活化下离去基团离去, 同时 C-2 位官能团上的硫原子进攻氧鎓离子的异头碳, 受空间位阻和电子效应的影响, 生成反式十氢萘的硫离子中间体 **25**, 受体从位阻小的 α 面进攻, 以 62%至 86%的产率得到单一的 α -O-糖苷 **26**. 2009 年, Fairbanks 课题组^[27]报道了 C-2

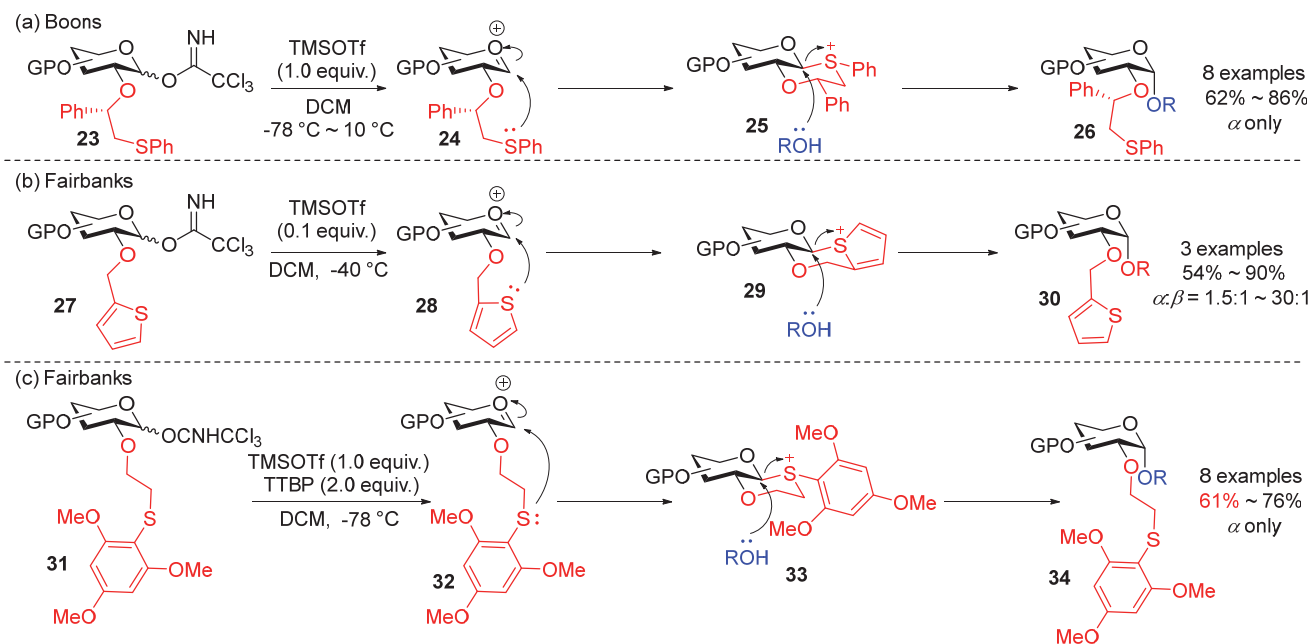
位被噻吩亚甲基取代的糖供体 **27** (Scheme 7, b), 该糖供体在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下只需要催化量的 TMSOTf 便可以活化, 与醇受体反应, 生成 α -构型为主的 O-糖苷 **30**. 作者将实验结果结合 Boons 的工作, 推测其机理为: 糖供体被活化后, 离去基团离去, 噻吩的硫原子进攻异头碳, 生成六元 β -噻吩离子中间体 **29**, 随后受体从位阻小的 α 面进攻, 从而得到 α -O-糖苷. 2015 年 Fairbanks 课题组^[28]报道了一种便于合成的 C-2 具有非手性的 2-(2,4,6-三甲氧基苯硫基)-乙基醚官能团的糖供体 **31** (Scheme 7, c), 其中与硫原子相连的 2,4,6-三甲氧基苯酚大大增强了它的亲核性, 在邻基参与过程中会倾向于生成反式十氢萘的硫离子中间体 **33**, 以 61%至 76%的产率得到单一的 α -O-糖苷产物 **34**.

1.3 基于环氮离子的邻基参与型官能团

2005 年, Demchenko 课题组^[29]报道了一种 C-2 位被吡啶亚甲基取代的糖供体 **35**, 该糖供体采用他们课题组开发的 *S*-噻唑啉基(STaz)作为离去基. 在 1,2-二氯乙烷溶剂中, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化糖供体 **35** 与受体 **36** 经两种可能的路径合成 β -O-糖苷 **37** (Scheme 8). 在路径 A 中, *S*-噻唑啉基离去的同时, 吡啶亚甲基上的氮原子进攻异头碳, 生成六元环的中间体 **39**, 由于空间位阻的影响, 受体从 β 面进攻, 立体选择性合成 β -O-糖苷; 在路径 B 中, *S*-噻唑啉基与吡啶亚甲基中的氮原子同时与 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 发生配位, OTf^- 进攻异头碳, 同时离去基团离去得到 α -OTf 中间体 **41**, 随后发生亲核取代, 受体从 β 面进攻, 立体选择性合成 β -O-糖苷.

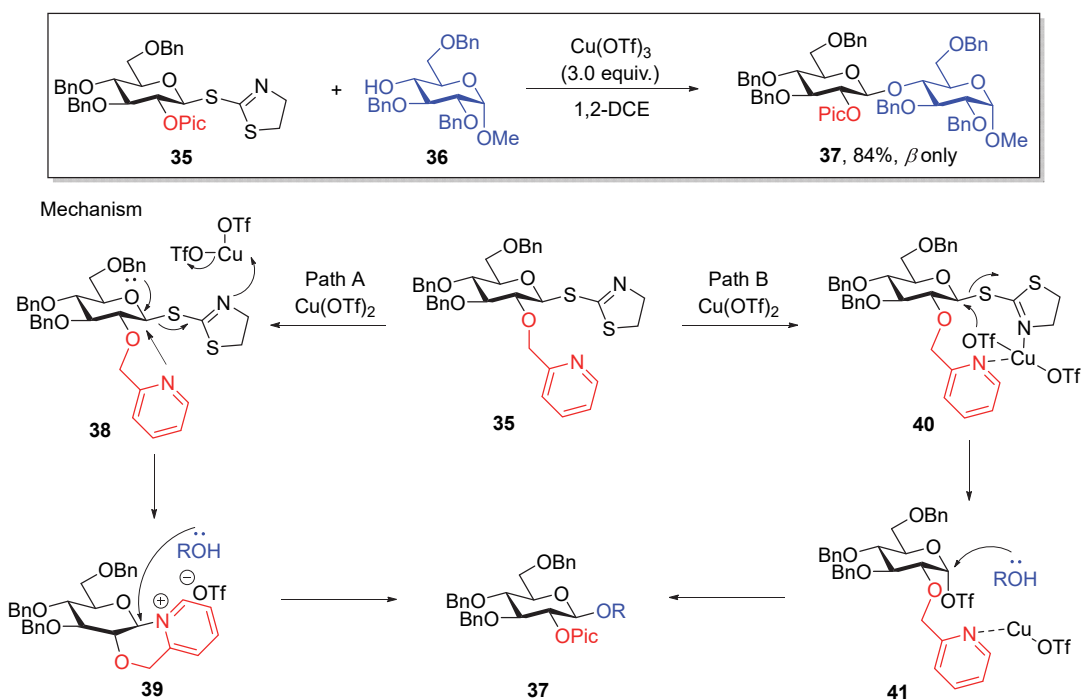


图式 6 通过 DMNPA 官能团邻基参与效应合成 1,2-反式糖苷
Scheme 6 Synthesis of 1,2-*trans*-glycosides by the NGP effect of DMNPA functional groups



图式 7 基于环硫离子的立体选择性糖苷化

Scheme 7 Stereoselective glycosylation based on cyclic sulfide ions



图式 8 通过吡啶亚甲基官能团的邻基参与效应合成 1,2-反式糖苷

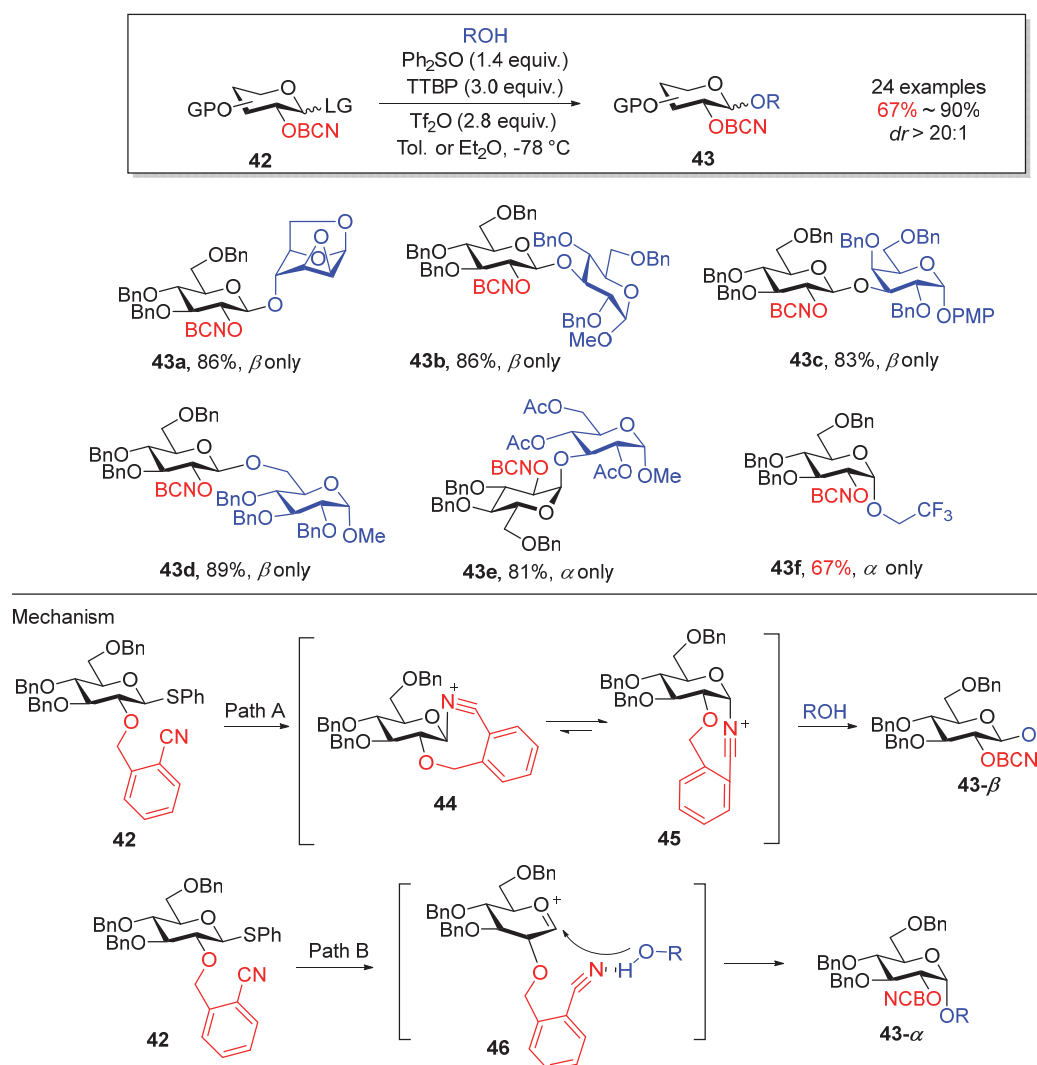
Scheme 8 Synthesis of 1,2-*trans*-glycosides via the NGP effect of the pyridylmethylene functional groups

2014 年, Liu 课题组^[30]报道了一种 C-2 位被 2-氰基苯甲基取代的糖供体 **42**, 2-氰基苯甲醚官能团同时具备溶剂效应和邻基参与效应. 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 糖供体经二苯基亚砷(Ph_2SO)、2,4,6-三叔丁基噻唑(TTBP)和三氟甲烷磺酐(TF_2O)的活化与受体反应得到单一立体构型的 *O*-糖苷产物 **43** (Scheme 9). 该方法具有广泛的底物范围

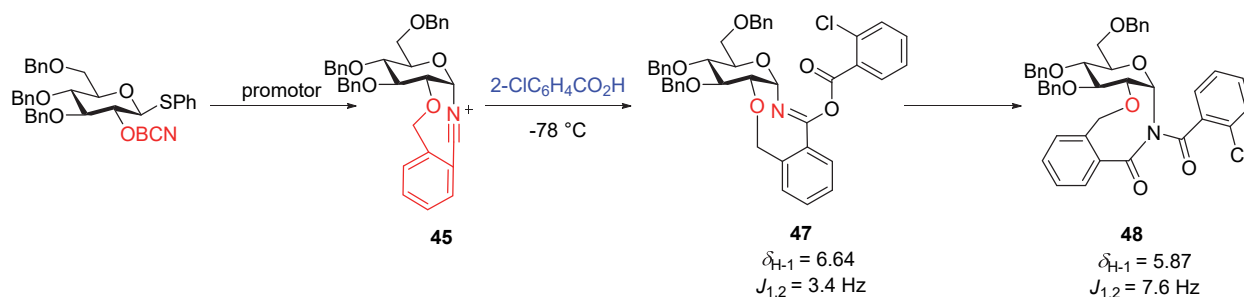
和官能团耐受性. 值得注意的是, 当受体的性质不同时, 通过糖苷化反应能够得到不同立体选择性的产物. 当使用富电子时, 糖苷化反应以路径 A 进行: 糖供体被活化后, 氰基进攻氧鎓离子的异头碳, 生成顺式的七元环中间体 **45**, 受位阻的影响, 受体只能从 β 面进攻, 以 77% 至 90% 的产率得到单一构型的 β -*O*-糖苷产物 **43- β** ; 当使

用三氟乙醇及缺电子的受体时,糖苷化反应以路径 B 进行: 由于受体氧原子的亲核性下降, 且加强了氢原子的酸性, 使得受体与官能团上的氰基氮原子更易形成氢键, 通过氢键介导的苷元传递, 诱导受体从 α 面进攻, 以 67%至 87%的产率得到单一构型的 α -O-糖苷产物

51- α . 作者还通过密度泛函理论(DFT)计算、中间体捕获实验(活化糖供体后得到中间体 **45**, 添加 2-氯苯甲酸作为受体, 先生成产物 **47**, 随后重排为稳定的产物 **48**)(Scheme 10)及氢键的破坏实验佐证了两种机理的合理性.



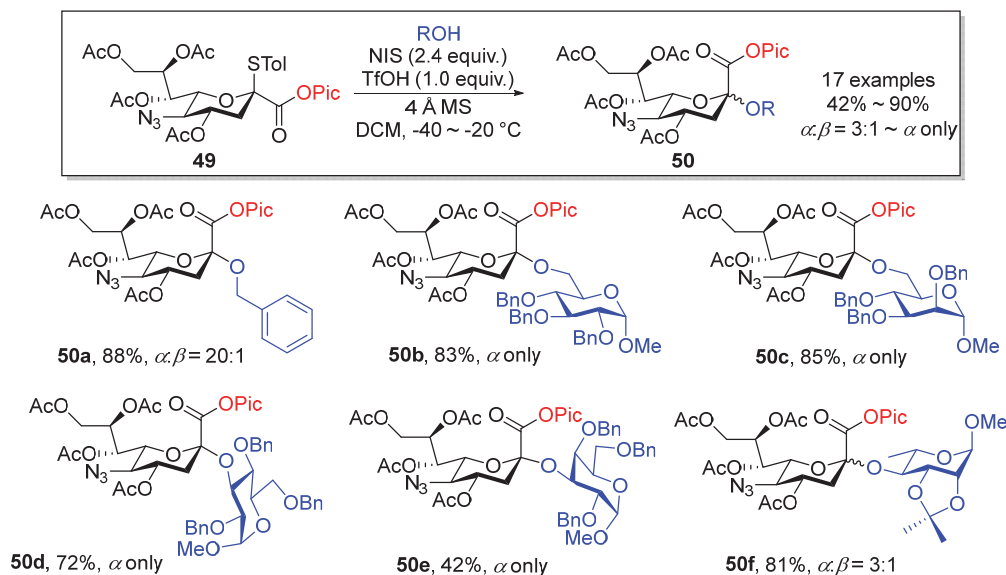
图式 9 2-氰基苯醚官能团的双重导向性
Scheme 9 Dual orientation of 2-cyanophenyl ether functional groups



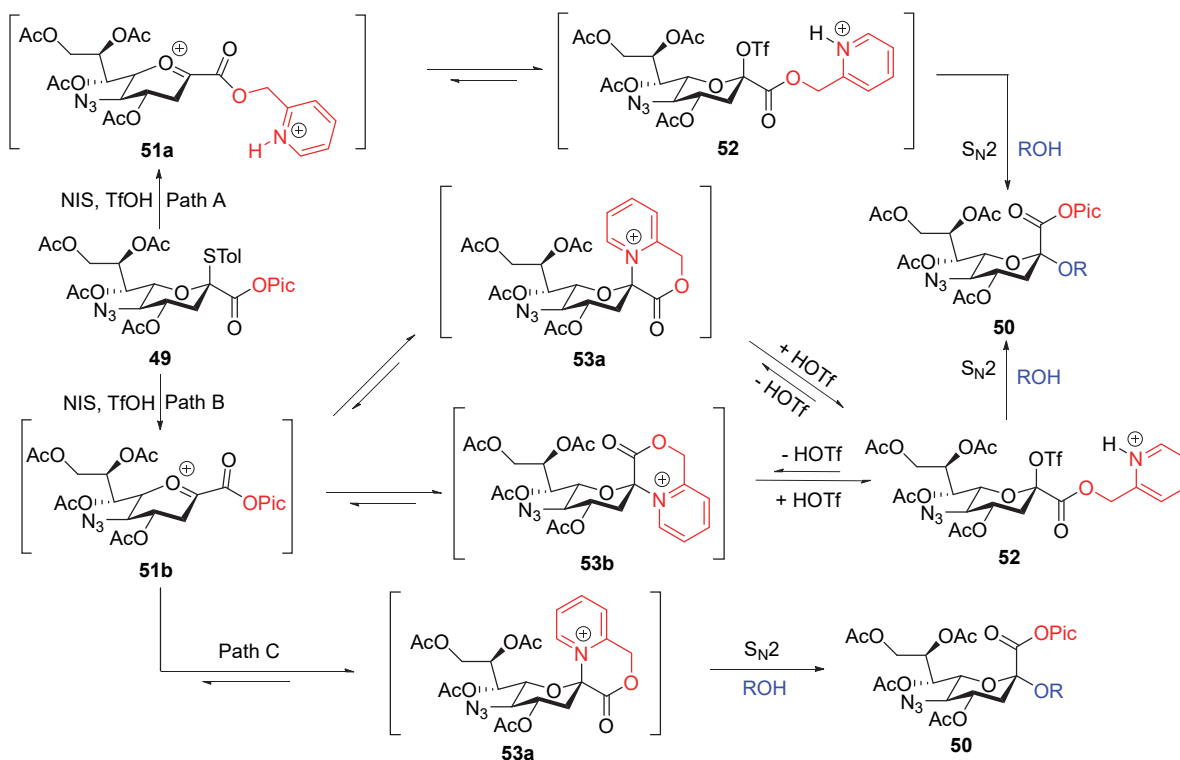
图式 10 采用 2-氯苯甲酸捕获中间体的实验
Scheme 10 Trapping experiment with 2-chlorobenzoic acid

唾液酸是一种 2-酮-3-脱氧非离子酸, 常见于糖脂或糖蛋白的末端, 是 *N*-乙酰神经氨酸残基的结构单元, 它能参与生物体内多种生命活动, 如细胞分化和病原体-宿主识别等^[31]. 由于唾液酸独特的结构, 即拥有吸电子的羧基和 C-3 羟基的缺失等, 导致唾液酸的高效立体选择性糖苷化变得十分困难. 2019 年, Sun 课题组^[32]报道了一种 C-1 被吡啶亚甲基取代, C-5 被叠氮基取代

的唾液酸供体 **49** (Scheme 11). 该糖供体在化学计量的 NIS/三氟甲磺酸(TfOH)活化体系下, 能以 42%至 90%的产率, $\alpha:\beta=3:1$ 至单一的 α 立体选择性合成 *O*-唾液酸苷 **50**. 作者提出了三种可能的机理(Scheme 12), 途径 A: 糖供体在 NIS/TfOH 活化下, 离去基离去的的同时, 吡啶亚甲基的氮原子发生质子化, 生成中间体 **51a**, 随后 **51a** 与三氟甲磺酸(HOTf)反应生成 β -三氟甲磺酸唾液



图式 11 通过 C-1 吡啶亚甲基的邻基团参与效应合成 α -唾液酸苷
Scheme 11 Synthesis of α -sialyl glycoside via the NGP effect of C-1 pyridylmethylene



图式 12 三种生成 α -唾液酸苷的可能机理
Scheme 12 Three possible mechanisms for the formation of α -sialoside

酸中间体 **52**, 受体以 S_N2 型反应进攻异头碳, 得到 α -*O*-唾液酸苷 **50**; 途径 B: 糖供体在 NIS/TfOH 活化下, 离去基离去生成氧鎓离子 **51a**, 吡啶基氮原子进攻氧鎓离子生成环状中间体 **53a** 和 **53b**, 随后与 HOTf 反应, 生成 β -三氟甲磺酸唾液酸中间体 **52**, 最后受体以 S_N2 型反应进攻异头碳, 得到 α -*O*-唾液酸苷 **50**. 途径 C: 吡啶基直接通过邻基参与效应生成 **53a**, 随后与受体经过 S_N2 反应生成 α -*O*-唾液酸苷 **50**. 该方法具有广泛的底物范围, 且 C-5 的叠氮基可进一步衍生化.

1.4 烷氧基醚类的邻基参与型官能团

2019 年 Torikai 课题组^[33]报道了 C-2 位被烷氧基甲基/苄基取代的糖供体 **54** (Scheme 13), 糖供体 **54** 经过化学计量的 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 和 NIS 催化活化, 通过 C-2 烷氧基甲基/苄基的邻基团参与效应, 生成五元环中间体 **56**, 随后受体从空间位阻较小的 β 面进攻异头碳, 以 43% 至 89% 的产率, $\alpha:\beta=1:4$ 至单一的 β 立体选择性合成 *O*-糖苷产物 **55**.

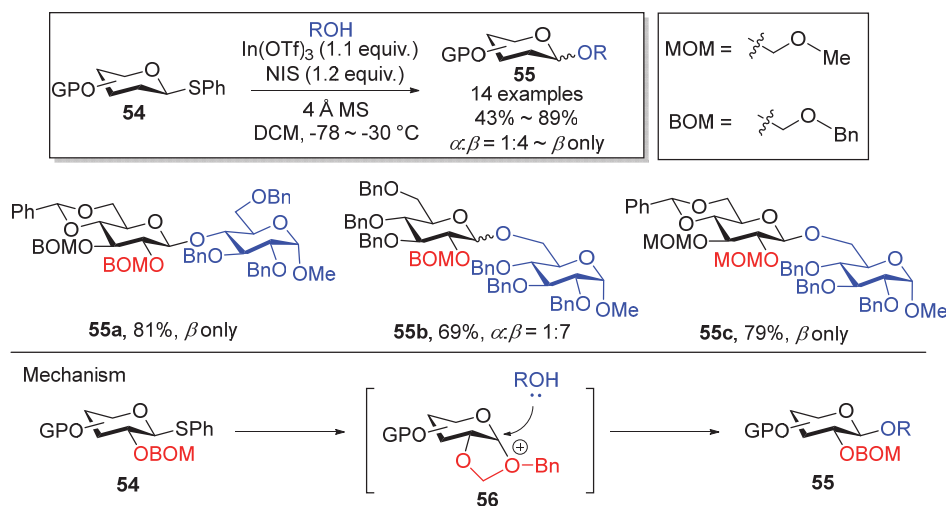
2 远程参与型官能团

2.1 酰基类的远程参与型官能团

酰基类官能团邻基参与效应的应用使 1,2-反式糖苷的合成变得简单, 在发展了许多种邻基参与型的酰基类

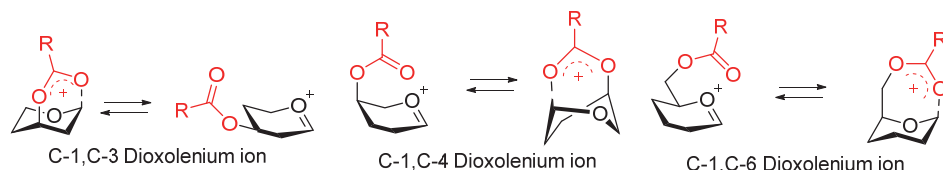
官能团之后, 糖化学家们把目光转向了糖供体的远端位置, 并开展了大量实验证明远端的酰基类官能团能够影响糖苷化反应的立体选择性. 但是糖供体远端的不同位置(如 C-3, C-4 和 C-6 位)对立体选择性的影响程度也不同, 这种缺乏普遍性的情况使酰基类官能团的远程参与效应(RGP effect)饱受质疑. 近些年, 研究人员通过红外离子光谱、DFT 计算、低温振动光谱及一系列系统的糖苷化反应来探测酰基远程参与过程中可能产生的阳离子中间体(Scheme 14), 他们的研究证明了远端酰基在立体选择性糖苷化反应中的重要作用^[34]. 在本节中我们将列举一些酰基类的远程参与型官能团, 并讨论它们控制立体选择性的可能机理.

2009 年, Kim 课题组^[35]在甘露糖供体 **57a~57e** 的 C-3 位引入具有不同性质的官能团(如苄基、吸电子基和酰基), 为防止溶剂效应的影响, 作者使用了通常被认为是非参与型溶剂的二氯甲烷, 在 TMSOTf 的催化下不同 C-3 位取代的甘露糖供体与受体反应, 得到 *O*-糖苷产物 **58a~58e** (Scheme 15). 当使用非参与型的苄基官能团时, 产物的立体选择性为 $\alpha:\beta=1:2.7$; 当使用强吸电子的苄基磺酰基时, 得到了较好的 β 立体选择性; 随后, 作者考察了具有较大吸电子性的对硝基苯甲酰基官能团, 产物的立体选择性为 $\alpha:\beta=1.7:1$, 其 α 立体选



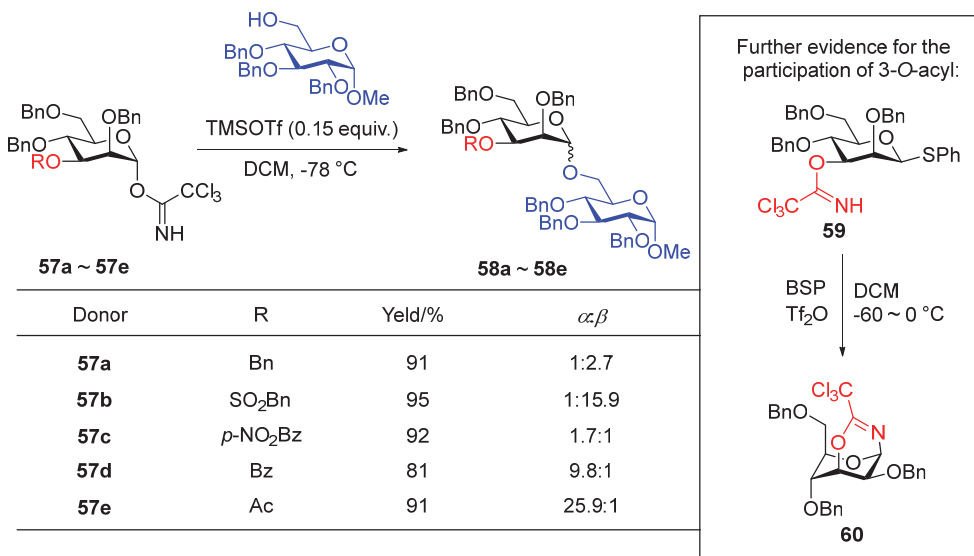
图式 13 通过 2-烷氧基甲基/苄基官能团的邻基团参与效应合成 1,2-反式糖苷

Scheme 13 Synthesis of 1,2-*trans*-glycosides by 2-*O*-alkylmethyl/benzyl functional groups via the NGP effect



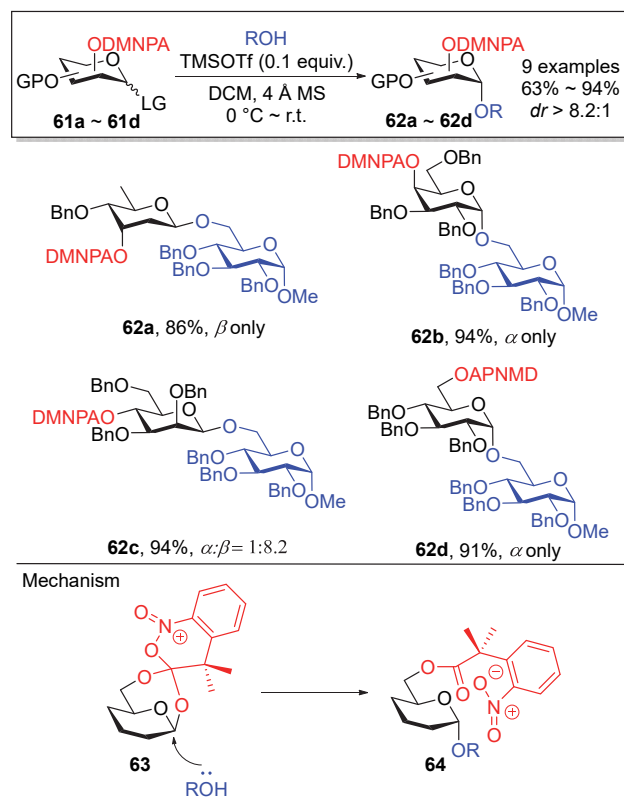
图式 14 酰基类官能团在发挥远程参与效应过程中可能存在的中间体

Scheme 14 Possible intermediates in the process of acyl functional groups exerting the RGP effect

图式 15 通过甘露糖 C-3 位酰基的远程参与效应合成 α -O-糖苷Scheme 15 Synthesis of α -O-glycosides via RGP effect of the C-3 acyl groups of mannose

择性有所增加; 而当使用苯甲酰基时, 产物的立体选择性达到了 $\alpha:\beta=9.8:1$; 最后作者在 C-3 位引入乙酰基官能团, 几乎实现了完全的 α 立体选择性. 甘露糖供体的 C-3 位官能团, 对产物的立体选择性具有较大的影响, 且当使用酰基类官能团时, 产物获得了明显的 α 立体选择性. 为了验证 C-3 位酰基的远程参与效应, 作者用三氯乙酰亚胺酯代替酰基, 并将其引入糖供体的 C-3 位, 在不添加受体的情况下, 使用 BSP 和 Tf₂O 活化糖供体 **59**, 得到了三氯噁嗪的双环产物 **60**, 为酰基的 C-3 位远程参与提供了证据.

2019 年, Sun 课题组^[25]报道的 DMNPA 官能团不仅可以用作邻基参与官能团, 立体选择性地合成 1,2-反式糖苷, 还可以被引入到糖供体的远端位置, 通过远程参与效应控制糖苷化产物的立体选择性(Scheme 16). 当 DMNPA 官能团被引入到洋地黄毒糖(Digitoxose)供体的 C-3 位时, 在 TMSOTf 的催化下与受体反应, 以 86% 的产率和单一的立体选择性得到 β -O-糖苷 **62a**; 当 DMNPA 官能团被引入到半乳糖供体的 C-4 位时, 以 94% 的产率和单一的立体选择性得到 α -O-糖苷 **62b**; 而当 DMNPA 官能团被引入到甘露糖供体的 C-4 位时, 以 94% 的产率得到 $\alpha:\beta=1:8.2$ 的 O-糖苷产物 **62c**; 当 DMNPA 官能团被引入到葡萄糖供体的 C-6 位时, 则以 91% 的产率和单一的立体选择性得到 α -O-糖苷 **62d**. 之所以会产生这种立体选择性的差异, 是因为 DMNPA 官能团在不同的位置发生远程参与时, 其形成的中间体构象不同, 如葡萄糖供体的 C-6 位 DMNPA 官能团在发挥远程参与时, 羰基氧在糖供体的 β 面进攻异头碳, 生成中间体 **63**, 随后受体从位阻小的 α 面进攻, 得到 α -O-糖苷 **64**.



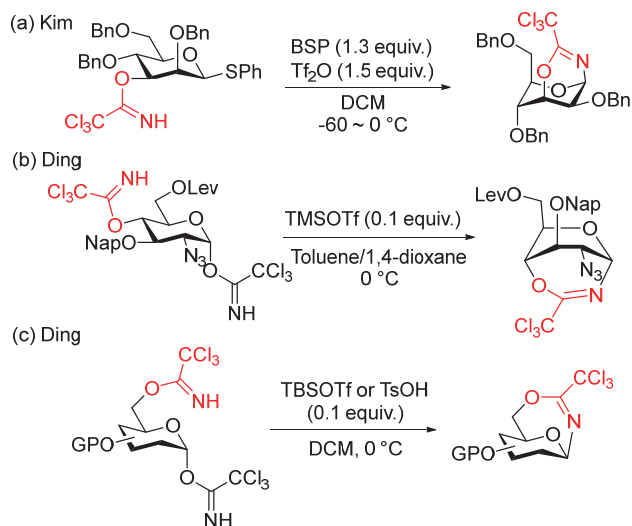
图式 16 DMNPA 官能团的远程参与效应

Scheme 16 RGP effect of DMNPA functional groups

2.2 三氯乙酰亚胺酯及其衍生类的远程参与型官能团

由于酰基的远程参与效应一直以来都饱受质疑, 并且关键的阳离子中间体寿命太短难以表征, 为此糖化学家们利用三氯乙酰亚胺酯代替酰基, 在不添加受体的情况下活化糖供体, 得到稳定的中性双环产物. 但这种策略存在一个明显的缺点——利用酰基替代物所获得的

中间体并不能说明原始的酰基在参与反应时会形成类似的中间体,但是捕获策略有利于我们从构象的角度理解远程基团参与效应. Kim 和 Ding 等课题组^[36]将三氯乙酰亚胺酯官能团引入到糖供体的远程位置(如 C-3、C-4 和 C-6 位),替代酰基进行远程基团参与反应,并且得到了相应的三氯噁嗪或三氯噁氮杂的双环产物,为官能团的远程参与效应提供了证据(Scheme 17).



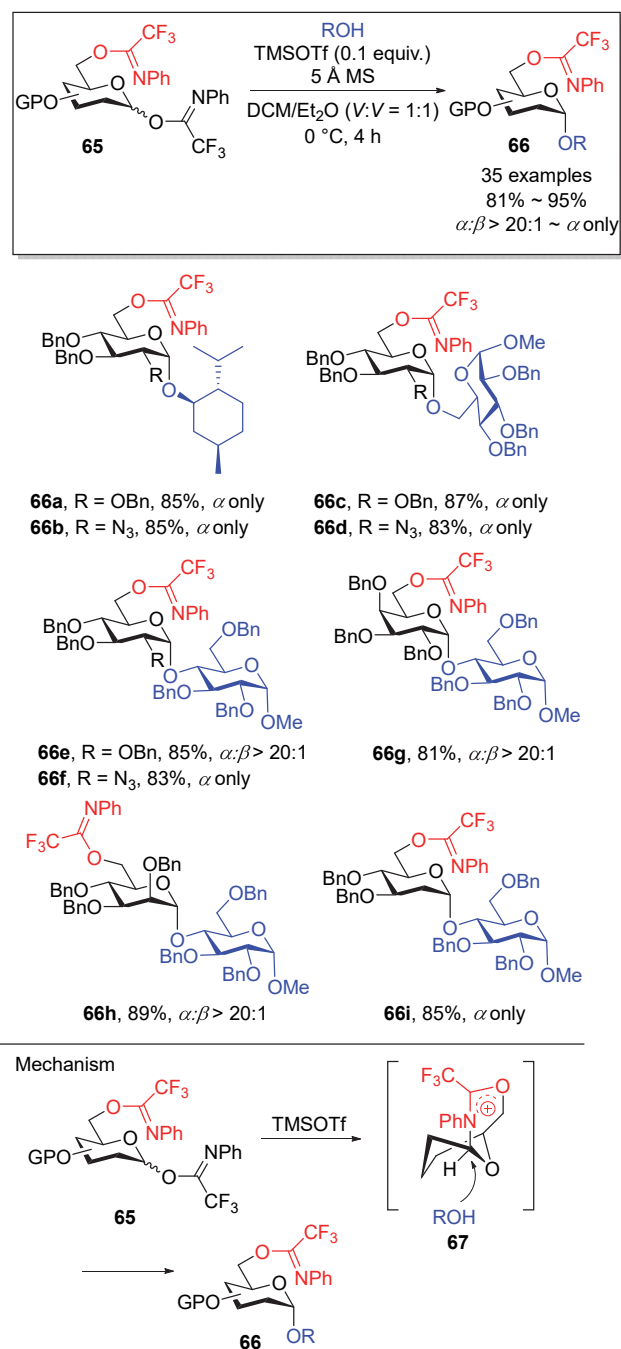
图式 17 三氯乙酰亚胺酯的远程参与效应
Scheme 17 RGP effect of trichloroacetimidate ester

N-苯基三氟乙酰亚胺基(PTFAI)是三氯乙酰亚胺基的衍生类基团,起初作为高效的离去基团被开发出来,与三氯乙酰亚胺酯官能团不同的是,*N*-苯基三氟乙酰亚胺基(PTFAI)在发生远程参与时形成的阳离子中间体由于缺乏亚胺质子,不易生成惰性的中性环状产物,同时氮原子上的苯基与其发生共轭,可以稳定桥连阳离子,有利于糖苷化反应的进行. 在 2022 年, Li 课题组^[37]报道了 C-6 位被 *N*-苯基三氟乙酰亚胺酯取代的糖供体 **65**, 其 C-1 位是 *N*-苯基三氟乙酰亚胺酯离去基,在催化量的 TMSOTf 催化下,通过官能团的远程参与,形成 1,6-桥连双环三氟氧杂氮离子中间体 **67**,随后受体从位阻较小的 α 面进攻,以 81%至 95%的产率, $\alpha:\beta>20:1$ 至单一的 α 立体选择性得到 *O*-糖苷产物 **66** (Scheme 18). 该方法具有广泛的底物适用性,除了一般的葡萄糖供体外, 2-叠氮-2-脱氧葡萄糖、2-脱氧葡萄糖、半乳糖和甘露糖均适用于此方法. 并且首次在低温下通过核磁证明了 1,6-桥连双环三氟氧杂氮离子中间体 **67** 的存在.

3 分子内苷元传递型官能团

3.1 异丙烯基类的分子类苷元传递型官能团

1,2-顺式甘露糖苷的合成一直是困扰着糖化学家们的难题,直到 1991 年 Barresi 和 Hindsgaul^[38]报道了一种

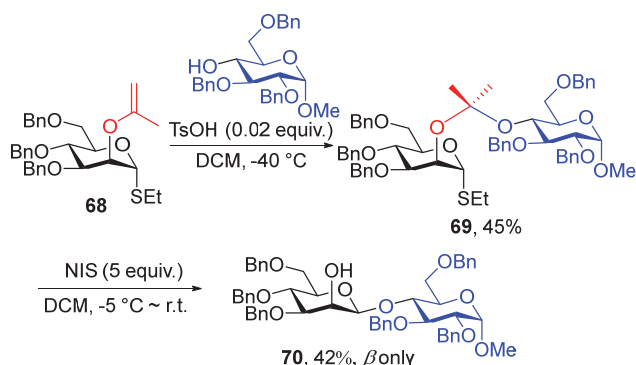


图式 18 通过 *N*-苯基三氟乙酰亚胺基的远程参与效应合成 1,2-顺式-*O*-糖苷

Scheme 18 Synthesis of 1,2-*cis*-*O*-glycosides via the RGP effect of *N*-phenyltrifluoroacetimidyl groups

分子内苷元传递的糖苷化方法,使这一难题得到了较好的解决. 分子内苷元传递需要通过两步进行:首先糖基供体与受体的羟基通过系链连接,随后在催化剂的活化作用下进行分子内的糖苷化反应. Barresi 和 Hindsgaul 将 C-2 位被异丙烯基取代的甘露糖供体 **68** 与受体在催化量的 TsOH 的作用下反应,得到缩酮产物 **69**. 第二步是在 NIS 的活化下离去基团离去,受体从 β 面进攻氧鎓

离子的异头碳,同时缩酮也在酸性条件下水解,以 42% 的产率得到 β -O-甘露糖苷 **70** (Scheme 19).



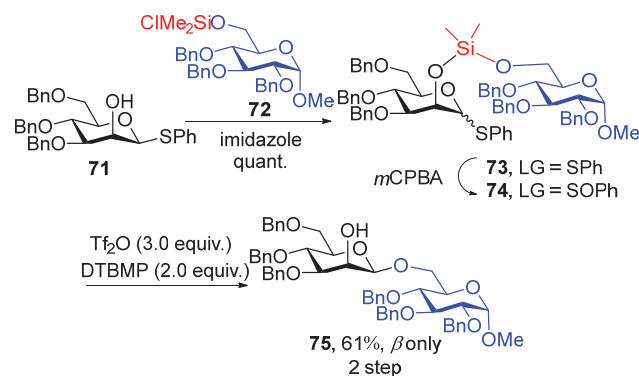
图式 19 异丙烯基介导的分子内苷元传递

Scheme 19 Intramolecular aglycone delivery mediated by isopropenyl groups

3.2 硅基类的分子类苷元传递型官能团

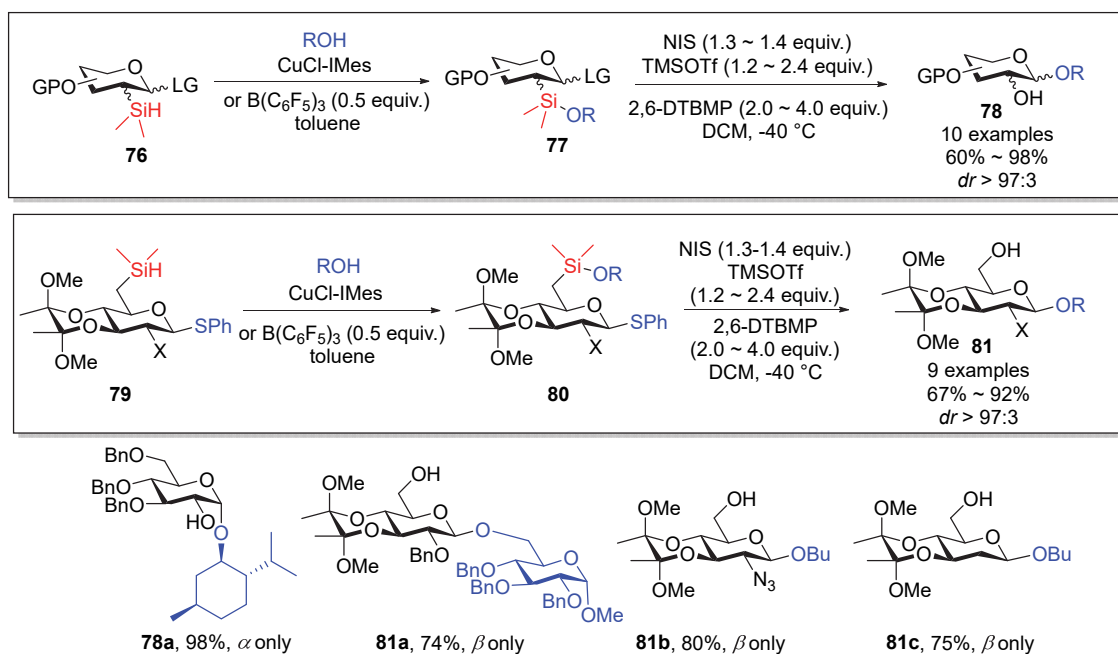
1992 年 Stork 课题组^[39]报道了 C-2 位羟基未被保护的甘露糖供体 **71** 与 C-6 位二甲基氯硅基取代的葡萄糖受体 **72** 的反应 (Scheme 20), 得到通过硅链连接的化合物 **73**. 然后使用间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)将甘露糖供体的苯硫基离去基氧化为苯基亚砷, 在 TiF_2O 的活化下亚砷离去基团离去, 硅基解离同时发生分子内苷元传递, 两步反应以 61% 的产率得到 β -O-甘露糖苷 **75**. 2015 年, Montgomery 课题组^[40]在糖供体的 C-2 或 C-6 位引入二甲基硅基, 并且利用环状双缩酮官能团保护糖供体 **79** 的 3,4-反式二羟基, 防止 C-6 位的二甲基硅基进攻异头碳得到环化的副产物 (Scheme 21). 在 CuCl -IMes 或三

(五氟苯基)硼($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$)的催化下糖供体首先与受体反应, 得到通过硅基链连接的产物, 随后在 NIS, TMSOTf 和 2,6-DTBMP 的活化下, 离去基团离去生成氧鎓离子, 受体从相应的方向进攻氧鎓离子, 得到单一立体选择性的糖苷化产物 **78** 或 **81**. 当糖供体为葡萄糖, 二甲硅基位于 C-2 时, 能够以较高的产率得到单一立体选择性的 α -O-糖苷; 当糖供体为甘露糖, 且二甲硅基位于 C-2 时, 能够以 70%~98% 的产率及单一的立体选择性合成 β -O-糖苷. 当二甲硅基位于葡萄糖供体 **79** 的 C-6 位时, 能够以较高的产率得到单一立体选择性的 β -O-糖苷 **81**, 并且该方法不受葡萄糖供体 C-2 位取代基的限制, 2-叠氮-2-脱氧葡萄糖和 2-脱氧葡萄糖分别以 80% 和 75% 的产率及单一的立体选择性得到 β -O-糖苷产物 **81b** 和 **81c**.



图式 20 二甲基氯硅基介导的分子内苷元传递

Scheme 20 Intramolecular aglycone delivery mediated by dimethylsilyl chloride



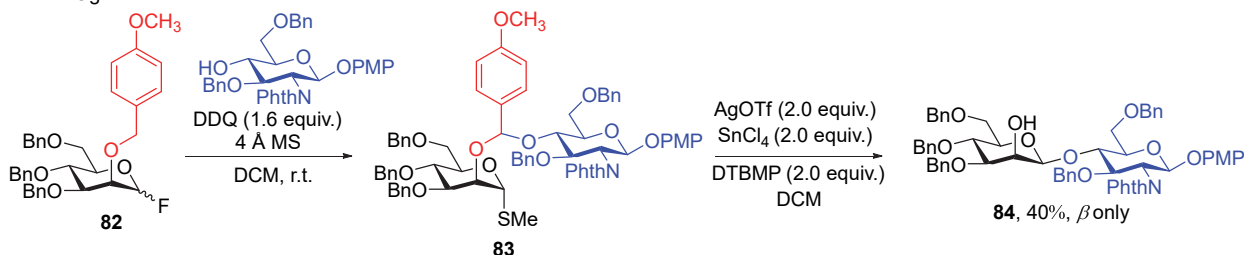
图式 21 二甲基硅基介导的分子内苷元传递

Scheme 21 Intramolecular aglycone delivery mediated by dimethylsilyl groups

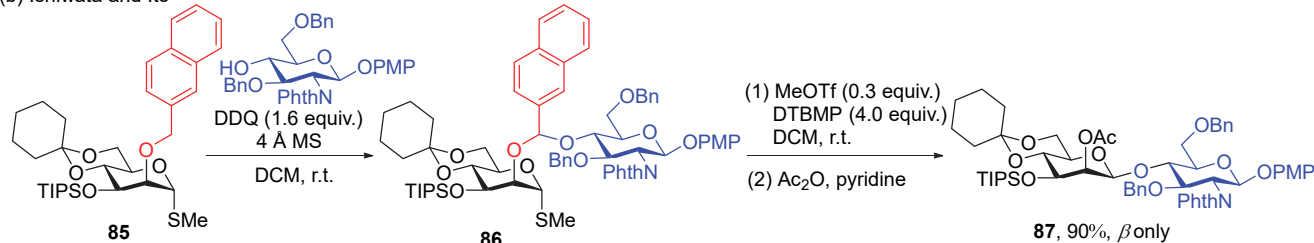
3.3 对甲氧基苄基和 2-萘甲基类的分子类苷元传递型官能团

1994 年 Ito 和 Ogawa^[41]报道了 C-2 位对甲氧基苄基 (PMB) 官能团取代的氟代甘露糖供体 **82** (Scheme 22, a), 其在二氯二氧基苯醌 (DDQ) 的存在下与受体反应得到混合缩醛 **83**, 随后通过 AgOTf, SnCl₄ 和 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶 (DTBMP) 的活化得到 β -O-甘露糖苷 **84**. 2008 年 Ito 和 Ishiwata^[42]在此前工作的基础上做出了改进, 用 2-萘甲基 (NAP) 代替 PMB, 将其引入到甘露糖供体 **85** 的 C-2 位 (Scheme 22, b), 该糖供体不受保护基团和受体范围的限制, 在 DDQ 和 4 Å MS 的作用下, 首先与受体生成混合缩醛 **86**, 随后在 MeOTf 及 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶 (DTBMP) 的活化下, 以 90% 的产率得到单一的 β -O-甘露糖苷 **87**, 虽然进行了两步的反应, 但是其总产率却能比肩只需一步反应的分子间糖苷化.

(a) Ito and Ogawa

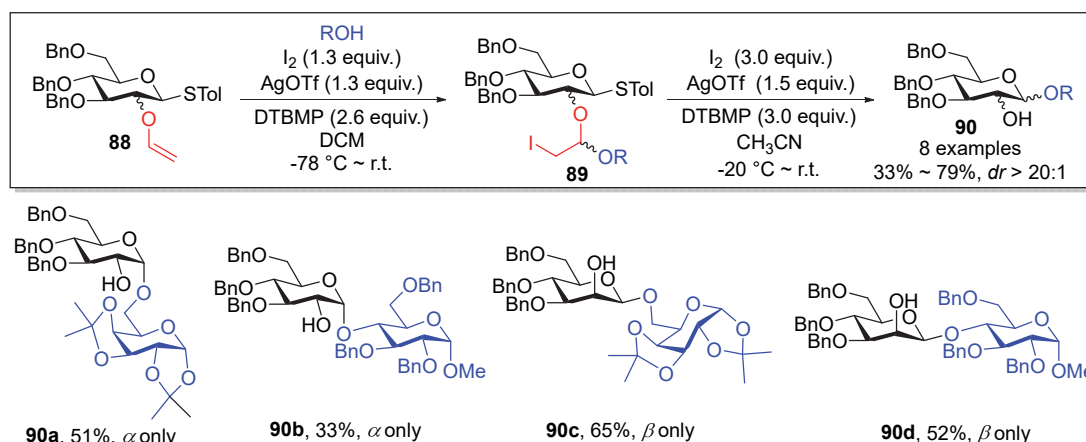


(b) Ishiwata and Ito



图式 22 PMB 和 NAP 介导的分子内苷元传递

Scheme 22 Intramolecular aglycone delivery mediated by PMB and NAP



图式 23 乙烯基介导的分子内苷元传递

Scheme 23 Intramolecular aglycone delivery mediated by vinyl groups

3.4 乙烯基类的分子类苷元传递型官能团

2003 年 Fairbanks 等^[43]将乙烯基引入到糖供体的 C-2 位, 得到 C-2 烯醇醚糖供体 **88**. 在 -78 °C 至室温下, 经过化学计量的 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶 (DTBMP) 和 AgOTf 催化, 在二氯甲烷溶液中醇受体和 I₂ 对糖供体 **88** 的烯醇醚的双键进行亲电加成, 得到 R, S 混合缩醛中间体 **89**. 在乙腈溶液中, 经过化学计量 I₂, AgOTf 和 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶 (DTBMP) 的催化, 发生分子内糖苷化及缩醛的水解, 得到完全立体选择性的糖苷化产物 **90**. 由于糖供体 C-2 位朝向的差异, 乙烯基诱导受体在不同的空间上形成缩醛中间体, 并进一步发生分子内糖苷化, 其中葡萄糖供体以 33%~78% 的产率及单一的立体选择性得到 α -O-糖苷, 而甘露糖供体因其 C-2 位羟基处于轴向, 以 52%~79% 的产率及单一的立体选择性得到 β -O-糖苷 (Scheme 23).

3.5 硼酸酯类的分子类苷元传递型官能团

2015 年 Toshima 课题组^[44]报道了一系列芳基硼酸酯的糖类衍生物 **92a**~**92c**, 并将其作为糖苷化反应的受体, 将 1,2-环氧化的葡萄糖 **91** 作为糖供体, 在室温下无需任何催化剂即可发生反应, 得到单一立体选择性的 α -O-糖苷 **93a**~**93c** (Scheme 24). 其可能的机理为: 受体上的硼酸酯与糖供体的环氧基氧原子在 α 面配位, 环氧键断开生成三种中间体, 随后糖苷化从位阻较小的硼氧键区域选择性进行. 当使用 4,6-硼酸酯的葡萄糖受体时, 以 82% 的产率及单一的立体选择性得到(1 $\rightarrow$ 4)-连接的 α -O-糖苷 **93a**; 当使用 4,6-硼酸酯的半乳糖受体时, 以 70% 的产率及单一的立体选择性得到(1 $\rightarrow$ 6)-连接的 α -O-糖苷 **93b**; 当使用 2,3-硼酸酯的甘露糖受体时, 以 70% 的产率得到(1 $\rightarrow$ 3)-连接的 α -O-糖苷 **93c**.

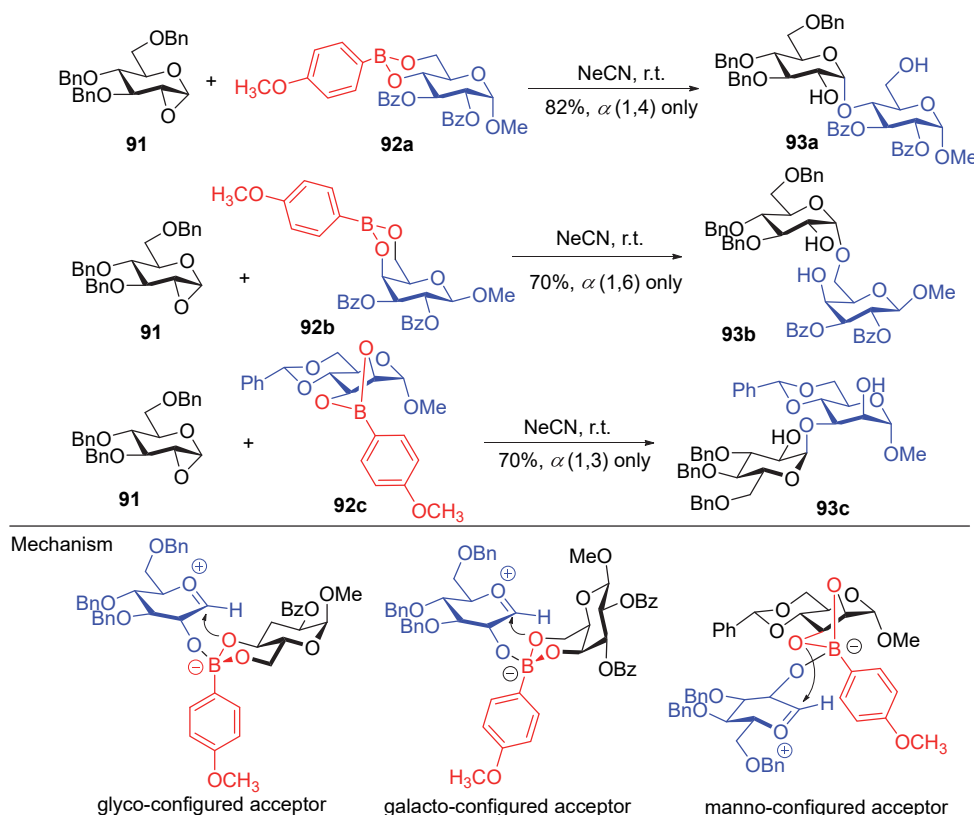
4 与催化剂配位型官能团

4.1 三氯乙酰亚胺酯及苄胺类官能团配位导向

三氯乙酰亚胺酯基团最早被 Schmidt 等^[45]引入到糖基供体的 C-1 位, 作为一种高效的离去基团使用, 可以极大减小邻基参与反应的难度. 2007 年, Nguyen 课题组^[46]报道了一种 C-3 三氯亚胺酯取代的葡萄糖糖基供

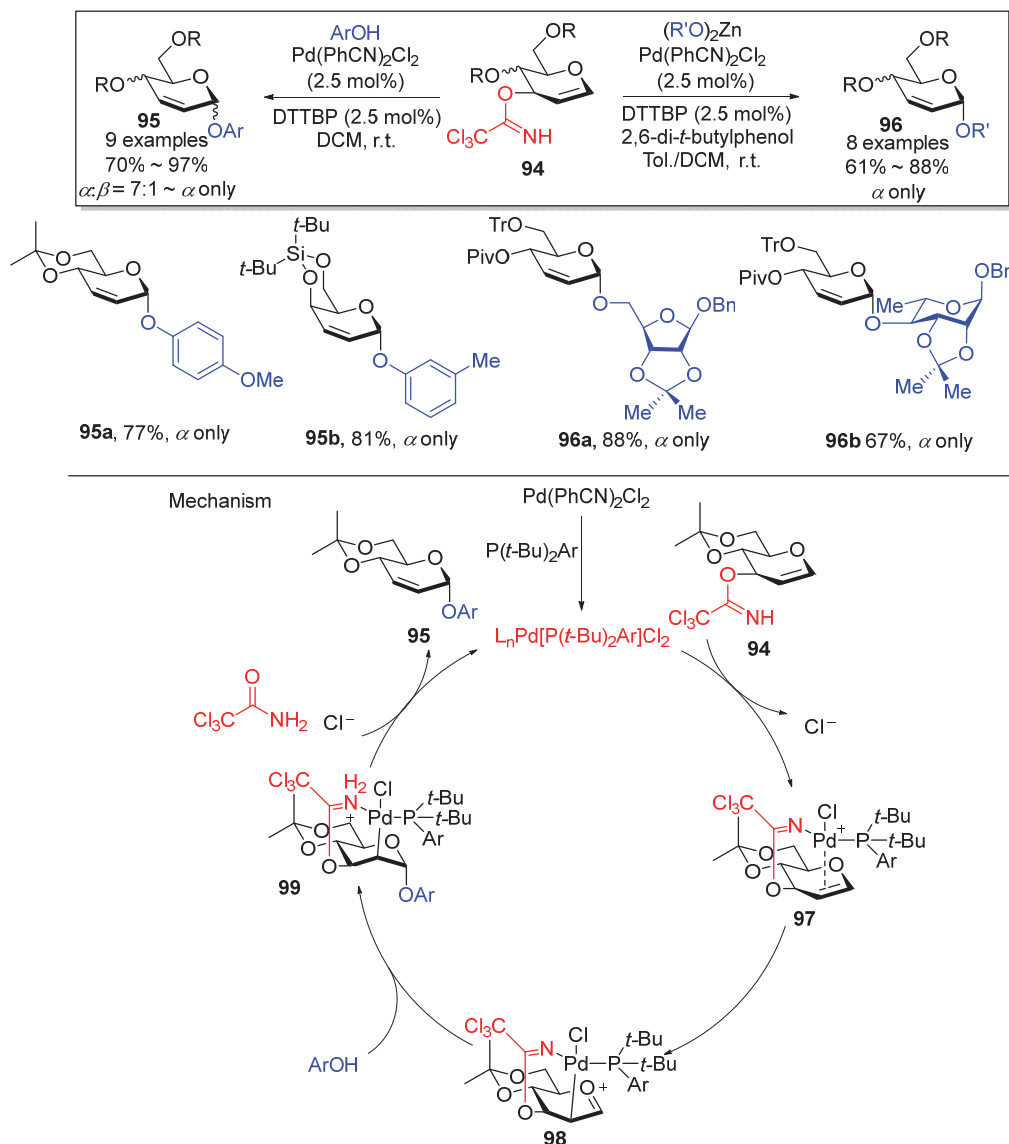
体 **94** (Scheme 25), 该糖供体在 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ /二叔丁基过氧化物(DTTBP)的催化下, 与酚受体反应, 以 70%~97% 的产率以及 $\alpha:\beta=7:1$ 至单一的 α 立体选择性合成 O-糖苷产物 **95**; 与醇受体反应时, 除钯催化剂和配体外, 还需添加 2,6-二叔丁基苯酚作为质子供体, 促进催化剂的转化, 并且将醇受体制成醇锌试剂与烯糖供体反应, 以 61%~88% 的产率即单一的立体选择性合成 α -O-糖苷产物 **96**. 其机理为: $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ 首先与 DTTBP 发生配体交换, 随后在三氯乙酰亚胺官能团的诱导下, 二价钯催化剂在糖供体的 β 面与氮原子及双键配位生成中间体 **97**, 随后发生电子转移, 形成氧鎓离子 **98**, 受体从位阻较小的 α 面进攻异头碳, 同时三氯乙酰亚胺酯离去, 钯催化剂再生, 得到 α -O-糖苷 **95**.

2-氨基-2-脱氧-葡萄糖苷和 2-氨基-2-脱氧-半乳糖苷是许多生物体中糖缀合物的结构单元, 能参与多种生命活动, 如抗炎和促进软骨的合成等. 此前 2-氨基-2-脱氧糖苷的合成, 通常先对 2-氨基进行乙酰化保护, 随后对糖供体进行活化, 通过邻基参与效应立体选择性地合成 1,2-反式 2-氨基-2-脱氧-糖苷. 但是这些方法不仅需要化学计量的活化剂, 还可能形成稳定的噁唑啉中间体^[47], 降低反应产率. 为了解决上述问题, 在 2009 年 Nguyen 课题组^[48]对 2-氨基-2-脱氧-葡萄糖/半乳糖 **100**



图式 24 硼酸酯介导的分子内苷元传递

Scheme 24 Intramolecular aglycone delivery mediated by borate ester



图式 25 通过三氯乙酰亚胺酯官能团的配位导向作用合成 α -O-糖苷

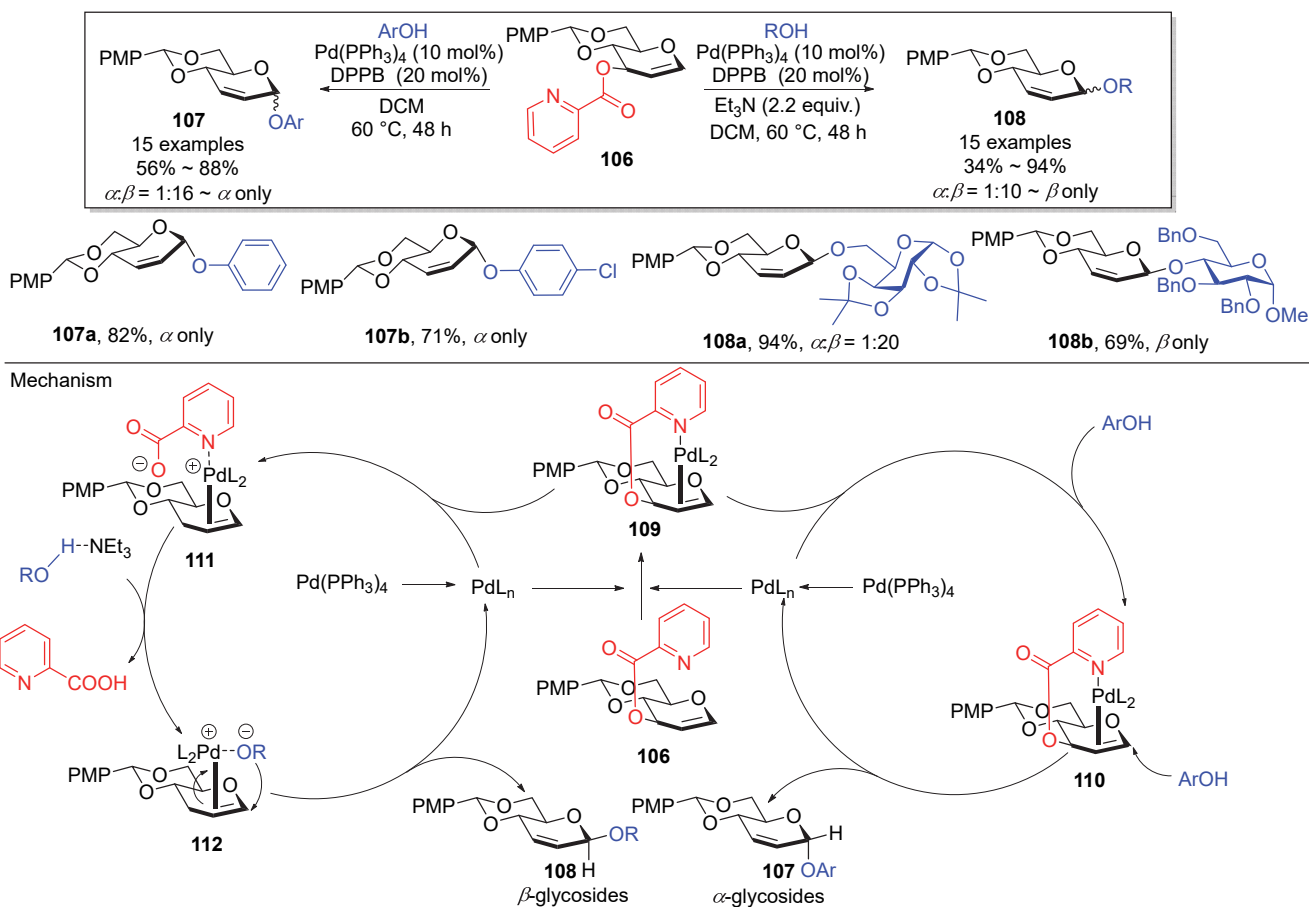
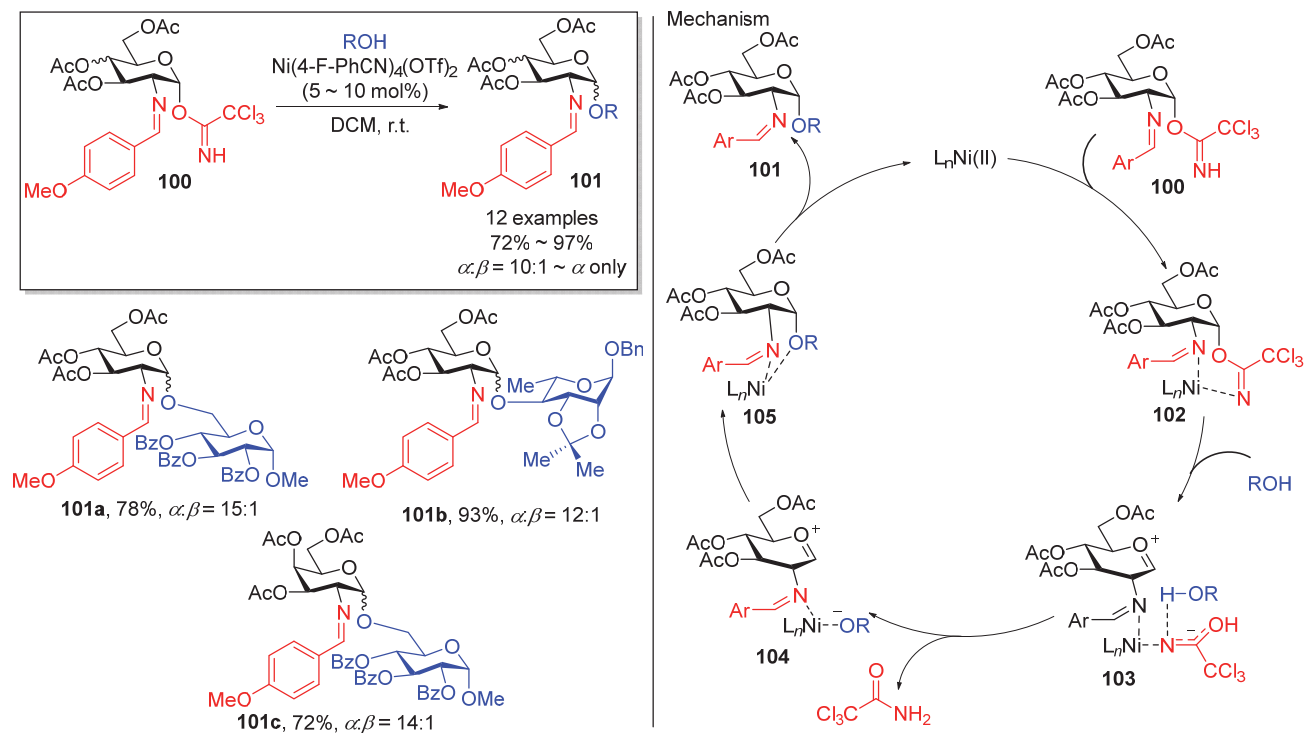
Scheme 25 Synthesis of α -O-glycosides by coordination directing of trichloroacetimidate functional groups

的氨基进行苄亚胺保护, 并且在 C-1 位引入三氯乙酰亚胺酯作为离去基团(Scheme 26). 在室温下, 使用阳离子催化剂 $\text{Ni}(\text{4-F-C}_6\text{H}_4\text{CN})_4(\text{OTf})_2$, 它同时与苄基亚胺和三氯乙酰亚胺酯配位形成七元环中间体 **102**, 随后氧亲核试剂促进了三氯乙酰亚胺酯基团的电离, 并且与其形成氢键, 然后发生配体交换及三氯乙酰亚胺的离解, 生成中间体 **104**, 氧负离子从糖供体的 α 面进攻异头碳, 形成五元环中间体 **105**, 最后 Ni 催化剂离去参与下一次循环, 以 72%~97% 的产率以及 $\alpha:\beta=10:1$ 至单一的 α 立体选择性得到 α -2-氨基-2-脱氧-葡萄糖/半乳糖 O-糖苷产物 **101**.

4.2 吡啶酸酯及酰胺基吡啶类官能团配位导向

烯糖是有机合成的重要中间体, 因其具有双键官能团, 可以通过重排、加成和取代等方式进行糖苷化反应,

并且糖苷化产物中的烯键可以通过还原、双羟基化或环氧化反应得到脱氧糖或天然产物的结构单元, 因此是糖化学研究的重要方向. 烯糖的糖苷化反应中最著名的是 Ferrier 重排反应^[49], 它通常是在路易斯酸的催化下, 得到 α 构型为主的糖苷, 而开发一种高效合成 2,3-不饱和 β -糖苷的方法, 仍然是研究人员所追求的目标. 2015 年, 我们^[50]报道了一种 C-3 吡啶酸酯取代的葡萄糖烯糖供体 **106** (Scheme 27), 吡啶酸酯官能团可以通过与钯催化剂配位, 使其在糖供体的 β 面生成烯丙基-钯中间体 **109**, 当与软亲核试剂(如苯酚)反应时, $\text{Pd}(0)$ 及配体的空间位阻较大, 使软亲核试剂从位阻小的 α 面进攻中间体 **110** 的异头碳, 以 56%~88% 的产率以及 $\alpha:\beta=1:16$ 至单一的 α 立体选择性生成 α -O-糖苷产物 **107**; 而当与硬亲核试剂(如脂肪醇或酚钠)反应时, 吡啶酸酯离去,



经 Et_3N 增强了亲核能力的受体与 $\text{Pd}(\text{II})$ 配位生成中间体 **112**, 随后受体从 β 面进攻其异头碳, 通过还原消除以 34%~94% 的产率以及 $\alpha:\beta=1:10$ 至单一的 β 立体选择性合成 O -糖苷产物 **108**. 其中 C-3 位吡啶酸酯基团既作为离去基, 又充当了导向基团的角色, 与 Pd 催化剂配合控制产物的立体选择.

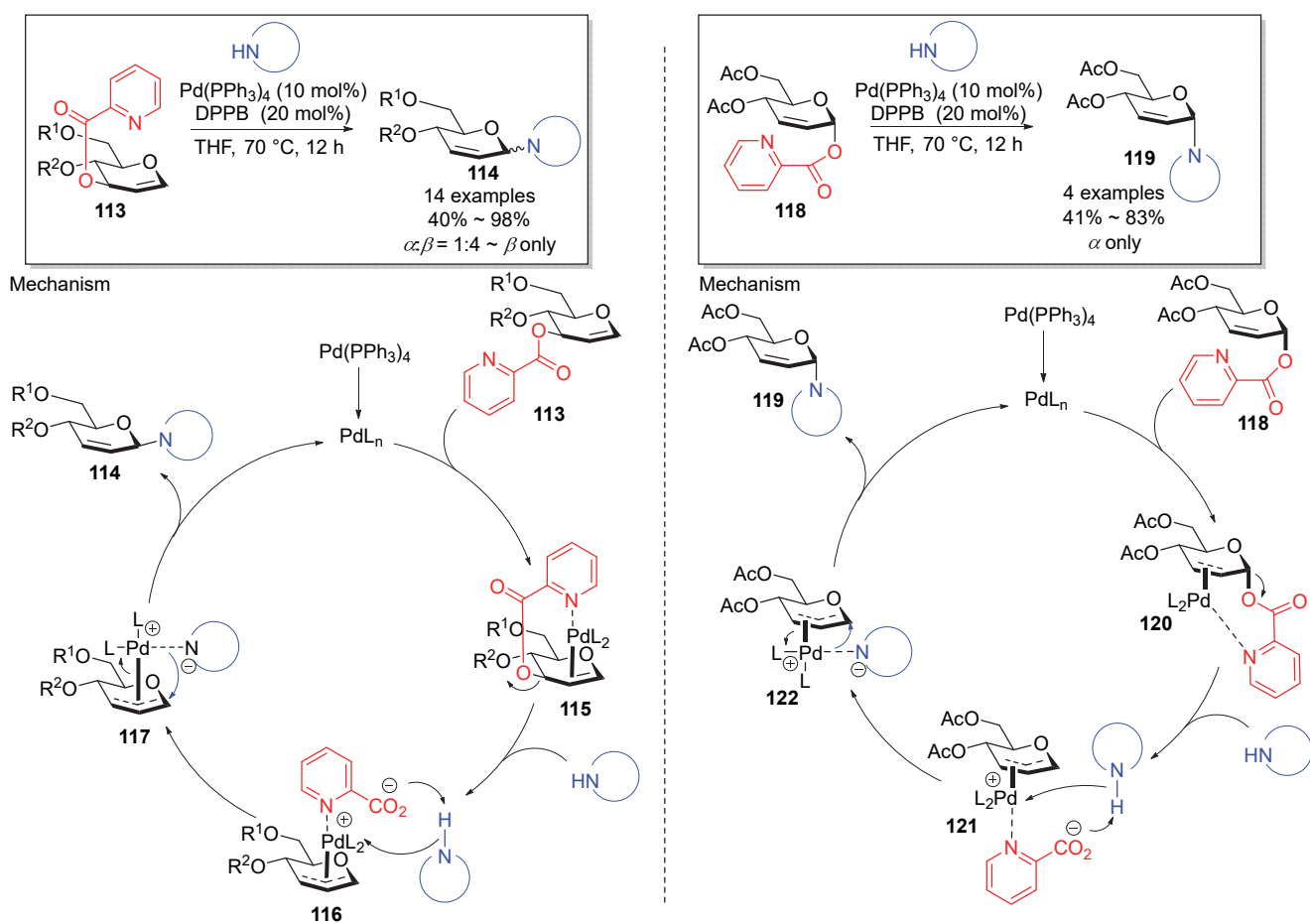
同年, 我们^[51]采用 C-3 吡啶酸酯取代的葡萄糖烯糖供体 **113** 与酰胺类受体反应制备 N -糖苷 (Scheme 28). 吡啶酸酯与钯催化剂配位后, 诱导其在糖供体的 β 面与双键配位生成中间体 **115**, 随后, 吡啶酸酯离去, 氮亲核试剂与钯催化剂结合生成 **117**, 再发生分子内亲核加成, 以 40%~98% 的产率以及 $\alpha:\beta=1:4$ 至单一的 β 立体选择性得到 N -糖苷产物 **114**; 当使用 1- α -吡啶酸酯的烯糖供体 **118** 时, 能够在糖供体的 α 面形成 π -烯丙基-钯的中间体 **120**, 随后吡啶甲酸离去, 钯催化剂与亲核试剂结合得到中间体 **122**, 诱使其从烯糖供体的 α 面进攻, 以 41%~83% 的产率得到单一构型的 α - N -糖苷产物 **119**.

此前, Messaoudi 等^[52]已经报道了在糖供体 C-1 位引入 2-溴苯基甲酰胺官能团, 在 Pd 催化下通过分子内的

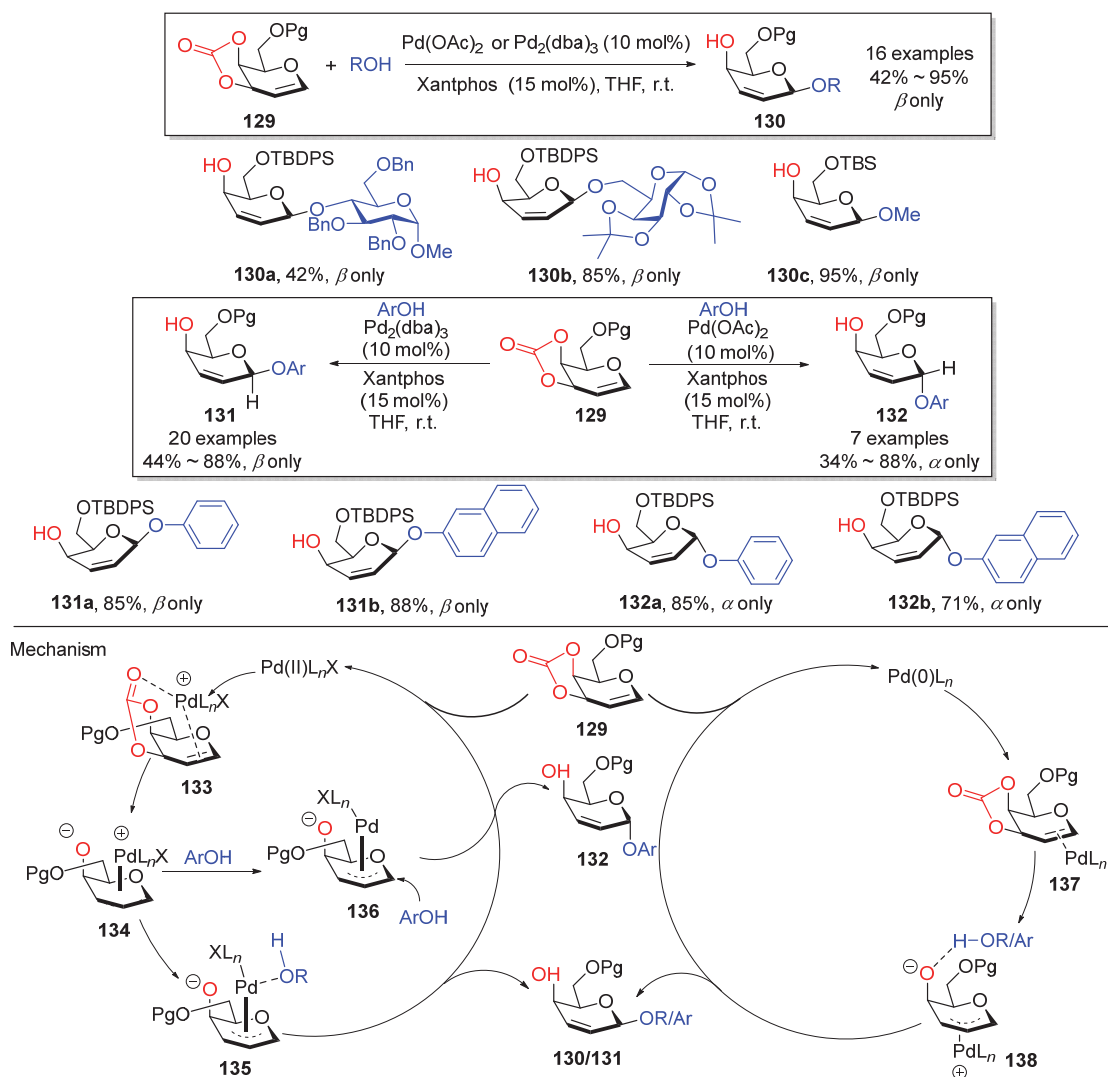
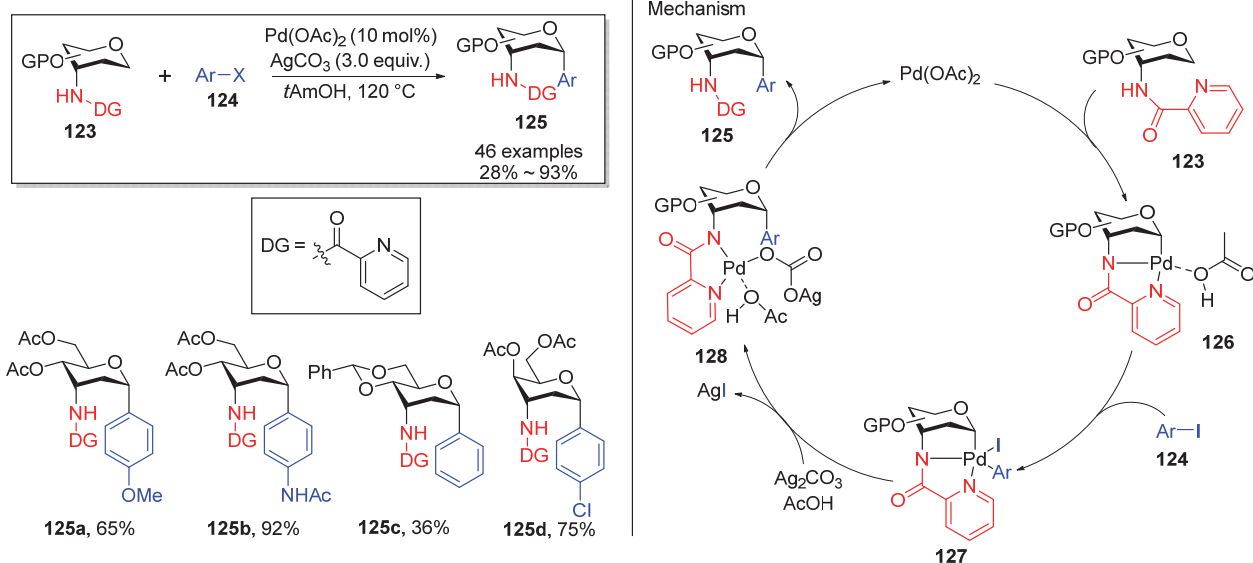
$\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 活化合成糖基喹啉-2-酮, 但这种方法缺乏非对映选择性. 于是在 2021 年 Messaoudi 课题组^[53]开发了一种 C-3 酰胺基吡啶官能团化的 2-脱氧糖供体 **123** (Scheme 29), 其在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的催化下, 首先酰胺基吡啶官能团上的两个氮原子与钯催化剂配位形成中间体 **126**, 随后与各种(杂)芳基碘/溴代物氧化加成, 生成中间体 **127**, 然后经过配体交换和催化剂的再生, 以 28%~93% 的产率得到 α - C -糖苷产物 **125**. 该方法具有广泛的官能团耐受性和底物范围, 且酰胺基吡啶官能团易于去除.

4.3 碳酸酯类官能团配位导向

2017 年我们^[54]报道了将环状碳酸酯引入半乳糖烯糖的 C-3, C-4 位合成 3,4- O -碳酸酯烯糖供体 **129**, 该类型的烯糖供体具有较高的反应活性, 能够在室温下通过钯催化与不同的醇或酚受体反应, 立体选择性合成 O -糖苷 (Scheme 30). 值得注意的是在不同价态钯催化剂的作用下, 3,4- O -碳酸酯烯糖供体与醇或酚受体反应时, 会通过不同的机理得到不同立体选择性的氧苷产物.



图式 28 通过吡啶酸酯官能团的配位导向作用合成 N -糖苷
Scheme 28 Synthesis of N -glycosides by coordination directing of pyridate functional groups



当使用二价钯催化剂时, 由于其更加亲氧, 钯催化剂通过碳酸酯羰基的引导, 在烯糖供体的 β 面与双键配位形成中间体 **133**. 在脱羧后钯催化剂会阻断氢键的形成, 软亲核试剂酚通过内球模型——酚类受体从位阻小的 α 面进攻中间体 **136** 的异头碳, 以 34%~88% 的产率得到单一构型的 α -O-糖苷产物 **132**; 而硬亲核试剂醇通过外球模型——醇类受体与钯催化剂结合从 β 面进攻中间体 **135** 的异头碳, 以 44%~88% 的产率得到单一构型的 β -O-糖苷产物 **130**; 当使用零价钯催化剂时, 由于催化剂与膦配体的空间位阻太大, 因此在 α 面上配位生成中间体 **137**, 随后发生脱羧, C-4 的氧负离子通过氢键作用诱使醇, 酚受体从 β 面进攻中间体 **138**, 以 42%~95% 的产率得到单一构型的 β -O-糖苷产物 **130** 或 **131**. 为了证明该方法的底物适用性, 作者更换了多种不同的 C-6 保护基和不同类型的烯糖供体, 如岩藻糖和阿洛糖等, 均以较高产率立体选择性合成了 O-糖苷. 在 2022 年, 我们课题组^[55]还利用 3,4-O-碳酸酯烯糖供体与芳基硼酸酯在开放体系下, 经过钯催化剂的催化, 立体选择性合成了 O-糖苷.

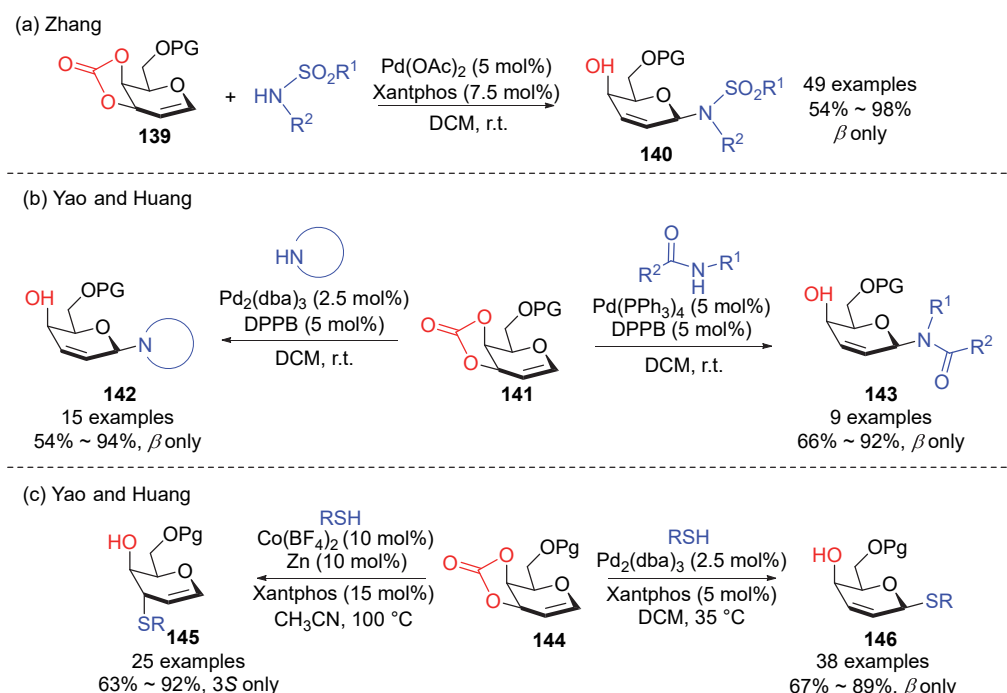
2018 年 Zhang 课题组^[56]报道了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下 3,4-O-碳酸酯烯糖供体 **139** 与多种脂肪族/芳香族的对甲苯磺酰官能化的受体的反应, 以 54%~98% 的产率得到单一构型的 β -N-糖苷产物 **140** (Scheme 31, a). 2020 年, 我们课题组^[57]将 N-糖苷化的底物范围拓展至杂环胺和酰胺 (Scheme 31, b), 在钯催化下, 高产率合成了一系列

β -N-糖苷产物 **142** 和 **143**. 它们均利用了碳酸酯脱羧后, C-4 氧负离子与亲核试剂的氢键介导, 实现立体选择性合成 β -N-糖苷. 2021 年, 我们课题组^[58]报道了 3,4-O-碳酸酯烯糖供体 **144** 与硫酚、硫醇受体在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 催化下, 以 67%~89% 的产率得到单一构型的 β -S-糖苷产物 **146**. 在 $\text{Co}(\text{BF}_4)_2$ 催化下, 以 63%~92% 的产率(3S)-硫代糖 **145** (Scheme 31, c).

5 氢键作用型官能团

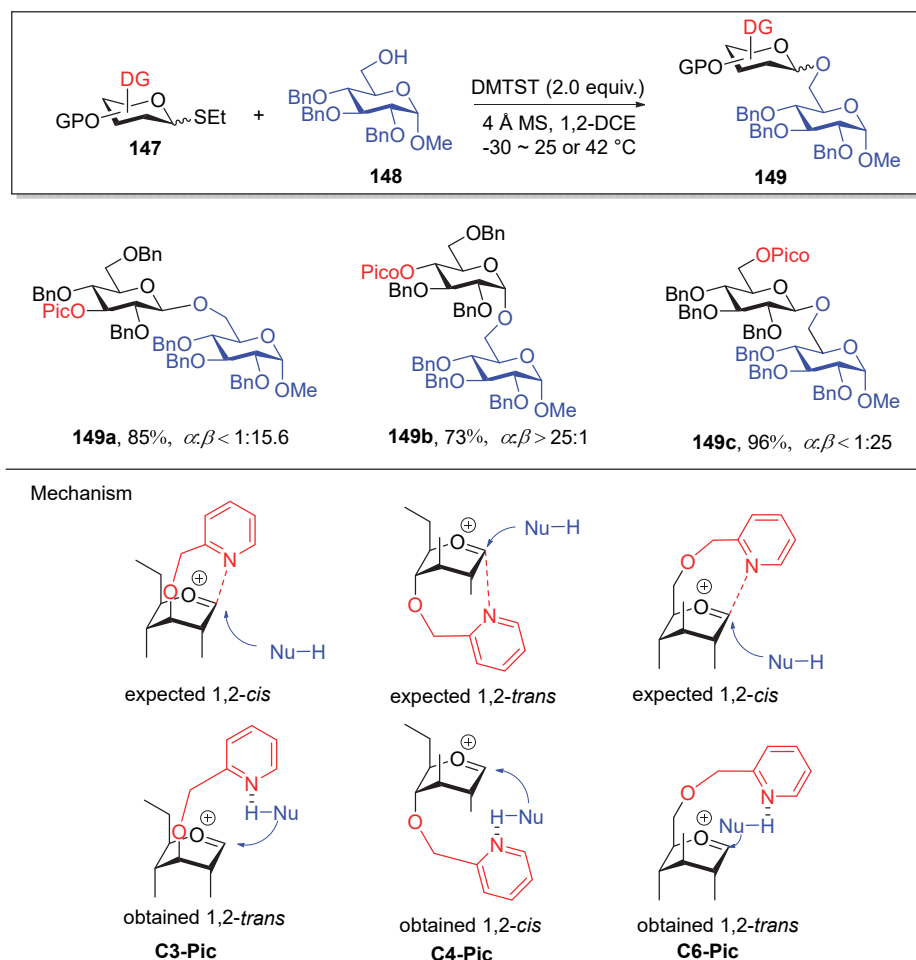
5.1 氢键介导的苷元传递型官能团

2012 年 Demchenko 课题组^[59]发现在不同硫代糖供体 **147** 的远程位置(C-3, C-4 和 C-6)引入吡啶类官能团(吡啶亚甲基或吡啶酰基), 以化学计量的二甲基(甲基硫)脒三氟甲磺酸盐(DMTST)作促进剂, 得到了与吡啶类官能团远程参与效应预测的完全不同的立体选择性. 于是 Demchenko 等提出了一种名为氢键介导的苷元传递型糖苷化反应, 其机理可能为: 糖供体被活化后, 1 号位 C—S 键断裂, 形成氧鎓离子, 在立体空间上通过吡啶类官能团的氮原子与亲核试剂之间的氢键介导作用, 以优良的产率和高度立体选择性, 构建了 1,2-顺式或 1,2-反式糖苷键 (Scheme 32). 值得一提的是, 当将吡啶类官能团引入糖供体不同位点时, 由于羟基的空间朝向不同, 获得了不同的立体选择性. 例如, 当吡啶类官能团位于葡萄糖供体的 C-3 位时, 能够立体选择性合成 β -O-糖苷 **149c**; 当官能团位于葡萄糖供体的 C-4 位



图式 31 通过碳酸酯官能团的配位导向作用合成 N-糖苷和 S-糖苷

Scheme 31 Synthesis of N-glycosides and S-glycosides by coordination directing of carbonate functional groups

图式 32 通过远程吡啶官能团的氢键作用立体选择性地合成 *O*-糖苷Scheme 32 Stereoselective synthesis of *O*-glycosides via hydrogen bonding of remote pyridine functional groups

时,能够立体选择性合成 α -*O*-糖苷 **149b**;而当官能团位于葡萄糖供体的 C-6 位时,能够立体选择性合成 β -*O*-糖苷 **149c**。最后,作者为了证明氢键作用对立体选择性调控的影响,设计了氢键的破坏实验:(1)升温;(2)向反应体系中添加能够干扰氢键的二甲亚砜(DMSO);(3)加入过量的亲电试剂 DMTST 或 TsOH(过量的亲电试剂可能通过释放甲硫阳离子或者质子化来影响氢键效应);(4)用三甲基硅基(TMS)代替受体中的氢原子;(5)将糖供体的 4,6-位用亚苄基保护起来(吡喃环状保护基的刚性可能会阻止中间体所需的构型变化,从而影响氢键的形成)(表 1)。以上的实验均导致了糖苷化反应立体选择性的下降,进一步证明了氢键效应对该糖苷化方法的重要性。

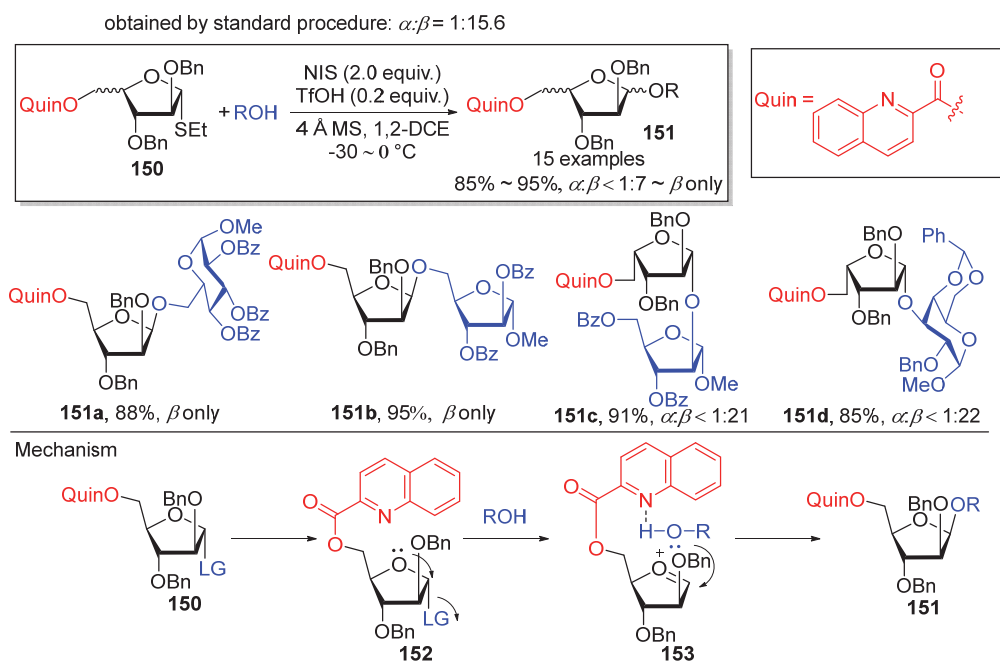
阿拉伯呋喃糖是构成生物体内多糖的一种常见的单糖,在许多生物活动中发挥着作用,如参与构成复杂多糖以及参与植物细胞的生长和分化。2013 年, Yang 课题组^[60]报道了一种 C-5 位被喹哪啶酸酯取代的 *D*-和 *L*-阿拉伯呋喃硫代糖供体 **150** (Scheme 33),在 NIS 和

表 1 氢键破坏实验

Table 1 Experiment of disrupting the H-bond

Entry	Modification	$\alpha : \beta$
1	Heat at 50 °C	1 : 7.1
2	Added DMSO (1 equiv.)	1 : 4.9
3	Excess DMTST (6 equiv.)	1 : 9.8
4	Added tfoh (1 equiv.)	1 : 8.1
5	Replace H with TMS	1 : 2.0
6	4,6- <i>O</i> -benzylidene	1 : 2.1

TfOH 的活化作用下,离去基团离去,生成氧鎓离子 **153**,随后通过喹哪啶酸与亲核试剂间的氢键介导作用,使受体从 β 面进攻氧鎓离子,以 85%至 95%的产率以及 $\alpha : \beta = 1 : 7$ 至单一的 β 立体选择性合成 *O*-糖苷产物 **151**。



图式 33 通过喹啉酸酯官能团的氢键作用合成阿拉伯呋喃糖 β -O-糖苷

Scheme 33 Synthesis of arabinofuranosyl β -O-glycosides via hydrogen bonding of quinaldinate functional groups

2021 年, Li 课题组^[61]报道了 C-6 位 2-二苯基磷酰乙酰基(DPPA)糖供体 **154**~**156**. 这些糖供体在催化量的 TMSOTf 催化下, 首先生成氧鎓离子 **160**, 借助官能团上电负性较高的磷酰基氧与受体间的氢键效应, 使受体从 β -面进攻异头碳, 以 78%~96% 的产率以及 $\alpha:\beta = 1:2$ 至单一的 β 立体选择性得到 O-糖苷 **157**~**159**. 该方法具有优秀的底物适用性, 除了 OBn 保护的葡萄糖供体外, 对于生物与合成上具有重要意义的 β -2-脱氧/2-叠氮葡萄糖或半乳糖氧苷, 也能通过此方法高效立体选择性地合成; 而受体除了脂肪醇、单糖受体和氨基酸外, 一些具有大空间位阻或缺电子难以实现立体选择性糖苷化的受体同样可以高效反应. 值得一提的是, 当将 DPPA 官能团引入半乳糖 C-4 位时, 以 93% 的产率及单一的 β 立体选择性得到 O-糖苷产物 **162a**; 当 DPPA 官能团被引入葡萄糖 C-4 位时, 以 92% 的产率及 $\alpha:\beta$ 大于 20:1 的选择性得到 O-糖苷产物 **162b**; 而当 DPPA 基团被引入甘露糖的 C-3 位时, 以 82% 的产率及单一的立体选择性得到 β -O-糖苷 **162c** (Scheme 34).

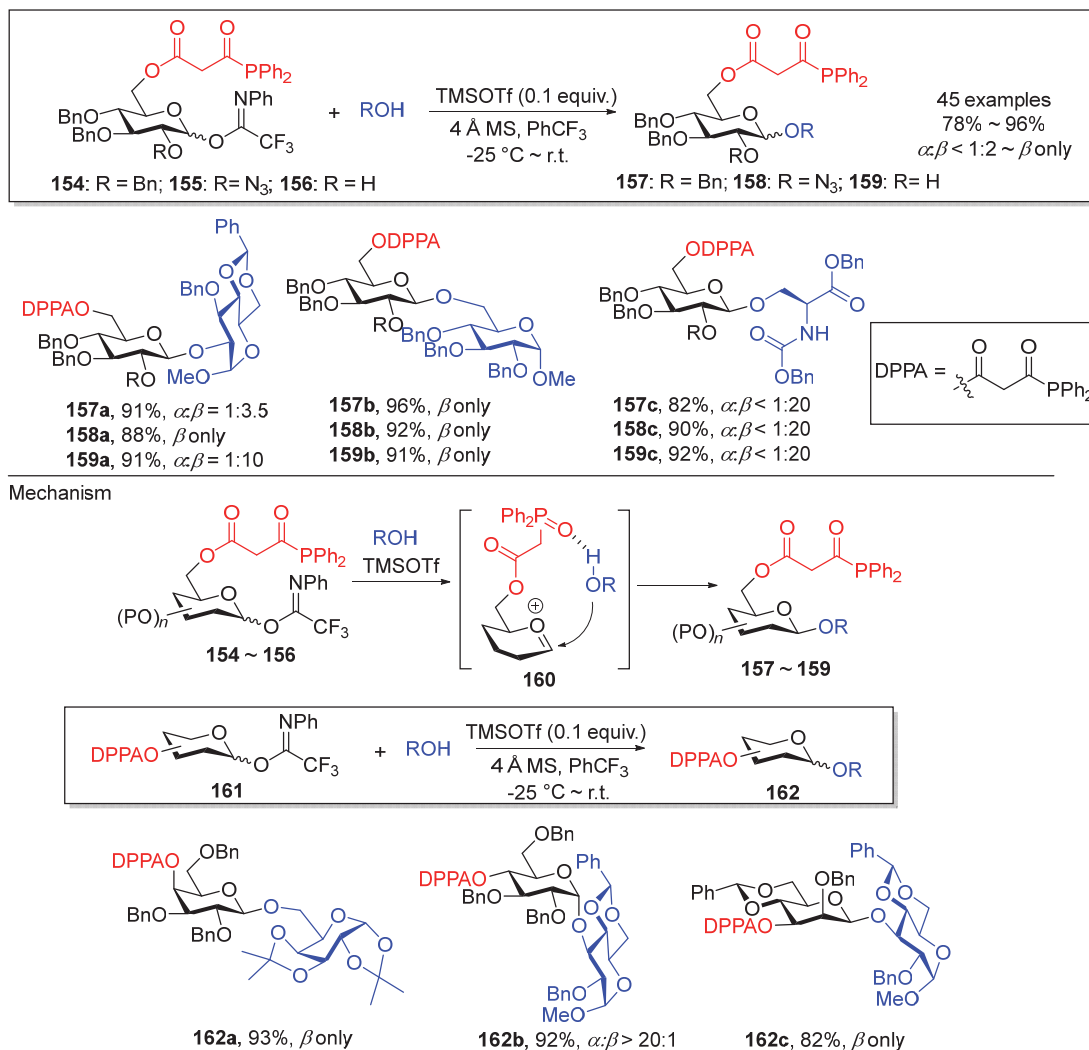
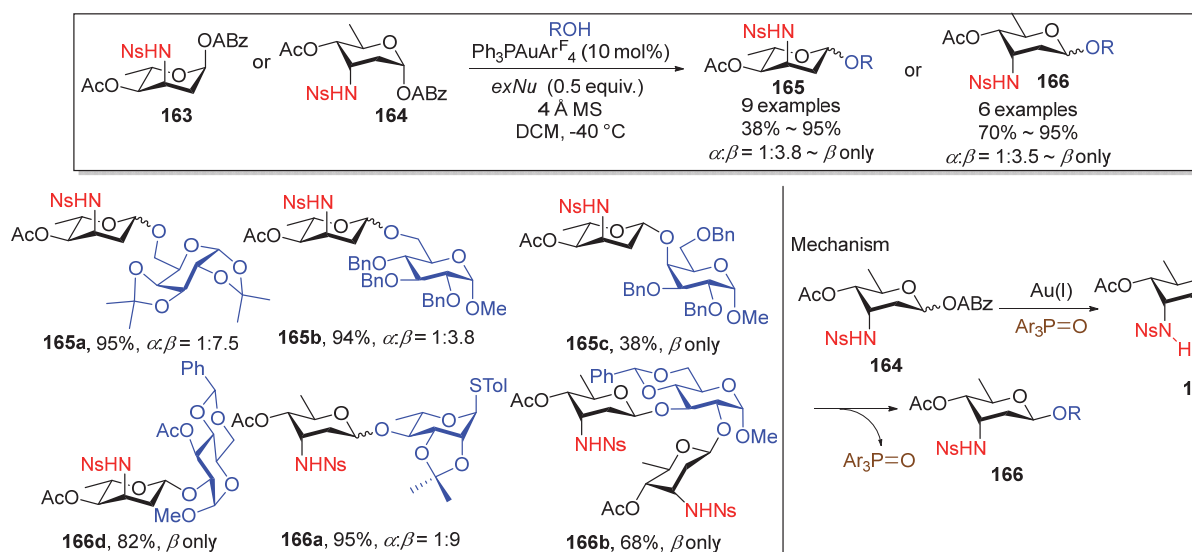
5.2 氢键辅助外源亲核试剂型官能团

2-脱氧糖是广泛存在于生物活性的天然产物中的糖单元结构, 但是因其糖环的 C-2 位羟基被氢原子取代, 无法利用具有立体导向作用的官能团, 因此 2-脱氧糖的立体选择性糖苷化一直是个难题. 2019 年 Wan 课题组^[62]报道了一种 3,5-反式-3-氨基-2,3,6-三脱氧糖(3-ADS) **163** 和 **164**, 该糖供体是一种稀有糖, 通常存在于抗癌药物和抗生素中, 如糖霉素和胡萝卜素等. 作者将糖供体

C-3 位的轴向氨基进行磺酰化保护, 使其作为氢键供体, 随后在催化量的 $\text{Ph}_3\text{PAuAr}^F_4$ 存在下, 添加亚化学计量的氧化膦作为外源亲核试剂, 由于氢键作用, 氧化膦与糖供体之间更加倾向于生成 α -氧磷中间体 **167**, 受体从位阻较小的 β 面进攻异头碳, 高效立体选择性生成 β -O-糖苷 **166** (Scheme 35).

6 总结与展望

按照官能团参与立体选择性糖苷化反应的方式, 分别总结了邻基参与型官能团、远程参与型官能团、分子内苷元传递型官能团、与催化剂配位型官能团和氢键作用型官能团共五类官能团. 并且探讨了官能团在多种糖供体(葡萄糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、岩藻糖、阿拉伯糖、唾液酸和烯糖等)上实现立体选择性控制的过程和因素. 在糖供体上引入官能团, 已经成为解决糖苷化反应产物异构问题最有效的策略之一. 尽管该研究领域已经取得了不少进展, 但是仍有很大的进步空间. 首先, 目前许多利用官能团实现立体选择性糖苷化的方法仍需要化学计量的催化剂; 其次, 许多反应的条件仍较为苛刻, 需要低温或高温以及无水无氧的反应环境; 最后, 许多糖苷化反应的方法仅能用来合成二糖, 而在进行多糖的合成时效率低下或过于繁琐, 因此许多糖苷化方法的实用价值有限. 但我们相信随着糖化学的发展, 这些问题将会被一一解决, 官能团将在寡糖和多糖以及糖缀合物的合成中发挥着越来越重要的作用.

图式 34 通过 DPPA 官能团的氢键作用立体选择性地合成 *O*-糖苷Scheme 34 Stereoselective synthesis of *O*-glycosides via hydrogen bonding of DPPA functional groups图式 35 通过磺酰胺官能团与外源亲核试剂间的氢键作用合成 β -*O*-糖苷Scheme 35 Synthesis of β -*O*-glycosides via hydrogen bonding between sulfonamide functional groups and exogenous nucleophiles

References

- [1] Zhang, B.; Zhu, X.-M.; Hu, J.-N.; Ye, H.; Luo, T.; Liu, X.-R.; Li, H.-Y.; Li, W.; Zheng, Y.-N.; Deng, Z.-Y. *J. Agric. Food. Chem.* **2012**, *60*, 10278.
- [2] Qian, E.-W.; Ge, D.-T.; Kong, S.-K. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 531.
- [3] Li, Y.; Shi, Z.; Chen, L.; Zheng, S.; Li, S.; Xu, B.; Liu, Z.; Liu, J.; Deng, C.-Y.; Ye, F. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4173.
- [4] Hu, F.-L.; Liu, I.-M.; Kuo, D.-H.; Chen, W.-C.; Su, H.-C.; Cheng, J.-T. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 788.
- [5] Li, P.-Y.; Zhang, J.-R.; Guo, S.-H.; Zhang, X.-Y.; Fan, X.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 910 (in Chinese).
(李培源, 张建瑞, 郭胜海, 张新迎, 范学森, 有机化学, **2015**, *35*, 910.)
- [6] Ardestani, N. S.; Majid, N. Y.; Amani, M. *J. Chem. Eng. Data* **2020**, *65*, 4762.
- [7] Bello, A. M. B.; Poduch, E.; Liu, Y.; Wei, L.-H.; Crandall, I.; Wang, X.-Y.; Dyanand, C.; Kain, K. C.; Kotra, L. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 439.
- [8] Steiningerova, L.; Kamenik, Z.; Gazak, R.; Kadlecik, S.; Bashiri, G.; Man, P.; Kuzma, M.; Pavlikova, M.; Janata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3440.
- [9] Li, Z.-X.; Zhang, Y.-F.; Lin, M.-M.; Ouyang, P.-K.; Ge, J.; Liu, Z. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1179.
- [10] Leng, W.-L.; Yao, H.; He, J.-X.; Liu, X.-W. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 628.
- [11] (a) McKay, M. J.; Nguyen, H. M. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 156.
(b) Li, X.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4724.
(c) Peng, P.; Schmidt, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1171.
(d) Nielsen, M. M.; Pedersen, C. M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8285.
(e) Wan, H.; Wu, P.-R.; Zhao, X.; Zeng, J.; Wan, Q. *Acta. Chim. Sinica* **2019**, *77*, 231 (in Chinese).
(王浩, 吴品儒, 赵祥, 曾静, 万谦, 化学学报, **2019**, *77*, 231.)
- [12] (a) Schumann, B.; Parameswarappa, S. G.; Lisboa, M. P.; Kottari, N.; Guidetti, F.; Pereira, C. L.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14431.
(b) van der Vorm, S.; Hansen, T.; van Hengst, J. M. A.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codee, J. D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4688.
- [13] (a) Zeng, J.; Ma, J.-M.; Xiang, S.-H.; Cai, S.-T.; Liu, X.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5134.
(b) Gao, P.-C.; Zhu, S.-Y.; Cao, H.; Yang, J.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1684.
(c) Zhu, D.-P.; Geng, M.-Y.; Yu, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203239.
- [14] Ghouilem, J.; de Robichon, M.; Le Bideau, F.; Ferry, A.; Messaoudi, S. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 491.
- [15] Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400.
- [16] Koenigs, W.; Knorr, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957.
- [17] (a) Mensink, R. A.; Boltje, T. J. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 17637.
(b) Chen, L.-Q.; Lai, D.; Song, Z.-W.; Zhao, X.-E.; Kong, F.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 627 (in Chinese).
(陈朗秋, 赖端, 宋志伟, 赵兴俄, 孔繁祚, 有机化学, **2006**, *26*, 627.)
- [18] Williams, R. J.; McGill, N. W.; White, J. M.; Williams, S. J. *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 236.
- [19] (a) Huang, X.-F.; Huang, L.-J.; Wang, H.-S.; Ye, X.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5221.
(b) Zhu, X.-J.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900.
(c) Fang, T.; Gu, Y.; Huang, W.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3002.
(d) Nielsen, M. M.; Pedersen, C. M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8285.
- [20] Li, Y.; Yang, Y.; Yu, B. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 3604.
- [21] (a) Yang, F.; Wang, Q.; Yu, B. *Tetrahedron. Lett.* **2012**, *53*, 5231.
(b) Chen, X.; Shen, D.; Wang, Q.; Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13957.
(c) Mishra, B.; Neralkar, M.; Hotha, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7786.
(d) Hu, Y.; Yu, K.; Shi, L.-L.; Liu, L.; Sui, J.-J.; Liu, D.-Y.; Xiong, B.; Sun, J.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12736.
- [22] Hu, Z.; Tang, Y.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4806.
- [23] Kim, J. H.; Yang, H.; Boons, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 947.
- [24] Yamada, T.; Takemura, K.; Yoshida, J.; Yamago, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7575.
- [25] Liu, H.; Hansen, T.; Zhou, S.-Y.; Wen, G. E.; Liu, X.-X.; Zhang, Q.-J.; Codee, J. D. C.; Schmidt, R. R.; Sun, J.-S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8713.
- [26] Kim, J. H.; Yang, H.; Park, J.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12090.
- [27] Cox, D. J.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 773.
- [28] Singh, G. P.; Watson, A. J.; Fairbanks, A. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4376.
- [29] Smoot, J. T.; Pornsuriyasak, P.; Demchenko, A. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7123.
- [30] Le Mai Hoang, K.; Liu, X.-W. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5051.
- [31] Kabotso, D. E. K.; Smiley, D.; Mayer, J. P.; Gelfanov, V. M.; Perez, T. D.; DiMarchi, R. D.; Pohl, N. L. B.; Liu, F. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6134.
- [32] Chen, J.; Hansen, T.; Zhang, Q.-J.; Liu, D.-Y.; Sun, Y.; Yan, H.; Codee, J. D. C.; Schmidt, R. R.; Sun, J.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *131*, 2.
- [33] Karak, M.; Joh, Y.; Suenaga, M.; Oishi, T.; Torikai, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1221.
- [34] (a) Hansen, T.; Elferink, H.; van Hengst, J. M. A.; Houthuijs, K. J.; Remmerswaal, W. A.; Kromm, A.; Berden, G.; van der Vorm, S.; Rijs, A. M.; Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; Rutjes, F.; van der Marel, G. A.; Martens, J.; Oomens, J.; Codee, J. D. C.; Boltje, T. J. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2664.
(b) Marianski, M.; Mucha, E.; Greis, K.; Moon, S.; Pardo, A.; Kirschbaum, C.; Thomas, D. A.; Meijer, G.; von Helden, G.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H.; Pagel, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6166.
- [35] Baek, J. Y.; Lee, B. Y.; Jo, M. G.; Kim, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17705.
- [36] (a) Yao, D.-M.; Liu, Y.-H.; Yan, S.-Q.; Li, Y.-X.; Hu, C.; Ding, N. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2986.
(b) Xu, K.; Man, Q.-M.; Zhang, Y.; Guo, J.; Liu, Y.-C.; Fu, Z.-Y.; Zhu, Y.-Y.; Li, Y.-X.; Zheng, M.-Y.; Ding, N. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1606.
- [37] Liu, X.-L.; Song, Y.-Y.; Liu, A.; Zhou, Y.-E.; Zhu, Q.; Lin, Y.-T.; Sun, H.-Y.; Zhu, K.-D.; Liu, W.; Ding, N.; Xie, W.-J.; Sun, H.-P.; Yu, B.; Xu, P.; Li, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201510.
- [38] Barresi, F.; Hindsgaul, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9376.
- [39] Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087.
- [40] Walk, J. T.; Buchan, Z. A.; Montgomery, J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3448.
- [41] Ito, Y.; Ogawa, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 1765.
- [42] Ishiwata, A.; Munemura, Y.; Ito, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4250.
- [43] Kampanart, C.; David, J. C.; Majid, J. C.; Fairbanks, A. J. *Org. Lett.* **2003**, *6*, 3797.
- [44] Nakagawa, A.; Tanaka, M.; Hanamura, S.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10935.
- [45] Grundler, G.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1985**, *135*, 203.
- [46] Brandon P. S.; Gregory J. M.; Nguyen, H. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3173.
- [47] Cai, Y.; Ling, C.-C.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4021.
- [48] Enoch A. M.; Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8778.
- [49] Ferrier, R. J. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 153.
- [50] Xiang, S.-H.; Hoang Kle, M.; He, J.-X.; Tan, Y.-J.; Liu, X.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 604.
- [51] Ji, L.; Xiang, S.-H.; Leng, W.-L.; Le Mai Hoang, K.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1357.

- [52] Probst, N.; Grelier, G.; Ghermani, N.; Gandon, V.; Alami, M.; Messaoudi, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5038.
- [53] Ghouilem, J.; Tran, C.; Grimblat, N.; Retailleau, P.; Alami, M.; Gandon, V.; Messaoudi, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1818.
- [54] Yao, H.; Zhang, S.-S.; Leng, W.-L.; Leow, M. L.; Xiang, S.-H.; He, J.-X.; Liao, H.-Z.; Le Mai Hoang, K.; Liu, X.-W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5456.
- [55] Wang, Q.-Y.; Lai, M.-N.; Luo, H.-J.; Ren, K.-K.; Wang, J.-R.; Huang, N.-Y.; Deng, Z.-S.; Zou, K.; Yao, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1587.
- [56] Dai, Y.-W.; Zheng, J.-F.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3923.
- [57] Wang, Y.; Yao, H.; Hua, M.; Jiao, Y.; He, H.-B.; Liu, M.-G.; Huang, N.-Y.; Zou, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7485.
- [58] Liu, Y.-X.; Jiao, Y.; Luo, H.-J.; Huang, N.-Y.; Lai, M.-L.; Zou, K.; Yao, H. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5287.
- [59] Yasomanee, J. P.; Demchenko, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20097.
- [60] Liu, Q.-W.; Bin, H.-C.; Yang, J.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3974.
- [61] Liu, X.-L.; Lin, Y.-T.; Liu, A.; Sun, Q.-H.; Sun, H.-Y.; Xu, P.; Li, G.-L.; Song, Y.-Y.; Xie, W.-J.; Sun, H.-P.; Yu, B.; Li, W. *Chin. J. Chem.* **2021**, *40*, 443.
- [62] Zeng, J.; Wang, R.-B.; Zhang, S.-X.; Fang, J.; Liu, S.-S.; Sun, G.-F.; Xu, B.-B.; Xiao, Y.; Fu, D.-X.; Zhang, W.-Q.; Hu, Y.-X.; Wan, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8509.

(Zhao, C.)