有机化学 DOI: 10.6023/cjoc202307001 研究论文
Chinese Journal of Organic Chemistry ARTICLE

1β-/3*R*-芳基硫代糖的区域与立体选择性合成

邹发凯 王能中 姚 辉* 王 慧 刘明国 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
中国轻工业功能酵母重点实验室 湖北宜昌 443002)

摘要 硫代糖因具有优良的生物活性在生物医药领域备受关注, 化学合成是得到硫代糖的重要途径. 采用 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖和硫酚为原料, 分别以 $Pd_2(dba)_3$ 和 $NiBr_2$ 为催化剂调控了 1β-芳基硫代糖和(3*R*)-芳基硫代糖的区域和立体选择性合成. 目标化合物的结构通过核磁共振、高分辨质谱和单晶 X 射线衍射进行了表征. 该合成方法对各类官能团取代的硫酚都有良好的兼容性, 可用于活性天然产物的硫糖基化修饰, 为 1β-/(3*R*)-芳基硫代糖化合物库的快速构建和药物发现提供了新方法.

关键词 Pd 催化; Ni 催化; *D*-半乳糖; 硫代糖; 合成

Regio- and Stereo-selective Synthesis of 1β-/3*R*-Aryl Thiosugar

Zou, Fakai Wang, Nengzhong Yao, Hui* Wang, Hui
Liu, Mingguo Huang, Nianyu*
(*Hubei 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*)

Abstract Thiosugars have attracted much attention in the field of pharmaceuticals because of their excellent biological activities, and chemical synthesis is an important way to obtain thiosugars. Using 6-*O*-diphenylphosphoryl-3,4-*O*-carbonate-*D*-galactal and thiophenols as starting materials, the regio- and stereo-selective syntheses of 1β-/(3*R*)-aryl thiosugars were controlled with $NiBr_2$ and $Pd_2(dba)_3$ catalysts, respectively. The structures of the target compounds were characterized by nuclear magnetic resonance, high-resolution mass spectrometry and single crystal X-ray diffraction. This method exhibited favourable compatibility with various functional groups substituted thiophenols, which could be used for the structural modification of active natural products. The research work is help for the rapid construction of the compound library of 1β-/(3*R*)-aryl thiosugars for drug discovery.

Keywords Pd catalysis; Ni catalysis; *D*-galactal; thiosugar; synthesis

近年来, 糖类化合物作为生物成像的载体[1]、修饰 DNA 和蛋白质的重要物质[2]和细胞培养保存的介质[3], 在生物领域被广泛研究. 硫代糖类化合物作为氧糖苷的类似物, 具有更广泛的生物活性和更好的稳定性. 细胞表面的一些糖类承担着免疫识别的重要作用, 硫代糖已经被证明是酶系统中碳水化合物与蛋白质之间相互作用的重要工具[4]. 硫代低聚糖 *S*-Galp(α1→3)Galp 还可作为在锥形虫细胞表面被溶菌抗体识别的拟糖[5](图 1). 药物和天然产物的糖基化修饰具有重要意义[6-7], 例如 3-硫代糖修饰的蛋白质可有效应用于细胞标记[8-9]; 胰高血糖素样态 1 (GLP-1)经过硫代糖的修饰后, 其生物活性和抗酶解性都得到了显著的提升[10]; 硫代糖类能用于治疗糖尿病[11]和调控植物细胞代谢[12]. 此外, 硫代糖还作为合成低聚寡糖的重要中间体而被广泛研究[13-14]. 许多已在市售或正在研发中的硫代糖类药物, 如金诺芬(Auranfin)[15-17]、芸苔葡糖硫苷(Glucosinolate)[18-20]和吡利霉素(Pirlimycin)[21-22]等(图 1)展现出了抗风湿炎症、抗癌特性及治疗神经系统疾病等效果.

* Corresponding authors. E-mail: yaohui@ctgu.edu.cn; huangny@ctgu.edu.cn
Received July 1, 2023; revised September 26, 2023; published online October 23, 2023.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22207063), the Programme of Introducing Talent of Discipline to Universities (No. D20015), the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2022CFB838) and the Educational Commission of Hubei Province (Nos. D20221204, Q20221212).
国家自然科学基金(No. 22207063)、高等学校学科创新引智计划(111 计划, No. D20015)、湖北省自然科学基金(No. 2022CFB838)及湖北省教育厅(Nos. D20221204, Q20221212)资助项目.

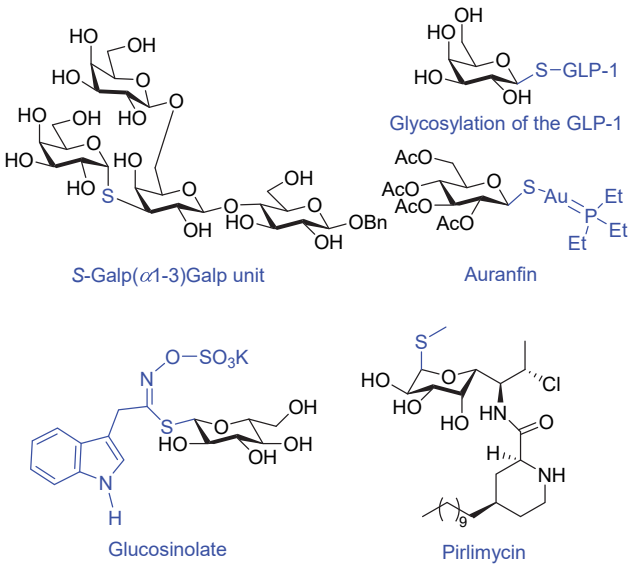


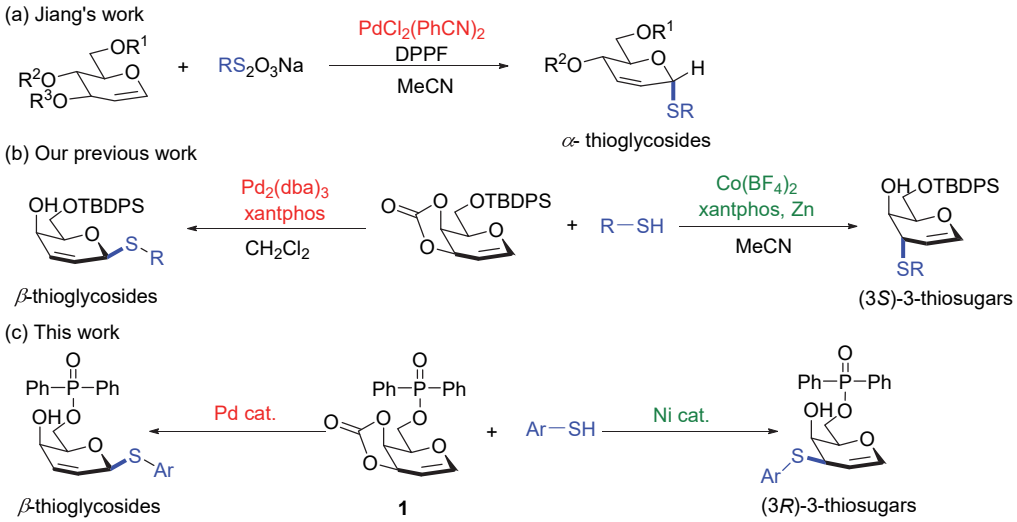
图 1 硫苷类活性分子
Figure 1 Active *S*-glycoside molecules

鉴于硫代糖类化合物独特的生物活性和良好的应用价值，开发其简捷高效的合成方法具有重要意义. 有机化学中碳−碳双键官能团具有广泛的衍生化空间[23]，采用烯糖为原料也可以合成硫代糖苷，其中光催化、Ferrier 重排反应和过渡金属催化偶联反应等是构建硫代糖苷的有效方法[24-30]. 由于含硫试剂容易导致过渡金属催化剂中毒[31]，因此区域和立体选择性合成硫代糖仍面临较大的挑战. Jiang 等[32]报道了使用硫代硫酸盐作为亲核试剂，通过烯丙基重排的方式合成 α 构型硫糖苷的方法. 该方法最终得到了两个系列的芳基和苄基硫代糖苷. 本课题组[33-34]报道了 Pd 催化 3,4-碳酸酯半乳糖烯糖与硫酚或硫醇生成 1β-硫代糖，Co 催化高立体选择性地合成(3*S*)-3-硫代糖的方法. 在此基础上，进一步尝试了分别以 $Pd_2(dba)_3$ 和 $NiBr_2$ 催化合成 1β-硫代糖和(3*R*)-3-芳基硫代糖的方法，以期拓展硫基化反应的应用范围(Scheme 1).

1 结果与讨论

1.1 1-硫糖苷的条件优化和底物拓展

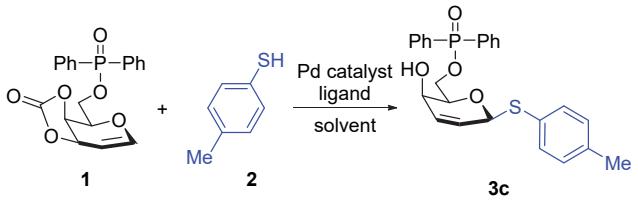
糖供体 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖 **1** 根据参考文献[35-37]方法制备. 本方法以烯糖供体 **1** 和对甲基苯硫酚的反应为模型，对催化剂、配体和溶剂进行筛选(表 1)，以期获得 1-芳基硫代糖产物 **3c**. 初步的条件实验中(表 1，Entries 1～6)，以 CH_2Cl_2 作为溶剂，以 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)作为配体，筛选催化剂时发现 $Pd_2(dba)_3$ 可有效催化硫糖基化反应，以 68%的收率得到目标产物 **3c** (Entry 6). 随后在确定催化剂为 $Pd_2(dba)_3$ 的条件下对配体进行筛选(Entries 7～11)，当使用 1,2-双(二苯基膦)乙烷(DPPE)、三苯基膦(PPh_3)作为配体时，反应仅检测到微量产物；使用 1,4-双(二苯基膦)丁烷(DPPB)、1,1'-二苯基膦二茂铁(DPPF)和双(2-二苯基膦)醚(DPEphos)作为配体时，产率都低于 60%. 在确定了催化剂和配体之后，本工作还对反应溶剂进行了筛选(Entries 12～15)，但遗憾地发现将溶剂由 CH_2Cl_2 替换为四氢呋喃(THF)、*N*,*N*-二甲基甲酰胺(DMF)、CH_3CN 和甲苯后，反应效果并没有得到有效的提升. 初步确定反应条件后，在开放体系下进行了糖苷化反应(Entry 16)，但仅以 30%的收率得到 **3c**，收率明显下降. 因此，Pd 催化下 1-芳基硫代糖的最佳合成条件为：无水无氧条件下，加入 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖和硫酚亲核试剂后，$Pd_2(dba)_3$ 作为催化剂，xantphos 作为配体，在 CH_2Cl_2 中 35 ℃加热搅拌反应 3 h.



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

表 1 1-硫糖苷反应的条件优化 [a]

Table 1 Conditions optimization for the 1-thioglycosylation reaction



1 2 3c

Entry	Catalyst	Ligand	Solvent	Yield[c]/%
1	$PdCl_2$	Xantphos	CH_2Cl_2	N.R.
2	$Pd(PPh_3)_4$	Xantphos	CH_2Cl_2	N.R.
3	$Pd(OAc)_2$	Xantphos	CH_2Cl_2	Trace
4	$Pd(dba)_2$	Xantphos	CH_2Cl_2	5
5	$Pd(acac)_2$	Xantphos	CH_2Cl_2	24
6	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	CH_2Cl_2	68
7	$Pd_2(dba)_3$	DPPB	CH_2Cl_2	57
8	$Pd_2(dba)_3$	DPPE	CH_2Cl_2	Trace
9	$Pd_2(dba)_3$	PPh_3	CH_2Cl_2	Trace
10	$Pd_2(dba)_3$	DPPF	CH_2Cl_2	46
11	$Pd_2(dba)_3$	DPEPhos	CH_2Cl_2	35
12	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	THF	23
13	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	Toluene	Trace
14	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	DMF	N.R.
15	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	CH_3CN	Trace
16[b]	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	CH_2Cl_2	30

[a] Unless otherwise stated, all reactions were carried out with 0.05 mmol of intermediate **1**, 0.05 mmol of *p*-toluenethiol, 5 mol% Pd catalyst, 10 mol% ligand in 2 mL of solvent, which was stirred at 35 ℃ for 3 h under N_2 atmosphere. [b] Reaction was conducted under open air conditions. [c] Isolated yield. N.R.＝no reaction.

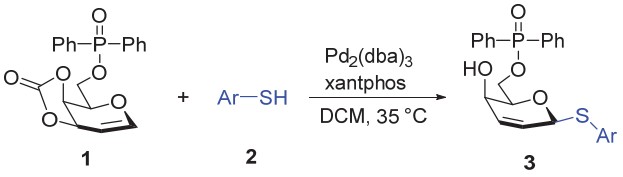
在完成反应条件的优化后，在最优条件下进行了底物拓展，结果如表 2 所示. 无取代的苯硫酚与糖基供体 **1** 能以较高产率得到对应的产物 1β-硫糖苷 **3a**，产率为 87%；携带供电子基团甲基的苯硫酚，取代基存在于邻、间、对位时都能与糖供体 **1** 得到对应的 1β-硫糖苷产物 **3b**～**3d**，产率 65%～83%；当苯环上携带邻、间、对位的不同吸电子基团时，巯基亲核试剂同样可以和糖供体得到对应产物 **3e**～**3i**，产率为 64%～86%；当苯环上存在对位的供电子基团如甲氧基时，也可以通过此方法以良好的产率得到对应产物 **3j**，产率为 62%；而当亲核试剂为大位阻基团对叔丁基取代的苯硫酚或 2-萘硫酚时，反应也得到了对应的产物 **3k** 和 **3l**，且收率基本不受影响，为 64%～74%；当存在多个基团时，此方法以 64%的产率得到化合物 **3m**.

1.2 3-硫代糖的条件优化和底物拓展

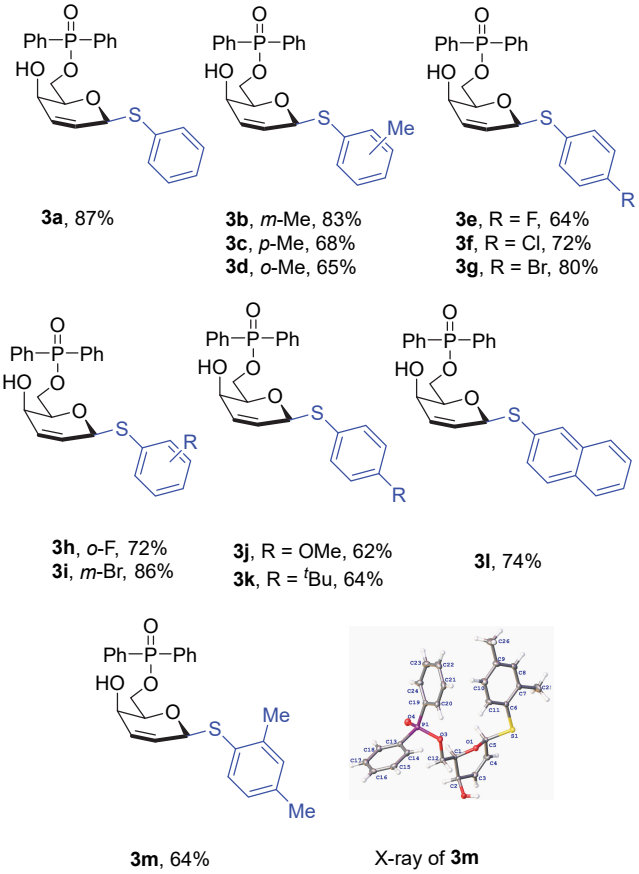
为调控硫糖苷的区域选择性以获得结构多样化的硫糖分子，尝试了 Ni 催化下 3-硫代糖合成方法研究. 同样，以 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖 **1** 和对甲基苯硫酚的反应为模型，对反应的催化剂、配体和溶剂进行筛选(表 3). 单因素实验表明，固定配体 xantphos 和溶剂

表 2 硫糖苷的底物拓展 [a]

Table 2 Substrate exploration of thioglycoside derivatives



1 2 3

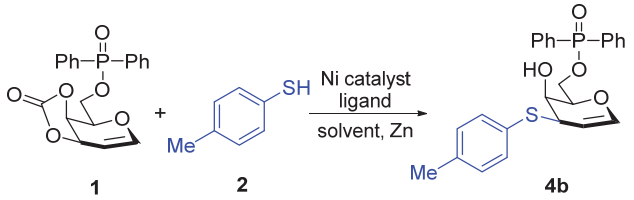


[a] Unless otherwise stated, all reactions were carried out with 5 mol% Pd catalyst, 10 mol% ligand in 2 mL of CH_2Cl_2, which was stirred at 35 ℃ for 3 h under N_2 atmosphere.

乙腈(CH_3CN)时(Entries 1～6)，以 $NiBr_2$ 为催化剂，可以 63%收率得到 3*R*-芳基硫代糖 **4b**. 接下来对配体进行了筛选，在确定催化剂为 $NiBr_2$ 的条件下，依次筛选了 xantphos、DPPB、DPPE、PPh_3、DPPF 及 DPEphos 等配体(Entries 6～11)，其中以 xantphos 为配体时反应情况最佳. 随后，又对溶剂进行了筛选，发现当用 THF、DMF 和甲苯(Entries 12～14)代替 CH_3CN 作溶剂时，反应的收率反而有所降低. 最后，尝试在开放体系下进行糖苷化反应(Entry 15)，发现反应产率明显下降. 因此，确定最优的 3*R*-芳基硫代糖合成条件为：在无水无氧条件下，加入 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖和硫酚亲核试剂，$NiBr_2$ 作为催化剂，xantphos 作为配体，并加入 Zn 粉，在乙腈中 80 ℃加热搅拌反应 5 h.

表 3 3-硫代糖反应的条件优化 [a]

Table 3 Conditions optimization for the 3-thioglycosylation reaction



1 2 4b

Entry	Catalyst	Ligand	Solvent	Yield[c]/%
1	$Ni(DPPE)Cl_2$	Xantphos	CH_3CN	N.R.
2	$Ni(cod)_2$	Xantphos	CH_3CN	21
3	$Ni(PPh_3)_2Cl_2$	Xantphos	CH_3CN	Trace
4	$Ni[P(Cy)_3]_2Cl_2$	Xantphos	CH_3CN	18
5	$NiCl_2$	Xantphos	CH_3CN	50
6	$NiBr_2$	Xantphos	CH_3CN	63
7	$NiBr_2$	DPPB	CH_3CN	N.D.
8	$NiBr_2$	DPPE	CH_3CN	N.R.
9	$NiBr_2$	PPh_3	CH_3CN	N.R.
10	$NiBr_2$	DPPF	CH_3CN	N.D.
11	$NiBr_2$	DPEPhos	CH_3CN	35
12	$NiBr_2$	Xantphos	THF	N.R.
13	$NiBr_2$	Xantphos	Toluene	N.R.
14	$NiBr_2$	Xantphos	DMF	N.R.
15[b]	$NiBr_2$	Xantphos	CH_3CN	21

[a] Unless otherwise stated, all reactions were carried out with 0.05 mmol of intermediate **1**, 0.05 mmol of *p*-toluenethiol, 5 mol% zinc dust, 5 mol% Ni catalyst, 10 mol% ligand in 2 mL of solvent, which was stirred at 80 ℃ for 5 h under N_2 atmosphere. [b] Reaction was conducted under open air conditions. [c] Isolated yield. N.D.＝not detected. N.R.＝no reaction.

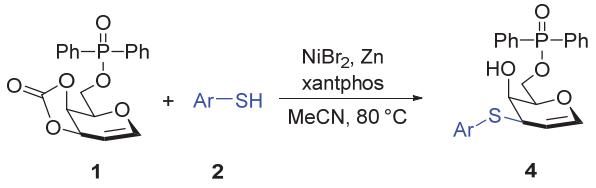
在完成反应条件的优化后，在最优的条件下进行了底物拓展，结果如表 4 所示. 其中苯硫酚上的供电子基团甲基无论在邻、间、对位，巯基亲核试剂都能与糖供体 **1** 反应得到对应的(3*R*)-3-硫代糖产物 **4a**～**4c**，产率为 52%～68%；当吸电子基团氟存在于苯环的邻、间、对位时，该硫酚同样都能与糖基供体 **1** 反应得到对应产物 **4d**～**4f**，产率 52%～68%；当苯硫酚对位存在其它吸电子基团如较弱的溴或氯、较强的三氟甲基时，此糖基化方法的产率波动不大，以 55%～65%的产率合成(3*R*)-3-硫代糖产物 **4g**～**4i**；而使用大位阻的对叔丁基苯硫酚时，此方法以 43%产率得到对应产物 **4j**；当使用供电子的对甲氧基苯硫酚、2-萘硫酚或者带有杂原子的噻吩硫醇时，此反应能够以 42%～72%的产率合成(3*R*)-3-硫代糖产物 **4k**～**4m**；而使用带有两个供电子基团的亲核试剂时，此方法以 47%的收率得到产物 **4n**.

1.3 天然产物的 1-/3-硫糖基化修饰

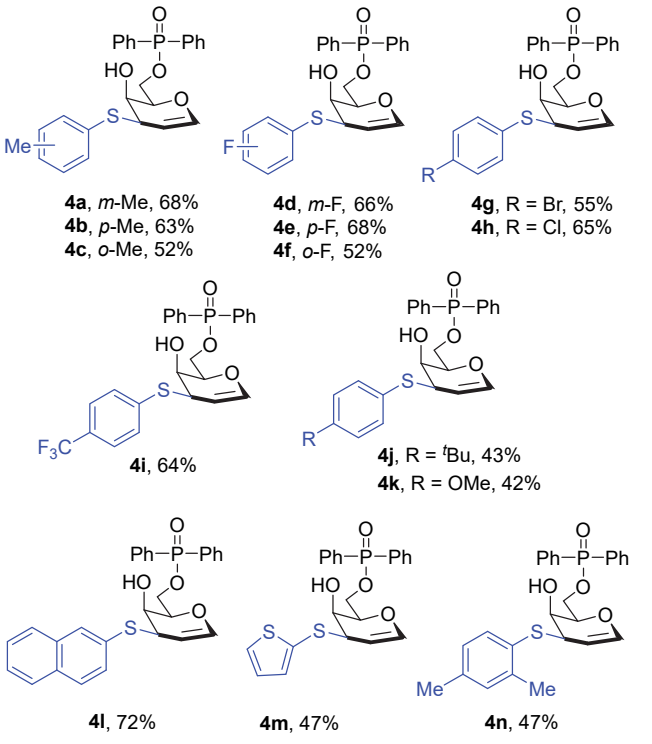
根据相关文献方法[38-39]，将天然产物中的羟基酯化、偶联并水解为巯基，分别得到了雌酮和姜酮的硫酚类似物. 随后，本方法以这些天然产物的硫酚类似物为亲核试剂，在 $Pd_2(dba)_3$ 催化下与 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖 **1** 立体选择性地合成了 1*β*-芳基硫代糖 **3n**；在 $NiBr_2$ 催化下与 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖 **1** 区域选择性地制备了 3*R*-芳基硫代糖 **4o** 和 **4p**(表 5).

表 4 (3*R*)-硫代糖的底物拓展 [a]

Table 4 Substrate exploration of (3*R*)-thiosaccharide derivatives



1 2 4



4a, *m*-Me, 68%
4b, *p*-Me, 63%
4c, *o*-Me, 52%
4d, *m*-F, 66%
4e, *p*-F, 68%
4f, *o*-F, 52%
4g, R = Br, 55%
4h, R = Cl, 65%
4i, 64%
4j, R = ^{t}Bu, 43%
4k, R = OMe, 42%

4l, 72%
4m, 47%
4n, 47%

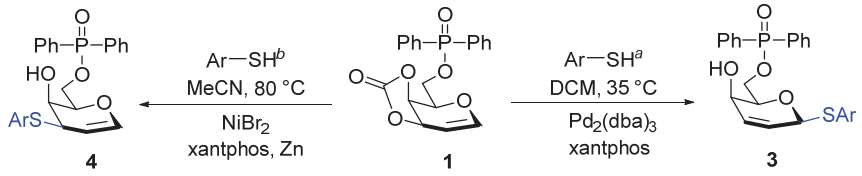
[a] All reactions were carried out with 5 mol% zinc dust, 5 mol% Ni catalyst, 10 mol% ligand in 2 mL of MeCN, which was stirred at 80 ℃ for 5 h under N_2 atmosphere.

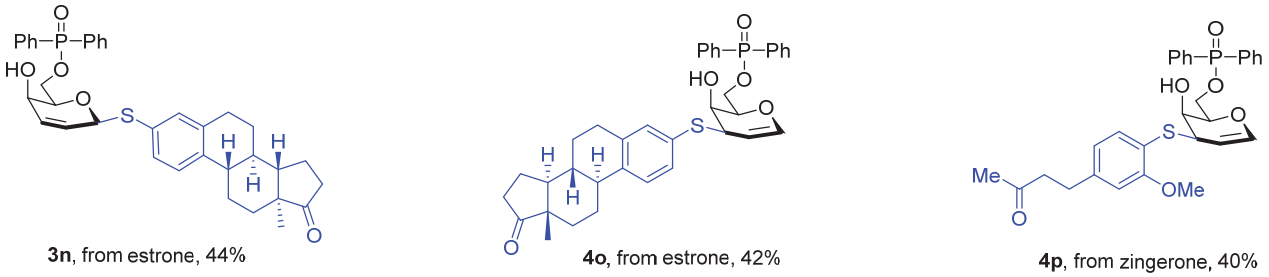
1.4 代表性化合物的立体结构表征

化合物的结构经过了核磁共振、高分辨质谱和单晶 X 射线衍射分析的表征. 以(3*R*)-3-硫代糖 **4j** 为例，其核磁共振谱图中的所有碳信号、氢信号都与目标结构相符；DEPT135 谱图有一个倒峰，δ 62.8 对应糖环 6 号位的亚甲基的碳，结合其二维核磁共振谱 HSQC 找到了 C(6)的两个质子信号，因其化学环境不同分别在 δ 4.3 和 4.20 处呈现 dd 峰；再由 C(6)—H 开始，根据 ^{1}H-^{1}H COSY 相关，依次找到了 C(5)—H (δ 4.61～4.54, m)和 C(3)—H (δ 4.11～4.03, m)；结合 NOESY 谱图，观察到 3-H 和 5-H 存在相关信号(图 2)，最终确定了化合物 **4j** 的 C(3)—H 相对构型为 *R* 型. 另外，1-硫代糖 **3m** 的绝对构型则通过其单晶的 X 射线衍射分析确定(CCDC

表 5 天然产物类似物底物拓展

Table 5 Substrate exploration of natural product analogues derivatives





[a] All reactions were carried out with 0.08 mmol of intermediate **1**, 8 mol% Pd catalyst, 16 mol% ligand in 2 mL of CH_2Cl_2, which was stirred at 35 ℃ for 3 h under N_2 atmosphere. [b] This reaction was carried out with 0.08 mmol of intermediate **1**, 8 mol% zinc dust, 8 mol% Ni catalyst, 16 mol% ligand in 2 mL of MeCN, which was stirred at 80 ℃ for 5 h under N_2 atmosphere.

2248297).

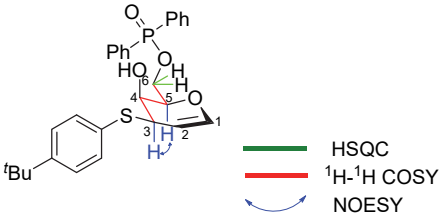


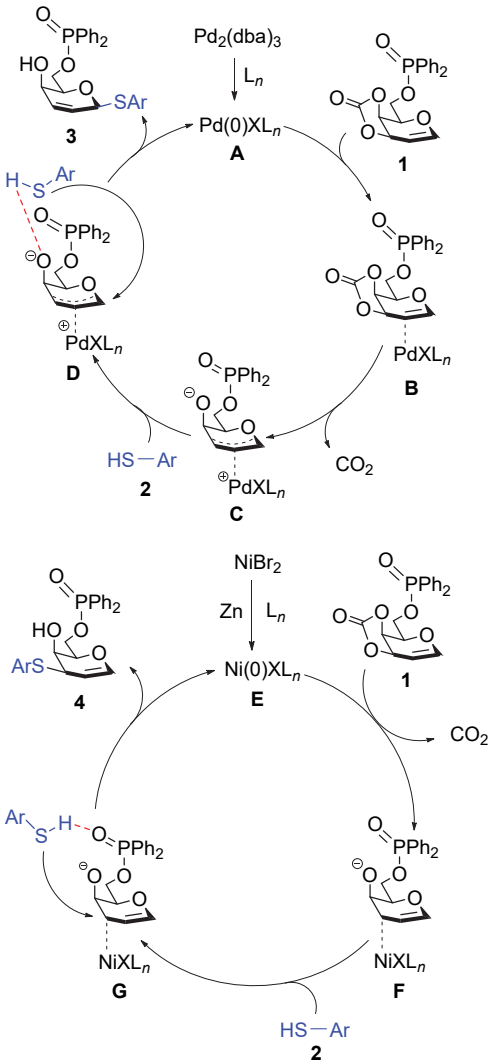
图 2 化合物 **4j** 的关键 HSQC、^{1}H-^{1}H COSY 和 NOESY 相关

Figure 2 Key HSQC、^{1}H-^{1}H COSY and NOESY correlations of **4j**

1.5 反应机理讨论

参照相关文献的研究结果，对 *S*-糖基化反应的机理进行了讨论(Scheme 2). Pd 催化体系中，催化剂进行配体交换后首先形成 Pd(0)配合物 **A**，Pd(0)配合物 **A** 与糖供体 **1** 的双键配合形成中间体 **B**[33]；随后经过氧化加成和脱羧步骤，碳酸酯基团脱落形成一个带有氧负电荷的中间体 **C**；亲核试剂上的巯基的氢与中间体 **C** 的氧形成氢键，促使亲核试剂更容易从形成氢键的一侧进攻得到中间体 **D**，进而可以立体选择性地生成 1*β*-硫糖苷，并释放 Pd(0)配合物完成催化循环.

在 Ni 催化体系中，Ni(II)催化剂首先被膦配体和锌粉还原为 Ni(0)配合物 **E**；与 Pd 催化体系不同，糖供体 **1** 经过氧化脱羧后直接在 C(3)上与配合物 **E** 配合生成中间体 **F**[40-41]，而此时双键不变；亲核试剂巯基上的氢与膦酸酯形成氢键得到中间体 **G**，使亲核试剂更易从膦酸酯基团的同面进攻由镍催化剂配合的 C(3)，从而更易生成(3*R*)-3-芳基硫代糖，金属 Ni 催化剂被释放并还原为 Ni(0)，完成催化循环.



图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Possible reaction mechanism

2 结论

报道了 Pd 催化 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖和硫酚立体选择性合成 1*β*-芳基硫代糖、Ni 催化下 3*R*-芳基硫代糖的区域选择性合成方法, 产物构型单一, 收率适中, 具有良好的官能团兼容性. 该方法还适用于天然酚类的硫糖基化修饰, 为芳基硫代糖化合物库的构建及药物筛选提供了重要支撑.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有 ^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 都由 Burker AVANCE III^{TM} 400 MHz 核磁共振仪测定, $CDCl_3$ 为溶剂, TMS 为内标; 旋光数据由 Anton Paar MCP5100 型高精度数字旋光仪测定, $CHCl_3$ 为溶剂; 熔点由 X-4 型数字显示显微熔点测定仪测得; 高分辨率电喷雾电离质谱(HRMS)用 Waters Q-TOF Premier^{TM} 质谱仪获得; 单晶结构分析采用 Bruker SMART APEX II 型单晶 X 射线衍射仪. 柱层析硅胶购于青岛海洋化工厂, 薄层层析(TLC)硅胶板购于烟台化学工业研究所. 所用醚类溶剂、甲苯均用金属钠和二苯甲酮搅拌浸泡处理后蒸出, 氯代溶剂与乙腈经氢化钙干燥后重蒸, 其他试剂及催化剂购于麦克林、上海毕得及上海阿拉丁等试剂公司. 糖供体 **1** 根据参考文献[35～37]提供的方法制备, 硫酚 **2** 根据参考文献[34]合成.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **3a**～**3n** 的合成

向 5 mL 的 Schlenk 管中加入 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖 **1** (37.20 mg, 0.100 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (9.15 mg, 0.010 mmol)和 xantphos (11.56 mg, 0.021 mmol). 将反应管在负压下抽 15 min 后, 置换管内空气, 在氮气保护下加入二氯甲烷(2 mL)和苯硫酚(0.110 mmol), 35 ℃加热反应 3 h. 通过 TLC 监测反应, 待反应完全后, 加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取水相, 合并有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机相. 有机相浓缩后通过柱层析法(乙酸乙酯/石油醚, *V*∶*V*=2∶1)分离纯化得到 **3a**～**3n**.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-苯硫基-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3a**): 无色油状, 20.2 mg, 产率 87%. $[\alpha]_D^{25}$ +28.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.91～7.79 (m, 4H), 7.61～7.42 (m, 8H), 7.31～7.28 (m, 3H), 6.09 (ddd, *J*=10.0, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J*=10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J*=9.4, 4.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J*=9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.03～3.92 (m, 2H), 2.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 133.0, 132.5, 132.4, 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.3 Hz), 130.7, 130.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.2 Hz), 130.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=47.8 Hz), 129.2, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=3.2 Hz), 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.4 Hz), 128.6, 81.8, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.3 Hz), 63.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 60.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{23}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 461.0974, found 461.0963.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(3-甲苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3b**): 无色油状, 19.8 mg, 产率 83%. $[\alpha]_D^{25}$ +39.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.90～7.80 (m, 4H), 7.58～7.53 (m, 2H), 7.51～7.42 (m, 4H), 7.38～7.31 (m, 2H), 7.20～7.07 (m, 2H), 6.08 (ddd, *J*=10.0, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*=10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J*=3.6, 2.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*=9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J*=9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.02～3.93 (m, 2H), 2.41～2.25 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 138.6, 133.7, 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.1, 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.2 Hz), 130.8, 130.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.4 Hz), 130.0, 129.1, 128.9, 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=11.7 Hz), 128.6, 128.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=11.6 Hz), 81.8, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.4 Hz), 63.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 60.7, 21.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{26}O_4PS$ $(M+Na)^+$ 453.1284, found 453.1290.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(4-甲苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3c**): 白色固体, 14.6 mg, 产率 68%. m.p. 125.4～127.4 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +13.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.91～7.80 (m, 4H), 7.61～7.54 (m, 2H), 7.52～7.40 (m, 6H), 7.15～7.06 (m, 2H), 6.06 (ddd, *J*=10.0, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*=10.0, 1.5 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J*=3.9, 2.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*=9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.99～3.90 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (d, *J*=9.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 138.4, 133.9, 132.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.5 Hz), 131.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.1 Hz), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.1 Hz), 131.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=138.5 Hz), 131.0, 131.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.3 Hz), 129.4, 129.0, 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=9.5 Hz), 128.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=9.3 Hz), 81.9, 77.0, 63.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 60.9, 21.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{26}O_4PS$ $(M+Na)^+$ 453.1284, found 453.1283.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(2-甲苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3d**): 白色固体, 15.0 mg, 产率 65%. m.p. 153.4～154.4 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +13.6 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.91～7.79 (m, 4H), 7.64～7.54 (m, 3H), 7.52～7.42 (m, 4H), 7.25～7.16 (m, 2H), 7.15～7.06 (m, 1H), 6.12 (ddd, *J*=10.1, 5.6, 2.0 Hz,

1H), 5.99 (dd, J=10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.55 (dd, J=4.2, 2.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=9.4, 4.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.03～3.94 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (d, J=9.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 140.1, 133.0, 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.2, 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.0 Hz), 131.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.1 Hz), 130.7, 130.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.7 Hz), 130.2, 129.2, 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.1 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 127.9, (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 126.3, 81.7, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.4 Hz), 63.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 60.7, 21.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{26}O_4PS$ $(M+Na)^+$ 453.1284, found 453.1275.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(4-氟苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3e**): 无色油状, 15.0 mg, 产率64%. $[\alpha]_D^{25}$ +47.3 (c 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.91～7.77 (m, 4H), 7.60～7.43 (m, 8H), 7.04～6.91 (m, 2H), 6.10 (ddd, J=10.0, 5.8, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J=10.0, 1.5 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=3.9, 2.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=9.7, 3.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=9.4, 4.4 Hz, 1H), 4.05～3.92 (m, 2H), 2.58 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.9 (d, $J_{C\text{-}F}$=247.4 Hz), 135.6 (d, $J_{C\text{-}F}$=8.3 Hz), 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.7 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.6 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 130.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.3 Hz), 130.5, 130.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.0 Hz), 129.4, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=11.6 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=11.8 Hz), 127.4 (d, $J_{C\text{-}F}$=3.4 Hz), 115.9 (d, $J_{C\text{-}F}$=21.6 Hz), 82.1, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.1 Hz), 63.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 60.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}FNaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 479.0853, found 479.0862.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(4-氯苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3f**): 白色固体, 18 mg, 产率72%. m.p. 142.7～144.6 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +16.7 (c 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90～7.76 (m, 4H), 7.63～7.56 (m, 2H), 7.52～7.42 (m, 6H), 7.27～7.16 (m, 2H), 6.13 (ddd, J=10.1, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J=10.1, 1.5 Hz, 1H), 5.50 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=10.0, 3.7 Hz, 1H), 4.08～3.95 (m, 2H), 2.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 134.1, 133.8, 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.2, 130.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.7 Hz), 130.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=133.7 Hz), 130.2, 129.6, 128.9, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=12.6 Hz), 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=12.8 Hz), 81.9, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=4.9 Hz), 63.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 60.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}ClNaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 495.0557, found 495.0552.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(4-溴苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3g**): 白色固体, 22.2 mg, 产率80%. m.p. 159.5～161.1 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +11.6 (c 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.91～7.80 (m, 4H), 7.63～7.55 (m, 2H), 7.54～7.45 (m, 4H), 7.44～7.34 (m, 4H), 6.14 (ddd, J=10.0, 5.8, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J=10.1, 1.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=10.5, 3.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=9.6, 4.4 Hz, 1H), 4.09～3.95 (m, 2H), 2.90 (d, J=8.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 133.9, 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.0, 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.8, 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.6, 131.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=133.6 Hz), 130.2, 129.6, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=12.5 Hz), 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=12.9 Hz), 122.1, 81.1, 77.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.0 Hz), 63.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 60.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{23}BrO_4PS$ $(M+H)^+$ 517.0233, found 517.0248.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(2-氟苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3h**): 白色固体, 16.9 mg, 产率72%. m.p. 104.6～105.7 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +59.9 (c 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.89～7.79 (m, 4H), 7.67～7.61 (m, 1H), 7.60～7.53 (m, 2H), 7.52～7.43 (m, 4H), 7.35～7.29 (m, 1H), 7.14～7.02 (m, 2H), 6.11 (ddd, J=10.1, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=10.0, 1.5 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=3.5, 2.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=9.5, 4.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.3, 4.6 Hz, 1H), 4.02～3.93 (m, 2H), 2.42 (d, J=9.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.0 (d, $J_{C\text{-}F}$=245.0 Hz), 135.8, 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.3 Hz), 130.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.1 Hz), 130.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=7.8 Hz), 130.4, 129.5, 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=11.8 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=11.8 Hz), 124.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=3.8 Hz), 119.3 (d, $J_{C\text{-}F}$=17.8 Hz), 115.8 (d, $J_{C\text{-}F}$=22.8 Hz), 81.2, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.3 Hz), 63.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 60.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{23}FO_4PS$ $(M+H)^+$ 457.1033, found 457.1040.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(3-溴苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3i**): 无色油状, 23.6 mg, 产率86%. $[\alpha]_D^{25}$ +15.6 (c 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.89～7.81 (m, 4H), 7.70～7.66 (m, 1H), 7.61～7.54 (m, 2H), 7.52～7.43 (m, 5H), 7.42～7.37 (m, 1H), 7.18～7.07 (m, 1H), 6.15 (ddd, J=10.0, 5.8, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (dd, J=10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.56 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=10.0, 3.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.10～3.97 (m, 2H), 2.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 135.4, 134.5, 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8

Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 130.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.8 Hz), 130.7, 130.6, 130.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=133.6 Hz), 130.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=7.3 Hz), 129.7, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.5 Hz), 122.4, 81.8, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.0 Hz), 63.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 60.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}NaBrO_4PS$ $(M+Na)^+$ 539.0052, found 539.0054.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(4-甲氧基苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3j**): 白色固体, 15.3 mg, 产率 62%. m.p. 116.3～117.7 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +49.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90～7.78 (m, 4H), 7.59～7.43 (m, 8H), 6.86～6.78 (m, 2H), 6.04 (ddd, *J*=10.1, 5.7, 1.9 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J*=10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.42～5.36 (m, 1H), 4.28 (dd, *J*=9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*=9.3, 3.9 Hz, 1H), 3.96～3.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 160.3, 136.3, 132.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=138.2 Hz), 131.1, 131.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.4 Hz), 128.9, 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=8.6 Hz), 128.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=8.5 Hz), 122.2, 114.3, 82.1, 76.9, 63.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 60.9, 55.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{26}O_5PS$ $(M+H)^+$ 469.1233, found 469.1236.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(4-叔丁基苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3k**): 白色固体, 16.8 mg, 产率 64%. m.p. 84.2～85.8 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +21.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90～7.82 (m, 4H), 7.59～7.54 (m, 2H), 7.51～7.43 (m, 6H), 7.34～7.29 (m, 2H), 6.08 (ddd, *J*=10.0, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 5.96(dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.49 (d, *J*=4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*=9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1H), 3.99～3.92 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.30 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 151.5, 133.2, 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 130.9, 130.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.5 Hz), 130.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.1 Hz), 129.1, 128.2, 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.1 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 125.8, 82.0, 76.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 63.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 34.6, 31.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{31}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 517.1573, found 517.1580.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-萘硫基-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3l**): 白色固体, 19.2 mg, 产率 74%. m.p. 122.1～123.7 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +23.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07～8.02 (m, 1H), 7.92～7.79 (m, 5H), 7.76～7.70 (m, 2H), 7.64～7.60 (m, 1H), 7.59～7.54 (m, 2H), 7.51～7.41 (m, 6H), 6.10 (ddd, *J*=10.1, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J*=10.1, 1.5 Hz, 1H), 5.64 (d, *J*=4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J*=10.8, 3.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=10.5, 4.6 Hz, 1H), 4.06～3.99 (m, 2H), 2.65 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 133.4, 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.5 Hz), 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.6 Hz), 131.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.4 Hz), 130.6, 130.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=133.9 Hz), 130.1, 129.8, 129.4, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.0 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.2 Hz), 128.3, 127.7, 127.6, 126.6, 126.4, 82.1, 77.0, 63.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 60.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{26}O_4PS$ $(M+H)^+$ 489.1284, found 489.1278.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-[(2,4-二甲基苯基)硫基]-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇 **3m**): 白色固体, 15.8 mg, 产率 64%. m.p. 132.8～134.2 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +40.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.88～7.80 (m, 4H), 7.60～7.54 (m, 2H), 7.51～7.45 (m, 5H), 7.08～7.03 (m, 1H), 6.93～6.89 (m, 1H), 6.08 (ddd, *J*=10.1, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J*=4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J*=9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J*=9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.97～3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (d, *J*=9.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 141.0, 138.5, 134.6, 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=138.8 Hz), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.1 Hz), 131.2, 131.0, 130.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.5 Hz), 128.9, 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.5 Hz), 127.9, 127.0, 82.0, 76.8, 63.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 60.8, 21.2, 21.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{27}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 489.1260, found 489.1271.

(2*R*,3*R*,6*S*)-6-硫代雌酮-3,6-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-3-醇(**3n**): 无色油状, 21.6 mg, 产率 44%. $[\alpha]_D^{25}$ +86.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.91～7.82 (m, 4H), 7.59～7.53 (m, 2H), 7.52～7.45 (m, 4H), 7.33～7.29(m, 1H), 7.27～7.25 (m, 1H), 7.21～7.17 (m, 1H), 6.08 (ddd, *J*=10.0, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.52～5.46 (m, 1H), 4.30 (dd, *J*=9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*=9.3, 4.5 Hz, 1H), 4.00～3.93 (m, 2H), 2.83 (dd, *J*=9.0, 4.2 Hz, 2H), 2.53 (dd, *J*=18.9, 8.6 Hz, 1H), 2.42～2.35 (m, 1H), 2.29～2.23 (m, 1H), 2.21～2.03 (m, 3H), 2.01～1.94 (m, 2H), 1.70～1.35 (m, 7H), 0.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 220.8, 140.0, 137.2, 133.9, 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.7 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=138.8 Hz), 130.9, 130.7, 130.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.4 Hz), 129.1, 129.0, 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=11.9 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=12.0 Hz), 125.9, 81.9, 63.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6

Hz), 60.7, 50.5, 47.9, 44.3, 37.9, 35.9, 31.5, 29.2, 26.3, 25.6, 21.6, 13.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{39}NaO_5PS$ $(M+Na)^+$ 637.2148, found 637.2151.

3.2.2 化合物 **4a**～**4p** 的合成

向 5 mL 的 Schlenk 管中加入 6-膦酸酯-3,4-碳酸酯半乳烯糖 **1** (37.20 mg, 0.100 mmol)、$NiBr_2$ (2.18 mg, 0.010 mmol)、xantphos (11.56 mg, 0.021 mmol)和 Zn 粉 (0.65 mg, 0.010 mmol). 将反应管在负压下抽 15 min 后, 用双排管置换管内空气, 并在氮气保护下加入乙腈(2 mL)和苯硫酚(0.110 mmol), 80 ℃加热反应 5 h. TLC 监测反应, 反应完全后, 加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥有机相. 有机相浓缩后通过柱层析法(乙酸乙酯/二氯甲烷, V∶V=1∶4)分离纯化得到 **4a**～**4p**.

(2*R*,3*S*)-4-[(3-甲苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4a**): 无色油状, 16.4 mg, 产率 68%. $[\alpha]_D^{25}$ +15.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.86～7.80 (m, 2H), 7.78～7.71 (m, 2H), 7.59～7.42 (m, 6H), 7.24～7.05 (m, 4H), 6.54 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.95 (ddd, *J*=6.0, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 4.57～4.51 (m, 1H), 4.31 (dd, *J*=10.5, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=10.7, 2.7 Hz, 1H), 4.11～4.05 (m, 1H), 3.78～3.74 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 146.5, 140.3, 134.3, 133.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz) ,133.5, 132.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 132.5, 132.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 131.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.5 Hz), 131.5, 131.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.2 Hz), 129.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 129.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 128.4, 127.7, 98.9, 72.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 66.6, 63.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 44.8, 21.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{25}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 475.1103, found 475.1111.

(2*R*,3*S*)-4-[(4-甲苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4b**): 白色固体, 15.1 mg, 产率 63%. m.p. 96.0～97.2 ℃. $[\alpha]_D^{25}$ +16.0 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.87～7.77 (m, 2H), 7.76～7.69 (m, 2H), 7.59～7.52 (m, 2H), 7.50～7.40 (m, 4H), 7.28～7.21 (m, 2H), 7.04～6.98 (m, 2H), 6.50 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J*=7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.60～4.46 (m, 1H), 4.28 (dd, *J*=10.1, 2.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J*=10.5, 2.6 Hz, 1H), 4.08～3.97 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.66 (dd, *J*=5.4, 1.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 145.4, 137.7, 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.4, 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 130.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.5 Hz), 130.2, 130.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.0 Hz), 129.9, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.0 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.4 Hz), 98.1, 71.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 65.5, 62.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.7 Hz), 45.0, 21.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{26}O_4PS$ $(M+H)^+$ 453.1284, found 453.1292.

(2*R*,3*S*)-4-[(2-甲苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4c**): 无色油状, 12.4 mg, 产率 52%. $[\alpha]_D^{25}$ +63.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.87～7.78 (m, 2H), 7.77～7.70 (m, 2H), 7.61～7.53 (m, 2H), 7.52～7.38 (m, 5H), 7.18～7.12 (m, 2H), 7.11～7.04 (m, 1H), 6.55 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J*=6.9, 6.0 Hz, 1H), 4.63～4.54 (m, 1H), 4.30 (dd, *J*=10.4, 2.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=10.6, 4.6 Hz, 1H), 4.07～4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.72 (dd, *J*=7.4, 2.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 145.5, 139.3, 133.3, 132.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.5, 131.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 130.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.5 Hz), 130.5, 130.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=132.1 Hz), 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 127.4, 126.7, 97.9, 71.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 65.6, 62.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 43.8, 20.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{25}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 475.1103, found 475.1111.

(2*R*,3*S*)-4-[(3-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4d**): 无色油状, 16.0 mg, 产率 66%. $[\alpha]_D^{25}$ +45.3 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 7.87～7.78 (m, 2H), 7.76～7.67 (m, 2H), 7.59～7.40 (m, 6H), 7.25～7.07 (m, 3H), 6.97～6.86 (m, 1H), 6.54 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J*=7.6, 5.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J*=7.5, 6.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*=10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.23～4.14 (m, 2H), 4.10～4.04 (m, 1H), 3.82 (dd, *J*=2.8, 1.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 162.7 (d, $J_{C\text{-}F}$=247.4 Hz), 145.9, 136.6 (d, $J_{C\text{-}F}$=7.67 Hz), 132.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.6 Hz), 131.2 (d, $J_{C\text{-}F}$=10.3 Hz), 130.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=139.8 Hz), 130.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=8.2 Hz), 130.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=133.9 Hz), 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.0 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.5 Hz), 126.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=3.1 Hz), 117.3 (d, $J_{C\text{-}F}$=22.4 Hz), 114.1 (d, $J_{C\text{-}F}$=21.1 Hz), 97.3, 71.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.3 Hz), 65.7, 62.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 43.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{23}FO_4PS$ $(M+H)^+$ 457.1033, found 457.1050.

(2*R*,3*S*)-4-[(4-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4e**): 无色油状, 16.4 mg, 产率 68%. $[\alpha]_D^{25}$ +64.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), *δ*: 7.88～7.71 (m, 4H), 7.63～7.54 (m, 2H), 7.52～7.44 (m, 4H), 7.38～7.32 (m, 2H), 6.94～6.83 (m, 2H), 6.52 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.97～4.89 (m, 1H), 4.54 (dd, *J*=10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*=10.6, 2.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=10.6, 2.9 Hz, 1H), 4.06～4.00 (m, 2H), 3.67

(d, J=5.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.5 (d, $J_{C\text{-}F}$=246.6 Hz), 145.6, 134.6 (d, $J_{C\text{-}F}$=8.2 Hz), 132.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 131.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.3 (d, $J_{C\text{-}F}$=10.3 Hz), 130.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.3 Hz), 129.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=135.6 Hz), 128.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 128.8, 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.5 Hz), 116.2 (d, $J_{C\text{-}F}$=3.1 Hz), 97.8, 71.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.2 Hz), 65.1, 62.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.4 Hz), 45.3; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{23}FO_4PS$ $(M+H)^+$ 457.1033, found 457.1040.

(2*R*,3*S*)-4-[(2-氟苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4f**): 无色油状, 12.6 mg, 产率 52%. $[\alpha]_D^{25}$ +43.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87～7.72 (m, 4H), 7.61～7.54 (m, 2H), 7.52～7.40 (m, 5H), 7.28～7.21 (m, 1H), 7.05～6.97 (m, 2H), 6.53 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=5.5, 3.9 Hz, 1H), 4.63～4.55 (m, 1H), 4.30 (dd, J=10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=10.6, 2.6 Hz, 1H), 4.05～3.93 (m, 2H), 3.80～3.73 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.1 (d, $J_{C\text{-}F}$=244.0 Hz), 145.8, 134.8, 132.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.4 (d, $J_{C\text{-}F}$=10.4 Hz), 130.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.3 Hz), 130.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=8.0 Hz), 129.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=133.9 Hz), 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.4 Hz), 124.7 (d, $J_{C\text{-}F}$=3.9 Hz), 120.7 (d, $J_{C\text{-}F}$=18.4 Hz), 166.0 (d, $J_{C\text{-}F}$=23.0 Hz), 97.6, 71.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 65.5, 62.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 44.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.0 Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}FNaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 479.0853, found 457.0870.

(2*R*,3*S*)-4-[(4-溴苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4g**): 无色油状, 15.0 mg, 产率 55%. $[\alpha]_D^{25}$ +11.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.86～7.78 (m, 2H), 7.75～7.67 (m, 2H), 7.62～7.55 (m, 2H), 7.54～7.42 (m, 4H), 7.35～7.30 (m, 2H), 7.25～7.19 (m, 2H), 6.53 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=5.5, 4.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=7.8, 5.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.24～4.11 (m, 2H), 4.06～3.99 (m, 1H), 3.76 (d, J=5.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.9, 133.2, 132.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.6, 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.2, 131.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.8 Hz), 131.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 130.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.3 Hz), 129.8, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.0.0 Hz), 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.2 Hz), 121.3, 97.4, 71.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.1 Hz), 65.2, 62.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 44.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}BrNaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 539.0052, found 539.0045.

(2*R*,3*S*)-4-[(4-氯苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4h**): 无色油状, 16.2 mg, 产率 65%. $[\alpha]_D^{25}$ +11.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.86～7.78 (m, 2H), 7.75～7.68 (m, 2H), 7.62～7.55 (m, 2H), 7.53～7.42 (m, 4H), 7.33～7.29 (m, 1H), 7.28～7.26 (m, 1H), 7.20～7.13 (m, 2H), 6.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=6.1, 3.5 Hz, 1H), 4.55～4.48 (m, 1H), 4.31 (dd, J=10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.23～4.11 (m, 2H), 4.03 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=6.3, 1.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.8, 133.4, 132.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.6, 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), , 130.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=134.1 Hz), 129.8, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.7 Hz), 128.7 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.8 Hz), 97.5, 71.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.1 Hz), 65.2, 62.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 44.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}ClNaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 495.0057, found 495.0056.

(2*R*,3*S*)-4-(((4-三氟甲基)苯基)硫基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4i**): 白色固体, 17.1 mg, 产率 64%. m.p. 123.2～124.6 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +27.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.85～7.76 (m, 2H), 7.72～7.63 (m, 2H), 7.62～7.35 (m, 10H), 6.57 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=5.7, 3.9 Hz, 1H), 4.55～4.44 (m, 2H), 4.33 (dd, J=10.6, 2.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1H), 4.11～4.03 (m, 1H), 3.96～3.89 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 146.2, 139.8, 132.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=3.0 Hz), 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 131.1 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.4 Hz), 130.6, 129.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=135.4 Hz), 129.0, 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.4 Hz), 125.9 (q, $J_{C\text{-}F}$=37.2 Hz), 124.0 (q, $J_{C\text{-}F}$=270.5 Hz), 96.9, 71.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=4.8 Hz), 65.4, 62.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 42.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{23}F_3O_4PS$ $(M+H)^+$ 507.1001, found 507.1007.

(2*R*,3*S*)-4-[(4-叔丁基苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4j**): 无色油状, 11.1 mg, 产率 43%. $[\alpha]_D^{25}$ +6.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.88～7.75 (m, 4H), 7.62～7.55 (m, 2H), 7.53～7.44 (m, 4H), 7.35～7.31 (m, 2H), 7.27～7.22 (m, 2H), 6.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=6.0, 3.7 Hz, 1H), 4.61～4.54 (m, 1H), 4.32 (dd, J=10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=10.6, 2.6 Hz, 1H), 4.11～4.03 (m, 1H), 3.68 (dd, J=5.3, 2.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 1.30 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 150.9, 145.4, 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.9 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 132.1, 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.3 Hz), 131.0, 130.0, 129.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=137.1 Hz), 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=12.5 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=12.9 Hz), 126.2, 98.1, 71.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.6 Hz), 65.7, 62.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.4 Hz), 45.0, 34.6, 31.2; HRMS (ESI) calcd for

$C_{28}H_{31}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 517.1573, found 517.1570.

(2*R*,3*S*)-4-[(4-甲氧基苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4k**): 无色油状, 10.2 mg, 产率 42%. $[\alpha]_D^{25}$ +7.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.88～7.75 (m, 4H), 7.62～7.56 (m, 2H), 7.54～7.45 (m, 4H), 7.37～7.31 (m, 2H), 6.78～6.70 (m, 2H), 6.51 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J*=6.1, 3.5 Hz, 1H), 4.63～4.50 (m, 1H), 4.31 (dd, *J*=10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=10.6, 2.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J*=8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.57 (ddd, *J*=6.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 159.7, 145.3, 135.3, 132.7 (d, J_{C-P}=2.8 Hz), 132.5 (d, J_{C-P}=2.9 Hz), 131.9 (d, J_{C-P}=10.3 Hz), 131.4 (d, J_{C-P}=10.4 Hz), 130.7 (d, J_{C-P}=139.2 Hz), 120.2 (d, J_{C-P}=139.5 Hz), 128.8 (d, J_{C-P}=12.8 Hz), 128.7 (d, J_{C-P}=13.1 Hz), 124.1, 114.7, 98.3, 71.1 (d, J_{C-P}=5.4 Hz), 65.3, 62.6 (d, J_{C-P}=5.5 Hz), 55.3, 45.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{25}NaO_5PS$ $(M+Na)^+$ 491.1053, found 491.1060.

(2*R*,3*S*)-4-(2-萘硫基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4l**): 白色固体, 18.6 mg, 产率 72%. m.p. 143.9～144.6 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ −8.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87～7.77 (m, 4H), 7.73～7.55 (m, 5H), 7.51～7.42 (m, 6H), 7.28～7.21 (m, 2H), 6.56 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J*=6.0, 3.6 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J*=7.6, 6.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J*=10.4, 2.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.16～4.12 (m, 1H), 4.02～3.96 (m, 1H), 3.95～3.91 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.7, 133.7, 132.7 (d, J_{C-P}=2.8 Hz), 132.4 (d, J_{C-P}=2.8 Hz), 132.3, 131.9 (d, J_{C-P}=10.5 Hz), 131.5, 131.2 (d, J_{C-P}=10.5 Hz), 130.1 (d, J_{C-P}=134.2 Hz), 129.7, 129.5, 128.8 (d, J_{C-P}=3.9 Hz), 128.7, 128.6, 128.5 (d, J_{C-P}=4.3 Hz), 127.7, 127.5, 126.6, 126.2, 97.7, 71.3 (d, J_{C-P}=5.3 Hz), 65.5, 62.7 (d, J_{C-P}=5.6 Hz), 44.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{26}O_4PS$ $(M+H)^+$ 489.1284, found 489.1284.

(2*R*,3*S*)-4-[(2-噻吩)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4m**): 白色固体, 11.0 mg, 产率 47%. m.p. 114.5～115.3 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +37.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.89～7.80 (m, 4H), 7.63～7.57 (m, 2H), 7.54～7.45 (m, 4H), 7.35～7.30 (m, 1H), 7.08～7.03 (m, 1H), 6.94～6.88 (m, 1H), 6.52 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J*=5.5, 3.8 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J*=7.8, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J*=10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.23～4.16 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.56 (dd, *J*=4.2, 1.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.8, 135.4, 132.7 (d, J_{C-P}=3.1 Hz), 132.6 (d, J_{C-P}=3.3 Hz), 131.9 (d, J_{C-P}=10.4 Hz), 131.7, 131.5 (d, J_{C-P}=10.3 Hz), 130.9, 130.5, 129.8 (d, J_{C-P}=38.2 Hz), 128.8 (d, J_{C-P}=134.4 Hz), 128.7 (d, J_{C-P}=138.8 Hz), 127.7, 97.6, 71.0 (d, J_{C-P}=5.3 Hz), 65.2, 62.4 (d, J_{C-P}=6.0 Hz), 47.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{21}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 467.0511, found 467.0503.

(2*R*,3*S*)-4-[(2,4-二甲苯基)硫基]-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4n**): 白色固体, 11.6 mg, 产率 47%. m.p. 95.4～96.4 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +17.8 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87～7.72 (m, 4H), 7.61～7.41 (m, 6H), 7.29～7.26 (m, 1H), 7.01～6.95 (m, 1H), 6.87～6.81 (m, 1H), 6.53 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J*=5.6, 3.8 Hz, 1H), 4.66～4.54 (m, 1H), 4.30 (dd, *J*=10.6, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=10.6, 2.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.89～3.72 (m, 1H), 3.65～3.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 145.4, 139.9, 137.7, 133.0, 132.6 (d, J_{C-P}=2.8 Hz), 132.5 (d, J_{C-P}=2.8 Hz), 131.9 (d, J_{C-P}=10.2 Hz), 131.4, 131.4 (d, J_{C-P}=10.2 Hz), 130.9 (d, J_{C-P}=138.9 Hz), 130.6 (d, J_{C-P}=139.6 Hz), 128.8 (d, J_{C-P}=13.1 Hz), 128.6 (d, J_{C-P}=13.4 Hz), 127.4, 98.2, 71.3 (d, J_{C-P}=5.6 Hz), 65.4, 62.7, 44.4, 21.0, 20.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{27}NaO_4PS$ $(M+Na)^+$ 489.1260, found 489.1273.

(2*R*,3*S*)-4-硫代雌酮-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4o**): 白色固体, 21.0 mg, 产率 42%. m.p. 185.7～186.9 ℃; $[\alpha]_D^{25}$ +127.9 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87～7.76 (m, 4H), 7.60～7.54 (m, 2H), 7.51～7.41 (m, 4H), 7.18～7.10 (m, 3H), 6.52 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.95 (ddd, *J*=6.0, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 4.59～4.53 (m, 1H), 4.31 (dd, *J*=9.7, 3.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=8.5, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.69～3.67 (m, 1H), 2.85～2.72 (m, 2H), 2.57～2.49 (m, 1H), 2.21～2.06 (m, 3H), 2.02～1.95 (m, 2H), 1.69～1.35 (m, 8H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 220.7, 149.1, 145.4, 139.5, 137.6, 132.7 (d, J_{C-P}=3.0 Hz), 132.6, 132.5 (d, J_{C-P}=2.6 Hz), 131.9 (d, J_{C-P}=10.3 Hz), 131.4 (d, J_{C-P}=10.4 Hz), 130.8, 130.7 (d, J_{C-P}=139.8 Hz), 130.2 (d, J_{C-P}=139.6 Hz), 129.6, 128.8 (d, J_{C-P}=13.2 Hz), 128.6 (d, J_{C-P}=13.4 Hz), 126.2, 98.1, 98.1, 77.2, 74.0, 73.1, 71.3, 71.2, 68.9, 65.8, 63.0, 61.5, 50.5, 47.9, 45.0, 44.3, 37.9, 35.8, 31.6, 29.7, 29.1, 26.3, 25.6, 21.6, 13.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{36}H_{40}O_5PS$ $(M+H)^+$ 615.2329, found 615.2326.

(2*R*,3*S*)-4-硫代姜酮-3,4-二氢-2*H*-吡喃-2-[(膦酸酯基)甲基]-4-醇(**4p**): 无色油状, 17.0 mg, 产率 40%. $[\alpha]_D^{25}$ +8.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.86～7.75 (m, 4H), 7.60～7.55 (m, 2H), 7.51～7.41 (m,

4H), 7.28～7.24 (m, 1H), 6.72～6.68 (m, 1H), 6.64～6.60 (m, 1H), 6.52 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.95 (ddd, J=6.0, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.64～4.57 (m, 1H), 4.29 (dd, J=9.7, 3.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.03～3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (ddd, J=6.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.90～2.83 (m, 2H), 2.79～2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 207.6, 158.9, 145.3, 143.1, 134.4, 132.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.7 Hz), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$=2.8 Hz), 131.9 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.4 (d, $J_{C\text{-}P}$=10.2 Hz), 131.2 (d, $J_{C\text{-}P}$=49.1 Hz), 129.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=43.4 Hz), 128.8 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.1 Hz), 128.6 (d, $J_{C\text{-}P}$=13.3 Hz), 120.8, 118.8, 111.4, 98.3, 71.3 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.7 Hz), 65.9, 63.0 (d, $J_{C\text{-}P}$=5.5 Hz), 55.8, 45.0, 43.0, 30.1, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{31}NaO_6PS$ $(M+Na)^+$ 561.1471, found 561.1459.

辅助材料(Supporting Information) 天然产物硫酚中间体的合成和核磁共振谱图、化合物 **3m** (CCDC 2248297)的单晶数据、化合物 **4j** 的二维核磁谱图及化合物 **3a**～**3n**、**4a**～**4p** 的 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(http://sioc-journal.cn/)上下载.

References

[1] Hu, J.; Lu, K.; Gu, C.; Heng, X.; Shan, F. J.; Chen, G. J. *Biomacromolecules* **2022**, *23*, 1075.
[2] Tyrikos-Ergas, T.; Fittolani, G.; Seeberger, P. H.; Delbinco, M. *Biomacromolecules* **2019**, *21*, 18.
[3] Ng, J. Y.; Tan, K. Y. F.; Ee, P. L. R. *Biomacromolecules* **2022**, *23*, 2803.
[4] Li, G. F.; Jing, J.; Luo, Z. Y.; Mo, J.; Xiong, D. C.; Ye, X. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 1991 (in Chinese).
(李格非, 荆杰, 罗振扬, 默娟, 熊德彩, 叶新山, 有机化学, **2023**, *43*, 1991.)
[5] Morrone-Pozzuto, P.; Uhrig, M. L.; Agusti, R. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13455.
[6] 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.
[7] Hou, M. Y.; Xiang, Y. M.; Gao, J. Y.; Zhang, J. Y.; Wang, N. Z.; Shi, H. L.; Huang, N. Y.; Yao, H. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 832.
[8] Qin, K.; Zhang, H.; Zhao, Z.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9382.
[9] Xiong, T.; Xie, R.; Huang, C.; Lan, X.; Huang, N. Y.; Yao, H. *J. Carbohydr. Chem.* **2021**, *40*, 401.
[10] Li, G.; Dao, Y.; Mo, J.; Dong, S. W.; Shoda, S.; Ye, X. S. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 1930.
[11] Castaneda, F.; Burse, A.; Boland, W.; Kinne, R, K. *Int. J. Med. Sci.* **2007**, *4*, 131.
[12] Zhang, J. J.; Cao, W.; Xi, P.; Li, L.; Qiao, S. T.; Luo, H. W.; Zhang, J. Y.; Liu, X. Y.; Du, N. S. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 12974.
[13] Ding, X. L.; Kong, F. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 319 (in Chinese).
(丁香兰, 孔繁祚, 有机化学, **2000**, *20*, 319.)
[14] Liu, H.; Zhi, F.; Liu, H.; Liao, J.; Zhong, L.; Tu, Y.; Zhang, Q.; Xiong, B.; Sun, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3682.
[15] Marzo, T.; Cirri, D.; Gabbiani, C.; Gamberi, T.; Magherini, F.; Pratesi, A.; Guerri, A.; Biver, T.; Binacchi, F.; Stefanini, M.; Arcangeli, A.; Messori, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 997.
[16] Epstein, T. D.; Wu, B.; Moulton, K. D. Yan, M.; Dube, D. H. *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 1682.
[17] Escrig, J. I.; Hahn, H. J.; Debnath, A. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 2464.
[18] Chevolleau, S.; Debrauwer, L.; Boyer, G.; Tulliez, J. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 5185.
[19] Agneta, R.; Rivelli, A. R.; Ventrella, E.; Leario, F.; Sarli, G.; Bufo, S. A. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 7474.
[20] Sun, J.; Kou, L.; Geng, P.; Huang, H.; Yang, T.; Luo, Y.; Chen, P. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 1863.
[21] Birkenmeyer, R. D.; Kroll, S. J.; Lewis, C.; Stern, K. F.; Zurenko, G. E. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 216.
[22] Ding, C.; Bremer, N. M.; Smith, T. D.; Seitz, P. K.; Anastasio, N. C.; Cunningham, K. A.; Zhou, J. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 538.
[23] Guo, Z.; Bai, J.; Liu, M.; Xiong, D.; Ye, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3094 (in Chinese).
(郭真言, 柏金和, 刘苗, 熊德彩, 叶新山, 有机化学, **2020**, *40*, 3094.)
[24] Ji, P.; Zhang, Y.; Gao, F.; Bi, F.; Wang, W. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 13079.
[25] Liu, J.; Zhang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1890 (in Chinese).
(刘青锋, 张贵生, 有机化学, **2009**, *29*, 1890.)
[26] Sarkar, B.; Pramanik, T.; Jayaraman, N. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 607.
[27] Li, X.; Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4724.
[28] Wan, Y.; Deng, L.; Tu, Y.; Liu, H.; Sun, J.; Zhang, Q. *Chin. J. Chem. Eng.* **2023**, *41*, 2837.
[29] Zhang, G.; Gadi, M.; Cui, X.; Liu, D.; Zhang, J.; Saikam, V.; Gibbons, C.; Wang, P.; Li, L. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2907.
[30] Wang, Y.; Cao, Z.; Wang, N.; Liu, M.; Zhou, H.; Wang, L.; Huang, N. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 1699.
[31] Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
[32] Li, J.; Wang, M.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9053.
[33] Liu, Y.; Jiao, Y.; Luo, H. J.; Huang, N. Y.; Lai, M. N.; Zou, K.; Yao, H. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5287.
[34] Jiao, Y.; Zhang, J.; Wang, S.; Yao H.; Liu, M.; Huang, N. *Chin. J. Struct. Chem.* **2021**, *40*, 1238.
[35] Yao, H.; Zhang, S.; Leng, W. L.; Leow, M. L.; Xiang, S. H.; He, J. X.; Liao, H. Z.; Hoang, K. L. M.; Liu, X. W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5456.
[36] Hua, M.; Sun, Y. X.; Zhang, X. Q.; Huang, N. Y.; Yao, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2140 (in Chinese).
(华敏, 孙阳星, 张雪晴, 黄年玉, 姚辉, 有机化学, **2022**, *42*, 2140.)
[37] Guerrero, G.; Mutin, P. H.; Vioux, A. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 4367.
[38] Hoogenband, A.; Lange, J. H. M.; Bronger, R. P. J.; Stoit, A. R.; Terpstra, J. *Tetrahedron Lett.* W. **2010**, *51*, 6877.
[39] You, X.; Cai, Y.; Xiao, C.; Ma, L.; Wei, Y.; Xie, T.; Chen, L.; Yao, H. *Molecules* **2022**, *27*, 7979.
[40] Shang, W.; Shi, R.; Niu, D. *Chin. J. Chem.* **2023**, *17*, 2217.
[41] Liu, X.; Lin, Y.; Liu, A.; Sun, Q.; Sun, H.; Xu, P.; Li, G.; Song, Y.; Xie, W.; Sun, H.; Yu, B.; Li, W. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 443.

(Zhao, C.)

