

基于点击化学构建的功能化糖分子: 糖 C3-OH 的衍生化设计及 高效合成

张一亮^{a,b} 武卫龙^b 许文磊^b 傅玉琴^{*,b} 郭辉^{*,b} 卢志强^{*,a,b}

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

(^b 洛阳师范学院 化学化工学院 绿色合成及光功能材料洛阳重点实验室 河南洛阳 471934)

摘要 糖作为一种重要的功能性生物分子, 基于结构衍化以及结构改造往往可赋予该类分子多样化的生物识别作用及功能. 由于基于糖 C3 位点的结构衍生化可赋予其独特的、抑或潜在的生理及药理学活性, 相关研究已成为糖化学研究的重要关注方向. 本研究通过模块化设计, 充分结合键合模式的生物学应用导向, 通过精准引入酯键(可控降解)、全氟芳基(疏水增效)及 SnAr (位点专一性)三重复合功能基元, 设计和构建了具有多重响应潜质的糖 C3 分子骨架, 并采用绿色、温和、快速(主要过程最快 20 s 内完成)的方法, 实现了糖 C3 位点单元衍生化合成. 本工作还以所构建的代表性的糖衍生物分子为例, 首次进行了基于糖 C3 衍生分子的糖-凝集素识别作用及信号响应初步研究.

关键词 糖合成; 类点击糖联结反应; 糖 C3 衍生化; 糖-凝集素识别信号

Click-Inspired Functionalization of Glycans: Rational Design and Efficient Synthesis of C3-OH Specific Derivatives

Zhang, Yiliang^{a,b} Wu, Weilong^b Xu, Wenlei^b Fu, Yuqin^{*,b} Guo, Hui^{*,b} Lu, Zhiqiang^{*,a,b}

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

(^b College of Chemistry and Chemical Engineering and Luoyang Key Laboratory of Green Synthesis and
Photofunctional Materials, Luoyang Normal University, Luoyang 471934, Henan Province, China)

Abstract As pivotal functional biomolecules, carbohydrates acquire diverse biological recognition capabilities through structural modifications that fine-tune their interactions with biological systems. Glycan derivatives bearing C3-position modifications have emerged as a focal point in glycochemistry research due to their distinctive physiological and pharmacological activities. This study implemented a modular design strategy to construct multifunctional C3-glycoside scaffolds by synergistically integrating biologically oriented bonding patterns. Three complementary functional motifs—ester linkages (for controlled degradation), perfluoroaryl groups (for hydrophobicity enhancement), and site-specific nucleophilic aromatic substitution (SnAr)—were strategically incorporated to confer multi-responsive potential. For the synthesis process, we established a highly efficient reaction protocol. Under standard reaction conditions, cesium carbonate was employed as the base, and a tetrahydrofuran (THF)/dimethyl sulfoxide (DMSO) (1/1, 5 : 1) mixed solvent system was utilized. Remarkably, the reactions could be completed within as little as 20 s at room temperature, achieving yields exceeding 90%. This rapid and efficient reaction exhibits remarkable versatility and broad substrate tolerance. Taking this reaction as the standard condition, we successfully constructed the efficient synthesis of over 30 related C3-glycan derivatives, demonstrating the robustness and scalability of our developed method. This green synthesis protocol, characterized by mild reaction conditions and a rapid process, represents a significant advancement in achieving efficient C3-site derivatization. Furthermore, we pioneered preliminary investigations on the luminescent signal responses mediated by carbohydrate-lectin recognition interactions using the synthesized C3-modified glycoconjugates, laying groundwork for advanced glycan-based biosensing platforms.

Keywords carbohydrates synthesis; click-inspired glycan-ligation; C3-glycoside derivatization; sugar-lectin recognition signal

* E-mail: lyfuyuqing@126.com; guohui0319@naikai.edu.cn; zqlu2000@163.com

Received March 26, 2025; published April 23, 2025.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. U1304206, 21801112), Natural Science Foundation of Henan Province (Nos. 212300410374, 252300420254), the Key Scientific Research Project of Higher Education of Henan Province (No. 18A150012), and Research and practice of teaching reform of Henan Province (No. GJ[2023]388111).

项目受国家自然科学基金(Nos. U1304206, 21801112)、河南省自然科学基金(Nos. 212300410374, 252300420254)、河南省高等学校重点科研项目计划(No. 18A150012)和河南省研究性教学改革研究与实践项目(No. 高教[2023]388111)资助。

1 引言

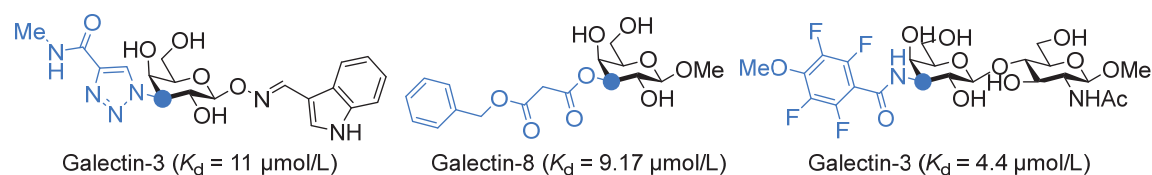
糖分子具有独特的信息识别功能,一些特定的生物酶、植物凝集素蛋白、动物葡萄糖转运蛋白(如 GLUT1、半乳糖凝集素 Galectin1/3/4、内皮细胞白细胞黏附因子 E-Selectin 等)均存在与糖单元产生识别的位点(carbohydrate recognition domain (CRD)).正是这些糖结构与生物分子的特异性识别,构成了糖分子在医药及生命相关领域重要作用的分子基础^[1].就糖结构本身而言,糖分子(如葡萄糖(Glu)、甘露糖(Man)、半乳糖(Gala)等)通过不同位点的选择性衍生化,实现对其分子的空间构象、电荷分布、亲疏水性以及功能导向性的系列调控,这些结构调控构成了糖丰富理化性质与生物学功能的分子基础^[2].由于羟基(-OH)是单糖功能化修饰的核心位点,对不同位点羟基的衍生化修饰,可以实现糖基结构的多样化功能.目前集中于糖单元的 C1、C2、C4 及 C6 位点的衍生化的研究成果已成为糖功能化的重要例证^[3-5].通过糖单元相关位点的衍生化可实现糖的能量存贮与代谢调控^[3]、细胞识别与信号传导^[4]、以及抗病毒与抑制血管增生等生物学功能^[5].

值得注意的是,由于糖单元上羟基的反应活性受空间位阻、电子效应及邻近基团协同作用的显著影响,不同位点羟基的衍生化并非都易于实现.就合成的角度而言,由于受到位置属性、邻基作用等因素影响,糖 C3 位点的衍生化合成及改造是相对较难实现的.然而,就现有的糖 C3 位点衍生化的研究来看,由于该位点独特的位置、空间构型以及电子特性,通过糖 C3 位点衍生化往往带来糖分子独特的生物学功能(图 1A)^[6].比如, López 小组^[7a]证实,阿拉伯糖 C3 位点衍生物具有显著的且区别于其它位点的糖原磷酸化酶抑制作用; Nils-

son^[7b]研究证实, C3 位点衍生化的 LacNAc 具有相对于其母体 50 倍强的 Galectin-3 亲和作用;半乳糖 C3 位点的氨基化、硫代修饰或芳香基取代能显著增强其对 Galectin-3 的选择抑制活性^[8a-8c]、介导免疫调节功能^[8d-8f],以及有望成为药物示踪设计的优化靶点等^[8].董海课题组^[4b]在对比甘露糖不同羟基与刀豆蛋白凝集素 Con A (Concanavalin A)产生识别作用的测试中得出结论,相较于其它位点羟基, C3 位点的羟基仅呈现出较弱的信号响应,这从侧面暗示以该位点为基础的衍生化可能为单糖功能的增强提供重要依据.值得一提的是,借助精准化学修饰以及结合荧光共振能量转移(FRET)等机制作用,基于糖 C3 位点构建的特异性荧光探针,能展示出糖单元在肿瘤微环境检测、酶动态活性追踪及代谢通路解析中的高灵敏度与特异性^[9].因此,突破糖 C3 位点衍生化的合成瓶颈并阐明其特异生物作用的构效关系,已经成为糖化学、糖生物学与糖创新药物研发领域的关注重点.

高效构建糖分子衍生物的关键在于高选择性、高效能的化学偶联策略.传统的肟/腙连接(Oxime/hydrazone ligation)(1986 年)^[10a]、天然化学连接(Native chemical ligation)(1994 年)^[7b]、Staudinger 连接(2000 年)^[10c]及铜催化叠氮-炔环加成(Copper-cat. Azide-alkyne cycloaddition)(点击化学(click), 2002 年)^[10d]等,已在生物大分子修饰中取得广泛应用.然而,上述偶联多数针对蛋白质或多肽等生物缀合物(bioconjugates)体系设计.尽管点击化学可将这些偶联策略部分拓展至糖类修饰,然而,目前仍缺乏针对糖的复杂羟基体系的衍生化普适性策略.而且,基于糖生物应用导向需要,糖的衍生化要求比如:需规避重金属残留、采用温和反应条件、以及转

(A) Exemplification of carbohydrate C3 derivative bioactive galectin inhibitors



(B) This work

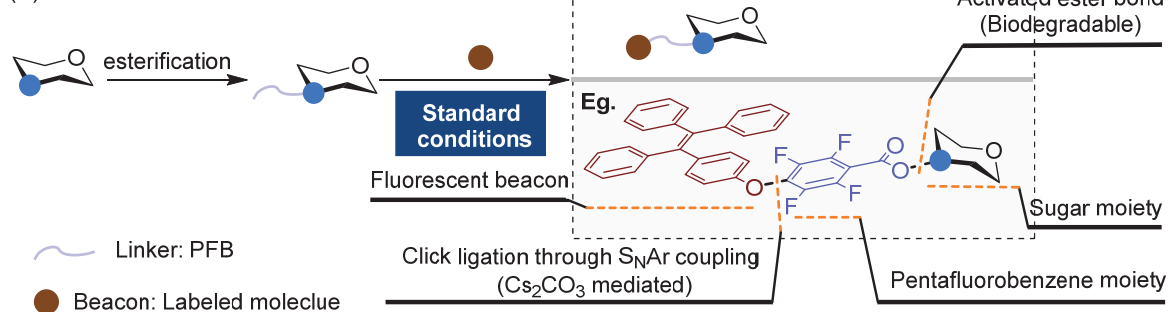


图 1 具有生物活性功能的糖 C3 位衍生物示例(A)及基于糖结构 C3 位点连接模式设计(B)

Figure 1 Some crucial examples of bioactive sugar moiety C3 derivatives (A) and design of ligation patterns based on the C3 position of sugar structure (B)

化快速高效等^[10], 共同构成了基于糖 C3 位点衍生化设计的重要挑战。

氟凭借其独特的高电负性、脂亲合性以及特定同位素高正电子衰变率等特性, 使其在药物、医疗、示踪检测等领域表现出重要的研究价值。作为氟功能分子模块的代表, 氟代芳烃受到研究者的广泛关注^[11]。例如, 在功能分子(如卟啉、蛋白、多肽)中引入氟代芳烃结构, 基于触发的阳离子- π 相互作用(Cation- π Interaction)^[12c]、C—F $\cdots$ C=O 正交偶极相互作用^[8a,12d]、以及 ^{18}F 标记的正电子发射断层显像(PET)示踪作用^[12c]等多种关键机制, 极大改进了修饰后结构在分子识别、医学检测、药物活性等方面的研究应用^[12]。

研究发现, 氟代芳基结构还具有独特的与功能基团偶联的活性。例如, 近年来, 已有研究利用全氟分子中对位氟原子与氨基(-NH₂)、硫醇(-SH)及醇羟基(-OH)等亲核基团反应的活性, 实现相关分子偶联的例子^[13]。尽管酚类结构在功能性天然分子中广泛存在, 基于酚基偶联能够带来更加丰富的分子功能化拓展, 然而, 由于酚羟基对于反应条件特有的敏感性, 以及其较弱的亲核性能, 目前鲜有酚类通过参与氟代芳基基团偶联而实现分子功能模块衍生化的研究报道^[14]。

基于此, 为应对 C3 位点修饰的挑战并实现精准功能化, 本研究拟设计引入三种关键功能单元, 构建一类具有多重响应潜力的 C3 衍生化糖分子骨架。所设计的糖 C3 分子骨架中包括(i)酯键, 以实现可控降解; (ii)全氟芳基, 以增强疏水性; (iii) S_NAr 反应活性, 以确保位点选择性(图 1B)。通过整合酯键的可生物降解性、酚类化合物的功能多样性和商业易得性, 以及糖类分子的生物医学功能导向, 发展一类基于酯键连接的糖 C3 基衍生化普适性反应, 以突破糖 C3 衍生化的合成瓶颈。

首先, 基于研究的可行性考量, 我们以酯键联结的方式将氟芳基分子模块引入特定的烯糖结构单元, 并设想可以利用亲核芳基化取代反应(S_NAr)的方式将功能分子模块引入糖 C3 分子砌块, 来实现糖 C3 基功能化衍生分子构建的目的。基于这一思路, 我们首先设计合成了以酯键联结的糖 C3 分子氟酯键模块, 并探索糖 C3 位点功能的实现路径。考虑到糖分子功能化后续利用的目的, 我们尽量避免剧烈反应条件以及有毒重金属等介入目标分子的构建过程, 力求在温和条件下实现糖 C3 位点高效及快速定向功能化。该研究的实现无疑将为糖化学工具开发与糖生物医学应用提供一种创新性解决方案。

2 结果与讨论

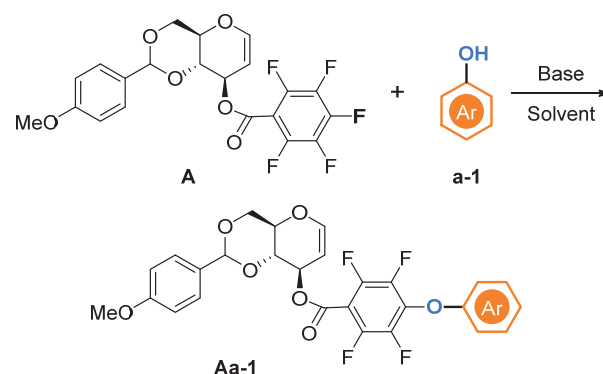
2.1 反应条件优化

如表 1 所示, 研究选择常用的温和的 Cs₂CO₃ 为氟芳基亲核偶联反应的驱动试剂, 结果显示, 当选择二甲基亚砜(DMSO)为溶剂时, 室温条件下, 12 h 内, 可得到目

标分子 **Aa-1** (71.5%) (Entry 2)。令人兴奋的是, 使用混合溶剂条件, 产物 **Aa-1** 的分离产率可达到 95.7% (Entry 6)。基于此, 研究还同时考察了碱在反应中的作用, 结果证实, 其它碱如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、K₂CO₃、NaHCO₃、NaOAc、喹宁等在同等条件下, 无法达到与 Cs₂CO₃ 相匹配的反应效果, 而且如果失去了碱的参与, 氟芳基偶联反应无法发生。更令人惊奇的是, 当我们控制反应时间, 将反应过程缩减至 20 s, 反应目标产物即可达到 90%以上(Entry 13, 92.9%)。很明显, 这一反应结果, 初步显示出本研究所设计的模块化痰糖 C3 功能化衍生的现实可行性。

表 1 条件优化^a

Table 1 Reaction condition optimization^a



Entry ^a	Base	Solvent (V/V)	Time	Aa-1 Yield ^c /%
1	Cs ₂ CO ₃	THF	12 h	33.8
2	Cs ₂ CO ₃	DMSO	12 h	71.5
3	Cs ₂ CO ₃	DMF	12 h	42.6
4	Cs ₂ CO ₃	THF/DMF (5 : 1)	12 h	67.3
5	Cs ₂ CO ₃	THF/NMP (5 : 1)	12 h	55.2
6	Cs ₂ CO ₃	THF/DMSO (5 : 1)	12 h	95.7
7	DBU	THF/DMSO (5 : 1)	12 h	NR
8	K ₂ CO ₃	THF/DMSO (5 : 1)	12 h	3.0
9	NaHCO ₃	THF/DMSO (5 : 1)	12 h	14.0
10	NaOAc	THF/DMSO (5 : 1)	12 h	3.0
11	Quinine	THF/DMSO (5 : 1)	12 h	60.7
12 ^b	—	THF/DMSO (5 : 1)	12 h	NR
13 ^d	Cs ₂ CO ₃	THF/DMSO (5 : 1)	20 s	92.9

^a Pentafluorobenzoylated PMP-glucal **A** (1.0 equiv.), phenol **a-1** (1.1 equiv.), and Cs₂CO₃ (1.0 equiv.) were added to a 15 mL reaction tube. The reaction solvent (0.1 mmol/L) was charged, and the mixture was reacted at room temperature under rapid stirring for 20 s to 12 h. For the purpose of emphasis, in this article, **Ar** was used to represent a benzene ring, and similarly hereinafter.

^b No base was employed in the reaction, NR: no reaction. ^c The target compound was detected with isolated yields. ^d The reaction time was shortened to 20 s under standard conditions. THF: tetrahydrofuran; DMF: *N,N*-dimethylformamide; NMP: *N*-methylpyrrolidone.

2.2 底物拓展

根据 **Aa-1** 的晶体结构, 我们进一步证实了糖 C3 衍生物的明确结构。得到糖 C3 功能化衍生的优化条件后, 为了探究对不同类型酚羟基结构在糖 C3 衍生化反应中的适应性, 研究选取多种含有酚羟基结构的分子作为反应底物, 并分析反应的效果(图 2)。首先, 当引入强吸电

子基团如-NO₂、-F、-Cl、-Br、-I 等基团参与偶联反应时(Aa-2~Aa-8), 依然可以以良好到优异的收率获得目标产物, 吸电子基团所在酚单元中的空间位置对偶联产物的收率不构成明显影响(Aa-2 (89.2%)、Aa-3 (84.2%)、Aa-4 (91.9%)). 同样的, 当参与反应的酚单元中含有弱供电子性能的甲基基团时(Aa-9、Aa-10、Aa-11)反应收率略有下降, 但仍能得到中等收率的目标产物. 我们还考察了不同取代的萘酚结构参与反应的情况, 结果显示, 在优化条件下, 仍然可以得到适中收率的目标化合物. 需要注意的是, 当引入含杂原子的芳基基团时, 目标产物的收率明显下降(例如吡啶 Aa-17 (41.7%)), 而羰基取代的目标产物则下降到了 28.7% (Aa-18), 当强化酚结构单元所有取代基的空间位阻作用(Aa-19、Aa-20、Aa-21), 对应反应依然可以得到理想的结果. 为了考察其它功能单元参与反应的情况, 我们选取的四苯乙烯(Tetraphenyl ethylene (TPE)), 该结构单元是具有特异聚集诱导发光(AIE)属性的结构模块, 其参与反应, 可高产率获得目标产物(Aa-22, 90.0%). 对上述反应不同程度缩短反应时间, 亦可以得到理想的反应收率, 但由于

不同酚类底物参与反应的结果有差异, 综合而言, 12 h 仍确定为最佳的反应时间. 值得一提的是, 长链的脂肪醇在标准反应条件下亦可以参与反应, 如由正辛醇得到的目标化合物(Ab, 75.1%). 上述反应结果, 初步证实了本方法在将不同羟基结构引入 C3 糖分子位点底物的适用性.

2.3 通用糖单元 C3 功能衍生构建及识别应用探索

基于糖单元识别作用下的信号响应是糖分子识别作用研究的重要通道. 基于此, 我们设想能够就模块化糖 C3 位点衍生构建方法进一步开展糖分子识别及识别应用探索. 因此, 一方面, 既要设计具有信号呈现功能的通用糖 C3 位点分子模块, 另一方面还要利用通用的糖分子模块合成进一步对研究的反应再验证. 考虑到, 当分子间产生相互作用时, 通常伴随着分子的分散状态等方面的变化, 将具有光学信号呈递效果的分子引入糖 C3 模块, 能够为基于糖 C3 衍生分子识别作用下的信号输出解析提供重要的研究通路.

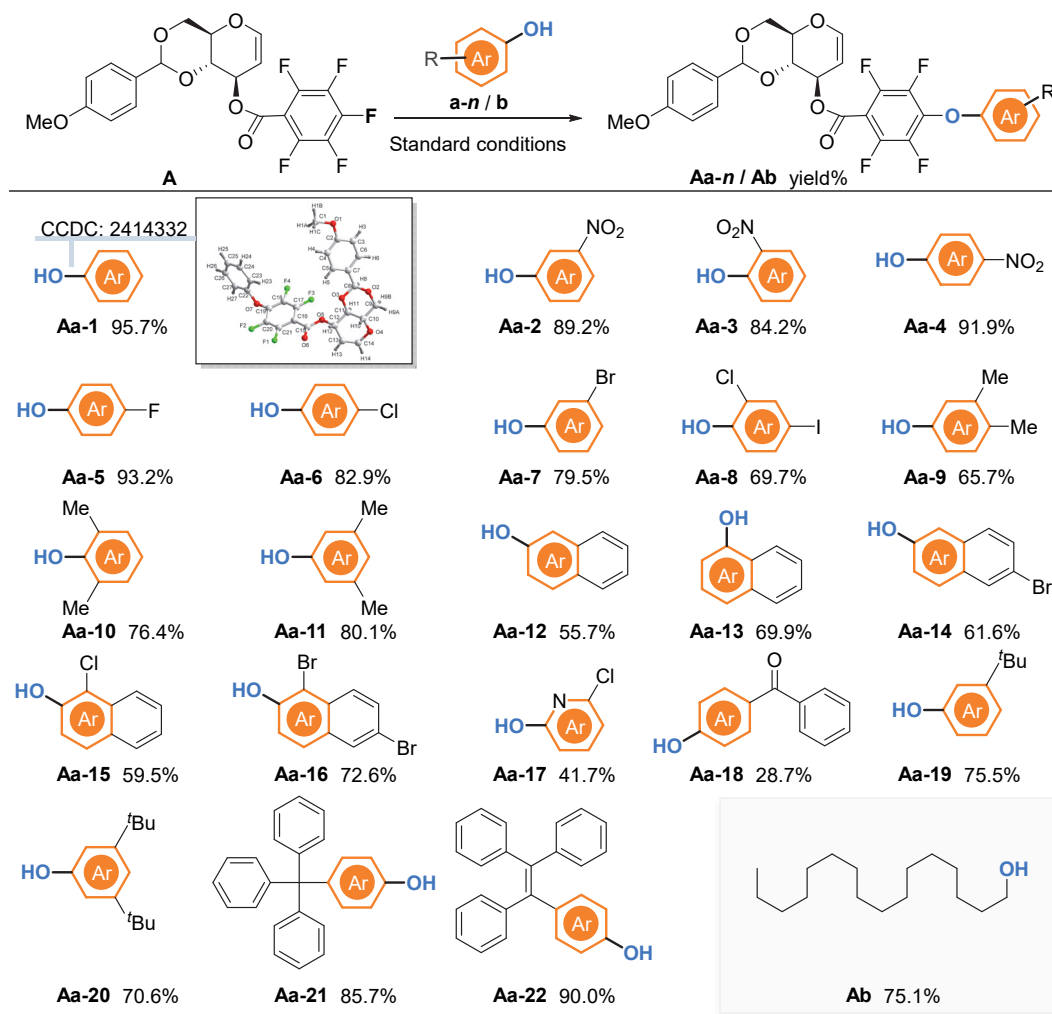


图2 基于点击构建糖连接策略下酚类底物用于 C3-OH 衍生化的适用性研究

Figure 2 Scope of phenol for C3-glycan derivatization following the click-inspired glycan ligation

我们选择具有聚集诱导发光(AIE)活性, 以及分散荧光活性等两类有光学信号输出功能的分子结构, 通过将对发荧光体引入糖 C3 位点, 实现糖 C3 位点的功能衍

生化. 如图 3 所示, 研究选 Glu、Man、Gala 三类基本糖单元为原料, 依据各类糖分子的结构特征, 分别规划出对应的糖 C3 位点的功能衍生化的合成线路. 如图 3 所

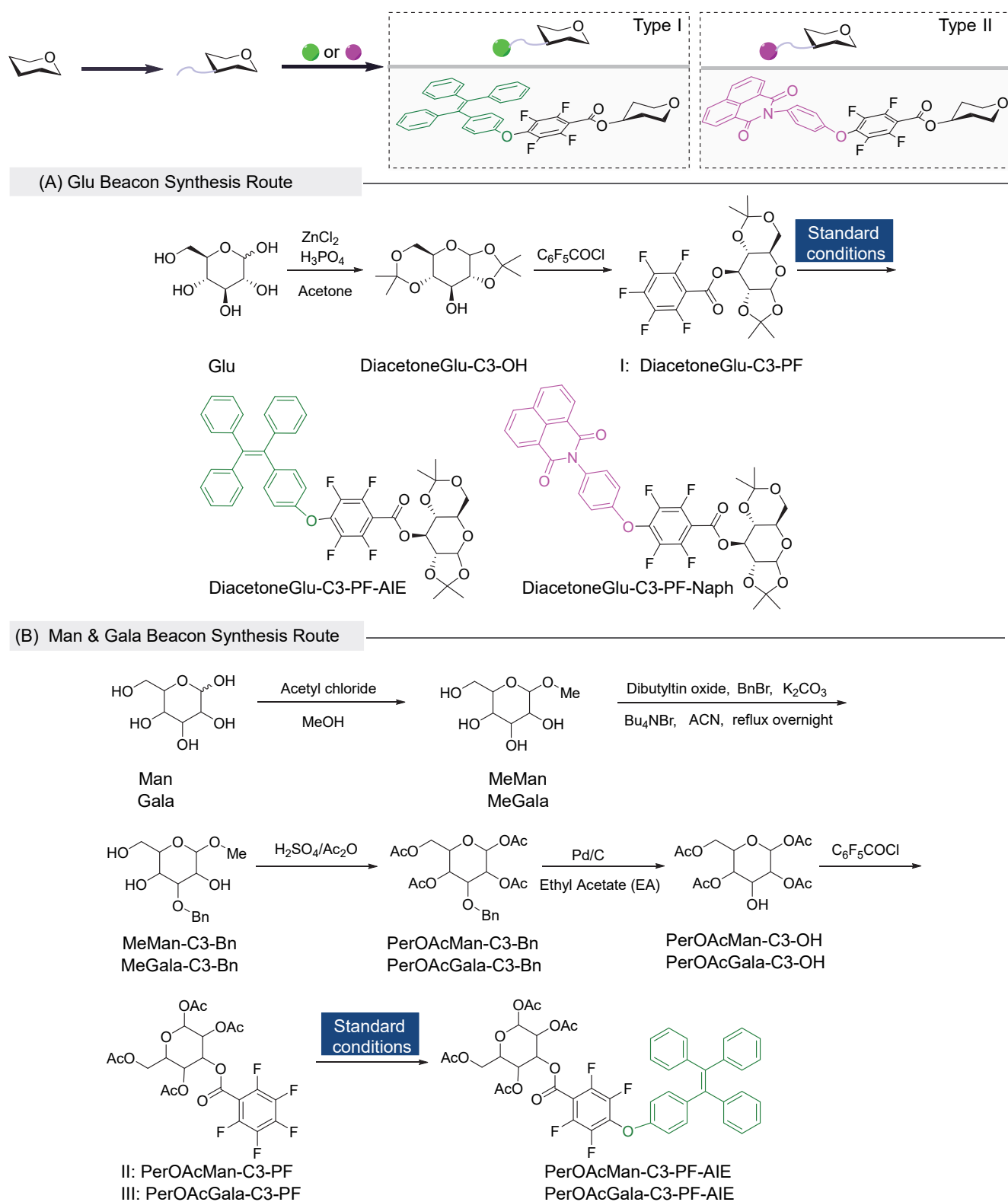


图 3 通用糖分子 C3 位点衍生化及合成路线: (A) Glu C3 beacon 合成路线设计; (B) Man & Gala C3 beacon 合成路线设计

Figure 3 Derivatization and synthetic routes of general sugar molecules at the C3 position: (A) Synthetic route design of Glu C3 beacon; (B) Synthetic route design of Man & Gala C3 beacons

示, 通过图 3A 路线, 我们合成得到葡萄糖 C3 位点的氟酯模块 I: DiacetoneGlu-C3-PF, 并通过标准条件, 顺利实现了两种葡萄糖 C3 位点光功能化衍生分子 DiacetoneGlu-C3-PF-AIE (**Ba-23** ~ **Ba-26**) 和 DiacetoneGlu-C3-PF-Naph (**Ba-27**) 的合成. 同样的, 通过图 3B 路线, 合成得到甘露糖 C3 位点的氟酯模块 II: PerOAcMan-C3-PF, 以及半乳糖 C3 位点的氟酯模块 III: PerOAcGala-C3-PF, 并通过标准条件, 顺利合成得到对应糖 C3 位点的光功能化产物: PerOAcMan-C3-PF-AIE (**Ca-24**) 和 PerOAcGala-C3-PF-AIE (**Da-24**). 同时, 考虑到在分子作用研究中, 糖与识别分子间选择性作用的表现, 往往与作用分子间识别作用力的强弱密切相关, 而增强识别主体间的作用可以强化分子识别信号的输出效果. 由于多重价键作用是强化糖识别作用时的重要因素, 在糖分子衍生模块中同步引入更多识别单元对于其识别作用的研究将有促进. 基于此, 研究以葡萄糖分子

为例, 设计并合成了具有多个糖结构 C3 位点衍生化 AIE 发光识别分子 **di-Ba-26** (80.9%) 和 **di-Ba-27** (82.6%)(如图 4 所示).

糖与凝集素间的识别作用是糖识别作用研究的重要领域, 尽管前期已有基于不同结构改造的糖分子与凝集素作用的研究报道, 然而, 应该注意到, 这些研究多数是基于 C1 位点修饰下的糖单元结构与相应凝集素的识别作用研究. 根据我们的了解, 到目前为止, 尚无基于 C3 位点修饰下的糖与凝集素识别作用研究的报道. 为了深入探索糖单元的羟基状态与凝集素之间的识别作用之间的关系, 进行以 C3 位点修饰下的通用糖与凝集素的识别作用研究是必要的.

通过去保护葡萄糖前体化合物(产率分别为 74.1% 和 42.6%, 结构详见图 4), 成功合成了一系列糖 C3 功能化缀合物(如 **S-Ba-24**、**S-di-Ba-26**). 为验证其识别能力, 选择具有明确甘露糖/葡萄糖特异性的 Con A 作为模型

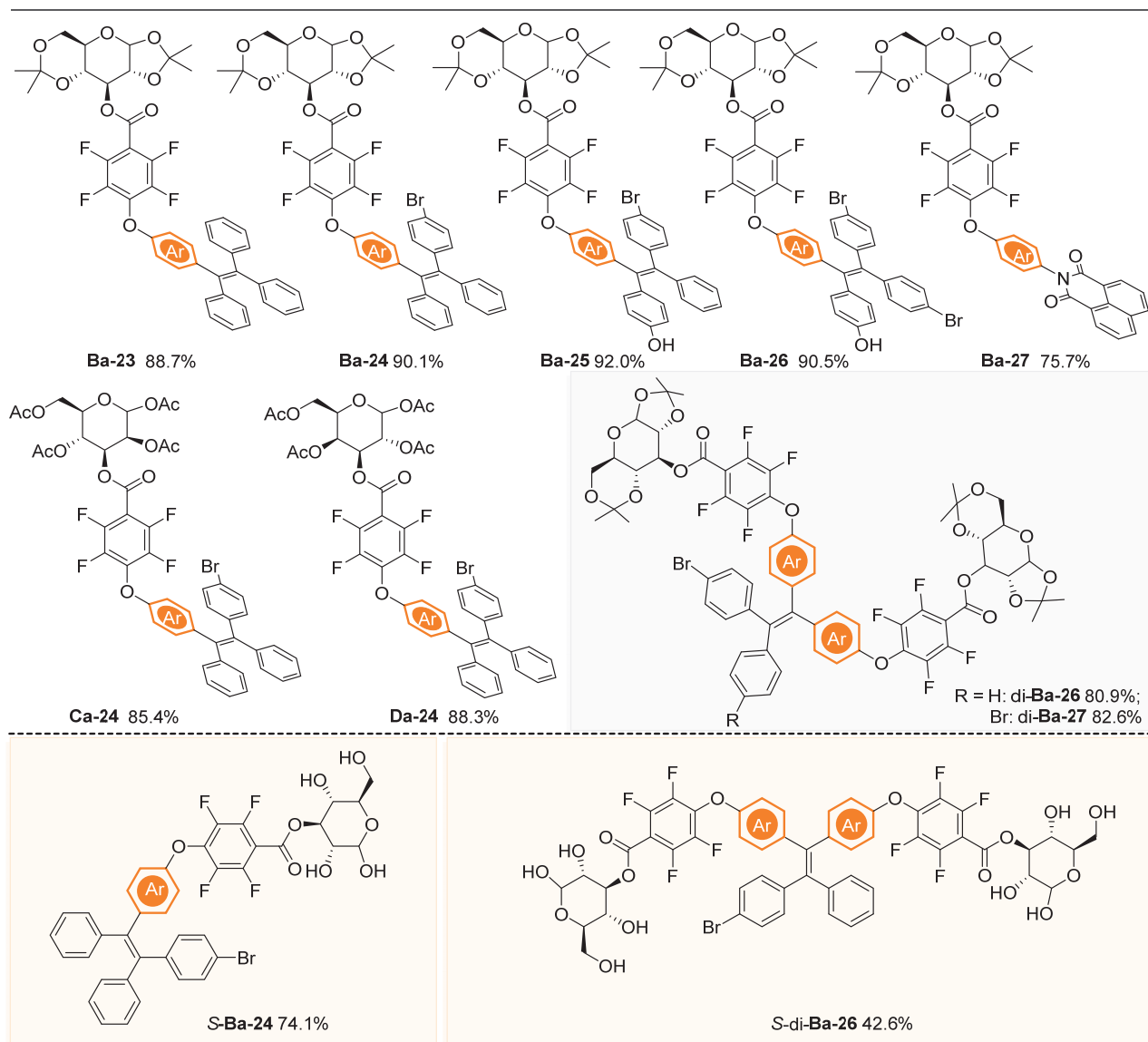


图 4 合成的具有发光基团的通用糖分子 C3 位点衍生物

Figure 4 Synthesis of general sugar molecules derivatives at the C3 position bearing luminescent groups

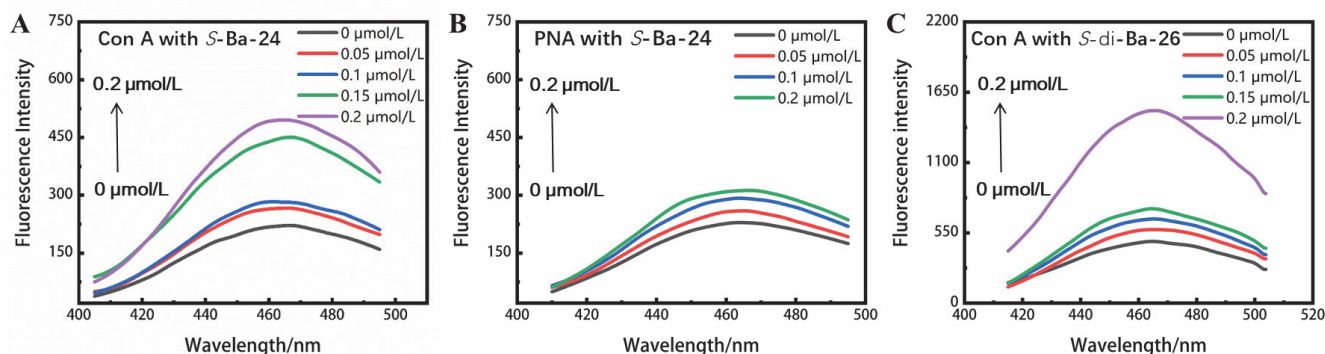


图5 葡萄糖 C3 聚集诱导发光分子在 PBS 缓冲液(10 mmol/L, 1 mg/mL CaCl_2 , 1 mg/mL $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$, pH 7.04)中与蛋白的响应特性。(A) $\lambda_{\text{ex}}=257$ nm, $\lambda_{\text{em}}=467$ nm 条件下, *S*-Ba-24 (2.5 $\mu\text{mol/L}$, PBS)与不同浓度 Con A 蛋白(0~0.2 $\mu\text{mol/L}$)作用下荧光强度变化趋势(2.2 倍增强); (B)相同条件下, *S*-Ba-24 (2.5 $\mu\text{mol/L}$, PBS)与不同浓度 PNA 蛋白(0~0.2 $\mu\text{mol/L}$)作用下荧光强度变化趋势(1.4 倍增强); (C) *S*-di-Ba-26 (2.5 $\mu\text{mol/L}$, PBS)与不同浓度 Con A 蛋白(0~0.2 $\mu\text{mol/L}$)作用下荧光强度变化趋势(3.1 倍增强)

Figure 5 Response of glucose C3 aggregation-induced emission (AIE) molecules with proteins in PBS buffer (10 mmol/L, containing 1 mg/mL CaCl_2 , 1 mg/mL $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$, pH 7.04). (A) Fluorescence intensity changes (2.2-fold enhancement) of *S*-Ba-24 (2.5 $\mu\text{mol/L}$, PBS) upon interaction with different concentrations (0~0.2 $\mu\text{mol/L}$) of Con A ($\lambda_{\text{ex}}=257$ nm, $\lambda_{\text{em}}=467$ nm); (B) Fluorescence intensity changes (1.4-fold enhancement) of *S*-Ba-24 (2.5 $\mu\text{mol/L}$, PBS) upon interaction with different concentrations (0~0.2 $\mu\text{mol/L}$) of PNA; (C) Fluorescence intensity changes (3.1-fold enhancement) of *S*-di-Ba-26 (2.5 $\mu\text{mol/L}$, PBS) upon interaction with different concentrations (0~0.2 $\mu\text{mol/L}$) of Con A

系统。通过对比单价(*S*-Ba-24)与多价(*S*-di-Ba-26)氟苯酯修饰糖 C3 分子的结合特性, 本研究初步分析了 C3 修饰对凝集素亲合力的影响, 以及通过 AIE 荧光各向异性分析结合价态-亲合力关系。这一针对 C3 驱动凝集素识别的开创性探索, 将可能为重新解析糖基分子识别作用中的空间策略提供依据。

如图 5 所示, 将一定浓度的 ConA 滴加入固定浓度(2.5 $\mu\text{mol/L}$)的 *S*-Ba-24 的磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)进行识别响应测试, 结果可见, 随凝集素浓度的增加, 体系的荧光开始增强。然而, 对比两类凝集素的结果可以明显看出, 当分子与 ConA 作用时, 体系的荧光显著增强, 不同浓度 Con A 蛋白(0~0.2 $\mu\text{mol/L}$)加入 *S*-Ba-24 (2.5 $\mu\text{mol/L}$, PBS)后荧光强度增强 2.2 倍(图 5A)。为了对比, 我们还选择了另一种蛋白 PNA (Peanut agglutinin)与 *S*-Ba-24 进行作用研究, 结果证实, 尽管 PNA 也能表现出荧光响应信号, 但相比而言要弱的多, 不同浓度 PNA 蛋白(0~0.2 $\mu\text{mol/L}$)加入 *S*-Ba-24 后, 荧光强度仅微弱变化 1.4 倍(图 5B)。而当以 *S*-di-Ba-26 (2.5 $\mu\text{mol/L}$)为检测分子时, 由于受多重价键效应的影响, 当加入 Con A 0.2 $\mu\text{mol/L}$ 时, 与起始状态的荧光相比, 其荧光强度增强至样品背景强度的 3.1 倍, 增强效果显著(图 5C)。这在一定程度上能够说明, 通过增加糖 C3 衍生分子主体结构中糖单元的个数, 有助于实现糖与凝集素识别强度的调节, 这符合糖-凝集素识别作用下的多重价键效应基本规律。

3 结论

本研究基于酯键联接以及 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 偶联两个反应模块设计, 同时将具有生物降解的酯键、独特医学应用的芳基氟单元、以及多样化功能分子模块同时引入糖分子单

元, 开发了一种高效的模块化构建糖 C3 衍生化的方法。整体上讲, 该方法反应条件温和, 过程无重金属参与, 这将使得所得糖分子衍生结构在后续生物、药物等相关方面应用中避免受到重金属污染。值得强调的是, 方法的关键 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 步骤可在优化的反应条件下, 得以瞬时完成反应(20 s)。这相当于, 反应能够以类似于 click-like 的方式快速构建糖 C3 位点的功能化衍生物。并且, 我们基于此方法构建了系列糖 C3 衍生光学活性分子, 并以代表性糖 C3 衍生 AIE 荧光分子为主体, 首次探究了其在与凝集素识别作用下的光学信号响应, 并证明了 C3 位点的糖分子与凝集素作用的基本特征。

总之, 我们研究了一种基于糖 C3 分子模块化和功能化的构建方法, 该方法可为基于糖 C3 分子的生成及其分子识别系统化探索提供关键的实现方法及研究路径。基于本方法下后续的更丰富的糖 C3 位点相关衍生物的合成, 及相关糖 C3 位点的进一步生物作用的研究还在进行中。

References

- [1] For selected examples, see: (a) Chen, X.; Hui, L.; Foster, D. A.; Drain, C. M. *Biochemistry* **2004**, *43*, 10918. (b) Van Hattum, H.; Branderhorst, H. M.; Moret, E. E.; Nilsson, U. J.; Leffler, H.; Pieters, R. J. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1350. (c) Ernst, B.; Kolb, H. C.; Schwardt, O. In *The Organic Chemistry of Sugars*, Eds.: Levy, D. E.; Fügedi, P., CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, **2006**, p. 828.
- [2] For selected examples, see: (a) Crich, D.; Xu, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5183. (b) Yasomance, J. P.; Demchenko, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20097. (c) Dimakos, V.; Taylor, M. S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 11457; (d) Koviach-CôtéAlyssa, J.; Pirinelli, L. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 798. (e) Holmström, T.; Pedersen, C. M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13242. (f) Filice, M.; Guisan, J. M.; Terreni, M.; Palomo, J. M. *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 1783. (g) Figueredo, A. S.; Zamonier, L. O. B.; Rejzek, M.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4405.
- [3] (a) Lovegrove, A.; Edwards, C. H.; De Noni, I.; Patel, H.; Grassby, S. N. E.; Zielke, T.; Ulmius, C.; Nilsson, M.; Butterworth, L. *J. Crit.*

- Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 237. (b) Zamoner, L. O. B.; Aragão-Leoneti, V.; Mantoani, S. P.; Rugen, M. D.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Carbohydr. Res.* **2016**, *429*, 29.
- [4] (a) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737. (b) Wu, B.; Ge, J.; Ren, B.; Pei, Z.; Dong, H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4023. (c) Magata, Y.; Saji, H.; Arano, Y.; Horiuchi, K.; Torizuka, K.; Yokoyama, A. *Nucl. Med. Biol.* **1987**, *14*, 7. (d) Sols, A.; Crane, R. K. *J. Biol. Chem.* **1954**, *210*, 581. (e) Wang, S.; Chen, Y.; Xia, C.; Yang, C.; Chen, J.; Hai, L.; Wu, Y.; Yang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *73*, 117008. (f) Nerella, S.; Kankala, S.; Gavaji, B. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *35*, 9.
- [5] (a) Gow, N. A. R.; Latge, J. P.; Munro, C. A. *Microbiol. Spectr.* **2017**, *5*, 1. (b) Mootoo, D.; Wilson, P.; Jammalamadaka, V. *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 841. (c) Wood, R. J.; Hulett, M. D. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 4165. (d) Ionescu, C.; Sippelli, S.; Toupet, L.; Barragan-Montero, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *26*, 636. (e) Shen, R.; Cao, X.; Yu, B. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 278 (in Chinese). (沈仁增, 曹鑫, 俞飏, 化学学报, **2018**, *76*, 278.) (f) Wang, Z.; Hao, L.; Zhang, X.; Sheng, R. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2379 (in Chinese). (王昭, 郝凌云, 张小娟, 盛瑞隆, 有机化学, **2019**, *39*, 2379.)
- [6] (a) Stoffyn, A.; Stoffyn, P. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4001. (b) Agoston, K.; Kröger, L.; Dékány, G.; Thiem, J. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 813. (c) Osuga, D. T.; Feather, M. S.; Shah, M. J.; Feeney, R. E. *J. Protein Chem.* **1989**, *8*, 519. (d) Kováč, P.; Glaudemans, C. P. J.; Taylor, R. B. *Carbohydr. Res.* **1985**, *142*, 158. (e) Dubey, R.; Reynolds, D.; Abbas, S. A.; Matta, K. L. *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 155. (f) Patel, B.; Kishor, C.; Houston, T. A.; Shatz-Azoulay, H.; Zick, Y.; Vinik, Y.; Blanchard, H. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 11573. (g) Hassan, M.; van Klaveren, S.; Håkansson, M.; Diehl, C.; Kováčič, R.; Baussière, F.; Sundin, A. P.; Dernovšek, J.; Walse, B.; Zetterberg, F.; Leffler, H.; Anderluh, M.; Tomašič, T.; Jakopin, Ž.; Nilsson, U. *J. Eur. Med. Chem.* **2021**, *223*, 113664.
- [7] (a) Merino-Montiel, P.; López, Ó.; Álvarez, E.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4888. (b) Sörme, P.; Arnoux, P.; Kahl-Knutsson, B.; Leffler, H.; Rini, J. M.; Nilsson, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1737.
- [8] (a) Peterson, K.; Kumar, R.; Stenström, O.; Verma, P.; Verma, P. R.; Håkansson, M.; Kahl-Knutsson, B.; Zetterberg, F.; Leffler, H.; Akke, M.; Logan, D. T.; Nilsson, U. *J. J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1164. (b) Marchiori, M. F.; Souto, D. E. P.; Bortot, L. O.; Pereira, J. F.; Kubota, L. T.; Cummings, R. D.; Dias-Baruffi, M.; Carvalho, I.; Campo, V. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3414. (c) Mackeviča, J.; Ostrovskis, P.; Leffler, H.; Nilsson, U. J.; Rudovica, V.; Viksna, A.; Belyakov, S.; Turks, M. *ARKIVOC* **2014**, 90. (d) Titz, A.; Patton, J.; Smiesko, M.; Radic, Z.; Schwardt, O.; Magnani, J. L.; Ernst, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 19. (e) Halmos, T.; Santarromana, M.; Antonakis, K.; Scherman, D. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 477. (f) Lei, Z.; Wang, J.; Mao, G.; Wen, Y.; Tian, Y.; Wu, H.; Li, Y.; Xu, H. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 6065. (g) Zhou, J.; Lv, S.; Zhang, D.; Xia, F.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2599. (h) Patrícia, M. R. P.; Waqar, R.; Dinesh, K. B. N. V. S.; Naxhije, B.; Rosa, F.; João, P. C. T.; Charles, M. D. *Bioconjugate Chem.* **2018**, *29*, 306.
- [9] the selective reference of sugar probe topic: (a) Wang, Y.; Nie, J.; Fang, W.; Yang, L.; Hu, Q.; Wang, Z.; Sun, J. Z.; Tang, B. Z. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 4534. (b) Agrahari, A. K.; Bose, P.; Jaiswal, M. K.; Rajkhowa, S.; Singh, A. S.; Hotha, S.; Mishra, N.; Tiwar, V. K. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 7638. (c) He, X.-P.; Zang, Y.; James, T. D.; Li, J.; Chen, G.-R.; Xie, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 82. (d) Gomez, A. M.; Lopez, J. C. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 3112.
- [10] (a) Rideout, D. *Science* **1986**, *233*, 561. (b) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. B. H. *Science* **1994**, *266*, 776. (c) Saxon, E.; Bertozzi, C. R. *Science* **2000**, *287*, 2007. (d) Rostovtsev, V. B.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (e) Ladmiral, V.; Mantovani, G.; Clarkson, G. J.; Calet, S.; Irwin, J. L.; Haddleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4823.
- [11] (a) Kiel, M.; Engesser, K.-H. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, *99*, 7433. (b) Lewandowski, G.; Meissner, E.; Milchert, E. *J. Hazard. Mater.* **2006**, *136*, 385.
- [12] For fluorinated compounds in pharmaceuticals, see the following: (a) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (c) Mahadevi, A. S.; Sastry, G. N. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2100. (d) Zürcher, M.; Diederich, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4345. (e) Bratteby, K.; Torkelsson, E.; L'Estrade, E. T.; Peterson, K.; Shalgunov, V.; Xiong, M.; Leffler, H.; Zetterberg, F. R.; Olsson, T. G.; Gillings, N.; Nilsson, U. J.; Herth, M. M.; Erlandsson, M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 747. (f) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Acena, J. L.; Pozo, C. D.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (g) Brittain, W. D. G.; Coxon, C. R. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, 10.
- [13] (a) Samaroo, D.; Soll, C. E.; Todaro, L. J.; Drain, C. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4985. (b) Hirohara, S.; Nishida, M.; Sharyo, K.; Obata, M.; Ando, T.; Tanihara, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1526. (c) Kvicala, J.; Benes, M.; Paleta, O.; Král, V. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1327. (d) Golf, H. R. A.; Reissig, H.-U.; Wiehe, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *7*, 1548. (e) Golf, H. R. A.; Reissig, H.-U.; Wiehe, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 982. (f) Nair, R. R.; Seo, E. W.; Hong, S.; Jung, K. O.; Kim, D. *ACS Appl. Bio Mater.* **2023**, *6*, 4081.
- [14] (a) Sandford, G.; Slater, R.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Vong, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7208. (b) Brittain, W. D. G.; Cobb, S. L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2110.

(Cheng, B.)