



HAL
open science

Structure design and synthesis of Novel Aryl C-Glycosides as PTP-1B or GP inhibitors and their bioactivities

Li Lin

► **To cite this version:**

Li Lin. Structure design and synthesis of Novel Aryl C-Glycosides as PTP-1B or GP inhibitors and their bioactivities. Biochemistry [q-bio.BM]. École normale supérieure de Cachan - ENS Cachan, 2007. Chinese. NNT: . tel-00258958

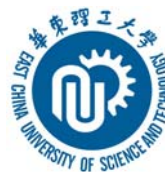
HAL Id: tel-00258958

<https://theses.hal.science/tel-00258958>

Submitted on 26 Feb 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° ENSC-2007/

**THESE DE DOCTORAT
DE L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE CACHAN
ET DE L'EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

Présentée par

Mademoiselle Li LIN

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE CACHAN
ET DE L'EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

Domaine : **CHIMIE**

Sujet de la these :

**Structure Design and Synthesis of Novel Aryl C-Glycosides
as PTP-1B or GP Inhibitors and Their Bioactivities**

Thèse présentée et soutenue à Shanghai le 3 novembre 2007 devant le jury compose de :

Jia LI	Professeur des Universités-CAS, Shanghai	Président
Gérard Lhommet	Professeur des Universités-Paris VI	Examinateur
Jie TANG	Professeur des Universités-ECNU, Shanghai	Rapporteur
Max Malacria	Professeur des Universités-Paris VI	Examinateur
Xiaoxin SHI	Professeur des Universités-ECUST, Shanghai	Rapporteur
Guo-Rong CHEN	Professeur des Universités-ECUST, Shanghai	Directrice de thèse
Joanne XIE	Professeur des Universités-ENS Cachan	Directrice de thèse

Photophysique et Photochimie Supra- et Macromoléculaires (PPSM/UMR8531/ENS CACHAN)

61, avenue du Président Wilson, 94235 CACHAN CEDEX (France)

Institute of Fine Chemicals (East China University of Science and Technology)

130 Meiling Road, Shanghai 200237, P. R. China

Structure Design and Synthesis of Novel Aryl C-Glycosides as PTP-1B or GP Inhibitors and Their Bioactivities

Abstract

Considerable effort has been devoted to the synthesis and the structure modification of aryl C-glycosides owing to their wide natural existence, their biological interest and their high stability towards acid- and enzyme-catalyzed hydrolysis. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B) and glycogen phosphorylase (GP) are new therapeutic targets of type 2 diabetes and obesity. According to our previous work and aiming to find high selective and highly active aryl C-glycosides as PTP-1B or GP inhibitors, several series of novel naphthaquinone- and selective 6-*O*-benzoylated benzoquinone-/naphthaquinone-C-glycosides were designed and synthesized in this work. The mechanism and the influence factors of the aryl C-glycosylation were also investigated. Furthermore, recent studies on the crystal structure of PTP-1B show that PTP-1B has two binding sites: a catalysis active site and a secondary non-catalytic site adjacent to the active site which has potential target or regulation function. Consequently, bidentate C-glycosides and quinone derivatives of glycuronic acids, which were aimed at two binding sites of the target enzyme, were synthesized as well.

First, 1,4-dimethoxynaphthalene C-glycosides, 1,4-naphthaquinone C-glycosides and 6-*O*-benzoyl benzoquinone/naphthaquinone C-glycosyl derivatives were synthesized. Benzoquinone and naphthaquinone C-glycosides are potential enzyme inhibitors with bioactivities, such as antitumor and anti-diabetes etc. These compounds were obtained by electrophilic aromatic substitution by sugar derivatives followed by oxidation of aromatic moieties. Besides β -D-glycopyranoses penta-acetate, per-acetylated methyl α -D-glycopyranosides was also used as glycosyl donors to prepare the aryl β -D-C-glycosides with AgOTf/SnCl₄ as promoters. A better stereoselectivity has been found: only β -anomer was obtained with methyl glycopyranosides. The mechanism and the influence factors of AgOTf/SnCl₄ system promoted aryl C-glycosylation were investigated. And we find that the amount and the addition rate of SnCl₄ play a key role in the process. After selective protection and deprotection reactions at 6-position, 6-*O*-benzoylated benzoquinone and naphthaquinone C-glycosides have also been synthesized.

The results of *in vitro* bioactivity tests of eight new synthesized compounds showed that the 6-*O*-benzoyl-C-galactosyl naphthaquinone **36** exhibits moderate inhibition of PTP-1B, and the per-acetylated C-glucosyl and C-galactosyl naphthaquinones **6** and **13** possess good inhibition against A375 cell line (human melanoma cell). Moreover, the therapeutic index (TI, ratio of IC₅₀ versus EC₅₀) value indicated that compounds **6**, **36** and **49**

(6-*O*-benzoyl-*C*-glucosyl naphthaquinone) could inhibit A375 cell line with same inhibition activities, while compound **13** was found to be more effective. The primary SAR (structure and activity relationship) analysis indicated that the presence of an additional aromatic ring and the benzoyl group at 6-position could be of benefit to enhance antitumor activity.

Second, in order to improve the interaction with the active site of the enzyme, a carboxyl function on the 6-position of the sugar moiety has been introduced into the quinone derivatives and glycuronic acids and the carboxyl amides were designed and synthesized. Using selective protection and deprotection strategy, 6-hydroxyl, 6-carboxyl, 6-azido and 6-amino aryl glycoside intermediates were obtained. We found that the amount of silylation reagent was very important for the regioselectivity of silylation reaction. Utilizing Jones reagent, 6'-*O*-TBS-*C*-glycosyl 1,4-dimethoxybenzene/1,4-dimethoxynaphthalenes were directly oxidized to 6'-carboxyl-*C*-glycosyl benzoquinone/naphthaquinones. The carboxyl amides derivatives were obtained by reaction of 6-azido aryl *C*-glycosides with phthalic anhydride under the present of Me₃P. Preliminary *in vitro* GP inhibition test indicated that the glucuronic derivative **185** exhibits good activity against GP, which IC₅₀ value is 4.53 μM.

Third, based on the structure of PTP1B and thereby aimed at both binding sites, series of bidentate quinone *C*-glycosyl derivatives were designed and synthesized. Different spacers as diterminal alkynes, dicarboxylic acids and dual substituted nitrophenyl sulfonamides were first investigated. Yield of the dicarboxylic acid **75** has been increased greatly by prolonging reaction time and using different treatment method after reaction. Though copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides ("click chemistry"), 1,2,3-triazole linked bidentate *C*-glycosides were synthesized with excellent yield for the first time, and 4 target compounds have never been reported before. Using benzyl protecting groups, 6-azido aryl glycoside was directly reacted with dicarboxylic acids in the presence of Me₃P, 6-*N*-glycosyl diamide **165** was prepared in one step. *In vitro* bioactivity test showed that the triazole-linked bidentate *C*-glucoside **125** has moderate GP inhibition.

Finally, an azophenolic *C*-glycoside derivative **205** was synthesized by reaction of benzylated naphthaquinone *C*-glycoside **204** with 2,4-dinitrophenylhydrazine. As a novel photochromic compound, this compound may present interesting photochemical properties.

In conclusion, there are totally 178 compounds were synthesized in this work, 117 compounds have never been reported before. The primary SAR information was observed from the results of *in vitro* bioactivities test, which could provided the foundation for further structure modification. The other bioactivities tests were still in process.

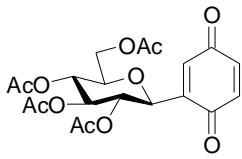
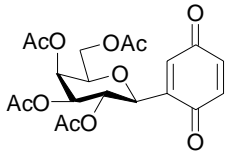
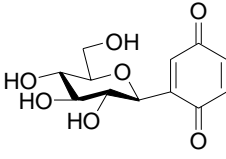
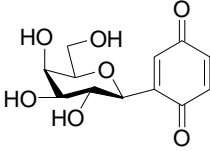
Keywords: aryl *C*-glycosides; bidentate *C*-glycosides; quinone derivatives of glycuronic acid; PTP-1B inhibitor; GP inhibitor

Introduction

The chemistry and biology of carbohydrates has been a Cinderella field: an area that involves much work but, alas, does not get to show off at the ball with her cousins, the genomes and proteins. Carbohydrates have long been underappreciated by the scientific community, and many scientists approach the complex structures and elaborate nomenclature of carbohydrates with trepidation. Nonetheless, within the great development of a plethora of new synthetic and analytic methods, it has been found that like amino acids and nucleic acids, sugars are abundant in nature: many natural products contain oligosaccharides that are vital for their biological activity, and carbohydrates have key roles in a broad range of biological processes, including signal transduction and immune responses. The special issues, named “*Carbohydrates and Glycobiology*” and “*Glycochemistry & Glycobiology*”, were published by *Science*¹ and *Nature*² in 2001 and 2007 respectively, and this indicated undoubtedly that “glycochemistry and glycobiology” have already been a very important domain in 21 century. The number of chemists, biochemists and biologists in this field is steadily increasing, and this interest underscores the fact that there are so many discoveries to be made. To quote A. Varki, it is “a fertile area for the new generation of young scientists”.²

As the unique class of carbohydrates, aryl *C*-glycosides are stable analogs of the corresponding *O*-glycosides, *N*-glycosides and *S*-glycosides owing to uncleavability of the glycosidic C-C bond under the present of acids and enzymes.^{3,4} Because of their favorable pharmacological profiles such as the treatment of stroke, cancer, cardiovascular and diabetic diseases, aryl *C*-glycosides have gained increasing popularity as drug candidates.^{5,6} In our previous work, we found 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-1,4-benzoquinone exhibited activity against protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), and its IC₅₀ value is 4.85 μ M (Table 1). This result encouraged us to develop novel monosaccharide small molecule inhibitors of PTP-1B as potential drug for treatment of type 2 diabetes and obesity. With further understanding of their etiology as well as the need for more adequate treatments, PTP-1B and GP became the new possible therapeutic targets for type 2 diabetes and obesity, and their inhibitors have attracted significant attention both in academia and industry. Based on the structure of PTP-1B and GP, series of derivatives of aryl *C*-glycosides, bidentate *C*-glycosides and quinone derivatives of glycuronic acids were designed and synthesized in this work, which aimed at not only the catalytic site but also other binding sites of enzymes. We hope to find more selective and more active inhibitors via molecular design, chemical synthesis, bioactivity screening and structure modification.

Table 1 Some PTP-1B Inhibitors Obtained in the Previous Work

Inhibitors	Inhibition (%)		IC ₅₀ Value (μM)
	500μM	50μM	
	95.3	89.4	4.85
	85.6	35.8	-
	97.0	90.3	25.6±0.19
	92.9	87.7	24.3±0.98

PTP1B, GP and Type 2 diabetes

Up to the end of 2006, there are already more than 246 million people suffered from diabetes and obesity all over the world. Furthermore, the total patients of diabetes would exceed 380 million if there is not any measure to be taken in future 20 years. And 75% of the obesity patients have the dangerous of suffering from diabetes. Only in 2005, there are about 2.9 million people died from diabetes throughout the world. Diabetes, one of human severe diseases, consists of one fifth reasons of death. Therefore, development of the treatment and high effective drugs for diabetes became more and more urgent.^{7,8}

Non-insulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes), which accounts for 95% of all diabetes cases, is characterized by a deficient insulin cascade and is therefore also termed insulin resistance (IR).⁹ Recent studies demonstrate that the Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) has close relationship with diabetes and obesity, and plays a key role in the negative regulation of insulin and leptin signaling transduction pathway. Leptin is a peptide hormone that is produced by fat cells and plays a role in body weight regulation by acting on the hypothalamus to suppress appetite and burn fat stored in adipose tissue. PTP1B works as an insulin antagonist through the excess dephosphorylation and inactivation of the insulin receptor for insulin resistance. Furthermore, the over expression of PTP-1B makes the leptin receptor not responsive to leptin signaling and results in obesity (leptin resistance, LR).

Therefore, PTP1B has attracted considerable attention as a possible therapeutic target for type 2 diabetes and obesity.^{10, 11}

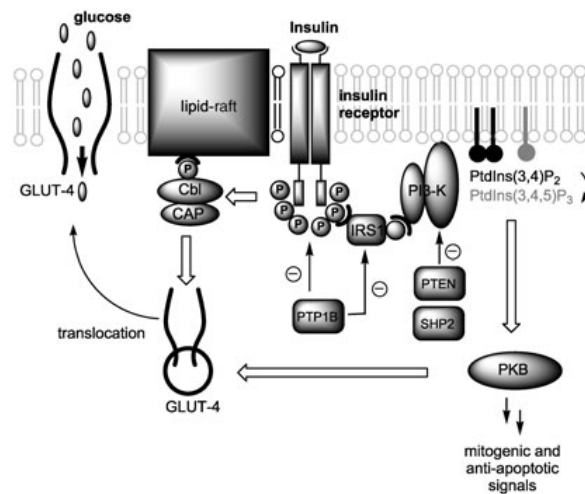


Fig. 1 Schematic Illustration of Insulin-dependent Signaling and Relevant Interactions with PTP-1B⁹

Insulin binds the α -chain of the insulin receptor (IR) to cause a conformational change activating the kinase activity of the β -chain and auto-phosphorylating its activation loop. This autophosphorylation further activates the kinase activity to phosphorylate other sites on the β subunit recruiting and phosphorylating different substrates including the insulin receptor substrates (IRSs, for example IRS1). The phosphorylated IRSs recruit phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) resulting in its activation, converting phosphatidyl inositol into 3,4-bis and 3,4,5-trisphosphate which stimulate the activity of phosphoinositide-dependent kinase 1 or 2 (PDK1/2) which in turn activate Akt. Akt is involved in the translocation of GLUT4 transporter to the cell surface for glucose uptake and also promotes glycogen synthesis. In addition to the effects of insulin on glucose metabolism, the insulin-signalling pathway also stimulates transcriptional events: IRS1 forms a complex with Shc and the growth-factor-receptor-binding protein 2 (GRB2) to stimulate the mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway. PTP1B has been shown to directly dephosphorylate IR, IRS(s) and Shc.

Glycogen phosphorylases (GP) are one of special types of glycoenzymes, which transfer a glucose unit from the nonreducing end of the storage polysaccharide glycogen to an inorganic phosphate. It is a most important event in glycogen metabolism, and the live GP, as part of a complex regulatory system is directly responsible for the regulation of hepatic glucose output and thereby of blood sugar levels. High blood glucose concentration in type 2 diabetes is in part due to abnormal hepatic glucose production and inhibition of GP would reduce hepatic glucose production. Therefore, inhibition of GP as another new concept of a possible basis of a novel treatment for type 2 diabetes has emerged and intensively been

studied.^{12, 13}

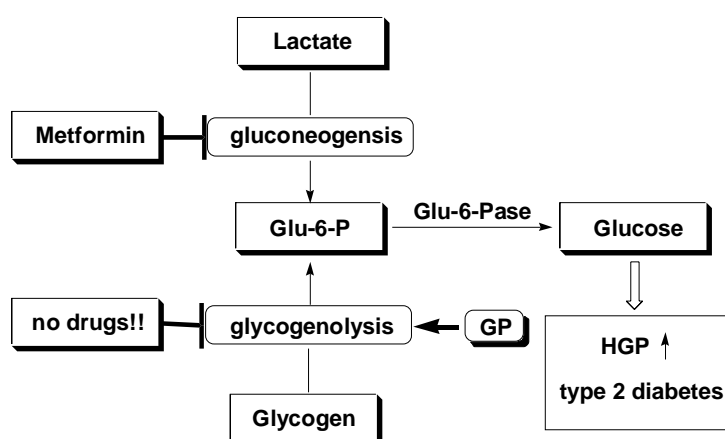


Fig. 2 Hepatic Glucose Production (HGP)

Structure character of PTP1B¹⁴⁻¹⁶

As the novel target for drug development of the diabetes and obesity, recent studies focus on the crystal structure of PTP1B and how inhibitors work, and the results indicate that PTP1B has two binding sites (Fig. 3): a catalysis active site and a non-catalysis active second site. The second site is adjacent to the active site in PTP1B, and has potential target or regulation function. Studies also demonstrated that small molecule inhibitors could bind with the catalysis active center and the second site by the means of hydrogen bonding, van der Waals interactions and hydrophobic interactions etc, thereby inhibit the activities of PTP1B. The small molecule inhibitors, by binding to both the active sites, have more activity, selectivity and specificity against PTP-1B.

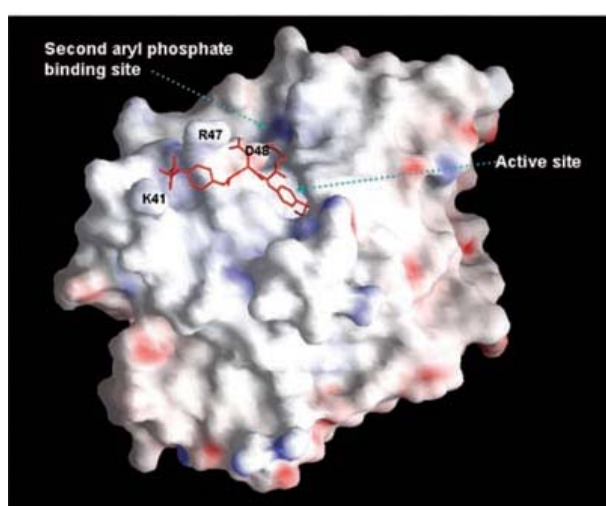


Fig. 3 Overall binding mode of an inhibitor with PTP1B

The results of PTP1B crystal structure studies indicate that using the active site and the

secondary site as the target to design bidentate small molecular structures is a feasible approach to get high active, high selective and specific inhibitors of PTP1B.

Structure-based Design of PTP1B Inhibitors

Recent researches for small molecules PTP-1B inhibitors demonstrate that introducing carbonyl, carboxyl and hydroxyl groups into the molecules makes for forming H-bonding or van der Waals interactions of inhibitors with amino acid residues in the field of the binding site in PTP-1B, and introducing the aryl like phenyl or naphthyl can enhance the hydrophobic interactions and affinity between inhibitors and the catalysis active center in PTP1B, thereby inactivating PTP-1B. Some symmetrical bidentate molecules have been shown to bind simultaneously both binding sites with higher activity, higher selectivity and specificity against PTP-1B (Fig. 4).

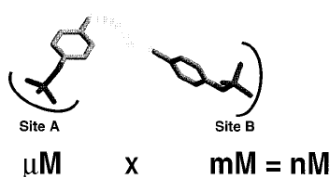
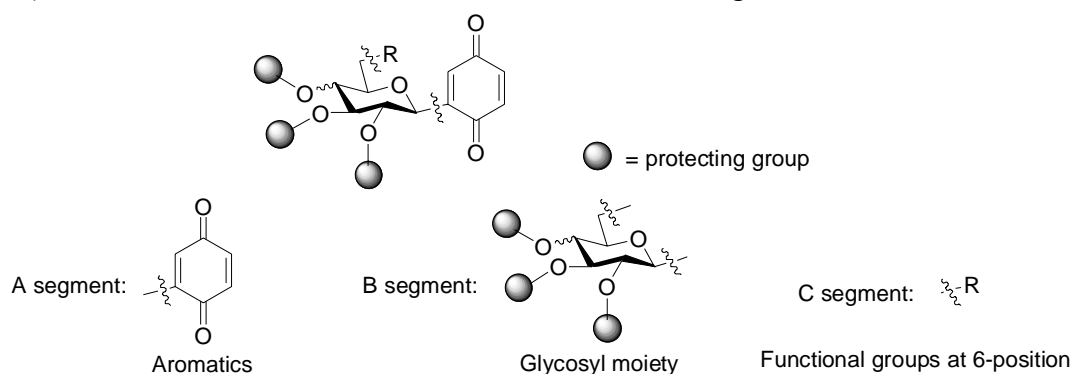


Fig.4 A strategy for creating selective and high-affinity PTP-1B inhibitors¹⁴

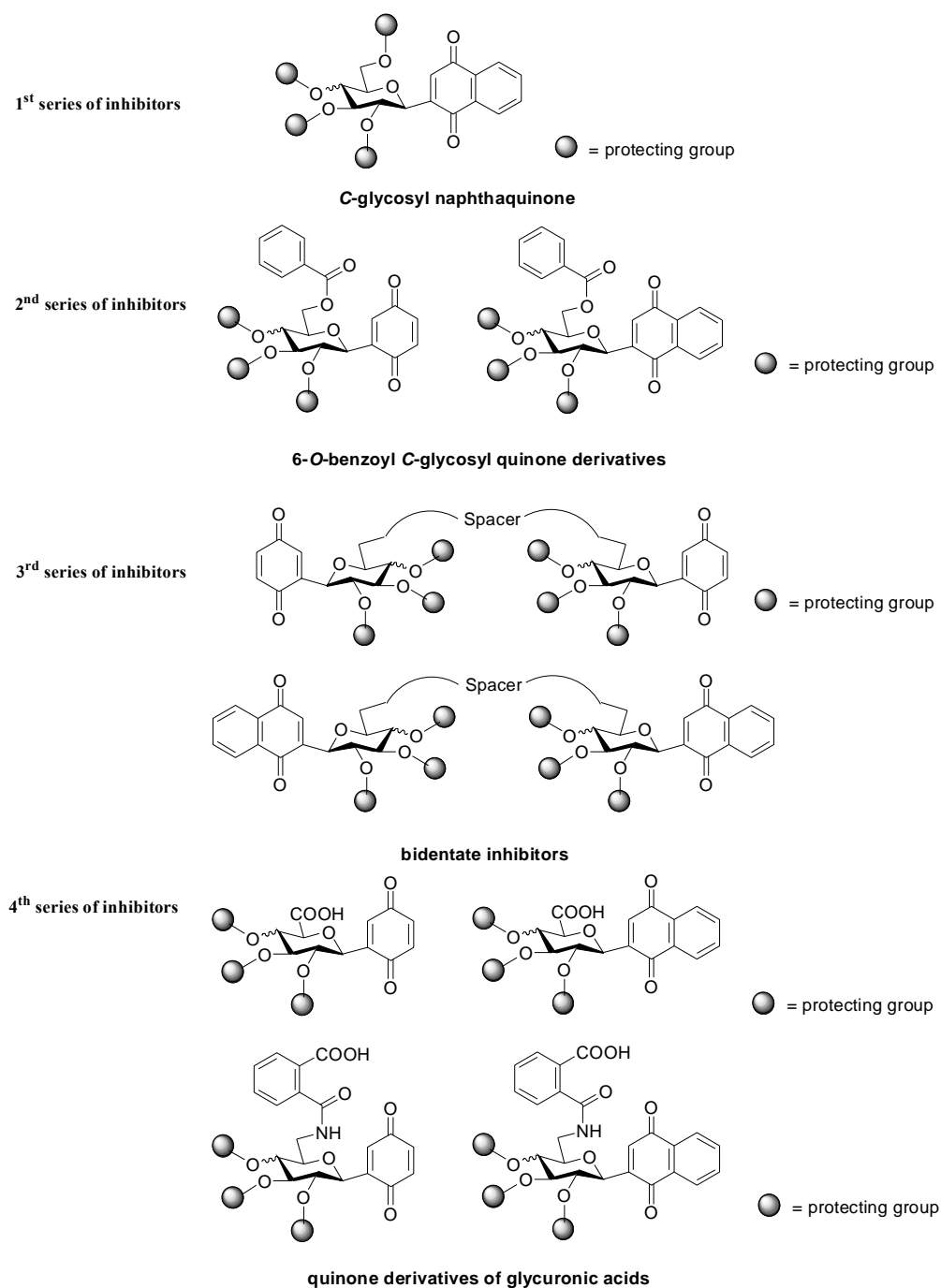
Based on the structure character of PTP-1B and its inhibitors, we designed several series of saccharide small molecular structures including novel bidentate aryl C-glycosides which aimed at both sites of PTP1B, and synthesized these compounds by chemical methods. We hope to discover some useful information of the structure-activity relationships (SAR) through bioactivity screening, then we can do further structure modification towards target compounds, hence we hope to obtain high selective and high active inhibitors of PTP1B.

According to the structure of the inhibitors obtained in our previous work (shown in Table 1), structure modification could be made on different segments as followed.



For aromatic aglycon, the naphthaquinone were introduced instead of benzoquinone. As

glycosidic group, glucopyranosyl and galactopyranosyl groups were used as well. And of course, selective functionalization at 6-position of the sugars and bidentate glycosidation are the emphases of modification.



Scheme 1 Structure-based Design of Glycosyl Small Molecule PTP-1B Inhibitors

Furthermore, it has been shown that some small sugar derivatives have inhibition activity towards glycogen phosphorylase. Study on the crystal structure of GP indicated that besides the catalytic site, there are 2 allosteric sites as well, which were not located in the area of catalytic center. It also suggested a novel paradigm for the design of potent and specific GP

inhibitors. Consequently, we also evaluated GP inhibitions of the synthesized compounds.

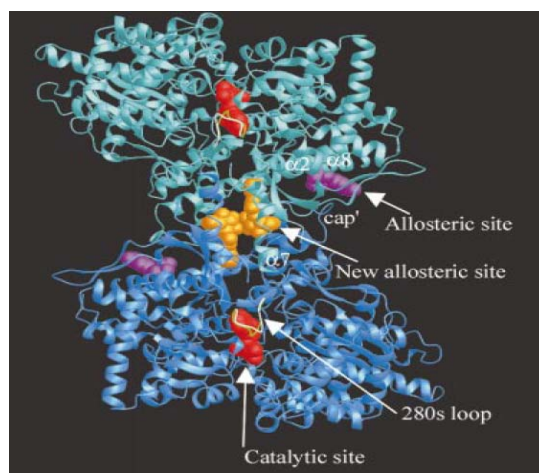
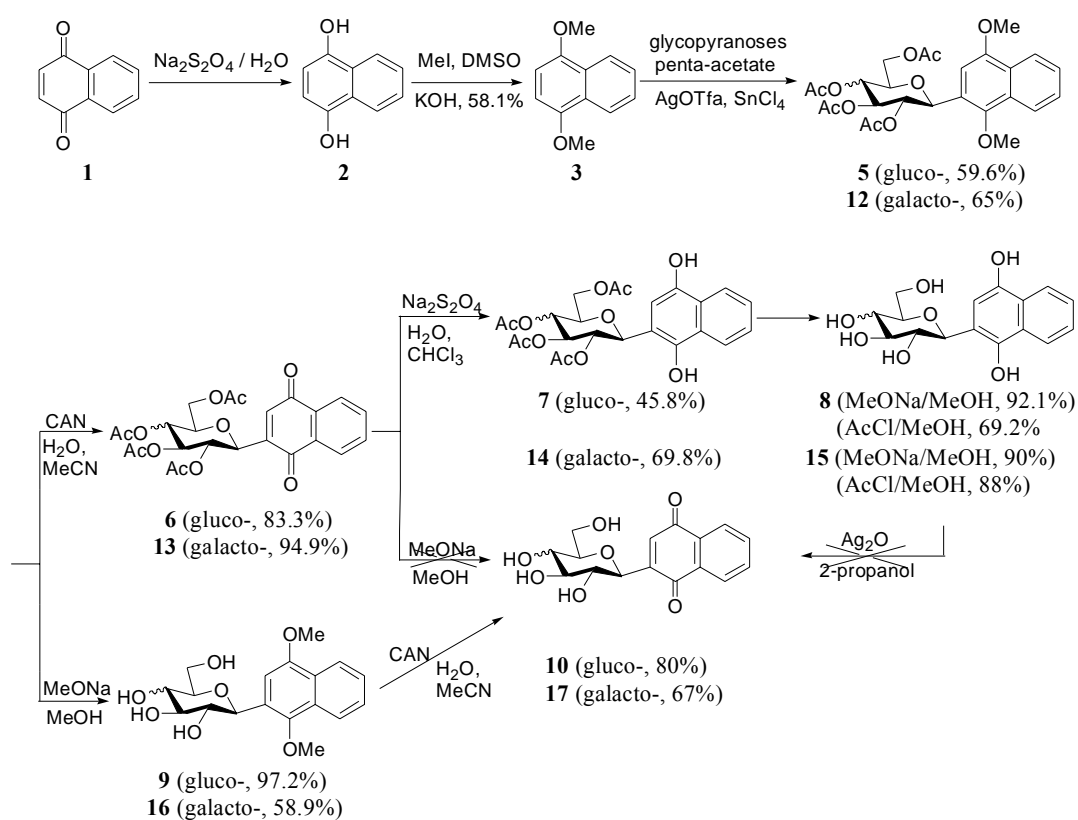


Fig. 5 Identified Binding Sites in GP

Synthesis Section

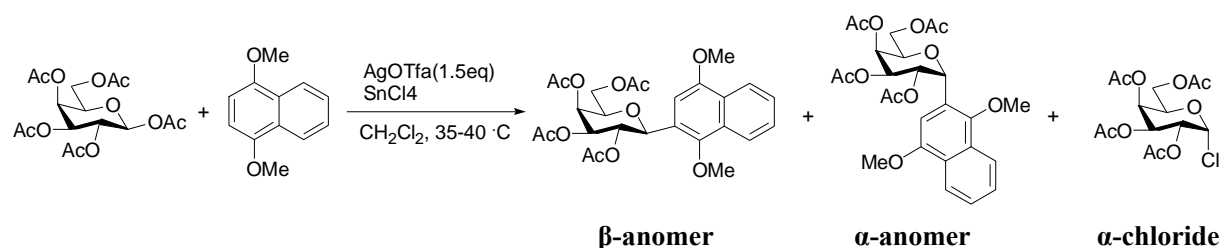
1st series of inhibitors



The key step is the aryl C-glycosidation of aromatics with acetate β -D-glycopyranoses.

This aromatic electrophilic substitution is a Lewis acid promoted Friedel-Crafts alkylation. The stereoselectivity of C-glycosidation was quite sensitive to the amount and the addition rate of SnCl₄, especially for galactosyl donor.

Table 2 Effect of SnCl₄ on the C-Glycosidation of Galactose Penta-acetate



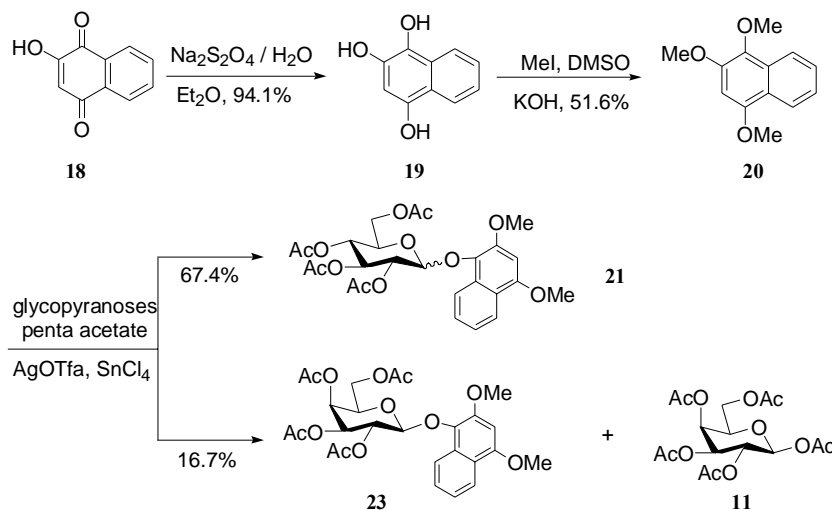
Entry	SnCl ₄ (eq.)	Addition time (min)	Product ratio (%) ^a			
			Yield (%) ^b	β-anomer	α-anomer	α-chloride
1	0.35	60	65	100	-	-
2	0.35	20-30	58	50	30	20
3	1	60	55	80	20	-
4	1	20-30	45	35	35	30
5	2	20	33	nd ^c	nd ^c	nd ^c

^a Estimated ratio from ¹H NMR spectra;

^b Isolated yield after purification by chromatography;

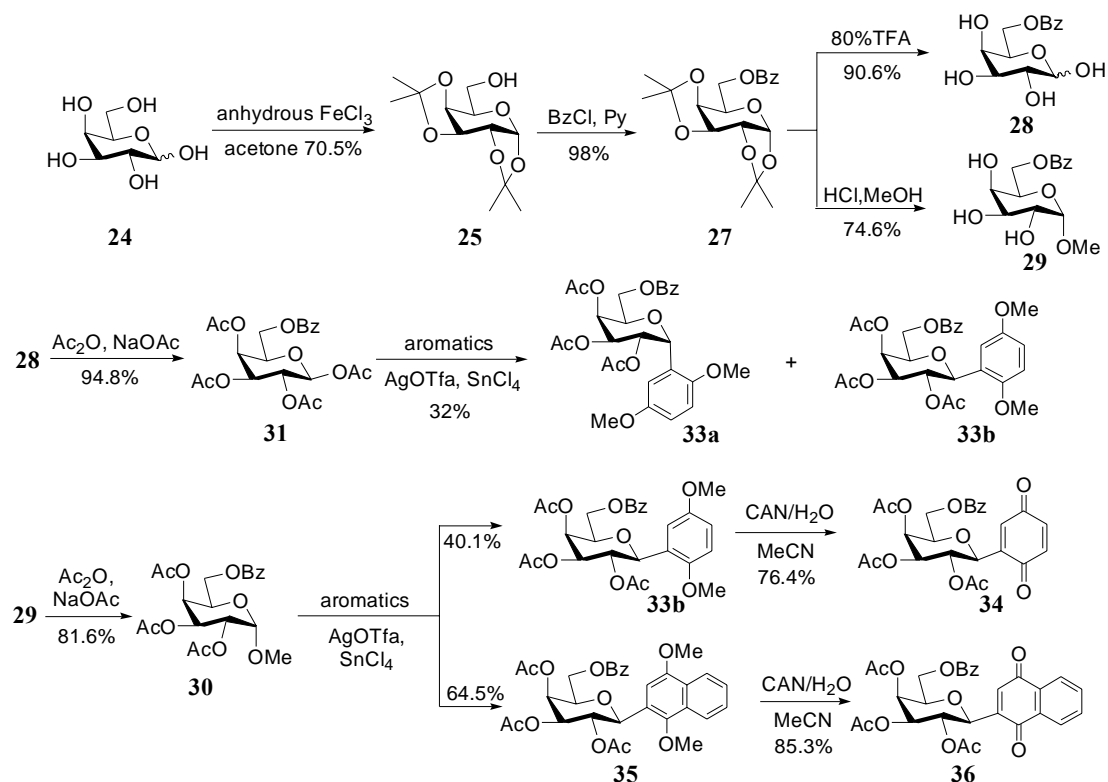
^c Not determined.

Besides β-D-glycopyranoses penta-acetate, acetylated methyl α-D-glycopyranosides were also used as glycosyl donors to obtain the aryl β-D-C-glycosides. Because methyl group is a weaker leaving group than acetyl group, the yield of glycosidation is lower and the reaction time is longer than the one of acetylated glycopyranoses. However, only β-anomer was afforded. As aromatics, not only 1,4-dimethoxynaphthalene but also 1,2,4-trimethoxynaphthalene was tried to introduce onto sugar ring, and only O-glycosides were obtained in the second case probably due to high steric influence.

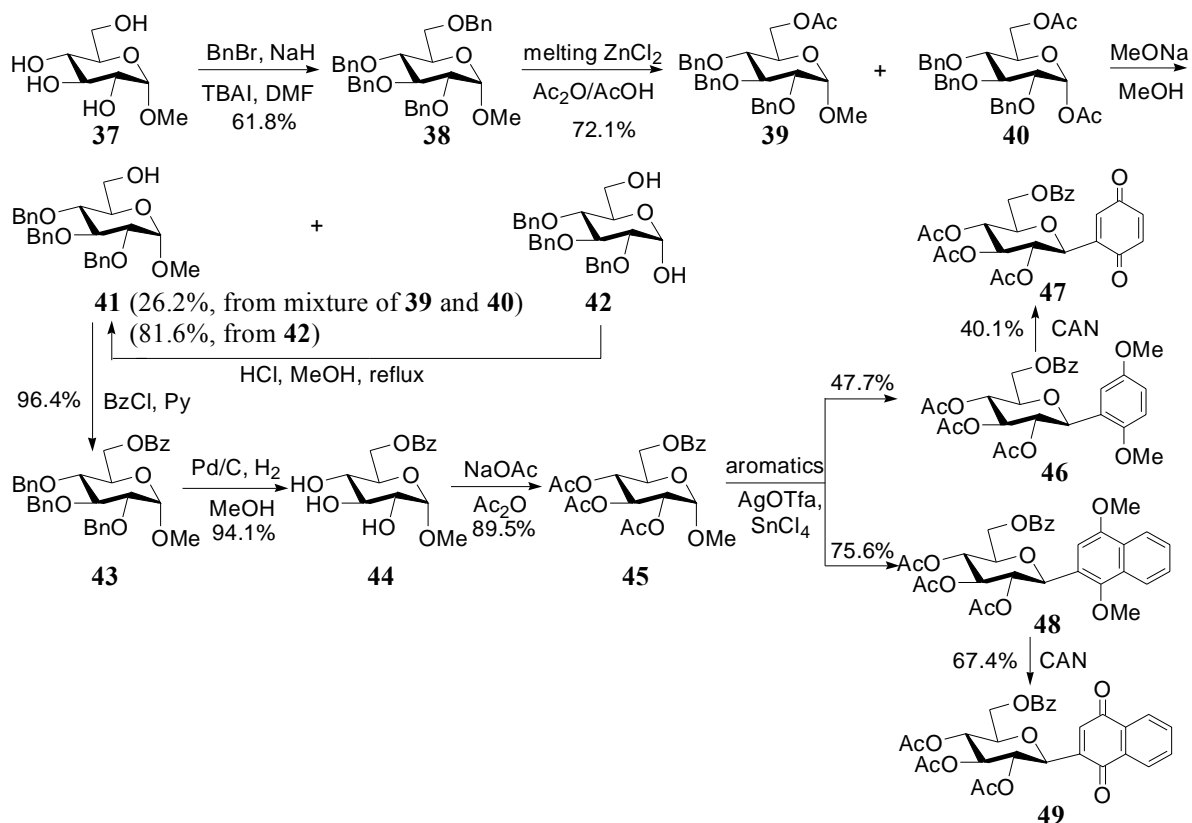


2nd series of inhibitors

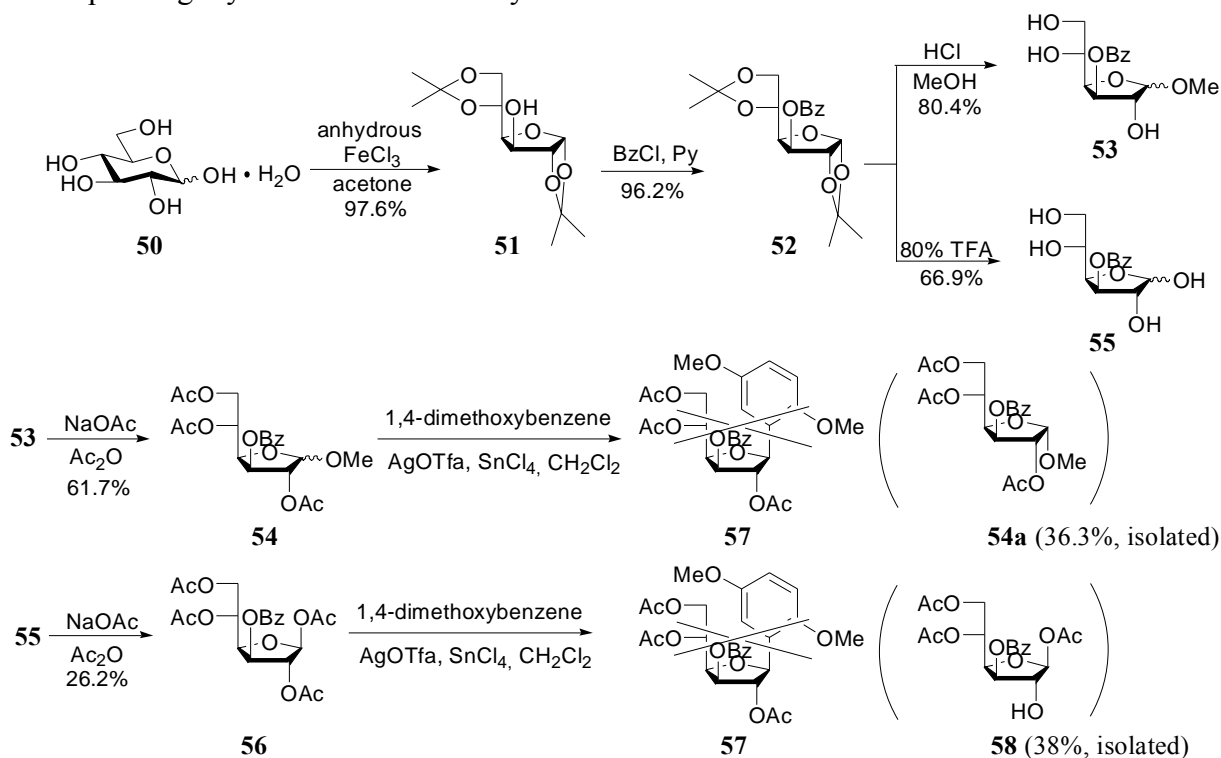
For aryl 6-*O*-benzoyl-galactopyranosides:



For aryl 6-*O*-benzoyl-galucopyranosides:

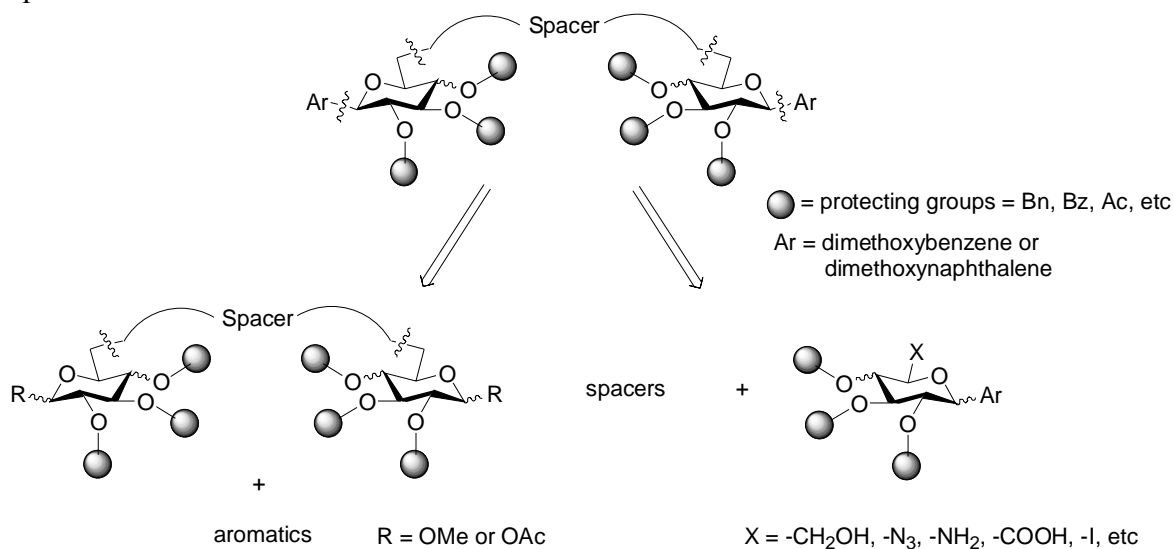


As glycosyl donor, 3-*O*-benzoyl-furanosyl donors were also investigated, but neither the corresponding aryl *C*-furanoside nor aryl *O*-furanoside can be obtained.



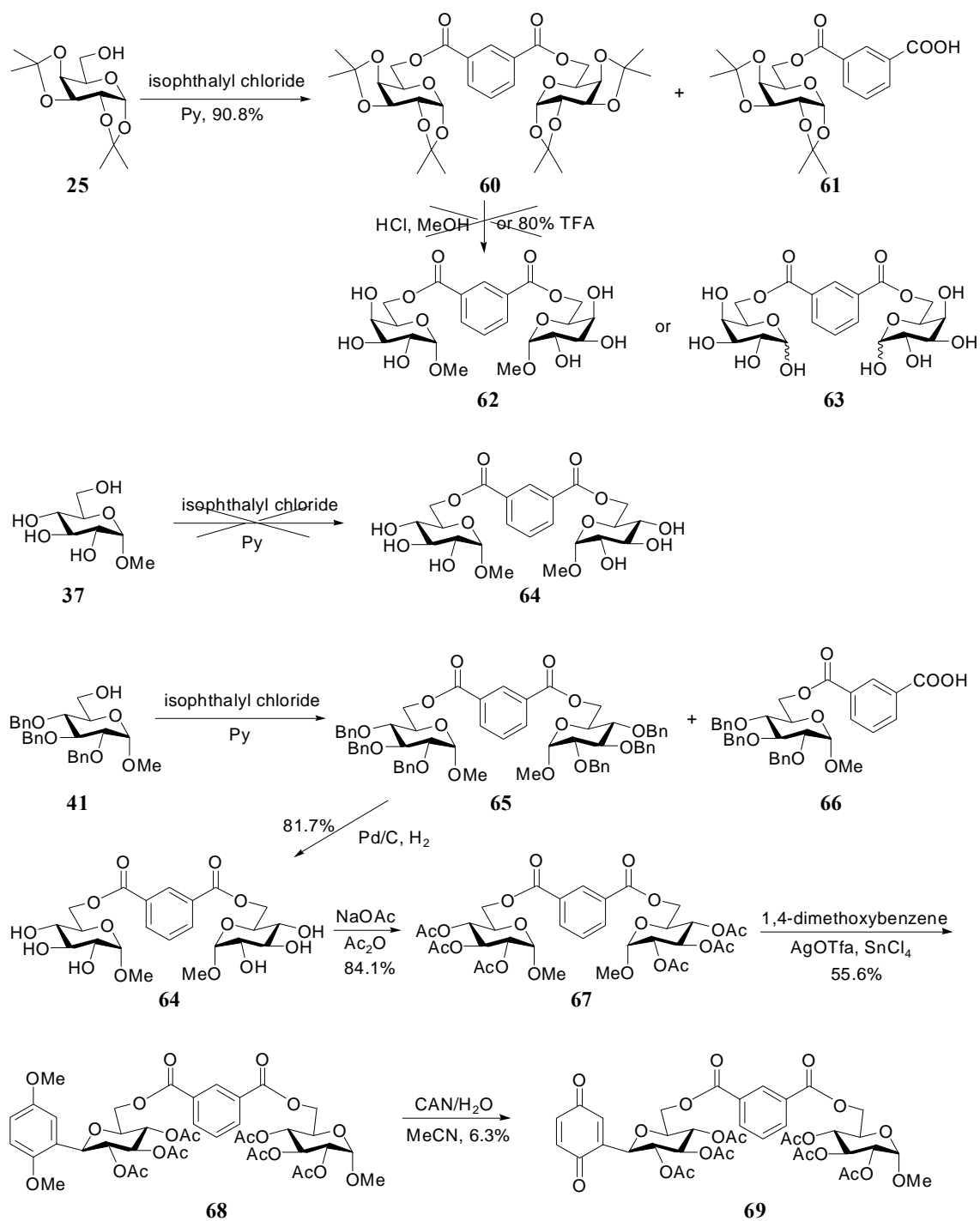
3rd series of inhibitors

There are two synthetic strategies for getting designed bidentate *C*-glycosides. The one is that bidentate glycosyl donors were synthesized followed by aryl glycosidation. The other one is that selectively functionalized aryl *C*-glycosides were obtained firstly, then coupling with spacers.



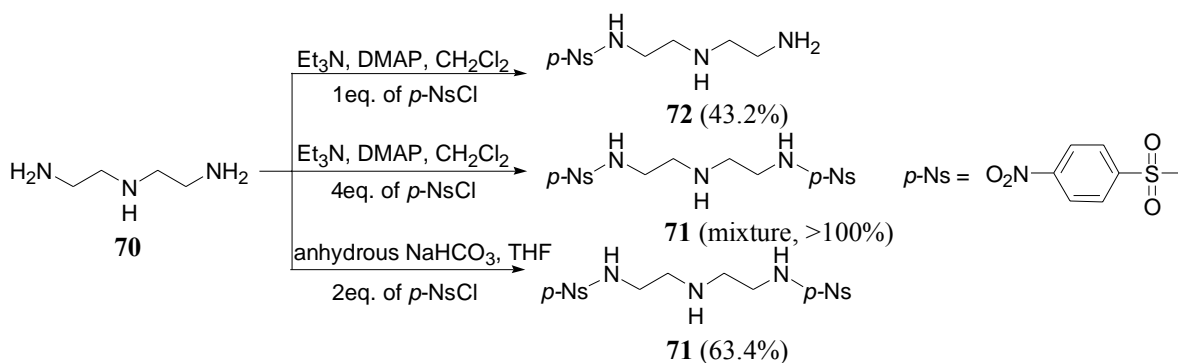
Firstly, isophthalyl chloride was used as spacer, and the desired bidentate glycosyl donor was afforded. However the corresponding bidentate aryl *C*-glycosides could not be obtained

owing to the high steric hindrance effect but mono aryl C-glycosyl product was acquired.

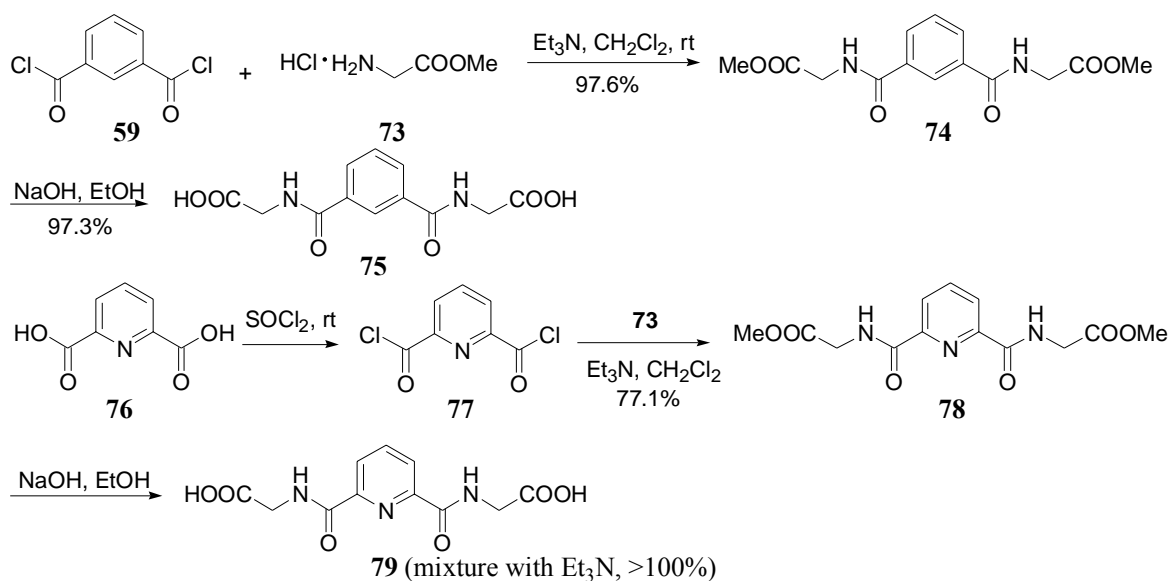


For second strategy, several spacers were synthesized firstly:

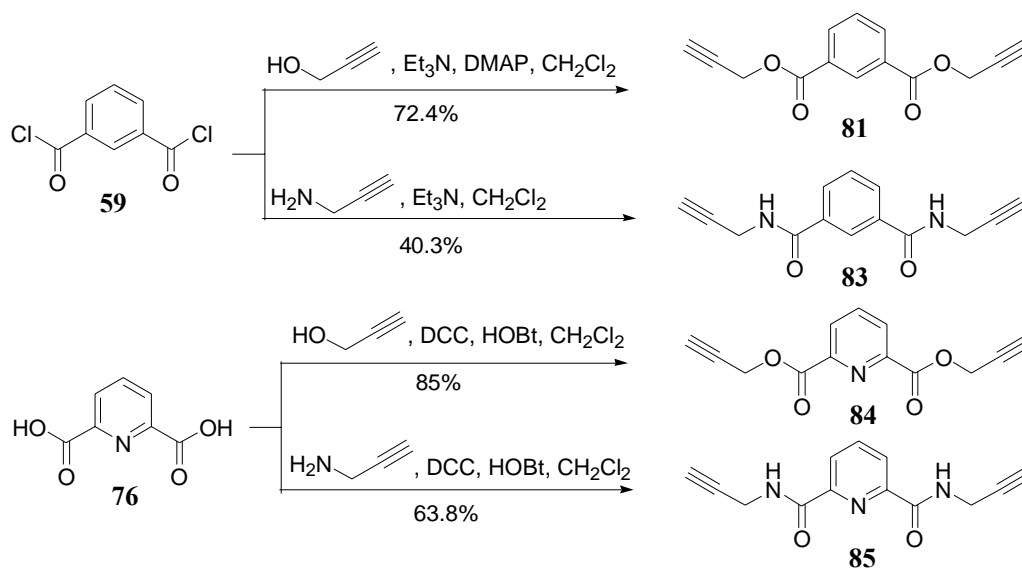
1). Nitrobenzenesulfonamides, Ns-amides



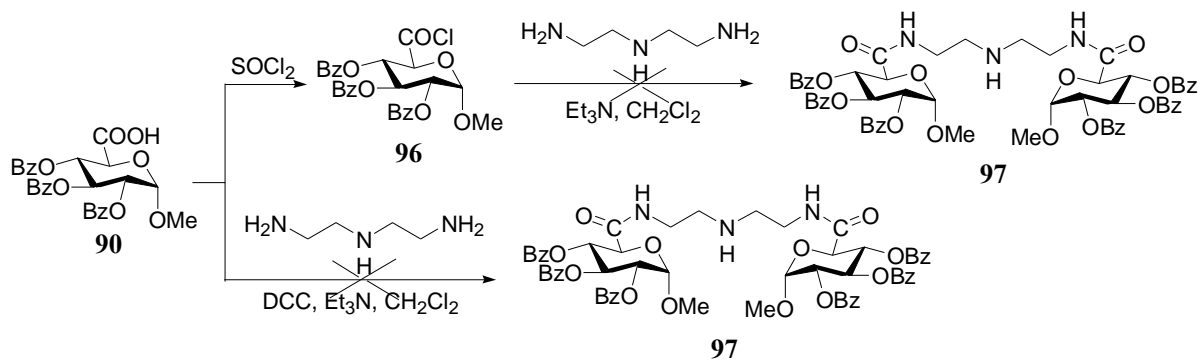
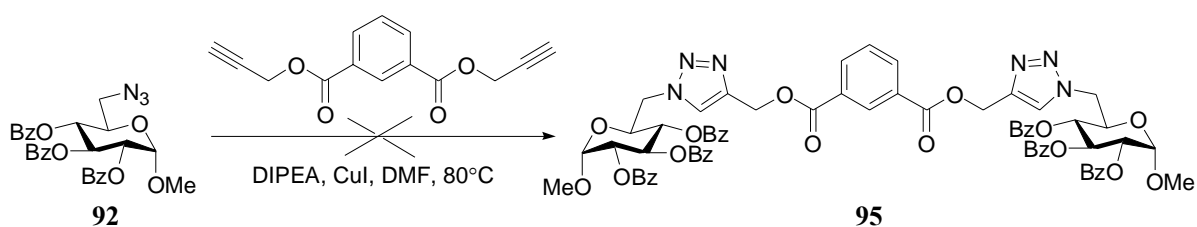
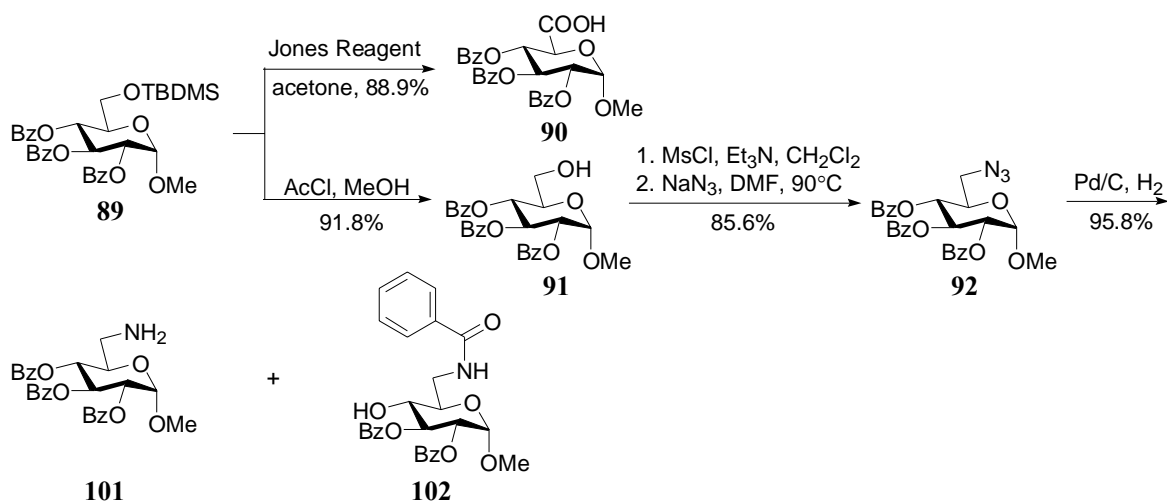
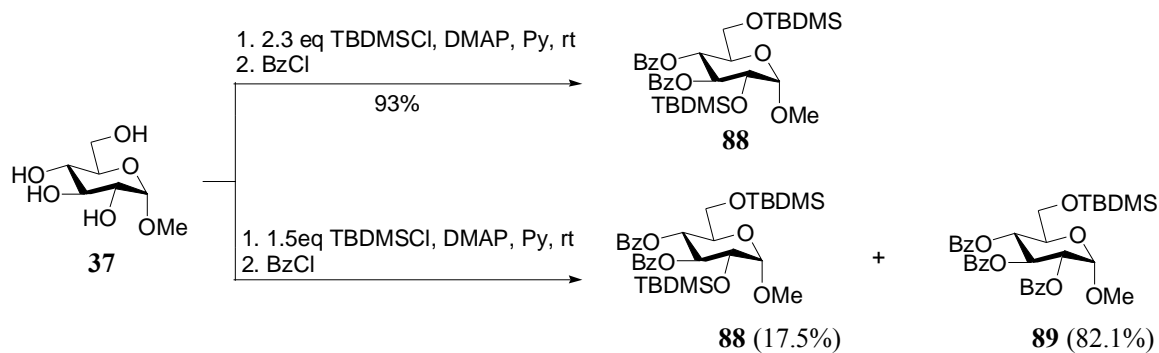
2). Dicarboxylic Acids

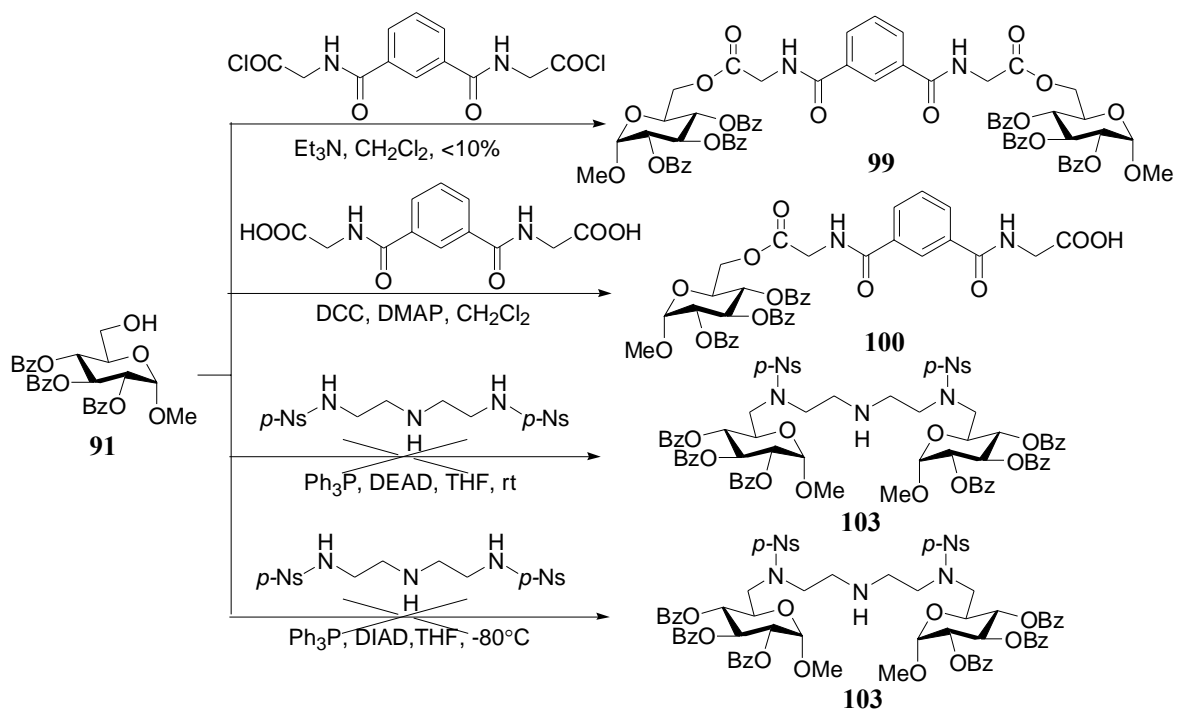


3). Terminal Dialkyne

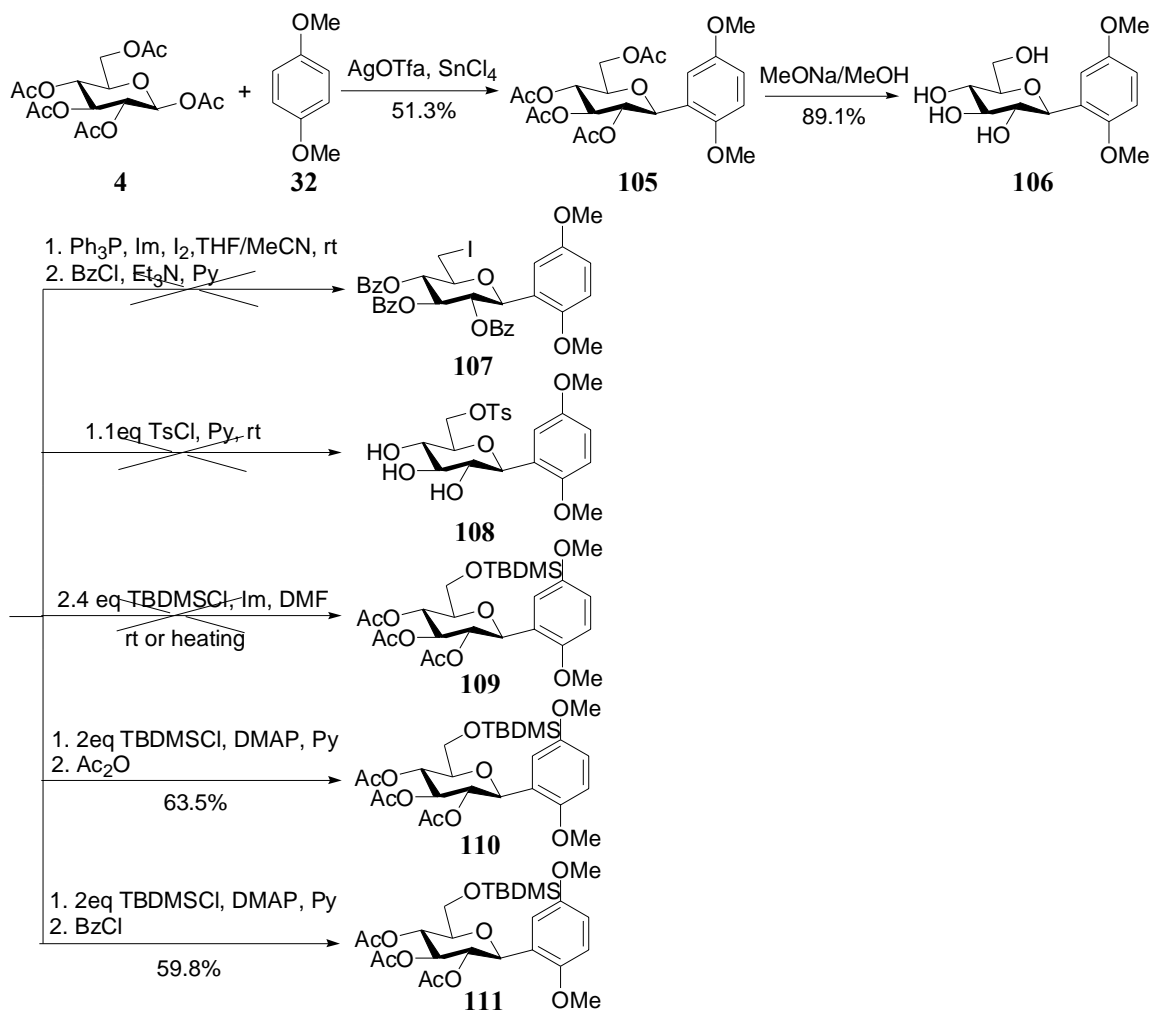


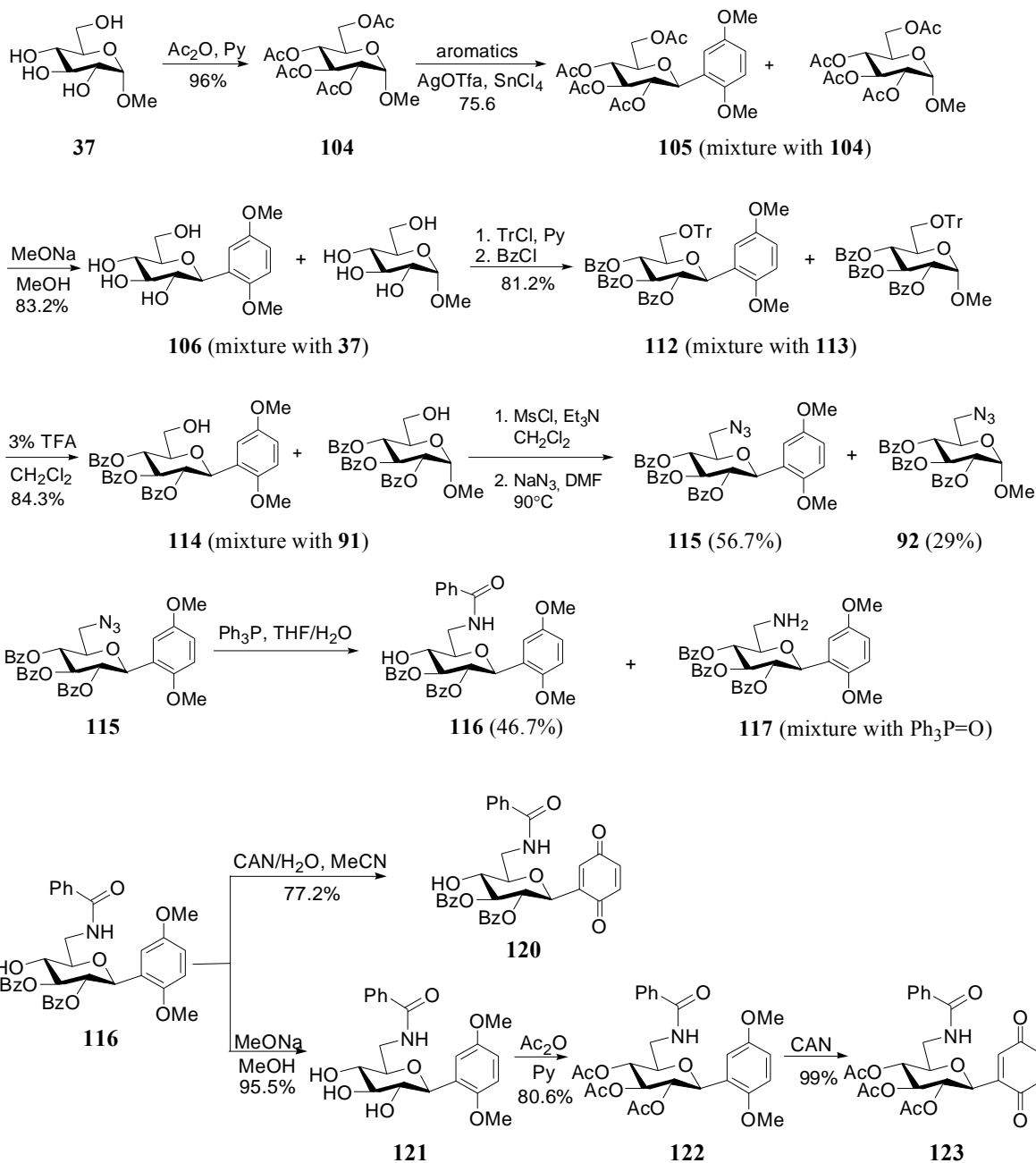
Then selective functionalized aryl C-glycosides were investigated. Due to high cost of AgOTfa and relative moderate yield of aryl C-glycosidation, methyl glycosides were used for discovering suitable reaction conditions.



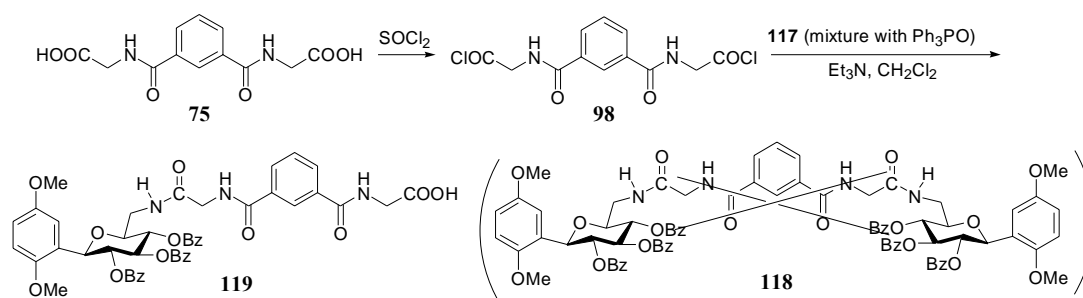


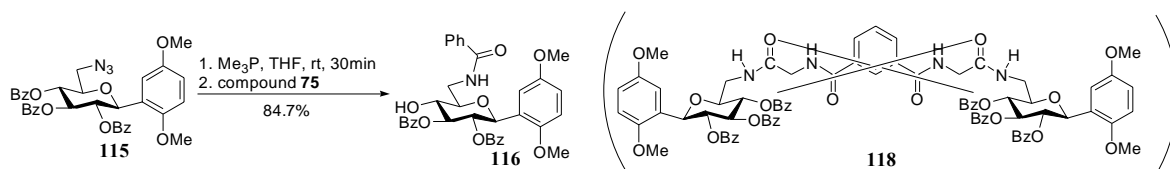
1). Bidentate C-glycosyl dimethoxybenzene/benzoquinone and their intermediates



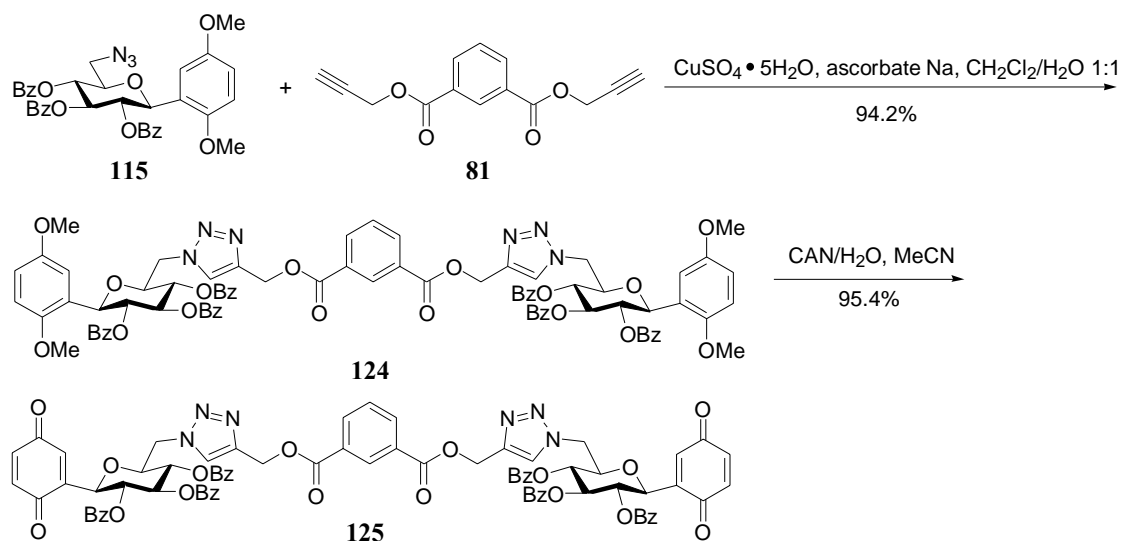


Unfortunately, neither coupling amine **117** with dichloride **98** nor reaction of azide **115** with dicarboxylic acid **75** in the presence of Me_3P could afford the diamide **118**.

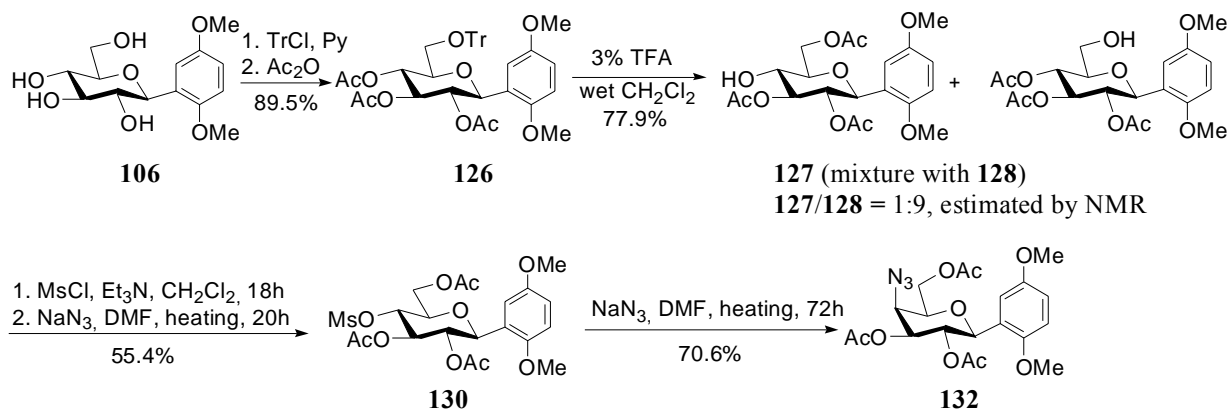


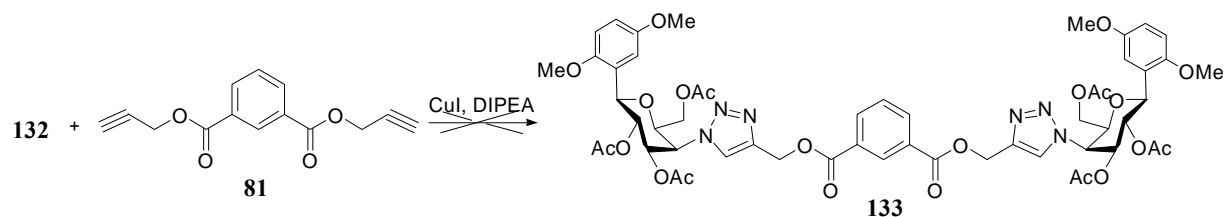


Using Cu (I) promoted “Click” reaction, 1,3-dipolar cycloaddition, of azide **115** and terminal dialkyne **81**, di-1,2,3-triazole **124** was afforded in excellent yield (94%), which could be oxidized with CAN to obtain benzoquinone derivative of di-triazole **125**.



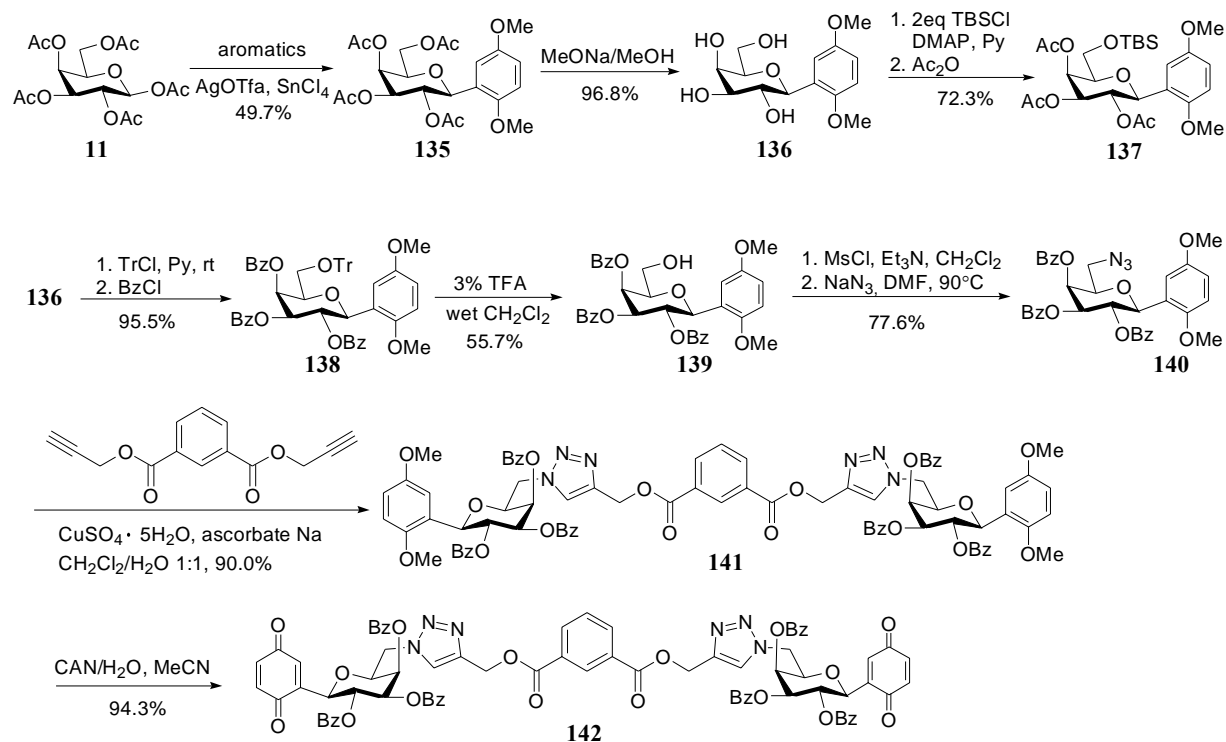
Interestingly, with trityl protected compound **126**, the acetyl group at 4-position of sugar ring was transferred onto 6-position at the step of deprotection of trityl group with 3% TFA, and gluco- to galacto- conversion occurred in the azidation process. However the Click reaction between azide **132** and terminal dialkyne **81** failed perhaps due to the weak reactivity of the secondary azide.





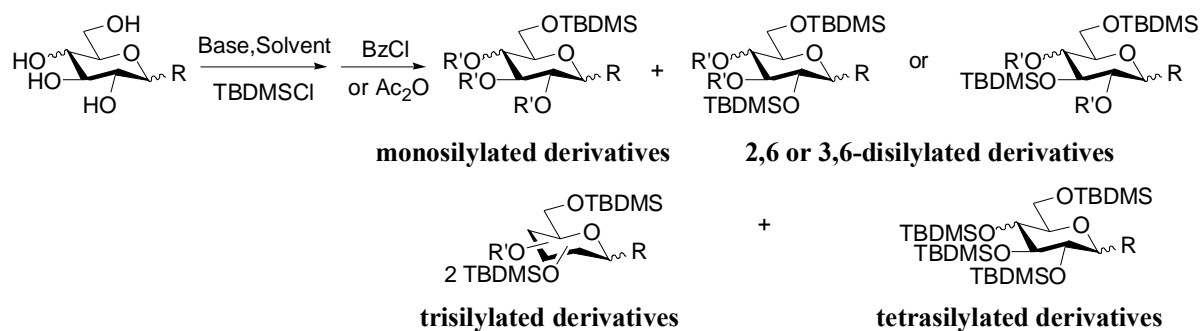
2). Bidentate C-galactosyl dimethoxybenzene/benzoquinone and their intermediates

By similar route, galactoto- target compounds could be synthesized as well. The aryl β -D-C-galactoside was obtained by the reaction of penta-acetate galactose with aromatics. After deprotection, selective silylation or tritylation, acylation and selective deprotection, 6-free hydroxyl aryl galactoside was acquired. 1,2,3-triazole **141** was also afforded by cycloaddition between azide and alkyne.



3). Naphthalene/naphthaquinone derivatives of bidentate C-glycosides and their intermediates

Similarly, the naphthalene/naphthaquinone derivatives could also be obtained by starting with deprotected glycoside **9** and **16**. During the synthesis of silylated glycosides, we have observed that the amount of silylation reagent was very important to the regioselectivity of silylation. All results of silylation reaction were summarized in Table 3.



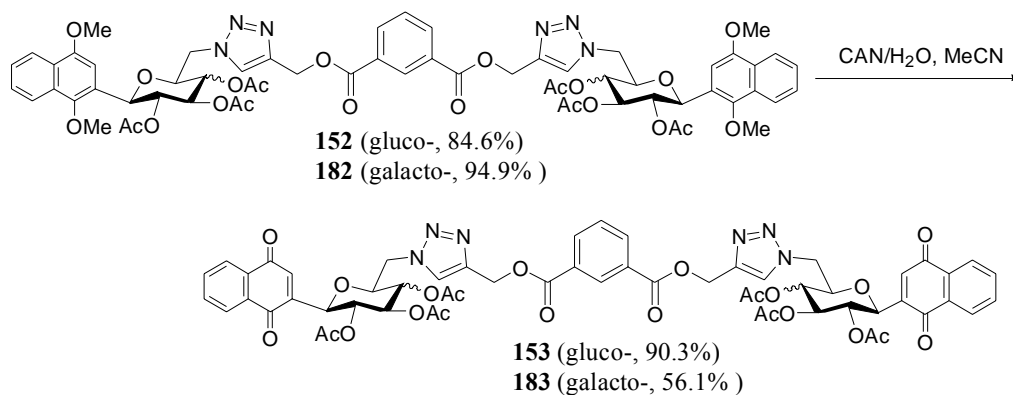
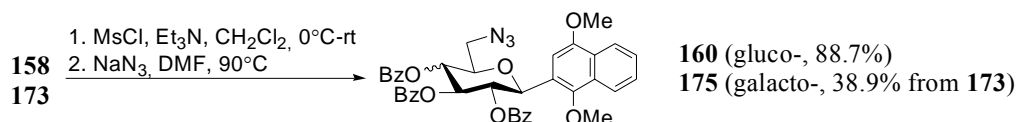
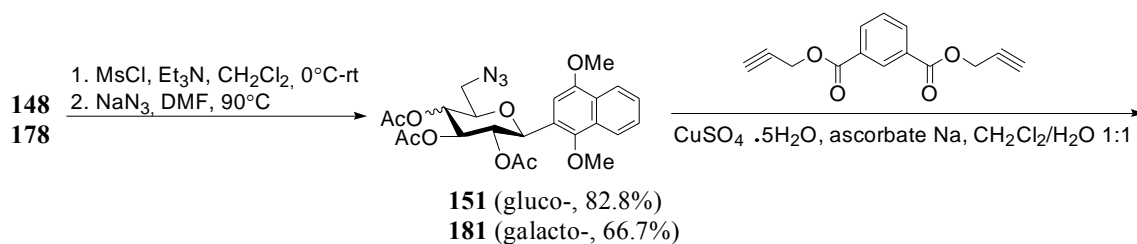
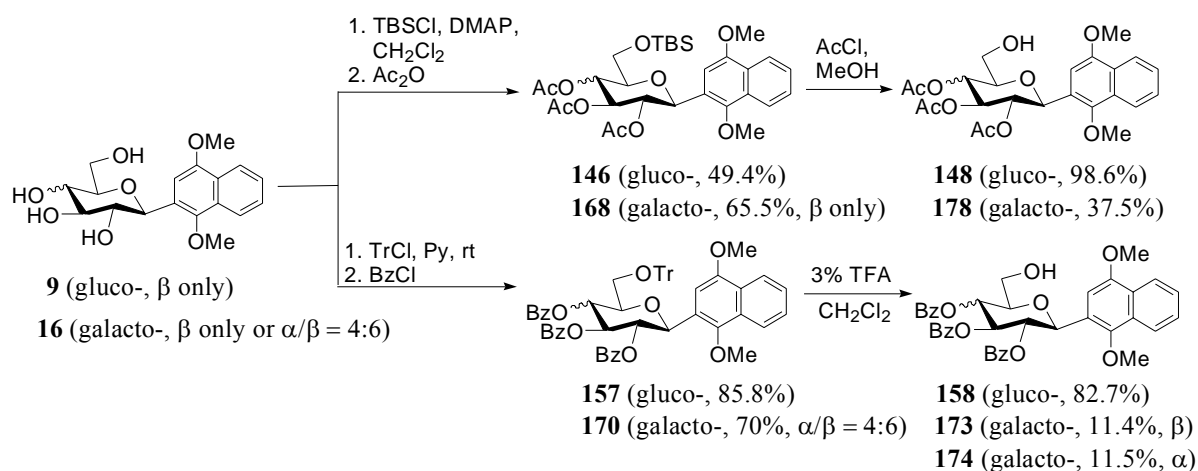
R = OMe, dimethoxybenzene or dimethoxynaphthalene; R' = Bz or Ac

Table 3 Results for Regioselective Silylation of Methyl/Aryl Glycosides with *t*BuMe₂SiCl

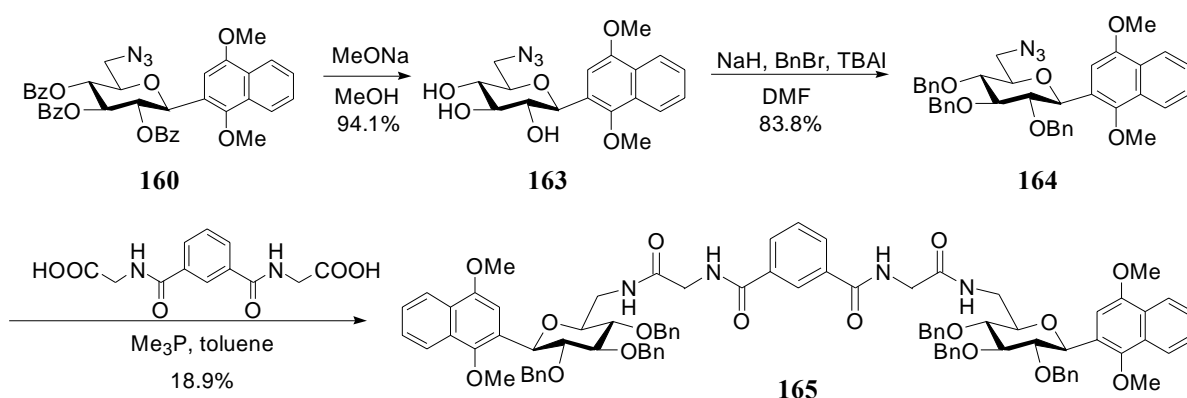
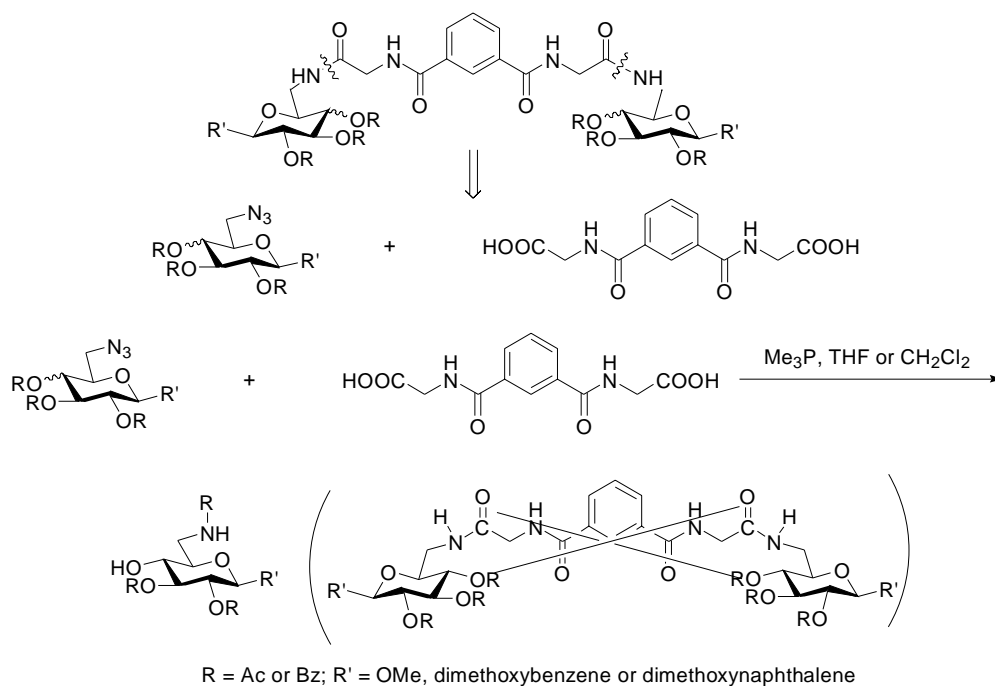
Entry	Sugar Substrate	Base/Solvent	Amount of TBDMSCl (eq)	Acylation	Total Isolated Yield (two steps) of 6- / 2,6 or 3,6 di- / trisilylated products ^a (%)
1		β Im, DMAP /DMF	2.4	/	no reaction
2		β DMAP/Py	4	acetylation	<10 / <10 / > 50 ^b
3		α/β DMAP/Py	2	acetylation	63.5 (mono- only, α/β)
4		α/β DMAP/Py	2	benzoylation	59.8 (mono- only, α/β)
5		DMAP/Py	3.3	acetylation	49.4 / 24.8 (3,6) / 10
6		DMAP/Py	1.6 ^c	acetylation	56 (mono- only) 41% of starting material
7		DMAP/Py	1.5	benzoylation	82.1 / 17.5 (2,6) / 0
8		DMAP/Py	2.3	benzoylation	93 (2,6-di- only)
9		DMAP/Py	2 ^d	benzoylation	72.3 (mono- only)
10		DMAP/Py	2	acetylation	65.4 (mono- only)
11		DMAP/Py	2	benzoylation	58.2 (mono- only)

^a Includes some tetrasilylated product, and not separated by column chromatography;

^b estimated by TLC; ^c TBSCl was partly degraded; ^d A new bottle of TBSCl reagent.

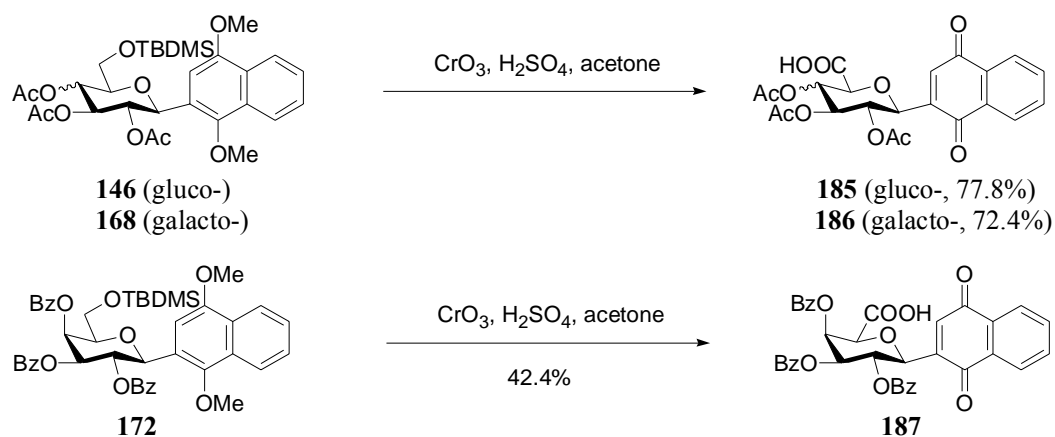


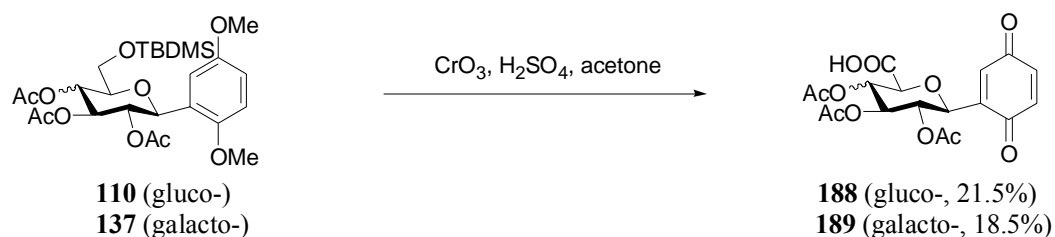
In order to get the amide-linked bidentate glycoside, the different acylated azide glycosyl donors were investigated. However only the products, which the acyl group at 4-position of sugar ring transferred onto 6-position, were obtained. We have to use benzyl group as protecting groups instead of acyl group. In this case, the desired compound was acquired with poor yield (18.9 %).



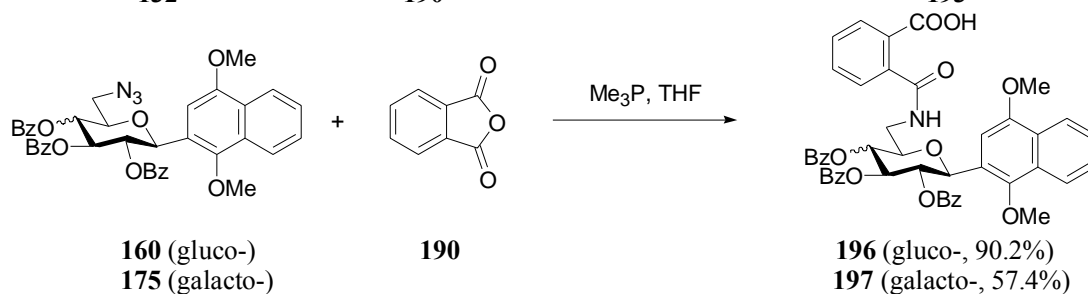
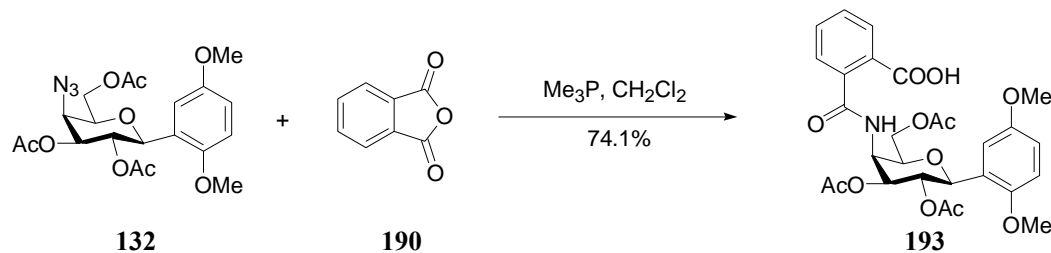
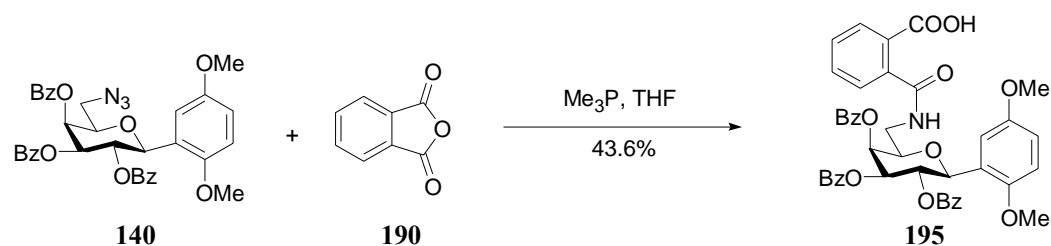
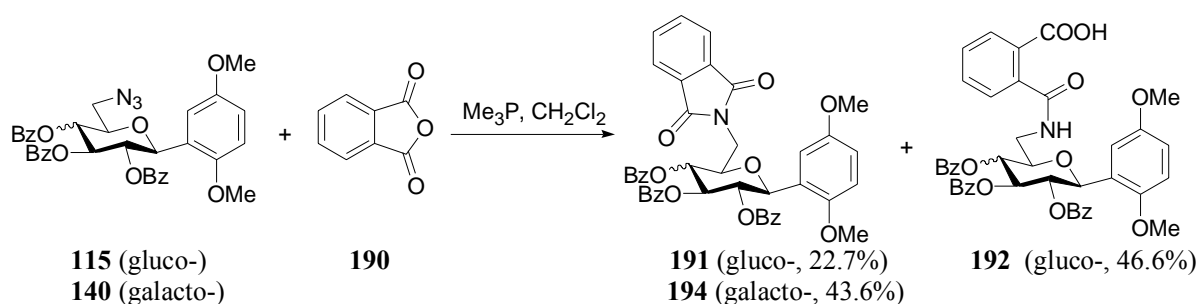
4th series of inhibitors

Using Jones reagent, selective silylated glycopyranosyl 1,4-dimethoxybenzene/1,4-dimethoxynaphthalene could be oxidized to corresponding quinone derivatives of glycuronic acids in one pot.





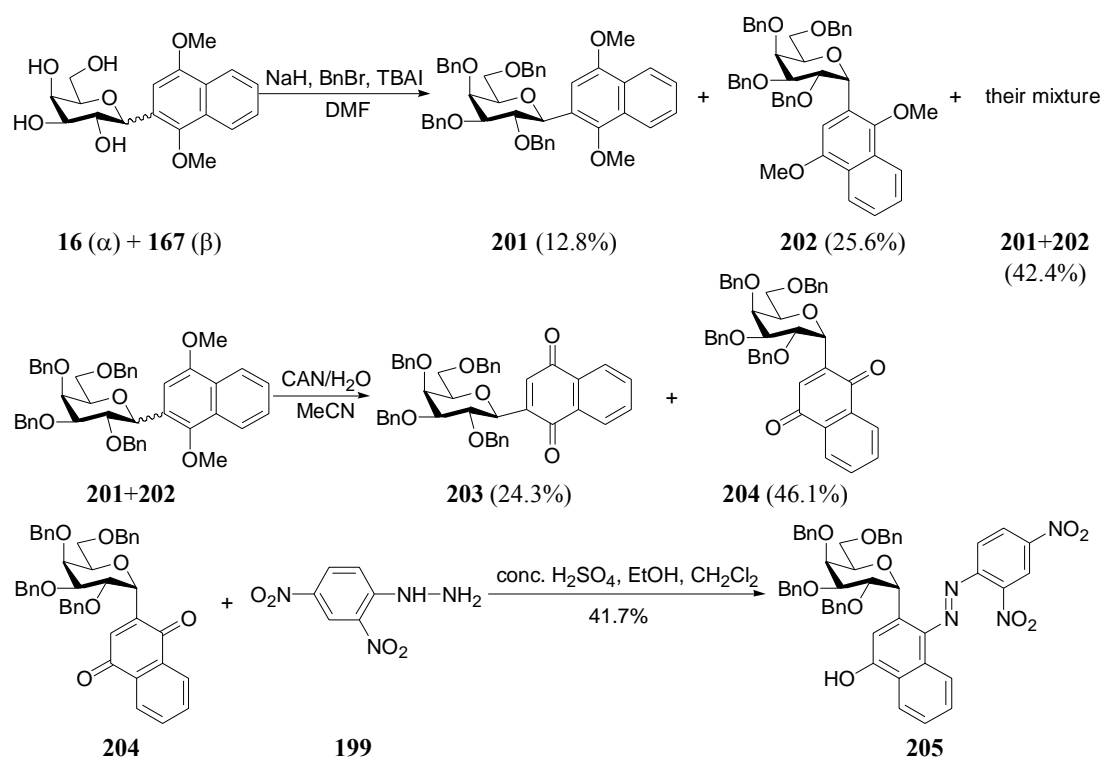
And the carboxyl amides derivatives could be obtained by reaction of azides with phthalic anhydride in presence of Me_3P . Interestingly, the products of this reaction would be different in different solvent. Besides desired amide **192**, imides **191** and **194** were obtained as well in CH_2Cl_2 .



Azophenolic C-Glycoside as a photochromic compound

Besides all of compounds mentioned above, azophenolic C-Glycoside was also synthesized as a photochromic compound. Owing to the unstability of acyl protecting group

under acidic condition, benzyl group was used as protecting groups. Starting with deprotected galactosyl 1,4-dimethoxynaphthlene, the target compound was obtained after protection, oxidation with CAN, and reaction with hydrazine. As described in the Table 1, when SnCl₄ solution in CH₂Cl₂ was added within 30min, the α -anomer was also isolated in 30%. After benzylation and oxidation, the mixture of α and β anomers **203** and **204** can be separated chromatographically and the azophenolic compound **205** was obtained in moderate yield.



Bioactivities *in vitro*

Inhibition of PTP1B

The bioactivities test is still ongoing. According to part of screening result, the elementary information of structure and activity relationship (SAR) could be known. Increase of aromatic rings, introduction of other functional groups as benzoic amido group or carboxyl group on the 6-position of sugar could be of benefit to enhancing the activity against PTP1B.

Inhibition of Human Leucocythemia Cell Strain-60 (HL-60)

Compound **6** possesses weak inhibition against HL-60.

Inhibition of tumor cells

The activities data indicated that the fully deprotected C-glycosyl naphthaquinones **10** and **17** were inactive against A375 cell line (human melanoma cell), while both the 6-O-acetyl (compound **6** and **13**) and the 6-O-benzoyl naphthaquinone derivatives (compounds **36** and **49**) exhibited activities. Using naphthaquinone ring in replace of benzoquinone ring, the activities

were increased greatly.

Inhibition of GP

Preliminary result of bioactivities *in vitro* indicated that the 6-carboxyl naphthaquinone *C*-glucosyl derivative **185** was the most active molecule, which IC₅₀ value is 4.53 μM.

Conclusions

Synthesis and structure modification of aryl *C*-glycosides always attract extensive attention because of their wide natural existence, their favorable pharmacological profiles and their high stability of glycosidic C-C bond towards acid- and enzyme-catalyzed hydrolysis compared with the corresponding *O*-glycosides, *N*-glycosides and *S*-glycosides. As a new concept of possible treatment for type 2 diabetes and obesity, inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and glycogen phosphorylase (GP) has emerged and intensively been studied. Study of crystal structure of PTP1B and GP suggested that compounds which could simultaneously bind with catalytic site and the other binding site might show higher selectivity and higher activity against the enzymes. According to our previous work and aiming to find high selective and high active aryl *C*-glycosides as PTP-1B or GP inhibitors, 1,4-naphthaquinone *C*-glucosyl derivatives, 6-*O*-benzoylated benzoquinone-/naphthaquinone-*C*-glycosides, the bidentate aryl *C*-glycosides and quinone derivatives of glycuronic acids, which were aimed at both binding sites of the target enzyme, were designed and synthesized in this work. The mechanism and the influence factors of the aryl *C*-glycosylation were investigated as well. The primary information of structure and activity relationship (SAR) can be deduced from various bioactivities screening. Preliminary results showed that some target compounds exhibited certain activities in the evaluation, which could be further studied.

First, 1,4-dimethoxynaphthalene *C*-glycosides, 1,4-naphthaquinone *C*-glycosides and 6-*O*-benzoyl benzoquinone/naphthaquinone *C*-glucosyl derivatives were synthesized. Benzoquinone and naphthaquinone *C*-glycosides are potential enzyme inhibitors with bioactivities, such as antitumor and anti-diabetes etc. These compounds were obtained by electrophilic aromatic substitution by sugar derivatives followed by oxidation of aromatic moieties. With 2D NMR technique, the structure and conformation of some prepared compounds were analyzed. It was found that the β-*C*-glycosyl naphthalene adopted ⁴C₁ conformation, while the α-anomer preferred the ¹C₄ conformation. Besides β-D-glycopyranoses penta-acetate, per-acetylated methyl α-D-glycopyranosides was also used as glycosyl donors to prepare the aryl β-D-*C*-glycosides with AgOTfa/SnCl₄ as promoters. A better stereoselectivity has been found: only β-anomer was obtained with methyl glycopyranosides. The mechanism and the influence factors of AgOTfa/SnCl₄ promoted aryl *C*-glycosylation were investigated. And we find that the amount and the addition rate of SnCl₄

play a key role in the process. As aromatics, 1,2,4-trimethoxynaphthalene has also been used as nucleophile. However, only *O*-glycosides were obtained probably due to high steric influence. After selective protection and deprotection reactions at 6-position, 6-*O*-benzoylated benzoquinone and naphthaquinone *C*-glycosides have also been synthesized.

The results of *in vitro* bioactivity tests of eight new synthesized compounds showed that the 6-*O*-benzoyl-*C*-galactosyl naphthaquinone **36** exhibits moderate inhibition of PTP-1B, and the per-acetylated *C*-glucosyl and *C*-galactosyl naphthaquinones **6** and **13** possess good inhibition against A375 cell line (human melanoma cell). Moreover, the therapeutic index (TI, ratio of IC_{50} versus EC_{50}) value indicated that compounds **6**, **36** and **49** (6-*O*-benzoyl-*C*-glucosyl naphthaquinone) could inhibit A375 cell line with same inhibition activities, while compound **13** was found to be more effective. The primary SAR (structure and activity relationship) analysis indicated that the presence of an additional aromatic ring and the benzoyl group at 6-position could be of benefit to enhance antitumor activity.

Second, in order to improve the interaction with the active site of the enzyme, a carboxyl function has been introduced into the 6-position of the sugar moiety of quinone derivatives: glycuronic acids and the carboxyl amides were designed and synthesized. Using selective protection and deprotection strategy, 6-hydroxyl, 6-carboxyl, 6-azido and 6-amino aryl glycoside intermediates were obtained. We found that the amount of silylation reagent was very important for the regioselectivity of silylation reaction. Utilizing Jones reagent, 6'-*O*-TBS-*C*-glycosyl 1,4-dimethoxybenzene/1,4-dimethoxynaphthalenes were directly oxidized to 6'-carboxyl-*C*-glycosyl benzoquinone/naphthaquinones. The carboxyl amides derivatives were obtained by reaction of 6-azido aryl *C*-glycosides with phthalic anhydride under the presence of Me_3P . Preliminary *in vitro* GP inhibition test indicated that the glucuronic derivative **185** exhibits good activity against GP, which IC_{50} value is 4.53 μ M.

Third, based on the structure of PTP1B and thereby aimed at both binding sites, series of bidentate quinone *C*-glycosyl derivatives were designed and synthesized. Different spacers as diterminal alkynes, dicarboxylic acids and dual substituted nitrophenyl sulfonamides were first investigated. Yield of the dicarboxylic acid **75** has been increased greatly by prolonging reaction time and using different treatment method after reaction. Though copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides ("click chemistry"), 1,2,3-triazole linked bidentate *C*-glycosides were synthesized with excellent yield, and the structure of target compounds were confirmed by 2D NMR spectra. The 4 target compounds have never been reported before. Using benzyl protecting groups, 6-azido aryl glycoside was directly reacted with dicarboxylic acids in the presence of Me_3P , 6-*N*-glycosyl diamide **165** was prepared in one step. *In vitro* bioactivity test showed that the triazole-linked bidentate

C-glucoside **125** has moderate GP inhibition.

Finally, an azophenolic C-glycoside derivative **205** was synthesized by reaction of benzylated naphthaquinone C-glycoside **204** with 2,4-dinitrophenylhydrazine. As a novel photochromic compound, this compound may present interesting photochemical properties.

In conclusion, there are totally 178 compounds were synthesized in this work, 117 compounds have not been reported. The primary SAR information was observed from the results of *in vitro* bioactivities test, which could provided the foundation for further structure modification. The other bioactivities tests were still in process

Reference

1. S. Hurtley, J. Alper, R. F. Service, M. Balter, L. Wells, P. Sears, A. Dell, C. R. Bertozzi, A. Helenius, P. M. Rudd. et.al. "Carbohydrates and Glycobiology" [J]. *Science*, 2001, 291: 2337-2375.
2. J. Finkelstein, D. P. Galonić, C. J. Thibodeaux, G. W. Hart, A. Varki, J. R. Bishop, C. N. Scanlan, P. H. Seeberger, et.al. "Glycochemistry and Glycobiology" [J]. *Nature*, 2007, 446: 1000-1051.
3. a). M. H. D. Postema, *C-Glycosides Synthesis* [M], Boca Raton, CRC Press Inc.: London, UK, **1995**. b). D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon, Elsevier Science Ltd, Oxford, **1995**. c). Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov. Recent Advances in Stereoselective C-Glycoside Synthesis [J]. *Tetrahedron*, **1998**, 54: 9913-9957.
4. D. Y. W. Lee, M. He. Recent Advances in Aryl C-Glycosides Synthesis [J]. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2005**, 5: 1333-1350.
5. a). M. Jay. in J. B. Harborne (Ed.). *The Flavonoids: Advances in Research Since 1986*, Chapman and Hall, London, **1994**, 57-93. b). M. Jay, M. -R. Viricel, J. -F. Gonnet. in: O. M. Andersen, K. R. Markham (Eds.), *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, CRC Press, Boca Raton, **2006**, 875-915.
6. a). J. Q.-Cutrone, J. M. Kolb, K. McBrien, S. Huang, D. Gustavson, S. E. Lowe, S. P. Manly. Quanolirones I and II, Two New Human Cytomegalovirus Protease Inhibitors Produced by *Streptomyces* sp. WC76535 [J]. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61: 1379-1382. b). P. W. Ford, M. Gadepalli, B. S. Davidson. Halawanones A-D, New Polycyclic Quinones from a Marine-Derived Streptomycete [J]. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61: 1232-1236.
7. Z. Xu. The report from IDF: Diabetes spread apace [J]. *Tang Niao Bing Zhi You* (Chinese), **2007**, 3: 29.
8. P. H. Bennett. Primary Prevention of NIDDM: A Practical Reality. *Diabet. Metab. Rev.* **1997**, 13: 583-605.

9. L. Bialy, H. Waldmann. Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases: Next- Generation Drugs? [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*: 3814-3839.
10. Z.-Y. Zhang. Protein trypsin phosphatases: structure and function, substrate specificity, and inhibitor development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2002**, *42*: 209-234.
11. J. Montalibet, B. P. Kennedy. Therapeutic strategies for targeting PTP1B in diabetes. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* **2005**, *2*: 129-135.
12. K. Czifrák, Z. Hadady, T. Docsa, P. Gergely, J. Schmidt, L. Wessjohann, L. Somsák. Synthesis of *N*-(β -D-Glucopyranosyl) Monoamides of Dicarboxylic Acids as Potential Inhibitors of Glycogen Phosphorylase [J]. *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*: 947-956.
13. D. J. Baker, J. A. Timmons, P. L. Greenhaff. Glycogen Phosphorylase Inhibition in Type 2 Diabetes Therapy: A Systematic Evaluation of Metabolic and Functional Effects in Rat Skeletal Muscle. *Diabetes*, **2005**, *54*: 2453-2459.
14. Y. A. Puius, Y. Zhao, M. Sullivan, D. S. Lawrence, S. C. Almo, Z.-Y. Zhang. Identification of a second aryl phosphate-binding site in protein-tyrosine phosphatase 1B: A paradigm for inhibitor design. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1997**, *94*: 13420-13425.
15. J.-P. Sun, A. A. Fedorov, S.-Y. Lee, X.-L. Guo, K. Shen, D. S. Lawrence, S. C. Almo, Z.-Y. Zhang. Crystal Structure of PTP1B Complexed with a Potent and Selective Bidentate Inhibitor. *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*(14): 12406-12414.
16. F. Liang, S.-Y. Lee, J. Liang, D. S. Lawrence, Z.-Y. Zhang. The Role of Protein-tyrosine Phosphatase 1B in Integrin Signaling. *J. Biol. Chem.*, **2005**, *280*(26): 24857-24863.

分类号: _____ 密级: _____

U D C: _____

华东理工大学

学位论文

新型芳香碳糖苷 PTP1B 和 GP 酶抑制剂的

结构设计、合成与生物活性研究

林 丽

指导教师姓名: 陈国荣 教授 华东理工大学 中国

谢 涓 教授 (法籍) ENS Cachan 法国

申请学位级别: (博士) 专业名称: 制药工程与技术

论文定稿日期: 2007. 10. 10 论文答辩日期: 2007. 11. 03

学位授予单位: 华东理工大学

学位授予日期: _____

答辩委员会主席: 李 佳 研究员

评 阅 人: 谢毓元 研究员 院士

李援朝 研究员

丁奎龄 研究员

汤 杰 教授

李 佳 研究员

作者声明

我郑重声明：本人恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的结果。除文中明确注明和引用的内容外，本论文不包含任何他人已经发表或撰写过的内容。论文为本人亲自撰写，并对所写内容负责。

论文作者签名：

2007年 10月 10日

新型芳香碳糖苷 PTP1B 和 GP 酶抑制剂的结构设计、合成与生物活性研究

摘要

碳糖苷化合物广泛存在于自然界中，由于其特有的稳定性和显著的生物活性，使此类化合物的合成和结构修饰备受关注。蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP1B) 和糖原磷酸化酶 (GP) 已成为近年来治疗 2 型糖尿病和肥胖症的新靶标。根据课题组前期结果，本论文以寻找和发现高选择性、高活性的芳香碳糖苷 PTP1B 和 GP 酶抑制剂为目的，设计合成了多系列新型萘醌和 6-位选择性苯甲酰基修饰的苯醌/萘醌碳糖苷，探讨了芳香碳糖苷化反应机理和影响因素。此外，近年来对 PTP1B 晶体结构的深入研究发现 PTP1B 含有两个结合位点：催化活性位点及非催化活性第二位点，非催化位点与催化位点相邻且具潜在靶向或调控功能。因而我们还探索了靶向双位点的双配体碳糖苷衍生物和醌的糖酸衍生物的合成。

首先，通过糖基衍生物异头碳原子上的芳香亲电取代反应和对芳香环的氧化，合成了 1,4-二甲氧基萘碳糖苷、1,4-萘醌碳糖苷和 6-*O*-苯甲酰基苯醌/萘醌碳糖苷衍生物。苯醌/萘醌碳糖苷化合物具有抗肿瘤，抗糖尿病等生物活性，是一类潜在的酶抑制剂。除了五乙酰基- β -D-吡喃糖之外，采用全乙酰化的甲基- α -D-吡喃糖苷作为糖给体在同样的 AgOTf/SnCl₄ 催化条件下合成了芳香碳糖苷，发现以甲基糖苷为糖给体的反应具有更好的立体选择性，在反应条件下能够获得单一的 β -构型产物；深入探讨了这一 AgOTf/SnCl₄ 体系催化的芳香碳糖苷化反应机理及其影响因素，发现 SnCl₄ 的加入量和加入速度对反应的关键作用。而通过糖环 6 位的选择性保护与脱保护反应则可获得 6-*O*-苯甲酰化的苯醌和萘醌碳糖苷。

对所合成的新化合物的体外生物活性测试结果表明：6-*O*-苯甲酰基半乳糖萘醌碳糖苷 **36** 具有一定的 PTP1B 抑制活性；全乙酰基葡萄糖、半乳糖萘醌碳糖苷 **6** 和 **13** 对 A375 肿瘤细胞株（人黑色素瘤细胞）有良好的抑制活性，治疗指数 TI (IC₅₀ 与 EC₅₀ 的比值) 显示化合物 **6**、**36**、**49** (6-*O*-苯甲酰基葡萄糖萘醌碳糖苷) 对细胞株有相同水平的抑制活性，而化合物 **13** 则更有效；初步的构效关系分析显示芳香环的增加、6-位苯甲酰基修饰有助于化合物抗肿瘤活性的增强。

其次，为了改善化合物与酶活性部位的相互作用，在糖环 6 位引入羧基功能团，设计合成了醌的糖酸衍生物和羧基酰胺化合物。应用选择性保护和脱保护策略，合成了 6-羟基、6-羧基、6-叠氮、6-氨基芳香碳糖苷中间体。在反应过程中，发现 TBDMSCl 试剂用量对硅醚化反应区域选择性的重要影响；采用 Jones 试剂氧化 6-*O*-TBDMS-1,4-对甲氧基苯/萘芳香碳糖苷，直接获得 6-羧基-1,4-苯醌/萘醌碳糖苷；将 6-叠氮芳香碳糖苷与邻苯二甲酸酐在 Me₃P 作用下反应则得到羧基酰胺类化合物。对部分化合物的初步的体外 GP 抑制活性测试结果显示糖酸衍生物 **185** 具有良好的 GP 抑制活性，IC₅₀ 为 4.53 μ M。

第三, 基于 PTP1B 的结构, 靶向双位点设计并合成了系列双配体醌类碳糖苷衍生物。探索了不同间隔中间体如二端基炔、二羧酸以及二取代的硝基苯磺酰胺的合成; 通过延长反应时间并采用不同的后处理方法, 大大提高了二羧酸 **75** 的收率。运用一价铜离子催化的端基炔和叠氮化合物的 1,3-偶极环加成反应 (“Click” 反应), 首次高收率地合成了 1,2,3-三氮唑偶联的双配体碳糖苷, 获得的 4 个目标化合物未见文献报道; 采用苄基保护的 6-叠氮芳香碳糖苷与二羧酸化合物在 Me_3P 作用下一步合成得到了未见文献报道的 6-*N*-糖基化-二酰胺双配体碳糖苷 **165**。体外生物活性测试结果显示化合物三氮唑偶联的双配体苯醌碳糖苷 **125** 具有一定的 GP 抑制活性。

最后, 采用苄基化萘醌碳糖苷 **204** 与 2,4-二硝基苯肼反应获得了偶氮苯碳糖苷衍生物 **205**, 作为一种新型光致变色化合物, 该化合物可能具有一些有趣的光化学性质。

全文共合成 178 个化合物, 其中 117 个未见文献报道; 从体外生物活性测试结果得到的初步构效关系信息为进一步进行化合物结构优化提供了依据。剩余目标化合物的生物活性筛选工作正在继续进行中。

关键词: 芳香碳糖苷; 双配体碳糖苷; 醌的糖酸衍生物; PTP-1B 抑制剂; GP 抑制剂

Structure Design and Synthesis of Novel Aryl C-Glycosides as PTP-1B or GP Inhibitors and Their Bioactivities

Abstract

Considerable effort has been devoted to the synthesis and the structure modification of aryl C-glycosides owing to their wide natural existence, their biological interest and their high stability towards acid- and enzyme-catalyzed hydrolysis. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B) and glycogen phosphorylase (GP) are new therapeutic targets of type 2 diabetes and obesity. According to our previous work and aiming to find high selective and highly active aryl C-glycosides as PTP-1B or GP inhibitors, several series of novel naphthaquinone- and selective 6-*O*-benzoylated benzoquinone-/naphthaquinone-*C*-glycosides were designed and synthesized in this work. The mechanism and the influence factors of the aryl *C*-glycosylation were also investigated. Furthermore, recent studies on the crystal structure of PTP-1B show that PTP-1B has two binding sites: a catalysis active site and a secondary non-catalytic site adjacent to the active site which has potential target or regulation function. Consequently, bidentate *C*-glycosides and quinone derivatives of glycuronic acids, which were aimed at two binding sites of the target enzyme, were synthesized as well.

First, 1,4-dimethoxynaphthalene *C*-glycosides, 1,4-naphthaquinone *C*-glycosides and 6-*O*-benzoyl benzoquinone/naphthaquinone *C*-glycosyl derivatives were synthesized. Benzoquinone and naphthaquinone *C*-glycosides are potential enzyme inhibitors with bioactivities, such as antitumor and anti-diabetes etc. These compounds were obtained by electrophilic aromatic substitution by sugar derivatives followed by oxidation of aromatic moieties. Besides β -D-glycopyranoses penta-acetate, per-acetylated methyl α -D-glycopyranosides was also used as glycosyl donors to prepare the aryl β -D-*C*-glycosides with AgOTf/SnCl₄ as promoters. A better stereoselectivity has been found: only β -anomer was obtained with methyl glycopyranosides. The mechanism and the influence factors of AgOTf/SnCl₄ system promoted aryl *C*-glycosylation were investigated. And we find that the amount and the addition rate of SnCl₄ play a key role in the process. After selective protection and deprotection reactions at 6-position, 6-*O*-benzoylated benzoquinone and naphthaquinone *C*-glycosides have also been synthesized.

The results of *in vitro* bioactivity tests of eight new synthesized compounds showed that the 6-*O*-benzoyl-*C*-galactosyl naphthaquinone **36** exhibits moderate inhibition of PTP-1B, and the per-acetylated *C*-glucosyl and *C*-galactosyl naphthaquinones **6** and **13** possess good inhibition against A375 cell line (human melanoma cell). Moreover, the therapeutic index (TI,

ratio of IC_{50} versus EC_{50}) value indicated that compounds **6**, **36** and **49** (6-*O*-benzoyl-*C*-glycosyl naphthaquinone) could inhibit A375 cell line with same inhibition activities, while compound **13** was found to be more effective. The primary SAR (structure and activity relationship) analysis indicated that the presence of an additional aromatic ring and the benzoyl group at 6-position could be of benefit to enhance antitumor activity.

Second, in order to improve the interaction with the active site of the enzyme, a carboxyl function on the 6-position of the sugar moiety has been introduced into the quinone derivatives and glycuronic acids and the carboxyl amides were designed and synthesized. Using selective protection and deprotection strategy, 6-hydroxyl, 6-carboxyl, 6-azido and 6-amino aryl glycoside intermediates were obtained. We found that the amount of silylation reagent was very important for the regioselectivity of silylation reaction. Utilizing Jones reagent, 6'-*O*-TBS-*C*-glycosyl 1,4-dimethoxybenzene/1,4-dimethoxynaphthalenes were directly oxidized to 6'-carboxyl-*C*-glycosyl benzoquinone/naphthaquinones. The carboxyl amides derivatives were obtained by reaction of 6-azido aryl *C*-glycosides with phthalic anhydride under the present of Me_3P . Preliminary *in vitro* GP inhibition test indicated that the glucuronic derivative **185** exhibits good activity against GP, which IC_{50} value is $4.53\mu M$.

Third, based on the structure of PTP1B and thereby aimed at both binding sites, series of bidentate quinone *C*-glycosyl derivatives were designed and synthesized. Different spacers as diterminal alkynes, dicarboxylic acids and dual substituted nitrophenyl sulfonamides were first investigated. Yield of the dicarboxylic acid **75** has been increased greatly by prolonging reaction time and using different treatment method after reaction. Though copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides ("click chemistry"), 1,2,3-triazole linked bidentate *C*-glycosides were synthesized with excellent yield for the first time, and 4 target compounds have never been reported before. Using benzyl protecting groups, 6-azido aryl glycoside was directly reacted with dicarboxylic acids in the presence of Me_3P , 6-*N*-glycosyl diamide **165** was prepared in one step. *In vitro* bioactivity test showed that the triazole-linked bidentate *C*-glucoside **125** has moderate GP inhibition.

Finally, an azophenolic *C*-glycoside derivative **205** was synthesized by reaction of benzylated naphthaquinone *C*-glycoside **204** with 2,4-dinitrophenylhydrazine. As a novel photochromic compound, this compound may present interesting photochemical properties.

In conclusion, there are totally 178 compounds were synthesized in this work, 117 compounds have never been reported before. The primary SAR information was observed from the results of *in vitro* bioactivities test, which could provided the foundation for further structure modification. The other bioactivities tests were still in process.

Keywords: aryl *C*-glycosides; bidentate *C*-glycosides; quinone derivatives of glycuronic acid; PTP-1B inhibitor; GP inhibitor

目录

第 1 章 前言	1
1.1 糖化学和糖生物学概述	1
1.1.1 引言	1
1.1.2 糖生物学研究的重大意义	2
1.1.3 糖化学研究的意义和进展	2
1.2 碳糖苷化合物与碳糖苷化方法	3
1.2.1 芳香碳糖苷化合物的生物活性及其在药物领域的应用	4
1.2.2 芳香碳糖苷化反应研究概述	5
1.3 糖尿病的发展现状及致病机理	9
1.3.1 糖尿病的现状与发展趋势	9
1.3.2 2 型糖尿病的致病机理	10
1.3.3 糖尿病治疗药物的种类和作用机理	11
1.4 蛋白酪氨酸磷酸酯酶-1B 及其抑制剂	12
1.4.1 PTP1B 的作用机理	12
1.4.1 PTP1B 抑制剂研究进展	13
1.4.3 基于 PTP-1B 结构靶向双位点的抑制剂设计与课题的提出	15
1.5 糖原磷酸化酶及其抑制剂与 2 型糖尿病	19
第 2 章 实验方案确定及路线选择	21
2.1 萘醌碳糖苷及中间体合成方案的确定	21
2.2 萘基氧糖苷及中间体的合成	22
2.3 6-O-苯甲酰基修饰醌类碳糖苷合成方案的确定	22
2.4 双配体醌类碳糖苷合成方案的确定	24
2.4.1 乙酰化芳香碳糖苷 6-位选择性功能化	26
2.4.2 硝基苯磺酰胺 (Ns-amide) 策略合成二胺桥联双配体	28
2.4.3 1,2,3-三氮唑偶联的双配体醌类碳糖苷的合成路线	29
2.4.4 二酯桥联双配体碳糖苷	31
2.4.5 二酰胺桥联双配体碳糖苷	31
2.5 糖酸及糖氨基酸衍生物合成方案的确定	32
2.5 偶氮类碳糖苷衍生物的合成方案的确定	33
第 3 章 实验结果与讨论	35
3.1 萘醌碳糖苷及中间体的合成	35

3.1.1	芳香碳糖苷的合成及其反应机理	35
3.1.2	四- <i>O</i> -乙酰基萘氢醌碳糖苷的合成	39
3.1.3	脱保护基萘醌碳糖苷的合成	41
3.2	萘基氧糖苷及中间体的合成	45
3.2.1	1, 2, 4-三羟基萘的合成	45
3.2.2	全乙酰基吡喃糖与芳香亲核试剂 3-甲氧基萘的反应	46
3.3	糖基 6-位苯甲酰基修饰醌类碳糖苷及中间体的合成	50
3.3.1	亚异丙基保护基的脱除	50
3.3.2	6- <i>O</i> -苯甲酰基-乙酰化半乳糖给体与芳香亲核试剂的亲电取代反应	52
3.3.3	选择性 6-自由羟基葡萄糖给体的合成	53
3.3.4	6- <i>O</i> -苯甲酰基-三-乙酰氧基葡萄糖芳香碳糖苷的合成	55
3.4	3- <i>O</i> -苯甲酰基呋喃葡萄糖给体及中间体的合成	55
3.4.1	甲基-3- <i>O</i> -苯甲酰基- <i>D</i> -呋喃葡萄糖的合成	55
3.4.2	3- <i>O</i> -苯甲酰基- <i>D</i> -呋喃葡萄糖的合成	56
3.4.3	3- <i>O</i> -苯甲酰基-呋喃糖给体与芳香亲核试剂的反应	57
3.5	间苯二甲酰基桥联双配体醌基碳糖苷及中间体的合成	58
3.5.1	间苯二甲酰基桥联的异亚丙基保护糖给体的合成及亚异丙基的脱除	58
3.5.2	间苯二甲酰基桥联的苄基保护糖给体的合成	59
3.5.3	间苯二甲酰基桥联的双配体芳香碳糖苷的合成	60
3.6	具有双功能团的桥联中间体 (Spacers) 的合成	62
3.6.1	硝基苯磺酰胺 (Ns-amide) 的合成及反应条件的确立	62
3.6.2	间苯二甲酰胺二乙酸和间吡啶二甲酰胺二乙酸的合成	64
3.6.3	二甲酸二丙炔酯和二甲酰胺二丙炔的合成	65
3.6.4	1, 6-二叠氮己烷的合成	66
3.7	双配体醌类碳糖苷及中间体的合成	66
3.7.1	6-位选择性碘化糖给体的合成	67
3.7.2	6-位选择性对甲苯磺酰化糖给体的合成	67
3.7.3	TBDMS基团选择性保护糖给体的合成、结构表征及反应条件的确定	68
3.7.4	酰基保护糖给体中TBDMS保护基的选择性脱除	74
3.7.5	三苯甲基选择性保护糖给体的合成及保护基的脱除	76
3.7.6	糖醇 128 的叠氮化反应	81
3.7.7	叠氮糖给体的还原	83
3.7.8	二酯桥联双配体芳香碳糖苷的合成	84
3.7.9	二胺桥联双配体芳香碳糖苷的合成	86
3.7.10	基于高效Click反应的二-(1,2,3-三氮唑)桥联双配体芳香碳糖苷的合成	87
3.7.11	二酰胺桥联双配体芳香碳糖苷的合成	94

3.8 糖酸及糖氨基酸衍生物的合成.....	100
3.8.1 糖酸酐类衍生物的合成.....	100
3.8.1 6-邻羧基苯甲酰胺基糖酐类衍生物的合成.....	103
3.9 偶氮类碳糖苷衍生物的合成.....	106
第 4 章 实验部分	108
4.1 实验仪器与试剂.....	108
4.1.1 特殊溶剂的处理.....	108
4.1.2 浓硫酸显色剂的配制.....	108
4.1.3 Ninhydrin显色剂的配制.....	108
4.2 萘醌碳糖苷及中间体的合成.....	109
4.2.1 1,4-二羟基萘(2)的合成.....	109
4.2.2 1,4-二甲氧基萘(3)的合成.....	109
4.2.3 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基萘(5)的合成.....	109
4.2.4 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-萘醌(6)的合成.....	110
4.2.5 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-二羟基萘(萘氢醌)(7)的合成.....	111
4.2.6 2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二羟基萘(萘氢醌)(8)的合成.....	111
4.2.7 2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘(9)的合成.....	112
4.2.8 2-(β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-萘醌(10)的合成.....	112
4.2.9 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1,4-二甲氧基萘(12)的合成.....	113
4.2.10 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1,4-萘醌(13)的合成.....	114
4.2.11 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1,4-二羟基萘(萘氢醌)(14)的合成.....	115
4.2.12 2-(β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二羟基萘(萘氢醌)(15)的合成.....	115
4.2.13 2-(β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘(16)的合成.....	116
4.2.14 2-(β -D-吡喃半乳糖)-1,4-萘醌(17)的合成.....	116
4.3 萘基氧糖苷及中间体的合成.....	117
4.3.1 1,2,4-三羟基萘(19)的合成.....	117
4.3.2 1,2,4-三甲氧基萘(20)的合成.....	117
4.3.3 1-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-2,4-二甲氧基萘(21)的合成.....	117
4.3.4 1-O-(3,4,6-三-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-2,4-二甲氧基萘(22)的合成.....	118
4.3.5 1-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖)-2,4-二甲氧基萘(23)的合成.....	118
4.4 糖基 6-位苯甲酰基修饰醌类碳糖苷及中间体的合成.....	119
4.4.1 1,2:3,4-二-O-亚异丙基- α -D-吡喃半乳糖(25)的合成.....	119
4.4.2 1,2:3,4-二-O-亚异丙基-6-对甲苯磺酰基- α -D-吡喃半乳糖(26)的合成.....	119

4.4.3	1, 2 : 3, 4-二- <i>O</i> -亚异丙基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖 (27) 的合成	120
4.4.4	6- <i>O</i> -苯甲酰基-D-吡喃半乳糖 (28) 的合成	120
4.4.5	甲基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖苷 (29) 的合成	120
4.4.6	甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖苷 (30) 的合成	121
4.4.7	1, 2, 3, 4-四- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖 (31) 的合成	121
4.4.8	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖)- 1, 4-二甲氧基苯 (33) 的合成	121
4.4.9	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖)- 1, 4-苯醌 (34) 的合成	123
4.4.10	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖)- 1, 4-二甲氧基萘 (35) 的合成	124
4.4.11	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖)- 1, 4-萘醌 (36) 的合成	124
4.4.12	甲基-2, 3, 4, 6-四- <i>O</i> -苄基- α -D-吡喃葡萄糖 (38) 的合成	125
4.4.13	甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -苄基-6- <i>O</i> -乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (39) 的合成	125
4.4.14	甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -苄基- α -D-吡喃葡萄糖 (41) 的合成	126
4.4.15	甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -苄基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (43) 的合成	127
4.4.16	甲基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (44) 的合成	127
4.4.17	甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (45) 的合成	128
4.4.18	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖)- 1, 4-二甲氧基苯 (46) 的合成	128
4.4.19	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖)- 1, 4-苯醌 (47) 的合成	129
4.4.20	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖)- 1, 4-二甲氧基萘 (48) 的合成	129
4.4.21	2-(2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖)- 1, 4-萘醌 (49) 的合成	130
4.5	3- <i>O</i> -苯甲酰基呋喃葡萄糖给体及中间体的合成	131
4.5.1	1, 2:5, 6-二- <i>O</i> -亚异丙基- α -D-呋喃葡萄糖 (51) 的合成	131
4.5.2	1, 2:5, 6-二- <i>O</i> -亚异丙基-3- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-呋喃葡萄糖 (52) 的合成	131
4.5.3	甲基-3- <i>O</i> -苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖 (53) 的合成	132
4.5.4	甲基-2, 5, 6-三- <i>O</i> -乙酰基-3- <i>O</i> -苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖 (54) 的合成	132
4.5.5	3- <i>O</i> -苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖 (55) 的合成	132
4.5.6	1, 2, 5, 6-四- <i>O</i> -乙酰基-3- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-呋喃葡萄糖 (56) 的合成	133
4.5.7	2-(2, 5, 6-三- <i>O</i> -乙酰基-3- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-呋喃葡萄糖)- 1, 4-二甲氧基苯 (57) 的合成	133

4.6 间苯二甲酰基桥联双配体醌基碳糖苷及中间体的合成.....	134
4.6.1 2, 6-苯二甲酸-二-(1, 2 : 3, 4-二- <i>O</i> -亚异丙基- α -D-吡喃半乳糖基)酯 (60) 的合成.....	134
4.6.2 2, 6-二-(甲基- α -D-吡喃半乳糖基)苯甲酰 (62) 或 2, 6-二-(α -D-吡喃半乳糖基)苯甲酰 (63) 的合成.....	135
4.6.3 2, 6-二-(甲基- α -D-吡喃葡萄糖基)苯甲酰 (64) 的合成.....	135
4.6.4 2, 6-二-(甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基)苯甲酰 (67) 的合成....	136
4.6.5 2-((2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-二甲氧基苯)-6-(甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基)苯甲酰 (68) 的合成.....	137
4.6.5 2-((2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-苯醌)-6-(甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖)苯二甲酰 (69) 的合成.....	138
4.7 具有双功能团的桥联中间体 (Spacers) 的合成.....	138
4.7.1 1,7-二-(4-硝基苯磺酰基)-1,4,7-三氮杂庚烷 (71) 的合成.....	138
4.7.2 1-(4-硝基苯磺酰基)-1,4,7-三氮杂庚烷 (72) 的合成.....	139
4.7.3 间苯二甲酰胺二乙酸甲酯 (74) 的合成.....	139
4.7.4 间苯二甲酰胺二乙酸 (75) 的合成.....	139
4.7.5 间吡啶二甲酰胺二乙酸甲酯 (78) 的合成.....	140
4.7.6 间吡啶二甲酰胺二乙酸 (79) 的合成.....	140
4.7.7 间苯二甲酸二丙炔酯 (81) 的合成.....	140
4.7.8 间苯二甲酰胺二丙炔 (83) 的合成.....	141
4.7.9 间吡啶二甲酸二丙炔酯 (84) 的合成.....	141
4.7.10 间吡啶二甲酰胺二丙炔 (85) 的合成.....	141
4.7.11 1, 6-二叠氮己烷 (87) 的合成.....	142
4.8 双配体苯醌碳糖苷及中间体的合成.....	142
4.8.1 甲基-2, 3, 4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- α -D-吡喃葡萄糖 (89) 合成.....	142
4.8.2 甲基 2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (90) 的合成.....	143
4.8.3 甲基 2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (91) 的合成.....	143
4.8.4 甲基 2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-叠氮- α -D-吡喃葡萄糖 (92) 的合成.....	143
4.8.5 甲基 2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-丙炔基- α -D-吡喃葡萄糖 (94) 的合成.....	144
4.8.6 1, 2, 3-三氮唑 (95) 的合成.....	144
4.8.7 二酰胺 (97) 的合成.....	144
4.8.8 间苯二甲酰胺二乙酸酯 (99) 的合成.....	145
4.8.9 甲基 2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-氨基- α -D-吡喃葡萄糖 (101) 的合成.....	146
4.8.10 二胺 (103) 的合成.....	146
4.8.11 甲基-(2, 3, 4, 6-四- <i>O</i> -乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (104) 的合成.....	147

4.8.12	2-(2,3,4,6-四- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (105) 的合成	147
4.8.13	2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (106) 的合成	148
4.8.14	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-碘- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (107) 的合成	149
4.8.15	2-(6- <i>O</i> -对甲苯磺酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (108) 的合成	149
4.8.16	2-(6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (109) 的合成	149
4.8.17	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (110) 合成	149
4.8.18	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (111) 合成	150
4.8.19	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -三苯甲基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (112) 的合成	150
4.8.20	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (114) 的合成	151
4.8.21	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (115) 的合成	152
4.8.22	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-氨基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (117) 的合成	154
4.8.23	间苯二甲酰胺二乙酰胺 (118) 的合成	154
4.8.24	2-(2,3-二- <i>O</i> -苯甲酰基-6-苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-苯醌 (120) 的合成	156
4.8.25	2-(6-苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (121) 的合成	157
4.8.26	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (122) 的合成	157
4.8.27	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-苯醌 (123) 的合成	158
4.8.28	1,2,3-三氮唑 (124) 的合成	158
4.8.29	1,2,3-三氮唑 (125) 的合成	159
4.8.30	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -三苯甲基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (126) 的合成	160
4.8.31	2-(2,3,6-三- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (128) 的合成	160
4.8.32	2-(2,3,6-三- <i>O</i> -乙酰基-4-甲磺酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (130) 的合成	161
4.8.33	2-(2,3,6-三- <i>O</i> -乙酰基-4-叠氮- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (132) 的合成	162
4.8.34	1,2,3-三氮唑 (133) 的合成	163

4.8.35	间苯二甲酰胺二乙酸酯 (134) 的合成.....	163
4.8.36	2-(2,3,4,6-四- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (135) 的合成.....	164
4.8.37	2-(β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (136) 的合成.....	164
4.8.38	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (137) 合成.....	164
4.8.39	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -三苯甲基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (138) 的合成.....	165
4.8.40	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (139) 的合成.....	166
4.8.41	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-叠氮- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (140) 的合成.....	166
4.8.42	1,2,3-三氮唑 (141) 的合成.....	167
4.8.43	1,2,3-三氮唑 (142) 的合成.....	168
4.8.44	间苯二甲酰胺二乙酰胺 (143) 的合成.....	169
4.9	双配体萘醌碳糖苷及中间体的合成.....	169
4.9.1	2-(6- <i>O</i> -对甲苯磺酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (145) 的合成.....	169
4.9.2	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基萘 (146) 合成.....	170
4.9.3	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基萘 (148) 的合成.....	170
4.9.4	间苯二甲酸酯 (150) 的合成.....	171
4.9.5	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基萘 (151) 的合成.....	171
4.9.6	1,2,3-三氮唑 (152) 的合成.....	172
4.9.7	1,2,3-三氮唑 (153) 的合成.....	173
4.9.8	1,2,3-三氮唑 (154) 的合成.....	174
4.9.9	间苯二甲酰胺二乙酰胺 (155) 的合成.....	174
4.9.10	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -三苯甲基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (157) 的合成.....	175
4.9.11	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (158) 的合成.....	176
4.9.12	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (160) 的合成.....	177
4.9.13	间苯二甲酰胺二乙酰胺 (161) 的合成.....	177
4.9.14	2-(6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (163) 的合成.....	178
4.9.15	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苄基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (164) 的合成.....	178
4.9.16	间苯二甲酰胺二乙酰胺 (165) 的合成.....	179
4.9.17	2-(α -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (167) 的合成.....	180

4.9.18	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (168) 和 2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- α -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (169) 的合成.....	181
4.9.19	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -三苯甲基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (170) 和 2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -三苯甲基- α -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (171) 的合成.....	183
4.9.20	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (172) 合成.....	183
4.9.21	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (173) 和 2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (174) 的合成.....	184
4.9.22	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-叠氮- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (175) 的合成.....	186
4.9.23	叠氮糖苷 (177) 的合成.....	187
4.9.24	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (178) 的合成....	187
4.9.25	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-叠氮- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (181) 的合成.....	188
4.9.26	1, 2, 3-三氮唑 (182) 的合成.....	189
4.9.26	1, 2, 3-三氮唑 (183) 的合成.....	190
4.10	糖酸的醌类衍生物及糖氨基酸类似物的合成.....	190
4.10.1	2-(6-羧基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-二甲氧基萘 (184) 的合成.....	190
4.10.2	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-羧基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-萘醌 (185) 的合成.....	191
4.10.3	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-羧基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-萘醌 (186) 的合成.....	191
4.10.4	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-羧基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-萘醌 (187) 的合成....	192
4.10.5	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-羧基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-苯醌 (188) 的合成.....	192
4.10.6	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -乙酰基-6-羧基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-苯醌 (189) 的合成.....	192
4.10.7	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-对甲氧基苯 (192) 的合成.....	193
4.10.8	2-(2,3,6-三- <i>O</i> -乙酰基-4-邻羧基苯甲酰胺基叠氮- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基苯 (193) 的合成.....	194
4.10.9	N-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖基-1, 4-对甲氧基苯)邻苯二甲酰亚胺 (194) 的合成.....	195
4.10.10	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-对甲氧基苯 (195) 的合成.....	195
4.10.11	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-对甲氧基萘 (196) 的合成.....	196
4.10.12	2-(2,3,4-三- <i>O</i> -苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-对甲氧基	

萘 (197) 的合成.....	196
4.11 光致变色化合物——偶氮芳香碳糖苷衍生物及中间体的合成.....	197
4.11.1 2-(2,3,4,6-四- <i>O</i> -乙酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-苯醌 (198) 的合成.....	197
4.11.2 偶氮苯碳糖苷 (199) 的合成.....	197
4.11.3 2-(2,3,4,6-四- <i>O</i> -苄基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (201) 和 2-(2,3,4,6-四- <i>O</i> -苄基- α -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (202) 的合成.....	198
4.11.4 2-(2,3,4,6-四- <i>O</i> -苄基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-萘醌 (203) 和 2-(2,3,4,6-四- <i>O</i> -苄基- α -D-吡喃半乳糖基)-1,4-萘醌 (204) 的合成.....	199
4.11.5 2,4-二硝基偶氮苯碳糖苷 (205) 的合成.....	200
第 5 章 生物活性筛选测试.....	201
5.1 体外PTP-1B抑制活性筛选.....	201
5.1.1 实验目的.....	201
5.1.2 实验方法.....	201
5.1.3 实验结果汇总.....	201
5.1.4 结论.....	205
5.2 体外HL-60 抑制活性.....	205
5.2.1 实验目的和方法.....	205
5.2.2 实验结果汇总.....	205
5.3 体外抗肿瘤活性测试.....	206
5.3.1 实验目的和方法.....	206
5.3.2 BEL-7402 细胞抑制活性实验结果.....	207
5.3.3 A375 细胞抑制活性实验结果.....	207
5.4 体外抗糖原磷酸化酶活性测试.....	209
第 6 章 结论.....	211
参考文献.....	213
致谢.....	224
附录 1.....	225
附录 2.....	238

符号、单位、术语等的说明

Ac	acetyl	乙酰基
Ac ₂ O	acetic anhydride	醋酸酐
AgOTfa	silver trifluoroacetate	三氟乙酸银
All	allyl	烯丙基
aq.	aqueous	水溶液
Ar	aromatic ring	芳香环
Bn	benzyl	苄基
brs	brand single	宽单峰
Bz	benzoyl	苯甲酰基
calcd	calculated	计算的
CAN	ceric ammonium nitrate	硝酸铈铵
conc	concentrated	浓的
COSY	correlated spectroscopy	同核相关谱
d	day	天
d	double	双峰
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene	1,8-二恶唑双环-[5,4,0]-7-十一烯
DCC	N, N'-dicyclohexylcarbodiimide	N, N'-二环己基碳二亚胺
dd	double of doublet	两个双重峰
DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二羧酸乙酯
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer	无畸变增强极化转移实验
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	N, N-diisopropylethylamine	N,N-二异丙基乙胺
DMF	N,N-dimethyl formamide	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲亚砜
DMAP	4,4'-dimethylaminopyridine	4,4'-二甲氨基吡啶
EIMS	electron impact mass spectrum	电子轰击质谱
eq.	Equivalent	当量
ESIMS	electron spray ionization mass spectrum	电喷雾质谱
Et	ethyl	乙基
g	gram	克
Gal	galactose	半乳糖
Glc	glucose	葡萄糖
GP	glycogen phosphorylase	糖原磷酸化酶
GPb	rabbit muscle glycogen phosphorylase b	兔肌肉糖原磷酸化酶 b
h	hour	小时
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation	异核多键（远程）相关谱
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence	异核多量子相关谱
HOBt	1-hydroxybenzotriazole	1-羟基苯并三唑
HRMS	high resolution mass spectrometry	高分辨质谱

HSQC	heteronuclear single quantum coherence	异核单量子相关谱
Hz	hertz	赫兹
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%抑制浓度
Im	imidazole	咪唑
i-Pr	isopropyl	异丙基
IR	infrared	红外
<i>J</i>	coupling constant	耦合常数
LA	Lewis acid	路易斯酸
m	multiple	多重峰
Me	methyl	甲基
mg	milligram	毫克
min	minute	分钟
mL	milli liter	毫升
mmol	milli mole	毫摩尔
mp	melting point	熔点
MS	mass spectrum	质谱
Ms	methane sulfonyl	甲基磺酰基
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide	3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐
NBS	N-bromosuccinimide	N-溴代琥珀酰亚胺
Ninhydrin	1,2,3-Indantrione hydrate	水合茚三酮
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁共振
Ns	nitrophenylsulfonyl group	硝基苯磺酰基
Pet	petroleum ether	石油醚
Ph	phenyl	苯基
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl	对甲氧基苯基
ppm	parts permillion	百万分率
PTP-1B	protein tyrosine phosphatase-1B	蛋白磷酸酪氨酸磷酸酯酶 1B
Py	pyridine	吡啶
q	quarter	四重的
<i>R_f</i>	rate of flow	比移值
rt	room temperature	室温
s	singlet	单峰
S _N 1	monomolecular nucleophilic substitution	单分子亲核取代
S _N 2	bimolecular nucleophilic substitution	双分子亲核取代
ST	starting material	初始物
t	triple	三重的
t-Bu	<i>tert</i> -butyl	叔丁基
TBAI	tetrabutylammonium iodide	四丁基碘化铵
TBAF	tetrabutyl ammonium fluoride	四丁基氟化铵
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl	叔丁基二甲基硅基
TBDMSCl	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl chloride	叔丁基二甲基氯硅烷
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxy	2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate	三甲基硅三氟甲磺酸盐

THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
TLC	thin layer chromatography	薄层层析
TrCl	triphenylmethyl chloride	三苯基氯甲烷（三苯甲基氯）
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl	对甲苯磺酰基
UV	ultra violet	紫外
μL	microlitre	微升
μM	micromole	微摩尔

第1章 前言

糖、蛋白质以及核酸是三类最基本的生命物质,其中糖类是自然界中分布最为广范,数量最多的一类有机化合物,人们对糖类化合物的认识和研究始于19世纪,但由于受到合成及相关化学及生物学研究手段的限制,糖化学的发展始终非常缓慢;然而随着近代分子生物学、免疫学和细胞生物学的高速发展,特别是近30年来高效液相色谱(HPLC)和毛细管电泳(CE)技术在糖类化合物分离中的应用和发展,质谱技术和二维、多维核磁技术的不断进步,使得越来越多的天然糖类化合物被发现并解析;DNA重组技术也为揭示糖分子在生理过程中的作用提供了强有力的武器。糖化学在生命科学、药物研究领域重要地位和广泛用途被不断深入和拓展。2001年著名学术期刊Science^[1]汇编了以“糖和糖生物学”为主题的专栏,而2007年另一知名学术期刊Nature^[2]再次汇编以“糖化学和糖生物学”为主题的专栏,这无疑昭示着糖化学和糖生物学已成为21世纪倍受瞩目的前沿科学和热点领域。

1.1 糖化学和糖生物学概述

1.1.1 引言

文献记载的第一例有关糖蛋白研究的报道是法国著名生理学家 Claude Bernard 于1855年鉴定了从肝脏中分离得到的糖原类物质,证明它是葡萄糖的一种储存形式,然而直到100多年后,科学家们才能通过实验手段逐步证明糖原就是糖蛋白^[3]。长久以来,人们一致认为糖只是一种能量或结构物质,如作为能量物质的葡萄糖、淀粉、糖原以及作为结构物质的纤维素和几丁质等。

20世纪50年代以后,化学和生物学的快速进展和各种分离测试技术的广泛应用,使糖的结构和其他诸多生物学功能不断被揭示,人们对糖的认识开始有了质的飞跃。糖类物质已涉及了如受精、着床、分化、发育、免疫、感染、癌变、衰老等多细胞生命的全部时间和空间过程^[4]。糖不仅以多糖(polysaccharide)和寡糖(oligosaccharide)的游离形式直接参与生命过程,而更主要的是以糖缀合物(glycoconjugate)的形式(即糖链与其它生物大分子以共价键相连所形成的化合物),如糖蛋白(glycoprotein)、糖肽(glycopeptide)、糖核苷及糖脂(glycolipid)等参与生命活动^[5-7]。

研究表明,糖蛋白和糖脂都是构成细胞膜的重要组成部分,作为生物信息的携带者和传递者,它们影响细胞间的识别及相互作用;并能作为蛋白质、激素和病毒的受体,以及控制免疫反应等^[8, 9]多方面的生物学功能主要取决于膜表面上的寡糖结构的多样性。例如血型是由血细胞表面的糖蛋白和糖脂决定的,而不同血型的根本区别仅在于这些糖缀合物中寡糖非还原端糖的种类和结构^[10];而胞壁寡糖在细胞之间的通讯、识别和相互作用、胚胎发生、转移、信号传递、细胞运动与黏附以及病原与宿主细胞之间的相互作用方面起着重要作用^[11]。

随着人们对糖类物质生物功能认识的不断深入,糖生物学开始作为一门学科受到越来越多的重视。1988 年英国牛津大学 Raymond Dwek 教授首先提出了糖生物学(glycobiology)的概念:糖生物学是以生物大分子组成部分寡糖链或寡糖本身为对象,以糖化学、免疫学及分子生物学等学科为基础,研究寡糖链作为“生物信息分子”在多细胞的高层次生命中功能的学科,被称为是 20 世纪 90 年代发展起来的生物化学中最后一个巨大前沿^[12]。凝集素(selectin)配体寡糖 sialyl Lewis X (SleX)^[13, 14]的发现作为糖生物学领域的一次重大突破,彻底改变了糖类的命运。糖开始作为一种药用资源,在医药工业领域重新受到重视。

而到了 21 世纪的今天,糖化学和糖生物学的研究已成为生命科学的前沿和热点领域。糖链结构与功能的阐明将是后基因组时代生命科学研究的核心内容之一,对人类健康的维护和疾病的防治产生深远影响。糖链作为生物信息分子参与细胞生物几乎所有的生命和疾病过程,起着特异性的识别、介导、调控等信号转导作用。细胞表面糖缀合物糖链结构的改变与癌变、感染等疾病的发生、发展紧密相关。对重大疾病特征糖链结构与功能的研究,不仅可揭示基因功能等生命本质,还将阐明重大疾病发生发展机制。

1.1.2 糖生物学研究的重大意义

糖类物质不仅在生命过程中充当细胞的能量来源,发挥细胞骨架作用;参与生命活动的全部进程;同时还对细菌和病毒通过细胞间相互作用而对宿主进行感染的过程产生影响^[15-17]。一些糖和非糖物质形成的糖苷以及部分动物和微生物机体的内源性糖类物质也被证明具有抗肿瘤、抗病毒、抗衰老、抗凝血、抗血糖和抗血脂等多种生理功能^[18-20]。

糖链与疾病关系的研究,不仅为我们提供了诊断疾病的方法,也为治疗相关疾病药物的研发提供了有力的依据。例如免疫球蛋白 G (IgG)的寡糖链对维系蛋白空间构象和生物功能起重要作用,而其二分支末端 Gal 缺乏产生的去半乳糖免疫球蛋白亚型 IgG₀ 比例增加可能是导致类风湿性关节炎的原因,因而患者体内 IgG₀ 水平往往成为类风湿病观察疗效和判断愈后的客观指标,而设想通过化学修饰法对糖结构进行再塑,将患者体内的 IgG₀ 进行体外半乳糖基化处理后自体回输,可能将具有良好的效果^[21]。

此外一些寡糖还可作为信号分子调节植物抗病基因的表达。美国乔治亚大学 Peter Albersheim 教授最早提出了寡糖素的概念,认为寡聚糖能够刺激植物的免疫系统反应,具有激活防御反应和调控植物生长的作用。不同的活性寡糖可以发出调节特定功能的信息,因而在植物生长、发育、繁殖、防病和抗病等方面发挥功能,是一类新型的植物调节分子,开创了寡聚糖诱导植物抗性的新领域^[12]。

显然,糖生物学对研究生命活动、疾病的病因和病理机制、糖类药物的设计和研发以及作物病害防治等领域都有积极意义和深远的影响。糖生物学的每一项重大发现都推动了糖化学的进展,当然这些重要的糖生物学发现也是以人们对复杂糖类物质结构的研究和化学合成这些糖物质方法的巨大进展为基础的。

1.1.3 糖化学研究的意义和进展

糖的结构与功能的关系是糖及其缀合物研究的核心问题,也正是因为糖结构的多样

性和复杂性，仅靠生物学手段显然是无法给出问题的最终答案，而必须借助化学手段。

随着现代各种分离手段的进步和波谱技术的发展，特别是核磁共振和质谱技术的突飞猛进，复杂糖物质的分离和结构分析已取得了重大的发展，越来越多的复杂糖物质被发现、分离并鉴定。但是从天然产物中提取的活性糖物质，往往组分复杂，分子量变化大，而且通常很难获取足够的量进行更多的生物和化学实验。

而用化学方法合成的寡糖、多糖和糖缀物，能够做到结构清楚，组分单一，是理想的研究试样，因此用有机化学的合成方法合成糖物质是至关重要的，发展新的、更有效的合成糖类化合物的方法已成为糖生物学，生物化学和糖工程学对糖化学提出的迫切要求和具有挑战性的任务。

在这样的背景下，糖的合成化学得到了特别的重视并已经取得了很大的发展。从 1901 年第一种成熟的糖苷化方法——Koenigs-Knorr 方法发表至今，已发展出许多高效的糖苷化方法^[22, 23]，有人认为当前的糖化学合成水平与 20 世纪 70 年代肽类和 20 世纪 80 年代核苷酸类的情况相当。华裔学者翁启惠教授采用酶法合成的 SleX 已有 Cytel 公司生产上市^[24]；美国麻省理工大学的 Seeberger 小组在一台旧的多肽合成仪上成功地合成了植物抗毒素诱导剂(phytoalexin elicitor) 12 糖^[1]，验证了糖固相自动合成的可行性；一些天然产物的成功全合成，如抗肿瘤化合物 Calicheamicin^[25]及最新一代抗生素——万古霉素(Vancomycin)^[26]等，也是近年来糖化学在各方面深入细致研究结果的体现。

然而尽管如此，糖环中多羟基的保护和脱保护策略，因糖苷键的构型而造成的糖异头碳原子的活化方式的选择，反应的立体选择性、区域选择性甚至是收率问题始终是糖化学合成中所面临的基本问题。这些因素的共同影响使每一种糖物质的合成都带有其特殊性，需要对保护基团、糖苷键合方法以及合成策略进行科学设计和有效利用，因此糖类化合物的合成远比其他化合物如核酸、蛋白质和多肽困难和复杂的多。

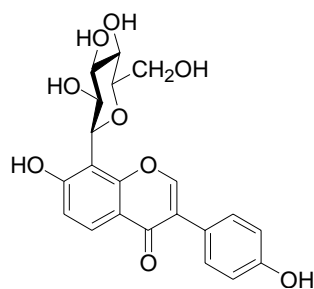
1.2 碳糖苷化合物与碳糖苷化方法

糖苷(glycosides)又称为配糖体，是指单糖或寡糖的半缩醛羟基与另一分子中的羟基、氨基或巯基等失水而产生的一类化合物；可分为两部分糖残基(glycone, glycosidic group)和配基(aglycon)，糖残基是糖去掉半缩醛羟基的部分，也叫糖基，而配基是指非糖部分，可以很简单，也可以是复杂的。糖残基异头碳原子与配基所连接的键称为糖苷键。按照糖苷键的不同，糖苷通常又分为 O-糖苷，S-糖苷，N-糖苷和 C-糖苷。

碳糖苷，顾名思义，是指与糖苷键异头碳相连的环外氧原子被碳原子取代所得的一类化合物，也就是说糖基与配基直接以 C-C 键相连。根据配基不同，碳糖苷又被分为两大类：脂肪族碳糖苷和芳香碳糖苷。碳糖苷在结构上与其他糖苷类似，但由于 C-C 键取代了 C-O、C-S、C-N 键，使化合物稳定性大大提高，特别是其抗酸解、酶解的能力都较强^[27]。诸多研究结果均表明天然存在的碳糖苷大多具有清热、解毒、抗菌、抗炎、抗辐射、抗病毒及抗肿瘤等多种生物活性^[28-29]，因而碳糖苷化合物已成为人们寻找新结构药物的重要来源之一。

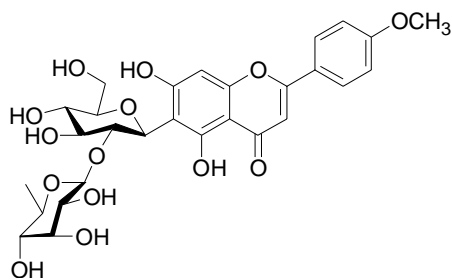
1.2.1 芳香碳糖苷化合物的生物活性及其在药物领域的应用

芳香碳糖苷 (Aryl C-Glycosides) 是最常见的一类碳糖苷, 由于其在天然产物中分布广泛, 药理作用显著而成为研究热点。黄酮碳糖苷是天然产物碳糖苷的一种主要存在形式, 具有多种生物活性, 包括抗肿瘤、抗氧化、降血压、清热解毒等, 许多已经进入临床应用。例如: Puerarin 是从著名中草药葛叶中提取出来的一种异黄酮碳糖苷, 具有明显的解热和抗醉效果, 同时还具有降血糖、增快冠状动脉血液流动作用。在对酗酒的小鼠和猴子所进行的实验中, 还发现 Puerarin 具有戒酒的作用。在最近的临床实验表明, 含有约 20% Puerarin 的葛叶提取物能够明显降低高度酗酒者的酒精摄入量^[30, 31]。

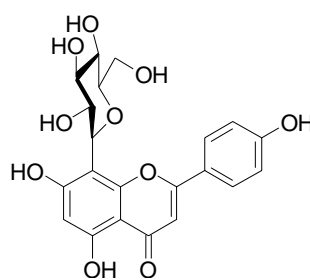


Puerarin

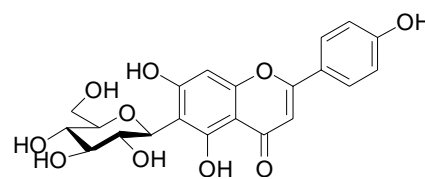
又如从毛茛科植物天葵中提取的黄酮双糖碳糖苷——天葵苷, 具有清热解毒、消肿利散和利尿的作用^[32]; 山橙制剂中的牡荆素 (Vitexin) 和异牡荆素 (Isovitexin) 具有扩张冠状动脉、抗肿瘤等药理作用^[33], 已用于临床; 黑豆素和异黑豆素则具有抗炎、抗菌、抗心律不齐、降血压等活性^[34]; 此外酸枣仁作为中医首选的安神药, 研究表明其中所含的黄酮碳糖苷为酸枣仁镇静催眠的有效成分之一^[35]。



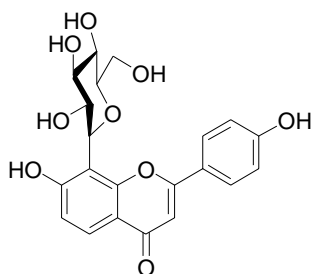
天葵苷



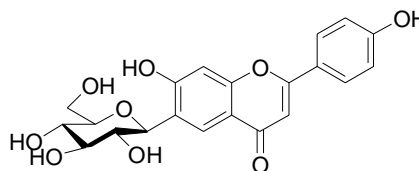
Vitexin



Isovitexin



黑豆素

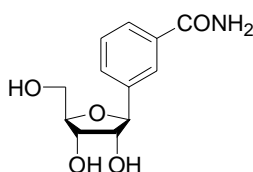


异黑豆素

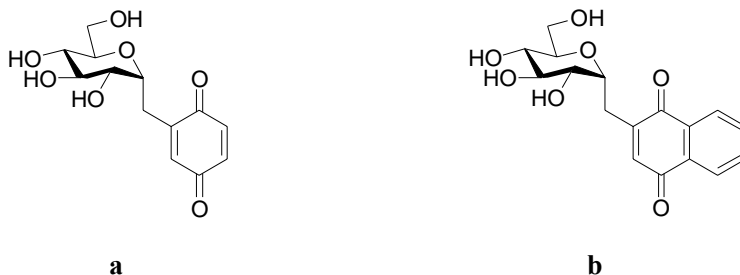
还有一种从菊科橐吾属植物牛舌橐吾根中分离得到的倍半萜类化合物^[36], 有意思的是, 该倍半萜类化合物具有中强活性的钙拮抗作用, 而其碳糖苷类衍生物却具有钙激动作用。



有的小分子化合物本来具有很强的生理活性，但往往因为同时具有较强的毒副作用而大大限制了其药用价值，利用糖类化合物安全无毒无公害的特点，将糖基引入这些小分子化合物则可能克服这些不利因素。例如，苯甲酰胺及其类似物是较强的组织培养抑制剂，但因引起的神经性副作用大而不能用于抗肿瘤治疗，Karsten Krohn 将其碳糖基化后得到的烟酰胺芳香呋喃碳核苷在 nM 浓度范围对 S49.1 淋巴瘤细胞显示非常强的细胞毒性^[37]。



此外，一些合成的小分子醌类碳糖苷也表现出令人振奋的药理活性。1997 年由 Elena Vismara 等^[38]合成的两个 α -醌类碳糖苷 **a**、**b** 均为酵母 α -葡糖苷酶的抑制剂，有意思的是，随着芳香环的扩大，抑制作用增强 ($K_i\mathbf{a}=2.9\text{mM}$, $K_i\mathbf{b}=0.17\text{mM}$)。



1.2.2 芳香碳糖苷化反应研究概述^[39]

正是因为芳香碳糖苷作为药物候选物 (Drug Candidates) 表现了非常重要的药理作用，如治疗中风、癌症、心脑血管疾病和糖尿病等，所以碳糖苷化合物的化学合成显得尤为重要。

通常来说，涉及芳香碳糖苷化的反应主要有：亲电反应 (electrophilic reaction)、交叉偶联反应 (cross-coupling reaction)、环化 (cyclization)、分子内 O-C 重排 (intramolecular O-C rearrangement)、极性转化法 (umpolung) 等。接下来我们将着重介绍一些具有药理学作用的芳香碳糖苷的合成概况，当然这些方法也同样适用于其他简单芳香碳糖苷的合成。

1). 亲电反应

亲电反应是最常见的碳糖苷化方法之一。与氧糖苷化类似，反应是在亲电的糖给体与亲核的芳基受体间进行，但往往芳基受体的亲核性要弱于醇。糖基卤代物 (glycosyl halides)、糖内酯 (lactones)、烯糖 (glycal) 等常见的亲电糖给体 (图 1.1)。

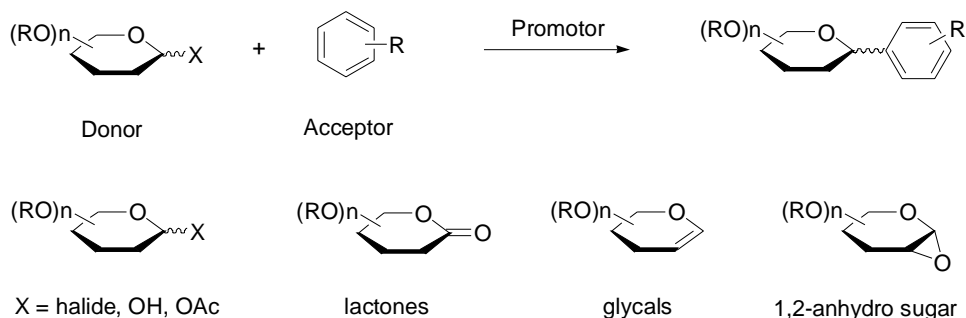
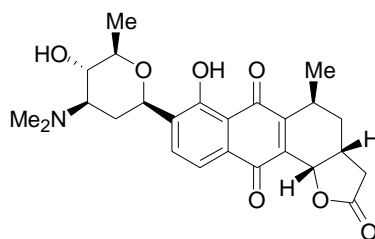


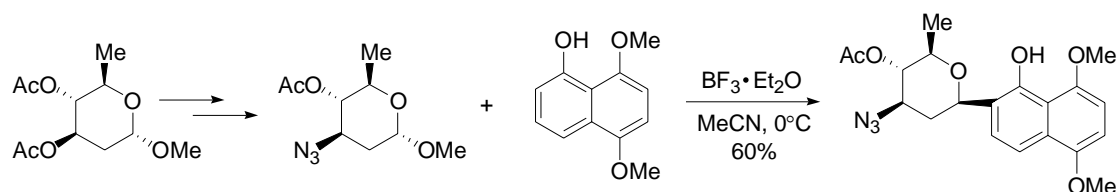
图 1.1 亲电反应和常用的亲电糖给体

Fig 1.1 Electrophilic Reaction and the Commonly Used Electrophilic Donors

Medermycin 是一种抗生素和抗癌试剂, Brimble^[40]等人采用甲基-3-叠氮糖苷作为糖给体与取代的萘酚反应, 糖给体和萘酚换上的取代基似乎对偶合反应都有影响, 在位阻和电子效应的共同影响下获得了合成 Medermycin 的重要中间体芳香碳糖苷。



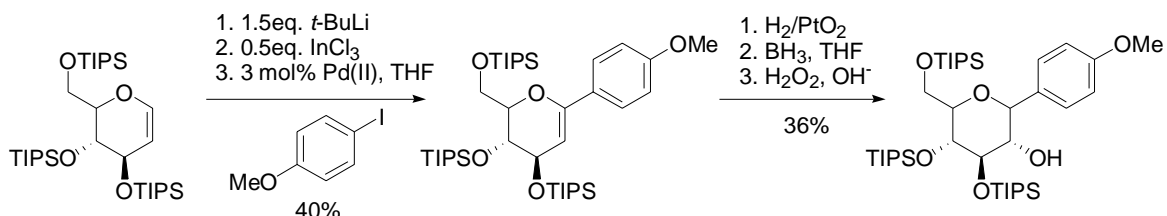
Medermycin



2). 交叉偶联反应

过渡金属(钯或镍试剂)催化的交叉偶联反应已经有机合成化学中构建 C-C 键最重要的方法之一。通过有机金属的催化, 实现卤代芳烃或含杂原子的卤化物与有机硼(Suzuki 反应)、锡(Stille 反应)、锌(Negishi 反应)或镁(Kumada 反应)的反应^[41]。

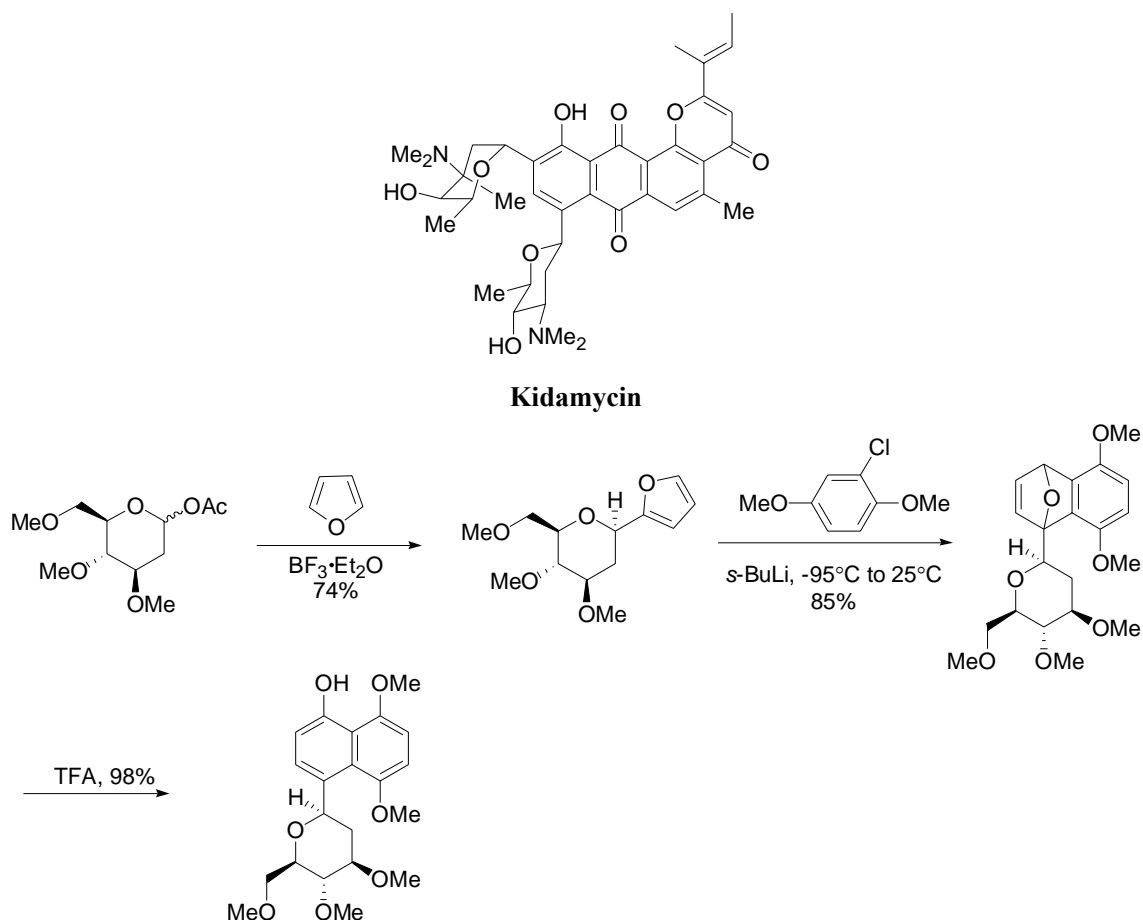
例如钯催化的烯糖钼(III)化合物的交叉偶联由于采用钼试剂代替剧毒的锡试剂而成为一个实用且环境友好的合成芳香碳糖苷的方法^[42]。



3). 环化反应

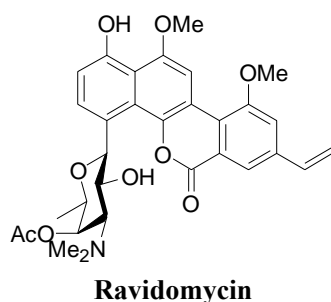
一般来说, 大部分芳香碳糖苷都是经由异头碳的直接芳香碳糖基化来制备, 但是一些高度功能化芳香碳糖苷的合成用过上述方法很难满意的收率和选择性。因而可以将碳糖基化与芳香环的形成分开进行, 其中 Diel-Alder 反应成为最有效的合成六元环的手段。

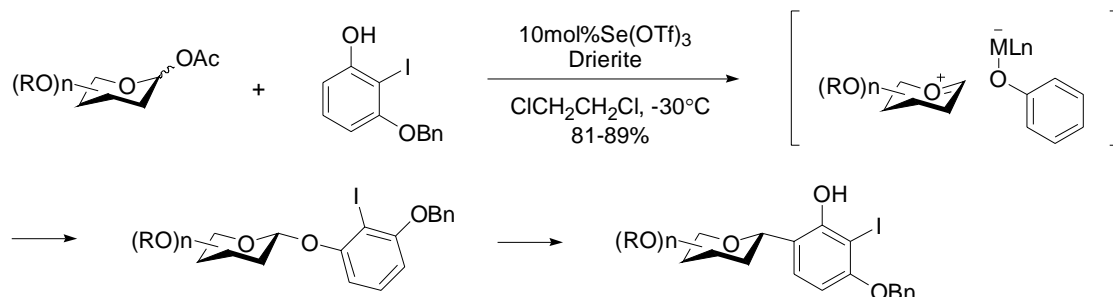
Matin 及其合作者^[43, 44]采用 2-糖基咪喃作为双烯体与苯的衍生物反应也成功合成了碳糖苷，一种芳香碳糖苷抗生素 kidamycin 的中间体。



4). O-C 重排反应

在 Lewis 酸的存在下芳香氧糖苷经重排得到芳香碳糖苷，是另一个有效的合成芳香碳糖苷的方法。许多 Lewis 酸都可以催化这一类重排反应，催化剂的选择与化合物结构和所要求产物的立体选择性密切相关。例如，Suzuki^[45]等人在合成抗生素 Ravidomycin 时，研究许多 Lewis 酸和金属的三氟甲烷磺酸盐，发现以乙酰化糖作为糖给体， $\text{Se}(\text{OTf})_3$ 是最好的碳芳香糖基化催化剂，糖给体与芳香化合物发生氧糖基化，再经分子内 O-C 重排高立体选择性的获得 β -构型芳香碳糖苷 ($\beta/\alpha > 99:1$)。

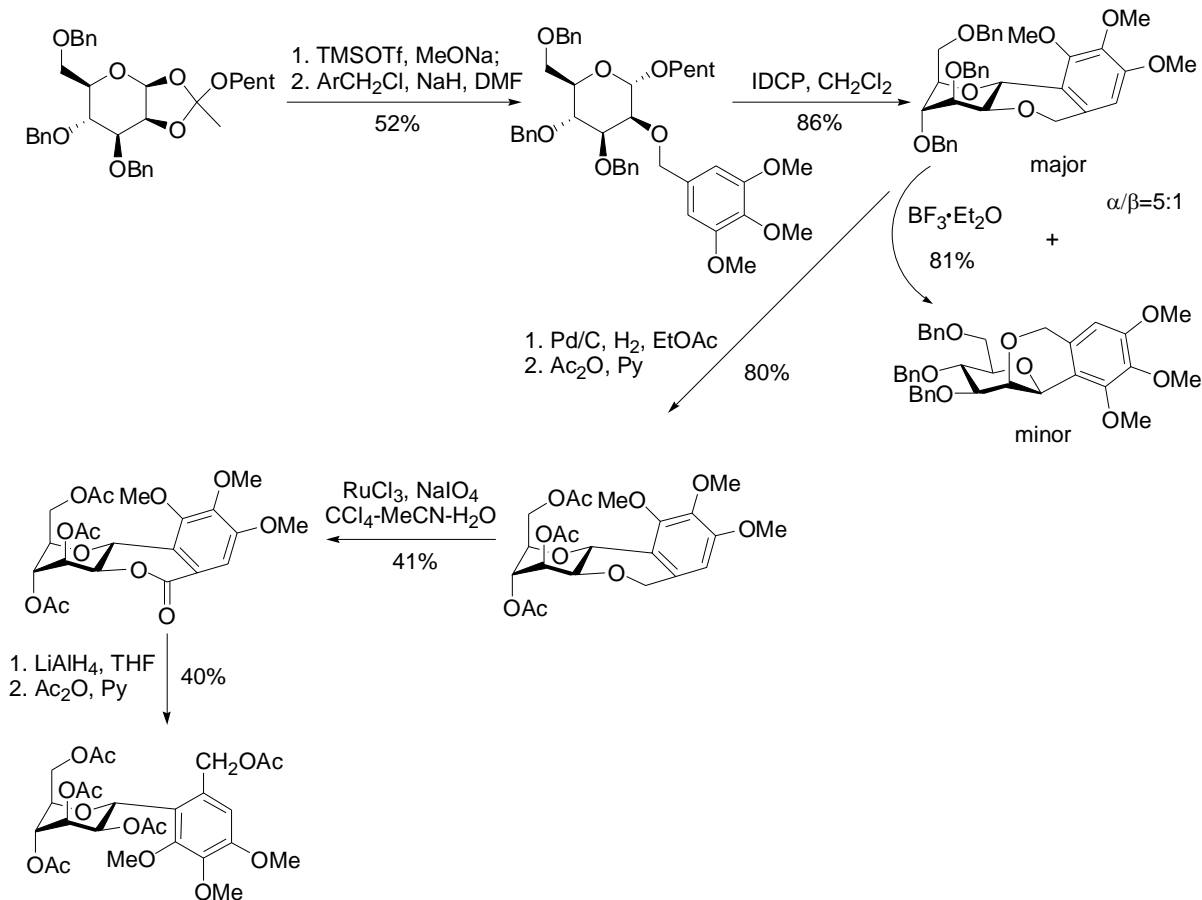




5). 分子内碳糖基化

采用 C-O 或 C-Si 键作为临时的桥, 分子内碳糖基化通常包括以下三个步骤: 1). 芳香环通过一个桥链进攻糖给体; 2). 芳香配基经分子内环化转移到异头碳的位置; 3). 在不破坏新的 C-C 键和立体构型的情况下选择性脱除桥链。这种方法往往能够提高反应的立体选择性和反应收率。

例如 Matin 及其合作者发现了一个用 IDCP (iodonium dicollidine perchlorate) 催化的分子内碳糖基化的方法^[46], 由戊烯基 α -吡喃甘露糖苷获得以 1,2-反式双环产物为主的碳糖苷化合物, 动力学的反式产物在三氟化硼乙醚的作用下能够发生差向异构化生成更稳定的 1,2-顺式结构; C-O 桥链可依次经由苄基亚甲基的氧化和 LAH 还原去除。

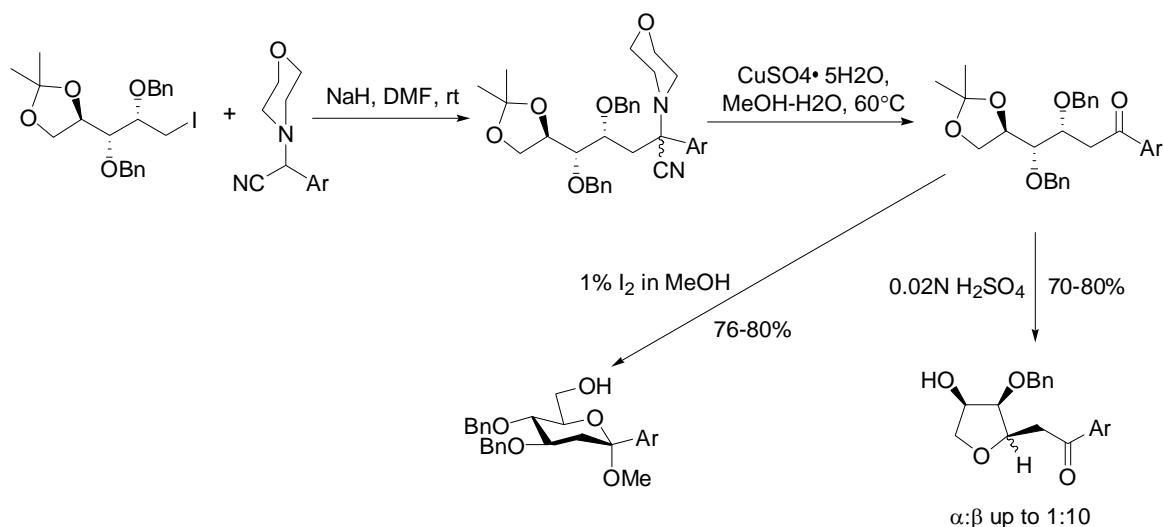


6). 极性转化法 (Umpolung)

有机化合物的极性转换 (Umpolung) 是有机合成中较新发展起来的一个方法, 其本质是有机化合物反应中心碳原子电性发生转换, 即亲电性或亲核性发生暂时转换的过

程, 与经典方法相比, 反应途径也有所不同^[47]。

Aidhen 及其合作者^[48]设计了一个独特的极性转化策略来合成 2-脱氧-芳香碳糖苷, 而这一碳糖苷结构是一些抗肿瘤抗生素如 angucyclines、pluramycin、gilvocarcins 和 vineomycins 的通用结构单元^[49]。



C-C 键的形成始终是有机合成化学中的一个最基本也最具挑战性的任务。芳香碳糖苷的合成也正体现了上述的关键问题。除了通过取代反应在异头碳的位置直接形成 C-C 键之外, 各种高效试剂和反应的发现, 如以过渡金属中介导的偶联反应、桥联环化、各种重排以及各种不对称催化方法等等, 都可能提高芳香碳糖基化的反应收率和立体选择性, 并用于各种复杂糖分子的化学合成。我们有理由相信以芳香碳糖苷为基础的生物活性天然产物及药物候选物的全合成将会变得更加容易。

1.3 糖尿病的发展现状及致病机理

糖尿病 (Diabetes Mellitus) 是一组由遗传和环境因素相互作用而引起的以血糖升高为特征的临床综合征。因胰岛素分泌绝对或相对不足以及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低而导致的胰岛素作用缺陷, 引起糖、蛋白、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱, 是一种从病理生理损害到渐进性的严重代谢性疾病。长期血糖控制不佳的糖尿病患者, 可伴发各种器官, 尤其是眼、心、血管、肾、神经损害或器官功能不全或衰竭, 导致残废或者早亡。

按照糖尿病致病机理的不同, 糖尿病通常分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病和特殊类型糖尿病 (诸如基因遗传性胰岛 B 细胞功能缺陷、遗传性糖尿病综合征、免疫介导的糖尿病、胰岛素作用缺陷、感染、药物或化学物直接破坏胰腺以及内分泌疾病所致者等)。其中绝大多数为 2 型糖尿病, 约占糖尿病患者总人数的 90% 以上, 此外还有相当一部分患者处于糖调节障碍和糖尿病前期状态, 经过一段时间和在一定条件下可以转变为糖尿病^[50]。

1.3.1 糖尿病的现状与发展趋势

2006 年 12 月 4 日在南非开普敦举办的国际糖尿病联盟 (IDF) 大会公布的一组糖尿病

发病现状的数据令人惊愕：目前糖尿病侵袭着全球 2.46 亿人，其中有 46% 的糖尿病患者 在 40-59 岁之间；未来 20 年内如果不采取任何措施，糖尿病患者的总人数将突破 3.8 亿^[51]。糖尿病患病率最高的地区是东地中海和中东(成年人口中有 9.2% 患有糖尿病)以及北美(8.4%)。患糖尿病人数最多的地区是西太平洋地区，有大约 6700 万人口患有糖尿病，而欧洲紧随其后，有 5300 万人口患有糖尿病。

另据世界卫生组织日前公布的一组数字^[52]显示，2005 年在全球范围内约有 290 万人死于糖尿病，其中 80% 发生在中低收入国家；平均每 10 秒就有 1 人死于糖尿病，2 人罹患糖尿病；每 30 秒就有 1 人因糖尿病而截肢；在发达国家，糖尿病是成年人失明和视力障碍的主要原因，每年死于糖尿病的人数远远高于死于艾滋病的人数；在发展中国家，糖尿病发病趋于年轻化，35-64 岁的年龄段中，每 10 个人至少有一人死于糖尿病；糖尿病对社会及家庭产生巨大影响，2007 年全世界糖尿病及其并发症的医疗费用将高达 2150-3750 亿美元。

遗传因素、社会因素和环境因素之间错综复杂的相互影响，推动着糖尿病特别是 2 型糖尿病在全球的流行。现代化生活方式导致人们体重的增加和活动量的减少，而摄入的营养物质又过于精致和过多。曾有专家认为，如果能够控制肥胖，糖尿病的发病率可以下降 50% 以上。

上述这些触目惊心的数字表明，糖尿病正迅速发展成为二十一世纪的‘瘟疫’，并正在中东、印度、中国和美国等地以迅雷不及掩耳之势爆发和蔓延，糖尿病的治疗和高疗效药物的研发已刻不容缓。

1.3.2 2 型糖尿病的致病机理^[50]

2 型糖尿病的发病与基因遗传和环境因素紧密相关，是由多基因、多因素所构成的复合病。其特点是胰岛素分泌减少，胰岛素作用力度减低(胰岛素敏感性减低或抵抗性增强)，肝糖产生和输出异常增加。而这些变化的发生是在遗传易感基础上发生的，是逐渐发生和发展的。临床上，从无症状到发生典型高血糖综合征，继而引起各种急性和慢性并发症。它是一个慢性过程，早期是可逆的，到后期变为不可逆转的进展阶段。

胰岛素与其受体结合后可在不同靶细胞间通过不同信号转导通路发挥作用，诸如细胞代谢、分化、增生和凋亡等。胰岛素首先使受体 β 亚单位的酪氨酸激酶区自身磷酸化，然后使胰岛素受体底物磷酸化，进而结合并激活下游的信号发放，包括磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)，从而分别调节葡萄糖代谢(通过葡萄糖转运蛋白 4，促进葡萄糖摄取)和多种基因，影响细胞生长、脂肪细胞分化、线粒体呼吸链和氧化磷酸化。一些细胞内蛋白质分子，尤其是转录因子参与基因调节通路，与胰岛素抵抗、心血管危险因素等相关联。在胰岛素信号发放通路和网络上任何一个环节发生缺陷或障碍，包括受体、受体底物、亚细胞部位、信号转导通路等，均可抑制胰岛素在细胞蛋白质中的表达。反之，抑制和改善所发生的缺陷或障碍，则可能增强胰岛素作用，改善糖代谢，防止高脂饮食所导致的肥胖。

研究表明，大部分 2 型糖尿病患者没有发生胰岛 β 细胞的分泌功能低下，其体内的

胰岛素水平并不低，而是由于各种原因造成的胰岛素抵抗（insulin-resistant）使胰岛素不能正常发挥功能，从而引起代谢紊乱。

1.3.3 糖尿病治疗药物的种类和作用机理

按照药物作用原理的不同，糖尿病的治疗药物主要可分为：胰岛素和胰岛素类似物、促进胰岛素分泌类药物、胰岛素增敏剂、抑制葡萄糖吸收类药物和糖异生抑制剂五个大类，分别针对不同类型的糖尿病起治疗作用^[53]。

1). 胰岛素和胰岛素类似物

通过注射、口服、吸入或植入等手段向体内补充人工胰岛素或与人胰岛素结构和功能相似的胰岛素类似物，提高患者体内的胰岛素水平，从而达到治疗目的。

2). 促胰岛素分泌类药物

此类药物主要有磺酰脲类药物、非磺酰脲类胰岛素促泌剂和胰升血糖素样肽-1（Glucagon like peptide 1, GLP-1）等。磺酰脲类药物通过刺激胰岛 B 细胞使胰岛素分泌增加，但不增加胰岛素的合成，因而只适用于胰岛 β 细胞功能未完全丧失的患者。但长期和较大剂量服用此类药物，易造成持续的高胰岛素症和由此引起的低血糖。此外磺酰脲类药物还可能与心肌细胞的磺酰脲受体结合，有一定的心脏毒性。非磺酰脲类胰岛素促泌剂又称为餐时血糖调节剂，它与胰岛 β 细胞膜上较小分子量的受体结合，具有结合和解离快速灵活的特点，胰岛素的释放快速而短暂，所以能够避免慢性高胰岛素血症和相应的不良反应。胰升血糖素样肽 1 是一种肠促胰岛素，具有促进胰岛素释放、延缓胃排空、降低胰升血糖素和降低食欲等生理作用。

3). 胰岛素增敏剂

目前应用的胰岛素增敏剂主要有双胍类和噻唑烷二酮类药物两种。双胍类药物通过抑制肠壁细胞吸收葡萄糖，促进外周组织无氧糖酵解，增加对葡萄糖的摄取和利用，促进胰岛素与受体结合而降低血浆中的胰高血糖素水平，是目前肥胖型糖尿病患者的首选药。噻唑烷二酮类衍生物能明显增加靶组织对胰岛素的敏感性，使胰岛素刺激的葡萄糖吸收增加，抑制胰岛素依赖的肝脏葡萄糖输出，改善胰岛素对葡萄糖代谢的抵抗作用等。

4). 抑制葡萄糖吸收的药物

主要是指 α -葡萄糖苷酶抑制剂，通过抑制小肠粘膜的 α -葡萄糖苷酶，延缓葡萄糖和果糖的吸收，降低餐后血糖高峰，降低对注射用胰岛素的需求。目前临床应用药物是阿卡波糖（Acarbose）。

5). 糖异生抑制剂

所谓糖异生增强是由于胰岛素、胰升血糖素过多、底物供给充足、肝脏酶活性改变及长链脂肪酸氧化增强导致的，是引起高血糖的一个主要因素。糖异生抑制剂主要是抑制长链脂肪酸的氧化抑制糖异生，增强葡萄糖的氧化，达到降糖目的。

随着对糖尿病致病机理认识的不断深入，各种新的治疗靶标被陆续发现，将会有更多新的药物不断进入临床，必将在糖尿病的防治药物开发上取得新的突破。

1.4 蛋白酪氨酸磷酸酯酶-1B 及其抑制剂

蛋白酪氨酸磷酸酯酶-1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B, PTP-1B) 是第一个被鉴定的蛋白酪氨酸磷酸酯酶, 是胰岛素信号和瘦素信号转导的主要负调控因子, 对 2 型糖尿病及肥胖症的发生、发展有重要作用。PTP-1B 通过使胰岛素受体及其底物酪氨酸去磷酸化而阻断胰岛素的信号转导。实验表明, 2 型糖尿病患者和动物模型 PTP-1B 的表达水平和活性均明显提高, 引起胰岛素抵抗, 而 PTP-1B 基因敲除鼠胰岛素敏感性却升高。抑制 PTP1B 高表达鼠体内的 PTP1B 活性, 不仅增强了胰岛素的敏感性、改善其糖代谢, 而且可以避免因高脂喂养导致的肥胖症。因此, PTP-1B 成为治疗胰岛素抵抗类疾病的新靶标, 深入研究 PTP-1B 及其有效的抑制剂成为治疗 2 型糖尿病和肥胖症的新途径, 具有重要的发展前景^[54, 55]。

1.4.1 PTP1B 的作用机理

胰岛素是一种由胰岛 β 细胞分泌的合成代谢肽类激素, 能够与细胞外二聚的胰岛素受体结合, 然后经胰岛素受体的磷酸化作用而发挥功效。胰岛素信号传导通路中, 分泌到体液中的胰岛素先与胰岛素敏感细胞上的胰岛素受体 α -亚基结合, 形成二聚体后, 胰岛素受体 β -亚基通过自磷酸化使活性位点的酪氨酸被磷酸化, 从而激活胰岛素受体 β -亚基的蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)活性, 然后含有 SH2 结构域的接头蛋白, 如胰岛素受体底物 1-4(IRS, insulin receptor substrate)被招募到的 SH2 结合位点, 随后磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)被激活, 接着下游糖代谢通路中的 PKB、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter, GLUT-4)进一步被激活, 最后体内的糖脂代谢被启动^[56]。在这个过程中, 胰岛素激发了多个生物过程, 包括糖原合成、脂肪酸合成、蛋白合成和有丝分裂过程等, 其中最重要的是能够从血浆中摄取葡萄糖的 GLUT-4 从细胞内到细胞膜的转移^[57]。

蛋白酪氨酸磷酸化是一种重要的调节信号转导的翻译后修饰方式。在体内酪氨酸的磷酸化是可逆的动态过程, 其磷酸化和去磷酸化分别由蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)和蛋白酪氨酸磷酸酯酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)来调节。PTP-1B 对上述胰岛素信号传导通路中胰岛素受体的激酶活性和胰岛素受体底物的磷酸化水平的负调节过程起着关键的作用, 通过对胰岛素受体的脱磷酸化作用使胰岛素受体失活, 从而对胰岛素的敏感性降低, 产生胰岛素抵抗。此外 PTP-1B 在体内的过量表达, 还会造成瘦素受体不能对瘦素应答而引起肥胖症。图 1.2 描述了胰岛素信号传导过程与 PTP-1B 的相互关系。其中其他的磷酸酶如 PTEN 和 SHP-2 也在该传导过程中发挥作用^[54]。

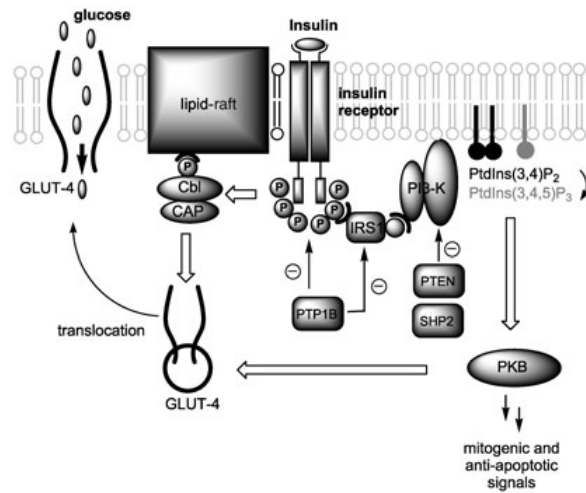


图 1.2 胰岛素信号传导过程与 PTP-1B 的相互关系示意图

Fig. 1.2 Schematic Illustration of Insulin-dependent Signaling and Relevant Interactions with PTP-1B

近年研究表明，PTP-1B 对胰岛素受体的脱磷酸化作用是通过如下两个化学步骤完成的：首先 PTP-1B 活性位点的半胱氨酸残基（Cys215）作为进攻的亲核试剂，形成一个硫代磷酸化的酶中间体，继而在天冬氨酸（Asp181）对离去基团的质子化作用下形成磷酸化酶；然后在亲核的水分子作用下磷酸化酶水解释放游离的酶和无机磷酸盐。在整个过程中，谷氨酸残基（Gln262）和精氨酸残基（Arg221）也起了重要作用（图 1.3）^[58]。

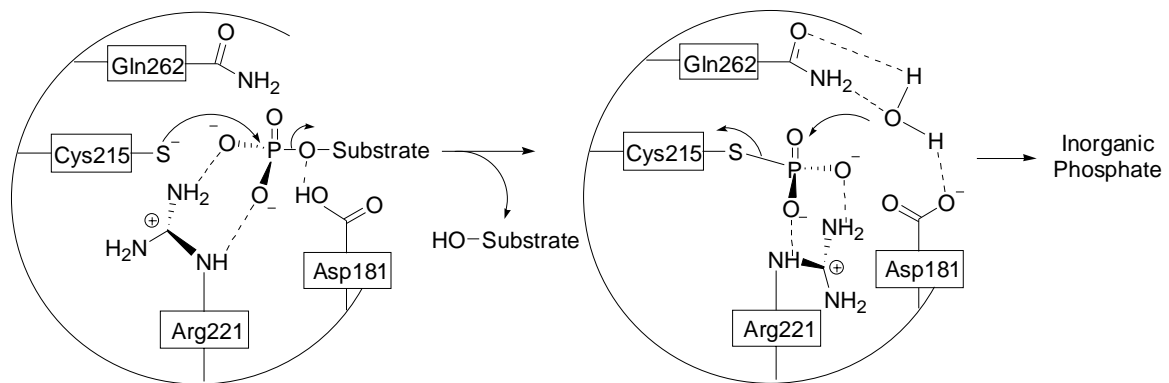


图 1.3 PTP-1B 催化的脱磷酸化反应机理

Fig. 1.3 A Chemical Mechanism for the PTP-1B-catalyzed Dephosphorylation Reaction

1.4.1 PTP1B 抑制剂研究进展

多个遗传学证据都表明 PTP-1B 是一个新颖的治疗糖尿病和肥胖症的潜在靶点，通过抑制胰岛素敏感组织中 PTP-1B 的活性，对糖尿病和肥胖症的治疗都会有显著改善，因此寻找 PTP1B 特异性的抑制剂有着广阔的应用前景。

根据抑制剂设计依据的不同，目前 PTP1B 抑制剂主要分为以下三大类^[56]：

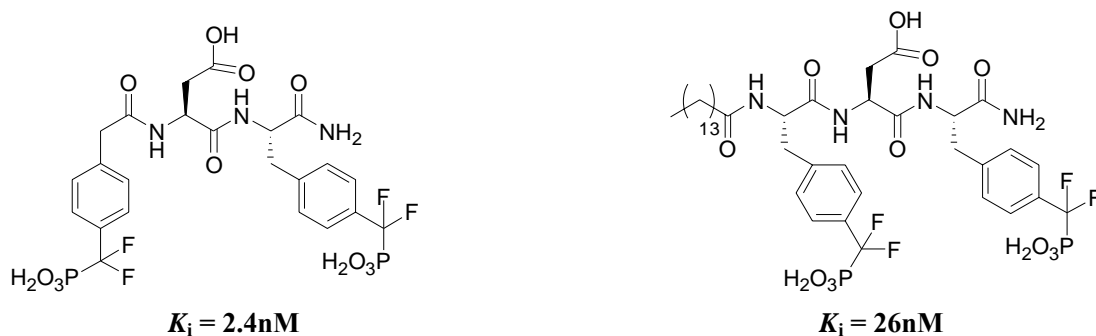
1). 针对 PTP-1B 开发的抑制剂——ISIS-113715

这是目前唯一进入临床 2 期实验的 PTP-1B 抑制剂类抗糖尿病药物，是由 ISIS 公司开发的反义寡核苷酸类化合物。通过临床 1 期研究表明，该化合物没有毒副作用并能提

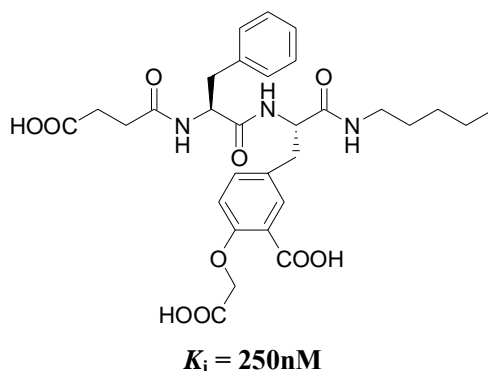
高用药志愿者体内的胰岛素敏感性。ISIS-113715 具有良好的选择性，能特异性降低胞内 PTP-1B mRNA 的表达，而对其他的同源酶没有影响；在小鼠模型上，该化合物能降低小鼠体内 PTP-1B 的表达并使血糖浓度明显下降。

2). 针对 PTP-1B 催化活性位点的小分子抑制剂

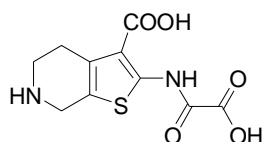
二氟甲酯基磷脂类化合物 (difluoro-methylene phosphonates) 是目前许多蛋白酪氨酸磷酸酯酶 (PTPs) 抑制剂的设计母核，由于氟化的磷酸酯类化合物具有较强的酸性，氟原子能与酶活性中心的重要催化基团形成更紧密的特异性结合。此类化合物对 PTP-1B 的抑制活性达到 nM 级别，选择性好，但亲脂系数过低，透膜性较差。通过引入疏水基团可能会改变化合物的脂溶性。



2-羧甲氧基苯甲酸类化合物 (2-carbomethoxybenzoic acids) 是一类模拟磷脂构象的化合物，其作用机理是进入酶的活性中心特异地与某些重要的酰胺基团形成氢键从而抑制酶的活性。



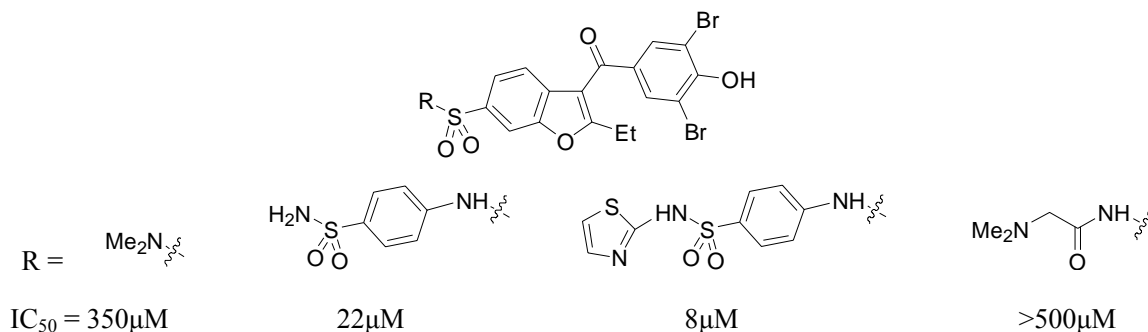
二草酰基氨基苯甲酸类化合物 (oxalyaminobenzoic acids) 是通过高通量筛选直接得到的模拟磷脂类的抑制剂。通过酶动力学法和共结晶方法证明此类化合物属于可逆型竞争性抑制剂，有一定的 pH 依赖性，在 pH 5.5 时抑制活性最高，其作用机理是在弱酸性条件下，天冬氨酸残基作为质子给体以抑制剂上的苯甲酸形成氢键而抑制酶的活性。研究表明，此类化合物是通过与催化活性中心及附近的一个非活性中心相互作用抑制酶活性的，并且在动物模型上证明化合物能降低小鼠血浆中的葡萄糖水平。



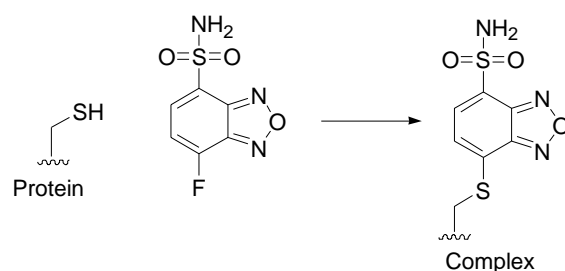
$K_i = 0.29\mu\text{M}$ at pH 5.5; $K_i = 5.1\mu\text{M}$ at pH 7.0

2). 针对 PTP-1B 非活性位点的抑制剂

苯并咪唑类化合物 (benzobromarone) 是一类可逆型非竞争性抑制剂。通过共结晶的方法发现 PTP-1B 结构中有一个非催化活性区的别构位点 (allosteric site) [59], 化合物与别构位点相互作用影响催化活性区 WPD 环的闭合而抑制酶的活性。



荧光试剂 4-氨基磺酸基-7-氟-2,1,3-苯并二氮唑化合物则是针对另一个别构位点的不可逆抑制剂, 化合物与非催化活性区半胱氨酸 Cys121 残基共价结合, 通过与催化活性区的组氨酸 His214 残基相互作用来抑制酶活性。



由于别构区在进化的保守性上要低于催化活性区, 因而这种新颖别构位点的发现对于找到 PTP-1B 特异性抑制剂具有重要的指导意义。

为了获得高特异性高活性的先导化合物, 需要对系列化合物进行详细的动力学研究, 总结构效关系, 从而进一步指导化合物的结构修饰; 同时对化合物的成药性而言, 还需要考虑抑制剂的分子量大小、溶解性、带电基团、分子表面极性、细胞膜通透性, 以及药代稳定性和生物毒性等等。

尽管将 PTP-1B 抑制剂最终发展成为治疗糖尿病药物还需要克服诸多障碍, 例如高活性抑制剂往往分子量过大、带电荷较高、亲脂系数高, 且具有 PTP-1B 抑制活性的化合物对同源性极高的 TCPTP 也有抑制作用, 寻找和发现专一性的 PTP-1B 抑制剂还比较困难等, 但是仍然有越来越多的研究证据表明 PTP-1B 是一个有效的治疗糖尿病和肥胖症等胰岛素抵抗类疾病的药物作用靶点, 因而寻找具有成药性的高活性 PTP-1B 抑制剂对治疗糖尿病和肥胖症有广阔的前景。

1.4.3 基于 PTP-1B 结构靶向双位点的抑制剂设计与课题的提出

1). PTP-1B 结构特征^[60-62]

作为糖尿病和肥胖症药物治疗的新靶点, 近年来通过对 PTP-1B 晶体结构的深入研究发现, PTP-1B 含有两个结合位点 (图 1.4): 催化活性位点及非催化活性第二位点, 非催化位点与催化位点相邻且具潜在靶向或调控功能。研究还进一步揭示, 小分子抑制

剂可通过 H 键、范德华力、疏水作用等多种方式与 PTP-1B 催化活性中心及第二位点区域结合，从而抑制 PTP-1B 活性；同时与两个位点结合的小分子抑制剂对 PTP-1B 具有更高的活性、选择性和特异性。

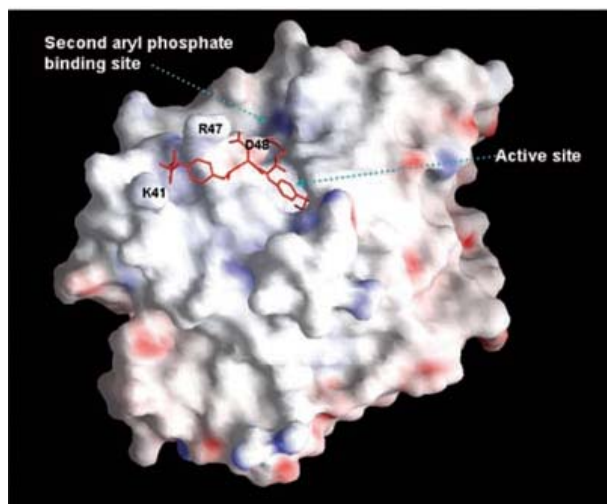


图 1.4 化合物与 PTP-1B 的结合模型

Fig. 1.4 Overall binding mode of a compound with PTP1B

PTP-1B 晶体结构研究结果提示：以活性部位与非活性部位为靶点，设计双配体小分子结构是获取高选择性、高活性及特异性 PTP-1B 抑制剂的可行途径。

2). 靶向双位点的糖类小分子 PTP-1B 抑制剂设计^[60, 63]

目前对小分子 PTP-1B 抑制剂研究发现，分子中引入羰基、羟基和羧基，有利于分子与 PTP-1B 结合位点区域的氨基酸残基形成氢键和范德华力，苯环、萘环等芳香环的引入，可增加分子与催化活性中心区域的疏水作用和亲和性；结构中具有相同配体且可与两个位点同时结合的小分子，则对 PTP-1B 有高选择性、高活性和特异性^[60]（图 1.5）。

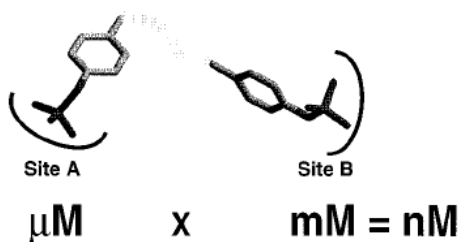


图 1.5 设计选择性和高亲和性 PTP1B 的策略

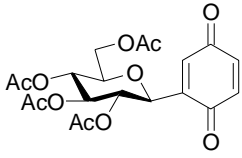
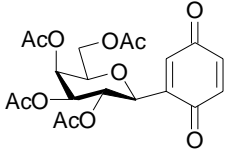
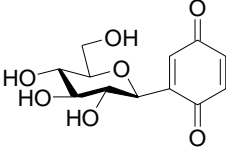
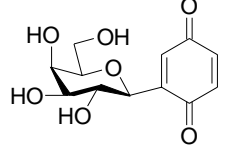
Fig. 1.5 A strategy for creating selective and high-affinity PTP-1B inhibitors

3). 课题的提出

课题组前期研究工作中发现数个苯醌类碳糖苷小分子化合物显示体外 PTP-1B 酶抑制活性（表 1.1），其中化合物 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖)-1,4-苯醌不同浓度下具有良好的 PTP1B 酶抑制活性，IC₅₀ 值达 μM 水平，具有进一步结构修饰和改造的价值。

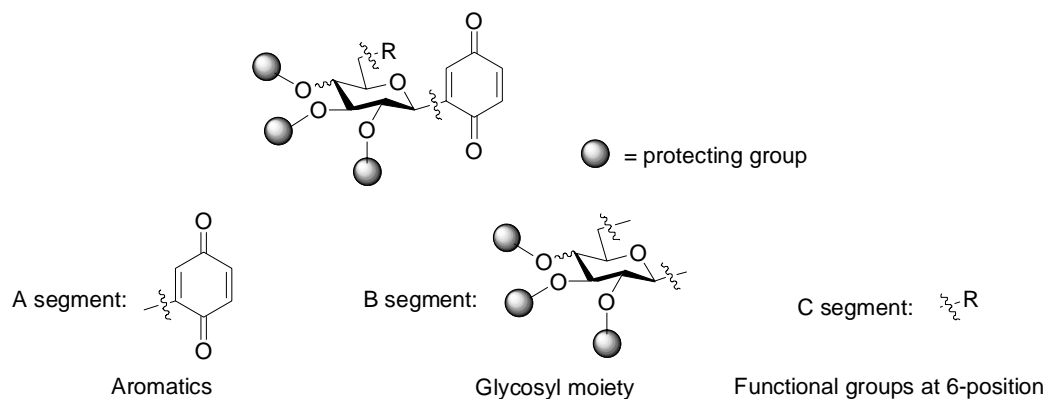
表 1.1 课题组前期工作获得的 PTP1B 抑制剂

Table 1.1 Some PTP-1B Inhibitors Obtained in the Previous Work

Inhibitors	Inhibition (%)		IC ₅₀ Value (μM)
	500μM	50μM	
	95.3	89.4	4.85
	85.6	35.8	-
	97.0	90.3	25.6±0.19
	92.9	87.7	24.3±0.98

基于 PTP-1B 及其抑制剂结构特征，我们根据前期研究结果，对所获得的活性化合物进行结构修饰，靶向双位点设计了多系列新型糖类小分子结构（图 1.6），并将运用化学合成手段获取目标化合物，希望通过体外药理活性筛选，获得有用的构效关系信息，并对化合物进一步进行结构改造，力图找到高选择性、高活性 PTP-1B 抑制剂，为寻找具有临床应用前景的 PTP1B 酶抑制剂提供有价值的实验室研究结果。

我们将前期所获得的活性化合物分为 3 个片段分别进行结构修饰，设计目标化合物：



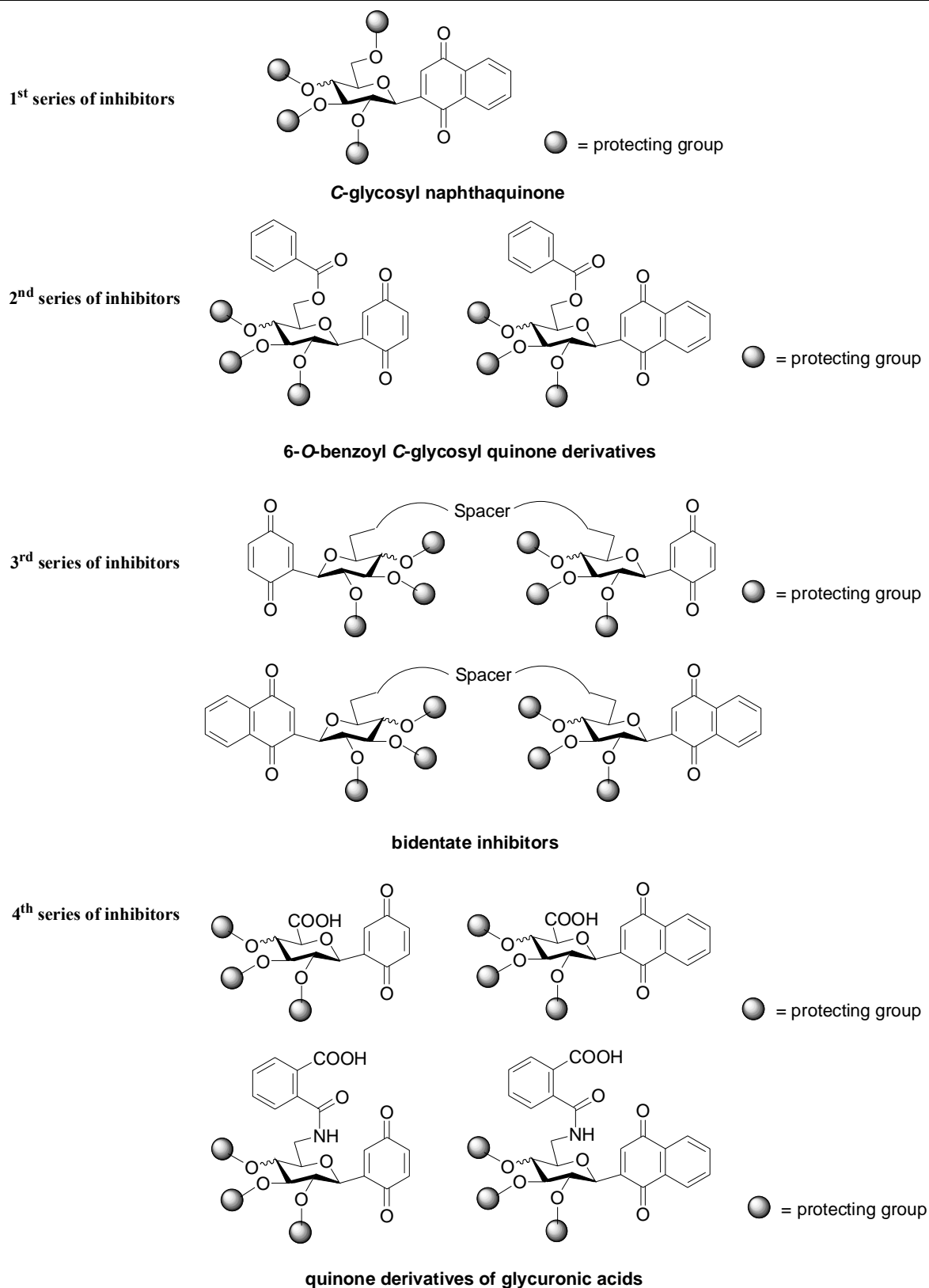


图 1.6 基于结构的糖基小分子 PTP-1B 抑制剂设计

Fig. 1.6 Structure-based Design of Glycosyl Small Molecule PTP-1B Inhibitors

首先我们对化合物芳香环部分进行结构修饰，根据芳香环的增加有助于提高化合物与底物的亲合性的特点，以萘环替代苯环，希望获得活性更强的抑制剂；糖环部分则分别采用了葡萄糖和半乳糖这两种生物体内最常见的六元糖。

接下来根据靶向双位点的抑制剂设计原则，我们在糖环 6 位引入苯甲酰基功能团，希望糖环 6 位的功能基和异头碳所连的芳香配基能同时与 PTP1B 的两个位点作用，从而提高化合物的抑制活性。

同样是根据靶向双位点的思路，我们重点设计了具有双功能配基的糖分子，双配基之间的连接基团的引入则是合成工作的关键（详见第 2 章）。

第四系列抑制剂是醌的葡糖醛酸衍生物，羧酸功能团的引入可模拟 PTP-1B 底物磷酸化酪氨酸，增加与酶活性位点的相互作用；除了在 6 位直接引入羧基外，还设计了 6 位具有苯甲酸功能基的糖酸类衍生物；我们同样希望羧基或苯甲酸功能基与芳香配基可以同时靶向酶的两个位点。

通过对已发现的具有 PTP-1B 抑制活性的醌类碳糖苷小分子的结构修饰，我们希望获得活性更强、选择性更好的抑制剂。

1.5 糖原磷酸化酶及其抑制剂与 2 型糖尿病

糖原磷酸化酶（Glycogen Phosphorylases, GP）是糖原代谢的关键酶，在 GP 作用下，从肝糖原糖链的非还原端开始，水解掉 1 个葡萄糖残基，生成 1-磷酸葡萄糖。作为糖原降解这一复杂调控过程中的一部分，GP 直接参与肝糖输出和血糖水平的调控，因此 GP 的抑制剂作为一种治疗 2 型糖尿病的新概念已逐渐形成并受到广泛关注^[64]。近年来对代谢紊乱性疾病如糖尿病和肥胖症病因的深入研究发现，2 型糖尿病的高血糖症状在一定程度上是由肝糖的异常输出造成的；抑制催化糖原水解第一步过程的肝糖原磷酸化酶活性能够减少肝糖的产生；越来越多的实验证实了 GP 抑制剂在调控血糖和肝糖原平衡的作用；因而，GP 已成为另一个治疗 2 型糖尿病和肥胖症的可能靶点^[65]（图 1.7）。

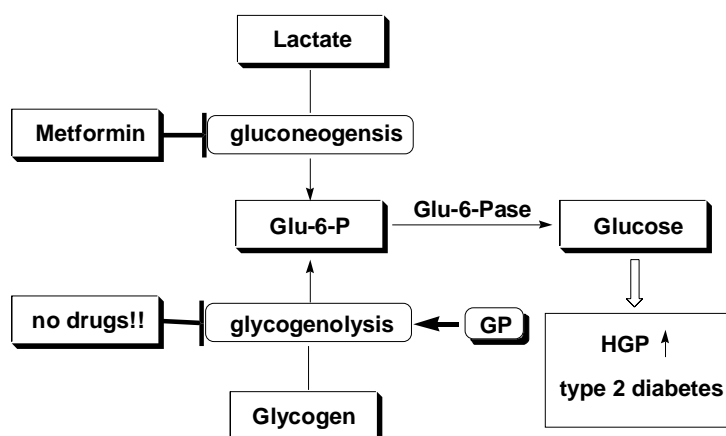


图 1.7 肝糖产生示意图

Fig. 1.7 Hepatic Glucose Production (HGP)

而对糖原磷酸化酶晶体结构的研究表明，除催化活性位点以外，GP 结构中也存在两个非催化活性区的别构位点（allosteric site），这为高活性 GP 抑制剂的结构设计提供了依据。我们将设计并合成的 PTP-1B 酶抑制剂同样进行了 GP 抑制活性的筛选，希望在所获得的目标化合物中发现高活性的 GP 抑制剂，从不同的治疗靶点寻找治疗 2 型糖

尿病的药物。

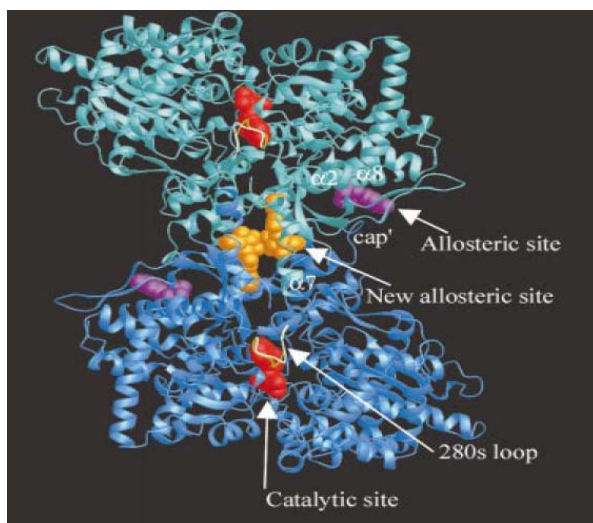


图 1.8 已确认的糖原磷酸化酶的结合位点

Fig. 1.8 Identified Binding Sites in GP

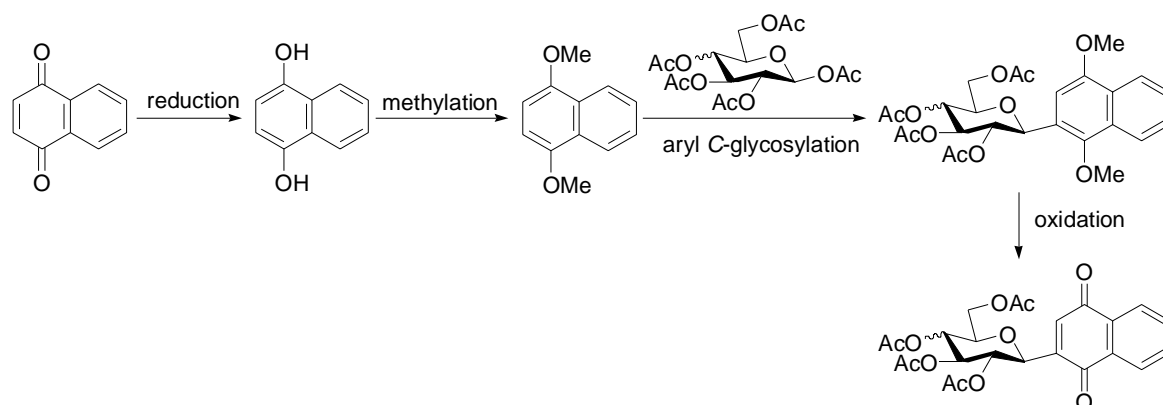
第 2 章 实验方案确定及路线选择

2.1 萘醌碳糖苷及中间体合成方案的确定

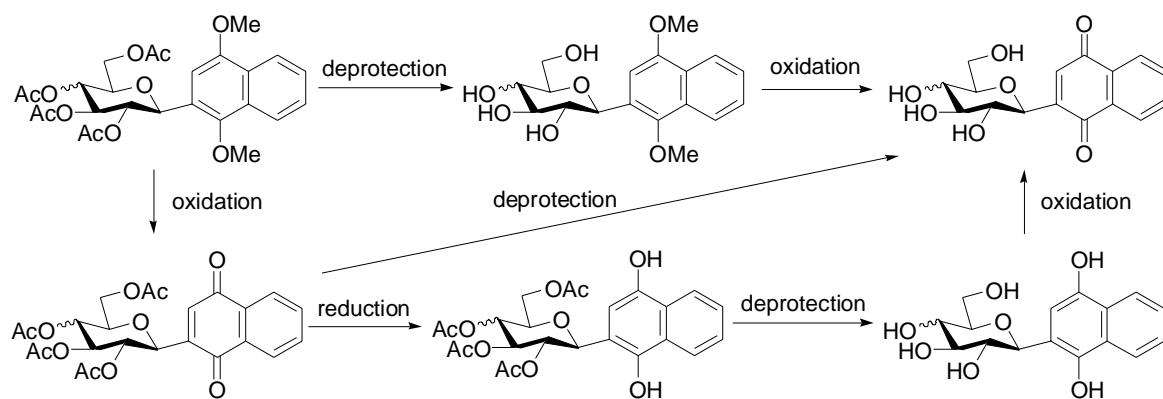
根据设计的目标结构，我们首先对乙酰化苯醌碳糖苷的芳香环部分进行结构改造，将萘环替代苯环，目标化合物结构通式如下：



与苯醌碳糖苷化合物相比，目标化合物仅是芳香环的扩充，因而我们仍然采用了课题组前期合成苯醌芳香碳糖苷的合成方法^[24, 65, 67]，用五乙酰基吡喃糖与对甲氧基萘的亲电取代反应^[66]得到对甲氧基萘芳香碳糖苷，再经 CAN 氧化即得乙酰化的萘醌碳糖苷。不同的是，对甲氧基萘中间体是由市售的 1,4-萘醌经保险粉还原后甲基化获得。

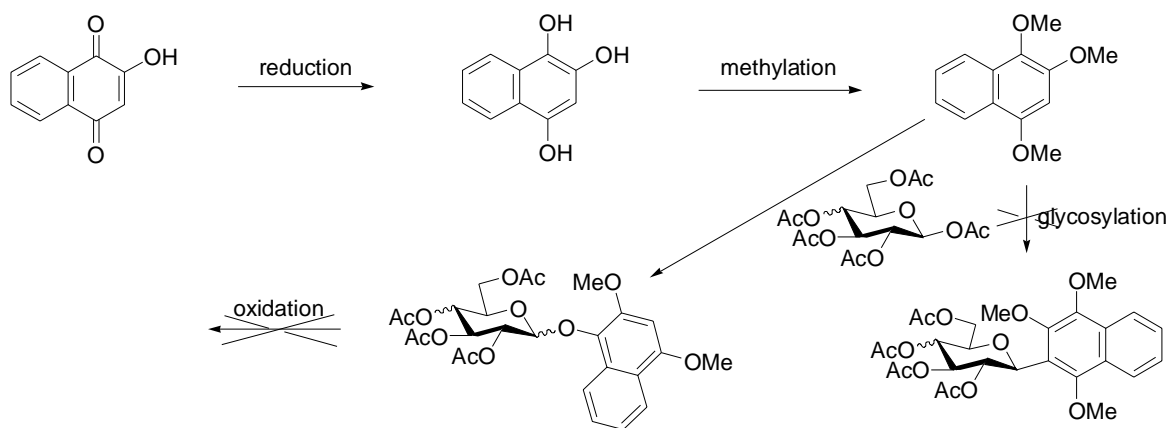


获得水溶性的脱保护基萘醌碳糖苷，有 3 种可能的途径：1). 乙酰化芳香碳糖苷脱保护基后氧化；2). 乙酰化萘醌碳糖苷直接脱保护基；3). 乙酰化萘醌碳糖苷还原成相应萘氢醌碳糖苷后再氧化。三种路线我们都进行了尝试，最终经路线 1 得到脱保护基目标化合物。



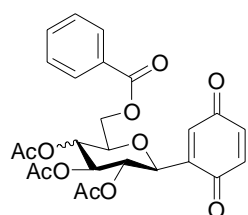
2.2 萘基氧糖苷及中间体的合成

仍然是针对芳香环部分的结构修饰，我们的本意是希望通过在芳香环上引入吸电子基或给电子基来改变目标化合物与靶酶的相互作用。采用市售的 α -羟基-1,4-萘醌为初始物，经还原、甲基化后获得三甲氧基萘，然后与五乙酰基吡喃糖反应，希望获得相应的碳糖苷，然后经氧化等步骤获得目标产物。但在实际反应中受较强位阻的影响获得了氧糖苷化合物，而且不能通过氧化获得相应的萘醌氧糖苷，我们最终放弃了合成取代萘醌化合物的方案。

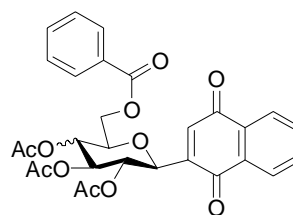


2.3 6-O-苯甲酰基修饰醌类碳糖苷合成方案的确定

对乙酰化苯醌碳糖苷的结构改造，除了芳香环部分的修饰外，根据我们设计的结构，采用乙酰基作为糖环其他羟基的保护基，对糖环 6-位进行了苯甲酰基功能化修饰，目标化合物结构通式如下：

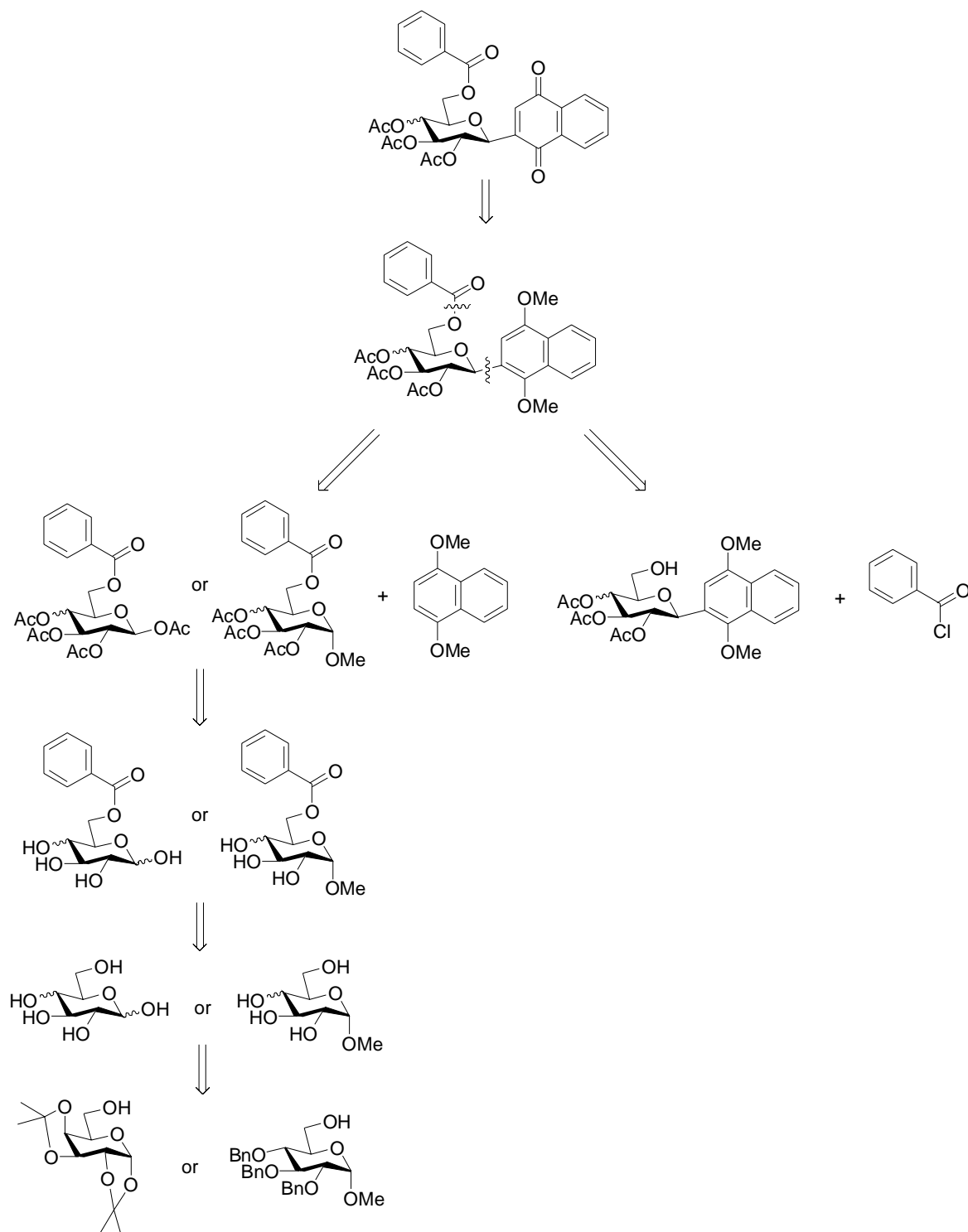


34 (Gal-), 47 (Glu-)

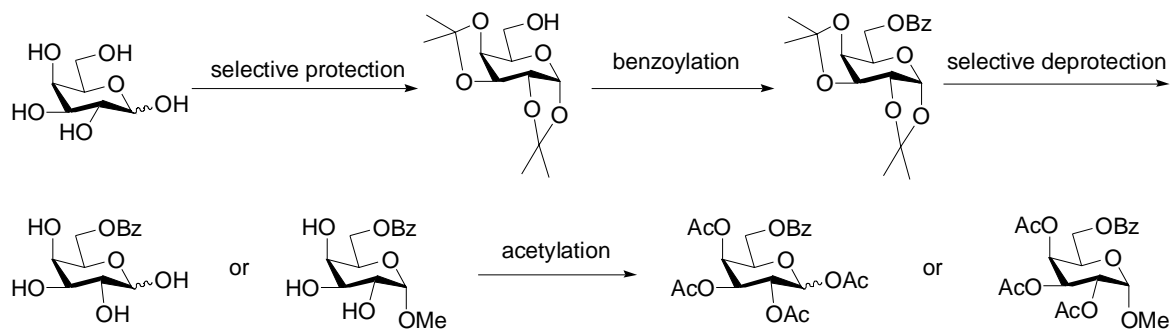


36 (Gal-), 49 (Glu-)

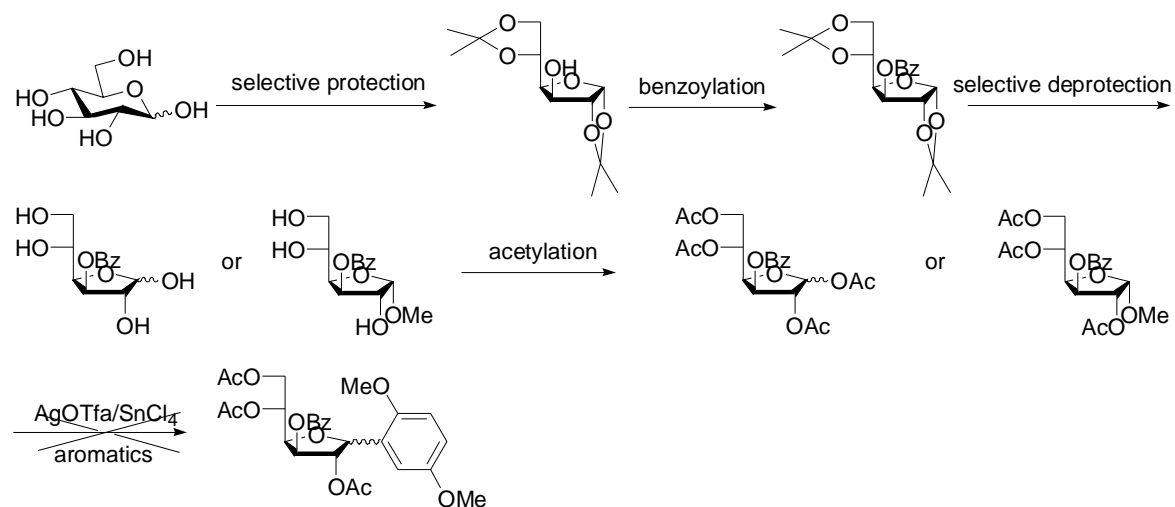
以萘醌系列化合物为例进行逆合成分析，有两种方案可以选择：一是先合成芳香碳糖苷再进行 6-位选择性修饰；二是先合成选择性修饰的糖给体再进行芳香碳糖基化；由于芳香碳糖基化反应的催化剂 AgOTf 昂贵，且反应收率不高，所以从反应的经济性上考虑我们选择了方案 2，先合成选择性修饰糖给体。



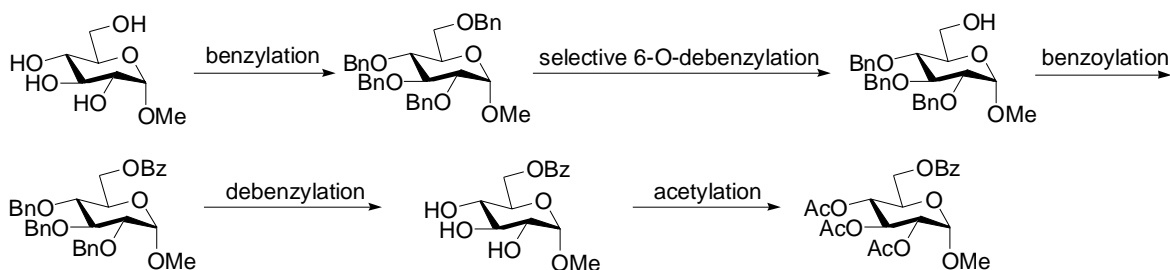
以反应简便、试剂经济为准则，我们首先采用了异亚丙基选择性保护和脱保护方案。顺利得到了 6-*O*-苯甲酰基修饰的乙酰化吡喃半乳糖给体；采用相同的保护脱保护策略，葡萄糖得到的是 3-*O*-苯甲酰基修饰的乙酰化呋喃糖给体，而进一步芳香碳糖基化反应结果表明呋喃糖给体无法在反应条件下形成碳糖苷。所以对葡萄糖给体而言，我们采用了 6-*O*-选择性脱苄基的方法。



isopropylidene protecting strategy for galactosyl donors

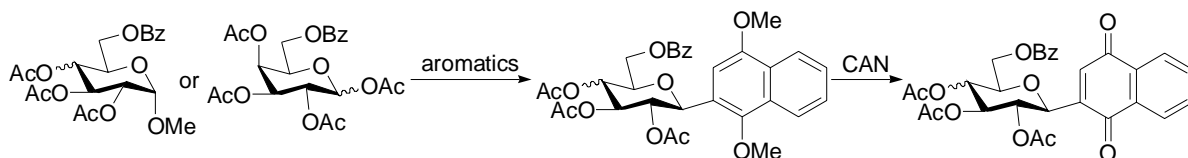


isopropylidene protecting strategy for glucosyl donors



another selective protecting and deprotecting strategy for glucosyl donor

将所获得的 6-O-苯甲酰基乙酰化糖给体与对甲氧基苯/萘反应, 可获得相应的芳香碳糖苷, 再经 CAN 氧化得到目标化合物 6-O-苯甲酰基-苯醌/萘醌碳糖苷。



2.4 双配体醌类碳糖苷合成方案的确定

同样地, 合成双配体醌类碳糖苷也可以采用两种方案: 1). 先按需要合成桥联糖给体然后再芳香碳糖基化、氧化; 2). 直接将芳香碳糖苷进行糖基 6-位的选择性修饰, 得

到双配体芳香碳糖苷然后氧化。图 2.1 以间苯二甲酰基桥联双配体碳糖苷为例说明目标化合物的反合成策略。

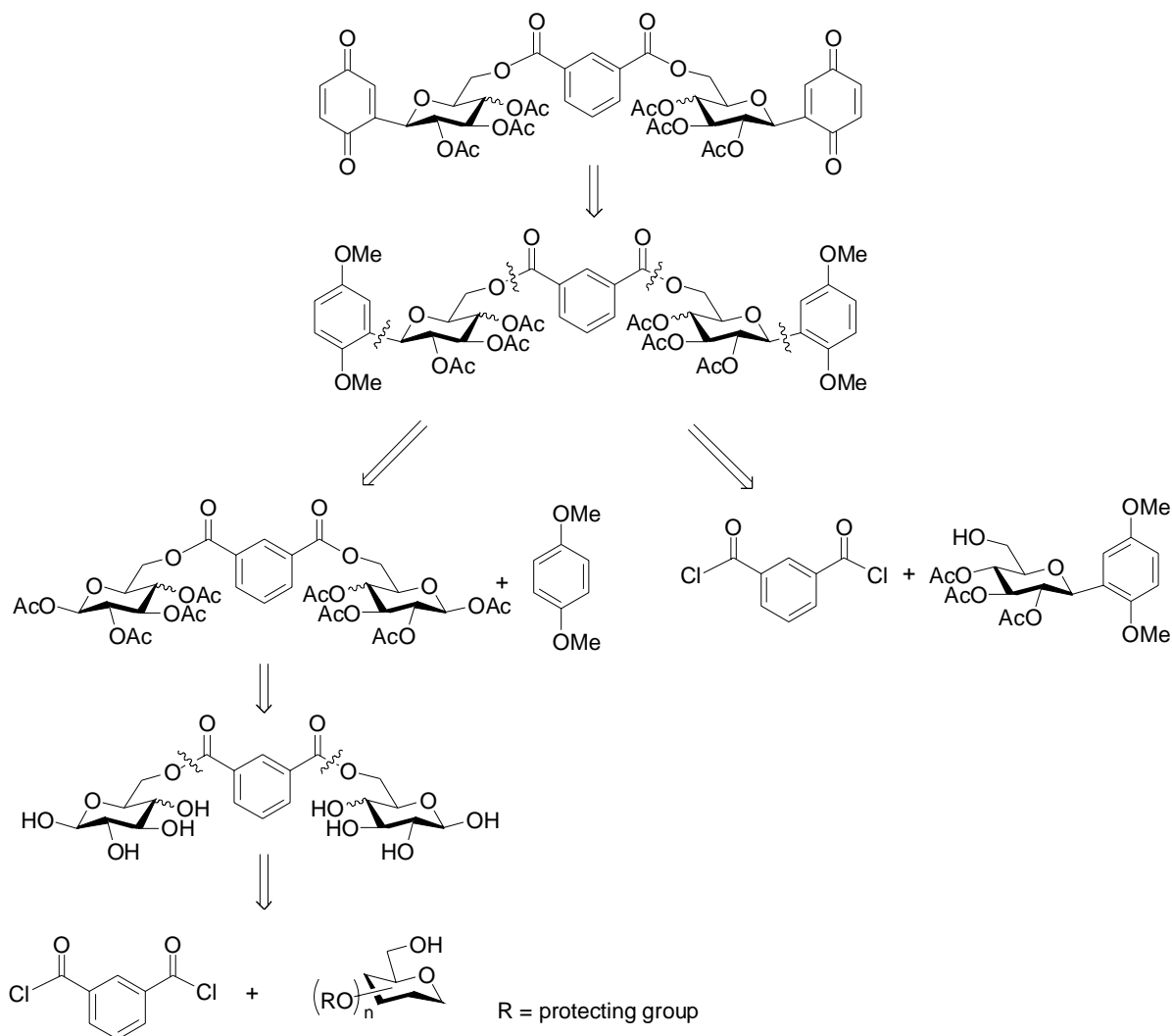
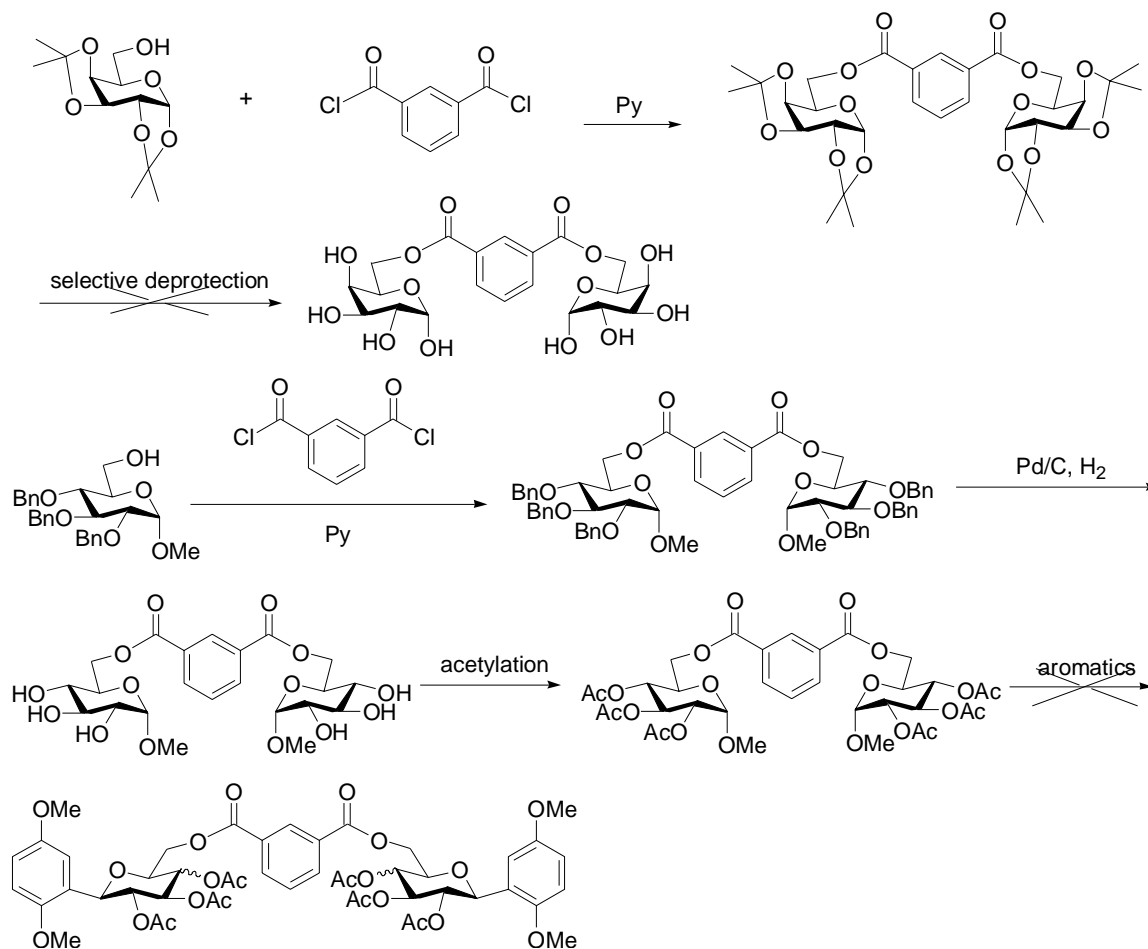


图 2.1 双配体目标化合物反合成策略

Fig. 2.1 Retrosynthetic Approach for Bidentate Target Compounds

无论采取何种方式，由于醌环的高反应活性和不稳定性，对甲氧基苯/萘芳香碳糖苷的氧化始终最后进行。

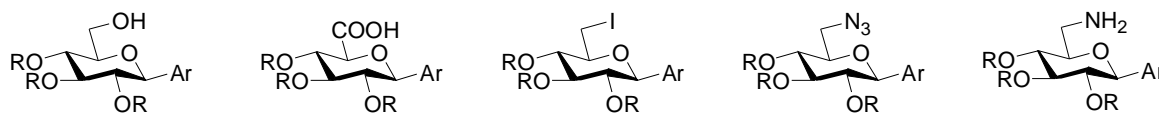
首先我们尝试了先合成糖给体再芳香碳糖基化的方案。由于采用异亚丙基选择性保护策略得到的间苯二甲酰基二酯同样在酸性条件下不稳定而无法选择性脱保护，所以我们采用了苄基选择性保护和脱保护的方法。但最终由于位阻的影响，采用间苯二甲酰基做间隔基团 (spacers) 无法得到所希望的双配体碳糖苷，我们最终放弃了这一路线。



于是我们拟采用其他间隔基团合成双配体糖苷。此外，由于在芳香碳糖基化反应中，糖环 6-位的酯酰基也可能参与反应，所以我们最终采用了直接将乙酰化对甲氧基苯/萘芳香碳糖苷作为初始物，经 6-位选择性功能化直接与间隔基团作用合成双配体芳香碳糖苷的方案。不同的间隔基团 6 位选择性功能化方法也不同，下面将分别介绍不同目标产物的合成策略。

2.4.1 乙酰化芳香碳糖苷 6-位选择性功能化

对乙酰化芳香碳糖苷糖环 6-位选择性功能化的关键仍然是选择适当的保护与脱保护策略，也就是要根据所设计的目标化合物结构决定连接各种功能基的先后顺序，分别用各种临时性保护基或永久性保护基选择性的保护糖环的各个羟基，确保反应时只有单一的反应活性中心。根据需要，我们可以将 6-位选择性转化为羟基、羧基、叠氮、氨基、卤素具有较高反应活性的功能基，从而进一步与间隔基团进行后续反应，获得目标分子。



R = Ac or Bz; Ar = dimethoxybenzene or dimethoxynaphthalene

我们的合成思路是：先将乙酰化芳香碳糖苷在碱性条件下脱保护基获得脱保护芳香碳糖苷，再根据糖环上各个羟基反应活性的差异，通过控制反应试剂的摩尔比得到 6 位

选择性保护的芳香碳糖苷，继而通过乙酰化、苯甲酰化或苄基化保护糖环其他羟基，然后选择性脱除 6-位保护基，即获得 6-羟基芳香碳糖苷；然后通过氧化、叠氮化或叠氮化后还原分别得到需要的功能化碳糖苷中间体。

从 6 位选择性脱保护环节考虑，乙酰基或苯甲酰基都是碱不稳定保护基，所以我们在第一步 6-位选择性保护时选择了酸不稳定的保护基，如叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS)、三苯甲基 (Tr)、对甲苯磺酰基 (Ts) 等。图 2.2 以 1,4-对甲氧基萘芳香碳糖苷为例说明了各中间体的合成。

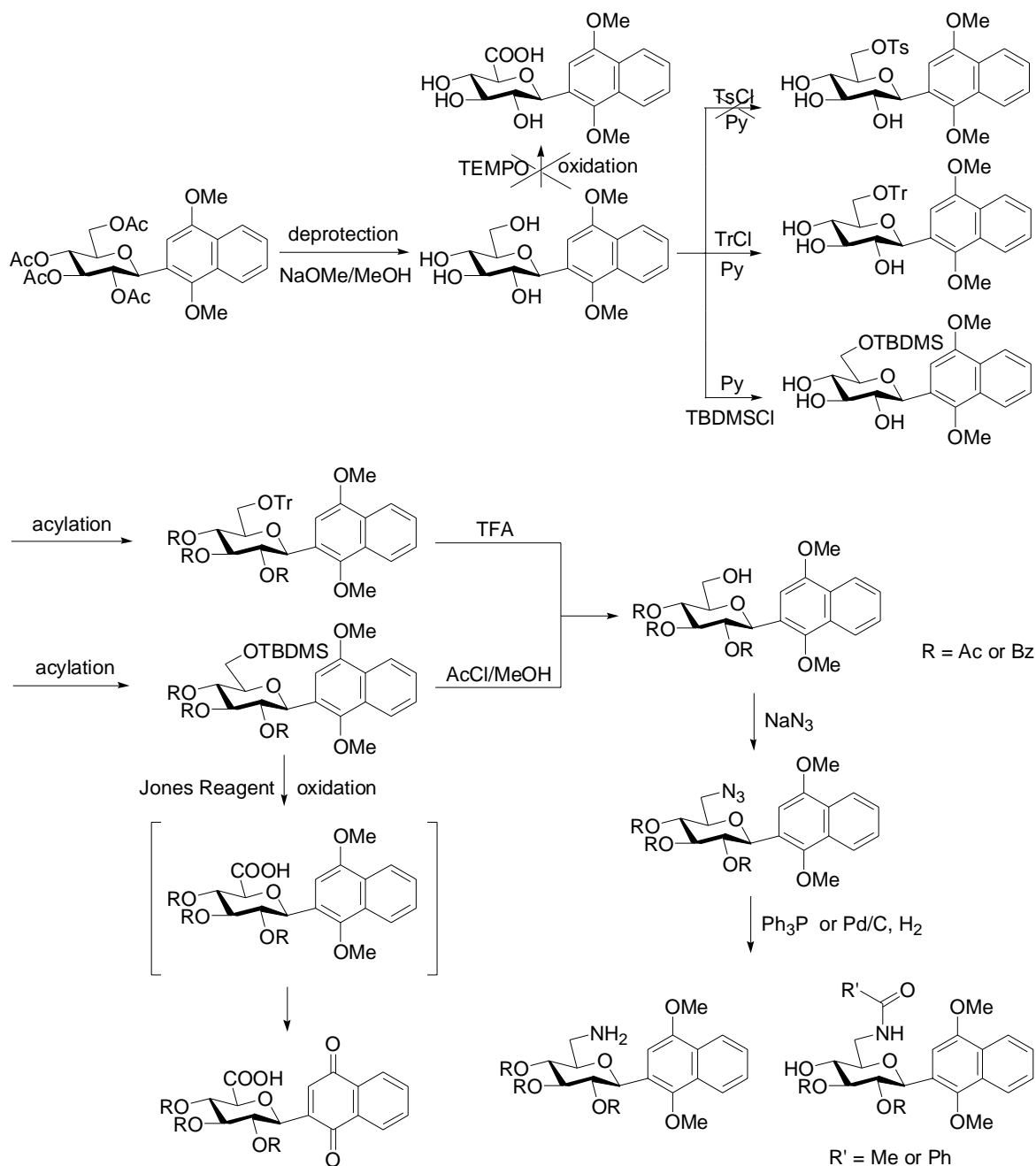


图 2.2 6-OH、6-COOH、6-N₃和 6-NH₂ 功能化芳香碳糖苷中间体的合成

Fig. 2.2 Synthetic Approach for 6-OH, 6-COOH, 6-N₃ and 6-NH₂ Aryl C-glycosides Intermediates

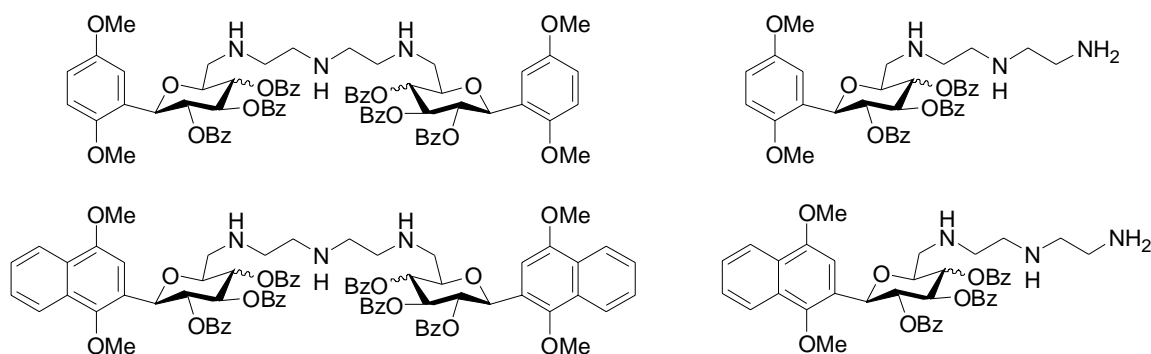
在合成 6-羧基功能化芳香碳糖苷时，我们意外地发现氧化剂 Jones 试剂能够直接将

选择性 6-O-TBDMS 芳香碳糖苷直接氧化成为 6-羧基-苯醌/萘醌-碳糖苷，一步获得我们设计的第四系列目标化合物——醌的糖酸衍生物。酰基保护的 6-叠氮碳糖苷的还原反应除了得到相应的胺之外，还得到了糖环 4-位酯酰基转移至 6-位的产物，由此衍生获得了 6-位选择性酰胺基修饰的醌类碳糖苷，得以与 6-位选择性酯基修饰的第二系列化合物进行生物活性比较，获得初步的构效关系信息。

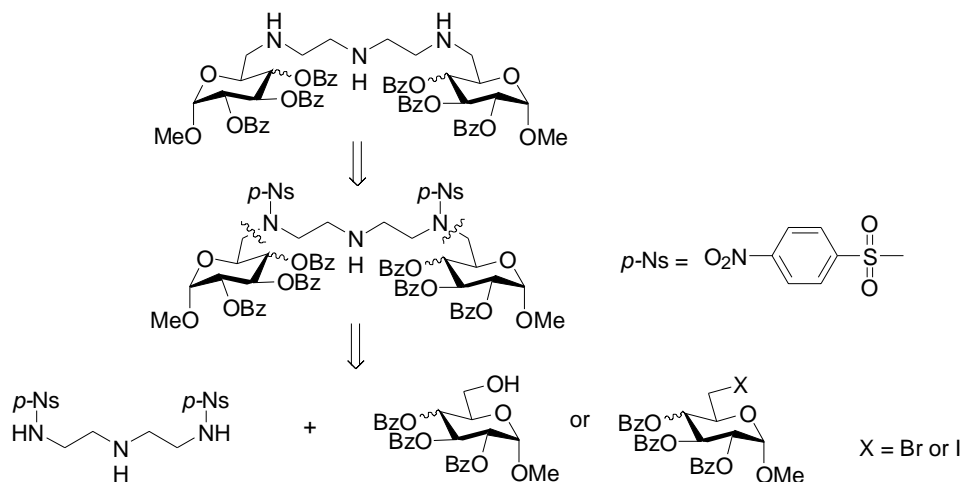
2.4.2 硝基苯磺酰胺 (Ns-amide) 策略合成二胺桥联双配体

胺类化合物因为它们所具有的良好生物活性而受到重视，迄今已报道了很多合成方法的研究^[68]。其中采用硝基苯磺酰胺 (Nitrobenzenesulfonamides, Ns-amides) 作为保护和活化基团是近年来发展起来的一个高效合成胺类化合物的方法。将伯胺与邻/对硝基苯磺酰氯作用形成单取代的硝基苯磺酰胺，与醇或卤代烷烃发生烷基化反应即可方便的获得仲胺，反应具有条件温和、脱保护基容易等特点^[69]。除此之外，通常还采用以下方法来获得仲胺：1). 伯胺跟卤代烃或烷基磺酸盐在碱性条件下的烷基化反应，但反应除生成所需要的仲胺外，常伴随着叔胺或季铵盐的生成；2). 伯胺与醛、酮在 NaBH_3CN 催化下的还原性烷基化反应，但除非生成的仲胺具有较大的位阻，否则反应往往以生成叔胺为主；3). 伯胺与酸缩合形成单烷基化酰胺后在强还原剂 LiAlH_4 、DIBAL 或硼烷的作用下还原；4). 对甲苯磺酰胺或三氟乙酰胺与醇的 Mitsunobu 烷基化^[70]虽然可以单一的生成仲胺，但对甲苯磺酰基和三氟乙酰基需要在较苛刻的条件下进行，同样也不适用于合成对碱敏感的仲胺。

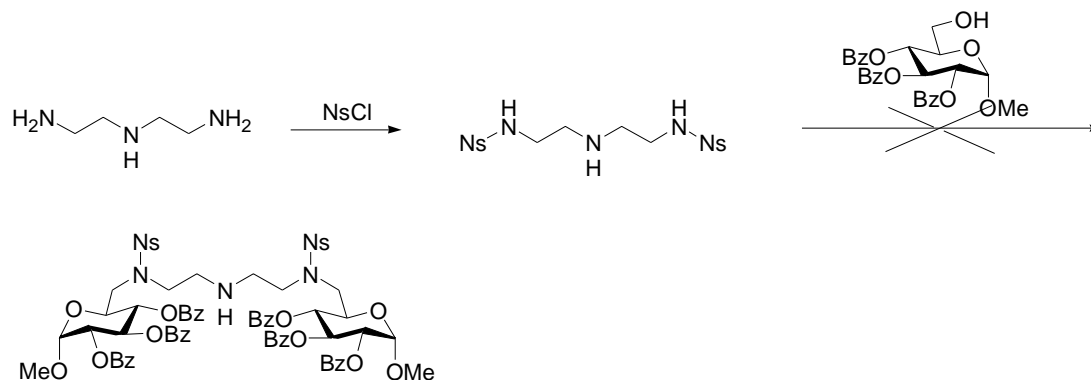
因而我们计划采用 Ns 策略合成单取代的糖胺衍生物和二胺桥联的双配体碳糖苷，且间隔基团采用了较长链的线性结构，以尽可能减小位阻的影响，目标化合物结构通式如下：



仍然鉴于经济原因，我们首先采用了方便易的甲基糖苷进行尝试。目标化合物的逆合成路线如下：

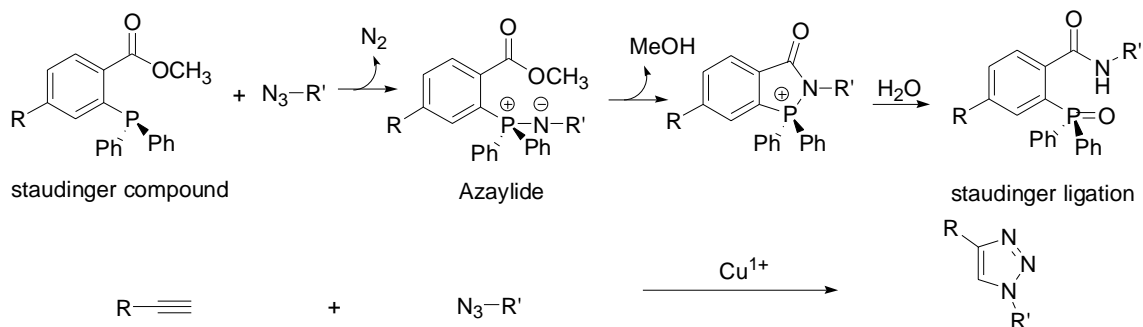


我们尝试了将二乙基三胺经 Ns 保护后与糖醇反应，但始终未得到目标产物，而选择性 6-位卤代糖的合成特别是 6-卤代芳香碳糖苷的合成步骤较多，所以我们最终放弃了二胺桥联的双配体碳糖苷的合成。

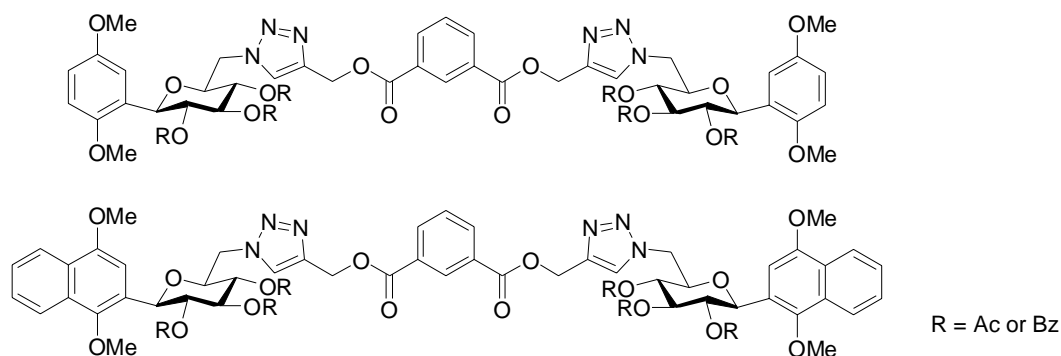


2.4.3 1,2,3-三氮唑偶联的双配体醌类碳糖苷的合成路线

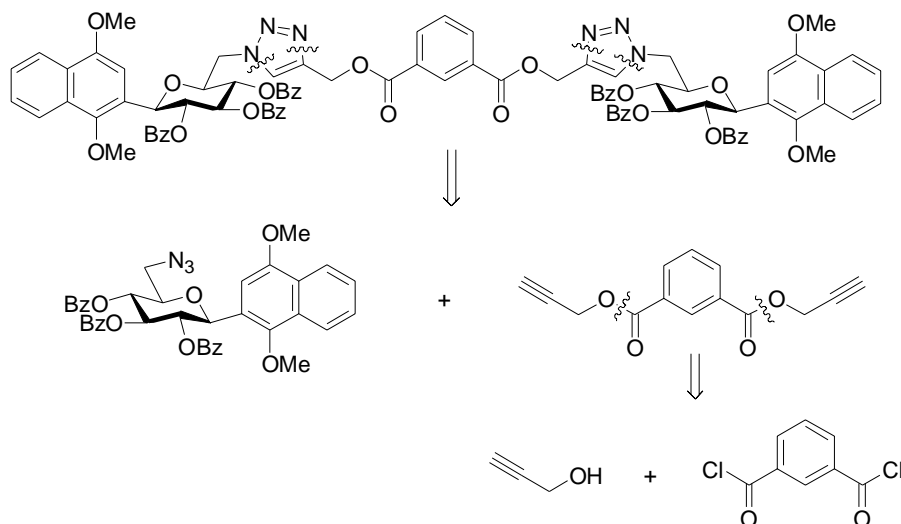
“Click”化学是最近几年迅速发展起来的一种新技术，在药物发现过程中特别是组合化学合成小分子化合物库、靶标导向的活性小分子合成和生物偶联技术等方面都很广泛的应用。所谓“Click”反应，又称点击反应，是指具有以下特征的一类反应：反应原料易得，反应非常可靠，对氧气、水不敏感，产物立体选择性好、收率高，反应后处理及产物分离简单方便，一般不需要柱层析，反应副产物对环境友好等^[71]。目前有两种类型的“Click”反应对药物发现的影响最大，受到人们的特别关注：1). Saxon 等人^[72]报道的三苯基膦甲酸酯类化合物 (staudinger ligation) 与叠氮化合物的 Click 反应，生成热力学稳定的酰胺键，在生物偶联技术方面有相当多的应用；2). Sharpless 等^[73]发现的端基炔化合物 (alkyne) 在 Cu (I) 催化下与叠氮化合物的 Click 反应 (Huisgen1,3-偶极环加成)，形成稳定的 1,2,3-三氮唑化合物，在组合化学和活性小分子合成中发挥着重要的作用^[74]。



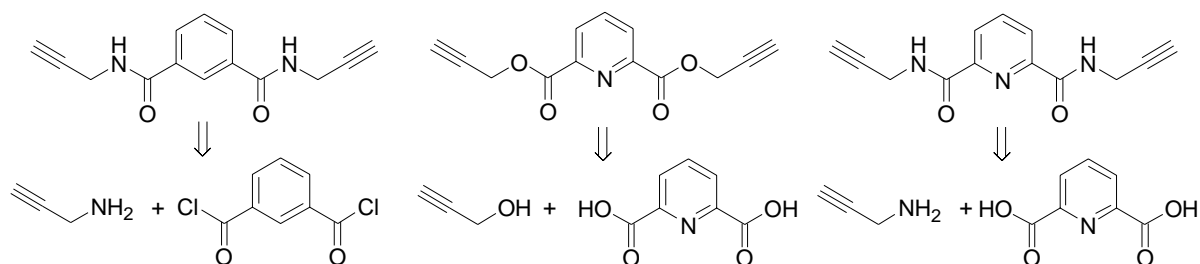
根据叠氮化合物能够与端基炔反应的特性，我们设计了 1,2,3-三氮唑偶联的双配体芳香碳糖苷，其结构通式如下：



显然，将 6-叠氮芳香碳糖苷与端基二炔反应即可得到二-(1,2,3-三氮唑)偶联的双配体芳香碳糖苷。以苯甲酰基保护的萘醌糖苷为例，目标化合物的逆合成路线如下：

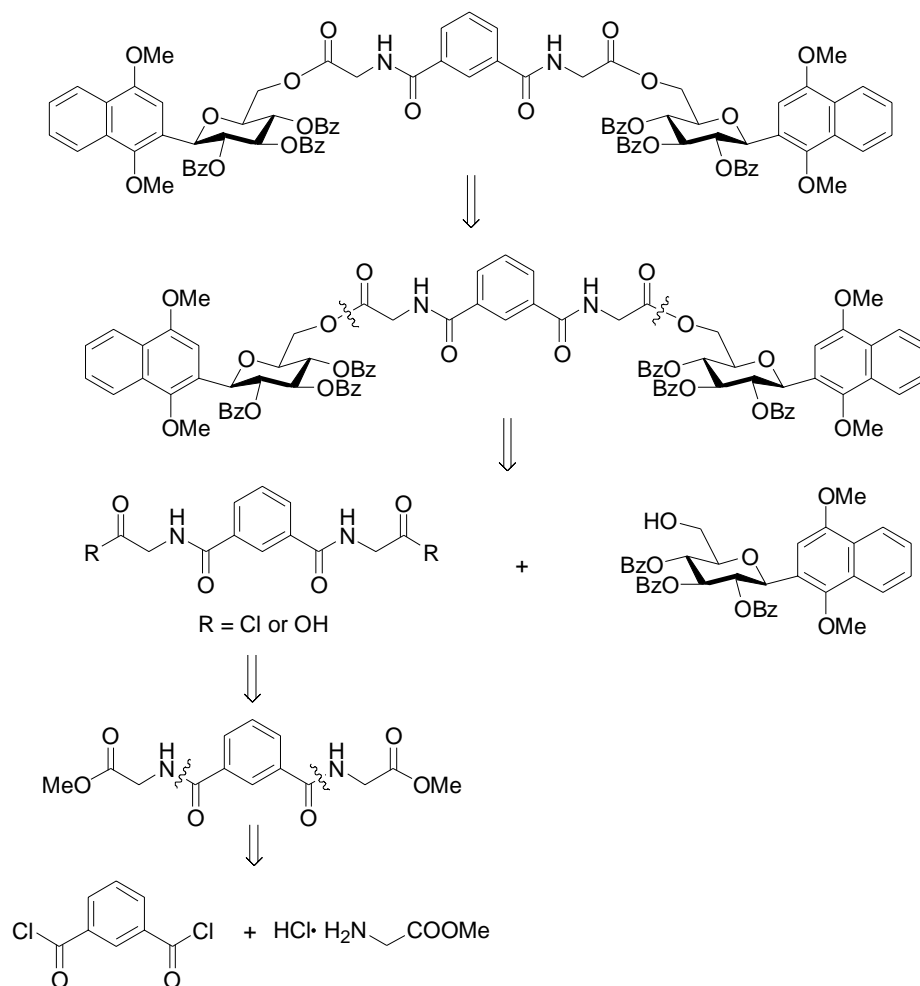


除了间苯二甲酰基二丙炔酯之外，我们还合成了其他几个二炔，一并尝试与 6-叠氮糖苷的 Click 反应。



2.4.4 二酯桥联双配体碳糖苷

由于以间苯二甲酰氯作为间隔基团其长度较短，受较大位阻影响而无法获得相应的二酯双配体目标化合物。于是我们将间苯二甲酰氯与甘氨酸甲酯的盐酸盐反应将间隔基团向两侧延伸，希望可以减小位阻获得双配体芳香碳糖苷，目标化合物结构通式和逆合成路线如下。

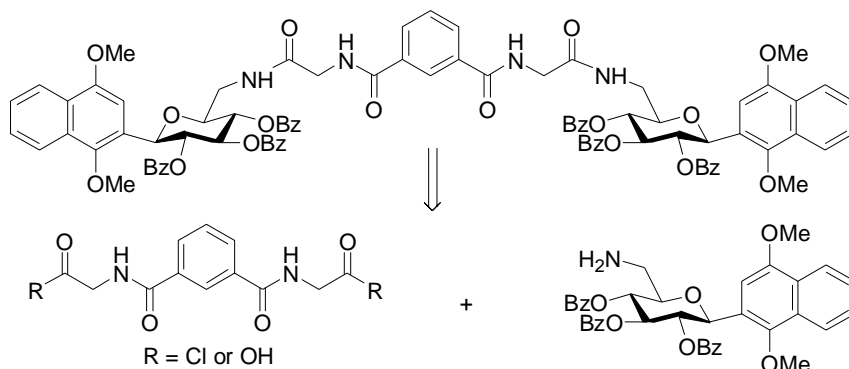


我们首先用 6-羟基甲基糖苷尝试了偶联反应，但是无论与间苯二甲酰胺二乙酸还是与相应的二乙酰氯反应，都没有得到希望的二酯化合物，所以我们也放弃了合成二酯桥联的双配体碳糖苷。

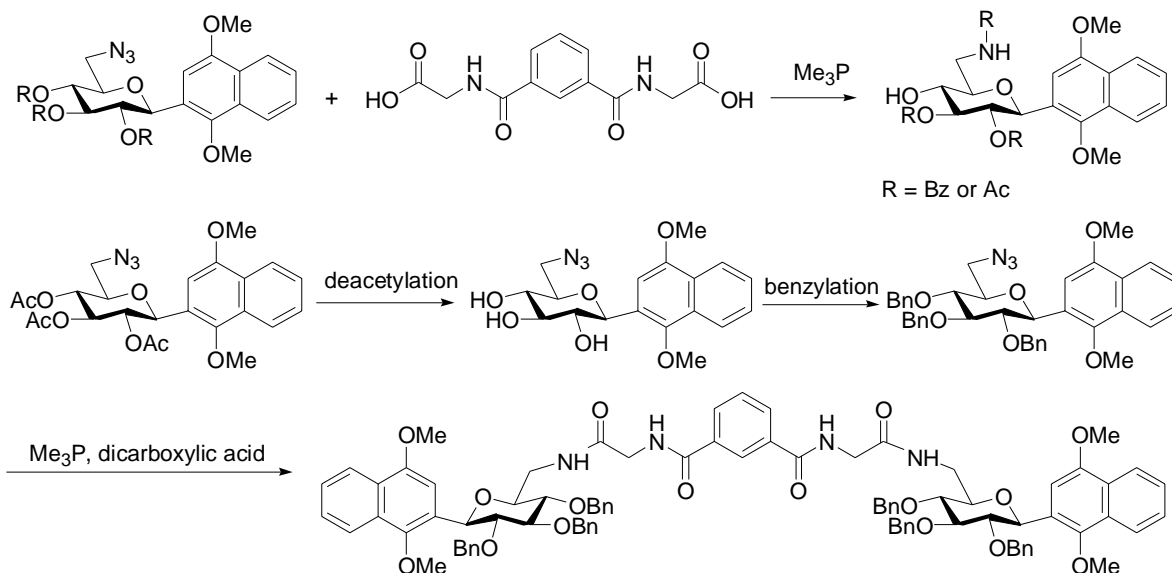
2.4.5 二酰胺桥联双配体碳糖苷

由于酯类化合物在碱性条件下不稳定，所以我们又设计了二酰胺桥联的双配体碳糖

苷，试图用 6-氨基芳香碳糖苷与二羧基间隔基团反应，获得二酰胺化合物。目标结构和逆合成路线如下：

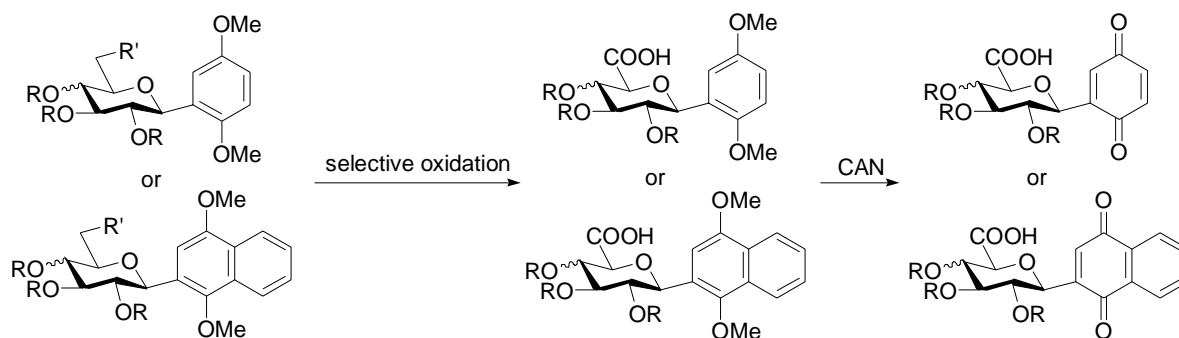


然而三烷基膦和 Pd/C 催化氢化还原酰基保护的 6-叠氮芳香碳糖苷均会发生 4-位酰基向 6-位的转移，无法高收率的得到 6-氨基化合物。而文献^[64]报道的在 Me_3P 存在下将异头碳叠氮糖苷与羧酸或酸酐反应直接生成酰胺化合物，启发我们直接将 6-叠氮芳香碳糖苷与二羧酸反应合成目标化合物。但采用酰基保护的 6-叠氮糖苷为糖给体，在反应条件下始终没有得到所希望的二酰胺化合物，而是叠氮基首先被还原，然后生成 4-位酰基转移到 6 位的产物。于是我们将酰基保护的 6-叠氮糖苷在碱性条件下脱保护基，再苄基化，得到苄基保护的 6-叠氮芳香碳糖苷。然后在 Me_3P 作用下与二羧酸反应，得到了设计的目标结构。



2.5 糖酸及糖氨基酸衍生物合成方案的确定

对于我们设计的第 4 系列目标化合物糖酸的酰类碳糖苷衍生物，我们最初是希望将 1,4-对甲氧基苯/萘芳香碳糖苷进行糖环 6 位的选择性氧化，获得 6 羧基-芳香碳糖苷后再经 CAN 氧化获得。

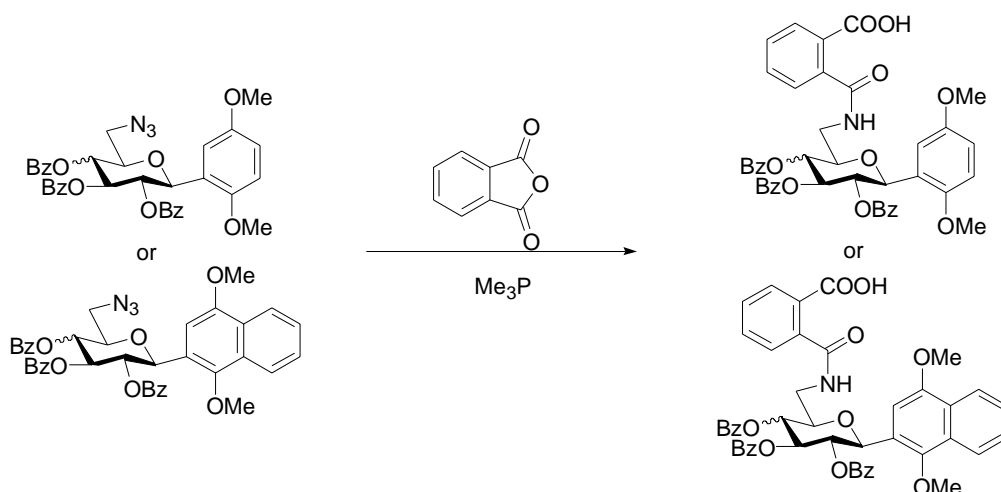


R = H, Ac or Bz; R' = OH or OTBDMS

采用 TEMPO 自由基氧化, 没有得到相应的氧化产物; 于是我们换用 Jones 试剂氧化 6-O-TBDMS-1,4-对甲氧基苯/萘芳香碳糖苷, 发现 Jones 试剂不仅可以将 6-位 TBDMS 基团氧化成羧基, 而且可以将对甲氧基苯/萘氧化形成相应的醌。

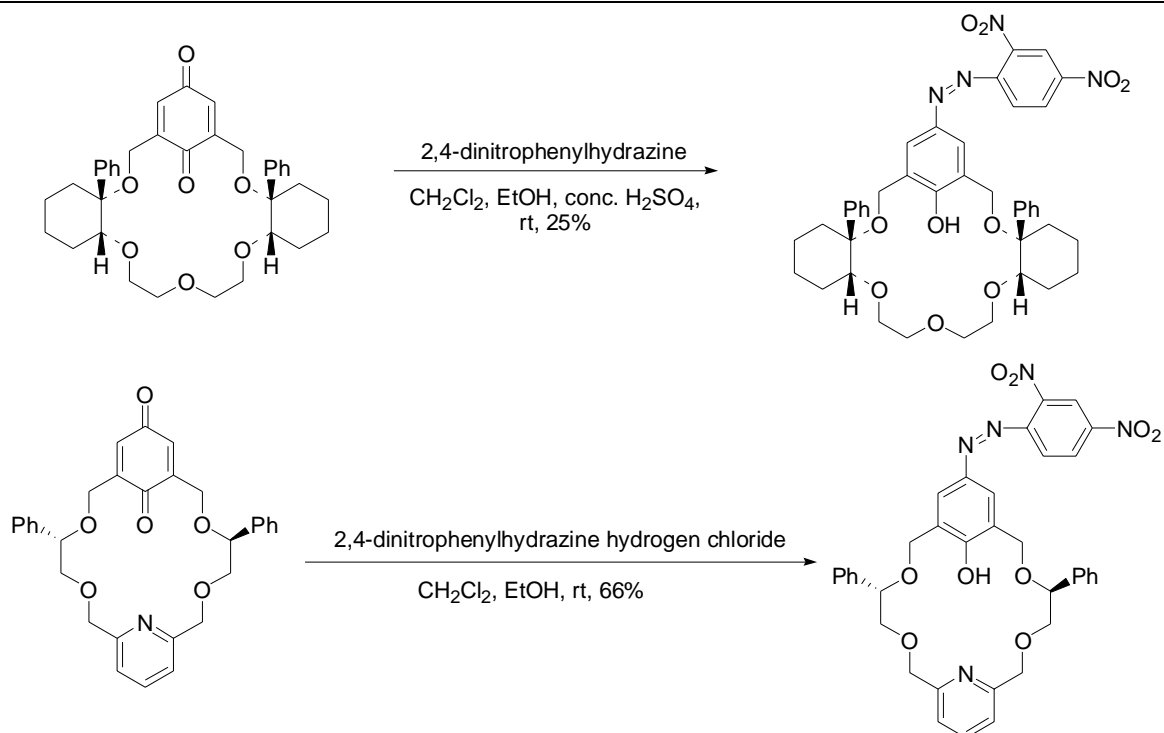


同时根据叠氮糖苷在 Me_3P 作用下与酸酐反应生成 N-糖基酰胺化合物的特性^[64], 将 6-叠氮糖苷与邻苯二甲酸酐在 Me_3P 作用下反应, 合成了 6-位羧基苯甲酰胺芳香碳糖苷。

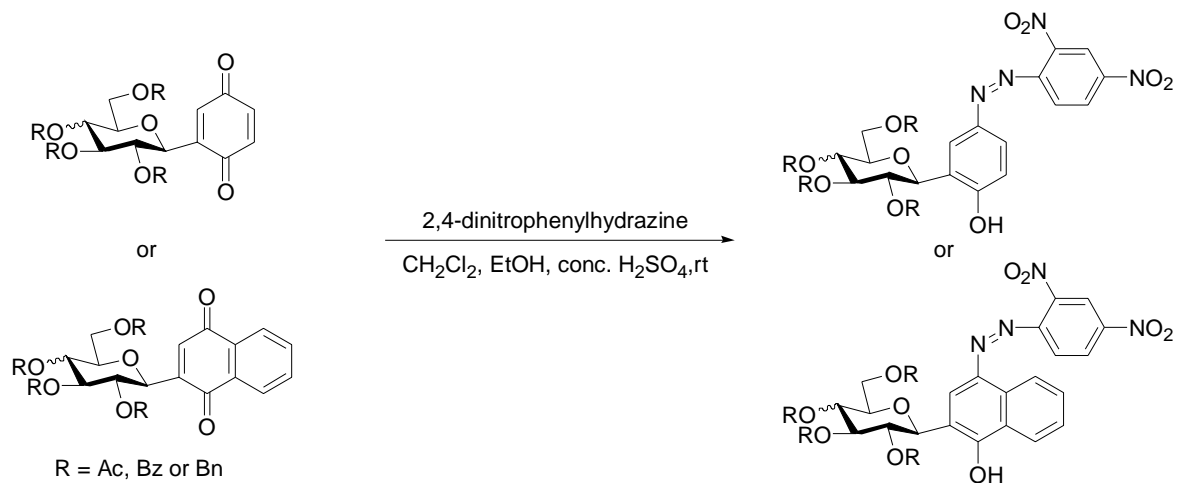


2.6 偶氮类碳糖苷衍生物的合成方案的确定

文献^[75, 76]报道了一种由 1,4-苯醌与 2,4-二硝基苯肼反应制备偶氮苯衍生物的方法。



受此启发，我们设计用苯醌或萘醌碳糖苷与 2,4-二硝基苯肼反应合成糖基偶氮化合物，由此可能获得一种新型的光致变色化合物，糖基部分还可进行功能化修饰，因而所得化合物将可能用于生物检测。

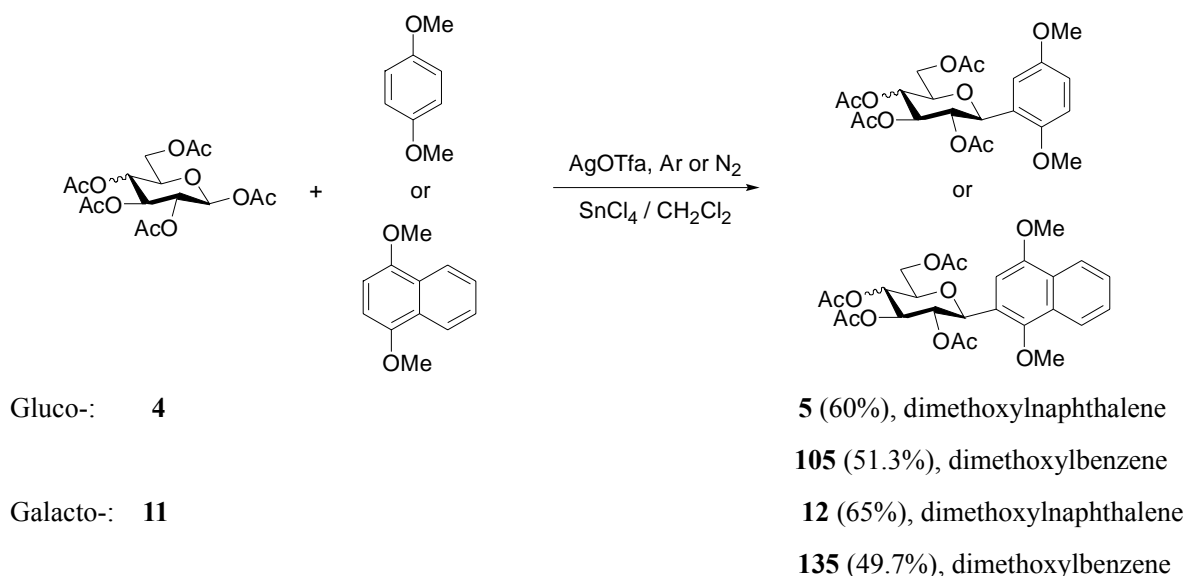


第 3 章 实验结果与讨论

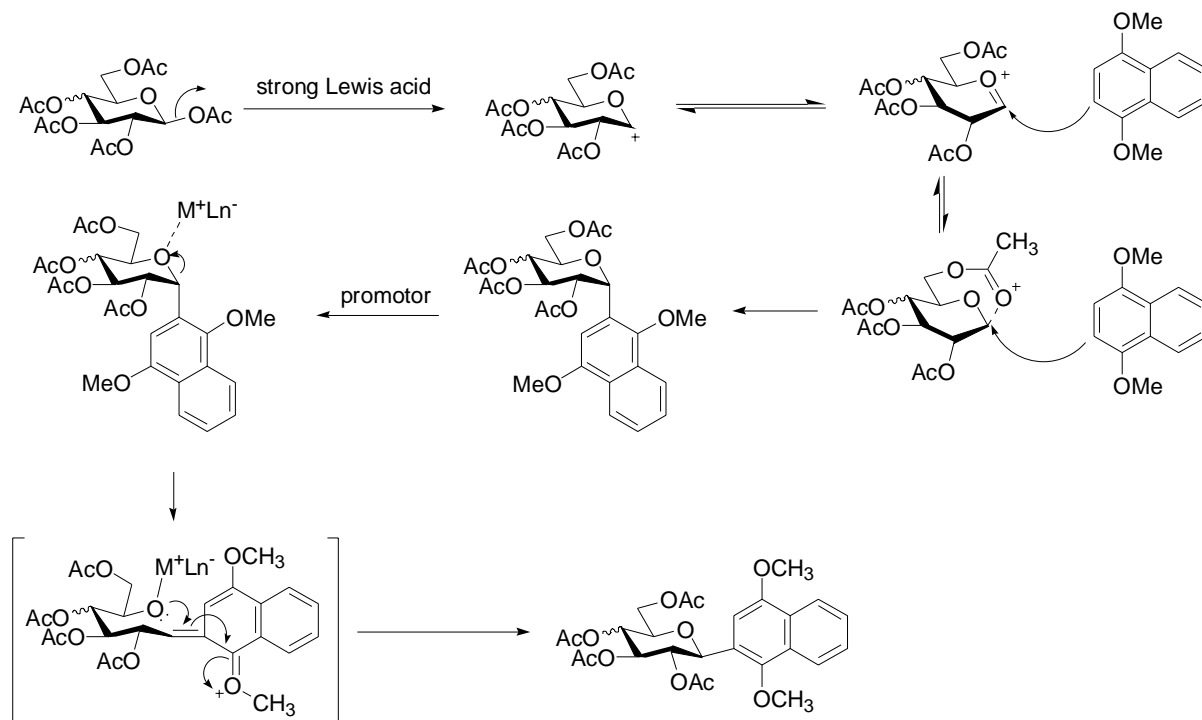
3.1 萘醌碳糖苷及中间体的合成

3.1.1 芳香碳糖苷的合成及其反应机理

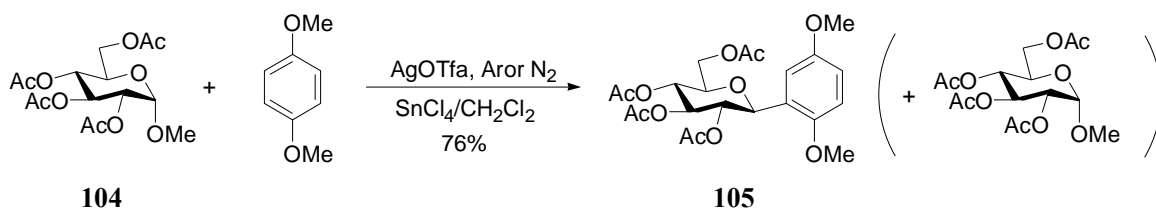
我们对先导物苯醌碳糖苷的结构修饰首先从芳香环配基开始，用萘环替代苯环，希望通过芳香环个数的增加提高目标化合物与靶酶作用的亲合力，从而达到增强抑制活性的目的。根据课题组前期工作结果^[66, 67]，我们采用全乙酰基吡喃糖和芳香亲核试剂 1,4-二甲氧基萘在相同的 Lewis 酸催化体系 $\text{SnCl}_4/\text{AgOTfa}$ 作用下成功得到了芳香碳糖苷 **5** 和 **12**，同时还重新合成了碳糖苷 **105** 和 **135**，为合成双配体芳香碳糖苷提供原料（双配体碳糖苷的合成将在 3.7 章详细讨论）。



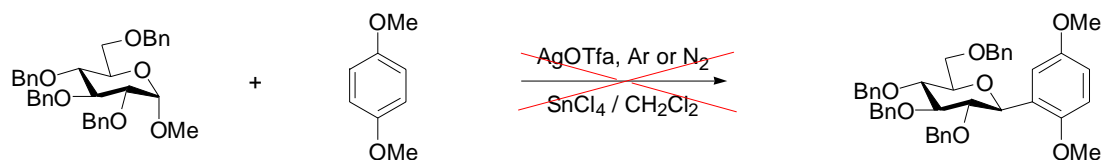
对吡喃糖给体而言，这一芳香碳糖苷化反应是 Lewis 酸体系催化的傅-克烷基化反应（Friedel-Crafts alkylation）^[66]，利用异头碳原子亲电性，糖给体与芳香亲核试剂对甲氧基萘或对甲氧基苯键合生成芳香碳糖苷。可能的机理是：在强 Lewis 酸 SnCl_4 和催化剂 AgOTfa 作用下，乙酰化吡喃糖异头碳原子上连接的乙酰氧基离去形成异头碳正离子，异头碳正离子在 Lewis 酸作用下重排形成更加稳定的半椅状构型，或者与 6-位乙酰氧基形成氧鎓离子；然后进攻芳香环，在异头碳与芳香环之间形成新的 C-C 键，优先生成动力学稳定的 α -构型碳糖苷；随即 α -异构体在 AgOTfa 作用下形成氧鎓离子，并进一步形成开环中间体，然后发生环合，最终生成热力学稳定的 β 构型产物^[24]，历程如图 3.1 所示：

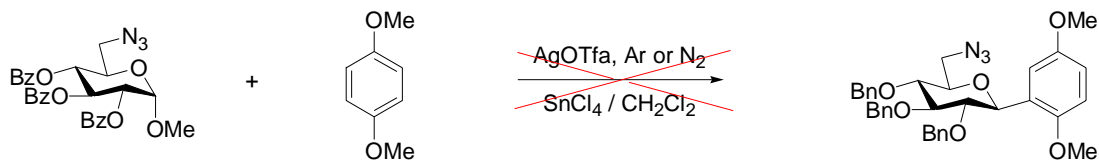
图 3.1 $\text{SnCl}_4/\text{AgOTfa}$ 体系催化的芳香 β -碳糖基化反应机理Fig. 3.1 Mechanism of $\text{SnCl}_4/\text{AgOTfa}$ Promoted Aryl β -C-Glycosidation

此外，采用乙酰基保护的 α -甲基糖苷 **104** 也能在同样条件下与 1,4-甲氧基苯反应获得 β -构型芳香碳糖苷 **105**，这为我们合成糖基修饰芳香碳糖苷提供了便利条件，即异头碳上的离去基团不仅可以是乙酰氧基，也可以是甲氧基。但应当注意的是，甲氧基是比乙酰氧基更弱的离去基团，相对而言反应速度也较慢，所以应适当延长反应时间使反应更彻底，待初始物完全消失后再结束反应；否则由于初始物乙酰化甲基糖苷 **104** 与产物芳香碳糖苷 **105** 的极性差别更小，采用柱层析的方法很难将二者分开。



为了验证糖环 6 位乙酰氧基是否参与了这一亲电取代反应，我们采用苄基保护的甲基吡喃糖苷以及 6-叠氮-甲基糖苷在同样条件下与芳香亲核试剂反应，结果都没有得到相应的碳糖苷；而 6-*O*-苯甲酰基-甲基糖苷与芳香亲核试剂的反应都得到了相应的碳糖苷（详见 3.2.2），这说明 6-位的酰氧基可能参与了反应。





重复实验研究表明, 该亲电取代反应的影响因素很多, 其中受温度、 SnCl_4 的加入量以及 SnCl_4 的加入时间影响最为明显。

与文献报道^[66, 77]不同, 在 0°C 进行糖苷化反应, 所得的混合物很难通过柱层析分离纯化, 产物包括 α -氯代糖、 α -芳香碳糖苷和 β -芳香碳糖苷; 同样的反应, 还可能生成双取代的开环糖残基化合物^[78-80]; 延长反应时间, 还会生成少量的非预期产物 β -D 呋喃半乳糖芳香碳糖苷^[65] (图 3.2); 我们在实验中发现当环境温度小于 10°C , 反应复杂, β 构型产物产量低, 并伴随少量 α 构型产物生成, 主要产物为 α -氯代糖 (低温下糖给体与 Lewis 酸 SnCl_4 作用的产物), 这可能是因为低温下, 在反应初期生成的动力学产物 α -氯代糖和 α -构型的碳糖苷化合物更为稳定; 因此, 对于相对而言不太活泼的糖给体五-O-乙酰基- β -D-吡喃糖来说, 就要求更剧烈的条件使平衡向生成热力学更加稳定的 β -构型碳糖苷的方向移动。但是反应温度过高 ($>60^\circ\text{C}$), 副产物逐渐增加, 且产物易碳化, 降低收率; 较适宜温度为 $35\text{-}40^\circ\text{C}$ 。

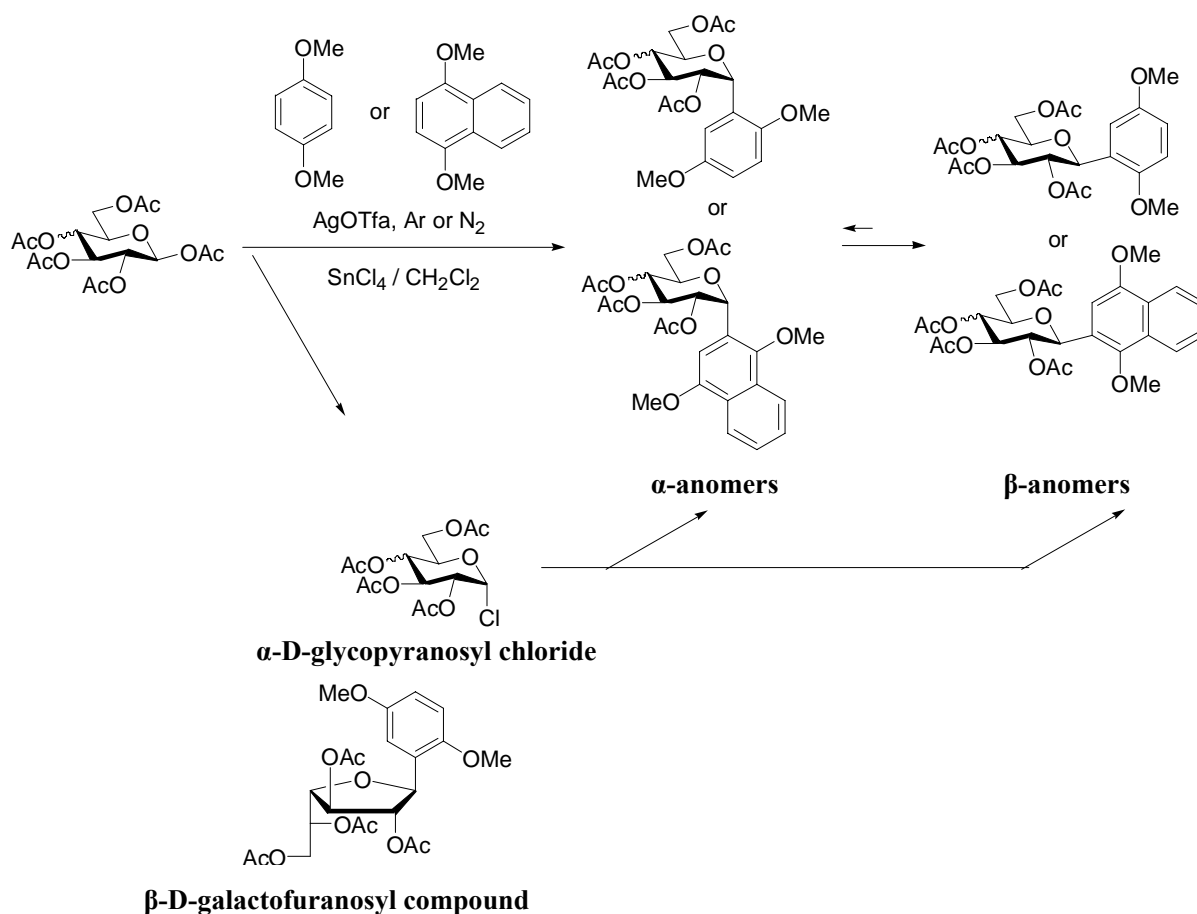


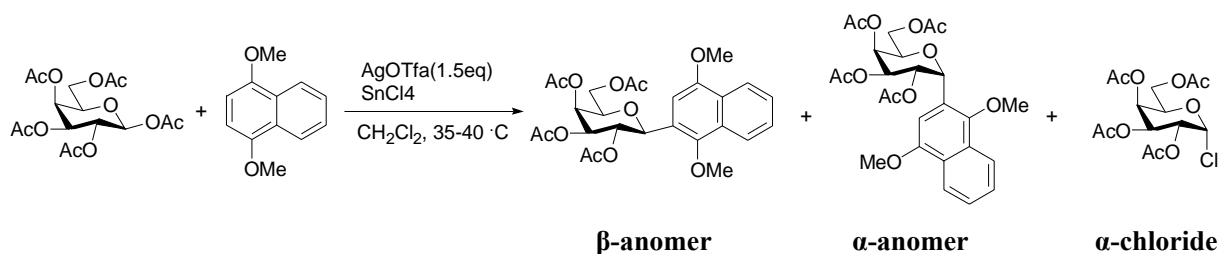
图 3.2 糖给体与对甲氧基苯或对甲氧基萘的亲电取代反应产物以及可能的反应途径

Fig. 3.2 Products Upon Electrophilic Substitution of Dimethoxybenzene or Dimethoxynaphthalene by Glycosyl Donors, and Probable Reaction Pathways

根据文献^[66]报道, 采用 3eq SnCl_4 无法高立体选择性的获得 β -构型的芳香碳糖苷, 而是得到了 α -氯代糖、 α -和 β -构型芳香碳苷的混合物。我们发现, 这一芳香碳糖苷化反应的立体选择性对 SnCl_4 的加入量和滴加速度非常敏感, 特别是半乳糖衍生的情况。如表 3.1 所示, 1,4-二甲氧基萘与五乙酰基吡喃半乳糖反应时, 1h 内缓慢滴加 0.35eq 的 SnCl_4 , 35-40°C 反应 4-5h, 分离得到单一的 β -构型产物; 如果加速滴加相同当量的 SnCl_4 溶液 (20-30min 滴完), 就会同时获得 α -氯代糖、 α -和 β -异构体三种产物的混合物; SnCl_4 增加至 1eq, 则无论滴加速度快与慢, 都获得 α -和 β -异构体两个化合物的混合物; 当 20min 内滴加的 SnCl_4 增加至 2eq 时, 反应收率大大降低, 且所获得的混合物非常复杂, 无法用柱层析的方法分离纯化, $^1\text{H NMR}$ 也难以辨别混合物中各组分的比例。

表 3.1 SnCl_4 对五乙酰基半乳糖碳糖基化反应的影响

Table 3.1 Effect of SnCl_4 on the C-Glycosidation of Galactose Penta-acetate



Entry	SnCl_4 (eq.)	Addition time (min)	Product ratio (%) ^a			
			Yield (%) ^b	β -anomer	α -anomer	α -chloride
1	0.35	60	65	100	-	-
2	0.35	20-30	58	50	30	20
3	1	60	55	80	20	-
4	1	20-30	45	35	35	30
5	2	20	33	nd ^c	nd ^c	nd ^c

^a Estimated ratio from $^1\text{H NMR}$ spectra;

^b Isolated yield after purification by chromatography;

^c Not determined.

课题组前期工作研究还发现, 溶剂 CH_2Cl_2 中存在的少量 EtOH , 会在反应条件下与五-*O*-乙酰基糖反应, 生成乙基 α -*O*-糖苷 (如图 3.3 示)^[24]; 此外催化剂 AgOTf 对光、对氧敏感, 所以我们最终确定的适宜反应条件是: 惰性气体保护下缓慢滴加 0.35eq SnCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液, 采用除水除醇的 CH_2Cl_2 作溶剂, 35-40°C 避光反应 4-5h。

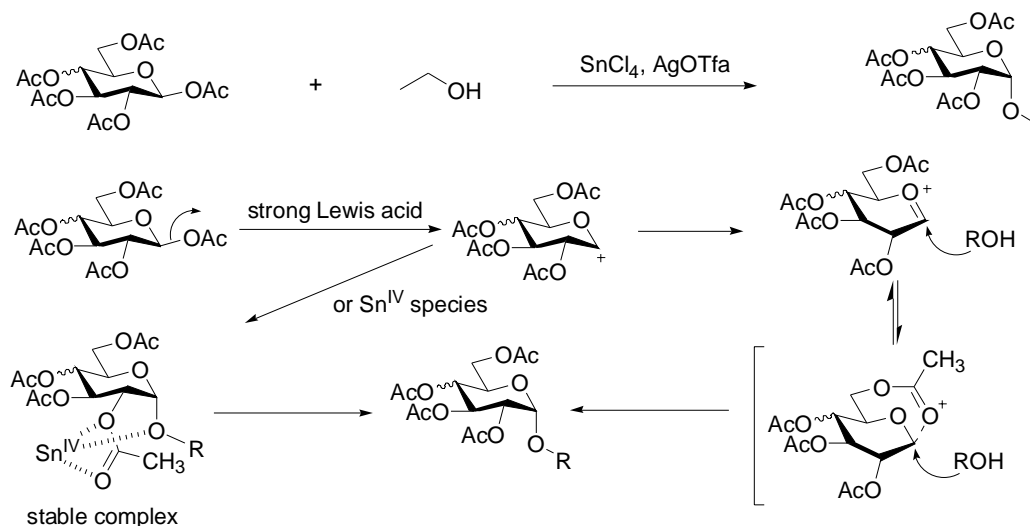
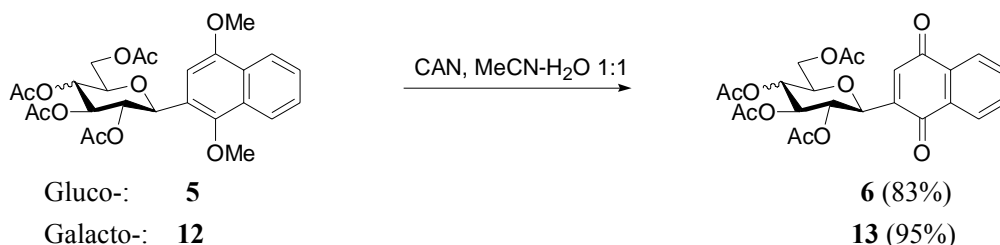


图 3.3 吡喃糖与简单醇反应生成 α -氧糖苷及其可能的反应机理

Fig. 3.3 α -O-Glycoside Formed by Sugar Peracetates Reacted with Simple Alcohol and Probable Mechanism

3.1.2 四-O-乙酰基萘氢醌碳糖苷的合成

同样根据课题组前期工作结果^[65, 67], 采用 CAN (六硝酸铈铵, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$) 作氧化剂, 即可将 1,4-二甲氧基萘芳香碳糖苷 **5** 和 **12** 氧化形成相应的 1,4-萘醌碳糖苷 **6** 和 **13**, 获得我们第一步芳香环配基结构修饰的目标产物。将该化合物进行 PTP1B 抑制活性及抗肿瘤生物活性的筛选, 发现化合物 PTP1B 抑制活性没有提高, 但具有良好的 A375 肿瘤细胞株的抑制活性 (详见第 5 章)。



CAN 很容易使芳香醚氧化成为醌类化合物, 具有氧化速度快, 选择性好, 条件温和和简单, 产率高等优点, 通常采用等体积的 MeCN 和 H_2O 作为溶剂, 其中作为两相亲和试剂的 MeCN 能够使亲油性的反应物与溶于 H_2O 的 CAN 很好的置于同相反应, 起相转移催化剂的作用。同位素跟踪实验显示的 CAN 氧化酚醚成醌的反应机理表明, H_2O 并不仅仅起溶剂的作用, 而是也参与反应, 为氧化生成醌羰基提供了氧^[81] (图 3.4)。

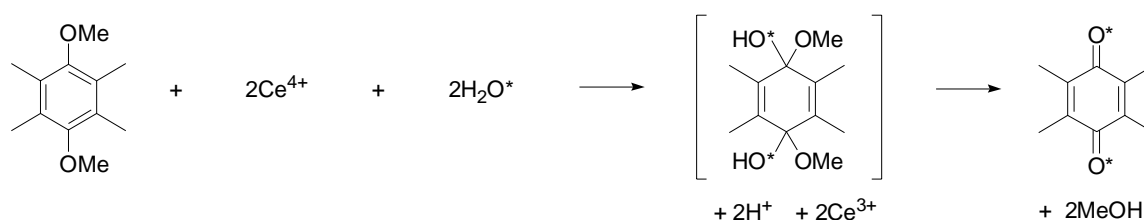
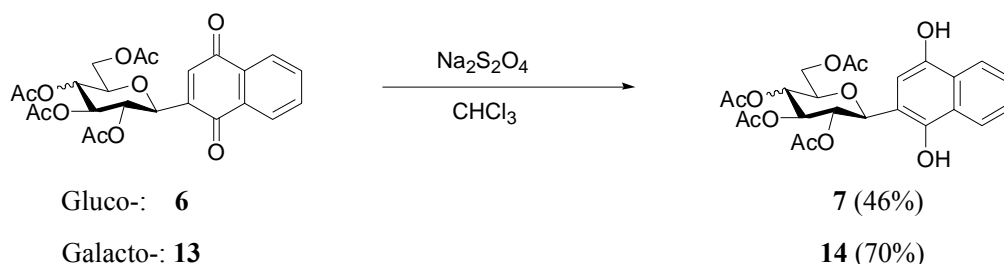


图 3.4 同位素跟踪 2,3,5,6-四甲基-1,4-二甲氧基苯的氧化实验

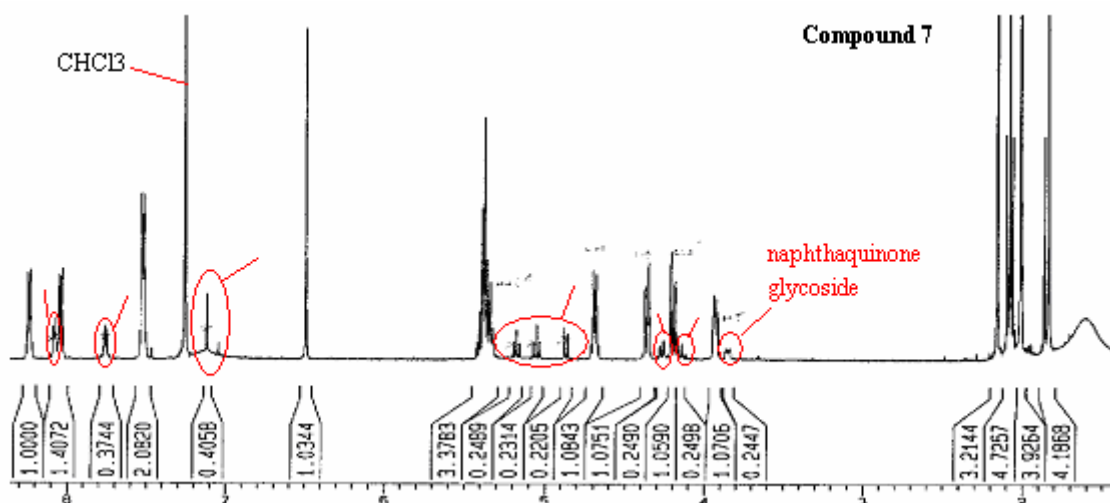
Fig. 3.4 Oxidation of 1,4-Dimethoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzene in the Presence of H_2^{18}O

将 1,4-萘醌碳糖苷 **6** 和 **13** 还原，即分别得到相应的萘氢醌碳糖苷 **7** 和 **14**。



糖基醌类化合物的还原一般采用保险粉（连二亚硫酸钠， $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ）或 NaBH_4 做还原剂，两种方法都不复杂，原料易得，反应时间短，收率高，均适合实验室操作。课题组前期工作研究发现^[24]，后者还原更彻底，但需要严格无水，溶剂的选择比较苛刻，对实验条件要求高；比较而言，我们所采用的保险粉还原，操作简单，对实验条件要求不高，试剂便宜，也是目前最常用的一种方法。由于是非均相反应，所以操作时搅拌应非常剧烈。

与全乙酰基氢醌碳糖苷不同，我们在实验中发现全乙酰基萘氢醌碳糖苷非常容易被空气中的氧氧化，重新变成萘醌碳糖苷化合物。这种由萘氢醌到萘醌的互变异构在溶液中尤为明显，当还原反应结束尚未除去过量的保险粉时，反应液仍处在还原氛围中，TLC 显示初始物完全消失，仅生成单一的目标产物；反应混合物经后处理萃取干燥浓缩尚未柱层析提纯前，TLC 检测已发现有部分萘氢醌已氧化成萘醌，柱层析提纯后富集样品的过程中，又发现提纯的目标化合物部分转化成萘醌（此时 ^1H NMR 显示萘醌葡萄糖碳苷/萘氢醌葡萄糖碳苷=1：5；萘醌半乳糖碳苷/萘氢醌半乳糖碳苷=1：10；），因而很难获得纯的萘氢醌目标化合物（图 3.5）。有趣的是富集的萘氢醌化合物密封置于冰箱 3 个月后，所有萘氢醌完全转化为萘醌。



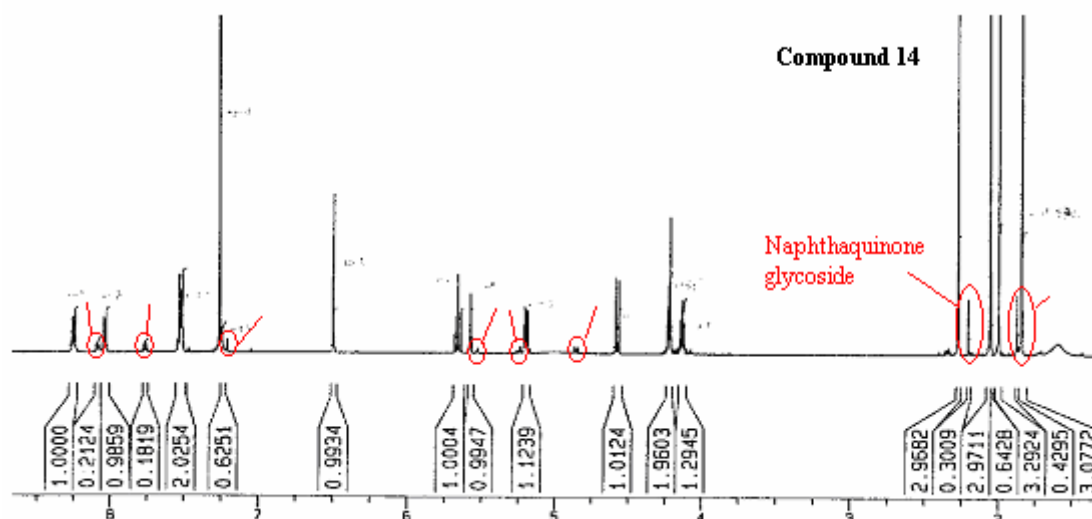


图 3.5 萘氢醌碳糖苷 7 和 14 的 ^1H NMR 谱

Fig. 3.5 ^1H NMR Spectra of Naphthahydroquinone C-glycosides 7 and 14

3.1.3 脱保护基萘醌碳糖苷的合成

借助课题组前期工作的经验，我们同样尝试了以下三种合成途径（图 3.6）来获得水溶性的脱保护基萘醌碳糖苷：

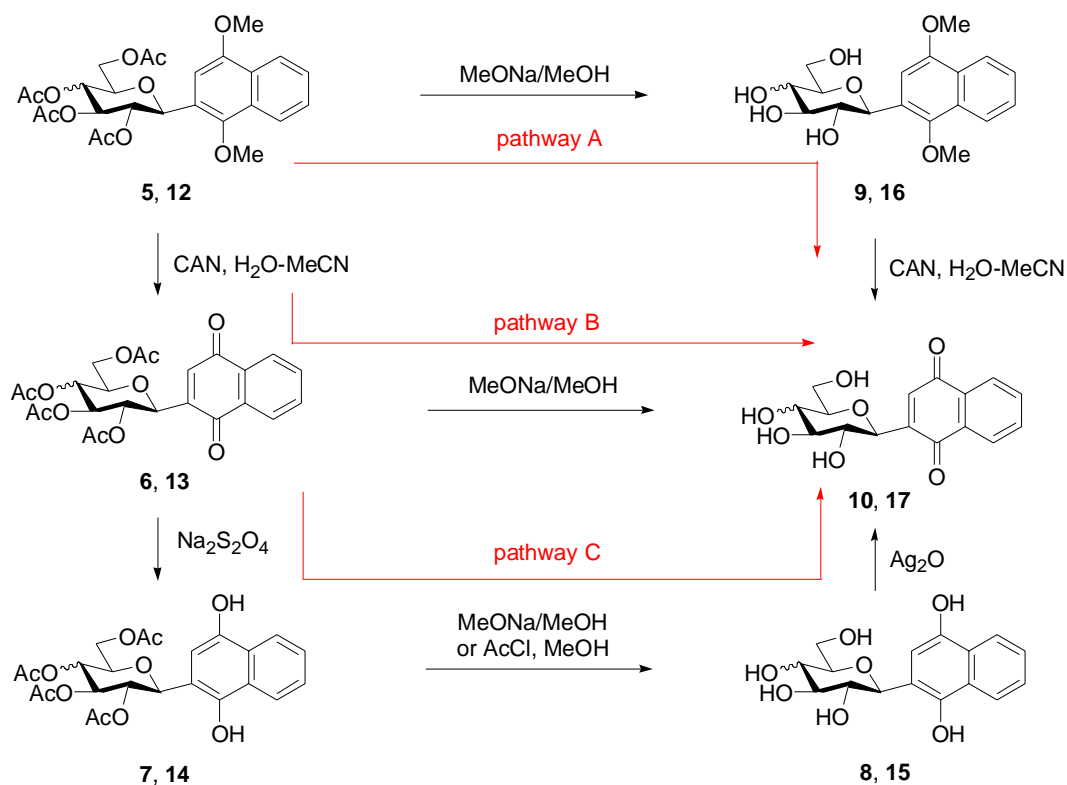
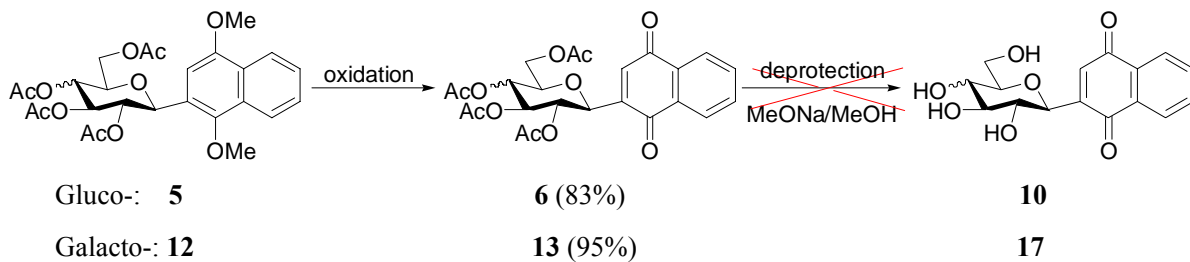


图 3.6 合成脱保护基萘醌碳糖苷的三种途径

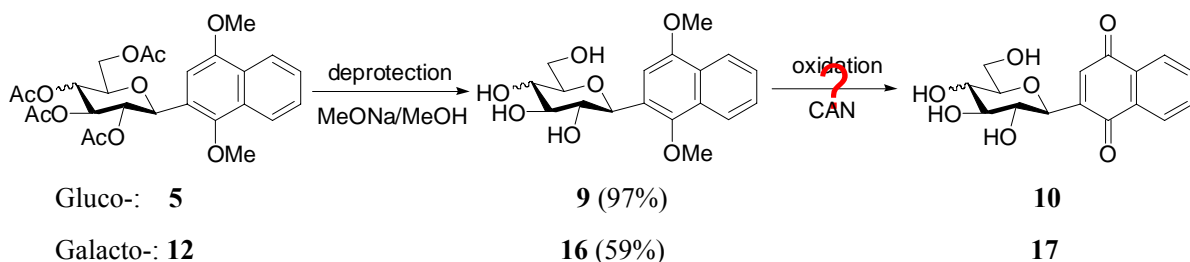
Fig. 3.6 Three Pathway to Obtain Deprotected Naphthaquinone C-Glycosides

首先我们尝试了路线 B，芳香碳糖苷 **5** 和 **12** 经 CAN 氧化后脱除乙酰基保护。



在萘醌碳糖苷 **6** 的脱乙酰基反应中, Zemplén 脱乙酰基反应条件下无法获得相应的脱保护基萘醌碳糖苷。可能的原因是: 醌环的羰基具有加成性, 在 MeONa/MeOH 条件下与甲氧基负离子加成生成复杂的混合物。

于是我们试图采用先脱除乙酰基保护再氧化的路线 A:



芳香碳糖苷 **5** 和 **12** 在 Zemplén 脱乙酰基反应条件顺利得到了相应的脱保护基芳香碳糖苷 **9** 和 **16**, 在接下来化合物 **9** 的氧化反应中我们也得到了具有强紫外吸收的黄色化合物 **10**, 但面临的问题是 CAN 易溶于水而难溶于有机溶剂, 目标化合物由于脱除了乙酰基, 同样溶于水、甲醇等强极性溶剂而难溶于其他有机溶剂, 因而无法用萃取的方法除去过量的 CAN 以及氧化后产生的无机杂质; 同时由于 CAN 氧化后生成的无机离子种类较多, 也无法使用单一的离子交换树脂将其除去; 此外由于目标产物的高极性, 柱层析也无法得到纯化合物。从 ^1H NMR 图谱上我们可以清晰看到脱保护基萘醌碳糖苷的各峰, 但仍存在较多杂质峰 (图 3.7)。

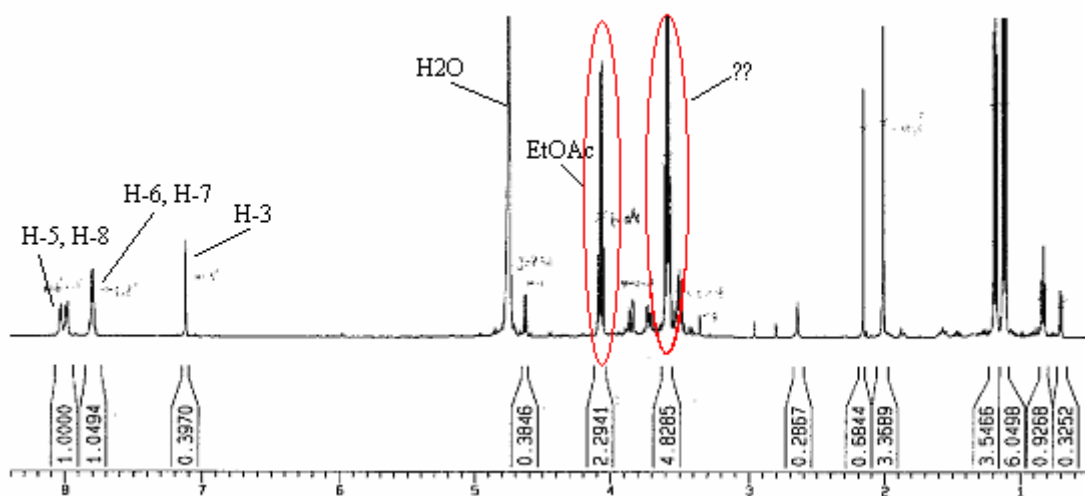
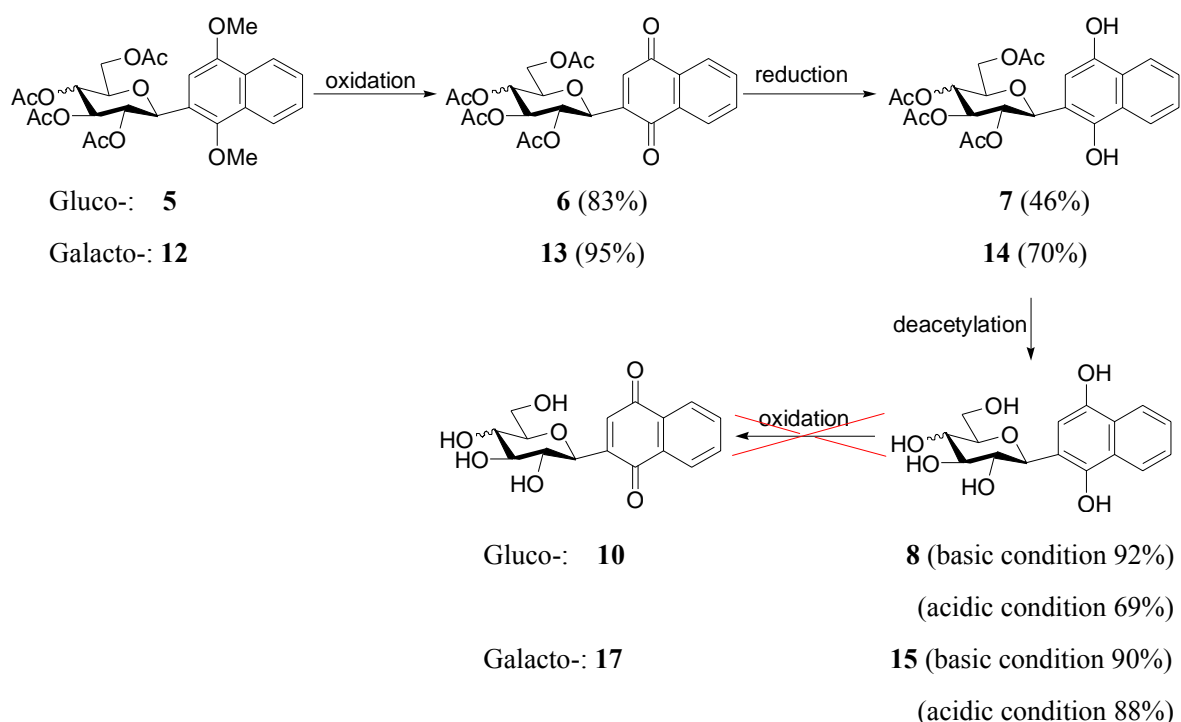


图 3.7 柱层析纯化所得脱保护基萘醌碳糖苷 **10** 的 ^1H NMR 谱

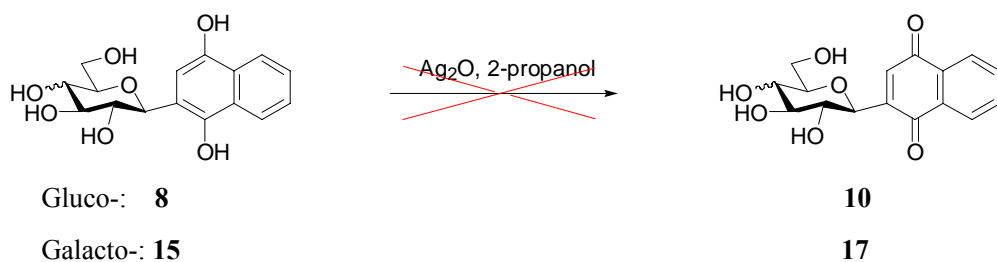
Fig. 3.7 ^1H NMR Spectra of Deprotected Naphthaquinone C-glucoside **10**
(Purified by Column Chromatography)

氢醌和醌的互变异构让我们考虑能否通过脱保护萘氢醌碳糖苷的氧化获得相应的脱保护萘醌碳糖苷。我们又尝试了路线 C：在酸性或碱性条件下进行萘氢醌碳糖苷的脱保护基反应，然后使用氧化银氧化所获得的脱保护基萘氢醌碳糖苷。



在实验过程中，萘氢醌碳糖苷 **7** 和 **14** 碱性条件下脱保护基采用的是甲醇钠的甲醇溶液，反应彻底，时间短，是文献中普遍采用的方法，但产品纯度不高；酸性条件下脱保护基是加入含有 5% 摩尔比的乙酰氯的甲醇溶液，反应时间长，有时脱保护基不彻底，但后处理简单，反应后减压除去溶剂直接柱层析分离即可，反应稳定，产品纯度高，适于氢醌等一些非常敏感的化合物的脱保护基反应。由于氢醌的不稳定性，反应需要在干燥的惰性气体保护下进行。

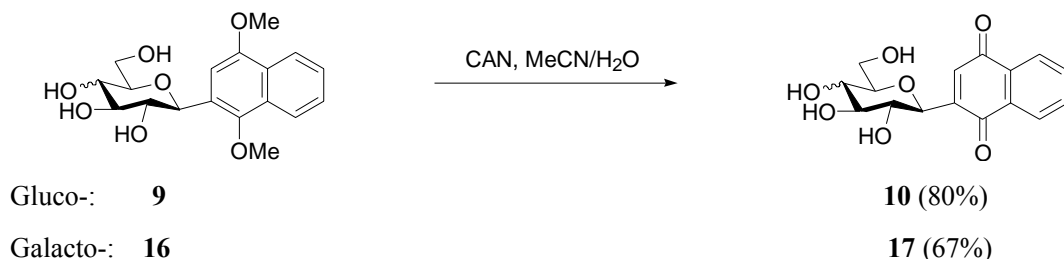
由于糖基的敏感性和化合物的强极性，将脱保护基的氢醌氧化成醌的文件报道并不多，Kalvoda^[82]和 Vasella^[83]曾研究了类似结构的氧化，分别尝试了 Ag_2O 、 H_2O_2 、3-氯-过氧苯甲酸、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌、CAN、 HgO 、 MnO_2 、 PbO_2 和二乙酰氧基碘化苯 $[\text{PhI}(\text{OAc})_2]$ 等氧化剂。



根据课题组前期研究结果我们选择了 Kalvoda 的氧化银氧化法^[24]，以新鲜制备的 Ag_2O 为氧化剂，异丙醇为溶剂，但与预期结果不同的是，氧化反应仅有大约 15% 的萘氢醌转化为萘醌，而且初始物与目标物极性差别很小，无法用柱层析的方法进行纯化。可能的原因：一是 Ag_2O 未完全活化，干燥；二是溶剂除水效果不佳。鉴于氧化银对光、

对氧、对水均不稳定，所以我们放弃了这一方法。

与乙酰基萘醌碳糖苷不同，由于脱保护基萘醌碳糖苷具有水溶性，为了对比考察两类化合物的生物活性，我们又重新研究了路线 A。



正如上述 $^1\text{H NMR}$ 谱图 (图 3.7) 显示，我们已经获得了目标化合物，TLC 显示也只有单一产物生成，问题的关键在于如何除去过量的 CAN 和氧化后的无机杂质。由于目标化合物极性很大，且对硅胶有很强的吸附性，我们不得不采用强极性的溶剂作为柱层析的洗脱剂，加上柱层析固定相的各向不均一性，因而很难用柱层析的方法对目标化合物进行分离纯化。所以我们采用了制备板薄层层析法，不同极性的洗脱剂多次层析展开， $^1\text{H NMR}$ (图 3.8) 表明我们最终获得了纯净的萘醌碳糖苷化合物 **10**。

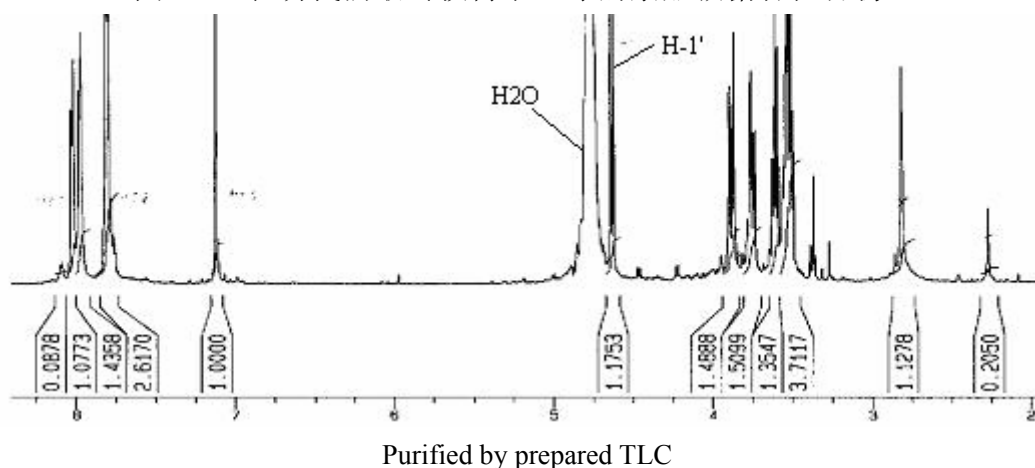
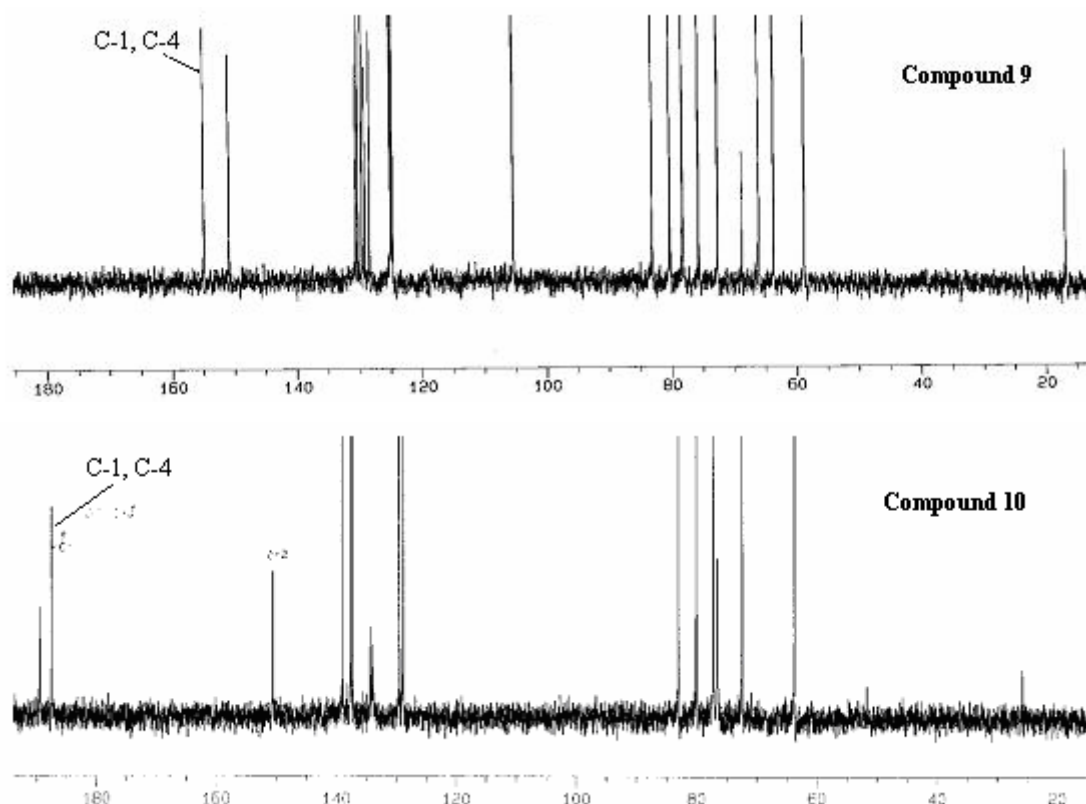


图 3.8 化合物 **10** 的 $^1\text{H NMR}$ 谱

Fig. 3.8 $^1\text{H NMR}$ Spectra of Compound **10**

1,4-二甲氧基萘碳糖苷和萘醌碳糖苷在 $^1\text{H NMR}$ 上的差别主要体现在 3.5-4.0ppm 范围内是否有甲氧基的信号，而在 $^{13}\text{C NMR}$ 上则有非常明显的区别：1,4-二甲氧基萘和萘醌的十个 C 中，C-1 和 C-4 处在低场，化学位移要大于其它八个 C，1,4-二甲氧基萘碳糖苷萘环 C-1 和 C-4 的化学位移一般在 145-155ppm 之间；而萘醌碳糖苷的萘环则具有醌羰基的特征峰，C-1 和 C-4 的化学位移要高得多，通常在 180-190ppm 之间，不仅比其他八个 C 的化学位移大，也比糖环上乙酰基的羰基 C (170ppm 左右) 高。所以通过 $^{13}\text{C NMR}$ 谱可以容易的区分甲氧基萘碳糖苷 **9** 和萘醌碳糖苷 **10** (图 3.9)。

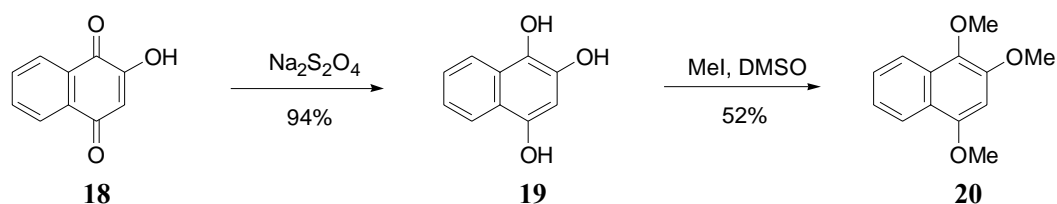
图 3.9 化合物 9、10 的 ^{13}C NMR 谱Fig. 3.9 ^{13}C NMR Spectra of Compounds 9, 10

值得一提的是，同一化合物在不同溶剂中的化学位移也可能不同。通常，我们把溶质质子受各种不同溶剂影响引起化学位移变化的现象称为溶剂效应。溶剂效应对核磁共振的影响也是非常明显的。相同物质，不同溶剂所得核磁图谱的分布可能差别很大。一般而言， D_2O 是最不理想的溶剂，引起的溶剂效应也最大。如上图所示，用 D_2O 作溶剂，化合物芳香环上的氢和糖环上的氢往往会重叠在一起，形成一个尖的单峰，没有裂分，从而对判断产物结构，区分不同质子的归属带来麻烦。

3.2 萘基氧糖苷及中间体的合成

按照预期的设想，我们希望在萘醌碳糖苷的萘环上引入一些不同的功能基，考察这些化合物的 PTP1B 抑制活性，所以我们选择了将糖给体与取代的萘环亲核试剂进行亲电取代反应，但是未获得所设计的有取代芳香碳糖苷。

3.2.1 1, 2, 4-三羟基萘的合成



根据亲电反应的特性，芳香环上的给电子基团有利于反应，所以我们从 α -羟基萘醌出发，经过还原和甲基化合成三-甲氧基萘。在用保险粉还原羟基萘醌时，我们发现与

1,4-萘醌的还原不同, 无论是加入过量的保险粉、延长反应时间还是增加搅拌的剧烈程度, 初始物始终不能完全转化, 可能是因为: α -羟基萘醌在固体形态时以唯一的构型存在, 但在溶液中存在互变异构现象^[84] (图 3.10)。结束反应, 将这一反应混合液减压浓缩后不纯化处理直接进行下一步甲基化反应, 得到 52% 的三-甲氧基萘 (两步的总收率)。

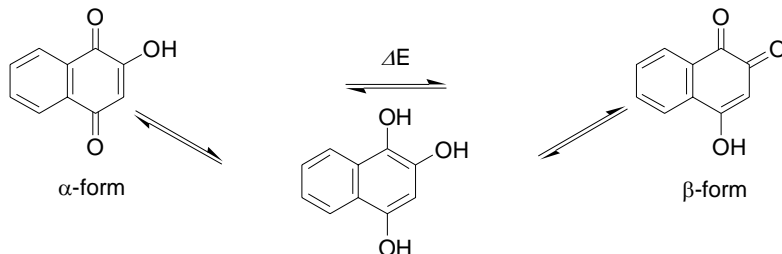
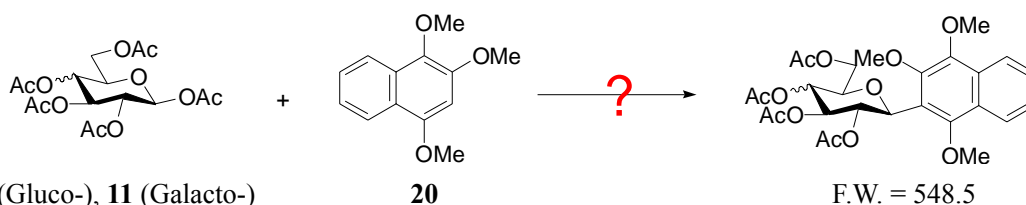


图 3.10 羟基醌的互变异构现象

Fig. 3.10 The Tautomerism of Hydroxy Quinones

3.2.2 全乙酰基吡喃糖与芳香亲核试剂 3-甲氧基萘的反应



我们采用了合成芳香碳糖苷 **5** 和 **12** 时的适宜反应条件, 试图合成三-甲氧基萘芳香碳糖苷。两当量的三-甲氧基萘 **20** 与 1,2,3,4,6-五-*O*-乙酰基吡喃葡萄糖 **4** 40°C 反应 5h, TLC 显示初始物消失, 分离得到白色片状晶体 (67.4%), ¹H NMR 显示所得化合物只含有 2 个甲氧基 (图 3.11), 且在 5.9ppm 处有明显的单峰, ESI 谱显示目标结构的分子量为 534, 可见所得化合物不是上述三-甲氧基萘碳糖苷, 我们首先推测可能的结构如下:

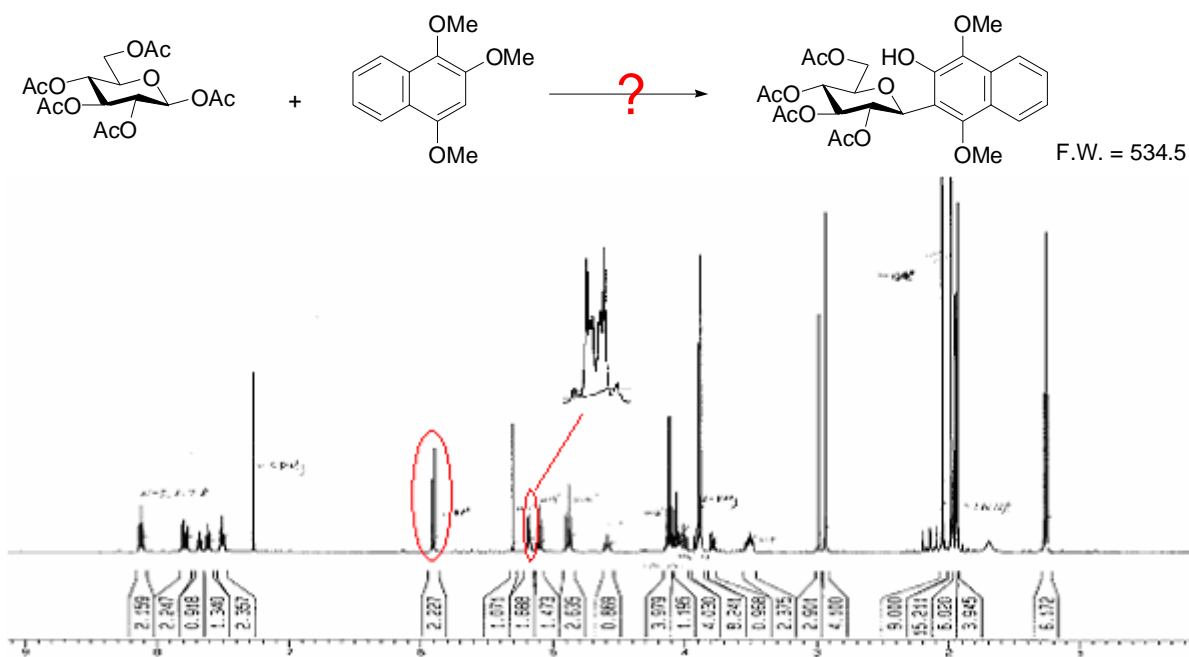


图 3.11 全乙酰基吡喃糖与 3-甲氧基萘的亲电取代反应产物 ¹H NMR 谱

Fig. 3.11 ¹H NMR Spectra of the product isolated upon electrophilic substitution of trimethoxynaphthalene by glucose peracetate

但是，通过重水交换（在上述产物的 CDCl_3 溶液中加入 1 滴 D_2O ，充分振荡）的 ^1H NMR 谱（图 3.12）显示，5.9ppm 处的单峰无变化，说明该化合物不含羟基，萘环上有五个 H。此外两个甲氧基的化学位移值相差较大，分别处于 3.8-3.9ppm 和 2.9-3.0ppm，从谱图明显可看出该产物是两个化合物的混合物。于是我们推测可能获得的是芳香氧糖苷 **a**、**b**、**c** 中的一个或两个。

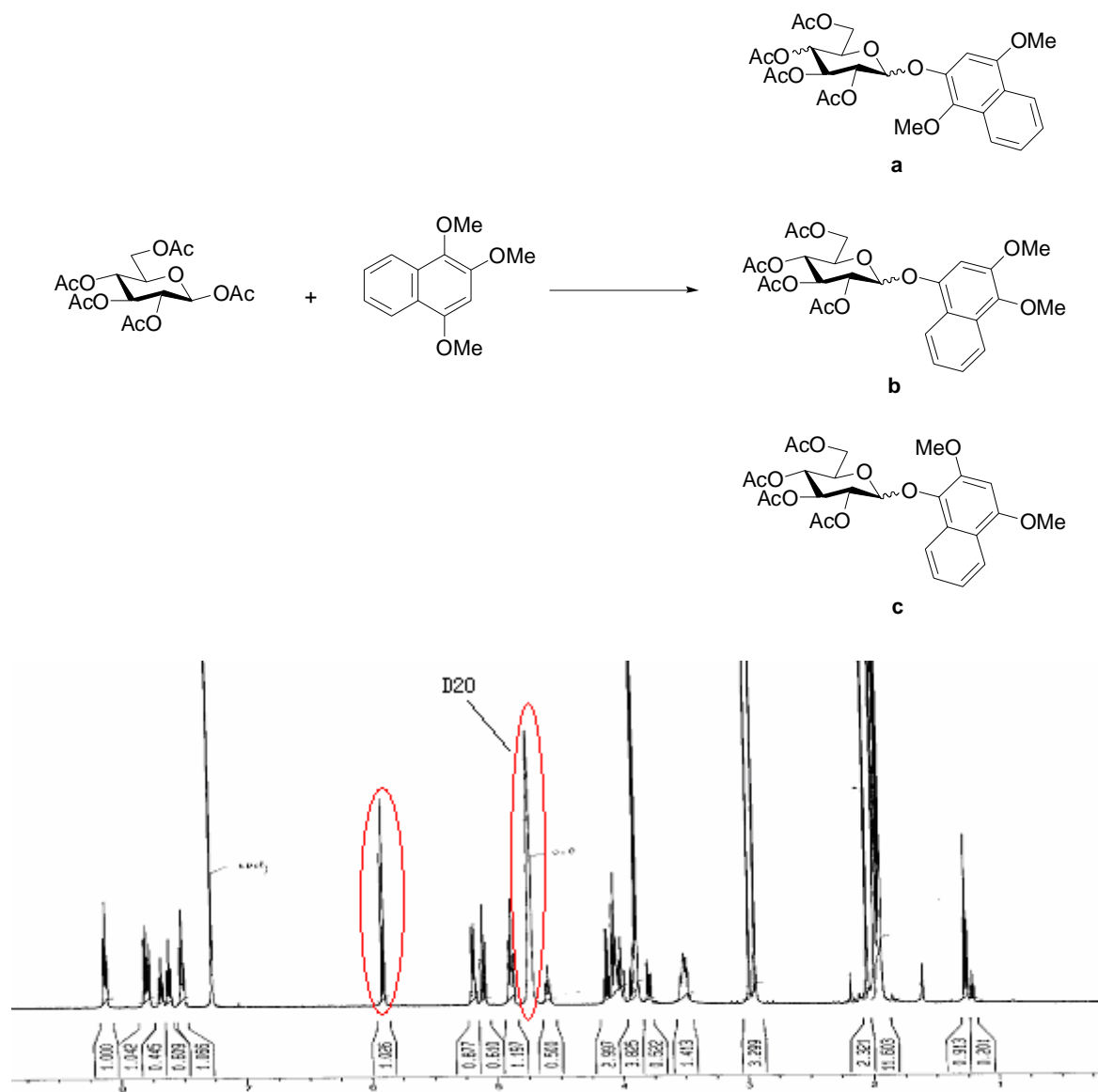
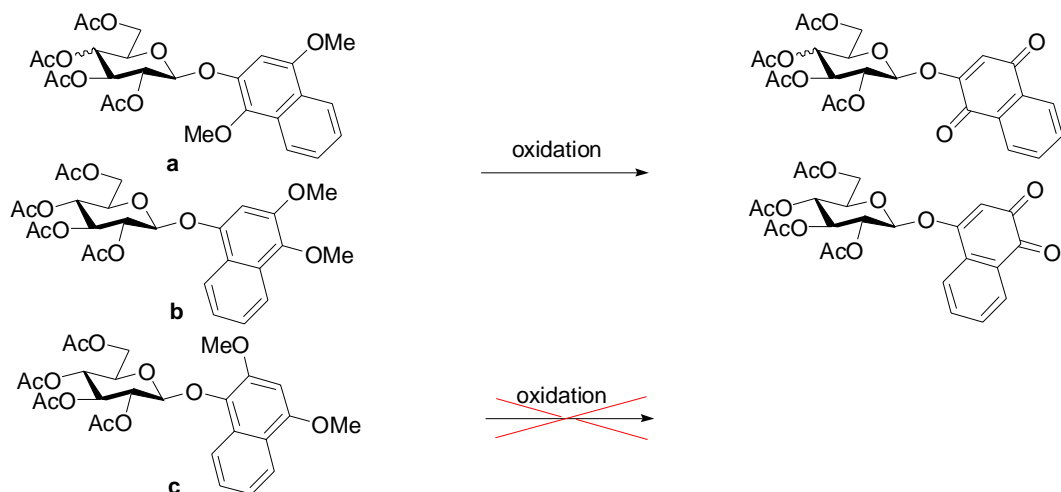


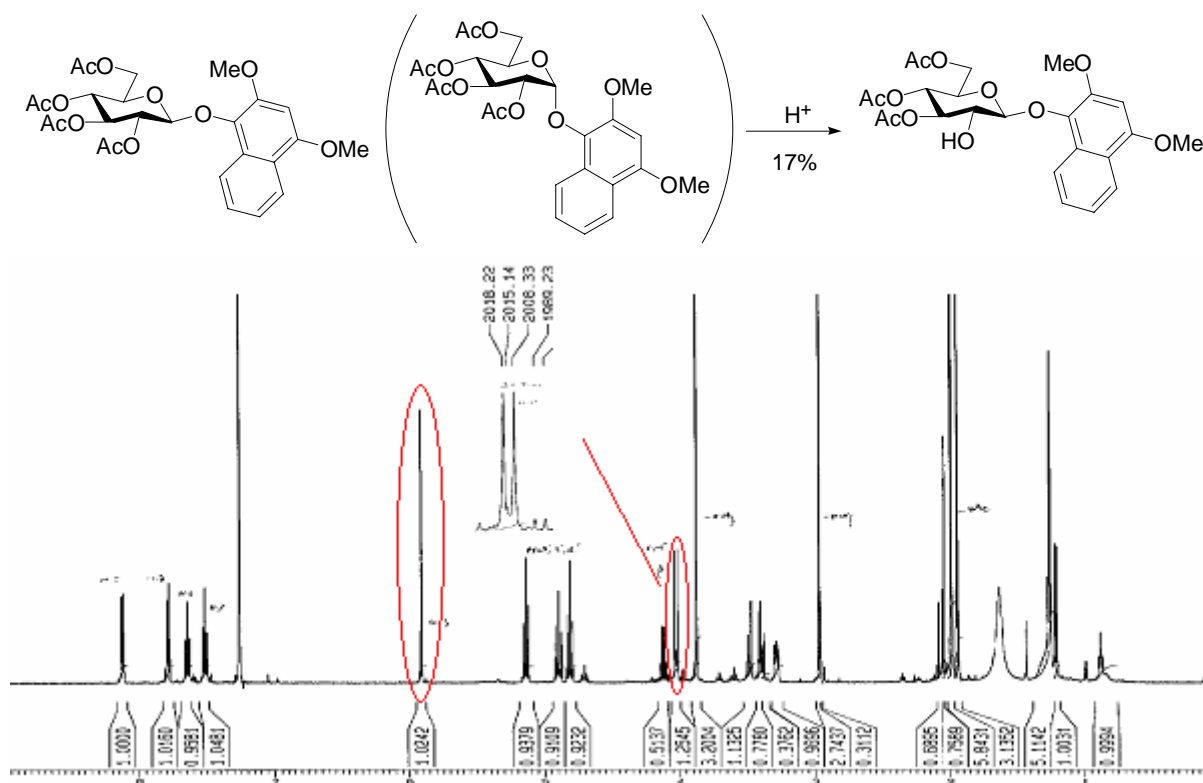
图 3.12 全乙酰基吡喃糖与 3-甲氧基萘的亲电取代反应产物 D_2O 交换后的 ^1H NMR 谱

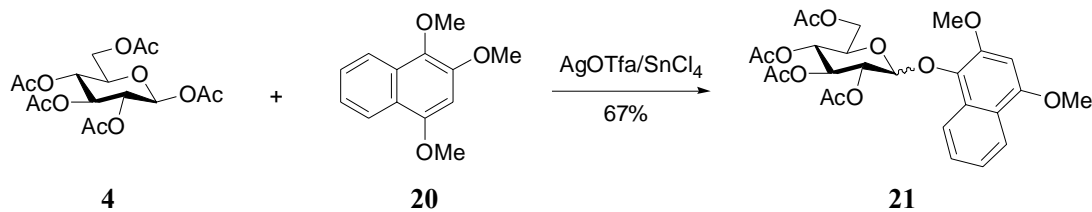
Fig. 3.12 D_2O Exchanged ^1H NMR Spectra of the product isolated upon electrophilic substitution of trimethoxynaphthalene by glucose peracetate

为了确定所得化合物结构，我们将上述混合物用 CAN 进行氧化。因为糖苷 **a** 和 **b** 都能够被氧化成为相应的对萘醌糖苷和邻萘醌糖苷，而 **c** 结构则不能被氧化。



氧化实验结果表明：反应 3h，TLC 仍显示有 60%以上化合物极性无变化， ^1H NMR 证实该化合物仍为初始物氧糖苷，同时生成少量极性增大的产物（17%），该化合物的 ^1H NMR 谱（图 3.13）中两个甲氧基仍存在，并未生成预期的萘醌糖苷，而是发生了 2 位脱乙酰化反应，产物为单一的 β 构型。而初始物糖苷的 ESI 显示该化合物为单一分子量的物质， ^1H NMR 结果又显示该化合物为混合物，二者比例约为 4 : 6；所以我们判断该化合物可能为氧糖苷 c 的 α 、 β 异构体。在 CAN 氧化条件下发生 β -异构体脱乙酰化反应的原因是：混合物在反应条件下处于弱酸性的介质中，且反应液中水的存在使 β -异构体位于糖环平面下方位阻较小的乙酰基优先被水解。而 α -异构体由于大基团萘环处于糖环平面的下方，增加了位阻，使乙酰基不易被攻击。

图 3.13 氧化产物的 ^1H NMR 谱Fig. 3.13 ^1H NMR Spectra of the oxidation product



全乙酰基吡喃葡萄糖 **4** 与 3-甲氧基萘 **20** 的取代反应未生成预期的碳糖苷，而获得了芳香氧糖苷 **21**，分析原因，可能有以下几个因素：

1. 位阻效应的影响

如图 3.14 所示，亲电取代的特性决定了糖环的异头碳原子只能进攻芳香亲核试剂的 3 位，而 3 位两侧都有较大的基团甲氧基，严重阻碍了糖环进攻 3 位形成 C-C 单键，所以无法获得所希望的碳糖苷；

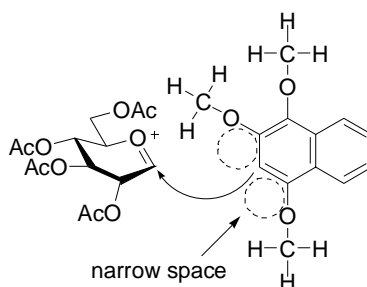


图 3.14 位阻效应的影响

Fig. 3.14 The Effect of Steric Hindrance

2. 电子效应的影响

亲核体反应位点上的给电子效应决定了亲电取代反应的反应速率、产率及立体选择性。反应位点上给电子效应强的，亲电取代反应简单，速率快，产率高，选择性好；反之，则速率慢，收率低，选择性差，反应复杂。

以三-甲氧基萘为例，如图 3.15 所示，甲氧基是邻对位基团，三个甲氧基都可能是氧糖苷化的反应位点。对氧糖苷 **a** 而言，萘环 2,4 位的甲氧基一个处于反应位点的邻位，一个在对位，也就是说一个对亲电取代有利，一个不利，两个取代基对亲电糖基的引入产生了势均力敌的矛盾效应；同样的问题也发生在氧糖苷 **b** 上；所以在两种情况下引入糖基都比较困难，而对氧糖苷 **c** 而言，2,4 位的甲氧基一个在反应位点的邻位，一个在对位，都对亲电反应有利；这与氧糖苷化反应生成氧糖苷 **c** 的结果一致。

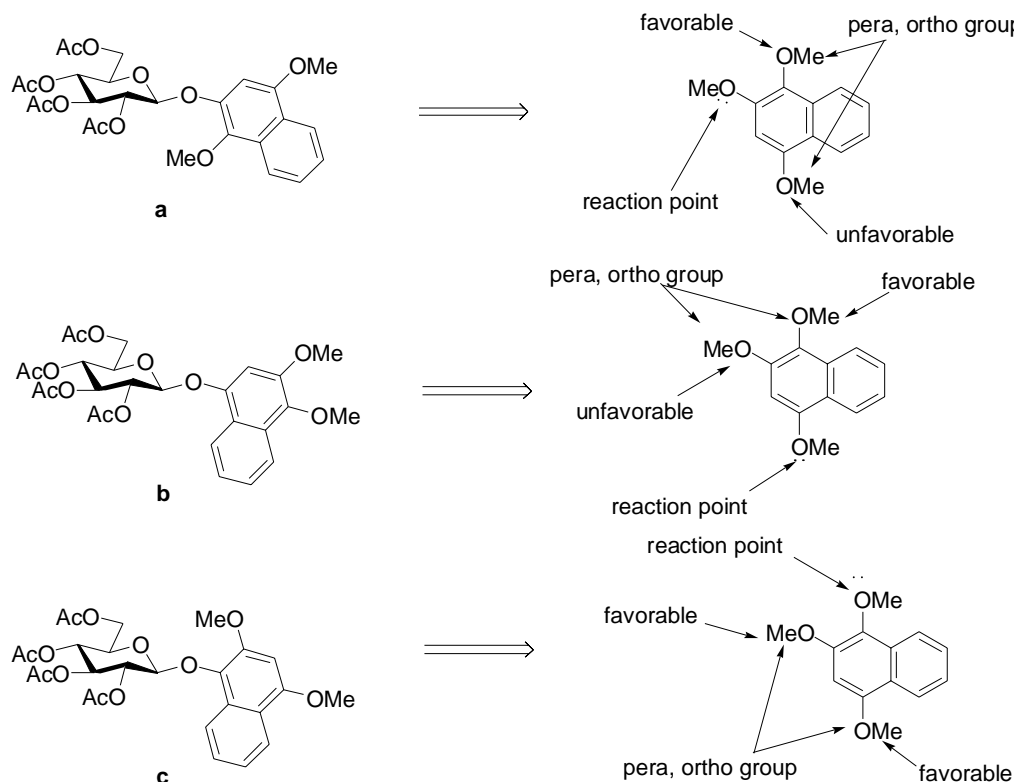
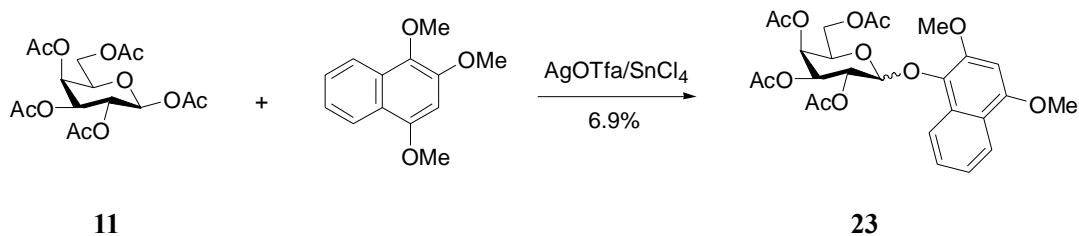


图 3.15 电子效应对反应的影响

Fig. 3.15 The Influence of Electronic Effect

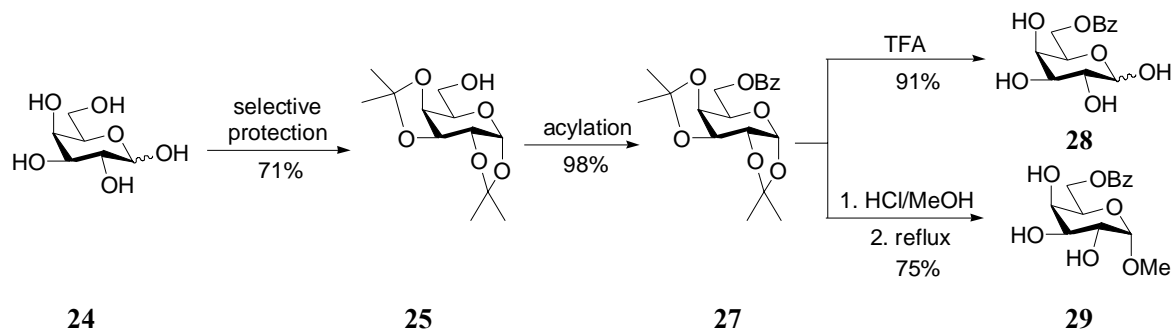
有趣的是，相同实验条件下类似的反应，1,2,3,4,6-五-*O*-乙酰基吡喃葡萄糖 **11** 与三-甲氧基萘 **20** 反应 25h，仅获得 6.9% 相应的芳香氧糖苷。



3.3 糖基 6-位苯甲酰基修饰醌类碳糖苷及中间体的合成

合成糖环 6-位修饰醌类碳糖苷，是我们第二步结构优化的目标。我们采用了先合成糖环 6 位带有功能基修饰的糖给体，再将糖给体与芳香亲核试剂 1,4-二甲氧基苯或 1,4-二甲氧基萘进行亲电取代反应获得目标碳糖苷的策略。

3.3.1 亚异丙基保护基的脱除



首先我们制备了 1,2:3,4-二-*O*-亚异丙基- α -D-吡喃半乳糖 **25**，参照文献^[85]报道的合成方法，采用了 Lewis 酸无水 FeCl_3 代替传统的 H_2SO_4 ，这样简化了反应步骤，后处理简单，收率也有所增加。

通过亚异丙基选择性保护的糖醇 **25**，我们成功的获得 6-*O*-苯甲酰基修饰的半乳糖 **27**。脱除亚异丙基进而乙酰化即可获得我们所需要的糖给体。脱除亚异丙基的方法很多，即可以全部脱除，也可以选择性的脱除末端亚异丙基而保留其它的亚异丙基。反应通常是在酸性条件下进行，包括各种质子酸和 Lewis 酸：如 H_2SO_4 ， HCl ，悬浮于 $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (9:1) 混合溶剂中的 Dowex 酸性离子交换树脂，TFA， $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ， BiCl_3 ，蚁酸， BCl_3 ， $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 以及附着在 SiO_2 基质上的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ ， $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ 和 $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ 等^[86]；由 Bhattacharjya^[87]等人报道的硫脲则是一种新型的中性选择性脱亚异丙基试剂。由于脱保护基的目标化合物也溶于水，所以我们尝试了后处理和分离纯化相对简单的 TFA 和稀 HCl 脱保护基方法。

用 80%TFA 水解亚异丙基，室温搅拌 35min，得到的是 α 和 β -异构体的混合物 **28** (91%， $\alpha/\beta=7:3$)，具有反应迅速，收率高的特点。

采用 HCl 为催化剂，甲醇作溶剂，室温搅拌 10h，亚异丙基被完全脱除。有趣的是，在减压除溶剂时，我们发现在浓缩过程中目标产物逐渐减少，新生成了另一个极性稍小的化合物。在不断的浓缩过程中，最终目标产物完全转化成为该极性稍小的化合物。 ^1H NMR 和 ESI 证实，所获得的化合物为单一构型的甲基- α -D-半乳糖苷 **29**，原因是：反应混合液中 HCl 和 H_2O 的沸点相对较高，低温 ($\leq 40^\circ\text{C}$) 减压下较难除去，浓缩过程始终处于酸性氛围，于是甲醇和脱保护的吡喃糖发生亲电取代反应，生成 α -氧糖苷。可能的机理如图 3.16 所示：酸性条件下，糖环首先形成异头碳正离子，在 2-位没有邻位基团参与反应的情况下，糖环生成稳定的半椅状构型，亲核试剂从位阻较小的环平面下方进攻异头碳而形成 α -构型氧糖苷。或者如文献^[88]报道，糖环 6 位的苯甲酰基也参与了反应，羰基与异头碳正离子形成稳定的氧鎓离子，受异头碳效应 (anomeric effect) 影响生成 α -氧糖苷。

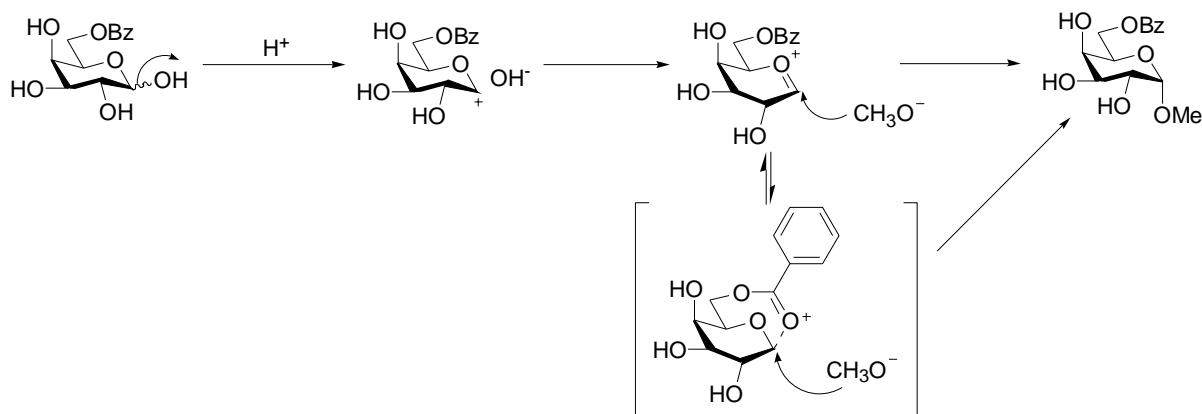


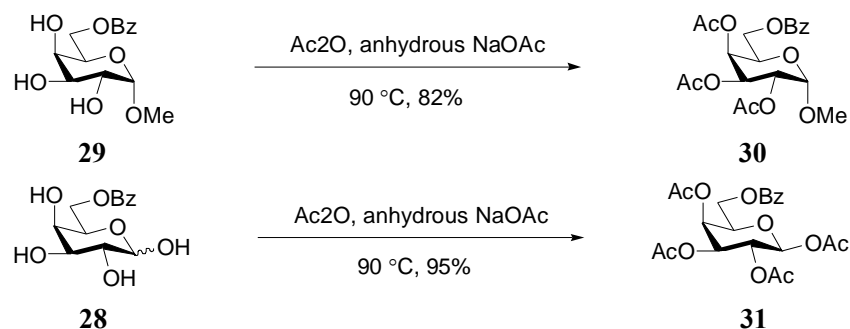
图 3.16 甲基 α -氧糖苷形成的可能机理

Fig. 3.16 Probable Mechanism of the Formation of Methyl α -D-Galactoside

所以我们在采用稀 HCl 作催化剂水解亚异丙基时，室温搅拌 10h TLC 显示亚异丙基

被完全脱除后, 补加适量 MeOH, 40°C 继续反应 90-120min, 即可获得单一构型的甲基- α -氧糖苷 **29** (75%)。该方法反应时间略长, 但能够立体选择性地获得单一构型的产物。

3.3.2 6-O-苯甲酰基-乙酰化半乳糖给体与芳香亲核试剂的亲电取代反应



两种不同的脱亚异丙基方法得到的不同产物经乙酰化, 我们获得了两个不同的糖给体。糖环羟基的乙酰化通常是用醋酐, 在无水 NaOAc 或吡啶的碱性条件下完成的。用 NaOAc 催化, 升高温度有利于生成热力学稳定的 β -构型产物^[89], 用吡啶催化, 低温下 (0°C) 反应, 初始物的构型保持不变; 而在 ZnCl₂ 或 HClO₄ 酸性条件下, 则生成 α -构型的产物。可见反应的酸碱性和反应温度对乙酰化反应立体选择性的影响是非常明显的。我们采用了无水 NaOAc 的条件, 反应温度控制在 90°C 左右, 所以对初始物 **28** 而言, 则生成了 β 构型的糖给体 **31**。

在类似的实验条件下, 两个糖给体分别和芳香亲核试剂 1,4-对甲氧基苯和 1,4-对甲氧基萘进行亲电取代反应, 获得了不尽相同的结果, 列于表 3.3。

表 3.3 甲基糖苷 **30** 和四乙酰化糖 **31** 与芳香亲核试剂的糖基化反应

Table 3.3 The Glycosidation of Methyl Galactoside **30** and Galactose Tetraacetate **31** with Aromatics

Entry	Carbohydrates	Aromatics	Reaction Time (h)	Isolated Yield (%) (α/β ratio ^a)
1			8	40.1 (β only)
2			8	32.0 (1:2)
3			8	64.5 (β only)

^a Determined by isolated yield through column chromatography

与全乙酰基吡喃糖的亲电取代反应相比，6-*O*-苯甲酰基-甲基糖苷反应时间略长，主要原因可能是糖给体中异头碳上的甲氧基是比乙酰氧基弱的离去基团，亲电取代反应速度慢；但反应的立体选择性更好，仅生成单一的 β -构型产物。

正如我们在 3.1 讨论的糖基化亲电取代反应的机理，糖基受体上给电子基团的存在有利于反应的进行；同样的，亲核试剂上芳香环的增加也可以活化糖基受体^[90, 91]。所以我们看到同样的糖给体 **30**，与对甲氧基萘反应时收率更高。此外，由于 SnCl_4 对水极度敏感， AgOTf 对光对氧不稳定，糖给体的乙酰氧基保护基在有水存在的酸性条件下会发生脱乙酰化反应，所以该糖基化反应对实验条件要求高，空气湿度、溶剂和反应试剂的干燥处理等环节对反应的收率也有比较大的影响。

3.3.3 选择性 6-自由羟基葡萄糖给体的合成

采用异亚丙基保护获得 6-自由羟基糖给体具有方法简单，步骤少，保护基易于脱去等特点，但是使用该方法无法获得我们希望的 6-自由羟基葡萄糖给体。所以我们通过希望如下的路线合成目标糖给体（图 3.18）：

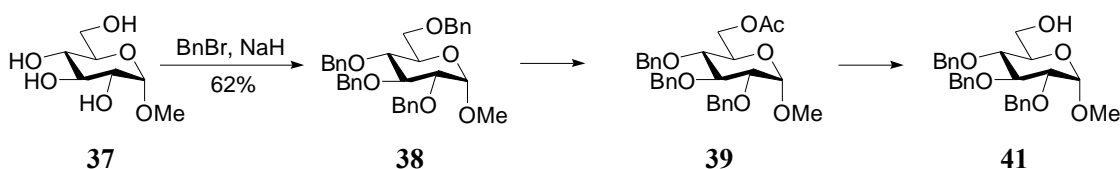
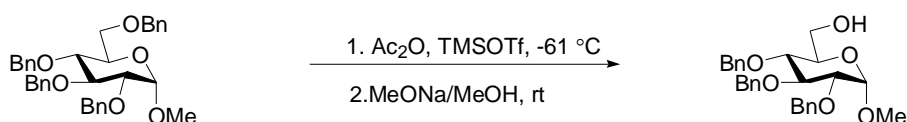


图 3.17 6-自由羟基葡萄糖给体的合成路线

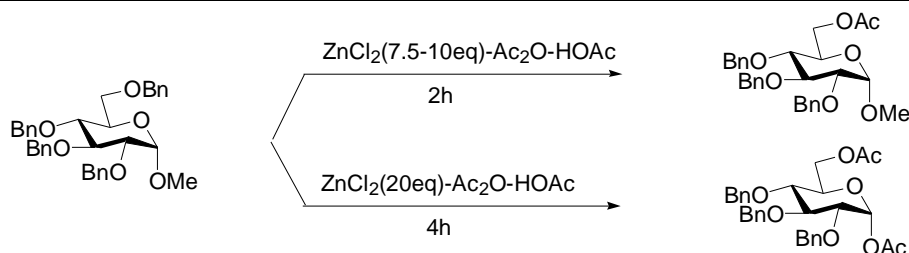
Fig. 3.17 The Pathway to Synthesis of 6-Free Hydroxyl Glucosyl Donor

由甲基-四-*O*-苄基葡萄糖苷 **38** 合成 6-自由羟基甲基葡萄糖苷 **41**，也就是选择性 6-*O* 脱苄基，我们首先尝试了 Kobertz^[92] 等人报道的一锅法选择性乙酰氧化再脱乙酰氧基的方法。



实验中 TLC 显示初始物消失，但并未获得目标化合物，可能的原因是：1. 温度控制不当，我们采用液氮的乙醇溶液来控制获得低温，但可能反应混合物尚未冷却至所需要的温度即滴加了 TMSOTf 的 CH_2Cl_2 溶液，且反应过程中温度波动大，滴加速度也较快，致使瞬间反应过速，反应物发生了凝集，使 6-位外其他苄基也发生了裂解；2. 反应时间过长，我们的反应时间为 12h，远比文献报道的反应时间 90min 长，也可能导致了其他位置苄基的裂解。

由于上述方法对温度的依赖性强，我们随后尝试了孔繁祚^[93] 等报道的 ZnCl_2 - Ac_2O - AcOH 混合试剂选择性 6-*O* 脱苄基法。



按照文献所述, 使用 7.5-10eq ZnCl_2 反应 2h, 我们仍然得到了甲基糖苷键也同时断裂的产物 (文献报道为 20eq ZnCl_2 , 反应 4h 才会发生甲基糖苷键裂解)。降低 ZnCl_2 的摩尔比 (3eq), 减少反应时间 (30min), 还是获得了混合物, 很难得到单一的选择性脱苄基的甲基糖苷 **39**。我们在实验中发现, 降低 ZnCl_2 的用量, 减少反应时间, 则主要产物为甲基糖苷键保持的目标化合物; 无论是增加 ZnCl_2 的用量还是增加反应时间, 都会促使甲基糖苷键同时发生断裂, 主要产物为 1,6-二-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苄基- α -D-吡喃葡萄糖 (结果列于表 3.4), 这与文献报道的反应趋势一致。

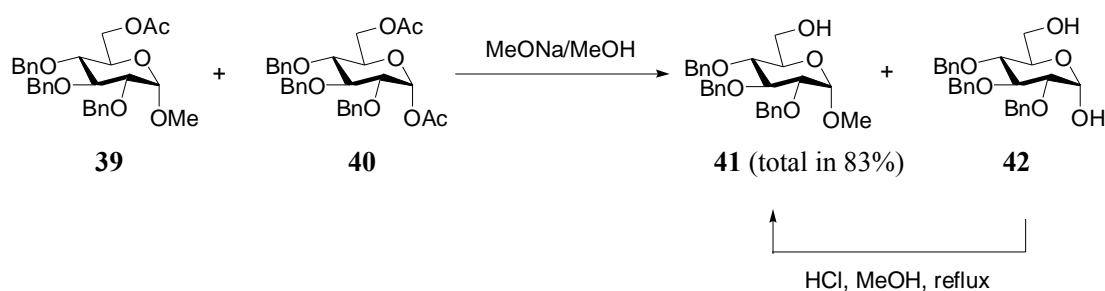
表 3.4 ZnCl_2 - Ac_2O - AcOH 混合体系选择性 6-*O*-脱苄基反应结果

Table 3.4 Result for Selective 6-*O*-debenzylation using ZnCl_2 - Ac_2O - AcOH

Entry	ZnCl_2 (eq)	Reaction Time (min)	Product Ratio ^a		
			Yield (%) ^b	39	40
1	3	30	80	95	5
2	3	50	85	90	10
3	5	40	83	80	20
4	7.5	120	73	65	35
5	10	60	72	30	70
6	15	240	75	10	90

^a Estimated ratio from ^1H NMR spectra;

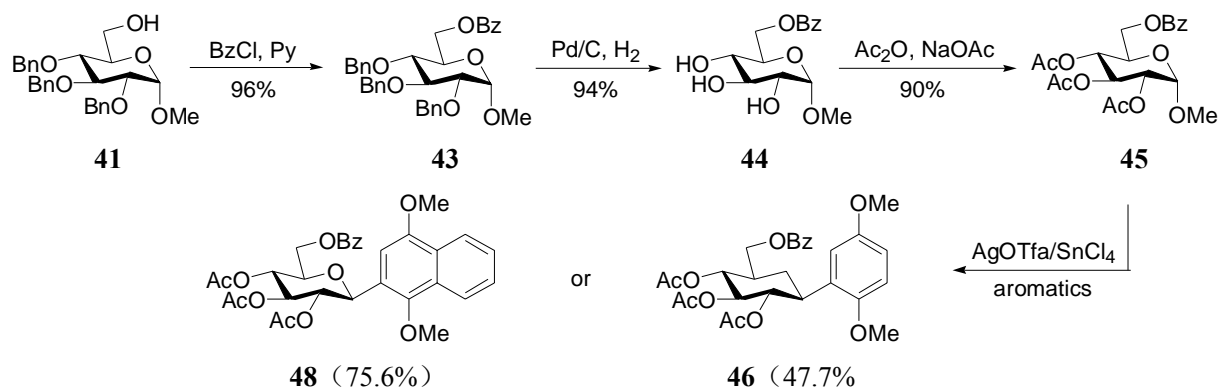
^b Isolated yield after purification by chromatography;



由于化合物 **39** 和 **40** 的极性非常接近, 无法通过 TLC 鉴别, 因而也无法用柱层析进行分离纯化。我们将所获得的混合物直接进行脱乙酰化反应, 所得化合物由于所含羟

基个数的差别极性差异增大，再柱层析分离，可分别获得两个纯化合物 **41** 和 **42**，从而进行结构表征和分析。参照 3.3.1 的经验，为了高收率的得到目标化合物 **41**，当脱乙酰化反应结束，TLC 显示初始物消失后，混合物可不分离，用 H^+ 型阳离子交换树脂中和，减压除去溶剂后，残余物直接用 MeOH 溶解，滴加 1:1 HCl，回流反应 90min，即可将混合物中的 **42** 完全转化为 **41**，再进行纯化，即可获得所希望的选择性 6-自由羟基葡萄糖给体 **41**（总收率为 83%）。

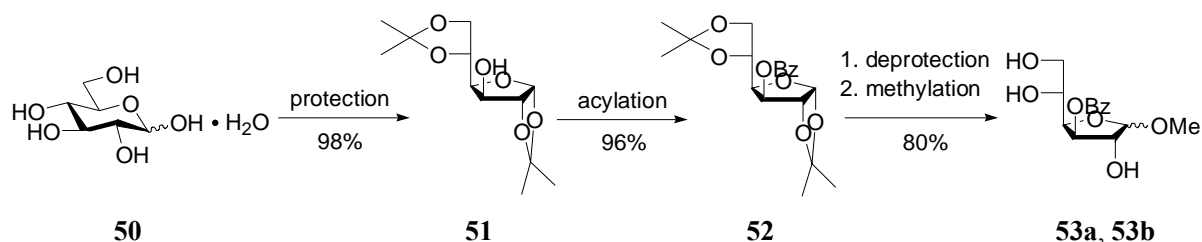
3.3.4 6-O-苯甲酰基-三-O-乙酰基葡萄糖芳香碳糖苷的合成



由甲基糖苷 **41** 苯甲酰化，经过 Pd/C 催化的氢解反应脱苄基，再乙酰化就可以得到我们所需要的 6-O-苯甲酰基-三-O-乙酰基葡萄糖给体。将该糖给体与芳香亲核试剂进行亲电取代反应，我们成功获得了芳香碳糖苷 **46** 和 **48**，反应结果再次印证了亲核试剂中芳香环的增加有助于亲电取代反应的进行，反应更容易，收率更高。

3.4 3-O-苯甲酰基呋喃葡萄糖给体及中间体的合成

3.4.1 甲基-3-O-苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖的合成



同样采用异亚丙基保护，丙酮与一水合葡萄糖在 Lewis 酸无水 $FeCl_3$ 催化下反应得到的是五元环的呋喃糖，自由羟基在糖环的 3-位。将异亚丙基保护的呋喃糖醇 **51** 在吡啶的碱性条件下苯甲酰化，可以高收率（96%）的获得 3-O-苯甲酰基呋喃糖 **52**。与异亚丙基吡喃半乳糖 **27** 的脱保护基反应不同，呋喃糖 **52** 在稀 HCl ($HCl-H_2O$, 1:1) 催化下脱除异亚丙基的产物并非单一的 α -构型，而是 α -和 β -异构体的混合物；反应时间也较短，30min 后反应液即变澄清，此时 TLC 检测反应生成一个极性增大的化合物，继续反应该化合物消失，生成极性更大的化合物。我们推测此时生成的化合物是 5,6-末端选择性脱异亚丙基呋喃糖醇 **a**^[86]（图 3.18）；反应液澄清后继续反应 3h，得到的更大极性的化合物是完全脱异亚丙基产物 **b**；补加 MeOH，回流温度下继续反应，则得到了目标产物甲基呋喃糖苷 **53**。

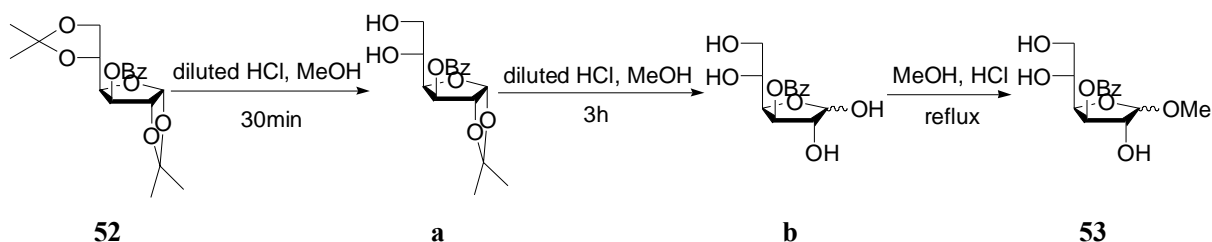
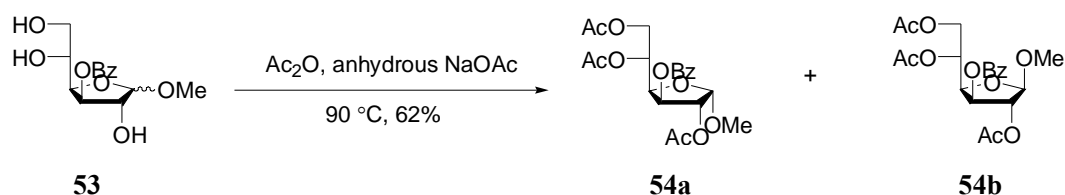


图 3.18 稀 HCl 催化的脱异亚丙基反应

Fig. 3.18 Deprotection of the Isopropylidene group by diluted HCl

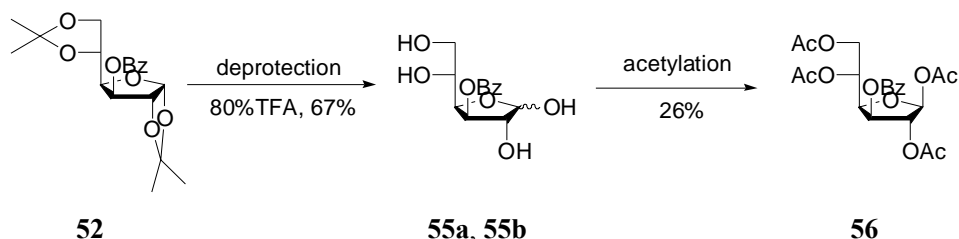
我们在实验中发现，3-*O*-苯甲酰基呋喃糖的脱保护基（3h）不能像 6-*O*-苯甲酰基吡喃糖（10h）那样进行长时间的反应，否则苯甲酰基也会在反应的酸性条件下被脱除。这是因为 6-位苯甲酰氧基是伯醇（一级醇）与苯甲酰基形成的酯基，而 3-位的苯甲酰氧基则是仲醇（二级醇）与苯甲酰基形成的酯基，显然后者的稳定性要小于前者，因而在反应条件下会更容易水解。

此外，与六元环吡喃糖糖苷化表现出明显的立体选择性不同，酸性条件催化的呋喃糖糖苷化反应通常得到的是 α/β 构型产物的混合物（53a, 53b），这主要是两个异构体稳定性差异较小的缘故。



将甲基呋喃糖苷 53 乙酰化，即可获得我们希望的用以进行亲电取代反应的糖给体 54，但所得化合物仍然是混合物， $\alpha/\beta=1:5$ (estimated by $^1\text{H NMR}$)。

3.4.2 3-*O*-苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖的合成



在脱除异亚丙基保护基时，我们同样试用了 80%TFA 的反应条件，反应仍然得到 α -、 β -异构体的混合物，但收率降为 67%（吡喃糖的脱保护基反应收率为 91%），TLC 显示除目标产物外，还生成另一个具有强紫外吸收的化合物。这是由于反应的酸性条件导致苯甲酰基部分被脱除。

将所得呋喃糖混合物 55 在无水 NaOAc 的催化下乙酰化，即得到单一构型的乙酰化 3-*O*-苯甲酰基- β -D-呋喃糖 56，也就是说升高温度依然有助于形成热力学更稳定的 β -异构体。反应收率仅为 26% 的原因仍然是反应后处理过程中，过量 Ac_2O 水解产生较多的 AcOH ，较强的酸性条件使苯甲酰基被脱除。

3.4.3 3-*O*-苯甲酰基-呋喃糖给体与芳香亲核试剂的反应

采用不同的呋喃糖给体与芳香亲核试剂 1,4-对甲氧基苯反应，我们都没有顺利地获得所希望的芳香碳糖苷 **57**，生成的产物也不同（图 3.19）。

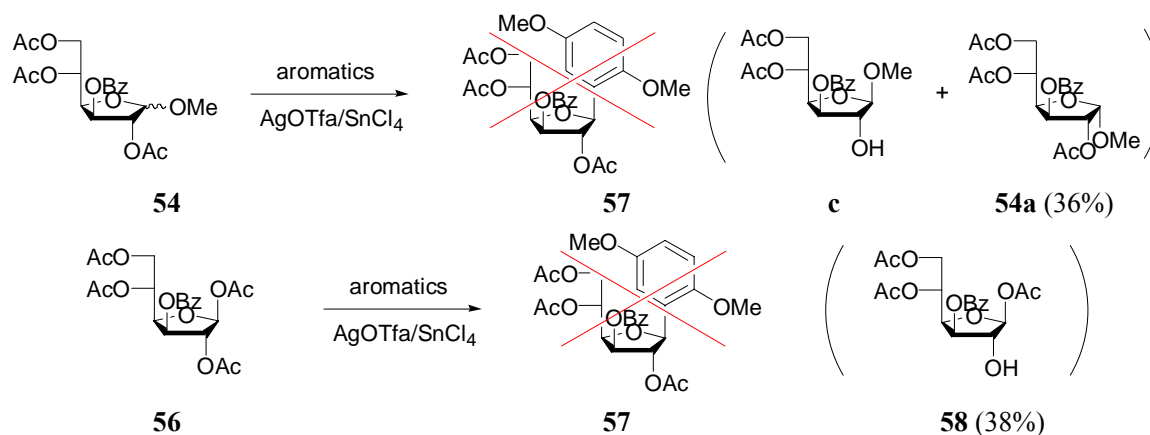


图 3.19 3-*O*-苯甲酰基呋喃糖给体与芳香亲核试剂的反应

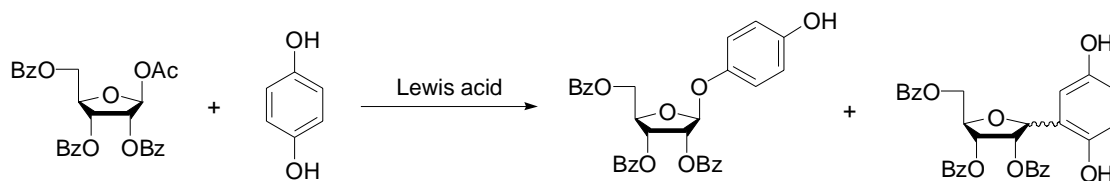
Fig. 3.19 The Reaction of 3-*O*-Benzoyl Furanosyl Donors with Aromatics

以甲基呋喃糖苷 **54** ($\alpha/\beta=1:5$) 为糖给体，反应 6h 后，TLC 显示初始物部分消失，生成痕量极性减小的化合物，由于量少无法分离富集足量产物进行结构表征，根据糖给体 **56** 同样条件下的反应结果以及产物的 R_f 值，推测其可能为 2-位脱乙酰基的甲基呋喃糖苷 **c**，另外分离得到未完全反应的初始物，¹H NMR 确认其结构为单一的 α -构型甲基糖苷 **54a**。

以四-乙酰氧基- β -D-呋喃糖 **56** 为糖给体，相同条件下反应 6h，TLC 显示初始物基本消失，生成单一的极性减小的化合物，¹H NMR 确认其为单一的 2-脱乙酰基- β -D-呋喃糖 **58**。

呋喃糖与芳香亲核试剂反应生成芳香碳糖苷的反应仍然是一个 Lewis 酸催化的 Friedel-Crafts 过程，反应的影响因素包括：异头碳上取代基的类型；芳香环的取代情况；催化剂的强弱以及糖环的大小等。根据反应机理，异头碳原子的亲电性越强，就越容易与芳香亲核试剂作用，常用的活化糖给体的离去基团有乙酰氧基、三氯乙酰亚胺酯、硫代糖苷、卤素和烷氧基等，但是这些糖给体仅限于和一些简单的配基反应，需要用强 Lewis 酸，而且通常收率不高，反应选择性也较差。当参与反应的糖基受体上具有较强的给电子基团时，则可用较弱的 Lewis 进行催化。当异头碳上是卤素、乙酰氧基或甲氧基时，芳香亲核试剂可为单环、双环相并或多环相并，但必须有羟基、甲基或烷氧基等给电子基存在，才能在 Lewis 酸 ZnO、SnCl₄、BF₃·Et₂O、TMSOTf 和 AlCl₃ 等作用下糖苷化。

Kalvoda L. [82] 和课题组前期工作 [94] 都曾使用 1,4-对苯酚和 1-*O*-乙酰基-2,3,5-三-*O*- β -D-呋喃核糖在 Lewis 酸催化下合成了芳香呋喃糖苷。



根据文献, 该 Lewis 酸催化形成呋喃碳糖苷的反应机理是糖给体与芳香环先生成氧糖苷, 再经 Lewis 酸催化重排形成碳糖苷: 如图 3.20 所示, 在任何 Lewis 酸作用下, 都很快形成第一步产物氧糖苷; 随后依赖于 Lewis 酸的强度和反应温度, Lewis 酸进攻呋喃糖环形成氧鎓离子, 接着呋喃环打开, 在异头碳上重排形成 C-C 键, 生成中间产物, 中间产物环合即生成稳定性差别很小的 α/β 异构体的混合物。

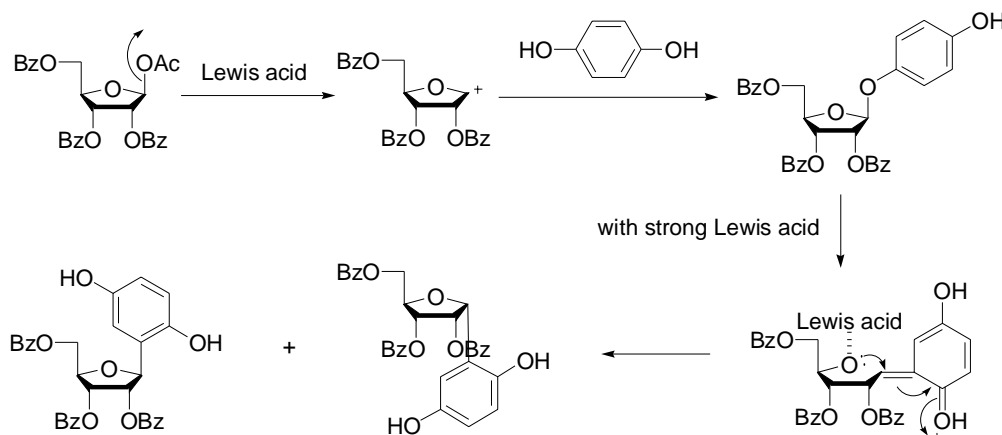


图 3.20 芳香呋喃碳糖苷的形成机理

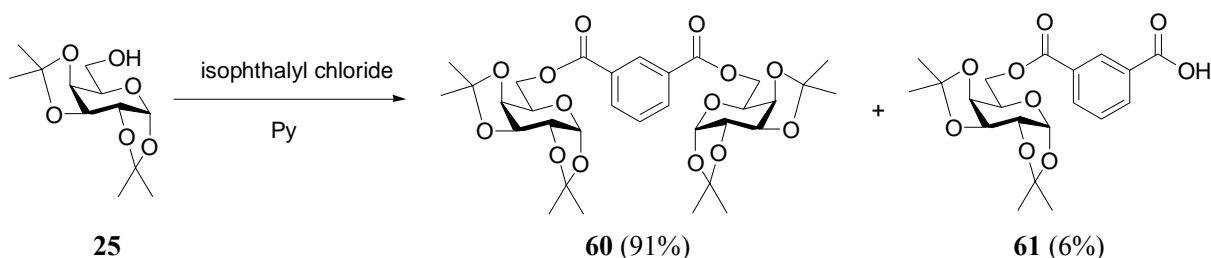
Fig. 3.20 The Mechanism of the Formation of Aromatic Furanosides

我们在实验中采用的芳香亲核试剂为 1,4-对甲氧基苯, 没有获得所希望的芳香呋喃碳糖苷, 也没有相应的氧糖苷生成, 可能是因为芳香环的甲基是比 H 更弱的离去基团, 在反应条件下不易形成可与异头碳正离子作用的芳香氧负离子, 所以无法形成氧糖苷, 从而也不能重排获得相应的碳糖苷。

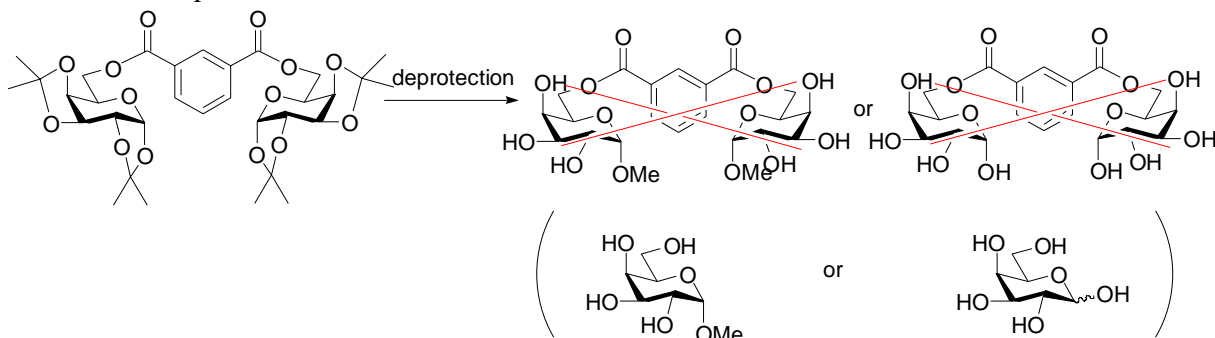
在反应条件下发生 β -异构体脱乙酰化反应的原因是: 混合物在反应条件下处于弱酸性的介质中, 且反应液中水的存在使 β -异构体位于糖环平面下方位阻较小的乙酰基优先被水解。而 α -异构体由于大基团萘环处于糖环平面的下方, 增加了位阻, 使乙酰基不易被攻击。

3.5 间苯二甲酰基桥联双配体醌基碳糖苷及中间体的合成

3.5.1 间苯二甲酰基桥联的异亚丙基保护糖给体的合成及亚异丙基的脱除

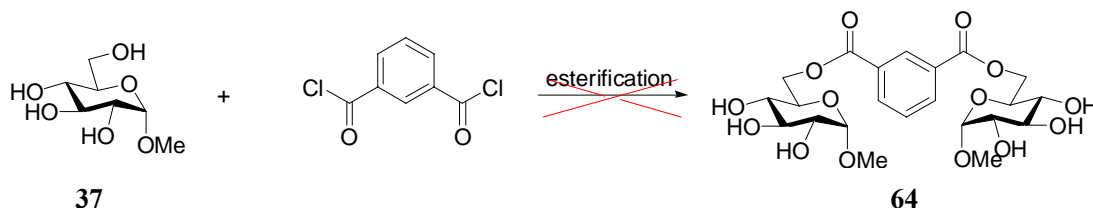


我们首先采用了最容易获得的糖醇 **25** 与间苯二甲酰氯反应，高收率得获得了所希望的二酯桥联糖给体 **60** (91%)，同时得到了单酯副产物 **61** (6%)。实验发现，糖醇略微过量 (2.2eq) 并使反应体系中各反应物和试剂充分干燥，可以减少副产物 **61** 的生成。

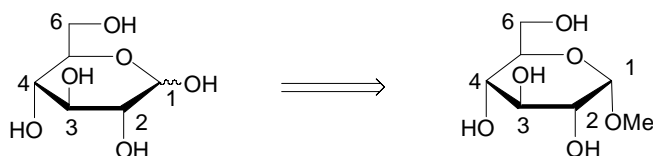


随后我们参照 6-苯甲酰氧基-异亚丙基-半乳糖 **27** 的脱保护基方法对糖给体 **60** 进行脱保护基反应，发现无论是稀 HCl/MeOH 或是 80%TFA 的条件，都无法得到脱保护基的桥联二酯糖给体，在实验条件下，异亚丙基被脱除的同时，间苯二甲酸二酯键也同时被裂解，所得化合物为甲基 α -D-半乳糖苷或 D-半乳糖。这是因为两个酯键处于苯环的间位，与没有取代基的苯甲酰基相比，由于受诱导效应和共轭效应的影响，更容易在反应的酸性条件下发生水解。

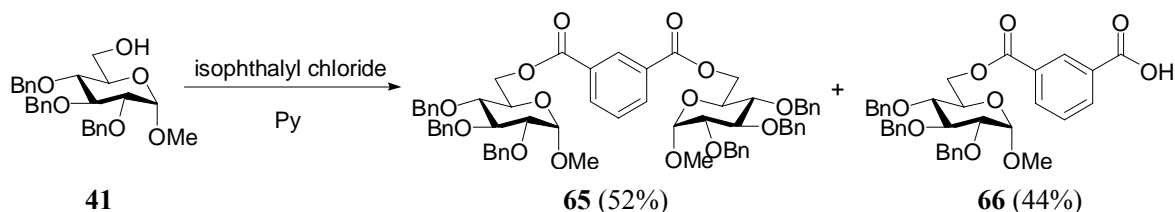
3.5.2 间苯二甲酰基桥联的苄基保护糖给体的合成



由于无法经由异亚丙基保护的桥联二酯糖给体脱保护获得所希望的目标化合物，于是我们试图利用糖环上羟基反应活性的差异，即异头碳半缩醛羟基(C-1)>C-6 伯醇羟基>C-2 仲醇羟基>C-4 仲醇羟基>C-3 仲醇羟基，将异头碳羟基用甲基保护，直接用甲基葡萄糖苷 **37** 与间苯二甲酰氯在碱性条件下反应，但始终未得到所希望的二酯桥联糖给体。



所以我们又尝试了苄基保护的糖醇 **41** 与间苯二甲酰氯的反应，成功获得了目标糖给体 **65** (52%)。与异亚丙基保护的糖醇反应类似，酯化反应同样生成了单酯副产物 **66** (44%)。

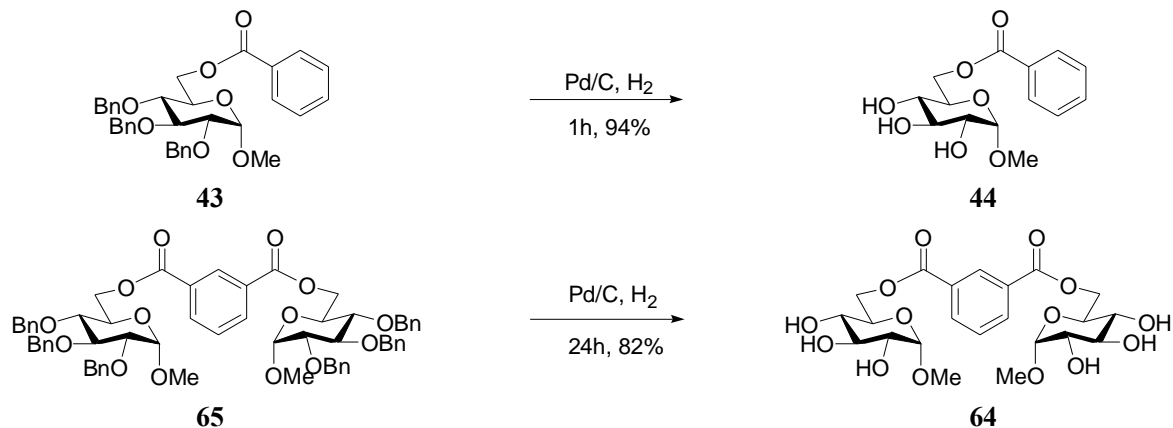


反应生成较多单酯的主要原因可能是糖醇 **41** 为液体，未得到充分干燥，致使反应

体系中可能存在微量的水或醇，造成酰氯部分水解成酸，所形成的单酯无法在反应条件下继续与糖醇反应生成二酯。

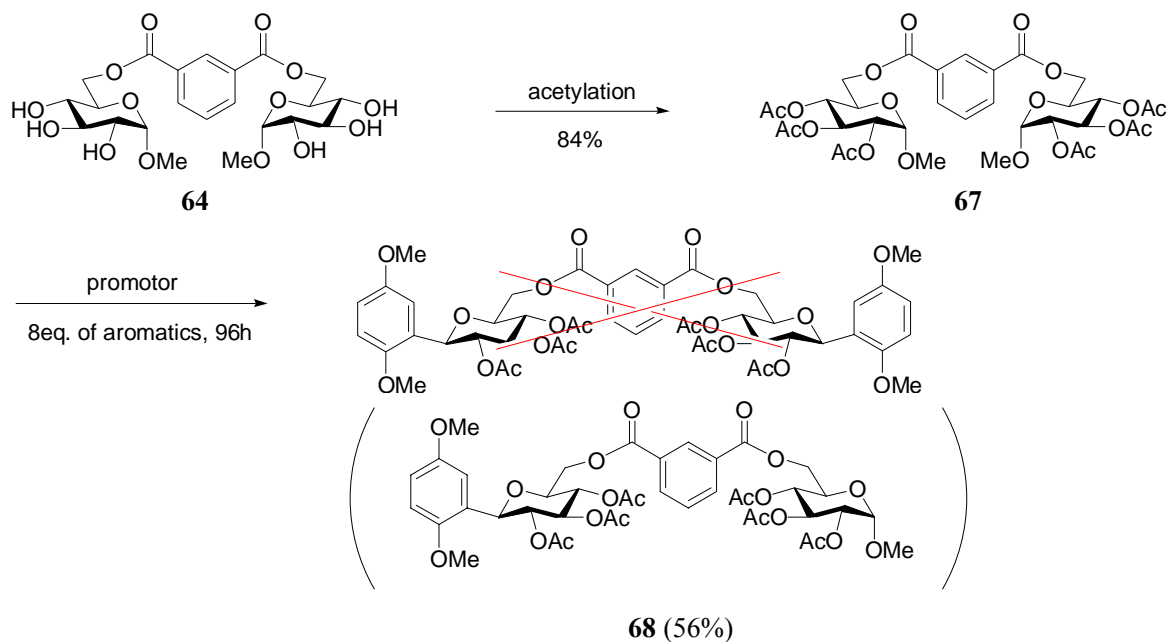
3.5.3 间苯二甲酰基桥联的双配体芳香碳糖苷的合成

要获得乙酰保护的二酯桥联糖给体 **67**，我们首先需要对 **65** 进行脱苄基反应。



对比 6-*O*-苯甲酰基糖给体 **43** 的脱苄基反应，苄基保护的二酯桥联糖给体同样在 Pd/C 催化下氢解，反应 1h，初始物基本无变化，延长反应时间至 24h，初始物才完全消失，脱苄基反应结束。而文献^[95]报道的几个脱苄基反应的反应时间也都不等，甚至有些化合物不反应。由此可见，反应物的结构对 Pd/C 催化下氢解脱苄基反应的影响非常明显，不同结构化合物的反应难易程度，反应时间和反应收率也不同。

脱保护二酯桥联糖给体在无水 NaOAc 作用下乙酰化，我们成功获得了乙酰化糖给体 **67**。在我们所选定的芳香碳糖苷化反应的适宜条件下 (0.35eq SnCl₄, 1h 内滴加, 35-40°C)，1,4-二甲氧基苯与 **67** 的反应没有生成预期的双配体碳糖苷；补加芳香亲核试剂至 8eq，延长反应时间至 96h，所得化合物仍然是单芳香碳糖苷化产物 **68**。



根据影响芳香碳糖苷化反应的因素，未生成双配体芳香碳糖苷的主要原因是位阻效应的影响。对于芳香亲核试剂 1,4-对甲氧基苯而言，苯环上 4 个可取代的位置是化学等

同的，因而异头碳原子可以进攻 4 个位置中的任意一个；而对糖给体而言，糖环与间苯二甲酰基并不像结构示意图所表现的那样处于同一平面，6-位 C-O 单键可以自由旋转，所以对甲氧基苯芳香环也并不一定如图所示处于间苯二甲酰基的外侧，而是有可能如图 3.21 所示，处于间苯二甲酰基的内侧。由于乙酰基的存在，受位阻效应影响，形成构象 **B** 的可能性也较小；因而在形成单芳香环取代的碳糖苷后，亲核试剂再次进攻另一糖环因为受到芳香环上较大基团甲氧基的阻挡，变得非常困难。

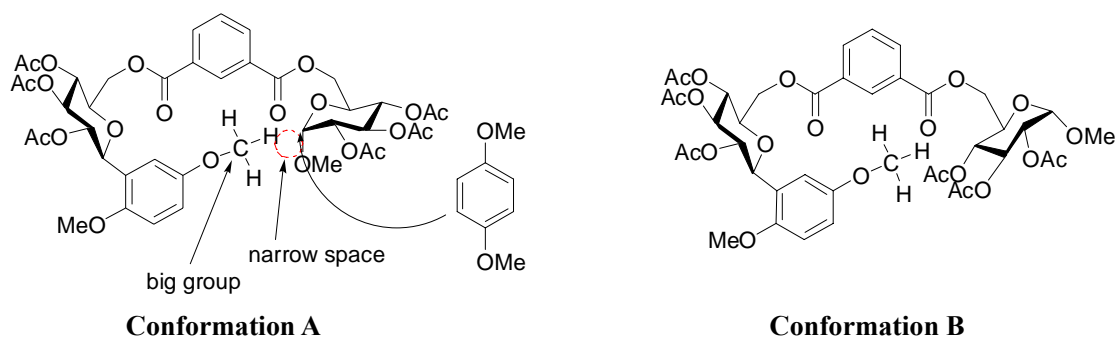


图 3.21 单芳香碳糖苷 **68** 的可能构象

Fig. 3.21 Probable Conformation of Mono-substituted Aryl C-glucoside **68**

由于化合物 **68** 结构中两个糖环并不是完全对称的，所以我们在 ^1H NMR 谱上看到 5.5-4.0ppm 范围内糖环区域的氢也没有完全重叠，要明确这些氢的归属则必须依靠二维的 ^1H - ^1H COSY 以及 ^1H - ^{13}C HSQC 技术。

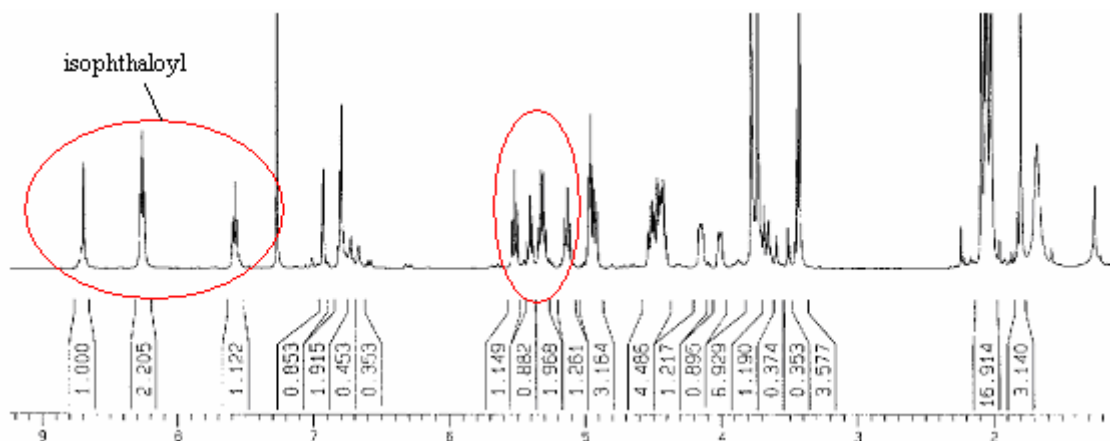
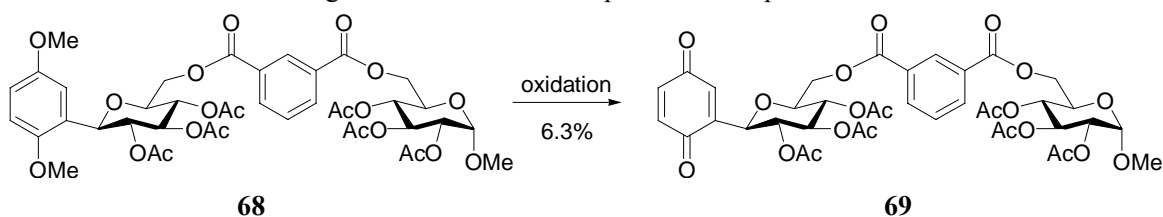


图 3.22 化合物 **68** 的 ^1H NMR 谱

Fig. 3.22 The ^1H NMR Spectra of Compound **68**



单芳香碳糖苷 **68** 经 CAN 温和氧化可获得单取代苯醌碳糖苷 **69**，但反应收率非常低（6.3%）的原因主要是反应时加入的 MeCN 溶剂过多，如 3.1.2 讨论所述，MeCN 是两相互溶试剂，既溶于水也溶于有机溶剂 CH_2Cl_2 ，在萃取时剧烈振荡过程中，极易发生

乳化，使水相和有机相难以分开，造成产品大量损失。

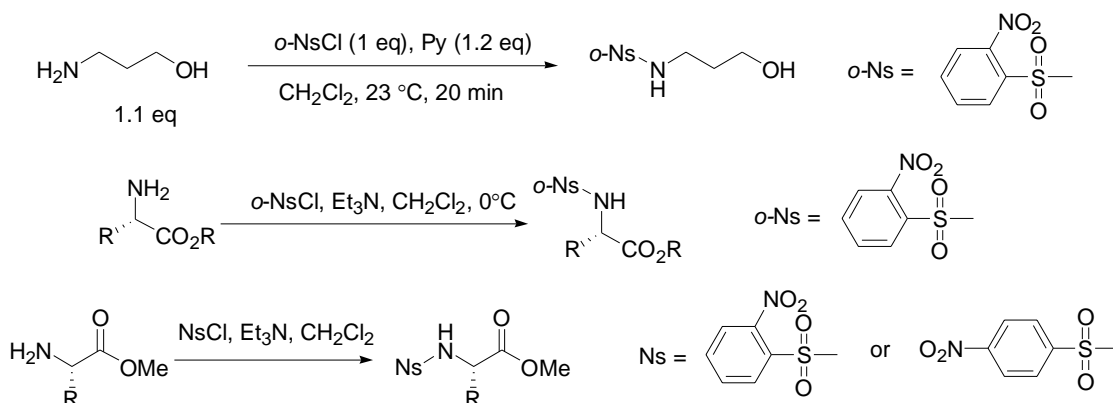
3.6 具有双功能团的桥联中间体 (Spacers) 的合成

为了尝试合成不同类型的双配体醌类碳糖苷以考察它们的生物活性，我们合成了几类不同的具有双功能基的桥联中间体。

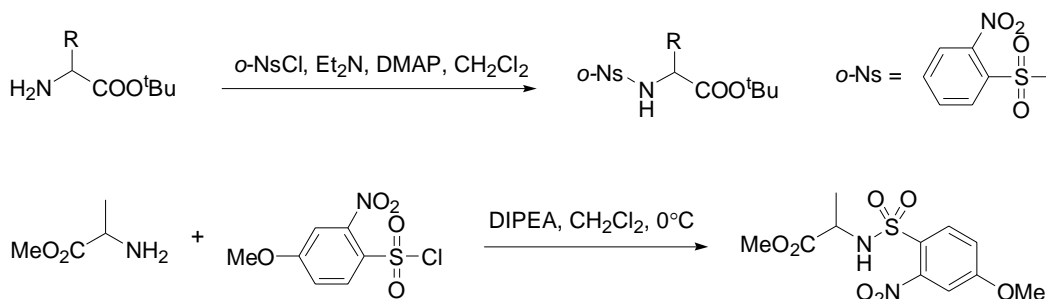
3.6.1 硝基苯磺酰胺 (Ns-amide) 的合成及反应条件的确立

使用硝基苯磺酰胺 (Nitrobenzenesulfonamides, Ns-amides) 作为保护和活化基团，已成为当前一个高效和通用的合成胺类化合物的方法。在常规或 Mitsunobu 条件下取代 Ns-amides 的烷基化能够得到 N,N-二取代的磺酰胺，采用温和的亲核试剂经由 Meisenheimer (梅森海默) 络合物很容易脱除 Ns 基团而获得相应的仲胺。该方法最主要的优势在于烷基化和脱保护过程条件温和，因而采用 Ns 策略可以有效地全合成线性或大环类天然产物^[69, 96]。

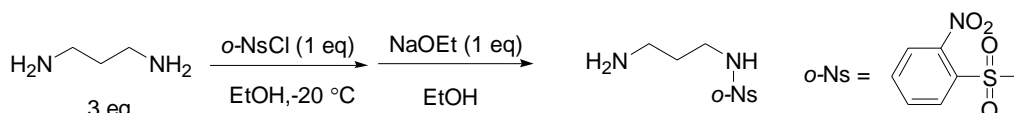
Fukuyama及其合作者^[97]最早于1995年提出将2-或4-硝基苯磺酰基作为氨基的保护和活化基团引入伯胺来合成各种仲胺。目前引入保护基的常用方法是硝基苯磺酰氯与伯胺在碱性条件 (Et₃N或Py) 下作用生成N-单取代的硝基苯磺酰胺^[98-100]。



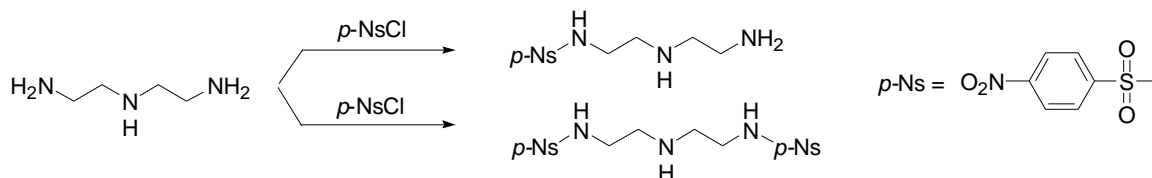
彭士奇等人^[101]采用Et₃N和DMAP的碱性条件，合成了邻硝基苯磺酰基L-氨基酸叔丁醇酯。Cherney和Duan等人^[102]则使用DIPEA为催化剂，0 °C反应。



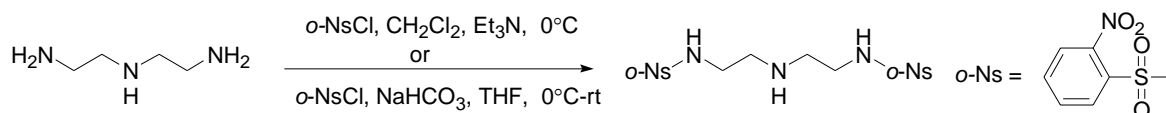
选择性的单保护二胺常用于合成聚胺长链，也可以通过Ns策略来实施。Fukuyama等^[103]采用1,3-二氨基丙烷与2-硝基苯磺酰氯作用，在NaOEt催化下合成了单Ns化的二胺。



根据前期工作结果，由于位阻的影响，双配体糖苷之间的桥联基团应该具有一定的长度，否则无法得到我们所希望的双配体化合物。我们选择了二乙基三胺作为 Ns 策略的桥联体合成单取代或双取代的 Ns-amides。



对于双取代的硝基苯磺酰胺，文献报道了两种合成方法^[104-106]，其中文献^[105]和^[106]所使用的合成方法类似，都是以 CH_2Cl_2 做溶剂，在 Et_3N 存在下反应，后处理方法略有不同；Alain Guy 等^[104, 107]采用非均相体系 $\text{NaHCO}_3/\text{THF}$ 代替了均相体系 $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，可以避免用柱层析分离纯化，目标产物经 CH_2Cl_2 重结晶获得。



综合文献报道的各种方法，我们首先尝试以 CH_2Cl_2 为溶剂，在 Et_3N 和 DMAP 共同存在下反应，TLC 显示该方法副产物多，共产生三个不同极性的化合物，这可能是由于反应生成的目标磺酰胺在 Et_3N 作用下，会经由中间体 Meisenheimer 络合物分解仲胺副产物 **A** (图 3.23)；以及过量 NsCl 存在造成的三取代产物 **B**。

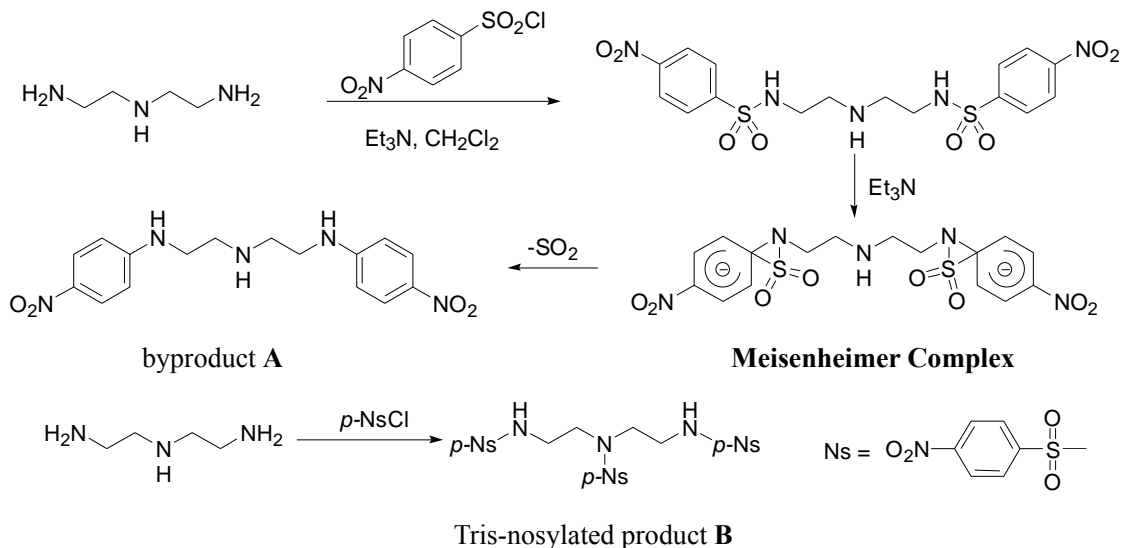
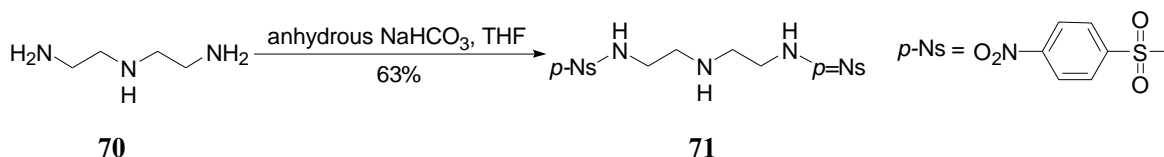


图 3.23 以 Et_3N 为碱催化的磺酰胺化反应可能的副产物

Fig. 3.23 Probable Byproduct of Nosylation by Using Et_3N as A Base

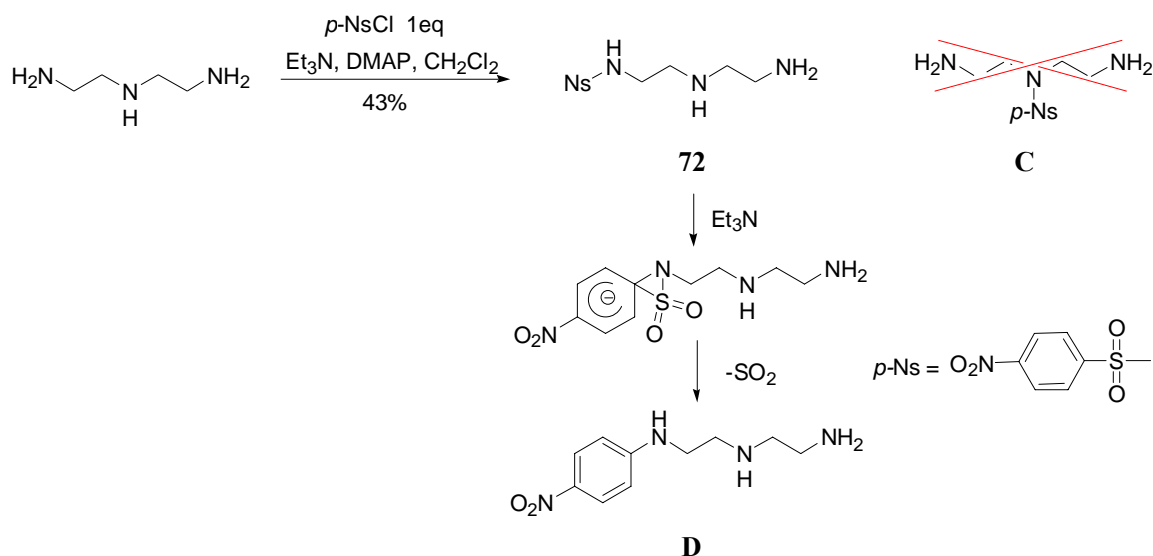
此外由于目标产物极性较大，在 CH_2Cl_2 中的溶解度也较低，采用柱层析的方法很难获得纯化合物。



70

71

于是我们采用了非均相系统合成双取代产物，得到的粗产品先柱层析分离，再经 CH_2Cl_2 重结晶，最终获得所需要的纯目标化合物 **71**，收率（63%）略低于文献值（79%）可能是参与反应的对硝基苯磺酰氯久置后发生部分水解的原因。

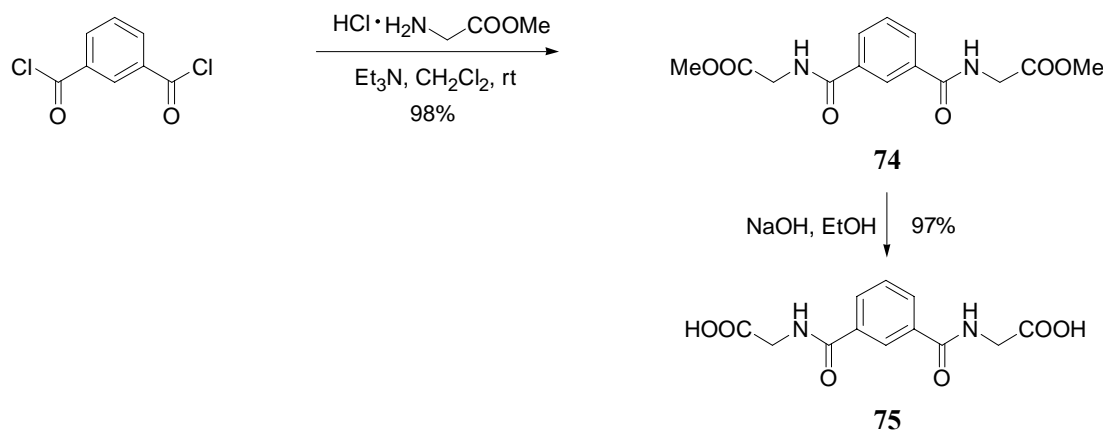


合成单硝基磺酰胺时，我们仍然采用了 Et_3N 和 DMAP 的体系。由于伯胺和仲胺反应活性的差异，控制硝基磺酰氯（1eq）的用量，即可得到选择性单硝基苯磺酰胺化的产物 **72**，而不会得到仲胺磺酰化的产物 **C**。由于伯胺的水溶性更强，所以在反应后处理用 NaCl 溶液和 KHSO_4 溶液洗涤时，有部分产物因进入水相而损失，造成单磺酰胺化产物的收率仅为 43%。当然，造成低收率的原因还可能如上所述，目标产物在 Et_3N 作用下分解形成仲胺 **D**。

3.6.2 间苯二甲酰胺二乙酸和间吡啶二甲酰胺二乙酸的合成

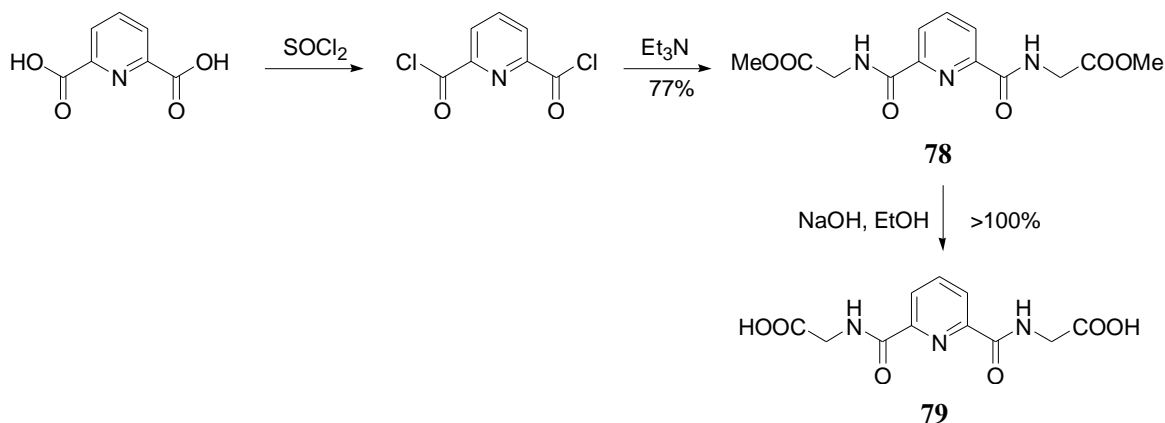
根据我们设计的双配体醌类碳糖苷结构的原则，除了线性的桥联中间体，我们还希望合成带有芳香环或杂环的桥联中间体，从而增加最终目标产物与靶酶结合的可能，获得高活性的化合物。

我们首先考虑借助间苯二甲酰氯的双功能基延伸桥联结构，以减小位阻效应的影响。通过间苯二甲酰氯与甘氨酸甲酯的盐酸盐反应得到间苯二甲酰胺二乙酸酯，然后经皂化反应获得间苯二甲酰胺二乙酸。双羧基的反应特性决定了我们既可以将二酸与糖醇反应获得相应的二酯化合物，也可以与糖胺反应生成二酰胺化合物。



酰氯与氨基酸甲酯盐酸盐在 Et_3N 催化下反应，保证溶剂与反应体系的充分干燥，即可高收率（98%）的获得二酰胺二乙酸甲酯 **74**。需要注意的是： Et_3N 应该用干燥的 CH_2Cl_2 稀释后搅拌下滴加，以避免瞬间反应过快，造成局部释放高热。与文献^[108]不同的是，我们仅将反应时间由 1.5h 延长至 20h，反应收率即可由原来的 75% 提高到 98%。这是由于延长反应时间使反应更彻底。

二甲酯的皂化我们也采用了文献^[108]的方法，但反应时间也由 1h 增加至 4h，TLC 显示初始物完全消失后停止反应。同时我们也改进了实验的后处理过程。由于化合物结构中存在羧基，很难通过 EtOAc 将水溶性的二羧酸完全从水层溶液中萃取出来，所以在反应结束后处理时一是要尽可能多的除去溶剂后再进行酸化；酸化时也应缓慢滴加 HCl 至 pH 显酸性即可，以避免水相过多；二是用 EtOAc 少量多次萃取后，向水层溶液中缓慢加入 NaCl 固体至溶液恰好饱和，从而降低二酸在水中的溶解度，降温使二酸自水层溶液析出，过滤，饱和 NaCl 洗涤。改进后，二酸 **75** 收率由 41% 提高至 97%。需要注意的是，用 NaCl 饱和水相溶液时应保证溶液饱和而 NaCl 不析出，否则 NaCl 和目标化合物同时析出，无法分离。



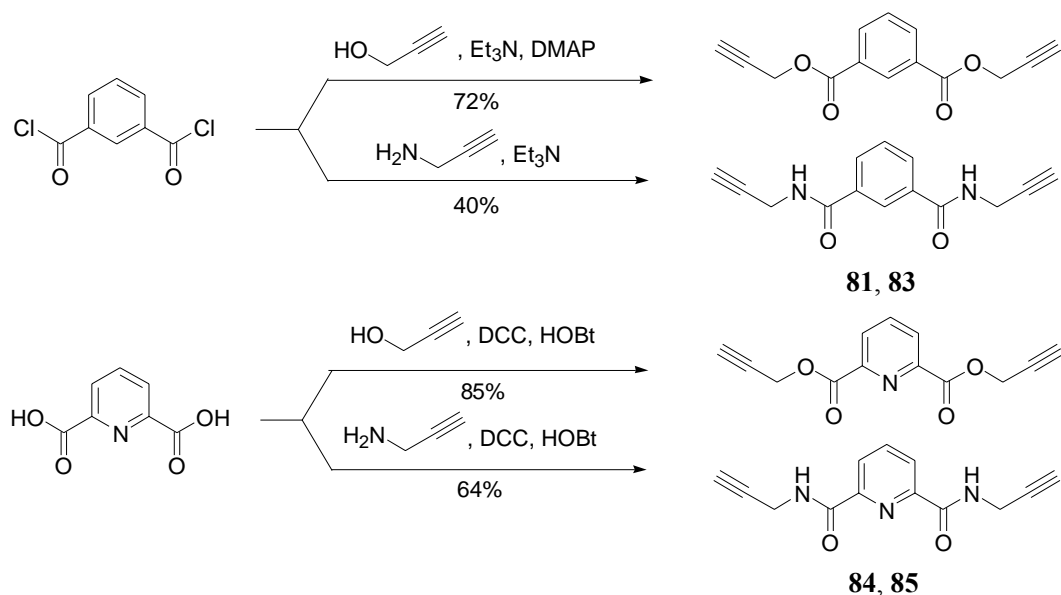
采用类似的方法，我们尝试合成间吡啶二甲酰胺二乙酸。首先将间吡啶二甲酸转化为二甲酰氯，然后与甘氨酸甲酯盐酸盐反应生成二酰胺二乙酸甲酯 **78**，再经皂化得到目标二酸 **79**。由于吡啶环上具有一对未作用的孤对电子，易与酸和活泼的卤代物成盐，所以在合成得到二乙酸甲酯后，不能通过用稀 HCl 溶液洗涤来除去 Et_3N ，否则目标化合物会因与 HCl 成盐而溶于水，无法用有机溶剂萃取分离得到目标化合物。同样的，在用 NaOH 溶液水解甲酯生成二酸后，也不能用 HCl 来酸化，我们采用了 H^+ 型阳离子交换树脂进行酸化，过滤除去树脂后减压除去溶剂，利用 EtOH 和水共沸的特性，可在较低温度下除去所有溶剂。

3.6.3 二甲酸二丙炔酯和二甲酰胺二丙炔的合成

炔和叠氮化合物可以在 Cu^+ 催化下发生 Click 反应生成三氮唑类化合物，所以我们希望合成二炔类桥联中间体与叠氮糖苷反应，同样可以获得双配体芳香碳糖苷。

目前文献尚没有我们所设计的二端基炔类化合物的合成，参照已有的炔类化合物的合成方法^[109]，我们仍然从间苯二甲酰氯或间吡啶二甲酸出发，与丙炔醇或氨基丙炔反

应, 即可获得二炔酯或二酰胺丙炔, 并根据文献数据^[110]确认了所得化合物的结构。

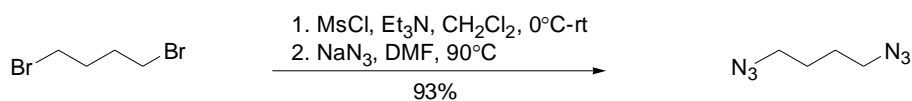


在 Et_3N 和 DMAP 的碱性条件下, 二酰氯与丙炔醇反应生成二丙炔酯 **81** (72%); 酰氯和丙炔胺的反应活性更强, 在 Et_3N 的作用下二者即生成二酰胺二丙炔 **83** (40%); 与二丙炔酯 **81** 相比, 二甲酰胺二丙炔在 CH_2Cl_2 中的溶解度稍小, 萃取时在水相和有机相之间有乳化层和少量固体出现, 造成产品损失, 所以收率较低。

由于羧酸和酰氯反应活性的差异, 在缩合剂 DCC 和羧酸活化剂 HOBT 存在下, 间吡啶二甲酸分别与丙炔醇和丙炔胺反应, 生成二丙炔酯 **84** (85%) 和二酰胺二丙炔 **85** (64%)。反应结束后, 用少量稀盐酸洗涤后迅速分出有机相, 尽可能避免盐酸与吡啶环成盐而降低收率。DCC 反应后的产物 DCU 通过柱层析的方法较难除去, 应使用极性较小的洗脱剂, 必要时可进行二次柱层析。

3.6.4 1,6-二叠氮己烷的合成

根据 Click 反应是叠氮化合物与炔反应的特性, 我们还设计合成了线性的二叠氮化合物, 亦可与含有炔基功能团的糖给体反应, 获得双配体芳香碳糖苷。



我们采用了 1,6-二溴己烷在常规叠氮化条件下顺利获得了二叠氮己烷。有趣的是, 省略甲基磺酰化的步骤, 直接将二溴己烷与 NaN_3 反应加热 20h, 几乎不反应。采用 TLC (Cyclohexane : EtOAc=3 : 2) 检测反应, 二叠氮 **87** 比初始物极性略大, 二者在 254nm 的紫外光下均有弱吸收, 使用浓 H_2SO_4 显色剂显色, 初始物无变化, 叠氮产物显灰黑色。

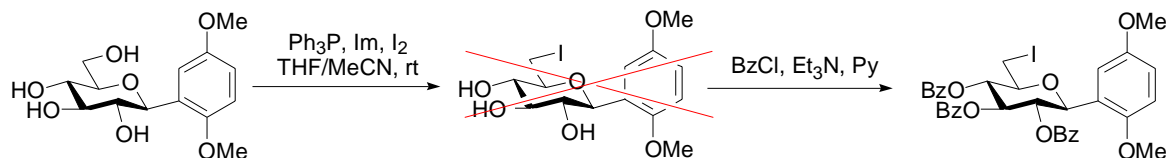
3.7 双配体酮类碳糖苷及中间体的合成

由于糖给体与芳香亲核试剂的碳糖苷化反应收率不高, 且催化剂 AgOTf 价格昂贵, 所以在一些探索试验中我们首先直接采用类似的糖给体进行反应条件的尝试, 成功后再

用芳香碳糖苷进行反应。

3.7.1 6-位选择性碘化糖给体的合成

合成双配体芳香碳糖苷的前提是要合成 6-位选择性功能化的糖给体。因而糖环羟基的选择性保护和脱保护成为关键。我们首先尝试了 6-位碘化糖给体的合成：



在咪唑和 Ph_3P 的作用下，用 I_2 对糖给体进行 6-位选择性碘化，然后糖环其他羟基苯甲酰化保护。但在反应条件下并未得到所希望的选择性碘化产物，TLC 检测初始物消失，但生成的产物多且复杂，无法判断。推测原因可能如下：

该反应实际是一个 Ph_3P 催化的多元醇选择性卤素置换反应，反应机理如图 3.24 所示， Ph_3P 与 I_2 作用生成碘代磷 **a**，碘代磷在 Im 的催化下，与醇作用生成磷盐中间体 **b** 和碘化氢，然后生成碘化物和 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 。

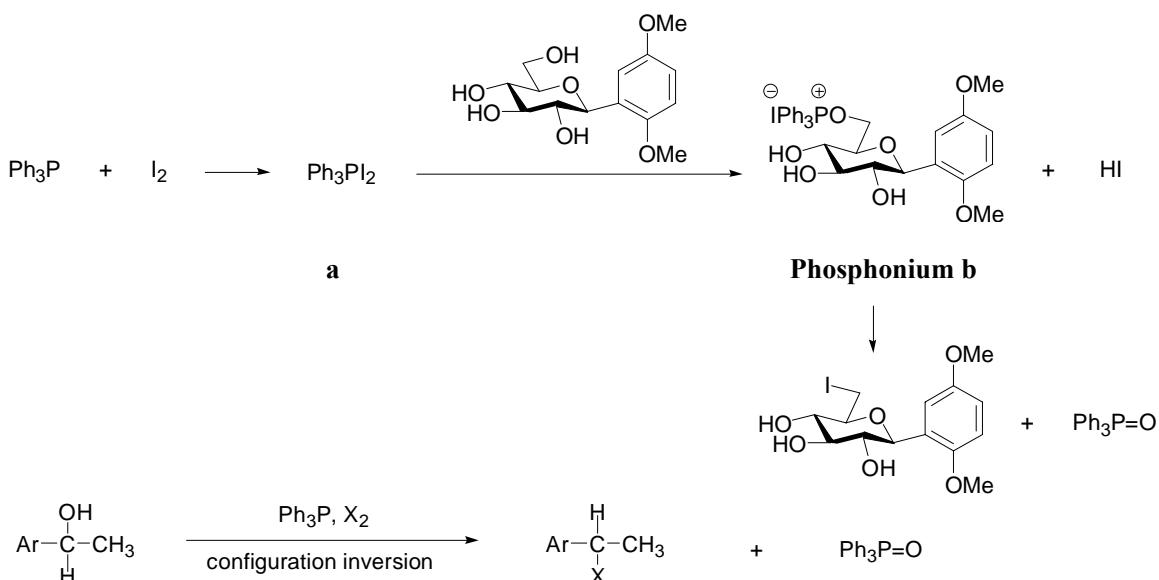


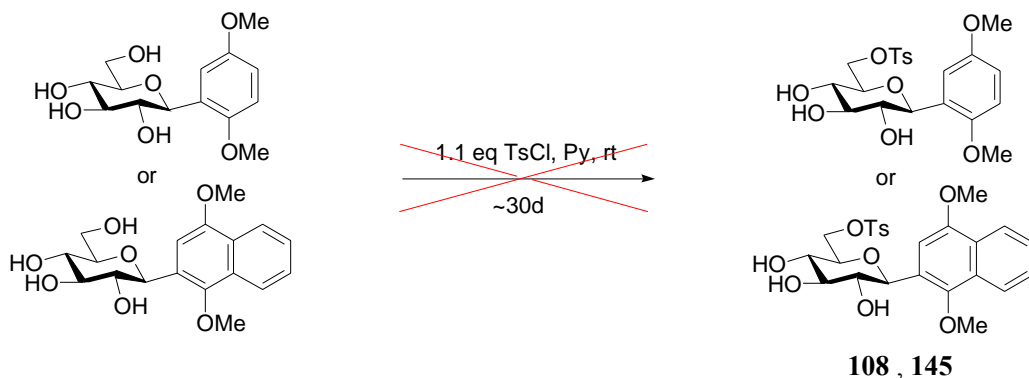
图 3.24 Ph_3P 催化的碘代反应机理

Fig. 3.24 Mechanism of iodization promoted by Ph_3P

尽管糖环各羟基的反应活性有差异，但不能保证实验条件下碘化反应仅形成单一的产物。而且反应过程中 P 由三价变为五价，仲醇卤代所得产物往往会发生构型翻转。故上述碘化反应可能生成多个产物。

3.7.2 6-位选择性对甲苯磺酰化糖给体的合成

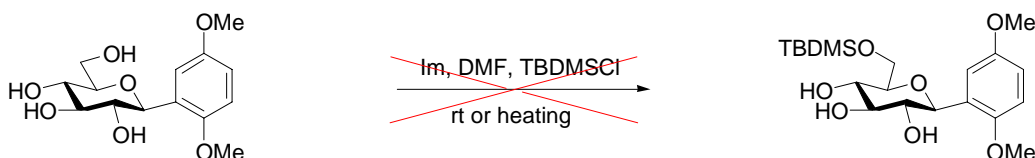
由于对甲苯磺酰基很容易在弱酸性条件下被脱除，因而也常用作糖环羟基的选择性保护基。我们由脱保护的芳香碳糖苷入手，试图用对甲苯磺酰基选择性保护糖环 6-位羟基，其他羟基用苯甲酰基或乙酰基保护，在选择性脱除 6-位对甲苯磺酰氧基，获得所希望的目标糖给体。



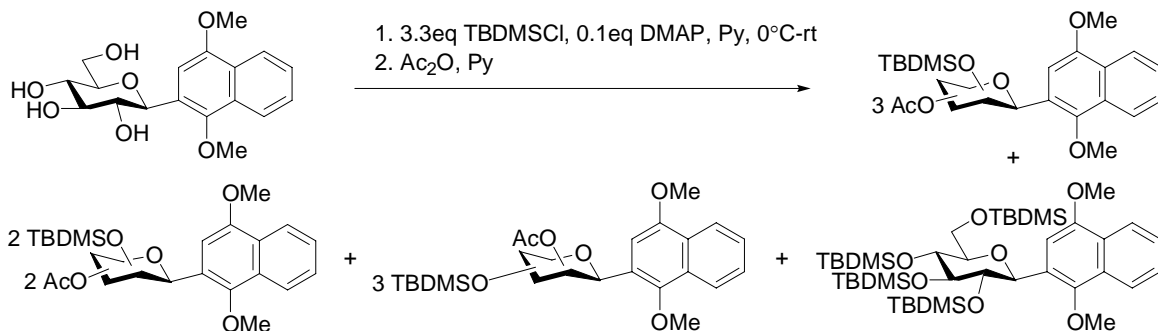
利用糖环上不同羟基反应活性的差异，我们采用控制对甲苯磺酰氯用量的办法希望获得选择性 6-位磺酰酯化的碳糖苷。但是 1.1eq TsCl 反应数天仅有很少量的目标产物生成，补加 TsCl 继续长时间反应，反应依然无变化。所以我们放弃了该方法。

3.7.3 TBDMS 基团选择性保护糖给体的合成、结构表征及反应条件的确定

硅醚保护基 TBDMS 由于其脱除条件一般不影响其他保护基且离去方便而成为应用极为普遍的羟基临时性保护基。选择性 6-位 TBDMS 保护仍然是我们的目标。



我们首先参照文献^[111]的方法，采用 1.4eq TBDMSCl 在 Im 的催化下，与脱保护芳香碳糖苷反应 19h，TLC 检测仅有微量新化合物生成，绝大部分初始物无变化，补加 Im (1.4eq)、TBDMSCl (1eq) 和 DMAP (2eq)，继续反应 4h，反应依旧无明显变化；分别加热至 45℃、50℃、70℃ 和 100℃ 反应数天，TLC 显示初始物略有减少，但有大部分初始物未参与反应。



于是我们改变了反应条件，以 Py 为溶剂，3.3eq TBDMSCl 在 0.1eq DMAP 催化下反应，TLC 显示生成一个主要产物和一个副产物，由于化合物极性较大，且易溶于水，难于分离；将粗产品混合物直接乙酰化，我们同时获得了单硅醚化、二硅醚化、三硅醚化和四硅醚化产物，经柱层析分离，我们得到了单硅醚化 (49%) 和二硅醚化产物 (25%) 的纯化合物以及三硅醚化和四硅醚化产物的混合物 (~10%)。从 ¹H NMR 谱上我们只能判断化合物硅醚取代的个数 (表 3.5)；要确定硅醚基具体的位置和各 C、H 原子的归属，须借助 2D ¹H-¹H COSY 和 ¹H-¹³C HSQC 甚至 ¹H-¹³C HMBC 谱方能实现。由于硅醚基取代了羟基，硅烷基的强给电子作用使被取代位置的 H 质子周围电子云密度增加，产生屏

蔽作用使该质子的化学位移向高场移动,因而我们只需确定糖环上各 H 的化学位移即可判断硅醚保护基的取代位置。

表 3.5 单硅醚化产物和二硅醚化产物的部分 ^1H NMR 数据

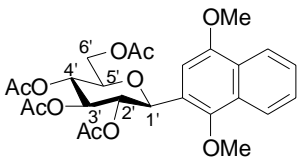
Table 3.5 The Part of ^1H NMR Data of Mono-silylated and Disilylated C-Glucosides



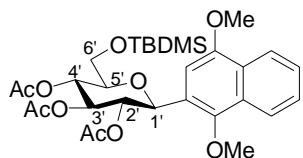
	OAc	tBu	Me
单硅醚化产物 (ppm)	2.06, 2.02, 1.71, 3s, 9H	0.83, s, 9H	-0.06, -0.01, 2s, 6H
二硅醚化产物 (ppm)	2.11, m, 3H, 1.77, s, 3H	0.93, 0.87, 2s, 18H	0.20, 0.17, 0.03, -0.02 4s, 12H

单硅醚化产物的 ^1H NMR 谱中 δ 4.0-6.0 范围内 δ 5.07 处有一个偶合常数为 10.0Hz 的双峰, 可以确定其为糖环 H-1', 由 ^1H - ^1H COSY 谱可以看出, H-1' (δ 5.07) 与 δ 5.42 处的两 H 之一存在 H-H 相关, δ 5.42 处的两 H 相互存在 H-H 相关, 由此确定 δ 5.42 处的 2H 为糖环 H-2', H-3'; δ 5.42 处的两 H 之一 (H-3') 与 δ 5.32 存在 H-H 相关, 因此 δ 5.32 为糖环 H-4'; H-4' 与 δ 4.80-4.73 处的三 H 之一相关, 故 δ 4.80-4.73 处有 1H 为糖环 H-5'; 另外 δ 4.80-4.73 处的交叠多峰中可看出存在一个明显的单峰, 而根据 ^1H - ^{13}C HSQC 谱可以看出在 δ 4.80-4.73 处的三个 H 原子与 δ 63.5 和 δ 79.9 处的两 C 存在 H-C 相关, 由此可确定 δ 4.80-4.73 处的另外两 H 为糖环 H-6'a, H-6'b。糖环 6 位的两个 H 原子形成单峰, 且化学位移略向高场移动, 糖环 H-1' 到 H-4' 与全乙酰化芳香碳糖苷相比, 仍然处于 5.0-5.5ppm 范围内, 所以我们确定单硅醚化产物是 6-O-TBDMS-芳香碳糖苷 **146**。同样地, 在二硅醚化产物的 ^1H NMR 谱上也可以确定 δ 5.01 处偶合常数为 10.0Hz 的双峰为糖环 H-1'; 从 ^1H - ^1H COSY 谱的 H-H 相关情况依次可以确定 H-2' (δ 5.20); δ 3.70 处的四个 H 分别是 H-3', H-4' 和 H-6'a,b 以及 H-5' (δ 3.47)。由于糖环 H-3' 的化学位移明显向高场移动, 同时 H-4' 的化学位移受 H-3' 的影响也向高场移动, 所以我们判断二硅醚化产物可能为 3,6-二-O-TBDMS-2,4-二-O-乙酰基芳香碳糖苷 **147**, 糖环 4 位乙酰氧基保护基由于 3、6-位大基团二甲基叔丁基硅烷基位阻效应的影响, 乙酰基 C-C 单键的自由旋转受到限制, 所以 ^1H NMR 谱中 δ 2.11 处乙酰基的甲基表现为多个矮小的单峰 (图 3.25)。两个化合物与全乙酰基芳香碳糖苷 **5** 的部分 ^1H NMR 数据及二维谱的交叉峰列于表 3.6。

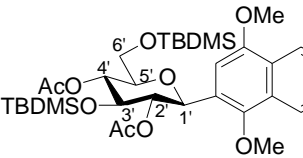
表 3.6 全乙酰化芳香碳糖苷 **5** 和单硅醚化、二硅醚化产物部分 ^1H NMR 及 2D NMR 数据Table 3.6 The Part of ^1H NMR and 2D NMR Data of Tetraacetated Aryl C-Glucoside and Mono-, Disilylated Compounds



5

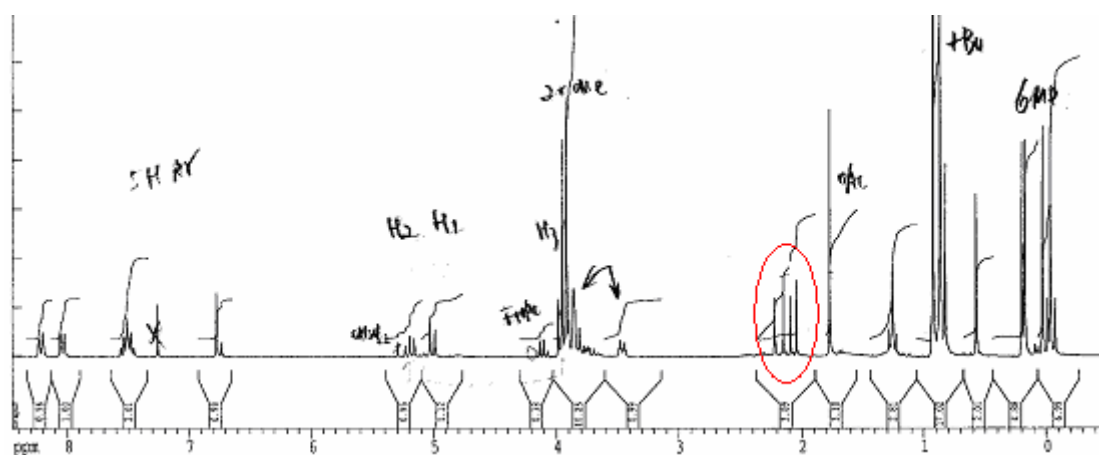


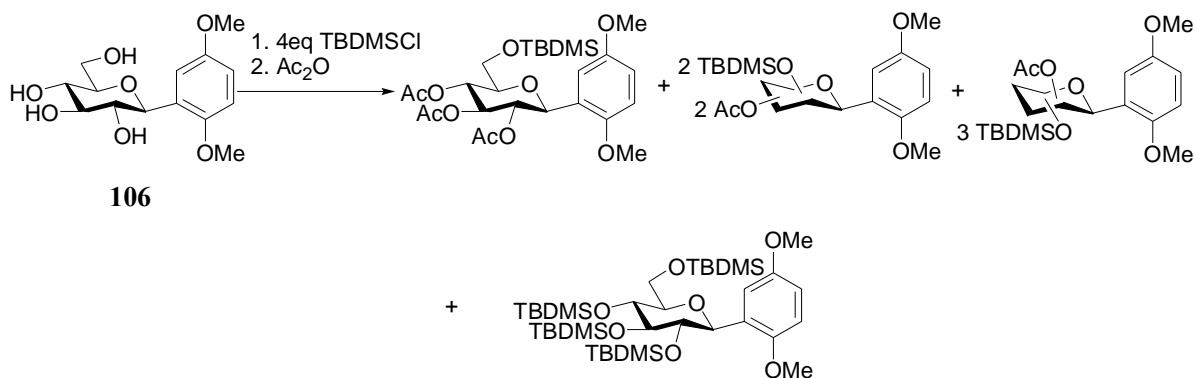
146



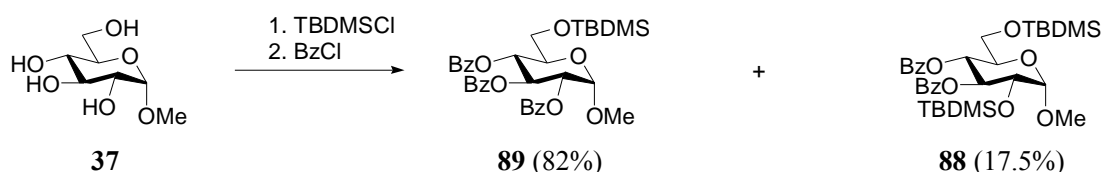
147

No.	Chemical Shift (ppm)						^1H - ^1H COSY		^1H - ^{13}C HSQC
	5		146		147		146	147	146
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C			
1'	5.13, d	/	5.07, d	74.1	5.01, d	/	1', 2'	1', 2'	+
2'	5.30, t	/	5.42, m	75.4	5.20, t	/	2', 1'	2', 1'	+
3'	5.56, t	/	5.42, m	71.3	3.70, m	/	3', 4'	3', 2'	+
4'	5.44, t	/	5.32, m	70.2	3.70, m	/	4', 3'	4', 5'	+
5'	3.97, m	/	3.80-3.73, m	79.9	3.47, m	/	5', 4'	5', 4'	+
6'a,b	4.27, dd 4.15, dd	63.3	3.80-3.73, s, overlap	63.5	3.70, m	/	/	/	+

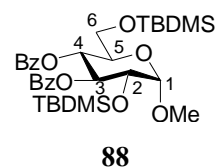
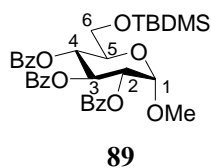
注: CDCl_3 , 250.13MHz图 3.25 二硅醚化芳香碳糖苷 **147** 的 ^1H NMR 谱Fig. 3.25 ^1H NMR Spectra of Disilylated Aryl C-glucoside **147**



类似条件下，仅减少 TBDMSCl 用量至 1.5eq，脱保护芳香碳糖苷 **106** 的硅醚化反应则几乎不进行，补加 2.5eq TBDMSCl 继续反应，初始物消失，混合物乙酰化后 TLC 检测发现同样生成了单硅醚化、二硅醚化、三硅醚化和四硅醚化的四个产物，且主要产物为三硅醚化和四硅醚化产物。增加 TBDMSCl 的反应初始用量至 2eq，保持其他条件不变，则主要生成 6-位单硅醚化产物。后来我们还发现 TBDMSCl 常温下稳定性较差，避光保存 3 个月大部分产品都会发生分解，所以在后续的重复实验中，采用 2eq TBDMSCl，仅生成单取代产物，但是始终有近一半的初始物不参与反应，补加 TBDMSCl，结果仍然无变化；换用新购买的产品，采用 1.5eq TBDMSCl 即可控制反应完全生成单硅醚化产物。



如前所述，由于经济原因，我们还合成了硅醚保护的甲基糖苷。有趣的是，选择性硅醚化的结果与芳香碳糖苷不完全一致。使用 1.5eq TBDMSCl，反应 16h 后初始物完全消失，混合物直接苯甲酰化，得到单硅醚化产物 **89** (82.1%) 和二硅醚化产物 **88** (17.5%)；使用 2-2.5eq TBDMSCl，则完全生成二硅醚化产物 **88** (>80%)。同样，化合物结构和硅醚取代位置仍然是由 $^1\text{H NMR}$ 、 $^1\text{H}-^1\text{H COSY}$ 和 $^1\text{H}-^{13}\text{C HSQC}$ 确定的，结果列于表 3.7。

表 3.7 单硅醚化、二硅醚化甲基葡萄糖苷的部分 ^1H NMR 及 2D NMR 数据Table 3.7 The Part of ^1H NMR and 2D NMR Data of Mono- and Di-silylated Methyl Glucosides

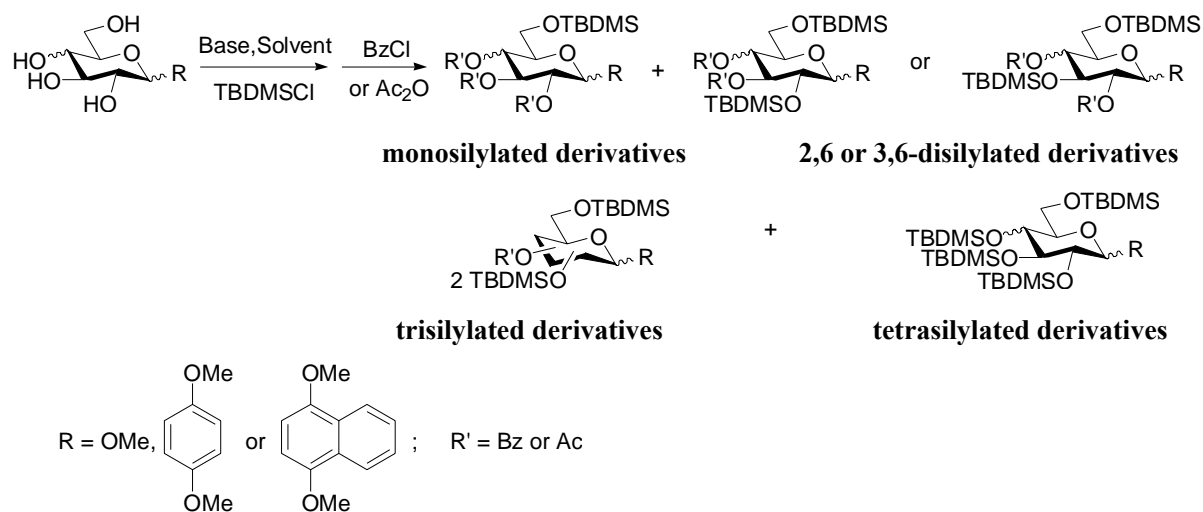
Atom No. / Group	Chemical (ppm)			^1H - ^1H COSY	^1H - ^{13}C HSQC
	89 ^1H	88 ^1H	^{13}C	88	88
1'	5.31, m	4.82, s	99.6	1, 2	+
2'	5.31, m	4.09, m	70.0	2, 1 2, 3	+
3'	5.60, t	5.34, t	69.8	3, 2 3, 4	+
4'	6.21, t	5.87, t	74.5	4, 3 4, 5	+
5'	4.18, m	4.02, m	72.2	5, 4	+
6'a,b	3.89, d, $J_{6,5} = 4.1\text{Hz}$	3.80, s	63.3	/	+
tBu	0.94, s, 9H	0.90, 0.81, 2s, 18H	/	tBu, Me	/
Me	0.09, s, 6H	0.08, 0.05, 0.03, -0.08, 4s, 12H	/	Me, tBu Me, Me	/
OBz	8.10-7.29, m, 15H	7.97-7.35, m, 10H	/	OBz, OBz	/

注: ^1H NMR: CDCl_3 , 300.13MHz; 2D NMR: CDCl_3 , 250.13MHz.

与全乙酰化糖相比, 化合物 **88**, **89** 糖环上未硅醚化的羟基是苯甲酰化保护的, 由于苯环 π 电子的共轭效应使电子离域, 苯甲酰羰基具有更强的吸电子作用, 使被苯甲酰化位置 H 质子周围的电子云密度降低, 产生去屏蔽效应使该质子化学位移向低场移动, 所以连有苯甲酰基的糖环 H 质子的化学位移都较大。而被硅醚化位置的 H 质子则由于硅烷基的给电子作用电子云密度增加, 产生屏蔽效应使化学位移向高场移动。化合物 **89** 是 6-位单硅醚化产物, 糖环 6-位 2 个 H 之间的相互耦合由于受硅烷基的影响而变为双峰。化合物 **88** 为 2,6-二硅醚化产物, 所以 2-位 H 质子的化学位移与 **89** 比较向高场有不小的移动, 同时硅醚基也影响了糖环 H-2 和 H-1 之间的耦合, 使 H-1 变为单峰, 也使 H-1 的化学位移向高场移动; 受 2-位和 6-位硅醚基的双重影响, 糖环 H-5 的化学位移继续向高场移动, H-6 变为单峰。

根据不同结构化合物以及不同条件下反应结果的差异, 我们可以发现以 TBDMSCl 为硅醚化试剂, 反应所用的溶剂, 碱性催化剂, 糖化异头碳的取代基团以及硅醚化试剂的用量都对硅醚化反应结果有影响, 其中 TBDMSCl 的用量对反应结果的影响至关重要。不同糖给体, 不同条件下的硅醚化反应列于表 3.8。需要提出的是, 酰基化保护反应后过量 BzCl 或 Ac_2O 的处理对反应的总收率也有影响, 因为 TBDMSCl 是酸不稳定保护基, 在酸性条件下会被脱除。

表 3.8 甲基或芳香糖苷的叔丁基二甲基氯硅烷区域选择性硅醚化反应结果

 Table 3.8 Results for Regioselective Silylation of Methyl/Aryl Glycosides with ^tBuMe₂SiCl


Entry	Sugar Substrate	Base/Solvent	Amount of TBDMScI (eq)	Acylation	Total Isolated Yield (two steps) of 6- / 2,6 or 3,6 di- / trisilylated products ^a (%)
1		β Im, DMAP /DMF	2.4	/	no reaction
2		β DMAP/Py	4	acetylation	<10 / <10 / > 50 ^b
3		α/β DMAP/Py	2	acetylation	63.5 (mono- only, α/β)
4		α/β DMAP/Py	2	benzoylation	59.8 (mono- only, α/β)
5		DMAP/Py	3.3	acetylation	49.4 / 24.8 (3,6) / 10
6		DMAP/Py	1.6 ^c	acetylation	56 (mono- only) 41% of starting material
7		DMAP/Py	1.5	benzoylation	82.1 / 17.5 (2,6) / no
8		DMAP/Py	2.3	benzoylation	93 (2,6-di- only)
9		DMAP/Py	2 ^d	benzoylation	72.3 (mono- only)
10		DMAP/Py	2	acetylation	65.4 (mono- only)
11		DMAP/Py	2	benzoylation	58.2 (mono- only)

^a Includes some tetrasilylated product, and not separated by column chromatography;

^b estimated by TLC; ^c TBDMScI was partly degraded; ^d A new bottle of product;

文献^[112]对甲基糖苷的硅醚化反应做了详细的论述,发现不同的催化体系和硅烷试

剂对硅醚化反应的区域选择性都有影响。以甲基甘露糖苷反应为例，在 TBDMSCl/Base 体系反应以生成 2,6-二硅醚化产物为主，与 TBDMSH/PdCl₂ 反应则以生成 3,6-二硅醚化产物为主。TBDMSCl/Base 体系中，造成二硅醚化不同区域选择性的原因可以归结为以下两个可能因素：即超价硅与糖环同方向的羟基整合形成过渡态或者是通过分子内氢键中间体[R₃-Si-NR₃]⁺亲电进攻个别活化的羟基。

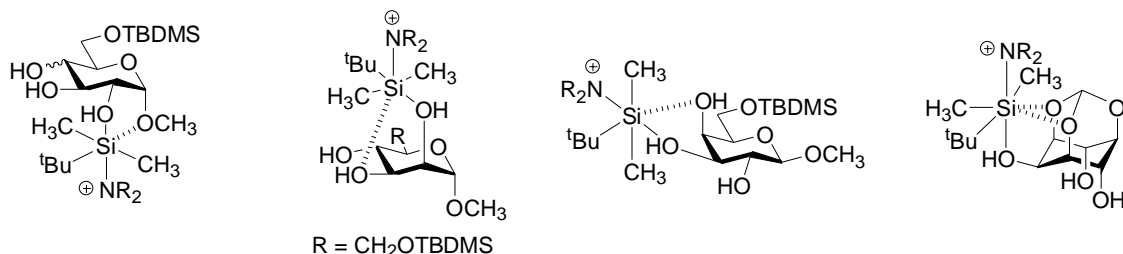


图 3.26 经超价硅整合过渡态导致 TBDMSCl/Base 体系硅醚化区域选择性的可能途径

Fig 3.26 Possible induction of regioselectivity by hypervalent silicon chelation in the transition state of the ^tBuMe₂SiCl/Base method

如图 3.26 所示，硅烷试剂形成的是一个 6 价的过渡态，可能在任何一个同方向的羟基间形成，随着质子碱[HNR'₃]⁺的消除，还可能形成 5 价的中间体。

图 3.27 列示了个别羟基通过分子内氢键活化的可能方式，氢键的影响往往在同方向的羟基间产生，例如 α-构型的葡萄糖或半乳糖 2-位 OH 和 1-位 OMe 的氧之间可形成氢键，而 β 构型则不能。氢键所活化的羟基优先被硅醚化。

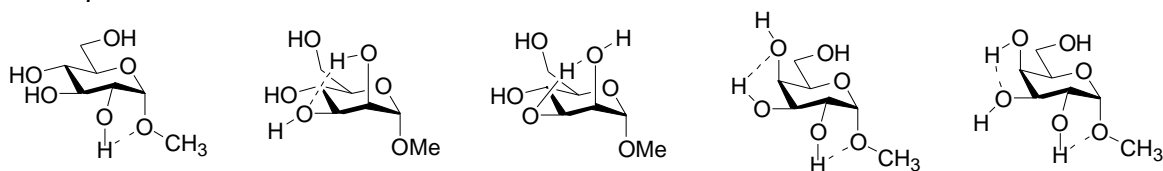


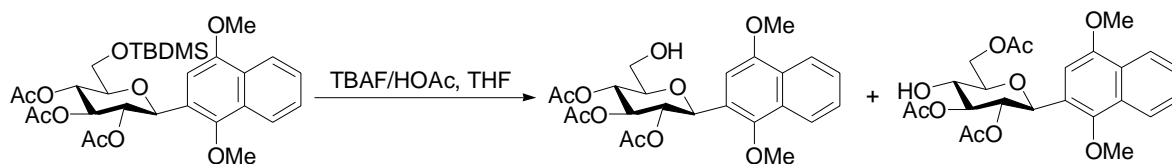
图 3.27 同方向羟基间可能形成的分子内氢键

Fig. 3.27 Possible intramolecular hydrogen bonding between cis-related hydroxyl functions

3.7.4 酰基保护糖给体中 TBDMS 保护基的选择性脱除

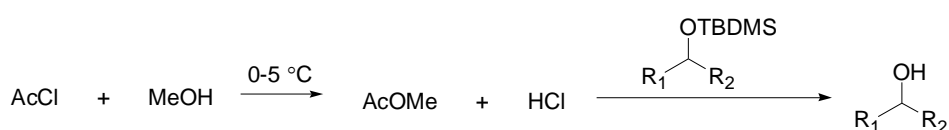
酰基保护的 6-位硅醚化糖给体除了可以在特定氧化剂作用下获得 6-COOH 糖酸化化合物（这部分内容将在 3.8 进行详细讨论）之外，酸性条件下脱除 6-位 TBDMS 基团即可容易的获得选择性 6-位自由羟基功能化糖给体。作为活泼的反应基，-OH 即可以和羧酸，酰氯直接作用成酯，也可以继续转化为其他功能基如 N₃ 或图卤代烃烷基化等。

首先我们参照文献^[113]方法，以 THF 为溶剂，在 TBAF/HOAc 的作用下，尝试脱除 TBDMS 保护基。反应 18h 后 TLC 检测显示初始物消失，生成极性增大的化合物；增加 TLC 展开剂极性，并反复展开多次，发现所得化合物并不是单一的化合物，而是极性相差很小的两个化合物，我们判断除得到 6-位脱保护基目标产物外，可能还得到了 4-位自由羟基产物。



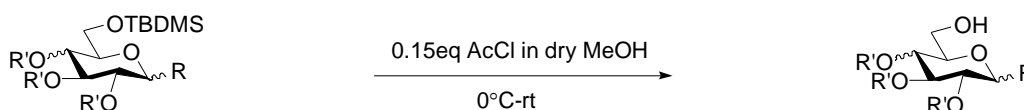
这是因为在反应的酸性条件下，6-位 TBDMS 保护基首先被脱除，生成 6-位伯醇，伯醇不稳定，随即发生 4-位小基团乙酰基的酯转移反应，生成较不活泼的仲醇。

于是我们采用了干燥甲醇中加入催化量乙酰氯脱除 TBDMS 保护基的方法^[114]，该方法具有对化合物结构中其他保护基如：乙酰基、苯甲酰基、苄基、酯、烯丙基和硫缩酮等无影响的优点；特别是一些对酸高度敏感的酯，都可用该法脱 TBDMS 保护基而获得相应的醇。反应过程中，AcCl 首先跟 MeOH 作用生成干燥的 HCl，然后 HCl 再跟硅醚反应生成相应的羟基化合物。



$R_1 = \text{aryl, alkyl, sugar residue or nucleoside}; R_2 = \text{H, alkyl}$

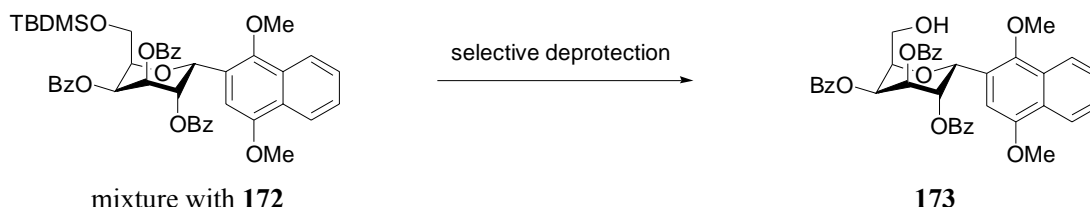
以干燥甲醇为溶剂，冰浴下滴加 0.15eq AcCl 后室温搅拌至 TLC 显示初始物消失，我们顺利获得了单一的目标糖醇。



$R' = \text{Ac or Bz}; R = \text{OMe, dimethoxybenzene and dimethoxynaphthalene}$

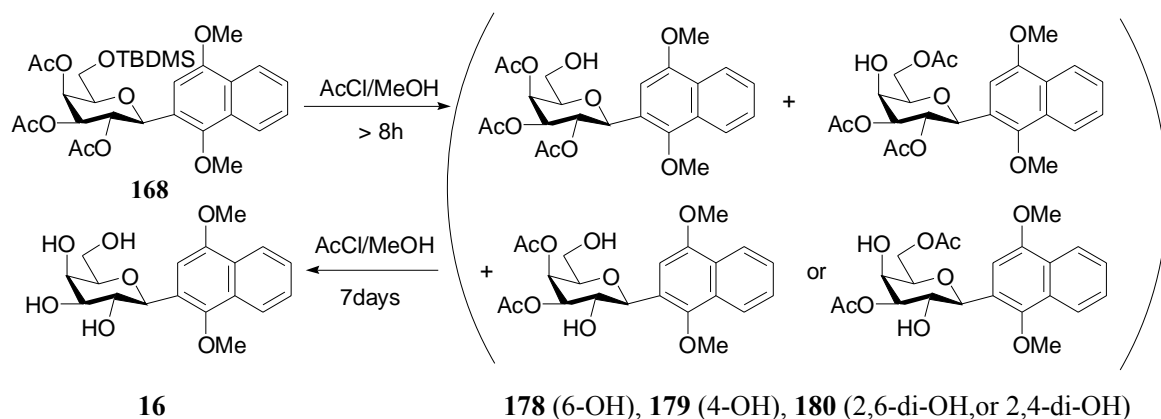
Gluco-: 89 , $R' = \text{Bz}, R = \text{OMe}$	91 (92%)
146 , $R' = \text{Ac}, R = \text{dimethoxynaphthalene}$	148 (99%)
Galacto-: 172 , $R' = \text{Bz}, R = \text{dimethoxynaphthalene}$	173 (80%)
168 , $R' = \text{Ac}, R = \text{dimethoxynaphthalene}$	178 (38%)

由于化合物 **172** 中含有少量杂质（后来确认为 α -异构体的赤道构象产物，成因详见 3.7.5），所以脱保护基反应除得到目标化合物 **173**（80%）之外也同时得到了另一个产物（10%），后经证实为赤道构象的 α -糖醇 **174**。



需要注意的是，酰基保护的硅醚化糖给体的脱保护基反应在 TLC 检测初始物消失后应尽快结束反应，AcCl 的用量也不应超过 0.15eq。否则反应时间过长，一来可能发生酰基转移，特别是较小基团乙酰基会由糖环 4-位转移至 6-位；二来糖环上其他位置的乙酰基可能会不同程度被脱除，特别是 2-位乙酰基由于位阻较小会优先被脱除。反应时

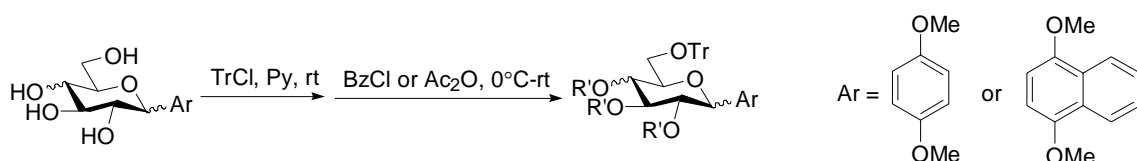
间延长至一周，糖环上所有的乙酰基都将被脱除（详见 3.1.3 酸性条件下脱乙酰保护基）。



3.7.5 三苯甲基选择性保护糖给体的合成及保护基的脱除

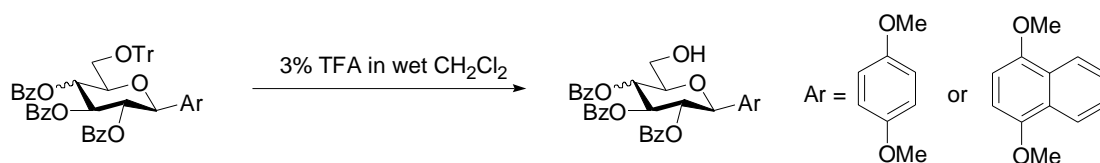
除了硅醚保护基外，三苯甲基醚也是常见的糖类化合物及核苷化合物保护基，通常在强质子酸或 Lewis 酸，包括甲酸、TFA 和 ZnBr_2 等条件下脱除；三苯甲基通过形成 S-三苯甲基硫醚也可用于保护硫醇。

以吡啶为溶剂，将脱保护的芳香碳糖苷与 TrCl 室温下反应，即可方便地获得选择性三苯甲基保护的芳香碳糖苷，且由于三苯甲基的强位阻效应，反应具有很好的区域选择性，生成单一的 6-位三苯甲基醚化产物。TLC 反应结束后，混合物不做任何处理，直接经 BzCl 或 Ac_2O 酰化保护其他羟基，我们顺利地得到了酰基保护的三苯甲基醚。



Gluco-: 106 , β -, Ar = dimethoxybenzene	112 (61%) $\text{R}' = \text{Bz}$
106 , β -, Ar = dimethoxybenzene	126 (90%) $\text{R}' = \text{Ac}$
9 , β -, Ar = dimethoxynaphthalene	157 (86%) $\text{R}' = \text{Bz}$
Galacto-: 136 , β -, Ar = dimethoxybenzene	138 (96%) $\text{R}' = \text{Bz}$
16 (β -)/ 167 (α -, $^1\text{C}_4$), Ar = dimethoxynaphthalene	170/171 (70%) $\text{R}' = \text{Bz}$

通常情况下，酰基保护的三苯甲基醚酸性条件下可以选择性脱除三苯甲基，获得相应的醇。最常用的方法是使用 3-4% 的 TFA^[115]。参照文献^[116]方法，将三苯甲基醚溶于含有 3%TFA 和微量 H_2O 的 CH_2Cl_2 中，室温下反应 2-7h，我们顺利获得了 6-位选择性脱保护的苯甲酰化糖醇 **114** (79%)、**139** (56%) 和 **158** (83%)。

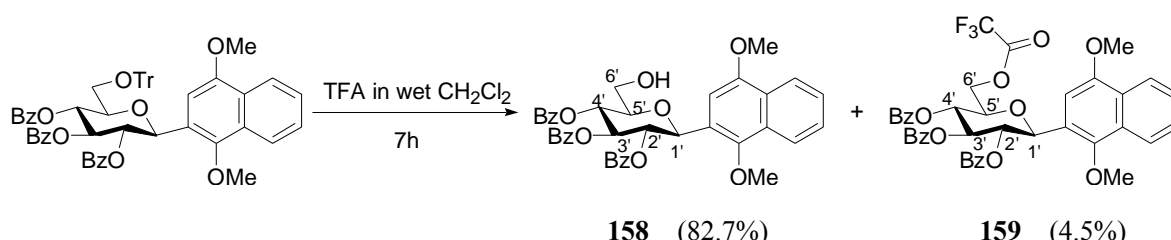


Gluco-: 112 , Ar = dimethoxybenzene	114 (79%)
157 , Ar = dimethoxynaphthalene	158 (83%)
Galacto-: 136 , Ar = dimethoxybenzene	138 (56%)

有趣的是，三苯甲基醚 **157** 的脱保护反应时间较长，反应 7h 后 TLC 检测初始物消失，除主产物外还生成一个极性较小的副产物，经柱层析分离分别获得了两化合物 **a** 和 **b**，经 ^1H NMR 确认，主产物 **a** 为目标产物 **158**，而副产物 **b** 我们首先推测是 4-位苯甲酰基转移至 6-位的产物，那么我们应该在副产物 **b** 的 ^1H NMR 谱上看到糖环 H-4' 由于吸电子基苯甲酰基的转移去屏蔽效应减弱而向高场移动。但实际上通过 ^1H - ^1H COSY 确定副产物 **b** 的 H-4' 的化学位移仍然在 5.7ppm 处，且化合物结构中仍然有三个苯甲酰基，没有羟基，所以副产物 **b** 不是苯甲酰基转移的产物；副产物 **b** 的 ^{13}C NMR 谱上，在 $\delta 169.8$ 和 $\delta 128.1$ 处各有一个信号，同时 ^1H - ^1H COSY 和 ^1H - ^{13}C HSQC 谱显示糖环 6-位的两个 H 原子化学位移相同，在 4.47ppm 处，表现为偶合常数为 4.4Hz 的双峰，与 **158** 相比明显向低场方向移动，所以 6-位应该连有较强的吸电子基团，使 H-6' 周围的电子云密度降低，产生去屏蔽效应；于是我们推测可能是由于长时间作用，使首先生成的糖醇 **158** 在反应的酸性条件下与 TFA 发生酯化反应，由此判断副产物 **b** 可能为三氟乙酸酯 **159**，二者的 ^1H NMR 和 2D NMR 数据列于表 3.9。

表 3.9 脱三苯甲基反应产物 **158** 和 **159** 的部分 ^1H NMR 及 2D NMR 数据

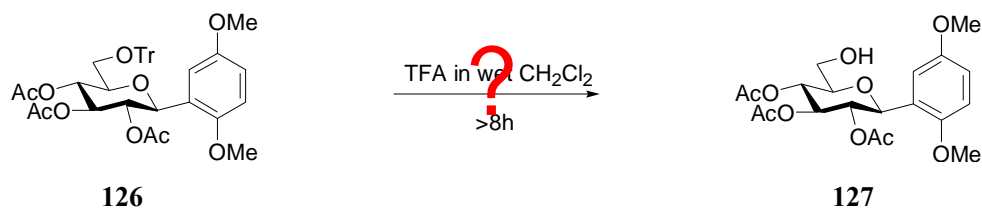
Table 3.9 The Part of ^1H NMR and 2D NMR Data of Detritylation product **158** and **159**



Atom No. / Group	Chemical (ppm)				^1H - ^1H COSY	^1H - ^{13}C HSQC
	158		159		159	159
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C		
1'	5.48, d	75.1	5.51, d	74.8	1, 2	+
2'	6.07, t	71.5	6.10, m	71.1	2, 1	+
3'	6.15, t	74.6	6.10, m	74.8	3, 4	+
4'	5.70, t	70.2	5.73, t	69.8	4, 3 4, 5	+
5'	4.08, m	79.5	4.36, m	76.2	5, 4 5, 6	+
6'a,b	3.88, m	62.0	4.57, d, <i>J</i>	66.1	/	+
	3.78, dd		= 4.4Hz			
CF ₃ COO	/	/	/	128.1, 169.8	/	/

注： ^1H NMR: CDCl_3 , 300.13MHz; 2D NMR: CDCl_3 , 400.13MHz

然而在类似的实验条件下，三苯甲基醚 **126** 和 **170** 的脱保护反应却得到了不完全相同的结果。



在乙酰化三苯甲醚 **126** 的脱保护反应中，首先加入了 3% 的 TFA，反应 4h 后初始物未完全消失；补加 0.25mL 的 TFA，继续反应 4h，TLC 显示初始物消失。脱保护反应实际加入的是大约 6% 的 TFA 溶液，累计反应时间超过 8h。最初我们以为该反应的主要产物是 6-位脱保护结构 **127**，但产物叠氮化反应的异常（详见 3.7.6）表明脱保护产物不是 6-位自由羟基的糖醇。¹H NMR 谱显示所得化合物为混合物，且主要产物糖环 H-4' 的化学位移向高场有较大的移动，H-6' 的化学位移则向低场有较大移动，有明显的羟基峰；同时根据叠氮反应的结果我们推测该脱三苯甲基反应的主要产物为糖环 4-位乙酰基转移至 6 位的 4-自由羟基结构 **128** ($\text{127/128} = 1 : 9$)，产物 **128** 和初始物 **126** 的部分 ¹H NMR 列于表 3.10。

表 3.10 脱三苯甲基产物 **128** 与初始物 **126** 的部分 ¹H NMR 数据

Table 3.10 The Part of ¹H NMR Data of Detritylated Product **128** and the Substrate **126**

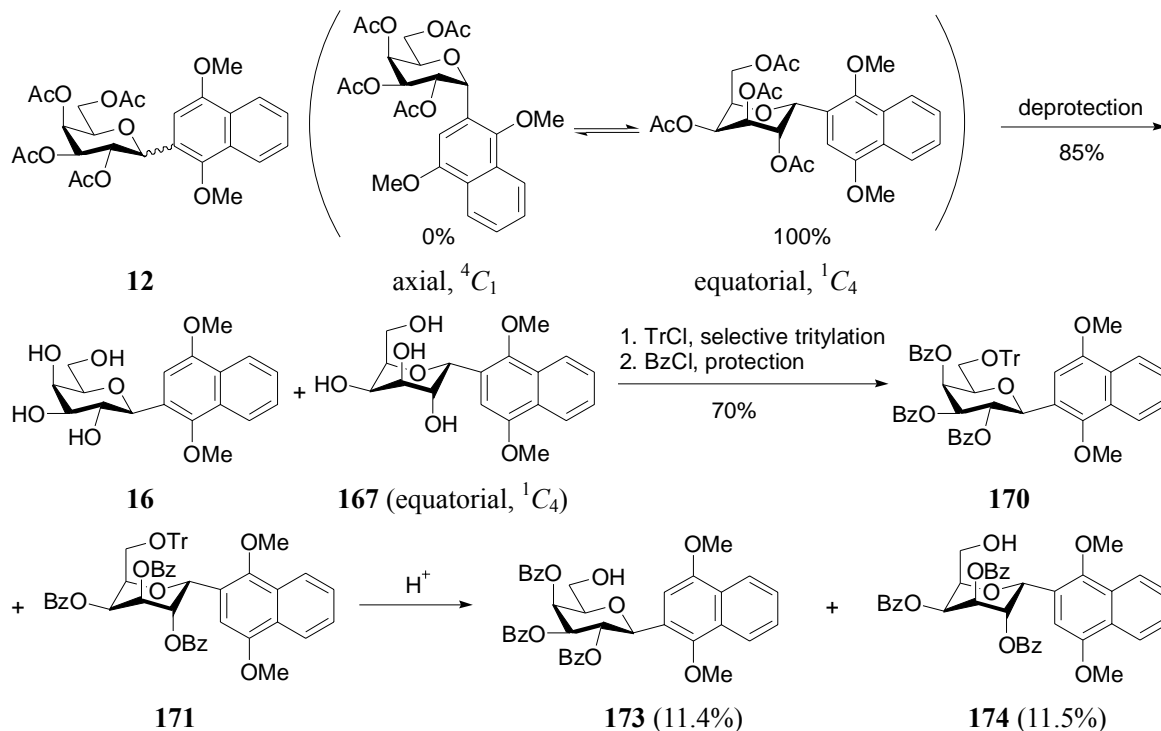
$\text{126} \xrightarrow[\text{>8h, 78\%}]{\text{6\% of TFA in wet CH}_2\text{Cl}_2} \text{127 (minor product)} + \text{128 (major product)}$

1 : 9

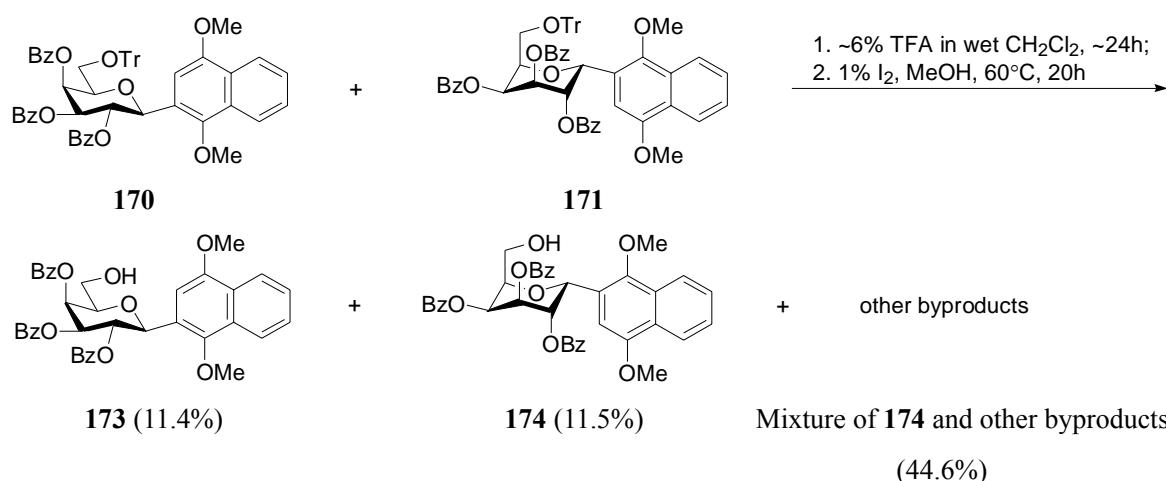
Atom No.	1'	2'	3'	4'	5'	6'a, b	
Chemical Shift (ppm)	126	4.99, d	5.50-5.28, m	5.50-5.28, m	5.50-5.28, m	4.23, m	3.36, dd 3.10, dd
	128 ^a	5.19, d	5.43-5.32, m	5.43-5.32, m	3.68, s	4.91, m	4.48, dd 4.30, d

^a Includes about 10% of minor product **127**, estimated by ¹H NMR.

在合成糖醇 **173** 的过程中，我们计划从乙酰化芳香半乳糖苷 **12** 出发，经 Zemplén 脱乙酰化得到脱保护的芳香半乳糖苷 **16**，TrCl 选择性 6-位三苯甲基化、BzCl 苯甲酰化后得到苯甲酰基保护的 6-三苯甲醚-芳香碳糖苷 **170**，然后在酸性条件下选择性脱三苯甲基得到目标化合物。从 ¹H NMR 谱可以判断初始物 **12** 为 α -/ β -异构体的混合物 ($\alpha/\beta = 4 : 6$)，而且有趣的是 α -异构体还发生了构象翻转，由常规的轴向构象 (axial, ⁴C₁) 转变为赤道构象 (equatorial, ¹C₄)，但由于混合物极性相差非常小，无法经柱层析分离纯化进行结构表征，于是我们直接将混合物进行后续的反应。



由于化合物的极性差异很小，通过柱层析仍然无法将苯甲酰基保护的三苯甲醚 **170** 和 **171** 分离， 1H NMR 显示层析后得到的还是混合物 ($170/171 = 6 : 4$)。将该混合物溶于含有 3%TFA 和微量 H_2O 的 CH_2Cl_2 溶液中，反应 5h 后补加 TFA 继续反应 18h，TLC 显示初始物仍未完全消失。为了避免酸性条件下长时间反应造成苯甲酰基继续被脱除，故停止反应，换用文献^[17]方法，使用含有 1%单质 I_2 的甲醇溶解混合物，加热至 $60^\circ C$ 反应 20h，初始物消失；由于时间长，反应复杂，TLC 显示得到了多个副产物。经柱层析分离，共得到极性大小不一的五个化合物，除主要产物糖醇 **173** 和 **174** 的纯化合物外，其它副产物的量小且不纯，仅通过 1H NMR 无法确认其结构。



采用 I_2 -MeOH 体系脱保护基，三苯甲基被转化成为三苯基甲基醚 (60%) 和三苯甲烷 (30%)。



可能的机理是： I_2 氧化 MeOH 生成少量的 CH_3I 、CO 和 HI，痕量酸催化三苯甲基

裂解； I_2 氧化醇生成酸是脱除三苯甲醚的关键因素^[117]。单质碘能够氧化伯醇和仲醇生成 HI，而氧化叔醇则比较困难；故 I_2 -醇体系还可用乙醇、丙醇等。

化合物 **173** 和 **174** 的 1H NMR 证实了化合物 **174** 的确是 α -异构体发生构象翻转的产物。常规构象中 α/β 异构体的差异是 H-1' 和 H-2' 偶合常数的变化；由于构象的变化，糖环上 H 的相对位置都发生了改变，因此各 H 原子的峰形及偶合常数都有变化（表 3.11）。

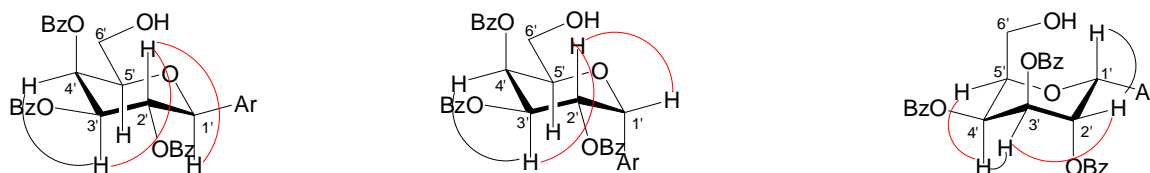
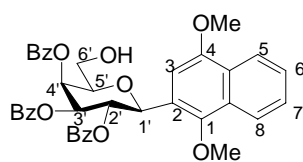
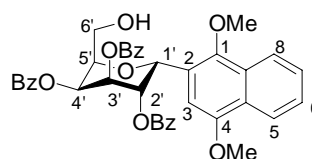


表 3.11 化合物 **173** 和 **174** 的部分 1H NMR 数据

Table 3.11 The Part of 1H NMR Data of Compound **173** and **174**



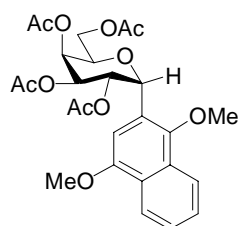
173



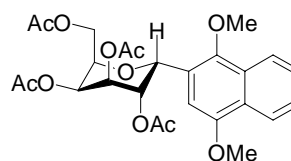
174

Atom No. or Group	Chemical Shift (ppm)	
	173	174
1'	5.45, d, $J = 9.9\text{Hz}$	6.16, d, $J = 2.6\text{Hz}$
2'	6.44, t, $J = 9.9$ and 10.3Hz	6.03, t, $J = 3.3$ and 5.2Hz
3'	5.81, dd, $J = 2.9$ and 9.9Hz	6.08, dd, $J = 3.3$ and 5.2Hz
4'	6.00, d, $J = 3.3\text{Hz}$	5.87, dd, $J = 2.6$ and 4.8Hz
5'	4.30, m	4.67, m
6'a, b	3.85, dd, $J = 7.0$ and 12.2Hz	4.53, dd, $J = 9.5$ and 12.1Hz
	3.66, m	3.84, dd, $J = 3.7$ and 12.2Hz
3	7.02, s	7.08, s
OH	2.62, brs	/

我们推测初始物 **12** 混合物中的 α -异构体发生构象异构化的原因是：全乙酰基半乳糖与对甲氧基萘在 $AgOTf/ SnCl_4$ 的作用下发生亲电取代反应，由于过量 $SnCl_4$ 的存在使反应在较低温度下同时生成了动力学稳定的 α -构型芳香碳糖苷；而由于异头碳原子上连接的 1,4-二甲氧基萘是一个较大的基团，按照大基团位于平伏键上能量最低的原则，在溶液中 α -异构体会以赤道构象稳定存在。



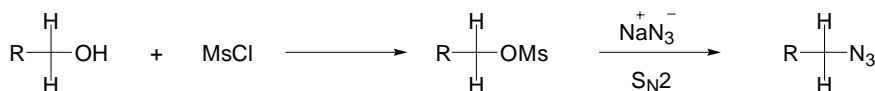
axial conformer, 4C_1



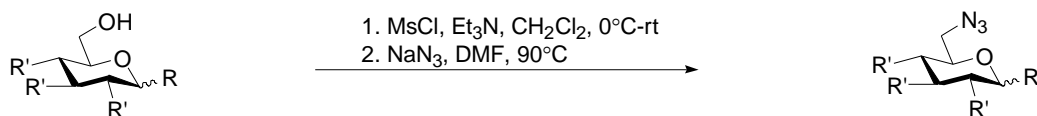
equatorial conformer, 1C_4

3.7.6 糖醇 **128** 的叠氮化反应

叠氮糖即可以还原形成糖胺，继而合成糖氨基酸或糖肽；也可以利用叠氮基的反应活性直接跟其它功能基作用获得氮杂糖的衍生物，因而在糖类化合物的合成中被广泛应用。叠氮化合物通常利用叠氮负离子两端 N 原子的强亲核能力与卤代烷、重氮盐以及酰基离子发生亲核取代反应获得，常用的叠氮化试剂是 NaN_3 。将伯醇磺酰化后与 NaN_3 反应，也可以获得相应的叠氮化合物，这是由于醇与磺酰氯反应形成磺酸酯，磺酸基是一个很好的离去基团，磺酸酯与 NaN_3 的叠氮负离子发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 的亲核取代反应，



使用这一方法^[118]，我们顺利获得了相应的叠氮化合物 **92**、**115**、**140**、**151**、**160**、**175**、**177** 和 **181**。



Gluco-: **91**(α -), $\text{R}' = \text{OBz}$, $\text{R} = \text{OMe}$

92 (86%)

114 (β -), $\text{R}' = \text{OBz}$, $\text{R} = \text{dimethoxybenzene}$

115 (86%)

148 (β -), $\text{R}' = \text{OAc}$, $\text{R} = \text{dimethoxynaphthalene}$

151 (83%)

158 (β -), $\text{R}' = \text{OBz}$, $\text{R} = \text{dimethoxynaphthalene}$

160 (89%)

Galacto-: **139** (β -) $\text{R}' = \text{OBz}$, $\text{R} = \text{dimethoxybenzene}$

140 (78%)

173 (β -), $\text{R}' = \text{OBz}$, $\text{R} = \text{dimethoxynaphthalene}$

175 (39%)

174 (α -, ${}^1\text{C}_4$), $\text{R}' = \text{OBz}$, $\text{R} = \text{dimethoxynaphthalene}$

177 (42%)

178 (β -), $\text{R}' = \text{OAc}$, $\text{R} = \text{dimethoxynaphthalene}$

181 (67%)

而在相同条件下，化合物 **128** 的叠氮化反应结果却有所不同。先将化合物 **128**（含有约 10%**127**）与 MsCl 作用，生成的甲磺酰化产物不纯化直接与 NaN_3 在 DMF 中 90°C 反应 20h，TLC 显示有两个化合物 **a** 和 **b** 生成，柱层析分离主产物 **a** 得到化合物 **130**（55.4%）， ${}^1\text{H}$ NMR 显示糖环 H-6'a 和 H-6'b 的化学位移为 4.39 和 4.27ppm，没有向低场移动， δ 3.06 处有明显的甲基峰，表明所得化合物并不是叠氮化产物，而是甲磺酰化产物。这一结果说明化合物 **128** 不是我们原本以为的以 6-自由羟基芳香碳糖苷为主，而是羟基处于相对更难叠氮化的仲碳位置上。尽管化合物 **128** 为混合物，但根据其 ${}^1\text{H}$ NMR 谱和叠氮化反应结果，我们仍然可以推测化合物 **128** 是以 4-位乙酰基转移至 6 位的产物为主（详见 3.7.5），所含的 10%杂质是 6-自由羟基糖醇 **127**。因而我们根据反应现象和其它叠氮化反应的经验进一步推测，被我们丢弃的副产物 **b** 可能是糖醇 **127** 的叠氮化产物。将分离所得甲磺酰化产物继续在 DMF 中与 NaN_3 90°C 反应 72h，TLC 显示初始物消失，得到极性减小的化合物。但是 ${}^1\text{H}$ NMR 显示化合物糖环结构发生改变，由葡萄糖转变为半乳糖，糖环 H-4' 的化学位移向高场移动了约 0.8ppm；IR 谱显示 2112 cm^{-1} 处有 N_3 基的特征吸收，因而我们推断所得化合物为 4-叠氮芳香半乳糖苷 **132**。化合物 **130** 和

132 的部分 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据列于表 3.12, 通过化合物的 ^{13}C DEPT 谱可以归属部分碳原子 (季碳信号消失, 仲碳由正信号变为负信号, 伯碳和叔碳信号无变化)。

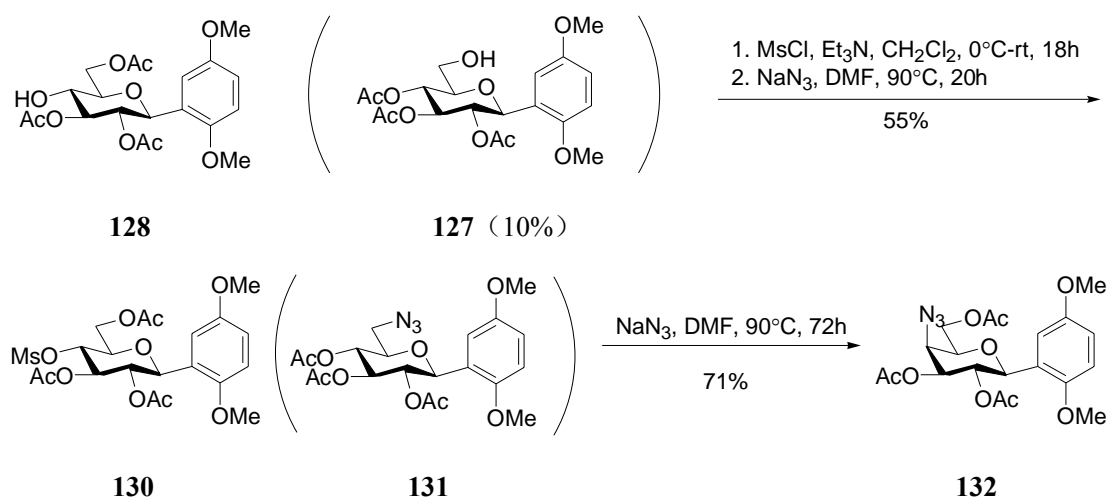


表 3.12 化合物 **130** 和 **132** 的部分 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据

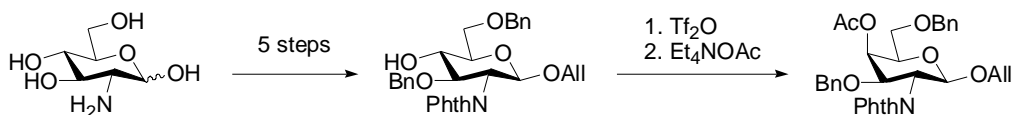
Table 3.12 The Part of ^1H NMR and ^{13}C NMR data of Compound **130** and **132**



Atom No./ Group	Chemical Shift (ppm)				^{13}C DEPT
	130		132		
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	
1'	4.96, d, $J = 9.5\text{Hz}$	73.7	4.85, d, $J = 9.5\text{Hz}$	73.8	+
2'	5.29, t, $J = 9.9$ and 9.5Hz	- ^a	5.51, t, $J = 9.9\text{Hz}$	- ^a	+
3'	5.45, t, $J = 9.2\text{Hz}$	- ^a	5.27, dd, $J = 3.7$ and 9.9Hz	- ^a	+
4'	4.96, t, $J = 8.5$ and 9.5Hz	- ^a	4.14, d, $J = 3.7\text{Hz}$	60.7	+
5'	3.88, m	- ^a	3.94, m	- ^a	+
6'a, b	4.39, dd, $J = 3.7$ and 12.5Hz	61.9	4.31-4.20, m	62.9	-
	4.27, dd, $J = 1.5$ and 12.5Hz				
Ms	3.06, s	38.6	/	/	/

^a Could not be identified only by ^{13}C NMR.

化合物 **128** 的叠氮化反应中糖环构型由葡萄糖转变为半乳糖并非偶然, 文献^[119]也曾报道了糖环构型发生改变的反应。

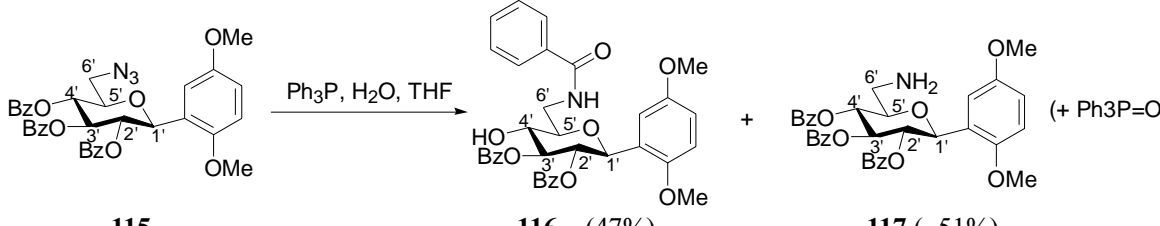


3.7.7 叠氮糖给体的还原

采用催化氢化法或化学还原法都可将叠氮化合物还原形成相应的胺，我们首先尝试了 Ph_3P 还原法^[118, 120]。将叠氮化合物 **115** 溶于 THF 中，加入 Ph_3P (1.1eq) 和 H_2O (11eq)，室温反应 20h 后 TLC 显示生成两个化合物 **a** 和 **b**。柱层析纯化分别得到极性较小的纯化合物 **a** 以及极性较大的化合物 **b**。化合物 **a** 的 ^1H NMR 谱显示，糖环上有一个 H 的化学位移向高场有较大的移动；H-6' 的化学位移向高场移动不明显，不在预期的 δ 3.0 处； δ 6.80 处有明显的酰胺键 H 的特征三重峰，所以我们推测化合物 **a** 不是叠氮基还原形成的胺，而可能是糖环 4-位苯甲酰基转移至 6 位而形成的酰胺化合物 **116**。而化合物 **b** 的 ^1H NMR 谱中则没有酰胺键，糖环上 H-1' 到 H-4' 的化学位移仍然在 6.1-5.3ppm 范围内，H-6' 的化学位移向高场移动至 3.0ppm 附近，但在 7.5ppm 左右的苯环区有明显的杂质峰，我们推测化合物 **b** 是目标产物 **117** 和三苯基氧磷 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 的混合物。为了验证我们的推测，我们对化合物 **116** 进行了 2D NMR 测试， ^1H - ^1H COSY 结果表明，确实是糖环 H-4' 的化学位移向高场移动至 3.83ppm 处，糖环 6-位的两个 H 与酰胺键的 H 都有偶合；确定了化合物 **116** 的结构，利用 ^1H - ^{13}C HSQC 技术我们确定了糖环上各 C 的归属。表 3.13 列出了初始物 **115** 和还原反应两个产物 **116** 和 **117** 的部分 NMR 数据。

表 3.13 化合物 **115**、**116** 和 **117** 的部分 NMR 数据

Table 3.13 The Part of NMR Data of Compound **115**, **116** and **117**

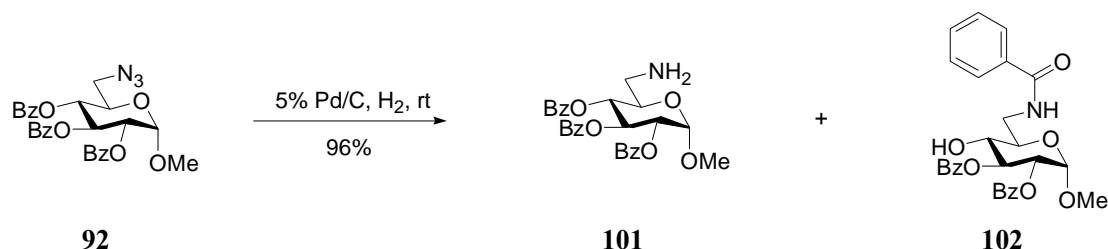


No./Group	Chemical Shift (ppm)					^1H - ^1H COSY	^1H - ^{13}C HSQC
	115		116		117		
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H		
1'	5.37, d	- ^a	5.18, d	74.0	5.31, d	1', 2'	+
2'	5.68, t	- ^a	5.60, t	72.7	5.65, t	2', 1' 2', 3'	+
3'	5.73, t	- ^a	5.72, t	76.4	5.73, t	3', 2' 3', 4'	+
4'	6.07, t	- ^a	3.82, d	69.4	6.08, t	4', 3'	+
5'	4.17, m	- ^a	3.82, d	79.9		5', 6'	+
6'a, b	3.61, dd	51.1	4.24, m	40.7	3.03, m	6', 5'	+
	3.43, dd		3.60, dd		2.89, m	6', NH	
CONH	/	/	6.80, t, exchangeable	169.1	/	NH, 6'	/
OH	/	/	4.54, brs	/	/	/	/
NH2	/	/	/	/	6.77, m	/	/

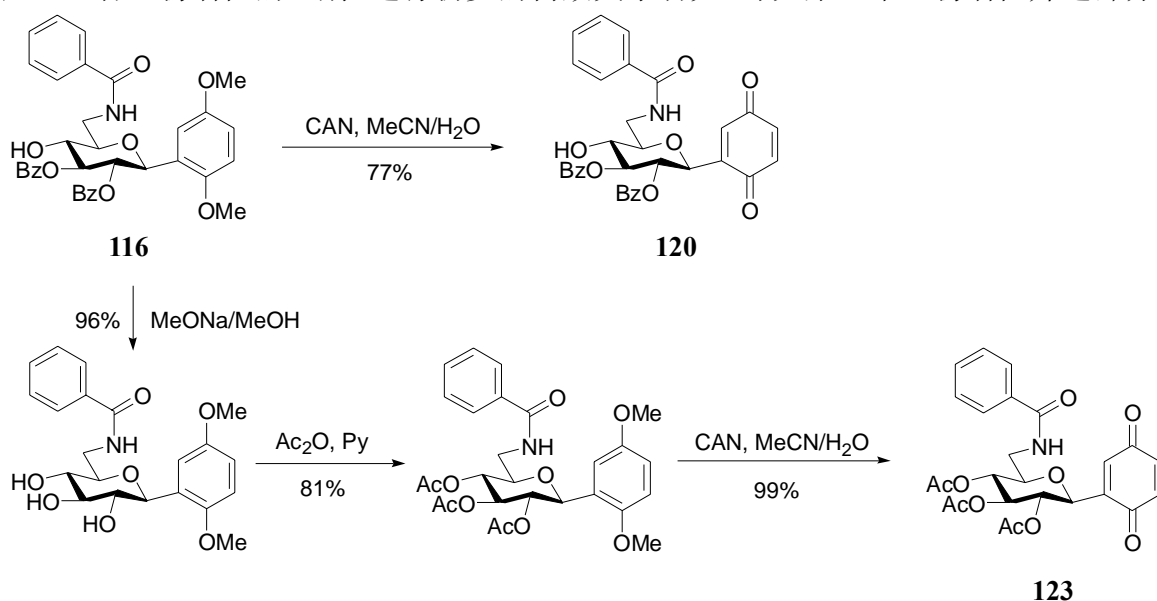
^aCould not determined only from ^{13}C NMR (^1H NMR: CDCl_3 , 300.13MHz; 2D NMR: CDCl_3 , 250.13MHz)

值得一提的是, 采用 TLC 监测反应发现, 采用 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 体系还原叠氮化合物 **115** 的过程中始终伴随着苯甲酰基由 4-位向 6-位的转移, 初始物未完全消失时, 就有两个化合物生成, 随着反应的进行, 化合物 **116** 逐渐增加, 若初始物消失后继续反应, 则化合物 **117** 会完全转化成 **116**, 所以不能通过控制反应时间来获得单一的化合物 **117**。

由于 Ph_3P 还原法所得到的胺较难与其氧化产物 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 分离, 所以我们尝试了 Pd/C 催化氢化法进行叠氮基的还原^[121]。将化合物 **92** 溶于干燥 MeOH, 加入 5% Pd/C (10%w/t), 通入 H_2 室温反应 8h, TLC 显示初始物消失, 但仍然生成极性一大一小的两个产物; 此时延长反应时间, 极性稍大的化合物会向极性稍小的化合物转化。根据化合物 **115** 的还原我们可以确定, Pd/C 催化氢化法还原同样会发生糖环 4-位苯甲酰基向 6-位的转移, 得到胺 **101** 和酰胺 **102** 的混合物, 且很难控制使反应主要生成胺, 于是我们最终放弃了将叠氮糖给体还原为糖胺合成双配体目标产物的策略。



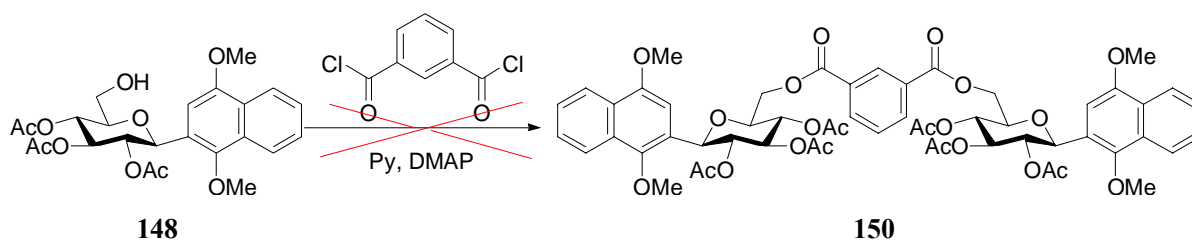
但也正是由于糖环 4-位苯甲酰基向 6-位的转移, 我们凑巧得到了 6-苯甲酰胺基选择性修饰的芳香碳糖苷 **116**, 经 CAN 温和氧化, 即可得到 6-苯甲酰胺基选择性修饰的苯醌碳糖苷 **120**; **116** 在 Zemplén 条件下脱苯甲酰基保护, 再经 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ 乙酰化、CAN 氧化, 即高收率 (77%, 3 步反应的总收率) 的得到乙酰化的 6-苯甲酰胺基-选择性修饰苯醌碳糖苷 **123**, 从而得以比较化合物 **120**、**123** 以及 6-*O*-苯甲酰基选择性修饰苯醌碳糖苷 **47** 三者生物活性的差别, 进行初步的构效关系研究 (详见第 5 章生物活性筛选部分)。



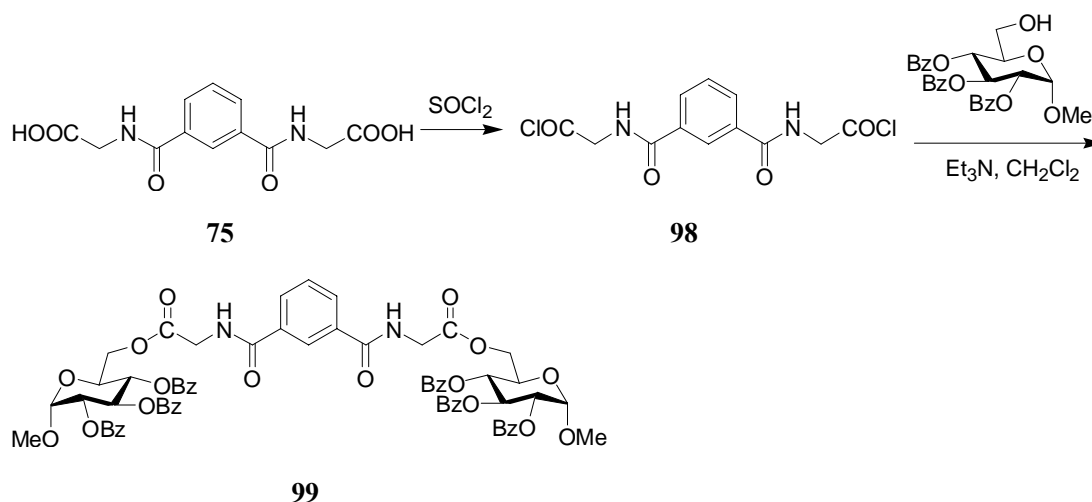
3.7.8 二酯桥联双配体芳香碳糖苷的合成

3.5.3 章节所述双配体芳香碳糖苷的合成策略是先得到二酯桥联的甲基糖苷糖给体,

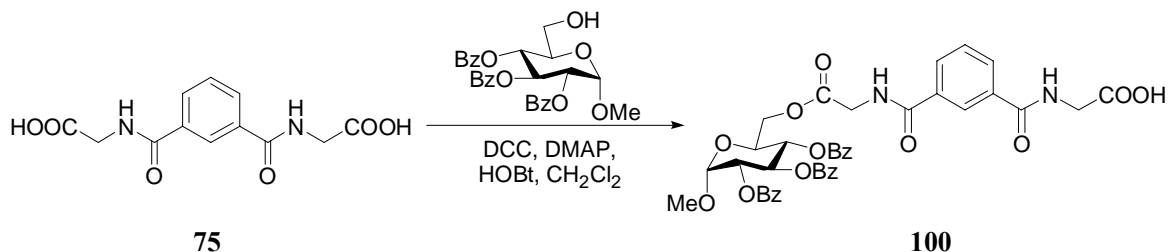
然后与芳香亲核试剂进行糖基化反应。除此之外，我们也尝试了先合成芳香碳糖苷再进行桥联。但是仍然因为以间苯二甲酰基作为两个芳香碳糖苷之间的间隔基团 (Spacer) 长度过短，强位阻效应造成 6-羟基-芳香碳糖苷与间苯二甲酰氯无法反应。



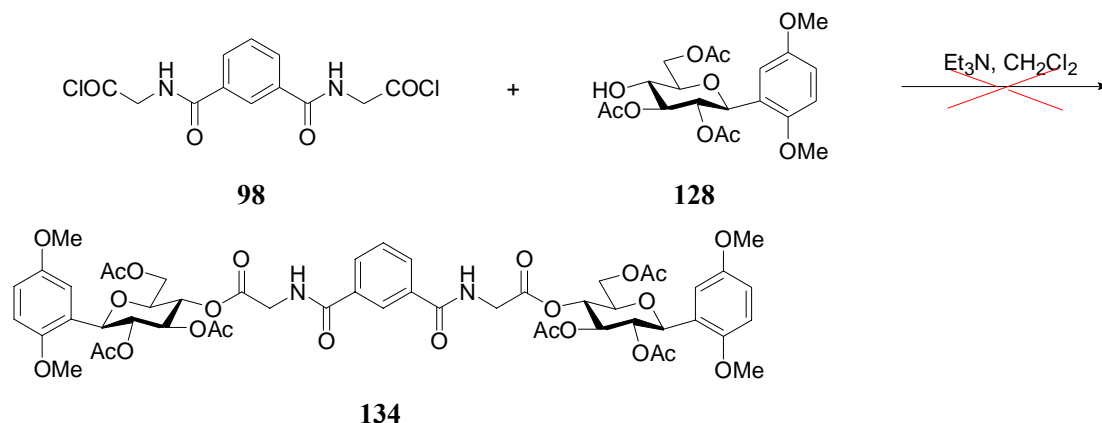
于是在获得羧基功能基向两侧延伸的间苯二甲酰基二乙酸后，我们再次尝试了二酯桥联双配体芳香碳糖苷的合成。首先我们将二乙酸 **75** 转化为酯化活性更高的二酰氯 **98**，然后在 Et_3N 的存在下与 6-羟基-糖给体 **91** 进行酯化反应，室温搅拌 48h 后，TLC 显示有少量极性减小的目标产物 **99** 生成，但仍有大部分初始物未参与反应。



我们又试图直接将二酸 **75** 与糖醇 **91** 在缩合剂 DCC 的存在下经 DMAP 催化合成二酯 **99**，反应 72h 后补加 DCC 和 DMAP，同时再加入羧酸活化剂 HOBT，继续搅拌 48h，仍有部分初始物 **91** 未参与反应，且生成的化合物极性增大，我们推测所得产物可能是单酯化的羧酸 **100**，没有得到目标化合物 **99**。



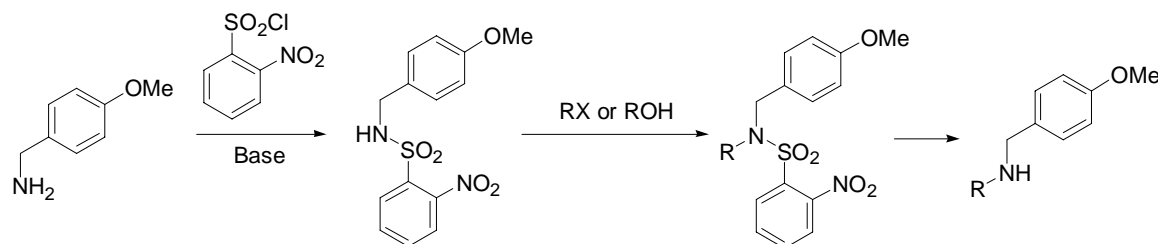
我们的目标是合成双配体芳香碳糖苷，还需将 **99** 与芳香亲核试剂进行糖基化反应，而在糖基化反应较强的酸性条件下，很有可能造成化合物 **99** 结构中桥联二酯键的断裂。按照合成策略，我们还可以用羟基芳香碳糖苷直接与二酸或二酰氯反应获得目标产物。



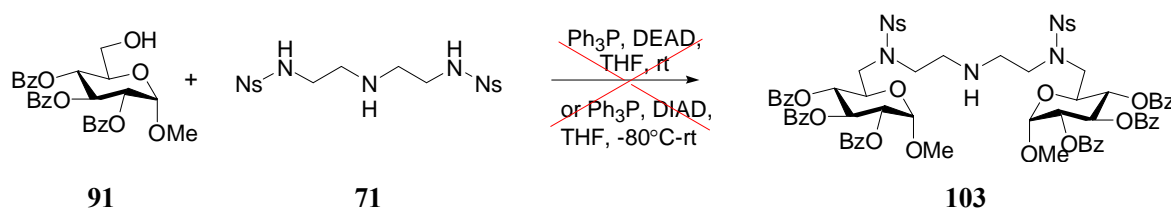
但是采用相同的条件,将二酰氯 **98** 与糖醇 **128** 在 Et_3N 的存在下室温搅拌,反应 10d,初始物依然无变化,无任何产物生成。这可能是因为化合物 **128** 的羟基处在糖环 4-位,是二级醇,反应活性要弱于伯醇;而实验表明,即便是采用了伯醇,反应依然困难,反应时间长,收率很低,所以我们最终放弃合成二酯桥联的双配体碳糖苷。

3.7.9 二胺桥联双配体芳香碳糖苷的合成

采用 Ns 策略合成仲胺是将硝基苯磺酰化的伯胺与卤代烃或醇反应得到 N,N-二取代磺酰胺,再经脱保护即可容易的获得所希望的仲胺。



根据我们设计的合成路线,我们尝试了糖醇 **91** 与二硝基苯磺酰胺 **71** 在 Ph_3P 和 $\text{DEAD}^{[102]}$ 的存在下合成糖基化磺酰胺 **103**。



将糖醇和 Ph_3P 溶于干燥 THF,加入二硝基苯磺酰胺,室温下滴加 DEAD ,反应 72h,采用不同的展开剂,TLC 都无法判断是否有新化合物生成,将混合物减压除去溶剂后柱层析分离, $^1\text{H NMR}$ 谱所得产物显示仍为初始物 **91**,以及部分未完全分离的 DEAD 。

于是我们换用了活性更高的催化剂 $\text{DIAD}^{[101]}$ 重复上述实验:将糖醇、 Ph_3P 和 Ns-amide 溶于干燥 THF 后冷却至 -80°C ,然后迅速向该冷溶液中加入 DIAD ,缓慢升至室温后继续搅拌 18h,TLC 检测初始物无变化,同样没有得到所希望的化合物 **103**。

两种方法都没有得到二取代的二磺酰胺 **103**,我们分析可能的原因如下:

醇与硝基苯磺酰胺反应是 Mitsunobu 条件下经分子间脱水的烷基化反应,根据文献^[122]所述,其反应机理应该是: Ph_3P 首先与 DEAD 的偶氮基发生加成反应,生成内铵盐

a 然后醇在 **a** 的作用下发生活化，生成偶氮阴离子 **b** 和季磷盐 **c**，**b** 再与磺酰胺发生质子化生成胍和胺的阴离子 **d**，**d** 进攻通过季磷盐 **c**，经 S_N2 亲核取代历程生成所希望的仲胺，最终生成目标产物二取代磺酰胺；反应中催化剂 DEAD/Ph₃P 历经氧化-还原过程，三苯基磷被氧化形成三苯基氧化磷，而二乙基偶氮二羧酸盐被还原成二乙基二羧酸胍（图 3.28）。

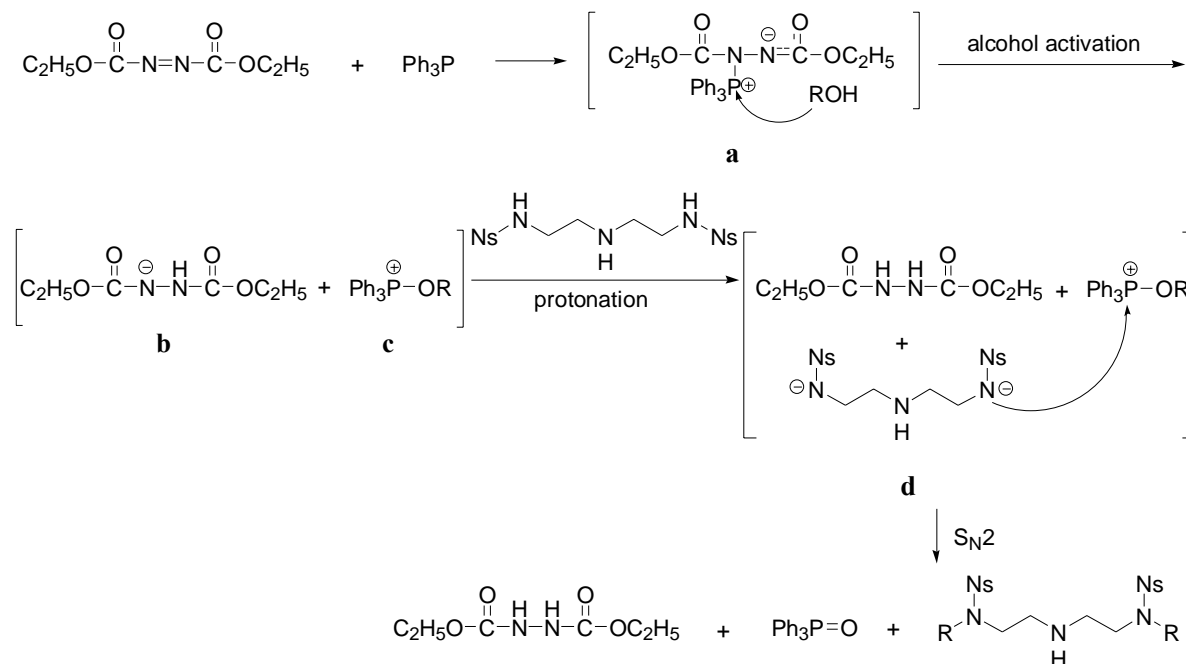


图 3.28 醇与硝基苯磺酰胺在 Mitsunobu 条件下烷基化反应

Fig. 3.28 The Alkylation of the Nitrobenzenesulfonamides with the Alcohol under Mitsunobu Conditions

DIAD 与 DEAD 类似，只是由异丙基代替了乙基，反应也是经由类似的历程。

然而可能由于二磺酰胺 **71** 要同时与两分子季磷盐 **c** 作用，进而与具有较大位阻的糖醇发生亲核取代比较困难，加上糖醇的反应活性要弱于脂肪族伯醇，所以我们没有获得所希望的目标化合物。

用 6-位卤代糖给体替代 6-OH 糖给体与二硝基苯磺酰胺发生常规的烷基化反应，由于卤代烷较高的反应活性，反应结果可能会有所改善，但由于时间关系，将留待在今后的工作中进一步探索。

3.7.10 基于高效 Click 反应的二-(1,2,3-三氮唑)桥联双配体芳香碳糖苷的合成

通常来说，端基炔与叠氮化合物在 Cu⁺的催化下生成 1,2,3-三氮唑的反应条件温和，对反应没有特别的要求，一般室温下在水和各种有机溶剂如 *tert*-BuOH^[123]、EtOH^[123]、DMSO、THF^[124, 125]、DMF^[126]或 MeCN^[127]等的混合溶剂中 6-36h 即可完成。文献^[128, 129]还报道了一些通过添加 Cu(I)的稳定剂，提高其催化活性，改善反应收率，缩短反应时间的办法。Jeon 和 Kim 等采用 CH₂Cl₂/H₂O 的混合溶剂也成功合成 1,2,3-三氮唑化合物，而且发现与 *t*BuOH/H₂O 体系相比，反应时间大大降低，反应收率也有所提高^[130]。目前使用最多的 Cu⁺离子来源包括：1). 直接使用 CuI；2). 抗坏血酸钠还原 CuSO₄。

端基炔与叠氮化合物在 Cu (I) 的催化下发生 Huisgen 1,3-偶极环加成反应，常温下

生成单一的反式三氮唑分子，反应机理如下^[131]：端基缺首先在 Cu(I) 作用下生成 Cu(I) 的炔化物 **a**，然后与叠氮化合物发生加成经中间体 **b** 环合形成六元环的含 Cu 中间体 **c**，再经中间体 **d** 最终生成稳定的三氮唑（图 3.29）。

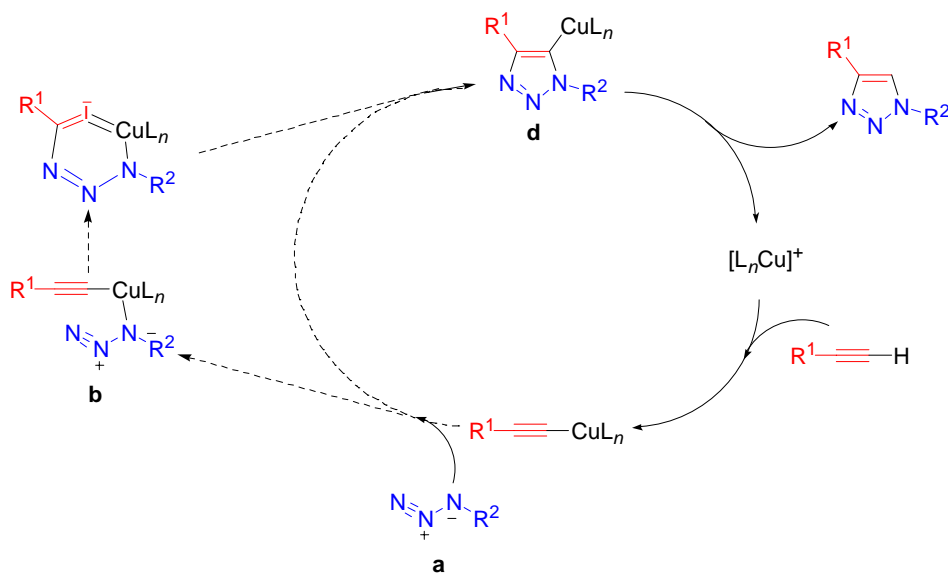
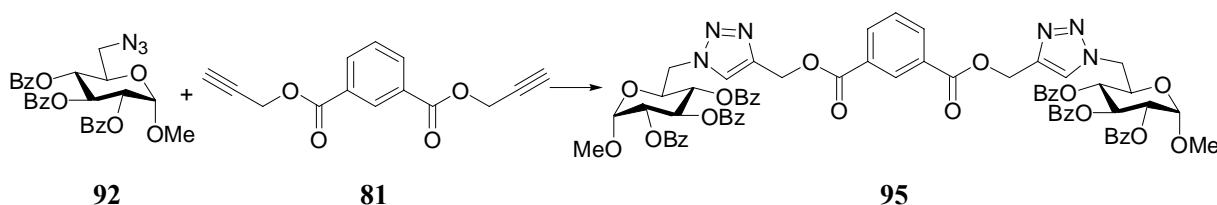


图 3.29 Cu^I 催化的 1,3 偶极环加成的反应机理

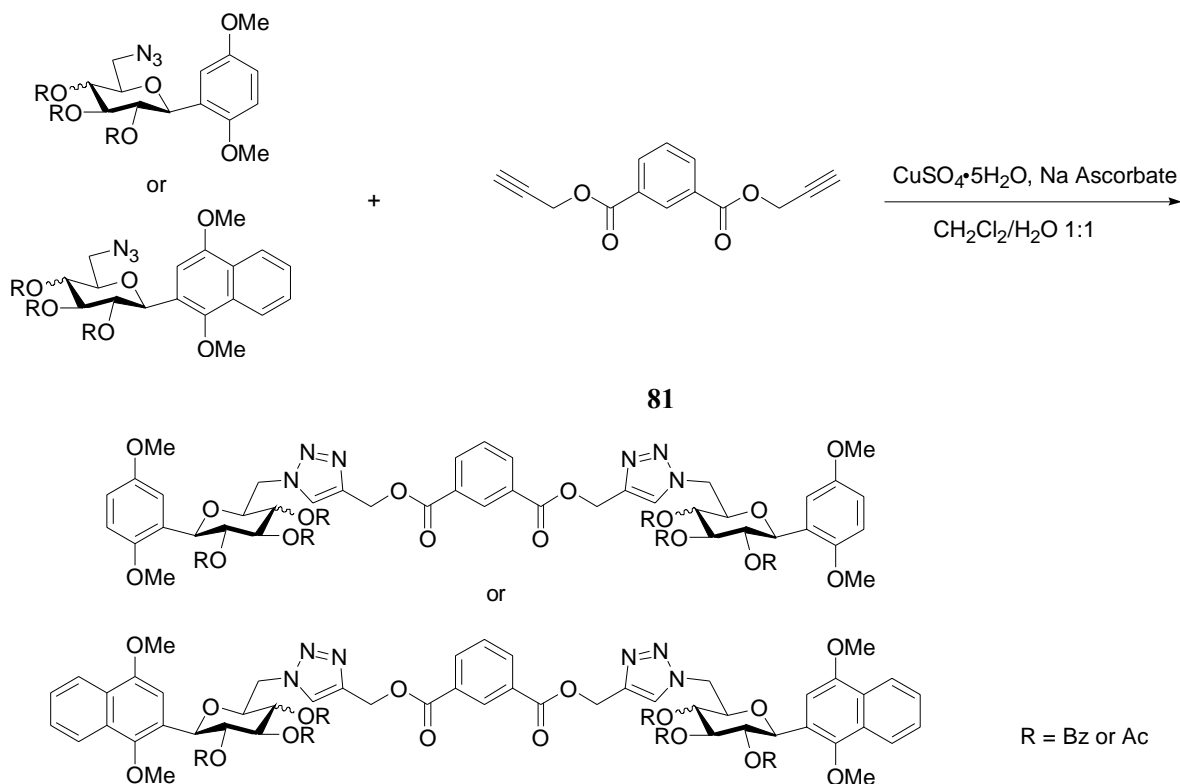
Fig. 3.29 Proposed Mechanism for the Cu^I-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition

由 Cu^I 催化的此类反应由于反应简单，收率高，生成的三氮唑热解和水解稳定性好，所以也被归为“Click”反应。

我们首先尝试了以 DMF 单一溶剂，在 CuI 和 DIPEA 的催化下叠氮糖给体 **92** 与二炔 **81** 的反应。室温下搅拌 30min 后 TLC 显示已有一个较大极性的产物 **a** 生成，加热至 65°C 反应继续 18h，发现原料消失，产物 **a** 也消失，生成多个复杂的产物，没有得到所希望的三氮唑 **95**。而且可能由于反应局部温度不均衡，有部分化合物发生碳化；显然由于反应物的特点，该反应不能加热至过高的温度，室温反应即可。



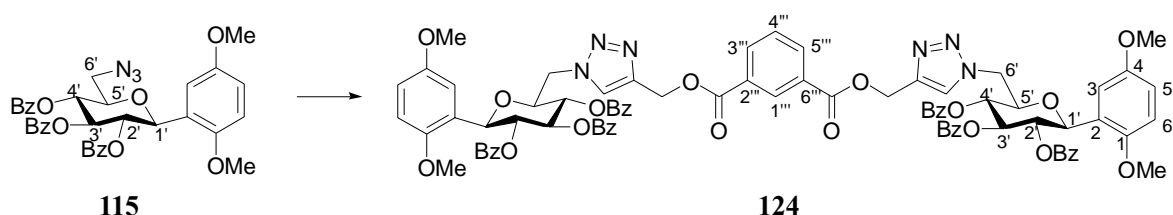
与其它溶剂体系相比，采用 CH₂Cl₂/H₂O，由于 CH₂Cl₂ 沸点低，后处理简单，且收率高，所以我们接下来以 CH₂Cl₂/H₂O 为混合溶剂，在 CuSO₄·5H₂O 和抗坏血酸钠的作用下，室温下成功合成了以下 1,2,3-三氮唑连接的双配体芳香糖苷，结果列于表 3.14。在实验中我们发现，在没有络合现象发生时 CuSO₄·5H₂O 和抗坏血酸钠的用量对反应影响不明显。

表 3.14 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 溶剂体系中 Cu(I) 催化合成 1,2,3-三氮唑Table 3.14 The Copper(I)-catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazole in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ Solvent System

Entry	Azide Glycosyl Donors	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /Sodium Ascorbate (eq)	Product	Yield ^a (%)
1	115 , Gluco-, R = Bz (dimethoxybenzene)	0.2/0.4	124	94.2
2	140 , Galacto-, R = Bz, R' = H (dimethoxybenzene)	0.5/1.1	141	90.0
3	151 , Gluco-, R = Ac, R' = Ph (dimethoxynaphthalene)	0.4/0.8	152	84.6
4	181 , Galacto-, R = Ac, R' = Ph (dimethoxynaphthalene)	2.0/4.0	182	94.9

^a Isolated yields.

通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 以及 ^1H - ^1H COSY 和 ^1H - ^{13}C HSQC 等技术, 我们对所得的双三氮唑桥联化合物进行了结构表征, 确定了化合物的结构 (表 3.15)。

表 3.15 叠氮糖给体 **115** 和三氮唑 **124** 的部分 1D NMR 和 2D NMR 数据Fig. 3.15 The Part of 1D NMR and 2D NMR Data of Azide Glucosyl Donor **115** and Triazole **124**

No./ Groups	Chemical Shift (ppm)				1H-1H	1H-13C
	115		124		COSY	HSQC
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	124	124
3	7.19, d, 1H	- ^a	7.12, d, 2H	112.9	3, 5	+
5	6.80, dd, 1H	- ^a	6.76, dd, 2H	115.2	5, 3 5, 6	+
6	6.67, d, 1H	- ^a	6.63, d, 2H	111.6	6, 5	+
1'	5.37, d, 1H	- ^a	5.26, d, 2H	74.0	1', 2'	+
2'	5.68, t, 1H	- ^a	5.81, t, 2H	72.3	2', 1' 2', 3'	+
3'	5.73, t, 1H	- ^a	6.08, t, 2H	74.3	3', 2' 3', 4'	+
4'	6.07, t, 1H	- ^a	5.59, t, 2H	70.8	4', 3' 4', 5'	+
5'	4.17, m, 1H	- ^a	4.43, m, 2H	77.0	5', 6'	+
6'a,b	3.61, dd, 1H	51.1	4.85, dd, 2H	51.4	6', 5'	+
	3.43, dd, 1H		4.59, dd, 2H		6'a, 6'b	
1'''	/	/	8.63, s, 1H	130.9	/	
3'''	/	/	8.17, d	134.0	3''', 4'''	+
4'''	/	/	- ^b	- ^c	4''', 3'''	- ^c
					4''', 5'''	
5'''	/	/	8.17, d	134.0	5''', 4'''	+
CH ₂	/	/	5.44, s, 4H	58.2	/	+
triazole-CH	/	/	7.88, s, overlapping	125.5	/	+
triazole-C _q	/	/	/	- ^c	/	- ^c

^a Could not determined only from 1D NMR; ^b Overlaped with benzoyl groups; ^c Not determined.

¹H NMR: CDCl₃, 300.13MHz; 2D NMR: CDCl₃, 400.13MHz

除此之外，我们还尝试了同样条件下 4-叠氮-半乳糖给体 **132** 与间苯二甲酰基二丙炔酯 **81** 以及 6-叠氮-葡萄糖给体 **151** 和间吡啶二甲酰胺二丙炔 **85** 的反应，但反应超过 72h，两个反应初始物几乎都无变化。文献^[132]报道了相同的端基炔和叠氮化合物在不同 Cu(I) 催化剂和不同溶剂体系中不同的反应结果，说明反应对实验条件高度的敏感性，同

时证实了水对反应的正效应^[131]。于是我们改变了催化剂和溶剂体系，并在不同温度下反应，反应时间甚至超过 90d，但始终没有得到确定的反应结果（表 3.16）。

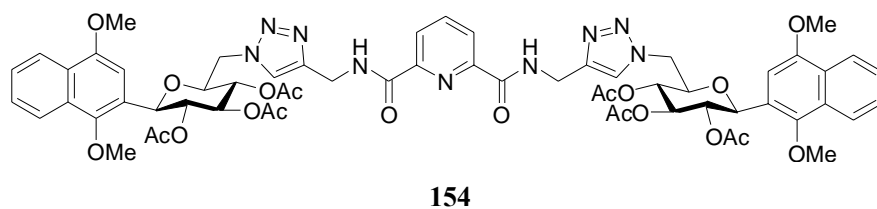
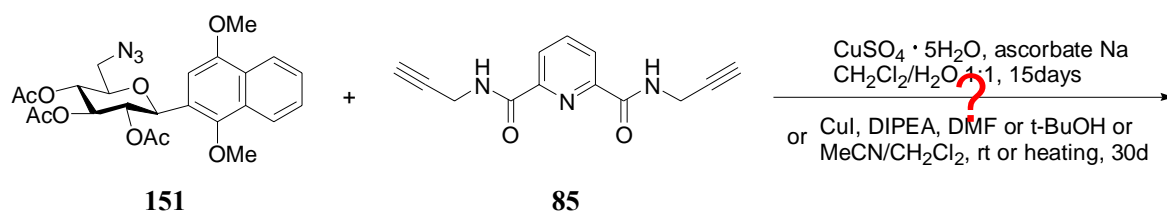
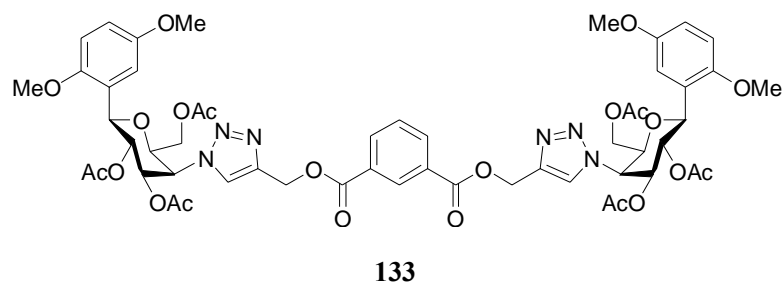
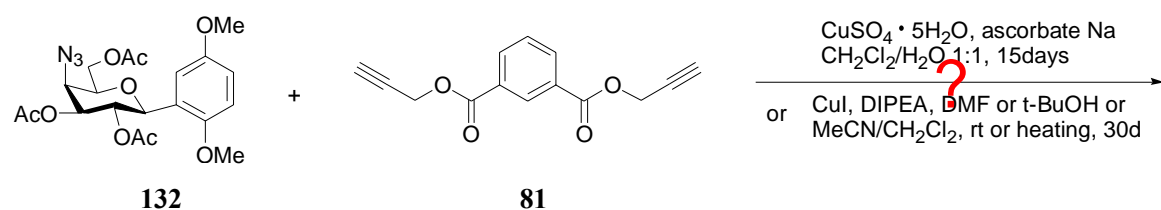


表 3.16 不同反应条件下环加成反应的结果

Table 3.16 Results of Different Conditions for the Cycloaddition

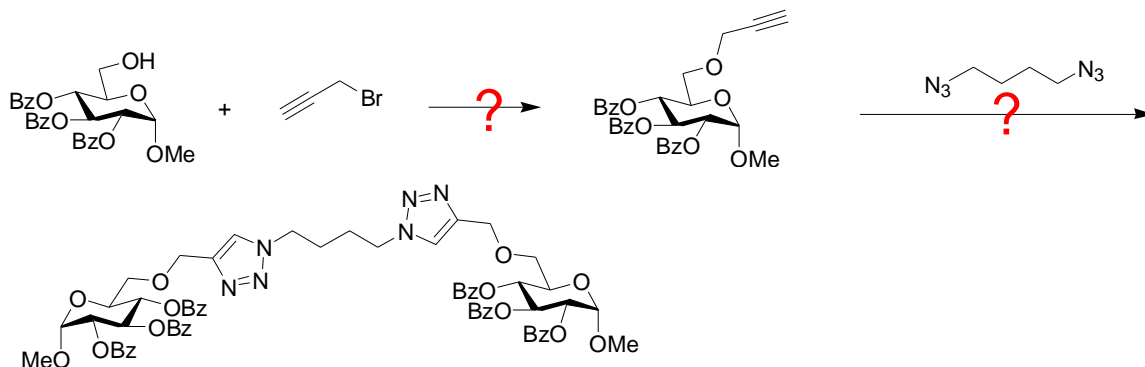
Entry	Azide	Alkyne	DIPEA (eq.)	Na asc. (eq.)	Catalyst (eq)	Solvent	Temperature (°C)	Time (d)	Results
1			-	0.8	0.4/ CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	rt	2.5	no reaction
2			-	4	2 / CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	rt	5	no reaction
3			-	4	2 / CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	35-40	5	no reaction
4	132	81	-	4	2 / CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O/ tBuOH	rt	10	no reaction
5			6	-	4 / CuI	MeCN	rt	30	30% ^a
6			6	-	4 / CuI	MeCN/CH ₂ Cl ₂	rt	18	50% ^a
7			54	-	11 / CuI	DMF	rt	20	60% ^a
8			54	-	11 / CuI	DMF	45	3	70% ^a
9			>60	-	>20 / CuI	DMF	rt	20	100% ^a
10			-	0.4	0.2 / CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	rt	1	no reaction
11			-	0.8	0.4 / CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	rt	9	no reaction
12	151	85	-	2	1 / CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	35-40	5	no reaction
13			-	3	1.5 / CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O/ tBuOH	rt	10	no reaction
14			6	-	4 / CuI	MeCN	rt	60	20% ^a
15			>20	-	>10 / CuI	MeCN	rt	8	30% ^a
16			>20	-	>10 / CuI	DMF	rt	10	40% ^a

^a The decreasing of the Azide, estimated by TLC, the structure of the product was not determined.

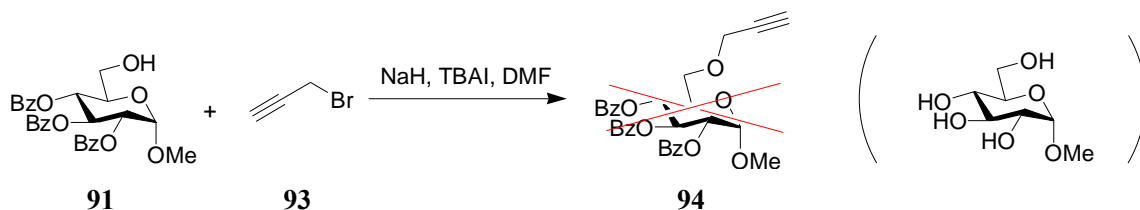
对于叠氮化合物 **132** 与二炔 **81** 的反应，我们推测反应困难的原因主要可能是叠氮基位于糖环 4-位，是二级叠氮化合物，反应活性较低；同时根据图 3.29 所表述的环加成反应机理，由于大基团糖环的位阻影响，加成反应较难发生；变换反应条件，并长时间反应，初始物消失，生成一个大极性的化合物，但反应物结构尚未经 ¹H NMR 确认。而对于叠氮糖苷 **151** 与二炔 **85** 的反应，跟 **151** 和 **81** 的反应相比，区别在于二炔的结构，苯环被吡啶环替代，酯键被酰胺键替代，在各种条件下反应基本不发生，换用不同的催化剂和溶剂体系，初始物仍然没有完全消失，可能的原因是由于吡啶环上带有含未共用电子对的氮原子，会与催化剂形成金属络合物，使二炔与叠氮化合物的反应变得异常困难，即使增加催化剂用量，反应也没有明显的改善，所生成的大极性化合物结构尚未经

¹H NMR 验证。

除了将叠氮糖给体与二端基炔反应获得三氮唑连接的双配体芳香碳糖苷之外，我们还希望用端基炔糖给体与线性二叠氮化合物的 Click 反应获得不同类型的双配体芳香塔碳糖苷。

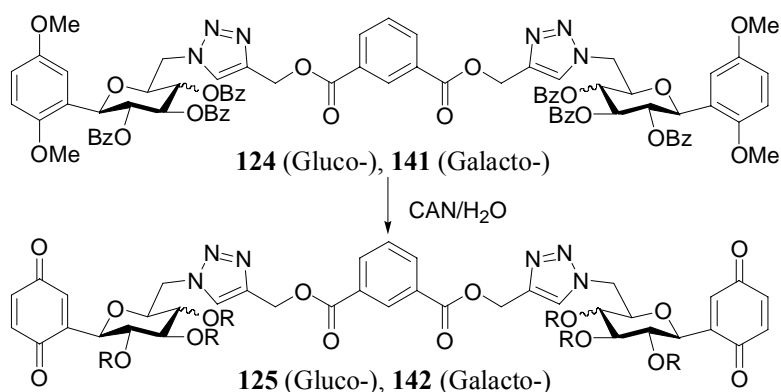


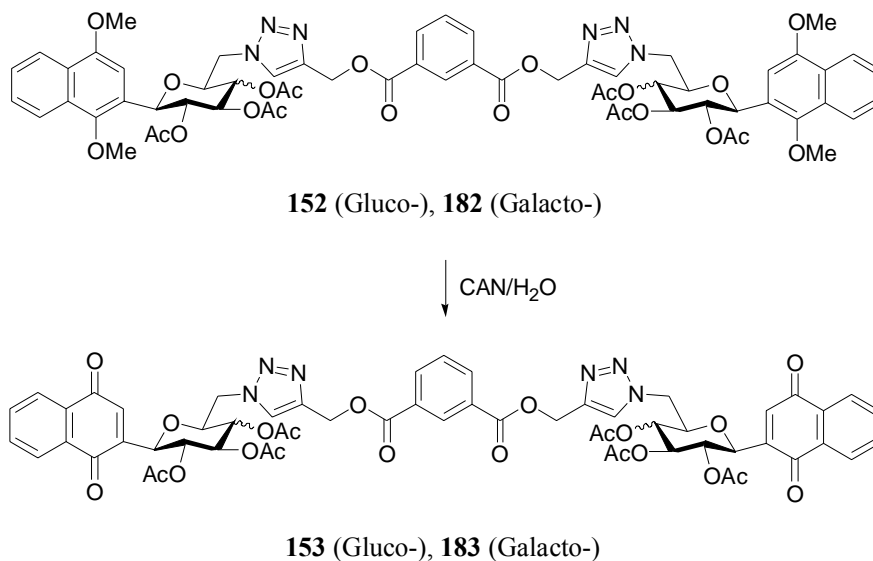
以 DMF 为溶剂，将糖醇 **91** 和溴代丙炔 **93** 在 NaH 和 TBAI 的作用下反应，我们没有得到预期的烷基化糖给体 **94**，而是主要得到了苯甲酰基被脱除的产物，这是因为在反应条件下 NaH 与糖醇作用活化羟基后生成 NaOH，反应液呈强碱性，造成碱不稳定的保护基苯甲酰基被脱除，在反应的不同阶段，分别生成不同程度的脱保护基产物，最终所以苯甲酰基均被脱除。



可见要获得端基炔糖给体应该用碱性条件下稳定的苄基选择性保护糖环羟基。我们的最终目标是合成双配体芳香碳糖苷，从全乙酰基芳香碳糖苷出发，需要经过脱保护、TBDMSCl 选择性保护 6-位羟基、BnBr 保护其他羟基、选择性脱 TBDMS 保护和溴代丙炔烷基化等多个步骤才能得到 6-位带有端基炔的芳香碳糖苷，将在今后的工作中继续进行。

将 1,2,3-三氮唑偶联的双配体芳香碳糖苷 **124**、**141**、**152** 和 **182** 分别经 CAN 温和氧化即可获得相应的双配体醌类碳糖苷目标化合物 **125**、**142**、**153** 和 **183**，以进行 PTP-1B 和 GP 抑制活性测试。

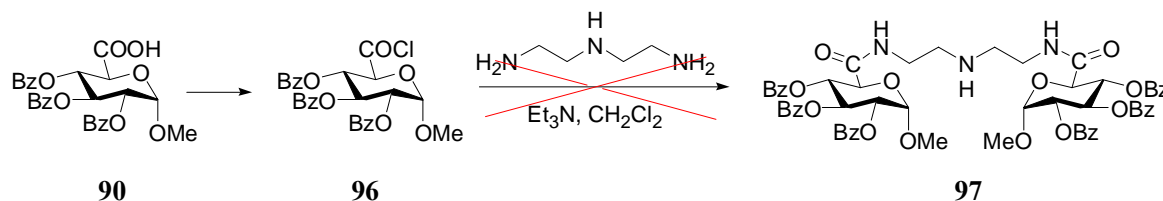




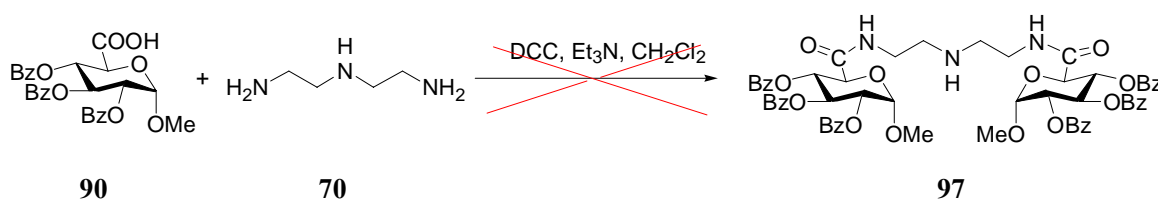
3.7.11 二酰胺桥联双配体芳香碳糖苷的合成

按照设计的合成二酰胺桥联双配体的方案，我们分别尝试了用糖酸跟二胺反应以及将糖胺与二酸缩合的方法。

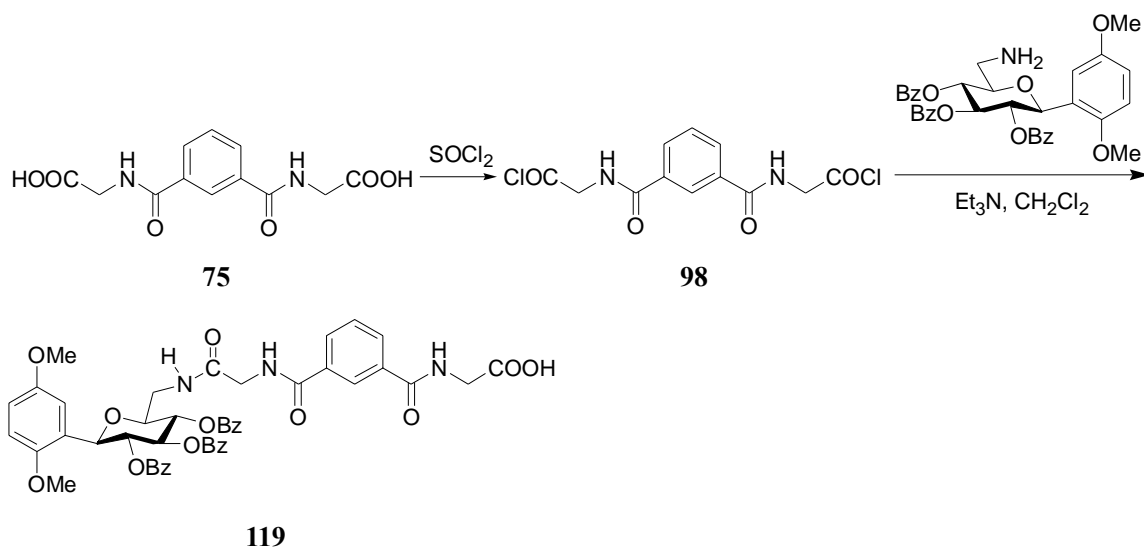
首先使用 SOCl_2 将糖酸 **90** 转化成酰氯，然后与二胺 **70** 在 Et_3N 的存在下反应 20h，所得化合物经 $^1\text{H NMR}$ 验证，仍为初始物 **90**。



将糖酸直接与二胺在 DCC 和 Et_3N 存在下缩合，反应 38h， $^1\text{H NMR}$ 显示所得化合物还是初始物 **90**，仍然没有得到我们希望的二酰胺化合物。



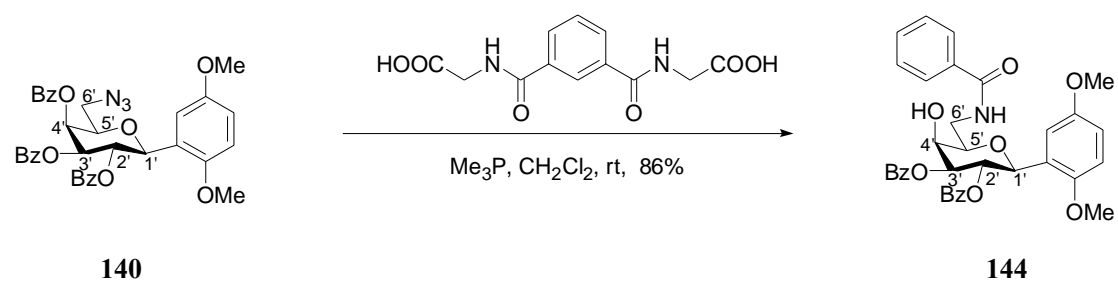
于是我们又尝试了将间苯二甲酰基二乙酸转化为反应活性更高的二乙酰氯然后与 6-氨基-芳香碳糖苷在 Et_3N 的存在下进行缩合，室温反应 20h 后，TLC 显示初始物消失，生成单一产物，但是所得化合物的 $^1\text{H NMR}$ 谱显示没有得到二酰胺化的目标产物，而是可能得到单酰胺化的羧酸 **119**。需要提出的是，初始物氨基糖苷中混有未能完全除去的三苯基氧化磷。



由于从叠氮糖还原获得氨基糖，总是伴随着糖环 4-位苯甲酰基向 6-位的转移，很难获得单一的还原产物氨基糖，所以我们只能放弃了从由氨基糖合成酰胺键连接的双配体芳香碳糖苷的方案。

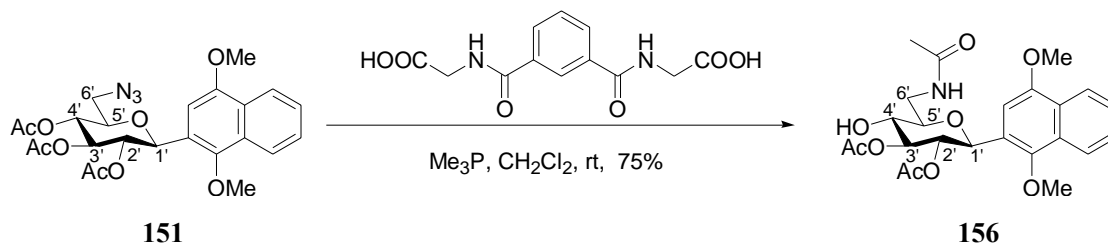
文献^[64, 133]报道了在 Me_3P 作用下一锅法将糖基异头碳上的叠氮基团与羧酸及其衍生物作用形成酰胺或者亚胺类化合物。受此启发，我们将叠氮糖给体直接与间苯二甲酰胺二乙酸反应，希望能够得到设计的目标结构。

参照文献^[64]的反应条件，以 CH_2Cl_2 为溶剂，分别将叠氮糖苷 **140** 和 **151** 在 Me_3P 作用下与二羧酸 **75** 反应，搅拌 2d 后，TLC 显示初始物消失，两个反应均生成单一的极性增大的化合物，但是二者的 $^1\text{H NMR}$ 谱均显示所得化合物不是所希望的双酰胺化的目标产物；采用 2D NMR 技术对化合物结构进行进一步确认，发现二者均发生了酰基从糖环 4-位向 6-位的转移，糖环 H-4' 的化学位移均向高场有较大幅度的移动，H-6' 则由于连有苯甲酰基化学位移向低场移动。化合物结构中没有找到间苯二甲酰胺二乙酰基部分的任何信号，表 3.17 和表 3.18 分别列出了叠氮糖苷 **140** 与产物 **144** 以及叠氮糖苷 **151** 与产物 **156** 的部分 1D NMR 和 2D NMR 数据。

表 3.17 叠氮糖苷 **140** 和产物 **144** 的部分 1D NMR 和 2D NMR 数据Table 3.17 The Part of 1D NMR and 2D NMR Data of Azide Galactoside **140** and the Product **144**

No./Groups	Chemical Shift (ppm)				¹ H- ¹ H COSY
	140		144		
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	144
1'	5.28, d	- ^a	5.12, d	- ^a	1', 2'
2'	6.03, t	- ^a	6.06, t	- ^a	2', 1' 2', 3'
3'	5.72, dd	- ^a	5.48, dd	- ^a	3', 2'
4'	5.97, d	- ^a	4.39, d	- ^a	/
5'	4.23, m	- ^a	4.00, m	- ^a	5', 6'b
6'a, b	3.61, dd	51.0	4.11, m	40.5	6'a, 6'b 6'b, 5'
	3.43, dd		3.57, m		
OH	/	/	- ^b	/	3.32ppm
NHCO	/	/	6.83, t exchangeable	168.3	NH, 6'a

^a Could not be determined only from 1D NMR;^b Not found in 1H NMR spectra under 300MHz;¹H NMR: CDCl₃, 300.13MHz; 2D NMR: 400MHz

表 3.18 叠氮糖苷 **151** 和产物 **156** 的部分 1D NMR 和 2D NMR 数据Table 3.18 The Part of 1D NMR and 2D NMR Data of Azide Galactoside **151** and the Product **156**

No./Groups	Chemical Shift (ppm)				¹ H- ¹ H COSY	¹ H- ¹³ C HSQC
	151		156			
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	156	156
1'	5.14, d	- ^a	5.12, d	74.0	1', 2'	+
2'	5.45, m	- ^a	5.46, t	71.0	2', 1' 2', 3'	+
3'	5.34, dd	- ^a	5.35, dd	75.6	3', 2' 3', 4'	+
4'	5.45, m	- ^a	3.60, m	68.9	4', 3'	+
5'	3.95, m	- ^a	3.60, m	79.8	5', 6'b	+
6'a, b	3.52, dd	50.7	4.03, m	40.2	6'a, 6'b	+
	3.21, dd		3.25, m		6'b, NH	
OH	/	/	4.50, brs	/	/	/
NHCO	/	/	5.99, m	168.3	NH, 6'a	/
			exchangeable		NH, 6'b	

^a Could not be determined only from 1D NMR;

¹H NMR: CDCl₃, 300.13MHz; 2D NMR: 400MHz

在上述两个反应中，加入二羧酸 **75** 后，始终不溶解，所以我们最初认为可能是由于 CH₂Cl₂ 对二羧酸的溶解度很小，叠氮糖苷在 Me₃P 作用下被还原后无法继续与二酸反应，所以优先生成了 4-位酰基转移的产物。于是我们用 THF 代替 CH₂Cl₂，将叠氮糖苷 **115** 与二羧酸 **75** 在 Me₃P 作用下反应，加入二酸后，很快溶解，搅拌 30min 后反应液又变浑浊，继续反应过夜混合液重新变澄清。TLC 检测初始物消失，¹H NMR 及 2D NMR 显示所得主要化合物仍然是 4-位苯甲酰基转移的产物，其中含有约 5% 的杂质可能是希望的双酰胺化芳香碳糖苷，但由于产物量较少，尚无法确认其结构（表 3.19）。将所得化合物在 Ac₂O/Py 作用下乙酰化，所得化合物 **116A** 4.53ppm 处 OH 信号消失，δ 2.04 处出现明显的乙酰基单峰，进一步证实了化合物 **115** 与 **75** 反应产物 **116** 的结构。

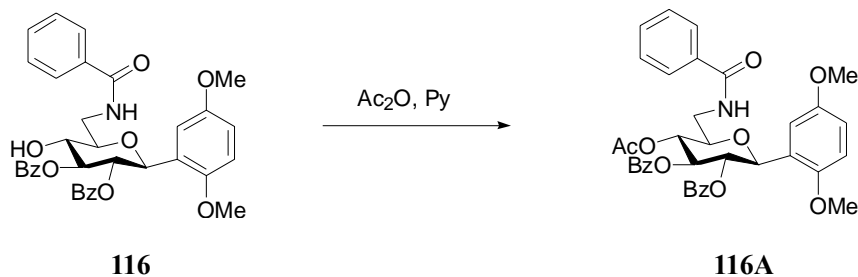
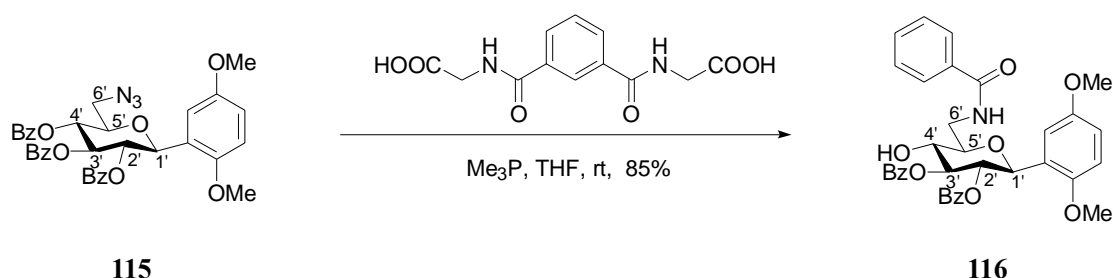


表 3.19 叠氮糖苷 115 和产物 116 的部分 1D NMR 和 2D NMR 数据

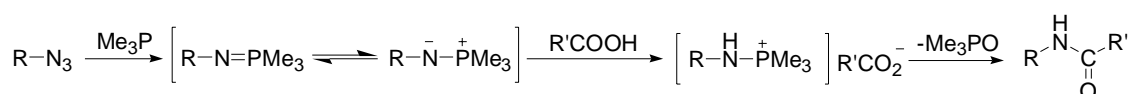
Table 3.19 The Part of 1D NMR and 2D NMR Data of Azide Galactoside **115** and the Product **116**

No./Group	Chemical Shift (ppm)		¹ H- ¹ H COSY	¹ H- ¹³ C HSQC	
	115	116			
	¹ H	¹³ C	¹ H	116	116
1'	5.37, d	- ^a	5.19, d	1', 2'	+
2'	5.68, t	- ^a	5.59, t	2', 1' 2', 3'	+
3'	5.73, t	- ^a	5.72, t	3', 2' 3', 4'	+
4'	6.07, t	- ^a	3.80, m	4', 3'	+
5'	4.17, m	- ^a	3.80, m	/	+
6'a, b	3.61, dd	51.1	4.28, m	6'a, NH	+
	3.43, dd		3.57, dd	6'b, NH	
CONH	/	/	6.78, m,	NH, 6'a	/
			exchangeable	NH, 6'b	
OH	/	/	4.59, brs	/	/

^a Could not be determined only from 1D NMR;

¹H NMR: CDCl₃, 300.13MHz; 2D NMR: 400MHz, 100MHz.

文献^[133]论述了叠氮化合物与羧酸反应形成酰胺类化合物的反应历程：叠氮化合物首先与三甲基磷作用形成 N-磷亚胺中间体，然后与羧酸作用，经 N-质子化中间体再离去三甲基氧磷，得到目标酰胺化合物。



从上述反应结果看，溶解度对反应是有影响的，但显然酰基保护的叠氮糖被还原后酰基的转移反应要比磷亚胺与羧酸的反应要快的多，所以无法经由酰基保护的叠氮糖合

成双配体芳香碳糖苷。于是我们将叠氮糖给体的保护基换成苄基，仍然以 THF 为溶剂，相同条件下反应除得到了设计的双酰胺化芳香碳糖苷 **165** 之外，还得到另一个极性更大的化合物，可能是化合物 **166** (表 3.20)。

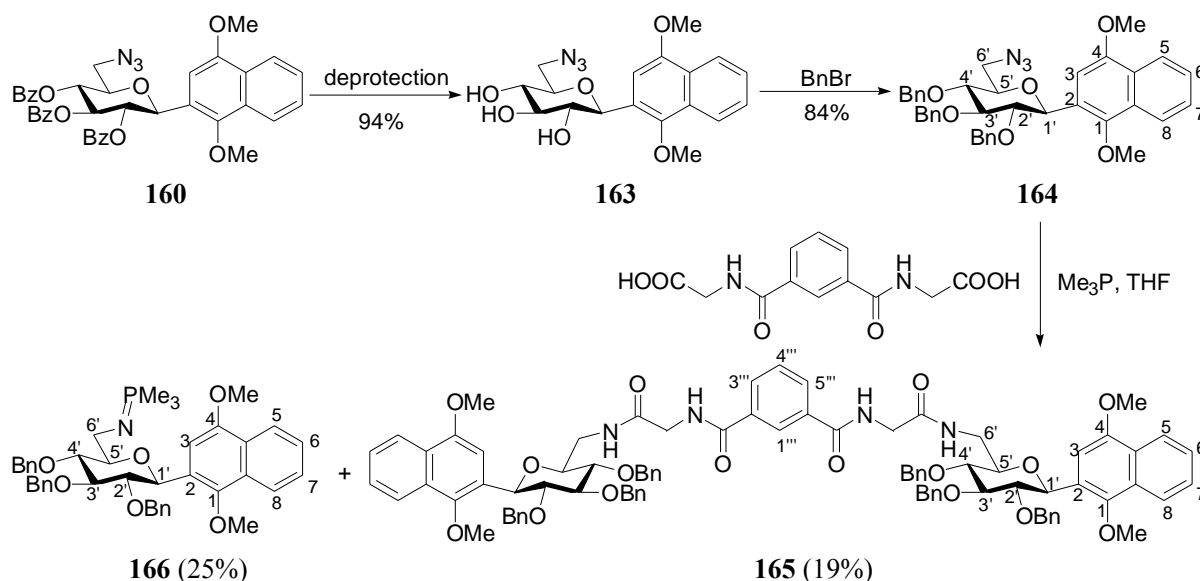


表 3.20 初始物 **164** 和产物 **165**、**166** 的部分 ¹H NMR 数据

Table 3.20 The Part of ¹H NMR Data of Starting Material **164** and the Products **165**, **166**

No./Groups	Chemical Shift (ppm)		
	164	165	166
1'	3.77, m, overlapping	4.04-3.71, m, 8H, overlapping	4.01-3.74, m, overlapping
2'	3.99, m, overlapping	4.04-3.71, m, 8H, overlapping	4.01-3.74, m, overlapping
3'	3.99, m, overlapping	4.04-3.71, m, 8H, overlapping	4.01-3.74, m, overlapping
4'	3.99, m, overlapping	4.04-3.71, m, 8H, overlapping	4.01-3.74, m, overlapping
5'	3.77, m, overlapping	3.78-3.66, m, 6H	3.52, m
6'a, b	3.77, m, overlapping	3.78-3.66, m, 6H	3.13, d
	3.30, dd		2.79, d
3	6.78, s	6.63, s, 2H	- ^b
5, 8	8.26, d, 1H	8.25, d, 2H	8.23, d, 1H
	8.11, d, 1H	8.09, d, 2H	8.09, d, 1H
6, 7	7.56, m, 2H	7.56, m, 4H	7.54, m, 2H
1'''	/	8.14, s, 1H	/
3''' to 5'''	/	- ^a	/
NHCO	/	5.85, brs, exchangeable	/
Me	/	/	0.08, s, 9H

^a Overlapping with benzyl groups.

尽管变换糖环保护基，我们得到了目标化合物 **165**，但是与文献^[64]中叠氮基位于异

头碳原子的反应相比，反应时间长，收率非常低，仅为 19%。可能的原因如下：

Wong^[134]与其合作者对经由催化条件下的重氮转移反应和区域性叠氮化合物的还原实现胺和叠氮化合物的相互转化做了更为详尽的阐述。通常来说，三烷基磷是通过亲核进攻叠氮化合物的末端氮原子而实现对叠氮化合物的还原；而研究文献表明，叠氮化合物的选择性还原不仅受位阻效应的影响，同时还受到电子效应的影响：缺电子的叠氮化合物比富电子的叠氮化合物更快更有效的被还原，也就是说亲电性越强的叠氮化合物就越容易被三烷基磷还原；在这种条件下位阻效应往往起次要作用。叠氮基邻近碳原子或氢原子的电子云密度大小决定其屏蔽效应的强弱，从而可与通过核磁谱中叠氮基所连的 H 或 C 的化学位移来定性判断叠氮基还原的区域选择性，也就是说邻近 H 越靠近低场，其化学位移越大，叠氮基就越容易被还原。若化合物结构中存在 2 个及以上叠氮基，其邻近氢化学位移差越大，还原的选择性越强。

在我们的实验中，叠氮基在糖环 6-位，H-6'的化学位移约为 3.7-3.3ppm 范围；而文献^[64]所采用的化合物叠氮基在异头碳原子上，H-1'的化学位移在 5.0-4.6ppm 范围，由此可见，糖环 6-位 N₃ 基的反应性明显弱于 1-位 N₃ 基。

三烷基磷与叠氮化合物经 Staudinger 反应的作用机理如图 3.30 所示。三烷基磷进攻叠氮化物的末端 N 原子先形成中间体 **a**，这一步骤完全取决于烷基磷取代基的给电子性和叠氮化合物的缺电子性，烷基磷或叠氮化合物的位阻对反应的选择性没有影响；然后中间体 **a** 进一步生成磷亚胺中间体 **b**，这一步相对而言更复杂，反应的难易程度与位阻效应和电子效应都相关。在有水存在的情况下，磷亚胺水解生成胺和三烷基磷的氧化物。

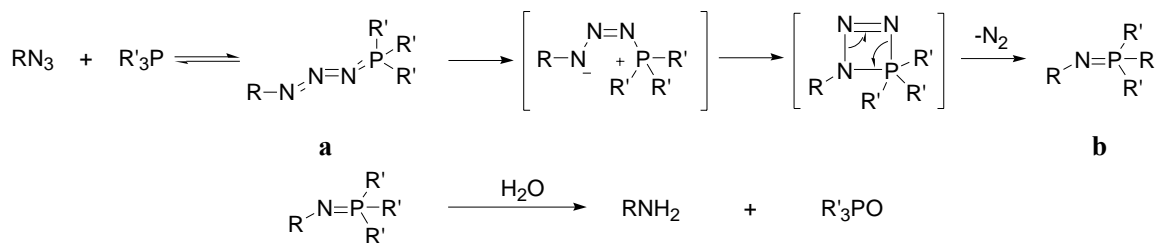


图 3.30 Staudinger 还原叠氮化合物成胺的反应机理

Fig. 3.30 Mechanism of Staudinger Reduction of Azides to Amines

在形成磷亚胺后继续和二酸反应得难易程度则主要取决于羧酸的结构^[133]，电子效应仍然是决定化合物反应难易程度的主要因素，连有强吸电子基的羧酸反应活性高。

分别以 CH₂Cl₂ 和 THF 为溶剂，我们还将叠氮糖与邻苯二甲酸酐在 Me₃P 存在下反应，合成了多个糖亚胺和糖氨基酸的衍生物，将在 3.8.2 详细讨论。

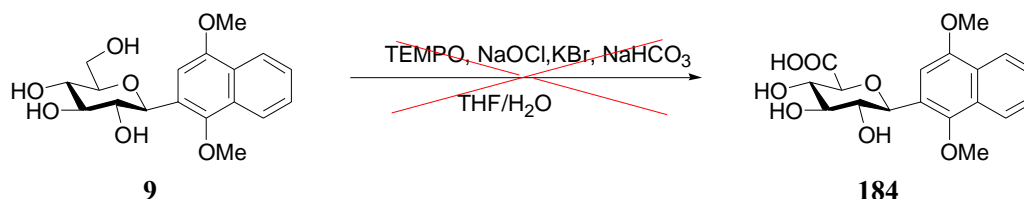
同样地，将化合物 **165** 在 CAN 条件下氧化也可以得到相应的萘醌，从而可以进一步进行生物活性测试。

3.8 糖酸及糖氨基酸衍生物的合成

3.8.1 糖酸酐类衍生物的合成

根据我们设计具有双功能基的 PTP1B 抑制剂的思路，我们还试图合成 6-位带有羧

基的醌类碳糖苷衍生物。首先在 Tempo 氧化条件^[135]下尝试将脱保护基芳香碳糖苷 6-位选择性氧化获得糖酸衍生物 184。



但是反应 20h 后 TLC 显示初始物消失，所得产物经 ¹H NMR 检测，4.0ppm 以上的低场无信号，高场区信号多且杂，无法判断所得产物的结构。

采用TEMPO-NaOCl-KBr共氧化剂体系选择性氧化糖环C-6的伯羟基形成羧酸，是氮氧自由基催化的氧化反应，氧化剂本身起到电子转移介体的作用，其反应历程如图3.31所示的梭式循环过程^[136, 137]：

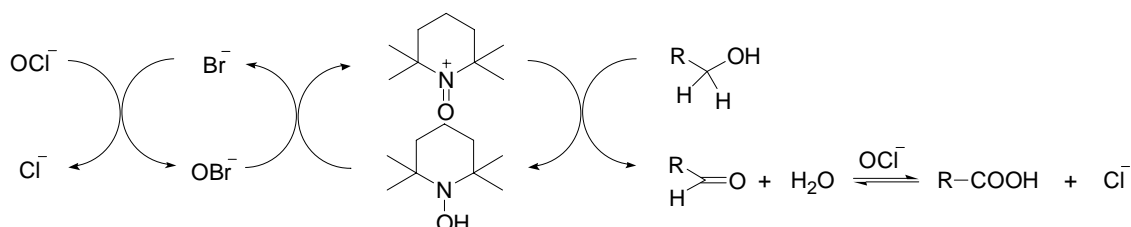


图 3.31 TEMPO-NaOCl-KBr 体系氧化糖醇的反应机理

Fig. 3.31 Mechanism for the TEMPO/NaOCl/KBr Catalyzed Oxidation of Glycosyl alcohols

反应过程中对 pH 的控制非常重要，因为反应液的 pH 对 HOCl/OCl-和 HOBr/OBr-的平衡有很大影响，继而影响水合醛转化为羧酸。

然而仅由于糖环异头碳上取代不同，相同条件下脱保护芳香碳糖苷的氧化反应就没有得到相应的氧化产物，而是发生了芳香碳糖苷的分解，这说明芳香碳糖苷可能无法经自由基历程而氧化。

于是我们采用了另一种氧化剂琼斯试剂（Jones Reagent），一种由三氧化铬、硫酸与水配成的水溶液，能氧化仲醇成相应的酮，而不影响分子中存在的双键或叁键；也可氧化烯丙醇（伯醇）成醛。按照文献^[138]方法，将甲基糖苷 89 溶于丙酮，冰浴下滴加 Jones Reagent，混合液室温搅拌 20h，成功得到相应的糖酸 90。

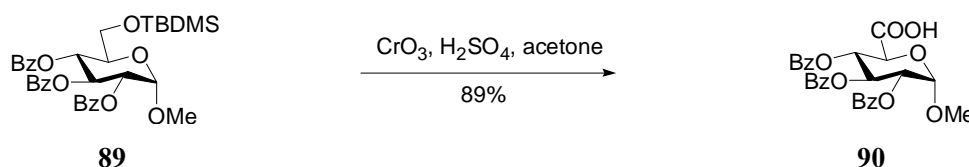


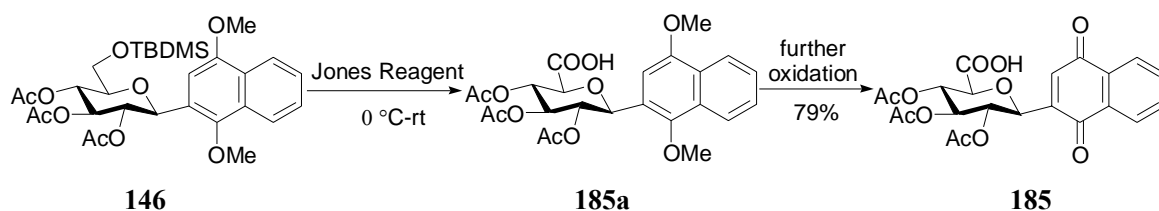
表 3.21 氧化产物 90 的部分 ¹H NMR 数据

Table 3.21 The Part of 1H NMR Data of the Oxidation Product 90

No./Group	1	2	3	4	5	6a,b	<i>t</i> Bu	Me	COOH
Chemical 89	5.31, m	5.31, m	5.60, t	6.21, t	4.18, m	3.89, d	0.94, s	0.09, s	/
Shift (ppm) 90	5.37, m	5.37, m	5.79, t	6.23, t	4.68, d	/	/	/	9.25, brs

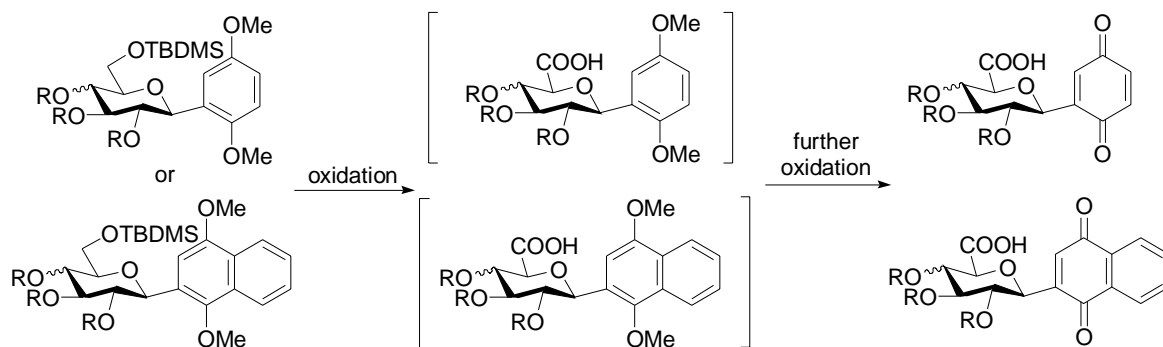
在上述一锅法的反应中，反应初始物 **89** 首先在反应的酸性条件下脱除 TBDMS 保护基，然后生成的糖醇在铬酸氧化下生成相应的酸。

采用类似的方法，我们对乙酰基保护的 6-*O*-TBDMS-芳香碳糖苷 **146** 进行氧化，反应 5h，¹H NMR 谱显示所得化合物为混合物，而有趣的是，除糖环 6-位选择性氧化外，配基对甲氧基萘环可能也被氧化，表现在核磁谱上的信息就是 4.0ppm 左右的甲氧基信号明显减弱，因而我们推测此时的混合物是 6-羧基-1,4-二甲氧基萘碳糖苷 **185a** 和 6-羧基-1,4-萘醌碳糖苷的混合物；将该混合物在相同条件下重复氧化反应，反应 18h 后产物经 ¹H NMR 测试， δ 4.0 处的甲氧基信号消失，3.7-3.8ppm 范围糖环 H-6 信号也消失，进一步经 ¹³C NMR 检测，180ppm 左右出现萘醌羰基的特征信号，确定氧化产物 **185** 结构的同时证实了我们对反应中间产物的推测。



由于化合物 **185** 在细胞水平对糖原磷酸化酶 GPb 具有良好的抑制活性， IC_{50} 值为 $4.53\mu\text{M}$ ，所以我们继续合成了 6-羧基-葡萄糖苯醌碳糖苷以及 6-羧基-半乳糖苯醌/萘醌碳糖苷等类似结构，希望通过生物活性的构效关系评价，对化合物进一步结构修饰，从而获得活性更强的抑制剂。

同样反应条件下，分别氧化芳香碳糖苷 **168**、**172**、**110** 和 **137**，反应过程中 TLC 检测也都发现中间产物 6-羧基对甲氧基苯/萘碳糖苷的生成，氧化的最终产物均为 6-羧基-1,4-苯醌/萘醌碳糖苷；但不同的是，6-羧基-对甲氧基苯碳糖苷的继续氧化比 6-羧基-对甲氧基萘碳糖苷困难，无论延长反应时间或者补加 Jones 试剂，都无法使其完全氧化获得相应的苯醌碳糖苷，反应获得的总是混合物。由于含羧基的化合物极性很大，而两个化合物的极性差别又很小，因而无法使用柱层析的办法将其分开；我们采用制备板层析分离获得目标化合物 **188** 和 **189**，但收率都比较低。



Gluco-: **110**, R = acetyl, dimethoxybenzene

Galacto-: **137**, R = acetyl, dimethoxybenzene

168, R = acetyl, dimethoxynaphthalene

172, R = benzoyl, dimethoxynaphthalene

188 (22%), benzoquinone

189 (19%), benzoquinone

186 (72%), naphthaquinone

187 (42%), naphthaquinone

另外值得一提的是，由于氧化反应是在较强的酸性条件下进行，所以反应时间不能过长，否则糖环其他羟基的保护基也会被脱除，造成收率降低。

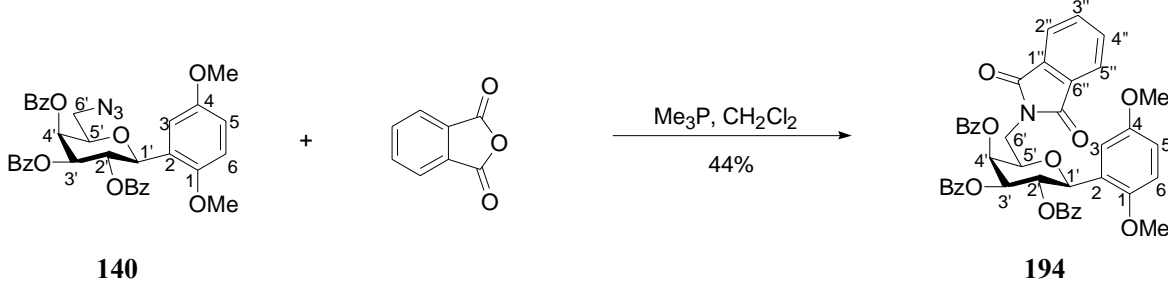
3.8.1 6-邻羧基苯甲酰胺基糖酐类衍生物的合成

如 3.7.11 所述叠氮糖在 Me_3P 作用下与酸或酸酐反应能够生成糖基酰胺或糖基亚胺类化合物，所以我们将叠氮糖与邻苯二甲酸酐反应得到了一系列 6-邻羧基苯甲酰胺基糖的芳香碳糖苷衍生物，将这些芳香碳糖苷经 CAN 氧化成相应的酐类碳糖苷衍生物，同样符合我们设计双活性功能基目标化合物的设计思路。与 3.8.1 节所述的 6-羧基酐类碳糖苷相比，此类化合物的羧基与糖环 C-6 之间多了苯甲酰胺基的间隔 (spacer)，延伸了功能基羧基和酐环的距离，借此考察化合物的 PTP1B 抑制活性，验证双位点结合增强化合物抑制活性的理论^[60]。

首先，我们以 CH_2Cl_2 为溶剂，将苯甲酰基保护的 6-叠氮-半乳糖芳香碳糖苷 **140** 和邻苯二甲酸酐在 Me_3P 作用下反应 **3d**^[64]，TLC 显示得到极性增大的两个产物，其中极性稍小的产物为主要产物。柱层析分离得到该主要产物的纯化合物， ^1H NMR 结果显示糖环 6-位的两个 H 出现在 δ 4.03 处，表现为偶合常数为 7.0Hz 的两重峰，而不是在 4.2ppm 和 3.6ppm 左右出现两组多重峰； ^{13}C NMR 显示除了 3 个苯甲酰基保护基之外， δ 168 处有两个重叠的羰基信号，135-120ppm 范围内只有 3 个苯环区信号；化合物的 IR 谱也表明该化合物结构中不含有羧基，可见所得化合物并非 6-邻羧基苯甲酰胺基-半乳糖芳香碳糖苷，通过 2D NMR 技术我们进一步确定所得化合物为 6-邻苯二甲酰亚胺基-半乳糖芳香碳糖苷 **194** (表 3.22)。

表 3.22 化合物 194 的部分 1D NMR 和 2D NMR 数据

Table 3.22 The Part of 1D NMR and 2D NMR Data of Compound 194



No./Group	Chemical Shift (ppm)				¹ H- ¹ H COSY	¹ H- ¹³ C HSQC	Dept
	140		194				
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C			
1'	5.28, d	- ^a	5.20, d	74.4	1', 2'	+	+
2'	6.03, t	- ^a	5.96, t	71.1	2', 1' 2', 3'	+	+
3'	5.72, dd	- ^a	5.69, dd	73.6	3', 2' 3', 4'	+	+
4'	5.97, d	- ^a	5.88, d	68.8	4', 3' 4', 5'	+	+
5'	4.23, m	- ^a	4.59, m	74.1	5', 4' 5', 6'	+	+
6'a, b	3.61, dd	51.0	4.03, d, <i>J</i> =	38.1	6', 5'	+	-
	3.43, dd		7.0Hz, 2H				
1'', 6''	/	/	/	132.1	/	/	disappeared
2'', 5''	/	/	- ^b	134.1	- ^c	+	+
3'', 4''	/	/	- ^b	123.6	- ^c	+	+
C=O(imide)	/	/	/	168.0	/	/	disappeared

^a Could not determined only from 1D NMR; ^b Overlaped with benzoyl groups; ^c Not determined.

同样以 CH₂Cl₂ 为溶剂, 苯甲酰基保护的 6-叠氮-葡萄糖芳香碳糖苷 **115** 和邻苯二甲酸酐的反应也生成极性一大一小两个化合物, 经柱层析分离分别得到两个纯化合物, 经 ¹H NMR 确认, 极性稍小的化合物仍为亚胺化合物 **191**, 极性较大的化合物才是我们设计合成的羧酸化合物 **192**。表 3.23 列出了化合物 **191** 和 **192** 的部分 1D NMR 数据, 其中化合物 **192** 的 ¹³C NMR 谱中苯环区(140-120ppm)范围除保护基苯甲酰基信号外, δ 137.0, 136.2, 132.2, 131.6, 128.0, 125.8 处有 6 个信号, 但仅凭借 1D NMR 尚无法对其进行归属。

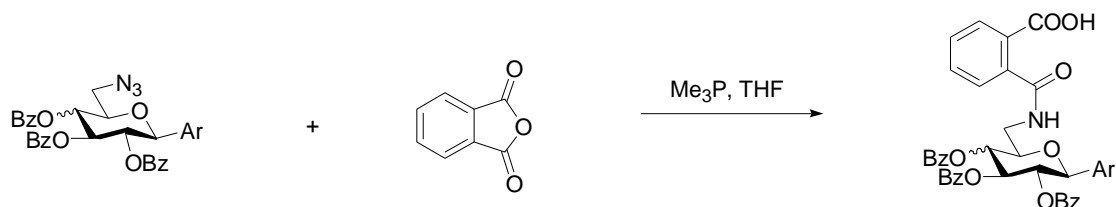
表 3.23 产物 191 和 192 的部分 1D NMR 数据

Table 3.23 The Part of 1D NMR Data of the Products 191 and 192

No./Groups	Chemical Shift (ppm)					
	115		191		192	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1'	5.37, d	- ^a	5.16, d	- ^a	5.26, d	- ^a
2'	5.68, t	- ^a	5.61, t	- ^a	5.58, t	- ^a
3'	5.73, t	- ^a	5.63, t	- ^a	5.78, t	- ^a
4'	6.07, t	- ^a	6.01, t	- ^a	6.04, t	- ^a
5'	4.17, m	- ^a	4.39, m	- ^a	4.20, m	- ^a
6'a, b	3.61, dd; 3.43, dd	51.1	4.20, dd; 3.91, dd	40.0	3.74, m; 3.36, m	41.0
1'', 6''	/	/	/	132.1	/	- ^a
2'', 5''	/	/	- ^b	134.0	- ^b	- ^a
3'', 4''	/	/	- ^b	123.4	- ^b	- ^a
C=O(imide)	/	/	/	168.0	/	/
NHCO	/	/	/	/	6.64, m	165.0

^a Could not determined only from 1D NMR; ^b Overlaped with benzoyl groups; ^c Not determined.

有意思的是, 当换用 THF 作溶剂时, 同样条件下叠氮化合物和酸酐的反应, 就只得到单一的羧酸化合物, 没有亚胺化合物的生成。



Gluco-: **160**, Ar = dimethoxynaphthalene

196 (90%)

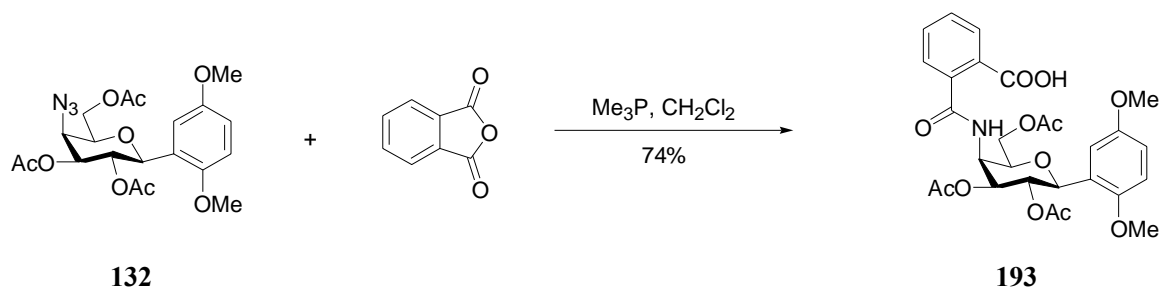
Galacto: **140**, Ar = dimethoxybenzene

195 (70%)

175, Ar = dimethoxynaphthalene

197 (75%)

此外, 我们以 CH₂Cl₂ 为溶剂, 在 Me₃P 作用下进行了 4-叠氮-半乳糖芳香碳糖苷 **132** 与邻苯二甲酸酐的反应, 生成的产物是单一的 4-邻羧基苯甲酰胺基-半乳糖芳香碳糖苷 **193**, 而没有得到亚胺化合物。

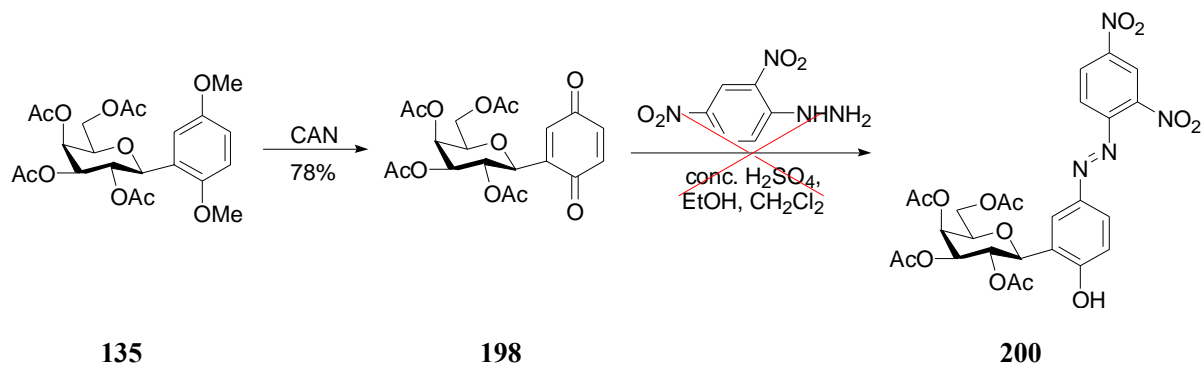


将所有邻羧基苯甲酰胺芳香碳糖苷在 CAN 作用下氧化, 即可获得相应的醌类目标化合物, 从而可以进一步进行 PTP-1B 和 GP 抑制活性的研究。

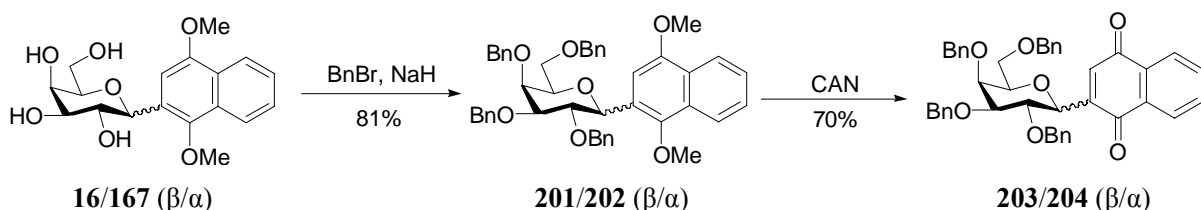
3.9 偶氮类碳糖苷衍生物的合成

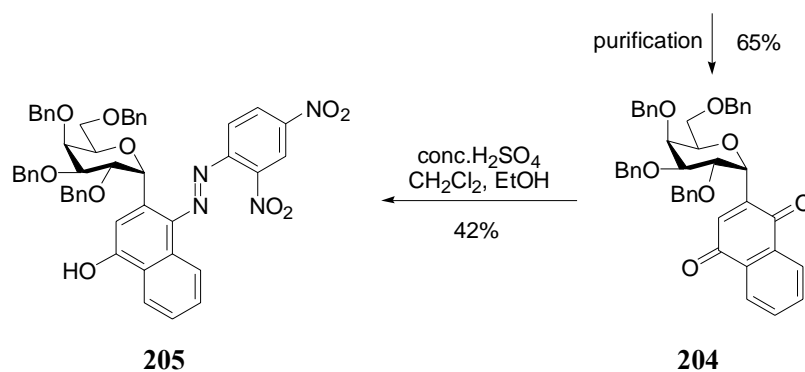
由于偶氮功能基在特定波长的光作用下会产生顺反异构化转变而实现化合物的光致变色, 将偶氮基团引入糖类化合物, 则可得既有偶氮基团的光学活性又保留糖残基特性的功能性化合物。此外糖残基也可进行功能化修饰, 由此得到一些具有特殊性能的光活性化合物, 将可能用于生物检测领域。

参考文献^[75, 76]方法, 首先我们将乙酰基保护的半乳糖 1,4-二甲氧基苯碳糖苷 **135** 经 CAN 温和氧化得到相应的苯醌碳糖苷 **198**, 然后与 2,4-二硝基苯肼在浓 H_2SO_4 作用下反应, 但没有得到预期的糖基偶氮苯化合物 **200**。¹H NMR 显示所得化合物为结构复杂的混合物, 这是由于乙酰基会在反应条件下被破坏。



于是我们换用了对酸、碱条件均稳定的苄基作为糖环羟基的保护基, 并用萘环替代苯环, 希望利用萘环类化合物具有荧光的特点合成有荧光性能的糖基偶氮化合物。从脱保护基半乳糖 1,4-二甲氧基萘碳糖苷 (α/β 异构体的混合物 **16** 和 **167**) 开始, 经苄基化、CAN 氧化得到相应的苄基保护半乳糖萘醌碳糖苷 (**203/204**), 并经柱层析分离得到了 α -构型萘醌碳糖苷的纯化合物 **204**。将化合物 **204** 溶于 CH_2Cl_2 和 EtOH 的混合溶液, 在浓硫酸存在下与 2,4-二硝基苯肼反应 8h, 成功得到了糖基偶氮化合物 **205**。





该部分工作与法国 Cachan 高师 PPSM 实验室 Elena Ishow 博士合作, 将进一步对其光化学性能和光致变色行为进行研究。

第 4 章 实验部分

4.1 实验仪器与试剂

所用试剂均为分析纯和化学纯，除需特殊处理，采用通常方法进行干燥和纯化；薄层色谱（TLC）在预制的 HSGF₂₅₄ 硅胶板（烟台市化学工业研究所）或 60F-254 铝基硅胶板（E. Merck）上进行，经 10% 浓硫酸乙醇或硝酸铈铵 20% 浓硫酸水溶液加热至 300℃ 显色；柱层析硅胶为 H 型（200-300 mesh，烟台市化学工业研究所）或 H-60（230-400 mesh，E. Merck）；熔点由 Büchi 毛细管熔点仪或 WRS-1B 数字熔点仪（上海精密科学仪器有限公司）测定，温度未经校正；比旋光由 Perkin-Elmer 241MC 型或 Perkin-Elmer 341 型自动比旋仪测定；¹H NMR 和 ¹³C NMR 共振谱采用 Bruker DRX500 或 300 或 Bruker AGH 250 测定，内标为 TMS 或溶剂残余峰；质谱由 MA1212 质谱仪测定，裂解方式有 EI 和 ESI（70 eV），红外光谱由 Perkin-Elmer 2000 FTIR 型光谱仪测定。

4.1.1 特殊溶剂的处理

- 无水无醇 CH₂Cl₂: 500mL CH₂Cl₂ 以去离子水洗涤（3×250mL），无水 CaCl₂ 干燥 24 小时以上，过滤后加入 CaH₂ 蒸馏；
- 无水 CH₂Cl₂: CH₂Cl₂ 经 P₂O₅ 处理回流 2 小时后蒸馏；
- 无水无醇 CHCl₃: 处理方法同无水无醇 CH₂Cl₂；
- 无水甲醇: 15mL 甲醇中加 1.3g 金属镁和 0.1g 碘，回流 4 小时，冷却，补加 235mL 甲醇蒸馏；
- 无水乙醇: 处理方法同无水甲醇；
- 无水丙酮: 丙酮中加入少量高锰酸钾回流直至紫色不消退，蒸馏出丙酮并用无水 K₂CO₃ 或 CaSO₄ 干燥 48，过滤后再次蒸馏；
- 无水 THF: THF 中加入金属钠薄片和苯酚回流至蓝紫色后蒸馏。

4.1.2 浓硫酸显色剂的配制

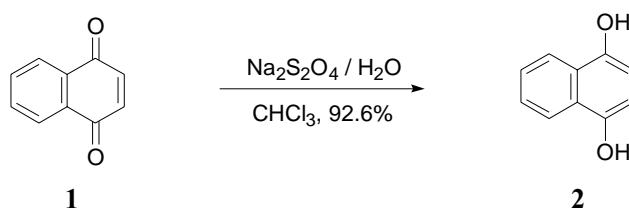
- 10% 浓硫酸乙醇溶液: 10mL 浓硫酸缓慢滴加至 90mL 乙醇中，震荡均匀；
- 硝酸铈铵 20% 浓硫酸水溶液: 20mL 浓硫酸缓慢滴加至 80mL 去离子水中，加入少量硝酸铈铵，震荡均匀。

4.1.3 Ninhydrin 显色剂的配制

- Ninhydrin 乙醇溶液: 0.2g ninhydrin 溶于 100mL 乙醇中，振荡均匀；
- Ninhydrin 丁醇溶液: 200mg ninhydrin 溶于 95mL 丁醇中，加入 5mL 10% AcOH 溶液，震荡均匀；

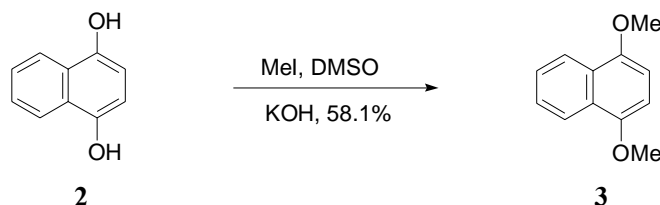
4.2 萘醌碳糖苷及中间体的合成

4.2.1 1,4-二羟基萘 (2) 的合成



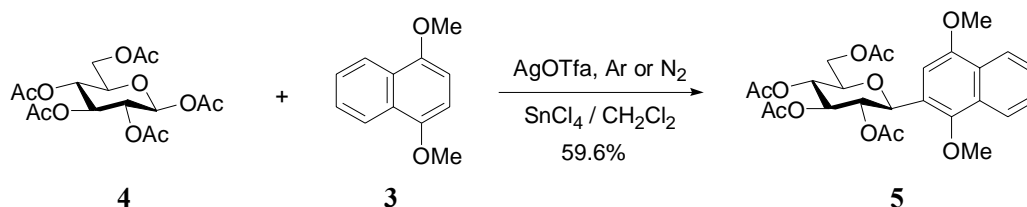
将化合物 **1** (2.12g, 0.13mmol) 溶于 CHCl_3 (12 mL), 迅速加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (7.01g, 0.40mol, 溶于 30mL 去离子水中) 溶液, 反应液中立即有蓝灰色沉淀生成, 避光剧烈搅拌 1h, TLC 显示初始物消失, 减压除去 CHCl_3 后, 无水乙醚 (2×50mL) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液 (50mL) 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥 2h, 过滤, 浓缩, 得灰色固体粉末 **2** (1.99g, 92.6%), 直接用于下一步反应。 $R_f = 0.17$ (Pet : $\text{Et}_2\text{O} = 2 : 1$)。

4.2.2 1,4-二甲氧基萘 (3) 的合成



将化合物 **2** (1.00g, 0.62mol) 溶于 DMSO (12.1 mL) 中, 搅拌下分三次加入 KOH (2.71g, 0.48mol), 继续搅拌 10min, 反应液呈深棕色, 迅速加入 MeI (7.0mL), 搅拌反应 4-5h, TLC 检测初始物基本消失, 加入去离子水 (10mL) 溶解过量的 KOH , 搅拌 10 min 后, CH_2Cl_2 (3×30mL) 萃取, 有机相依次以饱和硫代硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 水溶液、饱和 NaCl 溶液洗涤后, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : $\text{EtOAc} = 15 : 1$), 得白色或浅黄色片状晶体 **3** (683.9mg, 58.1%); $R_f = 0.85$ (Pet : $\text{EtOAc} = 5 : 1$); mp 79-80°C; $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (m, 2H, H-5, H-8), 7.50 (m, 2H, H-6, H-7), 6.70 (s, 2H, H-2, H-3), 3.96 (s, 6H, 2× OCH_3)

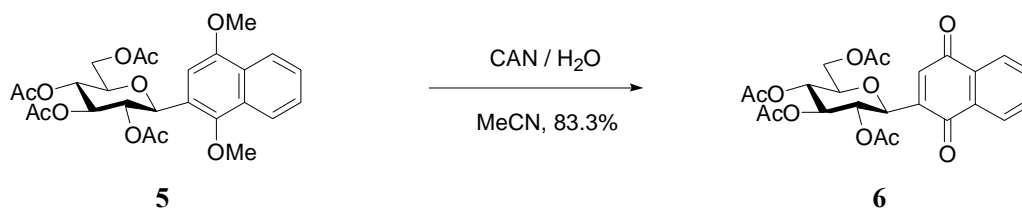
4.2.3 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基萘 (5) 的合成



将化合物 **4** (342.1mg, 0.88mmol) 和化合物 **3** (330.0mg, 1.75mmol) 溶于无水无醇 CH_2Cl_2 (10mL), 搅拌, 避光, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTf (290.4mg, 1.32mmol), 干燥氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl_4 (35μL, 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 内加完) 溶液, 35-40°C 搅拌反应 4~5 小时, TLC 显示初始物基本消失, 反应液由无色或浅黄色变为浅绿色混浊液, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (14mL), 搅拌 20min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH_2Cl_2 (3×30mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 合并的有机

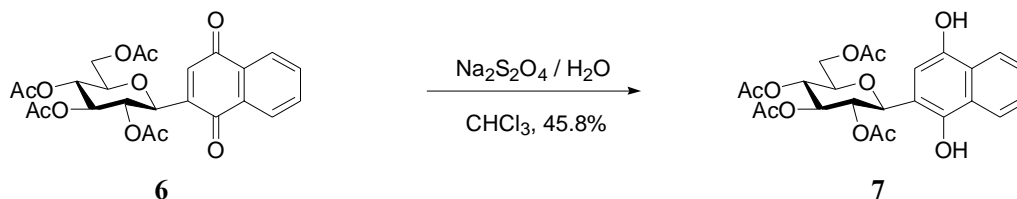
相用无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 → 3 : 2), 得浅红褐色固体 **5** (274.1mg, 59.6%); $R_f = 0.45$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); mp 70-73°C (Et₂O/Pet); $[\alpha]_D^{23.3} = -17.3$ ($c = 0.54$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1755 (C=O, OAc); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.23, 8.05 (2d, 2H, $J = 8.3, 8.2\text{Hz}$, H-5, H-8, ArH), 7.53 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.76 (s, 1H, H-3, ArH), 5.56 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 9.8\text{Hz}$, H-3'), 5.44 (t, 1H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 9.3\text{Hz}$, H-4'), 5.30 (t, 1H, $J_{1',2'} = J_{2',3'} = 9.7\text{Hz}$, H-2'), 5.13 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.2\text{Hz}$, H-1'), 4.27 (dd, 1H, $J_{5',6'a} = 5.2$, $J_{6'a,6'b} = 12.4\text{Hz}$, H-6'a), 4.15 (dd, 1H, $J_{5',6'b} = 2.0$, $J_{6'a,6'b} = 10.5\text{Hz}$, H-6'b), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (m, 1H, H-5'), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.08, 2.05, 2.05, 2.03 (4s, 12H, 4×COCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 171.4, 171.0, 170.3, 169.8 (4×COCH₃), 153.0, 149.5 (C-1, C-4, ArC), 128.8, 127.8, 127.5, 126.9, 124.1, 123.3, 122.9 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 102.1 (C-3, ArC), 77.1, 75.5, 74.9, 71.6, 69.6 (C-1' to C-5'), 64.0 (OCH₃), 63.3 (C-6), 56.4 (OCH₃), 21.4, 21.4, 21.4, 21.1 (4×COCH₃); MS-ESI (518.5) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 541.1 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 557.1 (13%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 541.1686, found: 541.1684.

4.2.4 2-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖)-1, 4-萘醌 (**6**) 的合成



将化合物 **5** (280.0mg, 0.54mmol) 溶于干燥 MeCN (0.8 mL), 加入 CAN (956.7mg, 1.75 mmol, 溶于 5 mL 去离子水中), 避光搅拌 1h, 反应液呈黄色, TLC 显示反应结束, 混合液用 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 2); $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pet}$ 混合溶液重结晶, 得黄色针状晶体 **6** (219.8mg, 83.3%); $R_f = 0.55$ (Pet : EtOAc = 3 : 2); mp 159-162°C (Et₂O/Pet); $[\alpha]_D^{23.1} = -10.9$ ($c = 0.58$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1746 (-C=O, -OAc), 1668 (-C=O, naphthoquinone); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.56 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 7.12 (s, 1H, H-3, ArH), 5.41 (t, 1H, $J_{3',2'} = 9.3\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 9.4\text{Hz}$, H-3'), 5.18 (t, 1H, $J_{4',3'} = 9.8\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 9.7\text{Hz}$, H-4'), 5.05 (t, 1H, $J_{1',2'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 4.87 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.8\text{Hz}$, H-1'), 4.27 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 4.9\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.5\text{Hz}$, H-6'a), 4.16 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 2.0\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 12.6\text{Hz}$, H-6'b), 3.86 (m, 1H, H-5'), 2.10, 2.05, 2.02, 1.87 (4s, 12H, 4×COCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 185.2, 184.1 (C=O, naphthoquinone), 171.4, 170.8, 170.3, 170.2 (C=O, 4×COCH₃), 146.7 (C-3, ArC), 136.7, 134.9, 134.7, 132.5, 127.2, 127.1 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 77.0, 74.5, 73.3, 72.9, 69.1 (C-1' to C-5'), 62.8 (C-6'), 21.4, 21.3, 21.3, 21.1 (4×COCH₃); MS-ESI (488.5) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.1 (20%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+23]^+$: 511.1216, found 511.1218.

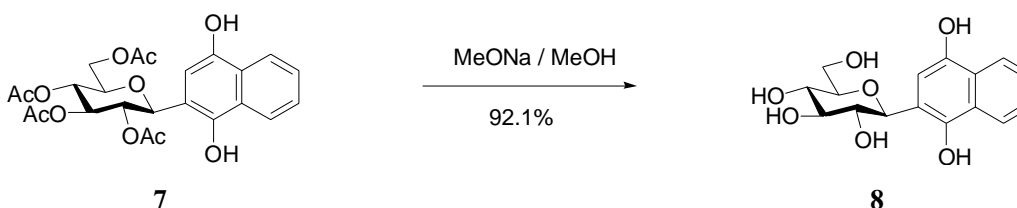
4.2.5 2-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖)-1, 4-二羟基萘 (萘氢醌) (7) 的合成



将化合物 **6** (103.6mg, 0.21mmol) 溶于 CHCl_3 (5 mL) 中, 一次性加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (256.9mg, 1.48mmol, 溶于 5 mL 去离子水中) 溶液, 避光剧烈搅拌 1~2 小时, TLC 显示初始物消失, 停止反应。反应液用 CHCl_3 (3×15mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 6 : 1→4 : 1), 得浅褐色粉末 **7** (47.6mg, 45.8%, 不稳定, 极易在空气中氧化成醌 **6**, 测试时 $7/6 = 5 : 1$, estimated by $^1\text{H NMR}$): $R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2 : EtOAc = 4 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.24, 8.04(2m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.53 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.49(s, 1H, H-3, ArH), 5.37 (m, 3H, H-2', H-3', H-4'), 4.69 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.5\text{Hz}$, H-1'), 4.37 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=3.8\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12.6\text{Hz}$, H-6'a), 4.20 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=2.1\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a}=12.6\text{Hz}$, H-6'b), 3.93 (m, 1H, H-5), 2.16, 2.08, 2.01, 1.84 (4s, 12H, 4× COCH_3).

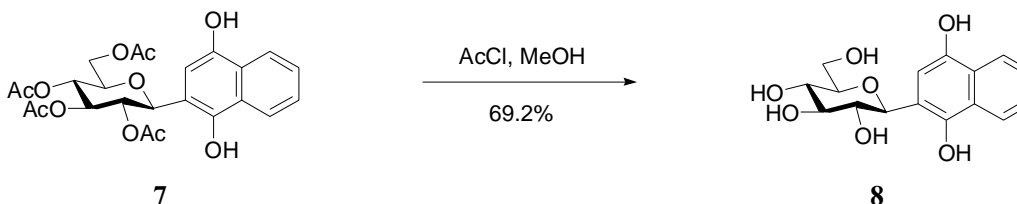
4.2.6 2-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-二羟基萘 (萘氢醌) (8) 的合成

方法 1——碱性条件下脱保护基:



将化合物 **7** (129.4mg, 0.26mmol) 溶于无水 MeOH (5 mL), 氩气保护下加入 0.5mL 0.1N MeONa / MeOH 溶液, 室温下搅拌 30-40min, TLC 显示反应结束, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂 IR-120^+ , 搅拌 15min 后过滤, 浓缩, 柱层析分离 (EtOAc : MeOH = 8 : 1), 得红褐色浆状物 **8** (78.3mg, 92.1%)。

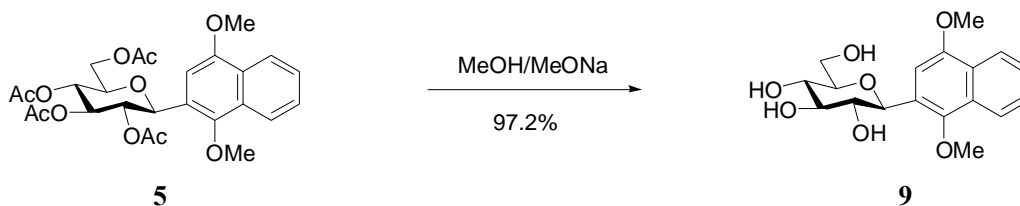
方法 2——酸性条件下脱除保护基:



将化合物 **7** (321.5 mg, 0.66mmol) 溶于 10mL 甲醇, 氩气保护下加入 0.8 mL 新鲜制备的 AcCl , 室温下静置或搅拌 7d, 减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 (EtOAc : MeOH = 8 : 1), 得红褐色浆状物 **8** (146.9mg, 69.5%): $R_f = 0.38$ (EtOAc : MeOH = 8 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, D_2O): δ 8.13 (m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.56 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.89 (s, 1H, H-3, ArH), 4.88 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.7\text{Hz}$, H-1'), 3.85 (m, 1H, H-6'a), 3.77 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}$

= 4.5Hz, $J_{6'b, 6'a} = 8.9\text{Hz}$, H-6'b), 3.75~3.57 (2m, overlapping, 4H, H-2', H-3', H-4', H-5').

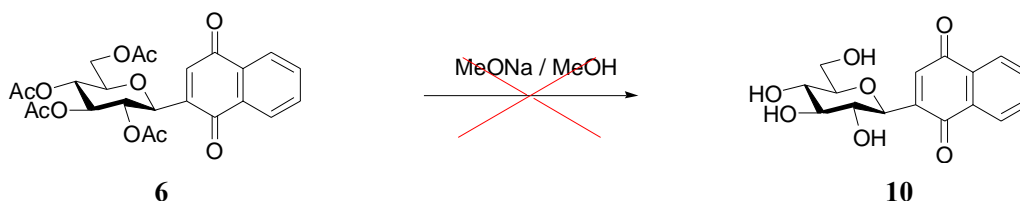
4.2.7 2-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (9) 的合成



将化合物 **5** (91.5mg, 0.18mmol) 溶于无水甲醇 (5mL), 加入催化量的新配制 0.1 N MeONa / MeOH 溶液, 搅拌 35 min, TLC 显示初始物消失, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂搅拌 15min, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (EtOAc → EtOAc : EtOH = 5 : 1 → 2 : 1 → EtOH), 无水 Et_2O 重结晶, 得白色粉末 **9** (60.1mg, 97.2%): $R_f = 0.40$ (EtOAc : MeOH = 8 : 1); mp 80-83°C (Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{22.6} = +2.3$ ($c = 0.54$, MeOH); IR (KBr, cm^{-1}) 3404 (-OH); ^1H NMR (500.13 MHz, D_2O): δ 8.20, 8.07 (2d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$, H-5, H-8, ArH), 7.60 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.96 (s, 1H, H-3, ArH), 4.87 (d, 1H, $J_{1', 2'} = 9.7\text{Hz}$, H-1'), 3.98, 3.90 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.85~3.56 (m, overlapping, 6H, H-2' to H-5', H-6'a, H-6'b); ^{13}C NMR (125.77MHz, D_2O): δ 155.0, 150.9 (C-1, C-4, ArC), 130.6, 130.2, 129.6, 129.1, 128.4, 125.0, 124.7 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 105.4 (C-3, ArC), 83.1, 80.3, 78.3, 75.7, 72.6 (C-1' to C-5'), 66.1 (C-6'), 63.7 (OCH_3), 58.8 (OCH_3); MS-ESI (350.4) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.1 (100%), $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 723.2 (33%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.1263, found: 373.1259.

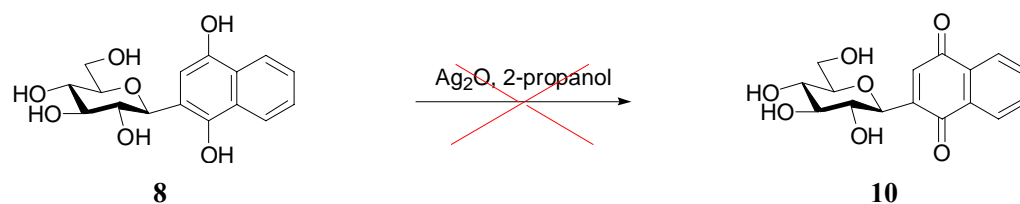
4.2.8 2-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-萘醌 (10) 的合成

方法 1——全乙酰基萘醌碳糖苷脱保护法:



将化合物 **6** (100.0mg, 0.20mmol) 溶于无水 MeOH (5mL), 加入催化量新配制 0.1 N MeONa / MeOH 溶液, 避光搅拌 45 min, TLC 检测显示初始物消失, 停止反应。滤除白色不溶物, 浓缩, 柱层析分离 (EtOAc → EtOAc : EtOAc = 6 : 1 → 5 : 1 → EtOAc), 得棕黄色浆状物 (22.5mg, 34.3%)。 ^1H NMR 显示为复杂的混合物。

方法 2——脱保护萘氢醌碳糖苷氧化法:



将化合物 **8** (141.9mg, 0.44mmol) 溶于 2mL 异丙醇 (2-propanol), 加入新制备 Ag_2O (867.2mg, 3.74mmol), 室温下避光搅拌反应 7h, TLC 显示初始物未完全消失, 但新生成另一个极性较大的化合物, 停止反应, 反应混合物小心通过硅藻土床层抽滤除去固

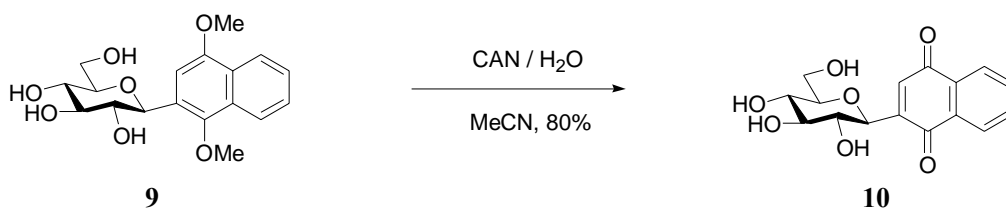
体颗粒，浓缩，快速柱层析分离 (EtOAc : MeOH = 8 : 1 or 9 : 1)，得浅褐色浆状物，TLC 显示仍为混合物。

注：氧化银的合成：



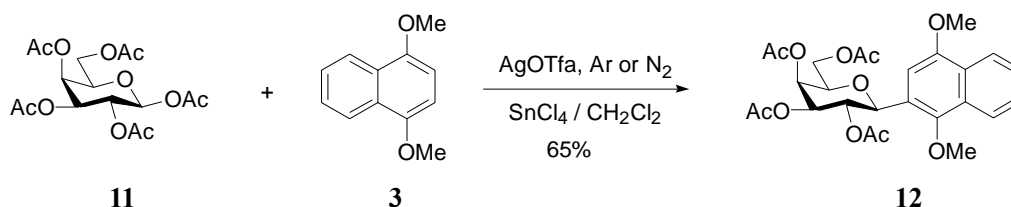
将 AgNO_3 (1.03g, 0.60mol) 溶于 2mL 煮沸过的去离子水中，加入 NaOH (0.44g, 0.011mol，溶于 2.5mL 煮沸过的去离子水中) 溶液，立即有棕黑色沉淀生成，持续搅拌 5 min 后过滤，滤饼依次经煮沸过的去离子水、MeOH 和 Et_2O 洗涤，真空干燥 2 h，得棕黑色粉末状固体 Ag_2O (0.66g, 94.5%)。

方法 3——脱保护基芳香碳糖苷直接氧化法：



将化合物 **9** (35.0mg, 0.10mmol) 溶于重蒸 MeCN (0.8 mL)，加入 CAN (170.7mg, 0.31mmol，溶于 5 mL 去离子水中)，避光搅拌 1h，TLC 显示初始物消失，停止反应，减压除去溶剂后制备板层析分离 (CHCl_3 : MeOH = 8 : 1)，得黄橙色浆状物 **10** (25.6mg, 80%)： $R_f = 0.42$ (CHCl_3 : MeOH = 6 : 1)； IR (KBr, cm^{-1}) 3412 (-OH), 1663 (-C=O, naphthaquinone)； ^1H NMR (500.13 MHz, D_2O)： δ 8.03, 7.98 (2m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.81(m, 2H, H-6, H-7, ArH), 7.13 (s, 1H, H-3, ArH), 4.64 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.8\text{Hz}$, H-1), 3.88 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 1.3\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 11.4\text{Hz}$, H-6'b), 3.75 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 5.1\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.4\text{Hz}$, H-6'a), 3.61 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 8.7\text{Hz}$, H-3'), 3.57~3.50(m, overlapping, 3H, H-2', H-4', H-5')； ^{13}C NMR (125.77MHz, D_2O)： δ 189.6, 187.5 (C=O, naphthaquinone), 150.5 (C-3, ArC), 139.0, 137.5, 137.3, 134.2, 133.8, 129.4, 128.8 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 83.0, 80.0, 77.2, 76.4, 72.4 (C-1' to C-5'), 63.6(C-6')； MS-ESI (320.3) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 343.1 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 359.1 (47%)； HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_7$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 343.0794, found: 343.0793.

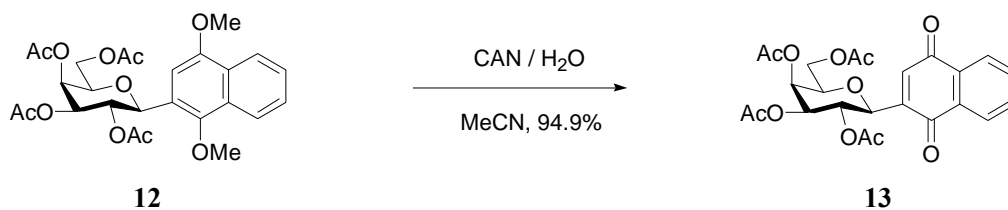
4.2.9 2-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-二甲氧基萘 (**12**) 的合成



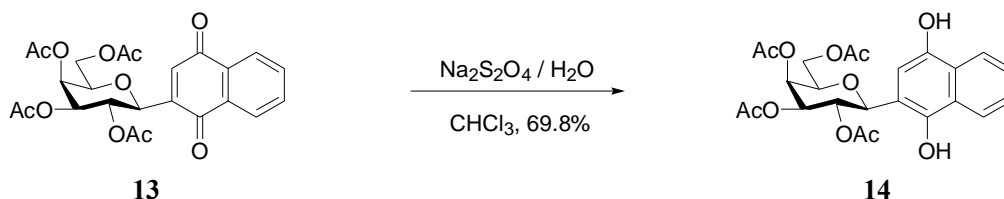
将化合物 **11** (1050.4mg, 2.69mmol) 和化合物 **3** (1013.1mg, 5.38mmol) 溶于无水无醇 CH_2Cl_2 (15mL)，搅拌，避光，待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTfa (891.5mg, 4.04mmol)，干燥氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl_4 (110 μL , 0.35eq, 15mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释，1h 内加完) 溶液，35-40 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 4~5 小时，TLC 显示初始物基本消失，反应液由无色或浅黄色变为浅绿色混浊液，加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL)，搅拌 20min，抽滤除去无机物，滤液用 CH_2Cl_2 (3 \times 30mL) 萃取，饱和 NaCl 溶液洗涤，合并的有机

相用无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 2), 得浅红褐色固体 **12** (907.0mg, 65%); $R_f = 0.45$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); mp 57-60°C (Et₂O/Pet); $[\alpha]_D^{23.1} = +6.95$ ($c=3.86$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1749 (-C=O, -OAc); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.24, 8.06 (2d, 2H, $J=8.2, 8.1\text{Hz}$, H-5, H-8, ArH), 7.63 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.81 (s, 1H, H-3, ArH), 5.73 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 10.0\text{Hz}$, H-2'), 5.58 (d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$, H-4'), 5.29 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.2\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.1\text{Hz}$, H-1'), 4.21-4.13 (m, overlapping, 3H, H-5', H-6'a, H-6'b), 4.02, 3.95 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 2.26, 2.02, 2.01, 1.73 (4s, 12H, $4 \times \text{COCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 171.1, 171.0, 170.9, 169.8 ($4 \times \text{COCH}_3$), 152.9, 149.5 (C-1, C-4, ArC), 128.8, 127.8, 127.4, 126.8, 124.4, 123.2, 122.9 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 102.5 (C-3, ArC), 75.7, 75.6, 73.4, 68.9, 68.7 (C-1' to C-5'), 64.0 (C-6'), 62.6, 56.4 ($2 \times \text{OCH}_3$), 21.5, 21.3, 21.3, 21.2 ($4 \times \text{COCH}_3$); MS-ESI (518.5) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 541.1 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 557.1 (47%), $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 1059.2 (26%), $[\text{2M}+\text{K}]^+$ 1075.2 (13%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 541.1686, found: 541.1685.

4.2.10 2-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-萘醌 (**13**) 的合成



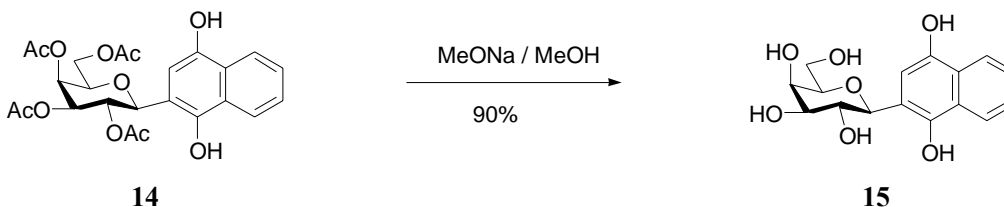
将化合物 **12** (907.0mg, 1.75mmol) 溶于干燥 MeCN (0.8 mL), 加入 CAN (2212.7mg (4.04mmol, 溶于 5 mL 去离子水中)), 避光搅拌 1-1.5h, 反应液呈黄色, TLC 显示反应结束, 混合液用 CH_2Cl_2 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1); $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pet}$ 混合溶液重结晶, 得黄色针状晶体 **13** (810.4mg, 94.9%); $R_f = 0.55$ (Pet : EtOAc = 3 : 2); mp 109-112°C (Et₂O/Pet); $[\alpha]_D^{23.3} = +4.9$ ($c=0.59$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1750 (-C=O, -OAc), 1670 (-C=O, naphthoquinone); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.77 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 7.21 (s, 1H, H-3, ArH), 5.53 (d, 1H, $J_{3',2'} = 9.3\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 9.4\text{Hz}$, H-3'), 5.18 (t, 1H, $J_{4',3'} = 9.8\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 9.7\text{Hz}$, H-4'), 5.05 (t, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, H-4'), 5.25 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 10.1\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 3.2\text{Hz}$, H-3'), 5.19 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.8\text{Hz}$, H-2'), 4.86 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.2\text{Hz}$, H-1'), 4.19-4.06 (m, overlapping, H-5, H-6'a, H-6'b), 2.21, 2.05, 2.00, 1.88 (4s, 12H, $4 \times \text{COCH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 185.4, 184.3 (C=O, naphthoquinone), 171.1, 170.9, 170.6, 170.6 (C=O, $4 \times \text{COCH}_3$), 147.2 (C-3, ArC), 136.9, 134.8, 134.7, 132.5, 127.1, 127.0 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 75.5, 73.0, 72.5, 70.9, 68.2 (C-1' to C-5'), 62.4 (C-6'), 21.4, 21.4, 21.3, 21.2 ($4 \times \text{COCH}_3$); MS-ESI (488.5) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 511.1 (9%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+23]^+$: 511.1216, found 511.1172.

4.2.11 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1,4-二羟基萘(萘氢醌)(**14**)的合成

将化合物 **13** (367.4mg, 0.75mmol) 溶于 CHCl_3 (10 mL) 中, 一次性加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (786.6mg, 4.52mmol, 溶于 12mL 去离子水中) 溶液, 避光剧烈搅拌 1~2 小时, TLC 监测反应, 补加适量 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 固体, TLC 显示初始物消失时停止反应。反应液用 CHCl_3 (3 \times 20mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥 1h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{EtOAc} = 7 : 2$), 得浅褐色粉末 **14** (257.5mg, 69.8%, 不稳定, 易在空气中氧化成醌 **13**, 测试时 $14/13 = 10 : 1$, estimated by $^1\text{H NMR}$): $R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{EtOAc} = 4 : 1$); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.25, 8.04(2m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.53 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.50 (s, 1H, H-3, ArH), 5.66 (t, 1H, $J_{2',1'} = 10.1\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.58 (d, 1H, $J = 3.12\text{Hz}$, H-4'), 5.20 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 10.1\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 3.2\text{Hz}$, H-3'), 4.57 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.22 (dd, 2H, $J_{6',5'} = 1.2\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 7.2\text{Hz}$, H-6'a, H-6'b), 4.13(m, 1H, H-5'), 2.27, 2.21, 2.06, 1.84 (4s, 12H, 4 \times COCH₃).

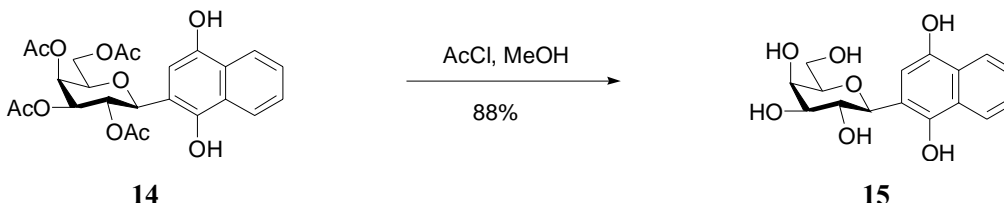
4.2.12 2-(β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二羟基萘(萘氢醌)(**15**)的合成

方法 1——碱性条件下脱保护基:



将化合物 **14** (131.4mg, 0.27mmol) 溶于无水 MeOH (10 mL), 氩气保护下加入催化量 0.1N $\text{MeONa} / \text{MeOH}$ (67.3mg MeONa 溶于 10mL 无水 MeOH 中) 溶液, 室温下搅拌 1h, TLC 显示反应结束, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂 IR-120⁺, 搅拌 20min 后过滤, 浓缩, 柱层析分离 ($\text{EtOAc} : \text{MeOH} = 6 : 1$), 得红褐色浆状物 **15** (77.5mg, 90%)。

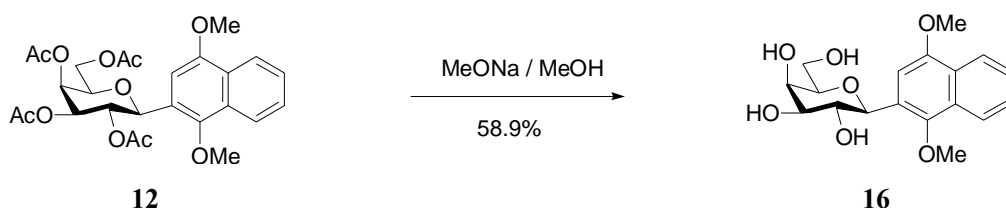
方法 2——酸性条件下脱除保护基:



将化合物 **14** (402.4mg, 0.82mmol) 溶于 10mL 甲醇, 氩气保护下加入 0.8 mL 新鲜制备的 AcCl , 室温下静置或搅拌 7d, 减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 ($\text{EtOAc} : \text{MeOH} = 8 : 1$), 得红褐色浆状物 **15** (234.4mg, 88%): $R_f = 0.38$ ($\text{EtOAc} : \text{MeOH} = 8 : 1$); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, D_2O): δ 8.14 (m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.57 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 7.01

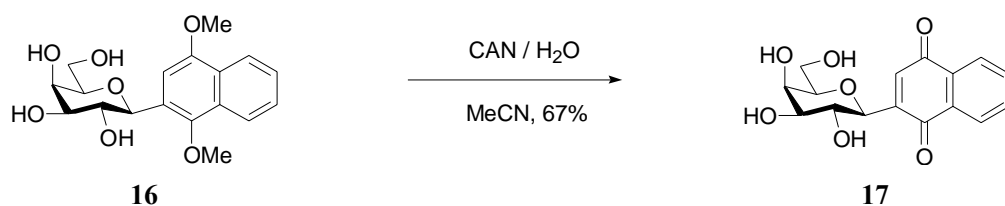
(s, 1H, H-3, ArH), 4.83 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.7\text{Hz}$, H-1'), 4.05 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$, H-4'), 3.96 (t, 1H, $J_{2',1'}=9.7\text{Hz}$, $J_{2',3'}=9.6\text{Hz}$, H-2'), 3.86-3.73 (m, 4H, overlapping, H-3', H-5', H-6'a, H-6'b).

4.2.13 2-(β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**16**) 的合成



将化合物 **12** (246.2mg, 0.48mmol) 溶于无水甲醇 (5mL), 加入催化量的新配制 0.1 N MeONa / MeOH (109.4mg MeONa 溶于 20mL 无水 MeOH 中) 溶液, 搅拌 40 min, TLC 显示初始物消失, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂搅拌 15min, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (EtOAc \rightarrow EtOAc : EtOH = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow EtOH), 无水 Et_2O 重结晶, 得白色粉末 **16** (98.0mg, 58.9%); $R_f = 0.40$ (EtOAc : MeOH = 8 : 1); mp 70-72 $^\circ\text{C}$ (Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{22.7} = +5.2$ ($c=1.1$, MeOH); IR (KBr, cm^{-1}) 3412 (-OH); ^1H NMR (500.13 MHz, D_2O): δ 8.21, 8.08 (2d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$ and 8.2Hz , H-5, H-8, ArH), 7.60 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 7.09 (s, 1H, H-3, ArH), 4.83 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.8\text{Hz}$, H-1'), 4.08 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, H-4'), 4.02 (t, 1H, $J_{2',1'}=9.8\text{Hz}$, $J_{2',3'}=11.4\text{Hz}$, H-2'), 4.00, 3.91 (2s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.89 (m, 1H, H-5'), 3.83 (dd, 1H, $J_{3',2'}=7.5\text{Hz}$, $J_{3',4'}=3.4\text{Hz}$, H-3'), 3.72 (d, 2H, overlapping, H-6'a, H-6'b); ^{13}C NMR (125.77MHz, D_2O): δ 154.9, 150.7 (C-1, C-4, ArC), 130.5, 129.9, 129.1, 129.0, 128.7, 124.8, 124.7 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 105.5 (C-3, ArC), 82.0, 78.7, 77.1, 73.1, 72.0 (C-1' to C-5'), 66.0 (C-6'), 63.8 (OCH_3), 58.7 (OCH_3); MS-ESI (350.4) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.0 (100%), $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 723.1 (55%); HRMS-ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 373.1263, found: 373.1265.

4.2.14 2-(β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-萘醌 (**17**) 的合成

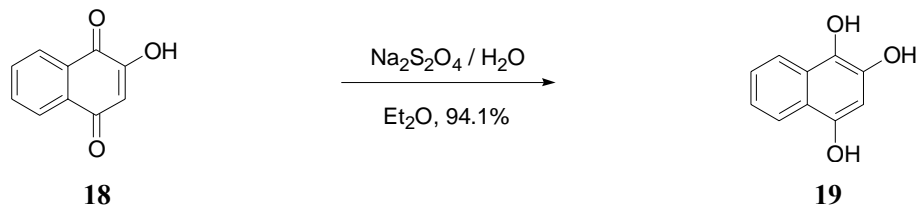


将化合物 **16** (40.0mg, 0.11mmol) 溶于重蒸 MeCN (0.8 mL), 加入 CAN (180.9mg, 0.33mmol, 溶于 5 mL 去离子水中), 避光搅拌 1h, TLC 显示初始物消失, 停止反应, 减压除去溶剂后制备板层析分离 (CHCl_3 : MeOH = 8 : 1), 得黄橙色浆状物 **17** (25mg, 67%); $R_f = 0.42$ (CHCl_3 : MeOH = 6 : 1); IR (KBr, cm^{-1}) 3429 (-OH), 1663 (-C=O, naphthaquinone); ^1H NMR (500.13 MHz, D_2O): δ 7.98 (m, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.81 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 7.18 (s, 1H, H-3, ArH), 4.60 (brs, 1H, H-1), 4.04 (d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$, H-4'), 3.83-3.71 (m, overlapping, 5H, H-2', H-3', H-5', H-6'a, H-6'b); ^{13}C NMR (125.77MHz, D_2O): δ 189.7, 187.6 (C=O, naphthaquinone), 150.8 (C-3, ArC), 139.0, 137.5, 137.3, 134.2, 133.8, 129.5, 128.8 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 82.3, 76.8, 76.7, 74.6, 72.0 (C-1' to C-5') 64.0 (C-6'); MS-ESI (320.3) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 343.1 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 359.1 (20%), $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 663.2

(19%); HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{16}O_7$, $[M+Na]^+$ 343.0794, found: 343.0793.

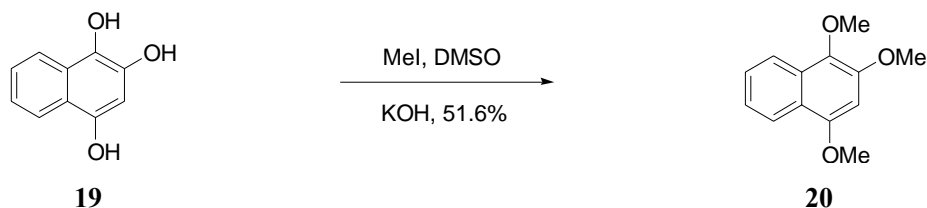
4.3 萘基氧糖苷及中间体的合成

4.3.1 1, 2, 4-三羟基萘 (19) 的合成



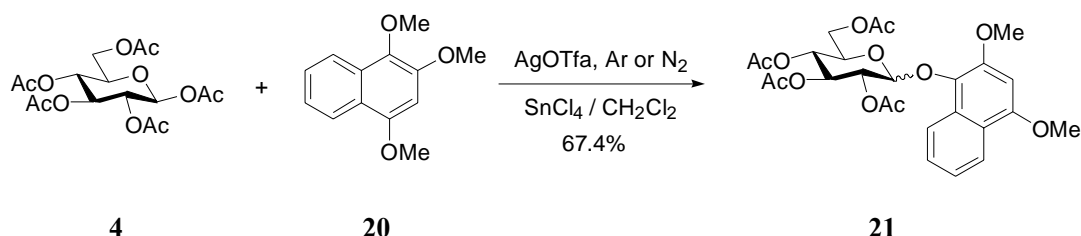
将化合物 **18** (1.06g, 0.62mol) 悬浮于无水 Et_2O (15mL) 中, 搅拌下加入 $Na_2S_2O_4$ (5.16g, 0.30mol, 溶于 25mL 去离子水中) 溶液, 混合液迅速澄清, 且变为深棕色, 避光剧烈搅拌 4h, TLC 显示新化合物生成, 初始物不再减少, 停止反应。混合液用无水 Et_2O (2×50mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥 2h, 过滤, 浓缩得深灰棕色固体粉末 **19** (1.01g, 94.1%)。粗产品直接用于下一步反应。

4.3.2 1,2,4-三甲氧基萘 (20) 的合成



将化合物 **19** (1.00g, 0.58mol) 溶于 DMSO (15 mL) 中, 避光搅拌下分三次加入 KOH (1.52g, 0.27mol), 加完后继续搅拌 10min, 反应液呈深棕色, 迅速加入 MeI (10mL), 搅拌反应 5-6h, TLC 显示初始物基本消失, 加入去离子水 (10mL) 溶解过量的 KOH, 搅拌 10min 后, CH_2Cl_2 (3×30mL) 萃取, 有机相依次经饱和硫代硫酸钠 ($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$) 溶液、饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 15 : 1 → 10 : 1, 得黄色或橙色固体 **20** (639.6mg, 51.6%): $R_f = 0.78$ (Pet : EtOAc = 5 : 1); mp 125-128°C; 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 8.15, 8.05 (2d, 2H, H-5, H-8), 7.50, 7.35 (2t, 2H, H-6, H-7), 6.65(s, 1H, H-3), 4.01, 4.00, 3.93 (3s, 9H, 3× OCH_3).

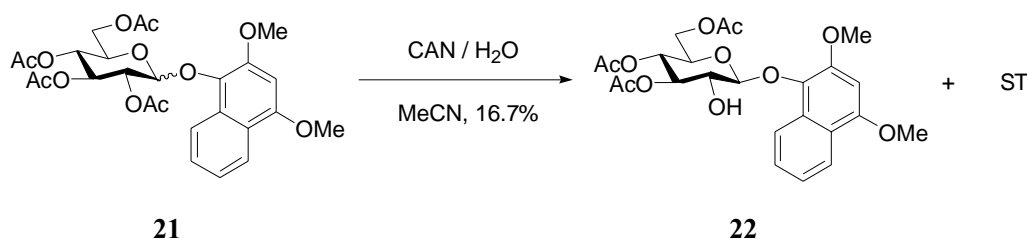
4.3.3 1-O-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-2, 4-二甲氧基萘 (21) 的合成



将化合物 **4** (438.9mg, 1.12mmol) 和化合物 **20** (489.6mg, 2.24mmol) 溶于无水无醇 CH_2Cl_2 (15 mL) 中, 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTfa (374.9mg, 1.70mmol), 干燥氩气保护下缓慢滴加无水 $SnCl_4$ (46 μ L, 0.35eq, 15mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 内加完) 溶液, 35-40°C 搅拌反应 4-5h, TLC 显示初始物基本消失, 加入饱和

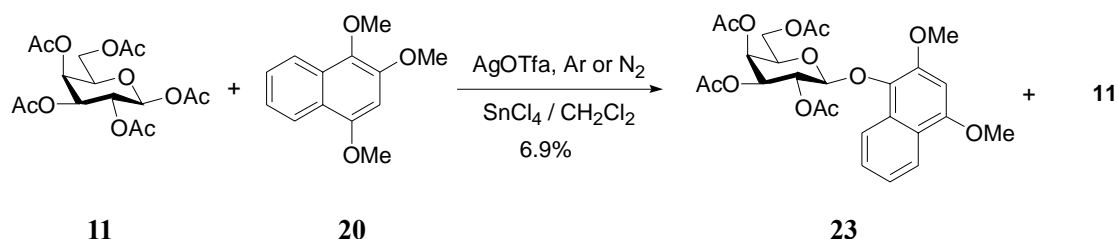
NaHCO₃ 水溶液 (15mL), 搅拌 20min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH₂Cl₂ (3×30mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 合并的有机相用无水 MgSO₄ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1→3 : 2→1 : 2→EtOAc), 得乳白色片状晶体 **21** (404.8mg, 67.4%): $R_f=0.28$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); mp 90-93 °C; ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.12, 7.79, 7.67, 7.60, 7.51 (m, 4H, H-5 to H-8, ArH), 5.89 (s, 1H, H-3, ArH), 5.18 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.6\text{Hz}$, H-1'_β), 5.09 (t, 1H, $J=9.4\text{Hz}$, H-2'), 4.89 (m, 1H, H-3'), 4.08~3.88 (m, 3H, H-4, H-6'a, H-6'b), 3.90, 2.94 (2s, 6H, 2×OCH₃), 4.13 (m, 1H, H-5), 2.05, 1.98, 1.94 (3s, 12H, 4×COCH₃); MS-ESI (534.5) m/z [M+Na]⁺ 557.1 (100%), [2M+Na]⁺ 1091.3 (59%).

4.3.4 1-*O*-(3, 4, 6-三-*O*-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖)-2, 4-二甲氧基萘 (**22**) 的合成



将化合物 **21** (121.8mg, 0.23mmol) 溶于 MeCN (1.5mL), 加入 CAN (390.0mg, 0.71mmol, 溶于 5mL 去离子水中) 溶液, 避光搅拌 3 h, TLC 检测显示初始物未完全消失, 并新生成另一个极性较大的产物, 停止反应。混合液用 CH₂Cl₂ (2×20mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 1 : 1→1 : 2), 得浅褐色浆状物 **22** (18.7mg, 16.7%): $R_f=0.24$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.13, 7.79 (2d, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.64, 7.51 (2t, 2H, H-6, H-7, ArH), 5.91 (s, 1H, H-3, ArH), 5.14 (t, 1H, $J_{4',3'}=9.3\text{Hz}$, H-4'), 4.90 (t, 1H, $J_{3',2'}=9.6\text{Hz}$, $J_{3',4'}=9.4\text{Hz}$, H-3'), 4.81 (t, 1H, $J_{2',1'}=9.8\text{Hz}$, $J_{2',3'}=9.7\text{Hz}$, H-2'), 4.03 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.9\text{Hz}$, H-1'), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=2.4\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12.5\text{Hz}$, H-6'a), 3.40 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=5.9\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a}=12.1\text{Hz}$, H-6'b), 3.28 (m, 1H, H-5'), 2.97 (s, 3H, OCH₃), 1.99, 1.99, 1.94 (3s, 9H, 3×COCH₃).

4.3.5 1-*O*-(2, 3, 4, 6-四-*O*-乙酰基-β-D-吡喃半乳糖)-2, 4-二甲氧基萘 (**23**) 的合成

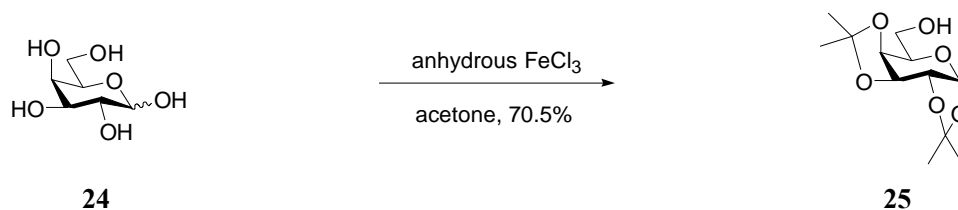


将化合物 **11** (372.2mg, 0.95mmol) 和化合物 **20** (407.7mg, 1.87mmol) 溶于无水无醇 CH₂Cl₂ (10 mL) 中, 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTf (315.0mg, 1.43mmol), 干燥氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl₄ (39μL, 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH₂Cl₂ 稀释, 1h 内加完) 溶液, 35-40 °C 搅拌反应 25h, TLC 显示初始物未完全消失, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (14mL), 搅拌 20min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH₂Cl₂ (3×30mL)

萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 有机相用无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 2 \rightarrow 1 : 2 \rightarrow EtOAc), 得无色浆状物 **23** (35.2mg, 6.9%): $R_f = 0.28$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.12, 7.80 (2d, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.63, 7.50 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 5.91 (s, 1H, H-3, ArH), 5.44~4.93 (m, 6H, H-2' to H-5', H-6'a, H-6'b), 4.66 (d, 1H, $J_{1,2'} = 7.9\text{Hz}$, H-1'), 3.60, 2.94 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 2.05 (m, 12H, $4 \times \text{COCH}_3$).

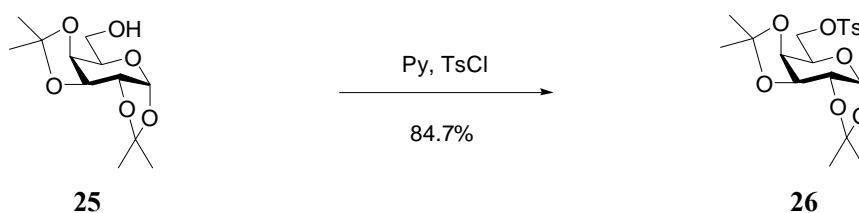
4.4 糖基 6-位苯甲酰基修饰醌类碳糖苷及中间体的合成

4.4.1 1,2:3,4-二-*O*-亚异丙基- α -D-吡喃半乳糖 (**25**) 的合成

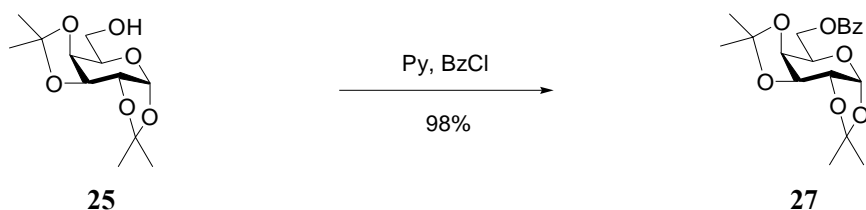


将化合物 **24** (2.24g, 0.012mol) 悬浮于重蒸丙酮 (100mL) 中, 加入无水 FeCl_3 (0.72g, 0.004mol), 回流温度下搅拌 150min 后冷却至室温, 加入 20% KOH (2.19g, 0.39mol, 溶于 10 mL 去离子水中) 溶液, 反应瓶底部即刻出现深棕色油状沉淀, 搅拌 5 min 后减压浓缩, 残余物无水 Et_2O ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取, 去离子水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 10 : 3), 得无色或浅黄色油状物 **25** (2.29g, 70.5%): $R_f = 0.45$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 5.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 5.0\text{Hz}$, H-1), 4.62 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2.3\text{Hz}$, $J_{3,4} = 7.9\text{Hz}$, H-3), 4.34 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.4\text{Hz}$, $J_{2,1} = 5.0\text{Hz}$, H-2), 4.28 (d, 1H, $J_{4,3} = 7.1\text{Hz}$, H-4), 3.90-3.85 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.77-3.72 (m, 1H, H-5), 1.54, 1.46, 1.34 (3s, 12H, isopropylidene- CH_3), 与文献值一致^[84].

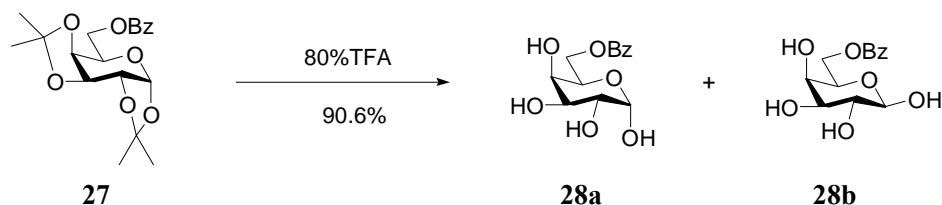
4.4.2 1,2:3,4-二-*O*-亚异丙基-6-对甲苯磺酰基- α -D-吡喃半乳糖 (**26**) 的合成



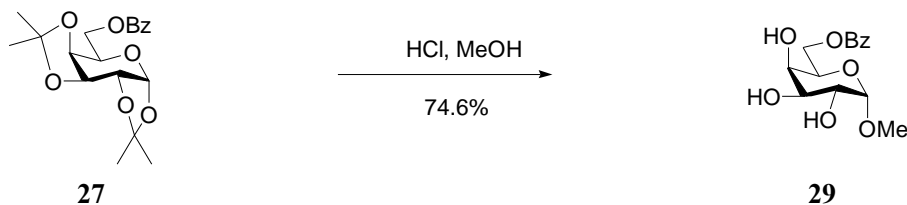
将化合物 **25** (1.71g, 0.007mol) 溶于干燥吡啶 (10mL), 0°C 氩气保护下滴加 TsCl (0.65g, 0.003mol, 溶于 10mL 干燥吡啶中) 溶液, 40-50min 滴完, 随后自然升至室温, 反应 20h, TLC 显示初始物消失, 加入 0.5 mL 去离子水, 混合液减压除去大部分吡啶后用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经 2N HCl, 水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (EtOAc : Pet = 1 : 4), 得白色或乳白色固体 **26** (2.32g, 84.7%): $R_f = 0.88$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.81 7.33 (2d, 4H, ArH, OTs), 5.46 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.9\text{Hz}$, H-1), 4.59 (dd, 1H, $J_{3,2} = 2.4\text{Hz}$, $J_{3,4} = 7.9\text{Hz}$, H-3), 4.30 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.5\text{Hz}$, $J_{2,1} = 4.9\text{Hz}$, H-2), 4.20 (m, 2H, H-4, H-5), 4.11-4.04 (m, 2H, H-6a, H-6b), 2.44 (s, 3H, CH_3 , -OTs), 1.50, 1.34, 1.32, 1.28 (4s, 12H, isopropylidene- CH_3).

4.4.3 1, 2 : 3, 4-二-*O*-亚异丙基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖 (**27**) 的合成

将化合物 **25** (1.48g, 0.006mol) 溶于干燥吡啶 (10mL) 中, 氩气保护下冰浴滴加 BzCl (1mL, 0.009mol, 用 5mL 干燥吡啶稀释) 溶液, 50-60min 滴完, 随后自然升至室温, 反应 20h, TLC 显示初始物消失, 加入 0.5mL 去离子水后减压除去大部分吡啶, 残余物用 CH₂Cl₂ 稀释, 依次经 2N HCl, 水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (EtOAc : Pet = 1 : 5), 得无色浆状物 **27** (2.05g, 98%): 浅黄色或无色油状物, $R_f = 0.87$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.54 (t, 1H, H-4', OBz), 7.44 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.57 (d, 1H, $J_{1,2}=5.0$ Hz, H-1), 4.66 (dd, 1H, $J_{3,2}=2.5$ Hz, $J_{3,4}=7.9$ Hz, H-3), 4.53 (dd, 1H, $J_{2,3}=11.5$ Hz, $J_{2,1}=4.9$ Hz, H-2), 4.43 (dd, 1H, $J_{6a,5}=7.6$ Hz, $J_{6a,6b}=11.5$ Hz, H-6a), 4.36-4.33 (m, 2H, H-4, H-6b), 4.19 (m, 1H, H-5), 1.52, 1.48, 1.36, 1.34 (4s, 12H, isopropylidene-CH₃).

4.4.4 6-*O*-苯甲酰基-D-吡喃半乳糖 (**28**) 的合成

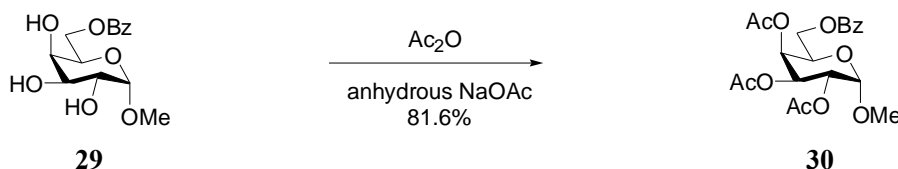
将化合物 **27** (676mg, 1.86mmol) 溶于 5mL 80% TFA (4mL TFA 溶于 1mL 去离子水中), 室温下搅拌反应 35-45min, TLC 显示反应物基本消失, 减压除去溶剂, 无水 Et₂O 重结晶, 得白色粉末 **28** (482.8 mg, 90.6%): $R_f = 0.33$ (CHCl₃ : MeOH = 6 : 1); $\alpha/\beta=7 : 3$ (estimated by ¹H NMR); ¹H NMR (500.13MHz, D₂O): δ 8.03 (dd, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.67 (t, 1H, H-4', OBz), 7.52 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.26 (d, 1H, $J_{1,2}=3.82$ Hz, H-1 $_{\beta}$), 4.48-4.43 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.08 (m, 1H, H-5), 3.89-3.80 (2dd, 2H, H-6a, H-6b).

4.4.5 甲基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖苷 (**29**) 的合成

将化合物 **27** (586.8mg, 1.63mmol) 溶于 5mL MeOH 中, 加入 1mL HCl (1 : 1, 0.5mL HCl, 0.5mL H₂O), 反应液即刻呈乳白色悬浊状, 室温下搅拌反应 10h, 反应液变澄清, TLC 显示初始物基本消失, 加入无水 MeOH 甲醇 (5mL), 40℃ 搅拌 90min, 减压除去溶剂, 残余物柱层析分离 (EtOAc), 得白色粉末状固体 **29** (345.4mg, 74.6%): $R_f = 0.42$ (CHCl₃ : MeOH = 6 : 1); ¹H NMR (500.13 MHz, D₂O): δ 8.02 (m, 2H, H-2', H-6', OBz),

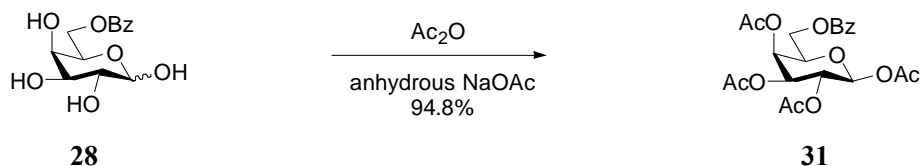
7.69 (t, 1H, H-4', OBz), 7.53 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 4.85 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.1\text{Hz}$, H-1), 4.55-4.43 (m, 2H, H-2, H-4), 4.17 (t, 1H, H-3), 4.06-3.99 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.85 (m, 1H, H-5), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 与文献值一致^[*]; MS-ESI (298.3) m/z [M+Na]⁺ 321.1 (100%), [M+K]⁺ 337.1 (11%), [2M+Na]⁺ 619.2 (82%).

4.4.6 甲基-2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖苷 (**30**) 的合成



将化合物 **29** (314.1mg, 1.05mmol) 悬浮于 5mL Ac₂O, 加入无水 NaOAc (180.3mg, 2.20mmol), 加热至 90°C 反应 1h 后继续搅拌自然冷却至室温再反应 30 min, TLC 显示初始物基本消失, 加入 40mL 碎冰搅拌至自然融化, 饱和 NaHCO₃ 溶液中和混合液至中性, 搅拌 5min, 混合液用 EtOAc (3×50mL) 萃取, 去离子水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥 2h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet→Pet:EtOAc = 8:1→5:1), 得浅黄褐色浆状物 **30** (364.8 mg, 81.6%): $R_f = 0.58$ (Pet:EtOAc = 2:1); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.57 (t, 1H, H-4', OBz), 7.44 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.57 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.4\text{Hz}$, H-4), 5.41 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$, $J_{3,2} = 10.9\text{Hz}$, H-3), 5.20 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3.6\text{Hz}$, $J_{2,3} = 10.9$, H-2), 5.03 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.6\text{Hz}$, H-1), 4.47 (dd, 1H, H-6a), 4.35 (t, 1H, H-5), 4.28 (dd, 1H, H-6b), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.17, 2.10, 1.99 (3s, 9H, 3×COCH₃), 与文献值一致^[139].

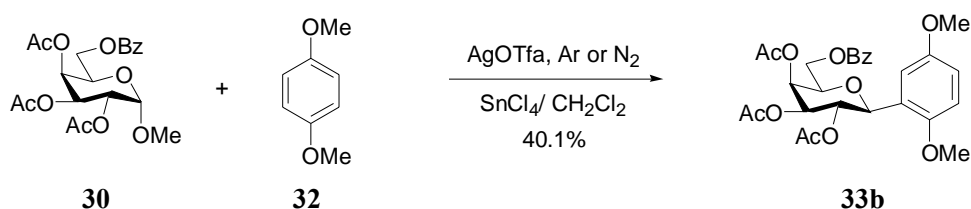
4.4.7 1, 2, 3, 4-四-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖 (**31**) 的合成



将化合物 **28** (481.7mg, 1.70mmol) 悬浮于 Ac₂O (8 mL) 中, 加入无水 NaOAc (243.3mg, 2.97mmol), 加热至 90°C 反应 100min 后停止加热, 继续搅拌冷却至室温, TLC 显示初始物基本消失, 加入 40mL 碎冰搅拌至其自然融化, 饱和 NaHCO₃ 溶液中和混合液至中性, 搅拌 5min, EtOAc (3×30mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液和去离子水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥 2h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet →Pet:EtOAc=4:1→3:1), 得浅黄色浆状物 **31** (726.9mg, 94.8%)。

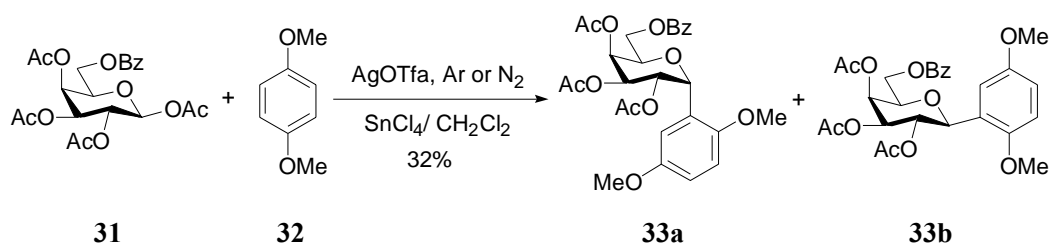
4.4.8 2-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-二甲氧基苯 (**33**) 的合成

方法 1——甲基糖苷 **30** 作为糖给体:



将化合物 **30** (356.3mg, 0.84mmol) 和化合物 **32** (259.2mg, 1.88mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 , 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTfa (336.2mg, 1.52mmol), 氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl_4 (35 μL , 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 内加完) 溶液, 35-40 $^\circ\text{C}$ 反应 6-8h, TLC 检测显示初始物基本消失, 反应液呈乳白色悬浊状, 加入 14mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 15min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH_2Cl_2 (3 \times 30mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1), 得浅黄褐色浆状物 **33b** (178.8mg, 40.1%): $R_f = 0.38$ (Pet : EtOAc = 3 : 1), $[\alpha]_D^{27.4} = -6.01$ ($c=2.6$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 1750 (C=O, OAc), 1726 (C=O, OBz); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.99(2d, 2H, H-2'', H-6'', OBz), 7.56 (t, 1H, H-4'', OBz), 7.43 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBz), 7.06 (d, 1H, H-3, PhH), 6.84-6.79 (m, 2H, H-5, H-6, PhH), 5.64 (d, 1H, $J_{4',3'}=2.5\text{Hz}$, H-4'), 5.51 (t, 1H, $J_{2',1'}=10.0\text{Hz}$, H-2'), 5.27 (dd, 1H, $J_{3',4'}=3.5\text{Hz}$, $J_{3',2'}=10.1\text{Hz}$, H-3'), 4.96 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.49 (dd, 1H, H-6'a), 4.32 (dd, 1H, H-6'b), 4.21 (t, 1H, H-5'), 3.79 (s, 6H, 2 \times OCH₃), 2.23, 1.99, 1.81 (3s, 9H, 3 \times COCH₃); ^{13}C NMR (125.77MHz, CDCl_3): δ 171.0, 170.8, 169.9 (C=O, 3 \times COCH₃), 166.7 (C=O, OBz), 154.5, 152.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.9, 130.4, 130.4, 130.2, 129.1, 129.1, 126.6, 115.4, 114.9, 112.8(C-3 to C-6, dimethoxybenzene, C-1'' to C-6''), 75.4, 74.7, 73.2, 70.8, 68.8 (C-1' to C-5'), 62.72 (C-6'), 57.07, 56.52 (2 \times OCH₃), 21.4, 21.3, 21.1 (3 \times COCH₃); MS-ESI (530.5) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.1 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 569.1 (33%), $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 1083.4 (13%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 553.1686, found: 553.1691.

方法 2——乙酰基保护 6-*O*-苯甲酰基半乳糖 **31** 作为糖给体:



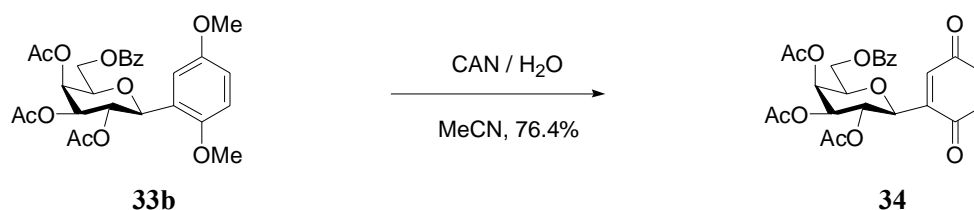
将化合物 **31** (375.5mg, 0.83mmol) 和化合物 **32** (237.1mg, 1.72) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 中, 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTfa (302.6mg, 1.37mmol), 氩气保护下滴加 SnCl_4 (97 μL , 1eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 内滴完) 溶液, 40 $^\circ\text{C}$ 反应 6-8h, 停止加热, TLC 显示初始物基本消失, 反应液呈浅黄绿色悬浊状, 加入 14mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 20min, 反应液变为浅灰黄色, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH_2Cl_2 (3 \times 30mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc=5 : 1 \rightarrow 7 : 2), 得浅黄褐色浆状物 **33a** (46.1mg, 10.5%), **33b** (95.0mg, 21.6%);

33a: $R_f = 0.41$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); IR (KBr, cm^{-1}) 1748 (C=O, OAc), 1722 (C=O, OBz); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (2d, 2H, H-2'', H-6'', OBz), 7.57 (t, 1H, H-4'', OBz),

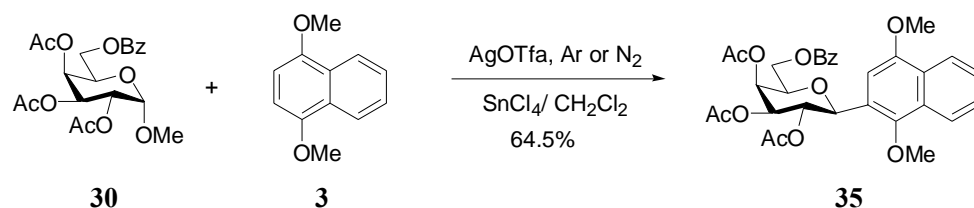
7.45 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBz), 7.19 (d, 1H, H-3, PhH), 6.80-6.72 (m, 2H, H-5, H-6, PhH), 5.68 (m, 1H, H-2'), 5.55 (dd, 1H, $J_{3',2'}=0.7\text{Hz}$, $J_{3',4'}=3.7\text{Hz}$, H-3'), 5.41 (d, 1H, $J_{4',3'}=3.7\text{Hz}$, H-4'), 5.24 (d, 1H, $J_{1',2'}=3.7\text{Hz}$, H-1'), 4.70 (dd, 1H, H-6'a), 4.56 (dd, 1H, H-6'b), 4.22 (m, 1H, H-5'), 3.79 (s, 6H, 2×OCH₃), 2.15, 2.12, 1.72 (3s, 9H, 3×COCH₃).

33b: $R_f=0.37$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); $[\alpha]_D^{27.4} = -6.01$ ($c=2.6$, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 1750 (C=O, OAc), 1726 (C=O, OBz); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H, H-2'', H-6'', OBz), 7.56 (t, 1H, H-4'', OBz), 7.43 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBz), 7.06 (d, 1H, H-3, PhH), 6.84-6.79 (m, 2H, H-5, H-6, PhH), 5.64 (d, 1H, $J_{4',3'}=3.2\text{Hz}$, H-4'), 5.51 (t, 1H, $J_{2',3'}=9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.27 (dd, 1H, $J_{3',4'}=3.4\text{Hz}$, $J_{3',2'}=10.1\text{Hz}$, H-3'), 4.96 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.49 (dd, 1H, H-6'a), 4.31 (dd, 1H, H-6'b), 4.21 (t, 1H, H-5'), 3.79 (s, 6H, 2×OCH₃), 2.23, 1.99, 1.81 (3s, 9H, 3×COCH₃).

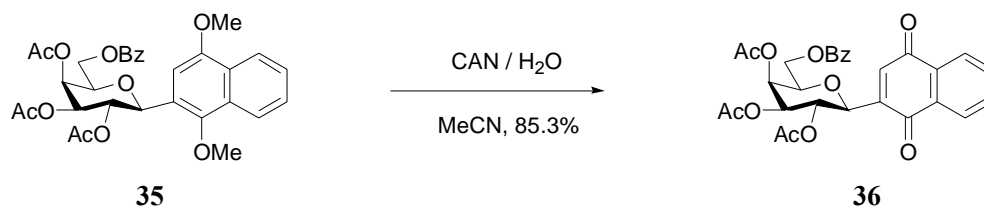
4.4.9 2-(2, 3, 4-三-O-乙酰基-6-O-苯甲酰基-β-D-吡喃半乳糖)-1, 4-苯醌 (34) 的合成



将化合物 **33b** (170.8mg, 0.32mmol) 溶于 3mL MeCN, 加入 CAN (538.6mg, 0.98mmol, 溶于 5mL 去离子水中) 溶液, 避光搅拌 1-3h, TLC 显示初始物消失, 停止反应, 混合液用 CH₂Cl₂ (3×25 mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 4 : 1 → 3 : 1), 得黄色固体 **34** (128.1mg, 76.4%): $R_f=0.56$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D^{27.4} = -22.6$ ($c=0.95$, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 1750 (C=O, OAc), 1728 (C=O, OBz), 1661 (C=O, benzoquinone); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (2d, 2H, H-2'', H-6'', OBz), 7.75 (t, 1H, H-4'', OBz), 7.44 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBz), 7.01 (d, 1H, H-3, PhH), 6.79-6.74 (m, 2H, H-5, H-6, PhH), 5.61 (d, 1H, $J_{4',3'}=2.5\text{Hz}$, H-4'), 5.25 (dd, 1H, $J_{3',4'}=3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'}=10.1\text{Hz}$, H-3'), 5.15 (t, 1H, $J_{2',1'}=9.7\text{Hz}$, H-2'), 4.67 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.5\text{Hz}$, H-1'), 4.47 (dd, 1H, H-6'a), 4.30 (dd, 1H, H-6'b), 4.18 (t, 1H, H-5'), 2.21, 2.00, 1.92 (3s, 9H, 3×COCH₃); ¹³C NMR (125.77MHz, CDCl₃): 187.8, 186.3 (C=O, benzoquinone), 170.8, 170.7, 170.6 (C=O, 3×COCH₃), 166.7 (C=O, OBz), 145.3, 137.2, 137.0, 134.5, 134.0, 130.5, 130.5, 130.0, 129.2, 129.2 (C-2, C-3, C-5, C-6, benzoquinone, C-1'' to C-6'', OBz), 75.5, 72.9, 72.4, 70.8, 68.3 (C-1' to C-5'), 62.7 (C-6'), 21.4, 21.2, 21.2 (3×COCH₃); MS-ESI (500.5) m/z [M+Na]⁺ 523.1 (100%), [M+K]⁺ 539.1 (9%), [2M+Na]⁺ 1023.2 (17%); HRMS-ESI calcd for C₂₅H₂₄O₁₁, [M+Na]⁺ 523.1216, found 523.1216.

4.4.10 2-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-二甲氧基萘 (35) 的合成

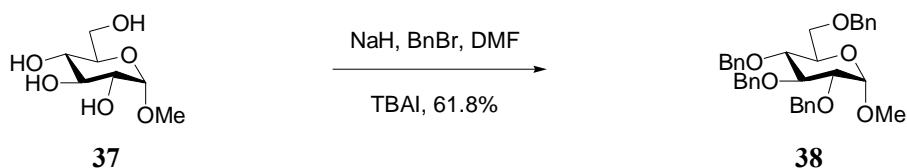
将化合物 **30** (661.4mg, 1.56mmol) 和化合物 **3** (567.8mg, 3.02mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 , 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTf (517.2mg, 2.34mmol), 氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl_4 (64 μL , 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 内加完) 溶液, 35-40 $^\circ\text{C}$ 反应 6-8h, TLC 检测显示初始物基本消失, 反应液呈棕灰色悬浊状, 加入 14mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 15min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH_2Cl_2 (3 \times 35mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1), 得浅黄褐色浆状物 **35** (583.3mg, 64.5%): $R_f = 0.31$ (Pet : EtOAc = 3 : 1; IR (KBr, cm^{-1}) 1749 (C=O, OAc), 1731 (C=O, OBz); ^1H NMR (500.13MHz, CDCl_3): δ 8.24, 8.05 (2d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$, 8.1Hz, H-5, H-8, naphthalene), 7.97 (d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, H-2'', H-6'', OBz), 7.56~7.48 (m, 3H, H-6, H-7, naphthalene, H-4'', OBz), 7.41 (t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, H-3'', H-5'', OBz), 6.85 (s, 1H, H-3, naphthalene), 5.78 (t, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 10.0\text{Hz}$, H-2'), 5.71 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.2\text{Hz}$, H-4'), 5.35 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.4\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 10.0\text{Hz}$, H-3'), 5.15 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.1\text{Hz}$, H-1'), 4.49 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 4.2\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 10.8\text{Hz}$, H-6'a), 4.38 (t, 1H, $J=6.5\text{Hz}$, 4.2Hz, H-5'), 4.34 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 3.9\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 10.3\text{Hz}$, H-6'b), 4.03, 3.92 (2s, 6H, 2 $\times\text{OCH}_3$), 2.28, 2.02, 1.73 (3s, 9H, 3 $\times\text{COCH}_3$); ^{13}C NMR (125.77MHz, CDCl_3): δ 171.9, 171.8, 169.9 (C=O, 3 $\times\text{COCH}_3$), 166.7 (C=O, OBz), 152.9, 149.6 (C-1, C-4, naphthalene), 133.9, 130.4, 130.3, 130.1, 129.2, 129.1, 128.8, 127.8, 127.4, 126.8, 124.3, 123.2, 122.9 (C-2, C-5' to C-10', naphthalene, C-1'' to C-6'', OBz), 102.53 (C-3', naphthalene), 75.8, 75.6, 73.3, 68.9, 68.8 (C-1' to C-5'), 62.9 (C-6'), 62.8, 56.38 (2 $\times\text{OCH}_3$), 21.5, 21.3, 21.2 (3 $\times\text{COCH}_3$); MS-ESI (580.6) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 603.2 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 619.2 (7%), $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 1183.4 (25%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 603.1842, found: 603.1862.

4.4.11 2-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-萘醌 (36) 的合成

将化合物 **35** (539.1mg, 0.93mmol) 溶于 3mL MeCN, 加入 CAN (1543mg, 2.82mmol, 溶于 5mL 去离子水中) 溶液, 避光搅拌 1-3h, TLC 显示初始物消失, 停止反应, 混合

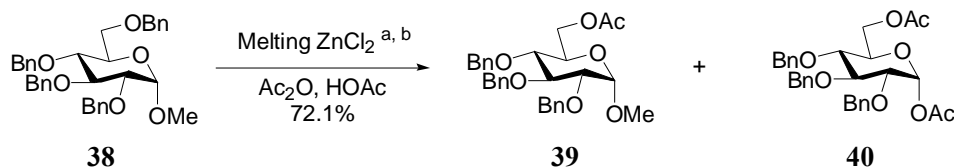
液用 CH_2Cl_2 (3×25 mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 1), 得黄色浆状物 **36** (436.1mg, 85.3%): $R_f = 0.46$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D^{27.8} = +0.24$ ($c=1.1$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 1751 (C=O, OAc), 1727 (C=O, OBz), 1662 (C=O, naphthaquinone); $^1\text{H-NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (m, 2H, H-5, H-8, naphthaquinone), 8.03 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$, H-2'', H-6'', OBz), 7.77 (m, 2H, H-6, H-7, naphthaquinone), 7.58 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, H-4'', OBz), 7.46 (t, 2H, $J=7.9\text{Hz}$, H-3'', H-5'', OBz), 7.11 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$, H-3, naphthaquinone), 5.63 (m, 1H, H-5'), 5.51 (d, 1H, $J_{4',3'}=3.9\text{Hz}$, H-4'), 5.32 (dd, 1H, $J_{3',2'}=1.6\text{Hz}$, $J_{3',4'}=3.8\text{Hz}$, H-3'), 5.26 (d, 1H, $J_{1',2'}=3.6\text{Hz}$, H-2'), 4.66 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=3.9\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12.1\text{Hz}$, H-6'a), 4.53 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=6.8\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a}=12.0\text{Hz}$, H-6'b), 4.25 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.1\text{Hz}$, H-1'), 2.17, 2.14, 1.87 (3s, 9H, 3×COCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 185.4, 184.2 (C=O, naphthaquinone), 171.1, 170.8, 170.6 (C=O, 3×COCH₃), 166.6 (C=O, OBz), 147.2, 136.8, 134.8, 134.0, 132.5, 130.4, 130.4, 130.3, 129.1, 129.1, 128.8, 127.0, 126.9 (C-2, C-5 to C-10, naphthaquinone, C-1'' to C-6'', OBz), 97.9 (C-3, naphthaquinone), 75.5, 73.0, 72.4, 70.9, 68.3 (C-1' to C-5'), 62.7 (C-6'), 21.3, 21.2, 21.2 (3×COCH₃); MS-ESI (550.5) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 573.2 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 589.2 (66%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 573.1373, found: 573.1353.

4.4.12 甲基-2, 3, 4, 6-四-O-苄基- α -D-吡喃葡萄糖 (**38**) 的合成



将化合物 **37** (5.05g, 0.026mol) 溶于 20mL 干燥 DMF 中, 搅拌, 冰浴下分批加入 NaH (2.88g, 0.12mol), 搅拌 20min 后撤去冰浴, 继续搅拌 30 min 后加入催化量的 TBAI, 冰浴下滴加 BnBr (15mL, 0.13mol), 搅拌 30 min 后撤去冰浴, 室温下继续搅拌 3-5h, TLC 显示初始物消失, 加入去离子水 3-5mL, 混和液减压除去大部分 DMF 后, CH_2Cl_2 (4×50mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc=10 : 1), 得浅黄色浆状物 **38** (8.91g, 61.8%)。

4.4.13 甲基-2, 3, 4-三-O-苄基-6-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (**39**) 的合成



注:

^a ZnCl_2 7.5-10eq, 2h

^b ZnCl_2 20eq, 3-4h

major product

major product

将化合物 **39** (529.7mg, 0.96mmol) 溶于 3mL $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HOAc}$ 混合溶液 (2:1) 中, 搅拌下迅速加入熔融 ZnCl_2 (新制备, 溶于相同的 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HOAc}$ 混合溶液) 试剂, 室温下反应 1-2h, TLC 显示初始物消失, 加入去离子水 20mL, 搅拌 10min, CH_2Cl_2 (3×40mL)

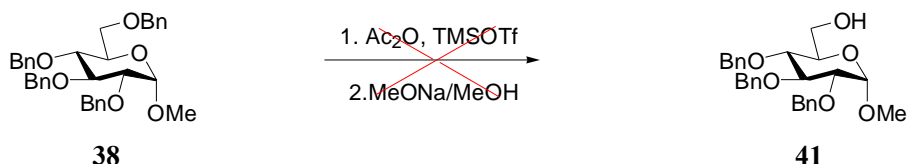
萃取, 饱和 Na_2CO_3 溶液 ($3 \times 20\text{mL}$) 和水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1), 得浅黄色浆状物 **39** 和 **40** (混合物, 348.8mg, 72.1%):

39: $R_f = 0.73$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.37~7.26 (m, 15H, $3 \times \text{OBn}$), 5.01~4.55 (m, overlapping, 7H, H-1 ($J_{1,2} = 3.1\text{Hz}$), $3 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.29~4.22 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.01 (t, 1H, $J_{3,2} = 9.3\text{Hz}$, $J_{3,4} = 9.2\text{Hz}$, H-3), 3.81 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 3.3\text{Hz}$, $J_{5,4} = 9.7\text{Hz}$, H-5), 3.53 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3.5\text{Hz}$, $J_{2,3} = 9.6\text{Hz}$, H-2), 3.47 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4,3} = 9.4\text{Hz}$, H-4), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.02 (s, 3H, OAc), 与文献值一致^[93]。

40: $R_f = 0.62$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.36~7.27 (m, 15H, $3 \times \text{OBn}$), 5.00~4.56 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.28 (dd, $J_{6a,5} = 4.0\text{Hz}$, $J_{6a,6b} = 12.2\text{Hz}$, H-6a), 4.23 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 2.2\text{Hz}$, $J_{6b,6a} = 12.1\text{Hz}$, H-6b), 3.98 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.3\text{Hz}$, H-3), 3.93 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 3.7\text{Hz}$, $J_{5,4} = 9.2\text{Hz}$, H-5), 3.67 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3.6\text{Hz}$, $J_{2,3} = 9.6\text{Hz}$, H-2), 3.57 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.2\text{Hz}$, $J_{4,3} = 9.1\text{Hz}$, H-4), 2.15, 2.03 (2s, 6H, $2 \times \text{OAc}$), 与文献值一致^[93]。

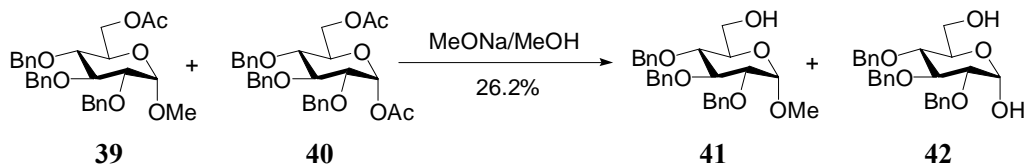
4.4.14 甲基-2,3,4-三-*O*-苄基- α -D-吡喃葡萄糖 (**41**) 的合成

方法 1——甲基糖苷 **38** 低温下选择性脱苄基:



将化合物 **38** (2.74g, 0.005mol) 溶于 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 1, 46mL) 的混合溶液中, 氩气保护下冷却至 -78°C , 缓慢滴加 TMSOTf (1.17g, 15mL 无水 CH_2Cl_2 稀释, 45min 内滴完), 保持反应温度, 继续搅拌过夜 (文献值为 90min) 后加入饱和 NaHCO_3 淬灭反应, 混和液用 CH_2Cl_2 稀释, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 残留物溶于无水 MeOH (10mL) 中, 加入 3-4mL 0.1N MeONa/MeOH 溶液, 溶液呈弱碱性, 搅拌反应 2-3hr, 混合液用 HCl 的 MeOH 溶液中和, 减压浓缩, TLC 显示未得到目标化合物 **41**, 而是复杂的混合物。

方法 2——甲基糖苷 **39** 脱乙酰基:

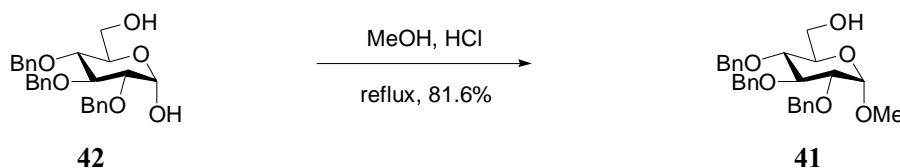


将化合物 **39** 和 **40** 的混合物 (294.4mg, 约 0.55mmol) 溶于 3mL 无水 MeOH 中, 加入 1-1.5mL 0.1N MeONa/MeOH 溶液, 搅拌反应 1-2h, TLC 显示初始物消失, 混合液减压浓缩后柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 1 : 1), 得浅黄色浆状物 **41** (70.8mg, 26.2%), 剩余为黄色浆状物 **42**。

41: $R_f = 0.46$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.37~7.30 (m, 15H, $3 \times \text{OBn}$), 5.00~4.63 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.56 (d, $J_{1,2} = 3.5\text{Hz}$, H-1), 4.01 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.3\text{Hz}$, H-3), 3.76 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 2.5\text{Hz}$, $J_{6a,6b} = 11.7\text{Hz}$, H-6a), 3.69 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 3.9\text{Hz}$,

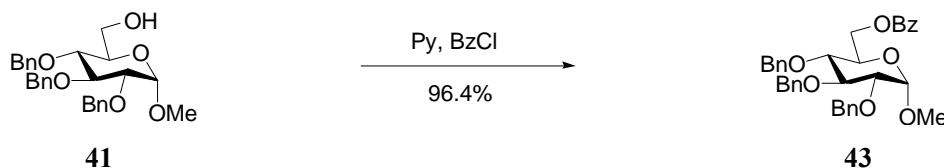
$J_{6b, 6a} = 11.7\text{Hz}$, H-6b), 3.65 (ddd, 1H, $J_{5, 6a} = 3.7\text{Hz}$, $J_{5, 4} = 9.8\text{Hz}$, H-5), 3.54~3.49 (m, 2H, H-2, H-4), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 与文献值一致^[92]。

方法 3——2, 3, 4-三-*O*-苄基糖 **42** 甲基化:



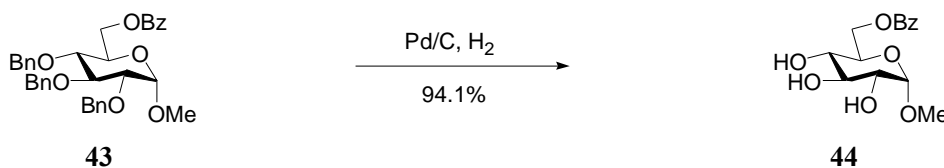
将化合物 **42** (3.43g, 0.008mol) 溶于 8mL MeOH 中, 滴加 1.5mL 浓 HCl, 加热回流 1.5-2h, TLC 显示初始物基本消失。混合液减压浓缩后柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1), 得浅黄色油状物 **41** (3.01g, 81.6%): $R_f = 0.46$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.30~7.22 (m, 15H, 3×OBn), 4.93~4.56 (m, 6H, 3× CH_2Ph), 4.50 (d, $J_{1, 2} = 3.5\text{Hz}$, H-1), 3.94 (t, 1H, $J_{3, 2} = 9.2\text{Hz}$, $J_{3, 4} = 9.4\text{Hz}$, H₃), 3.70 (dd, 1H, $J_{6a, 5} = 2.4\text{Hz}$, $J_{6a, 6b} = 11.7\text{Hz}$, H-6a), 3.62 (dd, 1H, $J_{6b, 5} = 3.8\text{Hz}$, $J_{6b, 6a} = 11.7\text{Hz}$, H-6b), 3.58 (ddd, 1H, $J_{5, 6a} = 3.7\text{Hz}$, $J_{5, 4} = 9.8\text{Hz}$, H₅), 3.47~3.42 (m, 2H, H-2, H-4), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 与文献值一致^[92]。

4.4.15 甲基-2, 3, 4-三-*O*-苄基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (**43**) 的合成

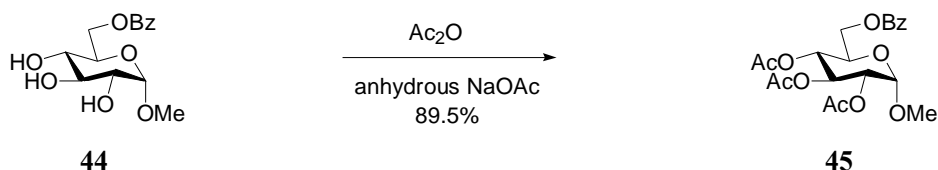


将化合物 **42** (566.0mg, 1.22mmol) 溶于 5mL 干燥吡啶, 氩气保护下 0℃ 滴加 BzCl (0.3mL, 5mL 干燥吡啶稀释, 50-60min 滴完) 溶液, 自然升至室温, 继续反应 12h, TLC 显示初始物消失, 加入适量去离子水静置, 小心吸出水层溶液, CH_2Cl_2 溶解残余物, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1), 得无色浆状物 **43** (668.0mg, 96.4%); $R_f = 0.63$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.57 (t, 1H, H-4', OBz), 7.44 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 7.40~7.23 (m, 15H, 3×OBn), 5.05~4.63 (m, overlapping, 7H, H-1 ($J_{1, 2} = 3.8\text{Hz}$), 3× CH_2Ph), 4.57 (dd, 1H, $J_{6a, 5} = 2.0\text{Hz}$, $J_{6a, 6b} = 12.0\text{Hz}$, H-6a), 3.69 (dd, 1H, $J_{6b, 5} = 4.7\text{Hz}$, $J_{6b, 6a} = 11.9\text{Hz}$, H-6b), 4.08 (t, 1H, $J_{3, 2} = J_{3, 4} = 9.2\text{Hz}$, H-3), 3.97 (m, 1H, H-5), 3.64-3.59 (m, 2H, H-2, H-4), 3.41 (s, 3H, OCH_3)。

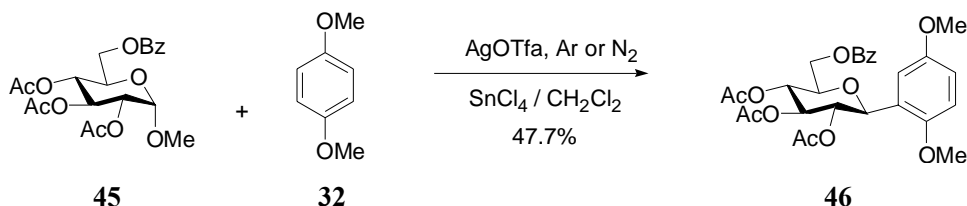
4.4.16 甲基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (**44**) 的合成



将化合物 **43** (640.0mg, 1.13mmol) 和 5%Pd/C (300mg) 溶于 5mL 无水 MeOH, 通入 H_2 搅拌反应 1-1.5h, TLC 显示初始物消失, 通过硅藻土床层滤除 Pd/C, 减压浓缩得无色浆状物 **44** (316.7mg, 94.1%), 直接用于下一步反应,

4.4.17 甲基-2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (45) 的合成

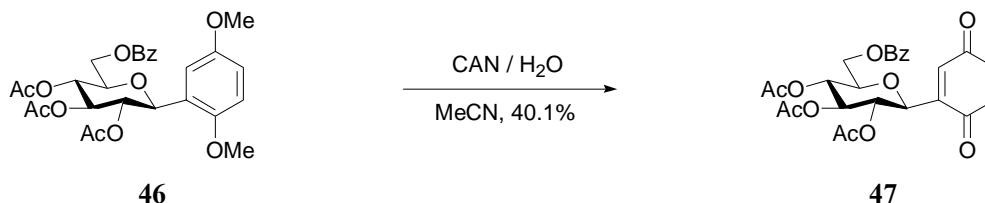
将化合物 **44** (316.7mg, 1.06mmol) 悬浮于 5mL Ac_2O 中, 加入无水 NaOAc (187.6mg, 2.29mmol), 加热至 90°C 反应 1h 后冷却至室温再反应 30min, TLC 显示初始物基本消失, 加入 40mL 碎冰搅拌至其自然融化, 饱和 NaHCO_3 溶液中和至中性, CH_2Cl_2 (3 \times 30mL) 萃取, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥 2h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 3 : 1), 得无色浆状物 **45** (403.4mg, 89.5%): $R_f = 0.58$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.58 (t, 1H, H-4', OBz), 7.46 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.52 (t, 1H, $J_{4,3}=9.8\text{Hz}$, H-4), 5.41 (dd, 1H, $J_{3,2}=9.9\text{Hz}$, $J_{3,4}=9.7\text{Hz}$, H-3), 4.97 (d, 1H, $J_{1,2}=3.6\text{Hz}$, H-1), 5.20 (dd, 1H, $J_{2,1}=3.7\text{Hz}$, $J_{2,3}=10.2\text{Hz}$, H-2), 4.49 (dd, 1H, $J_{6a,5}=2.4\text{Hz}$, $J_{6a,6b}=12.2\text{Hz}$, H-6a), 4.38 (dd, 1H, $J_{6b,5}=4.9\text{Hz}$, $J_{6b,6a}=12.2\text{Hz}$, H-6b), 4.13 (m, 1H, H-5), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 2.09, 2.04, 2.02 (3s, 9H, 3 \times COCH_3), 与文献值一致^[140]。

4.4.18 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基苯 (46) 的合成

将化合物 **45** (907.0mg, 2.14mmol) 和化合物 **32** (716.6mg, 5.19mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 , 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTf (876.3mg, 3.97mmol), 氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl_4 (87 μL , 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 内加完) 溶液, $35\text{-}40^\circ\text{C}$ 反应 6-8h, TLC 检测显示初始物基本消失, 反应液呈乳白色悬浊状, 加入 15mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 15min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH_2Cl_2 (3 \times 30mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1), 得浅黄褐色浆状物 **46** (540.3mg, 47.7%): $R_f = 0.38$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); $[\alpha]_D^{26.5} = -3.2$ ($c=1.50$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 1755 (C=O, OAc), 1724 (C=O, OBz); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (dd, 2H, H-2'', H-6'', OBz), 7.50 (t, 1H, H-4'', OBz), 7.39 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBz), 6.86 (d, 1H, H-3, Ph), 6.70 (m, 2H, H-5, H-6, Ph), 5.35~5.23 (m, 3H, H-4', H-2', H-3'), 4.89 (d, 1H, $J_{1,2}=9.8\text{Hz}$, H-1), 4.46 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=2.5\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12.3\text{Hz}$, H-6'a), 4.32 (dd, 1H, $J_{6'b,5}=4.5\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a}=12.3\text{Hz}$, H-6'b), 3.92 (m, 1H, H-5), 3.70, 3.64 (2s, 6H, 2 \times OCH_3), 1.98, 1.94, 1.73 (3s, 9H, 3 \times COCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 171.0, 170.2, 169.8 (C=O, 3 \times COCH_3), 166.9 (C=O, OBz), 154.5, 152.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.8, 130.4, 130.4, 129.1, 129.1,

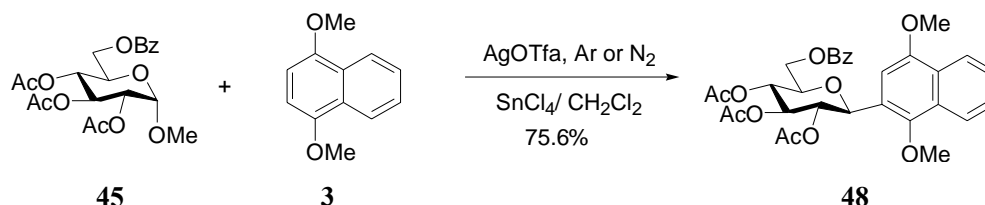
129.1, 126.1, 116.1, 114.0, 113.0 (C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene, C-1'' to C-6'', OBz), 76.8, 75.3, 74.6, 73.6, 72.5 (C-1 to C-5), 63.6 (C-6), 57.0, 56.3 (2×OCH₃), 21.3, 21.3, 21.1 (3×COCH₃); MS-ESI (530.5) *m/z* [M+Na]⁺ 553.3 (100%), [M+K]⁺ 569.2 (24%); HRMS-ESI calcd for C₂₇H₃₀O₁₁, [M+Na]⁺ 553.1686, found: 553.1727.

4.4.19 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基-β-*D*-吡喃葡萄糖)-1,4-苯醌 (47) 的合成



将化合物 **46** (477.8mg, 0.90mmol) 溶于 3mL MeCN, 加入 CAN (1505mg, 2.75mmol, 溶于 5mL 去离子水中) 溶液, 避光搅拌 1-3h, TLC 显示初始物消失, 停止反应, 混合液用 CH₂Cl₂ (3×25 mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 4 : 1 → 3 : 1), 得黄色固体 **47** (180.8mg, 40.1%): *R_f* = 0.36 (Pet : EtOAc = 3 : 1); [α]_D^{26.8} = -23.4 (*c* = 0.58, CHCl₃); IR (KBr, cm⁻¹) 1754 (C=O, OAc), 1724 (C=O, OBz), 1657 (C=O, benzoquinone); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (dd, 2H, H-2'', H-6'', OBz), 7.51 (t, 1H, H-4'', OBz), 7.40 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBz), 6.82 (d, 1H, H-3, Ph), 6.68 (d, 2H, H-5, H-6, Ph), 5.33, 5.19, 4.93 (3t, 3H, H-2', H-3', H-4'), 4.61 (d, 1H, *J*_{1,2} = 9.7Hz, H-1'), 4.46 (dd, 1H, *J*_{6'a,5'} = 2.4Hz, *J*_{6'a,6'b} = 12.4Hz, H-6'a), 4.30 (dd, 1H, *J*_{6'b,5'} = 4.7Hz, *J*_{6'b,6'a} = 12.5Hz, H-6'b), 3.88 (m, 1H, H-5'), 1.98, 1.95, 1.84 (3s, 9H, 3×COCH₃); ¹³C NMR (125.77MHz, CDCl₃): δ 187.5, 186.1 (C=O, benzoquinone), 170.7, 170.4, 170.1 (3×COCH₃), 166.8 (C=O, OBz), 144.7, 137.1, 137.0, 134.3, 134.0, 130.4, 130.4, 130.2, 129.2, 129.2 (C-2, C-3, C-5, C-6, benzoquinone, C-1'' to C-6'', OBz), 77.0, 74.4, 73.3, 72.8, 69.2 (C-1' to C-5'), 63.2 (C-6'), 21.2, 21.2, 21.1 (3×COCH₃); MS-ESI (500.5) *m/z* [M+Na]⁺ 523.2 (100%), [M+K]⁺ 539.2 (29%); HRMS-ESI calcd for C₂₅H₂₄O₁₁, [M+Na]⁺ 523.1216, found 523.1187.

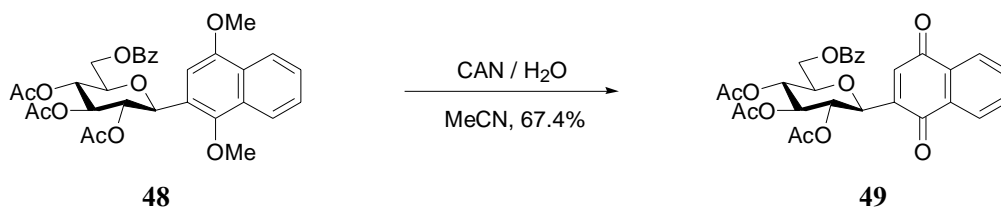
4.4.20 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基-β-*D*-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基萘 (48) 的合成



将化合物 **45** (797.3mg, 1.88mmol) 和化合物 **3** (801.6mg, 4.26mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH₂Cl₂, 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTf (637.2mg, 2.89mmol), 氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl₄ (77μL, 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH₂Cl₂ 稀释, 1h 内加完) 溶液, 35-40℃ 反应 6-8h, TLC 显示初始物基本消失, 反应液呈棕灰

色悬浊状, 加入 14mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 15min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH_2Cl_2 (3×35mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1→3 : 1), 得浅黄褐色浆状物 **48** (824.4mg, 75.6%): $R_f = 0.49$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); $[\alpha]_D^{27.0} = +57.4$ ($c=1.61$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 1755 (C=O, OAc), 1724 (C=O, OBz); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.14, 8.00~7.95, 7.52~7.34 (3m, 9H, H-5 to H-8, naphthalene, H-2'' to H-6'', OBz), 6.67 (s, 1H, H-3, naphthalene), 5.49~5.34 (m, 3H, H-2' to H-4'), 5.10 (d, 1H, $J_{1,2}=9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.49 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=2.4\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12.2\text{Hz}$, H-6'a), 4.32 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=4.9\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a}=12.2\text{Hz}$, H-6'b), 4.06 (m, 1H, H-5'), 3.87, 3.84 (2s, 6H, 2×OCH₃), 2.01, 1.95, 1.66 (3s, 9H, 3×COCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 170.8, 171.7, 170.2 (C=O, 3×COCH₃), 166.8 (C=O, OBz), 153.0, 149.5 (C-1, C-4, naphthalene), 133.9, 130.4, 130.4, 129.1, 129.1, 129.1, 128.8, 127.8, 127.4, 126.8, 124.2, 123.2, 122.9 (C-2, C-5 to C-10, naphthalene, C-1'' to C-6'', OBz), 102.2 (C-3, naphthalene), 77.1, 75.5, 74.9, 71.7, 69.9 (C-1' to C-5'), 64.00 (C-6'), 63.8, 56.3 (2×OCH₃), 21.3, 21.3, 21.1 (3×COCH₃); MS-ESI (580.6) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 603.3 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 619.3 (13%); HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 603.1842, found: 603.1852.

4.4.21 2-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-萘醌 (**49**) 的合成

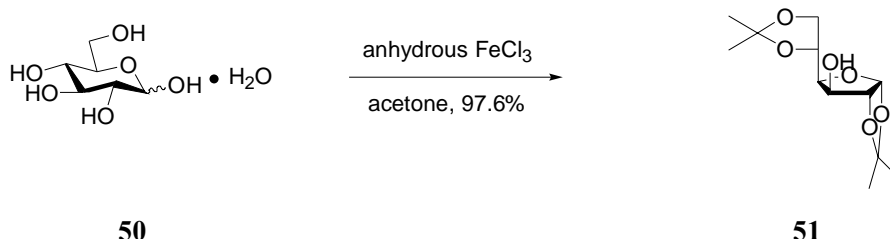


将化合物 **48** (700.0mg, 1.21mmol) 溶于 3mL MeCN, 加入 CAN (2130mg, 3.89mmol, 溶于 5mL 去离子水中) 溶液, 避光搅拌 1-1.5h, TLC 显示初始物消失, 停止反应, 混合液用 CH_2Cl_2 (3×25 mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 1), 得黄色浆状物 **49** (447.6mg, 67.4%): $R_f = 0.66$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D^{27.1} = -7.1$ ($c=3.1$, CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) 1755 (C=O, OAc), 1724 (C=O, OBz), 1666 (C=O, naphthaquinone); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (m, 4H, H-5, H-8, naphthalene, H-2'', H-6'', OBz), 7.68 (m, 2H, H-6, H-7, naphthalene), 7.51 (t, 1H, H-4'', OBz), 7.39 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBz), 7.03 (s, 1H, H-3, naphthalene), 5.58 (t, 1H, $J_{3',4'}=9.3\text{Hz}$, $J_{3',2'}=9.4\text{Hz}$, H-3'), 5.22 (t, 1H, $J_{4',5'}=9.8\text{Hz}$, $J_{4',3'}=9.7\text{Hz}$, H-4'), 4.89 (t, 1H, $J_{2',3'}=9.5\text{Hz}$, $J_{2',1'}=9.7\text{Hz}$, H-2'), 4.84 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.7\text{Hz}$, H-1'), 4.46 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=2.2\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12.8\text{Hz}$, H-6'a), 4.34 (dd, 1H, $J_{6'b,5'}=4.8\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a}=12.4\text{Hz}$, H-6'b), 3.94 (m, 1H, H-5'), 1.99, 1.95, 1.80 (3s, 9H, 3×COCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (125.77MHz, CDCl_3): δ 185.4, 184.1 (C=O, naphthaquinone), 170.8, 170.3, 170.2 (3×COCH₃), 166.9 (C=O, OBz), 146.7, 136.6, 134.8, 134.6, 133.9, 132.5, 130.5, 130.5, 130.2, 129.1, 129.1, 128.8, 127.1, 127.0 (13C, C-2, C-5 to C-10, naphthaquinone, C-1'' to C-6'', OBz), 104.9 (C-3, naphthaquinone), 77.0, 74.5, 73.3, 72.9, 69.6 (C-1' to C-5'), 63.3 (1C, C-6'), 21.23, 21.23, 21.06 (3×COCH₃);

MS-ESI (550.5) m/z $[M+Na]^+$ 573.3 (100%), $[M+K]^+$ 589.2 (83%); HRMS-ESI calcd for $C_{29}H_{26}O_{11}$, $[M+Na]^+$ 573.1373, found: 573.1375.

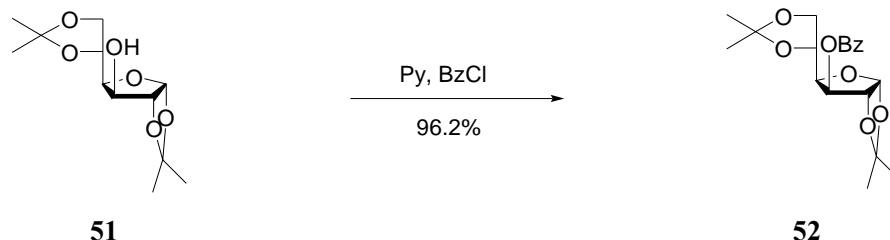
4.5 3-*O*-苯甲酰基呋喃葡萄糖给体及中间体的合成

4.5.1 1, 2:5, 6-二-*O*-亚异丙基- α -D-呋喃葡萄糖 (51) 的合成

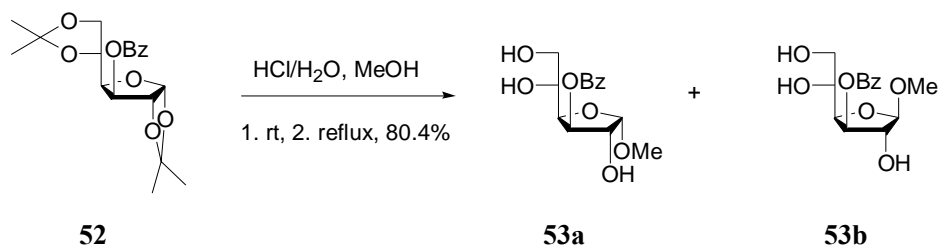


将化合物 **50** (2.91g, 0.0015mol) 和无水 $FeCl_3$ (0.72g, 0.004mol) 溶于 100 mL 干燥丙酮中, 回流 2h 后自然冷却至室温, 加入 20% KOH (2.0g KOH 溶于 10mL 去离子水中) 溶液, 反应瓶底部即刻出现深棕色油状沉淀, 搅拌 5 min 后减压除去大部分溶剂, 残余物用无水 Et_2O (3×80mL) 萃取, 去离子水洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 无水 Et_2O 重结晶, 得白色固体 **51** (3.73 g, 97.6%): $R_f = 0.62$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 5.95 (d, 1H, $J_{1,2}=3.5$ Hz, H-1), 4.54 (d, 1H, $J_{2,1}=3.4$ Hz, H-2), 4.33 (m, 2H, H-3, H-4), 4.18 (dd, 1H, $J_{5,4}=6.4$ Hz, $J_{5,6}=8.6$ Hz, H-5), 4.08 (dd, 1H, $J_{6a,5}=2.6$ Hz, $J_{6a,6b}=7.5$ Hz, H-6a), 3.99 (dd, 1H, $J_{6b,5}=5.4$ Hz, $J_{6b,6a}=8.5$ Hz, H-6b), 2.56 (brs, 1H, OH), 1.50, 1.45, 1.38, 1.32 (4s, 12H, isopropylidene- CH_3).

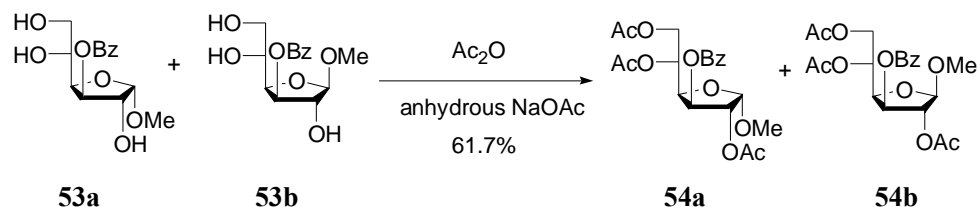
4.5.2 1, 2:5, 6-二-*O*-亚异丙基-3-*O*-苯甲酰基- α -D-呋喃葡萄糖 (52) 的合成



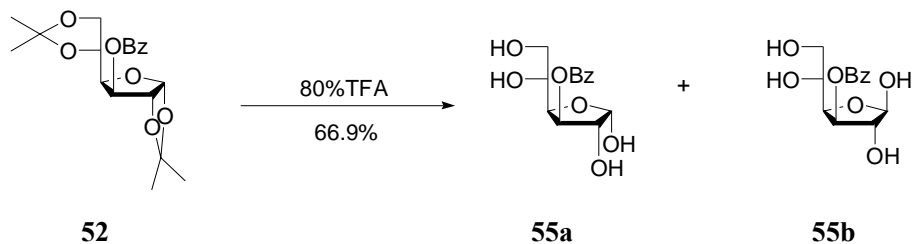
将化合物 **51** (1002mg, 3.85mmol) 溶于干燥吡啶 (5mL), 氩气保护下 $0^\circ C$ 滴加 $BzCl$ (670 μ L, 5.78mmol, 3mL 干燥吡啶稀释, 50-60min 滴完), 自然升至室温, 继续反应 12h, TLC 显示初始物消失, 加入去离子水静置, 弃去水层溶液, 残余物用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经 2N HCl 溶液、饱和 $NaHCO_3$ 溶液、水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc=8 : 1), 得无色浆状物 **52** (1.35g, 产率 96.2%): $R_f = 0.92$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.60 (t, 1H, H-4', OBz), 7.46 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.95 (d, 1H, $J_{1,2}=3.7$ Hz, H-1), 5.50 (d, 1H, $J_{3,2}=2.8$ Hz, H-3), 4.64 (dd, 1H, $J_{2,1}=3.7$ Hz, H-2), 4.40~4.33 (m, 2H, H-4, H-5), 4.14-4.08 (m, 2H, H-6a, H-6b), 1.56, 1.42, 1.32, 1.27 (4s, 12H, isopropylidene- CH_3), 与文献值一致^[86]。

4.5.3 甲基-3-*O*-苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖 (53) 的合成

将化合物 **52** (371.6mg, 1.02mmol) 溶于 5 mL MeOH 中, 加入 1 mL HCl (浓 HCl : H₂O=1 : 1) 溶液, 溶液中立刻产生白色不溶物, 室温下搅拌 30min 溶液变澄清, 继续反应 3h, TLC 显示初始物基本消失, 补加 MeOH (5mL), 回流至 TLC 显示反应混合物完全转化另一极性稍小的化合物, 减压除去溶剂, 得无色浆状物 **53** (244.9mg, 80.4%) 直接进行下一步乙酰化反应。

4.5.4 甲基-2,5,6-三-*O*-乙酰基-3-*O*-苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖 (54) 的合成

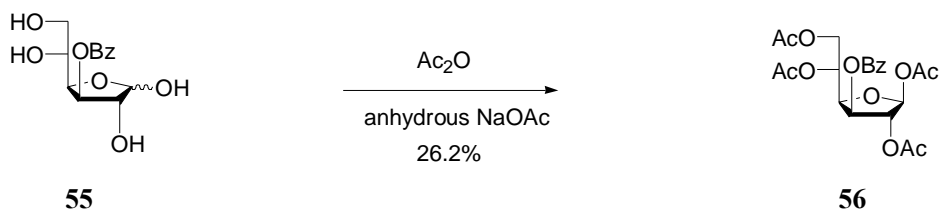
化合物 **53** (244.9mg, 0.82mmol) 悬浮于 5mL Ac₂O, 加入无水 NaOAc (203.4mg, 2.48mmol), 90°C 反应 3h, TLC 显示初始物基本消失, 加入 40mL 碎冰搅拌至其自然融化, 饱和 NaHCO₃ 溶液中和混和液至中性, EtOAc (3×20mL) 萃取, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc =5 : 1→3 : 1), 得浅黄褐色浆状物 **54** (215.1mg, 61.7%): $R_f = 0.58$ (Pet : EtOAc =2 : 1); $\alpha/\beta = 1 : 5$ (estimated by ¹H NMR); ¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.57 (t, 1H, H-4', OBz), 7.44 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.47 (t, 1H, $J_{3,2} = 9.7$ Hz, H-3), 5.28 (t, 1H, $J_{4,3} = 9.8$ Hz, H-4), 5.17 (dd, 1H, $J_{2,1} = 7.8$ Hz, $J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2), 4.53 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, H-1 _{β}), 4.32 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 4.6$ Hz, $J_{6a,6b} = 12.3$ Hz, H-6a), 4.19 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 2.3$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.3$ Hz, H-6b), 3.80 (m, 1H, H-5), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 2.12, 1.97, 1.94 (3s, 9H, 3×COCH₃).

4.5.5 3-*O*-苯甲酰基-D-呋喃葡萄糖 (55) 的合成

将化合物 **52** (787.7mg, 2.16mmol) 溶于 5mL 80% TFA (4mL TFA 加 1mL 去离子水) 中, 室温下搅拌 60-90min, TLC 显示反应物基本消失, 减压除去溶剂, 残余物用无水 Et₂O 重结晶, 得白色粉末 **55** (410.8mg, 66.9%), $R_f = 0.31$ (CHCl₃ : MeOH=3 : 1); **55a**: ¹H NMR (500.13 MHz, D₂O): δ 8.05 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.64 (t, 1H, H-4', OBz),

7.50 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.37 (t, 1H, $J=9.6\text{Hz}$, H-3), 5.26 (d, 1H, $J_{1,2}=3.7\text{Hz}$, H-1), 5.17 (t, 1H, $J=9.5\text{Hz}$, H-2), 3.93 (m, 1H, H-5), 3.88~3.79 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b)。

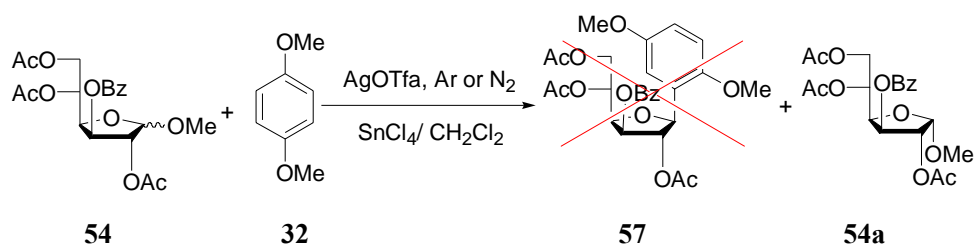
4.5.6 1, 2, 5, 6-四-*O*-乙酰基-3-*O*-苯甲酰基- β -D-呋喃葡萄糖 (**56**) 的合成



将化合物 **55** (310.6mg, 1.09mmol) 悬浮于 5mL Ac_2O 中, 加入无水 NaOAc (142.9mg, 1.74mmol), 90°C 反应 50 min, TLC 显示初始物基本消失, 加入 40mL 碎冰搅拌至其自然融化, 反应瓶底部即出现浅黄色至无色透明油状物, 搅拌下加入饱和 NaHCO_3 溶液中中和反应混和液至中性, 搅拌 5min, EtOAc ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : $\text{EtOAc} = 5 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 3 : 1$), 得浅黄色浆状物 **56** (129.4mg, 26.2%): $R_f = 0.43$ (Pet : $\text{EtOAc} = 2 : 1$); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (dd, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.59 (t, 1H, H-4', OBz), 7.45 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.81 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.3\text{ Hz}$, H-1), 5.51 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.7\text{Hz}$, $J_{3,2} = 9.6\text{Hz}$, H-3), 5.32 (m, 2H, H-2, H-4), 4.34 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 4.5$, $J_{6a,6b} = 12.6\text{Hz}$, H-6a), 4.15 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 2.1\text{Hz}$, $J_{6b,6a} = 12.5\text{Hz}$, H-6b), 3.92 (m, 1H, H-5), 2.14, 2.11, 1.95, 1.94 (4s, 12H, $4 \times \text{COCH}_3$)。

4.5.7 2-(2, 5, 6-三-*O*-乙酰基-3-*O*-苯甲酰基- β -D-呋喃葡萄糖)-1, 4-二甲氧基苯 (**57**) 的合成

方法 1——甲基糖苷 **54** 作为糖给体:

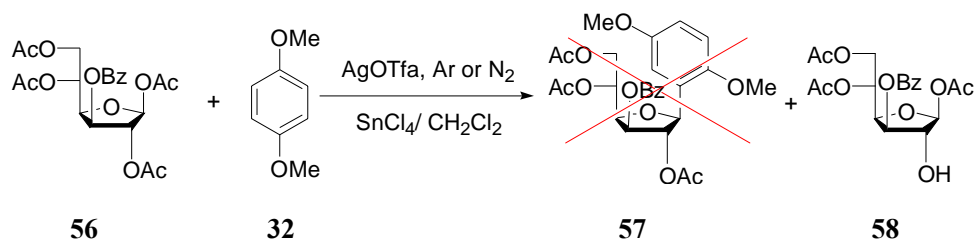


将化合物 **54** (215.1mg, 0.51mmol) 和化合物 **32** (154.1mg, 1.12mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 中, 避光搅拌, 待初始物完全溶解后, 迅速加入 AgOTf (200.0mg, 0.91mmol), 氩气保护下滴加无水 SnCl_4 (21 μL , 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 滴完), 40°C 反应 5-6h, TLC 检测显示初始物未完全消失, 反应液呈乳白色悬浊状, 加入 12mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 15min, 抽滤除去无机物, CH_2Cl_2 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : $\text{EtOAc} = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1$), 回收浅黄褐色浆状物 **54a** (78.0mg, 36.3%), $^1\text{H NMR}$ 显示未生成目标化合物 **57**。

54a: $R_f = 0.58$ (Pet : $\text{EtOAc} = 2 : 1$); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, 2H, H-2' H-6', OBz), 7.57 (t, 1H, H-4', OBz), 7.44 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.75 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.9\text{Hz}$, H-3), 5.27 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.8\text{Hz}$, and $J_{4,3} = 9.9\text{Hz}$, H-4), 5.10 (dd, 1H, $J_{2,1} = 3.6\text{Hz}$ and $J_{2,3}$

=10.3Hz, H-2), 5.00 (d, 1H, $J_{1,2}$ =3.5Hz, H-1), 4.30 (dd, 1H, $J_{6a,5}$ = 4.6Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.4Hz, H-6a), 4.15 (dd, 1H, $J_{6b,5}$ = 1.8Hz, $J_{6b,6a}$ = 12.3Hz, H-6b), 4.08 (m, 1H, H-5), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 2.13, 1.99, 1.93 (3s, 9H, 3×COCH₃)。

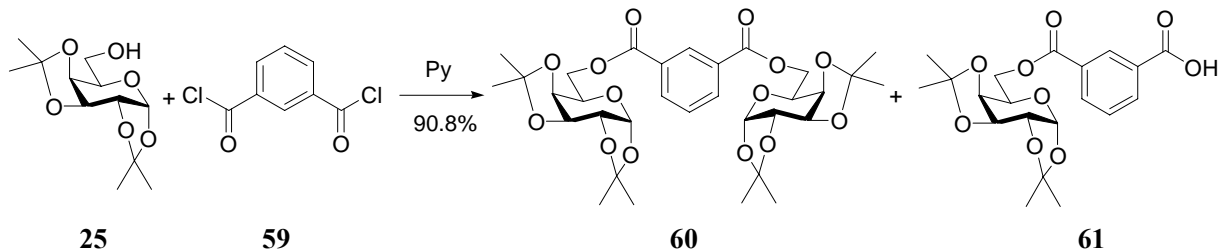
方法 2——四乙酰基呋喃糖 **56** 作为糖给体:



将化合物 **53** (528.4mg, 1.17mmol) 和化合物 **32** (335.2mg, 2.43mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH₂Cl₂ 中, 避光搅拌, 待初始物完全溶解后, 迅速加入 AgOTf (391.5mg, 1.77mmol), 氩气保护下滴加无水 SnCl₄ (48μL, 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH₂Cl₂ 稀释, 1h 滴完), 40℃ 反应 5-6h, TLC 检测显示初始物未完全消失, 反应液呈乳白色悬浊状, 加入 15mL 饱和 NaHCO₃ 溶液, 搅拌 20min, 抽滤除去无机物, CH₂Cl₂ (3×40mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc=5 : 1→3 : 1), 得浅黄色浆状物 **58** (182.3mg, 38.0%)。¹H NMR 显示未生成目标化合物 **57**, 而是生成了 2-位脱乙酰基产物——1,5,6-三-*O*-乙酰基-3-*O*-苯甲酰基-β-D 呋喃葡萄糖 **58**: R_f = 0.34 (Pet : EtOAc=2 : 1); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, 2H, H-2', H-6', OBz), 7.58 (t, 1H, H-4', OBz), 7.45 (t, 2H, H-3', H-5', OBz), 5.81 (t, 1H, $J_{3,2}$ =10.0Hz, H-3), 5.51 (d, 1H, $J_{1,2}$ =3.8Hz, H-1), 5.28 (t, 1H, J =9.8Hz, H-4), 5.10 (dd, 1H, $J_{2,1}$ =3.6Hz, $J_{2,3}$ = 10.3Hz, H-2), 4.36 (m, 1H, H-5), 4.28 (dd, 1H, $J_{6a,5}$ =4.2Hz, $J_{6a,6b}$ = 12.4Hz, H-6a), 4.17 (dd, 1H, $J_{6b,5}$ = 2.3Hz, $J_{6b,6a}$ = 12.4Hz, H-6b), 2.17, 2.00, 1.94 (3s, 9H, 3×COCH₃)。

4.6 间苯二甲酰基桥联双配体醌基碳糖苷及中间体的合成

4.6.1 2,6-苯二甲酸-二-(1,2:3,4-二-*O*-亚异丙基-α-D-吡喃半乳糖基)酯 (**60**) 的合成

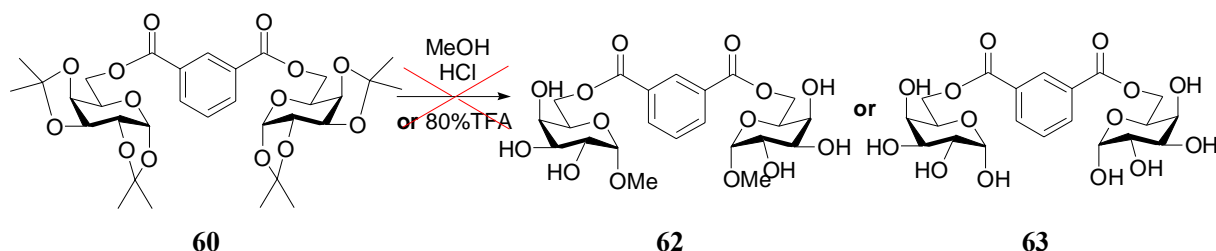


将化合物 **25** (1233mg, 4.74mmol) 溶于 10mL 干燥吡啶, 加入化合物 **59** (480.9mg, 2.37mmol), 振荡片刻反应液呈白色悬浊状, 搅拌 12h, TLC 显示初始物消失, 加入去离子水 20mL 搅拌 5min 后静置, 弃去水层溶液, 残余物 CH₂Cl₂ 溶解, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc=5 : 1), 得浅黄色浆状物 **60** (1.40g, 90.8%), 同时得到白色固体副产物——3-(1,2:3,4-二-*O*-亚异丙基-α-D-吡喃半乳糖基)苯甲酰苯甲酸 **61** (109.8mg, 5.7%)。

60: $R_f = 0.85$ (Pet : EtOAc=2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (s, 1H, H-1, ArH), 8.24 (dd, 2H, H-3, H-5, ArH), 7.53 (t, 1H, H-4, ArH), 5.56 (d, 2H, $J_{1',2'} = 4.9\text{Hz}$, $2\times\text{H-1}'$), 4.67 (dd, 2H, $J_{3',4'} = 2.4\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 7.9\text{Hz}$, $2\times\text{H-3}'$), 4.54 (dd, 2H, $J_{6'a,5'} = 5.1\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 11.4\text{Hz}$, $2\times\text{H-6}'\text{a}$), 4.47 (dd, 2H, $J_{6'b,5'} = 7.4\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 11.4\text{Hz}$, $2\times\text{H-6}'\text{b}$), 4.35 (m, 4H, $2\times\text{H-2}'$, $2\times\text{H-4}'$), 4.21 (m, 2H, $2\times\text{H-5}'$), 1.53, 1.48, 1.36, 1.34 (4s, 24H, isopropylidene- CH_3); MS-ESI (650.7) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 673.2 (100%), $[\text{M}+\text{K}]^+$ 689.3 (14%), $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 1323.5 (40%).

61: $R_f = 0.12$ (Pet : EtOAc=2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H, H-2, ArH), 8.29 (m, 2H, H-4, H-6, ArH), 7.57 (t, 1H, H-5, ArH), 5.58 (d, 1H, $J_{1',2'} = 4.9\text{Hz}$, H=1'), 4.68 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 2.4\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 7.8\text{Hz}$, H-3'), 4.56 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 4.9\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 11.5\text{Hz}$, H-6'a), 4.50 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 7.5\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 11.5\text{Hz}$, H-6'b), 4.37 (m, 2H, H-2', H-4'), 4.30 (m, 1H, H-5'), 1.55, 1.50, 1.38, 1.35 (4s, 12H, isopropylidene- CH_3); MS-ESI (408.4) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 431.1 (100%), $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ 839.2 (61%).

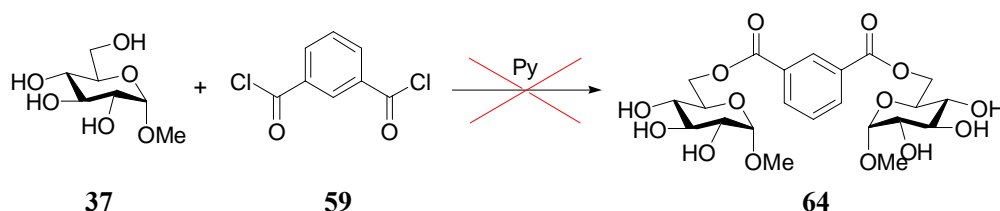
4.6.2 2, 6-二-(甲基- α -D-吡喃半乳糖基)苯甲酰 (**62**) 或 2, 6-二-(α -D-吡喃半乳糖基)苯甲酰 (**63**) 的合成



将化合物 **59** (338.0mg, 0.52mmol) 溶于 3mL 甲醇溶解, 滴加数滴 1 : 1 HCl (浓 HCl : H_2O), 反应液即刻产生乳白色悬浊物, 加热反应约 20min, TLC 显示初始物基本消失, 补加无水 MeOH (5mL), 搅拌 5min, 减压除去溶剂, TLC 显示双配体桥联酯键也在反应条件下断裂, 未得到目标化合物。反复尝试多次, 变换不同条件 (室温或换用 80%TFA 催化反应), 均未获得纯目标化合物 **62** 或 **63**。

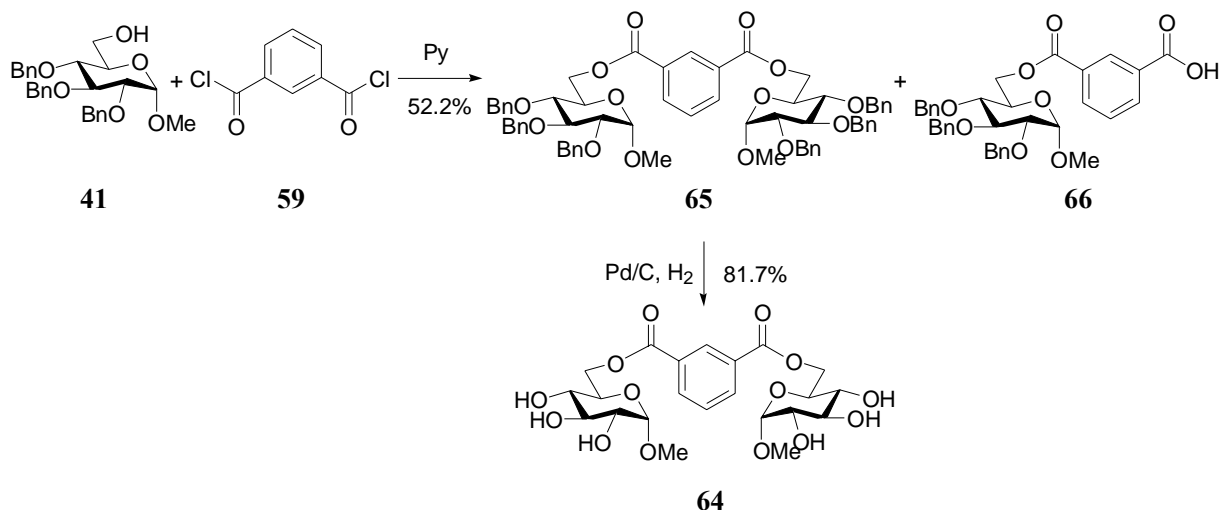
4.6.3 2, 6-二-(甲基- α -D-吡喃葡萄糖基)苯甲酰 (**64**) 的合成

方法 1——甲基糖苷 **37** 与二酰氯 **59** 直接缩合:



将化合物 **38** (1038mg, 5.35mmol) 溶于 10mL 干燥吡啶, 加入化合物 **59** (550.3mg, 2.71mmol), 振荡片刻反应液呈白色悬浊状, 持续反应 20 天, TLC 显示初始物始终不消失, 未生成目标化合物 **64**。

方法 2——选择性苄基保护甲基糖苷 **41** 与二酰氯 **59** 缩合后脱苄基:



2, 6-苯二甲酸-二-(甲基-2, 3, 4-三-*O*-苄基- α -D-吡喃葡萄糖基)酯 (65) 的合成

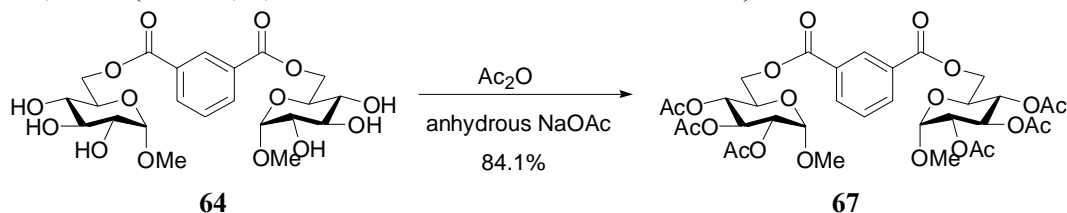
将化合物 **41** (777.5mg, 1.67mmol) 溶于 10mL 干燥吡啶, 加入化合物 **59** (169.9mg, 0.84mmol), 振荡片刻反应液呈白色悬浊状, 搅拌 12h, TLC 显示初始物消失, 加入去离子水 25mL, 搅拌 5min 后静置, 弃去水层溶液, 残余物溶于 CH_2Cl_2 , 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc=5 : 1), 得浅黄色浆状物 **65** (462.9mg, 52.2%), 同时得白色固体副产物——3-(甲基-2, 3, 4-三-*O*-苄基- α -D-吡喃葡萄糖基)苯甲酰苯甲酸 **66** (226.1mg, 43.9%)。

65: $R_f = 0.85$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (s, 1H, H-1, ArH), 8.14 (dd, 2H, H-3, H-5, ArH), 7.48 (t, 1H, H-4, ArH), 7.37~7.20 (m, 30H, 6 \times OBn), 5.02~4.60(m, 14H, 2 \times H $_{1', 2'}$ = 3.6Hz), 6 \times CH $_2$ Ph), 4.54 (dd, 2H, $J_{6'a, 5'} = 2.1\text{Hz}$, $J_{6'a, 6'b} = 11.8\text{Hz}$, 2 \times H-6'a), 4.47 (dd, 2H, $J_{6'b, 5'} = 5.2\text{Hz}$, $J_{6'b, 6'a} = 11.8\text{Hz}$, 2 \times H-6'b), 4.05 (t, 2H, $J_{3', 2'} = 9.2\text{Hz}$, $J_{3', 4'} = 9.2\text{Hz}$, 2 \times H-3'), 3.97~3.94 (m, 2H, 2 \times H-5'), 3.58~3.52 (m, 4H, 2 \times H-2', 2 \times H-4'), 3.38 (s, 6H, 2 \times OCH $_3$).

66: $R_f = 0.15$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H, H-2, ArH), 8.30, 8.21 (2d, 2H, H-4, H-6, ArH), 7.56 (t, 1H, H-5, ArH), 7.38~7.20 (m, 15H, 3 \times OBn), 5.03~4.62 (m, 7H, H-1' ($J_{1', 2'} = 3.7\text{Hz}$), 3 \times CH $_2$ Ph), 4.56 (d, 1H, $J_{6'a, 6'b} = 11.0\text{Hz}$, H-6'a), 4.47 (dd, 1H, $J_{6'b, 5'} = 5.1\text{Hz}$, $J_{6'b, 6'a} = 11.8\text{Hz}$, H-6'b), 4.06 (t, 1H, $J_{3', 2'} = J_{3', 4'} = 9.2\text{Hz}$, H-3'), 3.98 (m, 1H, H-5'), 3.60~3.54 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.41 (s, 3H, OCH $_3$).

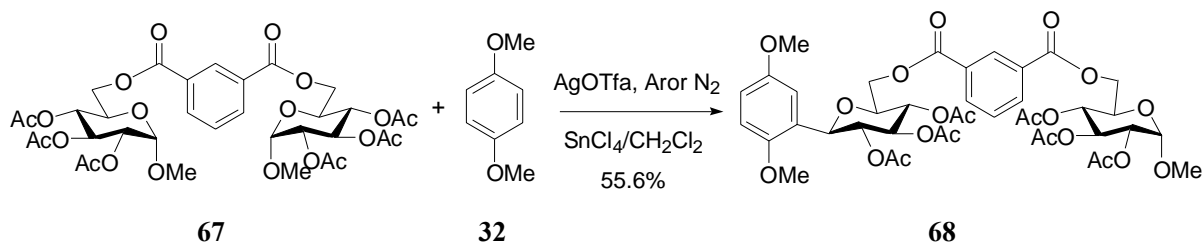
将化合物 **65** (2.01g, 1.90mmol) 和 5% Pd/C (1.12g) 溶于 5mL 无水 MeOH, 通入 H_2 搅拌反应 24h, TLC 显示初始物消失, 通过硅藻土床层滤除 Pd/C, 减压浓缩得无色浆状物 **64** (802.6mg, 81.7%), 直接进行下一步反应。

4.6.4 2, 6-二-(甲基-2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基)苯甲酰 (67) 的合成

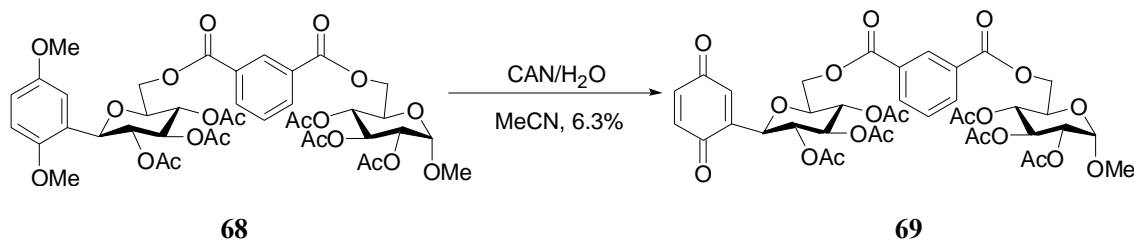


将化合物 **64** (786.0mg, 1.52mmol) 悬浮于 5mL Ac₂O 中, 加入无水 NaOAc (381.4mg, 4.65mmol), 90℃ 反应 2h, 冷却至室温再搅拌 50min, TLC 显示初始物基本消失, 加入 40mL 碎冰搅拌至其自然融化, 饱和 NaHCO₃ 溶液中中和混合液至中性, CH₂Cl₂ (3×50mL) 萃取, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet→Pet:EtOAc=3:1→2:1→1:1), 得无色浆状物 **67** (982.3mg, 84.1%): $R_f = 0.33$ (Pet:EtOAc=2:1); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H, H-1, ArH), 8.26 (dd, 2H, H-3, H-5, ArH), 7.59 (t, 1H, H-4, ArH), 5.52 (t, 2H, $J_{4',5'} = 9.7\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.8\text{Hz}$, 2×H-4'), 5.14 (t, 2H, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 9.8\text{Hz}$, 2×H-3'), 4.98 (d, 2H, $J_{1',2'} = 3.5\text{Hz}$, 2×H-1'), 4.92 (dd, 2H, $J_{2',1'} = 3.6\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 10.2\text{Hz}$, 2×H-2'), 4.48 (dd, 2H, $J_{6'a,5'} = 2.3\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.1\text{Hz}$, 2×H-6'a), 4.44 (dd, 2H, $J_{6'b,5'} = 5.1\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 12.1\text{Hz}$, 2×H-6'b), 4.15 (m, 2H, 2×H-5'), 2.09, 2.05, 2.02 (3s, 18H, 6×COCH₃).

4.6.5 2-((2, 3, 4-三-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-二甲氧基苯)-6-(甲基-2, 3, 4-三-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖基)苯甲酰 (**68**) 的合成



将化合物 **67** (944.3mg, 1.23mmol) 和化合物 **32** (1453.5mg, 10.52mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH₂Cl₂, 避光搅拌, 待初始物完全溶解后迅速加入 AgOTf (1020.8mg, 4.62mmol), 氩气保护下缓慢滴加无水 SnCl₄ (50μL, 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH₂Cl₂ 稀释, 1h 内加完) 溶液, 35-40℃ 反应 96h, TLC 显示初始物基本消失, 反应液呈乳白色悬浊状, 加入 15mL 饱和 NaHCO₃ 溶液, 搅拌 15min, 抽滤除去无机物, 滤液用 CH₂Cl₂ (3×30mL) 萃取, 有机相经饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet:EtOAc = 3:2→1:1), 得浅黄褐色浆状物 **68** (669.7mg, 55.6%): $R_f = 0.48$ (Pet:EtOAc = 1:1); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H, H-1, isophthaloyl), 8.26 (dd, 2H, H-3, H-5, isophthaloyl), 7.58 (t, 1H, H-4, isophthaloyl), 6.93 (s, 1H, H-3', dimethoxybenzene), 6.82 (m, 2H, H-5', H-6', dimethoxybenzene), 5.51 (t, 1H, $J = 9.8\text{Hz}$, H-4''), 5.41 (t, 1H, $J = 9.3\text{Hz}$, H-4''), 5.32 (dd, 2H, $J = 9.4\text{Hz}$, 2×H-2''), 5.13 (t, 1H, H-3'') 4.94 (m, 3H), 4.47 (m, 4H), 4.15, 4.02 (2m, 2H, 2×H-5''), 3.78, 3.73 (2s, 6H, 2×OCH₃, dimethoxybenzene), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.09, 2.07, 2.06, 2.02, 2.01, 1.80 (6s, 18H, 6×COCH₃); ¹³C NMR (125.77MHz, CDCl₃): δ 171.0, 170.8, 170.7, 170.3, 170.3, 170.0 (C=O, 6×COCH₃), 165.9, 165.9 (C=O, OBz), 154.5, 152.3 (C-1', C-4', -Ar), 134.8, 131.8, 130.9, 129.6, 126.0, 116.0, 114.0, 113.0, 97.4, 97.6 (C-1 to C-6, ArC, C-2', C-3', C-5', C-6', dimethoxybenzene), 76.8, 75.2, 74.6, 72.8, 71.5, 70.8, 69.8, 69.7, 69.6, 67.9 (2×C-1'' to 2×C-5''), 63.8, 63.7 (2×C-6''), 57.0, 56.3, 56.1 (3×OCH₃), 21.7, 21.6, 21.4, 21.3, 21.3, 21.0 (6×COCH₃).

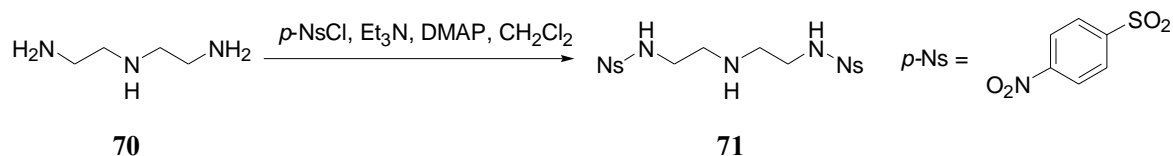
4.6.5 2-((2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-苯醌)-6-(甲基-2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖)苯二甲酰 (69) 的合成

将化合物 **68** (152.3mg, 0.15mmol) 溶于 3mL MeCN 中, 加入 CAN (462.7mg, 0.84mmol, 溶于 5mL 去离子水中) 溶液, 避光搅拌 1-3h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 (3 \times 25 mL) 萃取, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥 4h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 2 \rightarrow 1 : 1), 得黄色固体 **69** (9.2mg, 6.3%): $R_f = 0.56$ (Pet : EtOAc = 1 : 1); $^1\text{H NMR}$ (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H, H-1, ArH), 8.26 (t, 2H, H-3, H-5, ArH), 7.59 (t, 1H, H-4, ArH), 6.87 (s, 1H, H-3', benzoquinone), 6.75 (m, 2H, H-5', H-6', benzoquinone), 5.50 (t, 1H, $J=9.7\text{Hz}$, H-4''), 5.42 (t, 1H, H-4''), 5.22 (m, 1H), 5.15 (m, 1H) 5.00~4.91 (2m, 2H), 4.69 (d, 1H, $J=9.7\text{Hz}$, H-1''), 4.47 (m, 3H), 4.15, 3.98 (2m, 2H, 2 \times H-5''), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 2.09, 2.06, 2.05, 2.02, 2.02, 1.91 (6s, 18H, 3 \times COCH_3).

4.7 具有双功能团的桥联中间体 (Spacers) 的合成

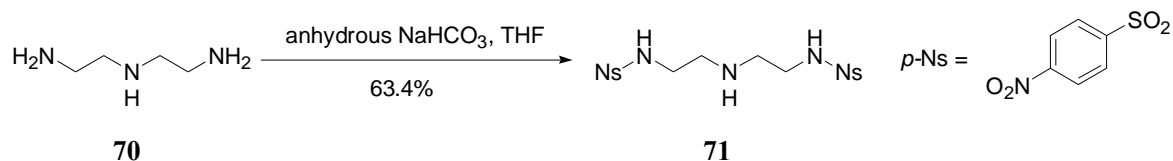
4.7.1 1,7-二-(4-硝基苯磺酰基)-1,4,7-三氮杂庚烷 (71) 的合成

方法 1—— Et_3N 和 DMAP 催化, CH_2Cl_2 作溶剂^[101]:



将化合物 **70** (108 μL , 1mmol)、 Et_3N (200 μL , 1.5mmol) 和 DMAP (33mg, 0.2mmol) 溶于干燥 CH_2Cl_2 (10mL) 中, 室温搅拌 15 min 后冷却至 0°C , 逐步加入 $p\text{-NsCl}$ (444mg, 2mmol), 反应混合物室温下搅拌过夜, TLC 显示初始物未完全消失, 补加 $p\text{-NsCl}$ (444mg, 2mmol), 继续反应 18h, TLC 显示初始物 **70** 消失, 生成极性不同的 3 个化合物, 减压除去 CH_2Cl_2 , 残余物溶于 EtOAc, 依次经饱和 NaCl 溶液、5% KHSO_4 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩得黄色固体 **71** 粗品 (565 mg, >100%)。

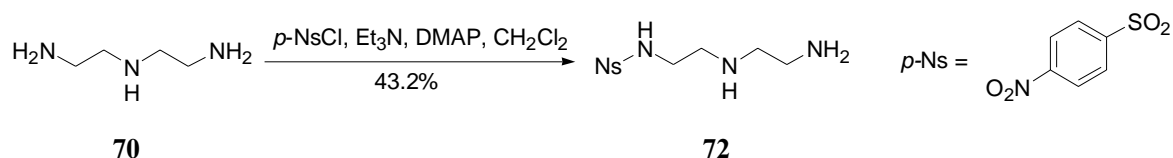
方法 2——无水 NaHCO_3 催化, THF 作溶剂^[104]:



将化合物 **70** (0.5g, 5mmol) 和无水 NaHCO_3 (1.68g, 20mmol) 悬浮于 THF (50mL) 中, 冷却至 0°C , 搅拌下滴加 $p\text{-NsCl}$ (2.21g, 10mmol, 溶于 100 mL THF 中) 溶液, 滴

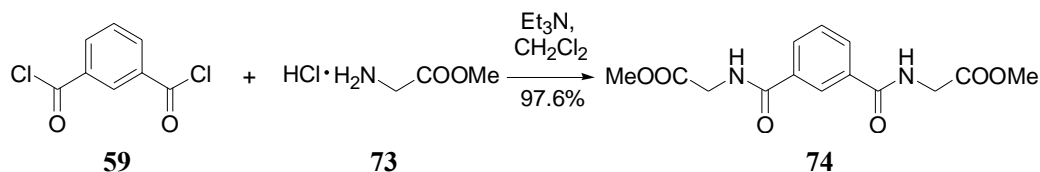
加完毕后混合液升至室温, 继续搅拌 12h, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 100 : 0 \rightarrow 95 : 5$) 得白色至黄色固体, CH_2Cl_2 重结晶, 得白色粉末 **71** (1.5g, 63.4%): $R_f = 0.66$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 10 : 1$); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.49-7.97 (m, 8H, ArH), 3.19 (d, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.93 (d, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 149.6, 145.7, 128.0, 126.9, 124.7, 123.2, 48.2, 41.4, 与文献值一致^[106]。

4.7.2 1-(4-硝基苯磺酰基)-1,4,7-三氮杂庚烷 (**72**) 的合成^[101]



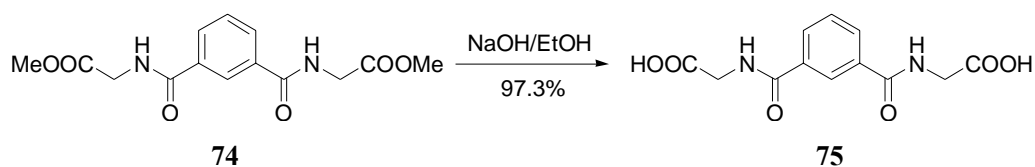
将化合物 **70** (108 μL , 1mmol)、 Et_3N (200 μL , 1.5mmol) 和 DMAP (33mg, 0.2mmol) 溶于干燥 CH_2Cl_2 (10mL), 室温搅拌 15min 后冷却至 0°C , 逐步加入 $p\text{-NsCl}$ (222mg, 1mmol), 反应混合物室温下搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 减压除去 CH_2Cl_2 , 残余物溶于 EtOAc , 依次经饱和 NaCl 溶液、5% KHSO_4 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩得浅黄色固体 **72** (124.4mg, 43.2%)。

4.7.3 间苯二甲酰胺二乙酸甲酯 (**74**) 的合成^[108]



将间苯二甲酰氯 **59** (582 mg, 2.87 mmol) 和甘氨酸甲酯盐酸盐 **73** (792mg, 6.31mmol) 悬浮于干燥 CH_2Cl_2 (30mL) 中, 搅拌下滴加 Et_3N (2.6mL, 18.9mmol, 溶于 10mL 干燥 CH_2Cl_2 中) 溶液, 滴加完毕后混合液室温继续搅拌 20h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物用 2N HCl (15mL) 溶液处理, CH_2Cl_2 (3 \times 40mL) 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩得黄色浆状物 **74** (862mg, 97.6%): $R_f = 0.34$ (Cyclohexane : $\text{EtOAc} : \text{MeOH} = 1 : 2 : 0.01$); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H, H-1, ArH), 7.81 (m, 4H, H-3, H-5, ArH, $2 \times \text{CONH}$), 7.27 (t, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$, H-4, ArH), 4.14 (d, 4H, $J = 5.5\text{Hz}$, $2 \times \text{CH}_2$), 3.71 (s, 6H, $2 \times \text{Me}$), 与文献值一致^[108]。

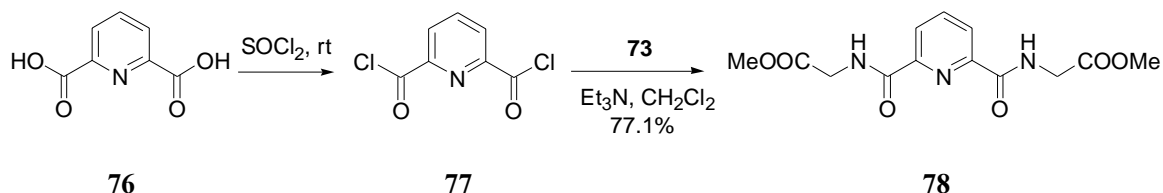
4.7.4 间苯二甲酰胺二乙酸 (**75**) 的合成^[108]



将二甲酯 **74** (862mg, 2.80mmol) 溶于乙醇 (45mL) 中, 加入 2M NaOH 溶液 (18.8mL), 室温反应 4h, 减压除去大部分溶剂后用 2M HCl 酸化, EtOAc (3 \times 50mL) 萃取, 有机相无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩; 水层溶液加入 NaCl 至饱和, 降温静置, 过滤, 饱和 NaCl 溶液洗涤滤饼, 合并共获得无色或白色固体 **75** (762.3mg, 97.3%): $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 2 : 3$); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.58 (brs, 2H, $2 \times \text{COOH}$),

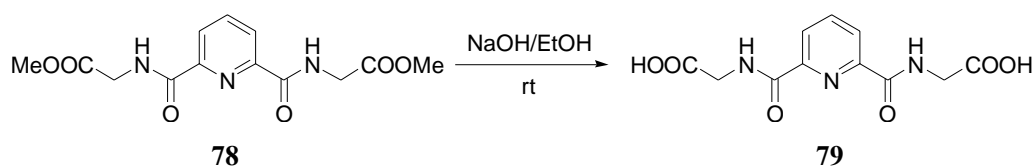
8.93 (t, 2H, 2×CONH), 8.36 (s, 1H, H-1, ArH), 8.00 (d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$, H-3, H-5, ArH), 7.58 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, H-4, ArH), 3.93 (d, 4H, $J=5.9\text{Hz}$, 2×CH₂), 与文献值一致^[108]。

4.7.5 间吡啶二甲酰胺二乙酸甲酯 (78) 的合成



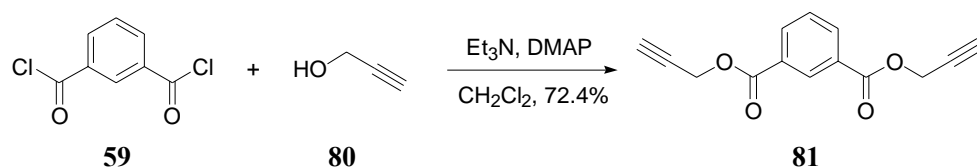
将间吡啶二甲酸 **76** (1.01g, 6.07mmol) 溶于 SOCl₂ (10mL), 室温搅拌 2h, 减压除去溶剂, 残余物悬浮于 40mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 加入甘氨酸甲酯盐酸盐 **73** (1.69g, 13.44mmol), 搅拌下滴加 Et₃N (5.8mL, 41.3mmol, 溶于 20mL 干燥 CH₂Cl₂ 中) 溶液, 滴加完毕后混合液室温继续搅拌 20h, TLC 显示生成单一产物, 减压浓缩直至 Et₃N 完全除去, 得粉红色固体 **78** (1.45g, 77.1%): $R_f = 0.39$ (CH₂Cl₂ : MeOH=1 : 1); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (d, 4H, $J=7.7\text{Hz}$, H-3, H-5, ArH, 2×CONH), 7.84 (1H, t, H-4, ArH), 3.73 (s, 4H, 2×CH₂), 3.65 (s, 6H, 2×Me)。

4.7.6 间吡啶二甲酰胺二乙酸 (79) 的合成



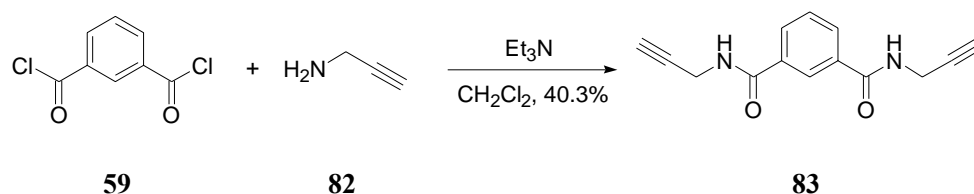
将二甲酯 **74** (1.45g, 4.68mmol) 悬浮于乙醇 (15mL) 中, 加入 2M NaOH 溶液 (15mL), 室温反应 4h, TLC 显示初始物消失, 加入 H⁺ 型阳离子交换树脂酸化至 PH 2-3, 减压除去溶剂, 得白色或黄色固体 **79** 粗产物 (约 2g, >100%), ¹H NMR 显示皂化反应完成, 获得了二酸 **79**, 但粗产物中仍存在较多 Et₃N 盐类。

4.7.7 间苯二甲酸二丙炔酯 (81) 的合成



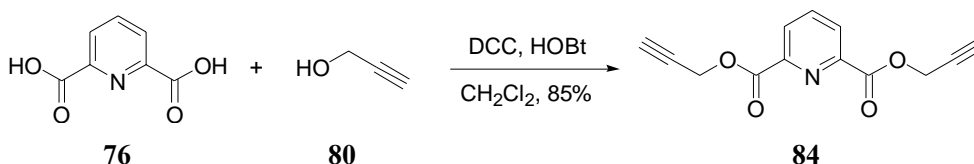
将间苯二甲酰氯 **59** (693mg, 3.41mmol) 和 DMAP (83mg, 0.68mmol) 溶于干燥 CH₂Cl₂ (15mL) 中, 冰浴下加入丙炔醇 **80** (403 μ L, 6.83mmol) 和 Et₃N (3.2mL, 22.5mmol), 混合液 0 $^{\circ}$ C 反应 3h 后室温继续反应 48h, TLC 显示初始物消失, 过滤, CH₂Cl₂ 淋洗滤饼, 合并的滤液依次经 1M HCl 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 2 : 1), 得白色粉末 **81** (598mg, 72.4%): $R_f = 0.64$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): 8.74 (s, 1H, H-1, ArH), 8.28 (dd, 2H, $J=1.9$ and 7.7Hz , H-3, H-5, ArH), 7.57 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, H-4, ArH), 4.96 (d, 4H, $J=2.6\text{Hz}$, 2×CH₂), 2.54 (t, 2H, $J=2.6\text{Hz}$, 2×CH)。

4.7.8 间苯二甲酰胺二丙炔 (**83**) 的合成



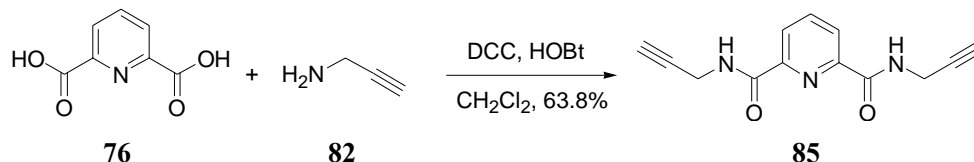
将间苯二甲酰氯 **59** (449mg, 2.2mmol) 溶于干燥 CH_2Cl_2 (20mL) 中, 冰浴下加入丙炔胺 **82** (303 μL , 4.4mmol) 和 Et_3N (1.4mL, 8.8mmol), 混合液 0°C 反应 1h 后室温继续反应 48h, TLC 显示初始物消失, 过滤, CH_2Cl_2 淋洗滤饼, 合并的滤液依次经 1M HCl 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色粉末 **83** (214.2mg, 40.3%): $R_f = 0.12$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): 8.26 (s, 1H, H-1, ArH), 7.97 (dd, 2H, $J=1.5$ and 7.7Hz, H-3, H-5, ArH), 7.55 (t, 1H, $J=7.7$ Hz, H-4, ArH), 6.60 (brs, 2H, $2\times\text{CONH}$), 4.27 (dd, 4H, $J=2.6$ Hz, $2\times\text{CH}_2$), 2.30 (t, 2H, $J=2.6$ Hz, $2\times\text{CH}$).

4.7.9 间吡啶二甲酸二丙炔酯 (**84**) 的合成



将间吡啶二甲酸 **76** (332mg, 2.0mmol) 溶于干燥 CH_2Cl_2 (16mL) 中, 冰浴下加入丙炔醇 **80** (235 μL , 4.0mmol)、DCC (820mg, 4.0mmol) 和 HOBT (537mg, 4.0mmol), 混合液 0°C 反应 30min 后室温继续反应 48h, TLC 显示初始物消失, 过滤, CH_2Cl_2 淋洗滤饼, 合并的滤液减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc, 依次经 1N HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 2), 得浅黄色粉末 **84** (485mg, 85%): $R_f = 0.42$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): 8.31 (d, 2H, $J=8.1$ Hz, H-3, H-5, ArH), 8.03 (t, 1H, $J=8.1$ Hz, H-4, ArH), 4.99 (d, 4H, $J=2.6$ Hz, $2\times\text{CH}_2$), 2.53 (t, 2H, $J=2.6$ Hz, $2\times\text{CH}$).

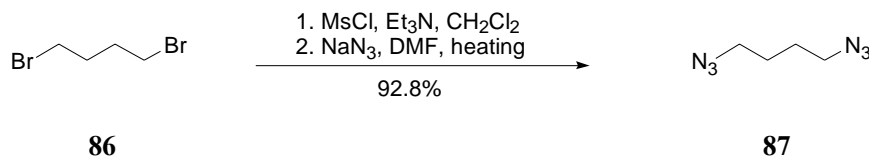
4.7.10 间吡啶二甲酰胺二丙炔 (**85**) 的合成



将间吡啶二甲酸 **76** (329mg, 1.97mmol) 溶于干燥 CH_2Cl_2 (16mL) 中, 冰浴下加入丙炔胺 **82** (270 μL , 4.0mmol)、DCC (812mg, 3.94mmol) 和 HOBT (532mg, 3.94mmol), 混合液 0°C 反应 45min 后室温继续反应 48h, TLC 显示初始物消失, 过滤, CH_2Cl_2 淋洗滤饼, 合并的滤液减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc, 依次经 1N HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 1 : 1), 得黄色粉末 **85** (303mg, 63.8%): $R_f = 0.19$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2);

$^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): 8.39 (d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$, H-3, H-5, ArH), 8.06 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, H-4, ArH), 7.99 (brs, 2H, $2\times\text{CONH}$), 4.33 (dd, 4H, $J=2.6\text{Hz}$, $2\times\text{CH}_2$), 2.30 (t, 2H, $J=2.6\text{Hz}$, $2\times\text{CH}$).

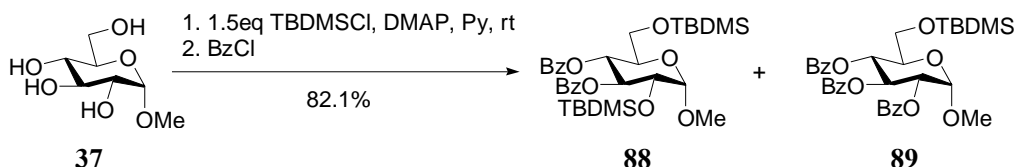
4.7.11 1,6-二叠氮己烷 (**87**) 的合成



将二溴己烷 **86** (89.2 μL , 1.23mmol) 溶于 5mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 0°C 加入 MsCl (129 μL , 1.85mmol) 和 Et_3N (306 μL , 2.21mmol), 撤去冰浴, 混合液室温搅拌 18h, 加入 MeOH (100 μL) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc (20mL), 依次经水、5% NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物不纯化直接溶于干燥 DMF (5mL), 加入 NaN_3 (399.8mg, 6.15mmol), 混合液加热至 90°C 反应 20h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得浅黄色液体 **87** (192mg, 92.8%): $R_f = 0.74$ (Cyclohexane : $\text{EtOAc} = 6 : 1$); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): 3.25 (t, 4H, $J=6.6\text{Hz}$, H-1, H-6, $2\times\text{CH}_2$), 1.58 (m, 4H, H-2, H-5, $2\times\text{CH}_2$), 1.39 (m, 4H, H-3, H-4, $2\times\text{CH}_2$).

4.8 双配体苯醌碳糖苷及中间体的合成

4.8.1 甲基-2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基- α -D-吡喃葡萄糖 (**89**) 合成



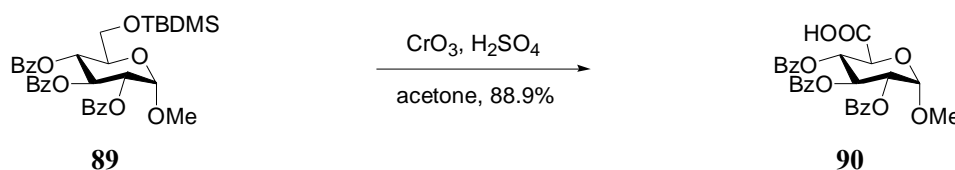
将化合物 **37** (4.08g, 20.6mmol) 溶于 10 mL 干燥吡啶, 冷却至 0°C , 加入 TBDMSCl (4.67 g, 31.0mmol) 和 DMAP (252.2mg, 2.1mmol), 混合液室温搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 冰浴下加入 BzCl (9.6mL, 82.6mmol), 自然升至室温, 搅拌 6h, TLC 显示生成 TBDMS 一取代和二取代产物, 减压除去大部分吡啶, 残余物用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经稀 HCl (5mL)、饱和 NaHCO_3 溶液、水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 ($\text{PE} : \text{EtOAc} = 10 : 1$), 得二取代产物白色固体 **88** (2.3g, 17.5%) 和单取代产物白色固体 **89** (10.5g, 82.1%)。

88: $R_f = 0.85$ (Cyclohexane : $\text{EtOAc} = 3 : 2$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ 7.97-7.35 (m, 10H, $2\times\text{OBz}$), 5.87 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{4,3} = 9.5\text{Hz}$, H-4), 5.34 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.9\text{Hz}$, $J_{3,2} = 10.3\text{Hz}$, H-3), 4.82 (s, 1H, H-1), 4.09 (m, 1H, H-2), 4.02 (m, 1H, H-5), 3.80 (s, 2H, H-6a, H-6b), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 0.90, 0.81 (2s, 18H, $2\times\text{tBu}$), 0.08, 0.05, 0.03, -0.08 (4s, 12H, $4\times\text{CH}_3$).

89: $R_f = 0.72$ (Cyclohexane : $\text{EtOAc} = 3 : 2$); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.10-7.29 (m, 15H, $3\times\text{OBz}$), 6.21 (t, 1H, $J_{4,3} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4,5} = 9.6\text{Hz}$, H-4), 5.60 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$, $J_{3,2} =$

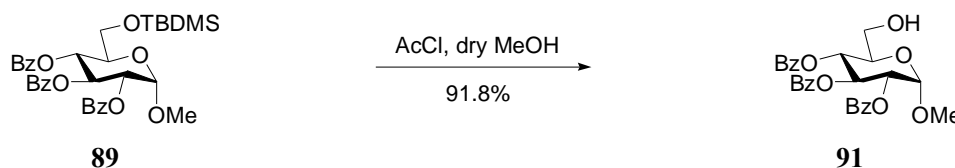
10.3Hz, H-3), 5.31 (m, 2H, H-1, H-2), 4.18 (m, 1H, H-5), 3.89 (d, 2H, $J = 4.1$ Hz, H-6a, H-6b), 3.53 (3H, s, OCH₃), 0.94 (s, 9H, tBu), 0.09 (s, 6H, 2×CH₃).

4.8.2 甲基 2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (90) 的合成



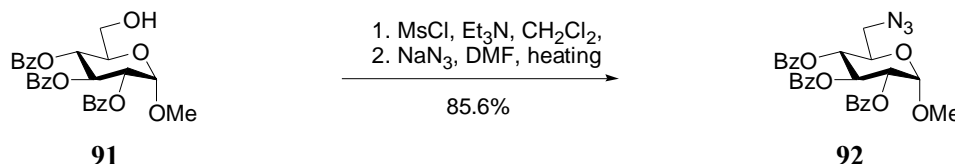
将化合物 **89** (663mg, 1.07mmol) 溶于 5mL 丙酮中, 冷却至 0℃, 搅拌下滴加 Jones Reagent^[138] (1.96mL, 2.2g CrO₃ 溶于 10mL 3.5M H₂SO₄), 反应混合液立即升至室温, 继续搅拌 20h, TLC 显示初始物消失, 混合物用 CH₂Cl₂ (50 mL) 和 H₂O (15 mL) 稀释, 水相用 CH₂Cl₂ (3×30mL) 萃取, 合并的有机相无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 1 : 1 → EtOAc : MeOH = 6 : 1), 得白色固体 **90** (494mg, 88.9%): $R_f = 0.22$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 9.25 (brs, 1H, COOH), 8.03-7.32 (m, 15H, 3×OBz), 6.23 (t, 1H, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-4), 5.79 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, $J_{3,2} = 9.6$ Hz, H-3), 5.37 (m, 2H, H-2, H-1), 4.68 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, H-5), 3.55 (s, 3H, OMe).

4.8.3 甲基 2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (91) 的合成



将化合物 **89** (172mg, 0.28mmol) 溶于干燥 MeOH (2mL) 中, 冰浴下加入 AcCl (3 μ L, 0.042mmol), 反应混合液室温搅拌 6h, TLC 显示初始物消失, 加入 CH₂Cl₂ (20mL), 混合液用 5%NaHCO₃ 溶液 (2mL) 中和, 水洗 (10mL), 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (PE : EtOAc = 3 : 1), 得白色固体 **91** (129mg, 91.8%): $R_f = 0.19$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 1); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.04-7.30 (m, 15H, 3×OBz), 6.27 (t, 1H, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H-4), 5.55 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.9$ Hz, H-3), 5.31 (m, overlapping, 2H, H-2, H-1), 4.09 (m, 1H, H-5), 3.87 (d, 1H, $J_{6a,6b} = 13.2$ Hz, H-6a), 3.78 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 3.7$ Hz, $J_{6b,6a} = 12.9$ Hz, H-6b), 3.52 (s, 3H, OMe).

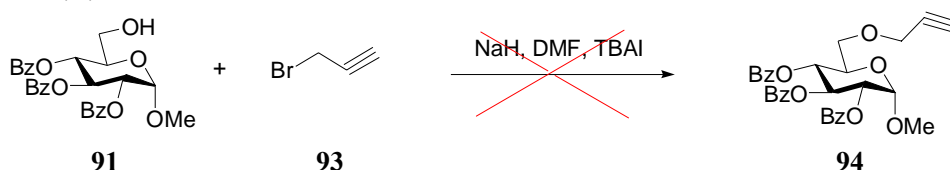
4.8.4 甲基 2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-叠氮- α -D-吡喃葡萄糖 (92) 的合成



将化合物 **91** (128mg, 0.25mmol) 溶于 3mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 0℃ 加入 MsCl (27 μ L, 0.38mmol) 和 Et₃N (63 μ L, 0.46mmol), 撤去冰浴, 混合液室温搅拌 18h, 加入 MeOH (100 μ L) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc (20mL), 依次经水、5%NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物不纯化直接溶于干

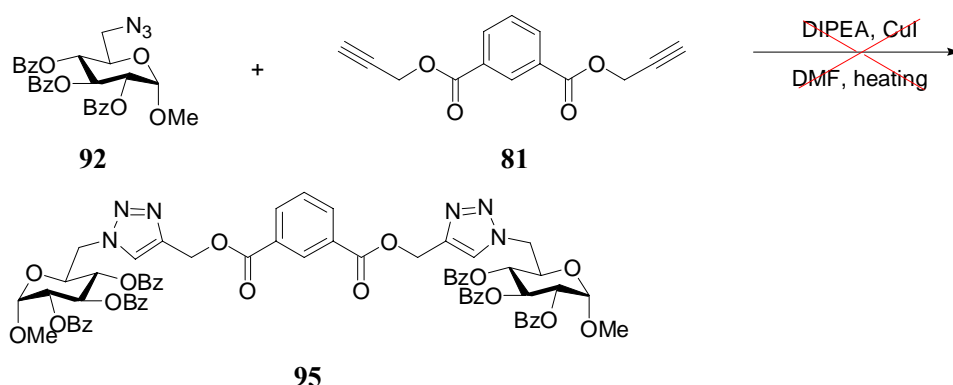
干燥 DMF (3mL), 加入 NaN₃ (82.2mg, 1.27mmol), 混合液加热至 90°C 反应 20h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 3 : 1), 得白色固体 **92** (115mg, 85.6%): $R_f = 0.73$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.04-7.29 (m, 15H, 3×OBz), 6.20 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4,3} = 9.6\text{Hz}$, H-4), 5.56 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.6\text{Hz}$, $J_{3,2} = 9.9\text{Hz}$, H-3), 5.35 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.7\text{Hz}$, H-1), 5.31 (m, overlapping, 1H, H-2), 4.29 (m, 1H, H-5), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.53 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 3.7\text{Hz}$, $J_{6a,6b} = 10.3\text{Hz}$, H-6a), 3.45 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 2.9\text{Hz}$, $J_{6b,6a} = 13.2\text{Hz}$, H-6b).

4.8.5 甲基 2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-丙炔基- α -D-吡喃葡萄糖 (**94**) 的合成



将化合物 **91** (200mg, 0.40mmol) 溶于 10mL 干燥 DMF 中, 冰浴冷却下加入 NaH (60% in oil, 71.1mg, 1.78mmol), 混合液 0°C 搅拌 45min 后加入溴丙炔 **93** (88 μ L, 0.79mmol) 和催化量 TBAI, 继续搅拌 30min 后撤去冰浴, 混合液室温搅拌 50h, TLC 显示大部分初始物发生了脱苯甲酰基反应, 未获得目标化合物 **94**。

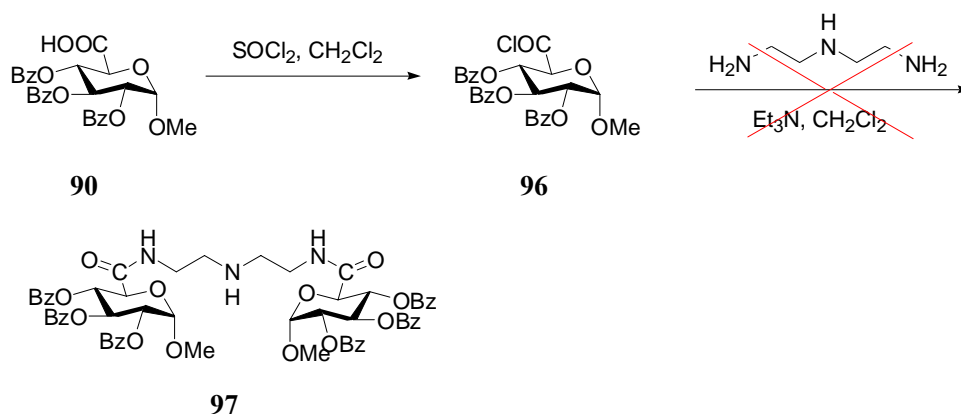
4.8.6 1,2,3-三氮唑 (**95**) 的合成



将叠氮糖苷 **92** (117mg, 0.22mmol) 和二丙炔酯 **81** (26.5mg, 0.11mmol) 溶于 1.6mL 干燥 DMF 中, 氩气保护下加入 DIPEA (0.2mL) 和 CuI (30mg, 0.16mmol), 混合物室温搅拌 30min 后加热至 65°C 继续反应 18h, TLC 显示初始物消失, 但产物复杂, 未获得目标化合物 **95**。

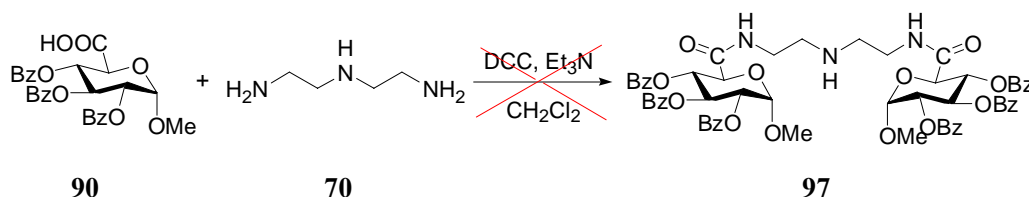
4.8.7 二酰胺 (**97**) 的合成

方法 1——酰氯糖苷 **96** 碱性条件下与胺 **70** 缩合:



将化合物 **90** (193mg, 0.37mmol) 溶于干燥 CH_2Cl_2 (5mL) 中, 加入 SOCl_2 (89 μL), 混合液室温搅拌 2h, 减压除去溶剂, 残余物溶于干燥 CH_2Cl_2 (10mL) 中, 加入化合物 **70** (20 μL , 0.19mmol) 和 Et_3N (172 μL , 1.22mmol), 室温搅拌 20h, 混合液用 HCl (0.5mL) 处理, CH_2Cl_2 (3 \times 20mL) 萃取, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得浅黄色浆状物, $^1\text{H NMR}$ 显示所得化合物仍为初始物 **90**, 未获得目标化合物 **97**。

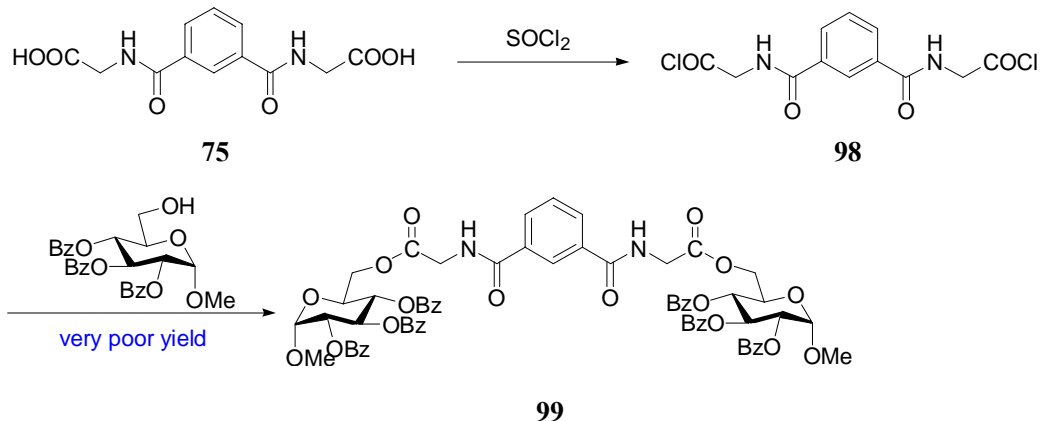
方法 2——糖酸 **90** 与胺缩合



将化合物 **90** (50mg, 0.096mmol) 溶于干燥 CH_2Cl_2 (2mL) 中, 冰浴下依次加入化合物 **70** (4.7 μL , 0.044mmol)、 DCC (9.9mg, 0.048mmol) 和 Et_3N (18.4 μL , 0.13mmol), 室温搅拌 30min 后升至室温继续搅拌 20h, 补加 DCC (10.4mg), 继续搅拌 18h, 混合液用 CH_2Cl_2 稀释, 水洗, 合并的有机相无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得无色浆状物, $^1\text{H NMR}$ 显示所得化合物仍为初始物 **90**, 未获得目标化合物 **97**。

4.8.8 间苯二甲酰胺二乙酸酯 (**99**) 的合成

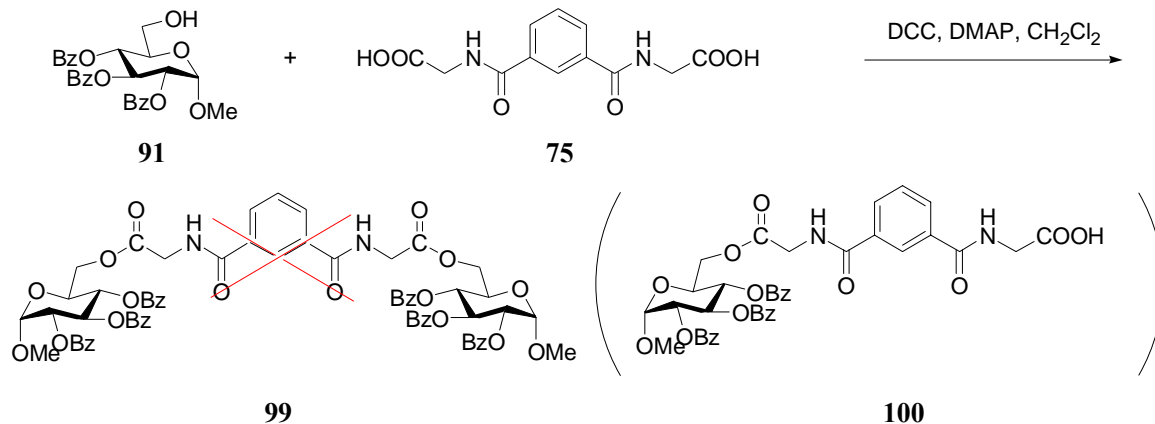
方法 1——甲基糖苷 **91** 和间苯二甲酰胺二乙酰氯 **98** 缩合



将化合物 **75** (14mg, 0.05mmol) 溶于 2mL SOCl_2 中, 室温搅拌 2h, 减压除去溶剂,

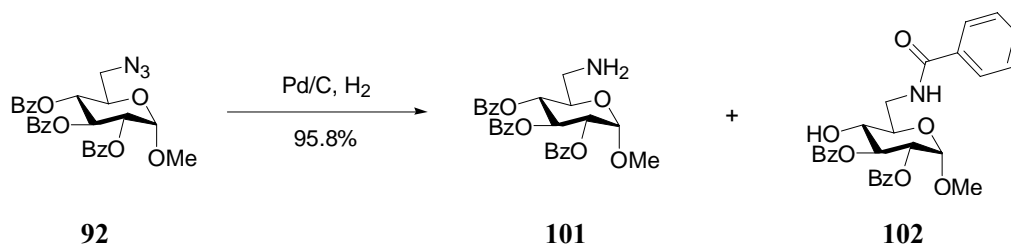
残余物溶于 2mL 干燥 CH_2Cl_2 中，加入化合物 **91** (50mg, 0.099mmol) 和 Et_3N (80 μL , 0.56mmol)，室温搅拌 48h，TLC 显示有唯一产物 **99** 生成，但仍有大部分初始物 **91** 未参与反应，延长反应时间，初始物不再减少。

方法 2: 甲基糖苷 **91** 和间苯二甲酰胺二乙酸 **75** 缩合:



将化合物 **91** (50mg, 0.099mmol)、化合物 **75** (13.9mg, 0.05mmol)、DCC (23mg, 0.11mmol) 和 DMAP (4.8mg, 0.04mmol) 溶于 3mL 干燥 CH_2Cl_2 中，室温搅拌 1h 后反应液由无色变为黄色，继续反应 72h，补加 DCC (20mg, 0.097mmol)、DMAP (5mg, 0.041mmol) 和 HOBt (14.7mg, 0.11mmol)，继续搅拌 48h，TLC 显示仍有部分初始物 **91** 未参与反应，且新生成的化合物极性大于初始物 **91**，可能为化合物 **100**。

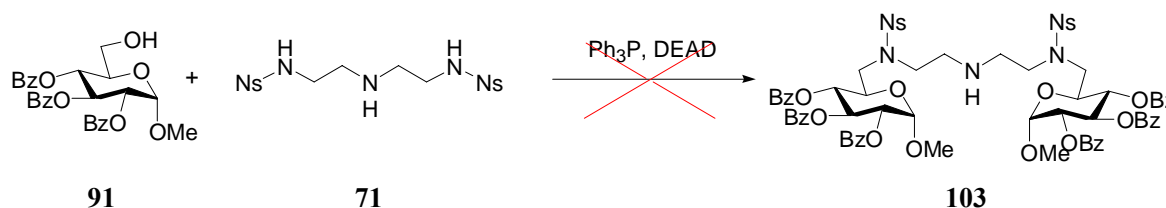
4.8.9 甲基 2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-氨基- α -D-吡喃葡萄糖 (**101**) 的合成



将化合物 **92** (68mg, 0.13mmol) 溶于 5mL 干燥 MeOH 中，加入 5%Pd/C (6.8mg)，通入 H_2 ，混合物室温搅拌过夜，TLC 显示无反应，补加 5%Pd/C (7mg)，除去空气后通入 H_2 ，室温反应 8h，TLC 显示初始物消失，但生成两个新化合物，通过硅藻土床层滤除不溶物，减压除去溶剂，得无色浆状物 **101** 和 **102** 的混合物 (62mg, 95.8%, $R_{f101} = 0.26$, $R_{f102} = 0.05$, Cyclohexane : EtOAc=3 : 2)。

4.8.10 二胺 (**103**) 的合成

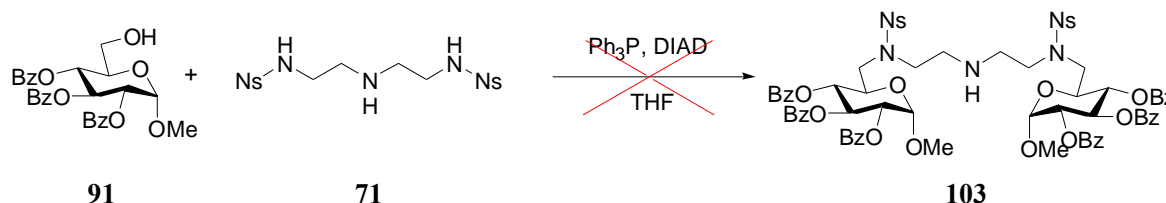
方法 1——DEAD 常温催化^[102]:



将二磺酰胺 **71** (25.3mg, 0.053mmol) 溶于事先加入 Ph_3P (25.8mg, 0.098mmol)

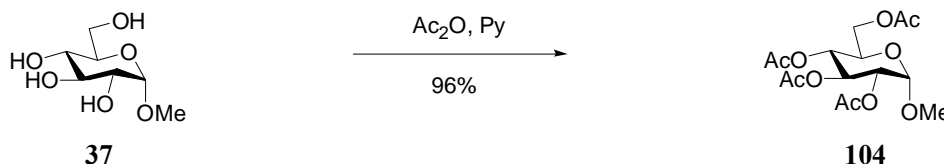
和化合物 **91** (50mg, 0.10mmol) 的 THF (3mL) 中, 室温下滴加 DEAD (100 μ L, 0.64mmol), 搅拌 72h, TLC 无法判断是否有新化合物生成, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1), 得无色浆状物 (74mg, R_f = 0.56, Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1), $^1\text{H NMR}$ 显示未得到目标化合物 **103**。

方法 2——DIAD 低温催化^[101]:



将化合物 **91** (50mg, 0.10mmol)、 Ph_3P (52mg, 0.20mmol) 和二磺酰胺 **71** (26mg, 0.055mmol) 溶于 5mL 干燥 THF 氩气保护下冷却至 -80°C , 迅速加入 DIAD (40 μ L, 0.20mmol), 搅拌下混合液 2h 内从 -80°C 缓慢升至室温, 继续反应 20h, TLC 显示初始物未参与反应, 未得到目标化合物 **103**。

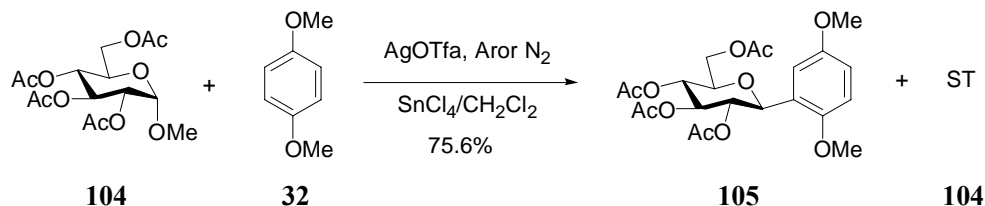
4.8.11 甲基-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖 (**104**)) 的合成



将化合物 **37** (5.19g, 0.027mol) 溶于 25mL 干燥吡啶, 加入 25 mL Ac_2O , 混合液室温搅拌 2h, TLC 显示初始物消失, 减压浓缩, 残余物用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经水 (30 mL)、饱和 NaHCO_3 溶液 (30 mL)、1N HCl (2 \times 15 mL) 和水 (30 mL) 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂后得化合物 **104** (9.32g, 96%), 直接用于下一步反应。

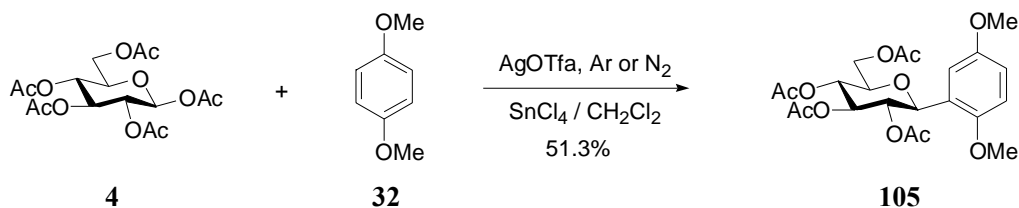
4.8.12 2-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-二甲氧基苯 (**105**) 的合成

方法 1——甲基糖苷 **70** 作为糖给体:



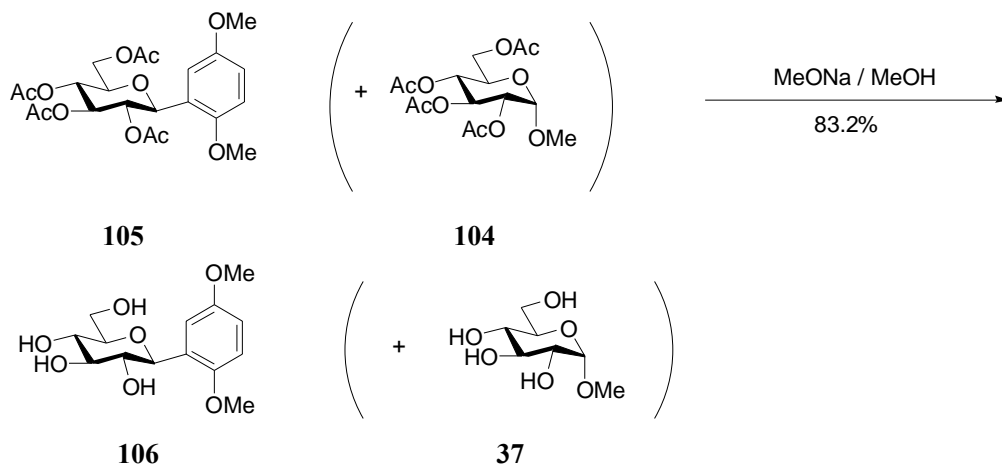
将化合物 **104** (1.80g, 0.005mol) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 , 氩气保护下加入化合物 **32** (1.37g, 0.10mol), 避光搅拌, 迅速加入 AgOTf (1.65g, 0.075mol), 缓慢滴加无水 SnCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液 (202 μ L, 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 加完), $35\sim 40^\circ\text{C}$ 反应 20h, TLC 显示初始物不再减少, 反应液呈浅绿色悬浊状, 加入 14mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 20min, 抽滤除去无机物, CH_2Cl_2 (3 \times 50mL) 萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 3 : 2), 得浅褐色浆状物 **104** 和 **105** 的混合物 (1.271g, 75.6%)。

方法 2——全乙酰基葡萄糖 **4** 作为糖给体:



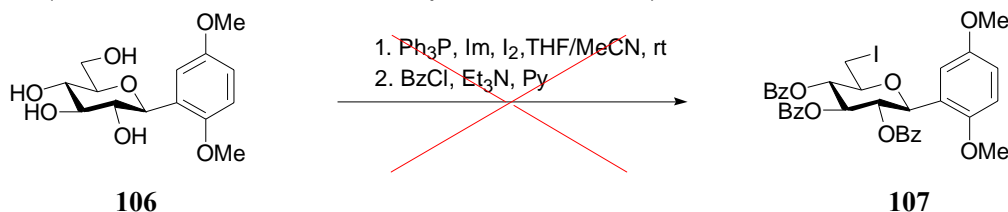
将化合物 **4** (400mg, 1.02mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 , 氩气保护下加入化合物 **32** (283mg, 2.05mmol), 避光搅拌, 迅速加入 AgOTf (338mg, 1.53mmol), 缓慢滴加无水 SnCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液 (41 μL , 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 加完), 35~40 $^\circ\text{C}$ 反应 4-5h, TLC 显示初始物基本消失, 反应液呈灰色悬浊状, 加入 14mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 20min, 抽滤除去无机物, CH_2Cl_2 (3 \times 50mL) 萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc =5 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 3 : 2), CH_2Cl_2 /Pet 混合溶剂重结晶, 得白色固体 **105** (245mg, 51.3%): R_f = : (Pet : EtOAc =3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (500.13Hz, CDCl_3): δ 6.91(d, 1H, $J_{3,5} = 2.5\text{Hz}$, H-3), 6.76 (m, 2H, H-5, H-6), 5.32 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 9.3\text{Hz}$, H-4'), 5.25 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.7\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-3'), 5.19 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.8\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 4.89 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.8\text{Hz}$, H-1'), 4.23 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 4.6\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.3\text{Hz}$, H-6'a), 4.10 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 2.2\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 12.4\text{Hz}$, H-6'b), 3.81 (m, 1H, H-5'), 3.75, 3.72 (2s, 6H, 2 $\times\text{OCH}_3$), 2.03, 2.02, 1.97, 1.74 (4s, 12H, 4 $\times\text{COCH}_3$), 与文献值一致^[67]。

4.8.13 2-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**106**) 的合成



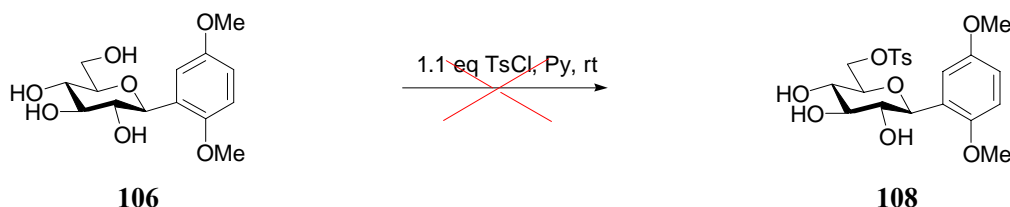
将化合物 **105** 粗品 (1.27g, 2.71mmol) 溶于 5mL 干燥 MeOH , 滴加催化量 0.1 N MeONa / MeOH 溶液, 搅拌 35 min, TLC 检测显示初始物消失, 加入适量 H^+ 型阳离子交换树脂, 搅拌 10min, 过滤, 滤液减压除去溶剂后得白色固体 **106** 和 **37** 的混合物 (678.2mg, 83.2%, $R_{f106} = 0.42$, $R_{f37} = 0.14$, CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 6 : 1$), 直接用于下一步反应。

4.8.14 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-碘-β-D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基苯 (**107**) 的合成



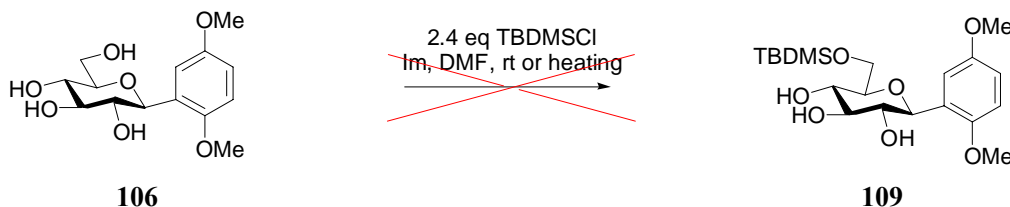
将化合物 **106** (50mg, 0.17mmol) 溶于 0.5mL THF/ MeCN (THF-MeCN 3 : 1) 混合溶液中, 氩气保护下室温加入 Im (56.7mg, 0.83mmol)、Ph₃P (87.3mg, 0.33mmol) 和 I₂ (84.6mg, 0.33mmol), 反应混合液室温下搅拌 8h, TLC 显示初始物消失, 室温下加入 BzCl (77.3μL, 0.67mmol) 和 Et₃N (117.0μL, 0.83mmol), 搅拌反应 20h, TLC 显示反应非常复杂, 副产物极多, 未得到目标化合物 **107**。

4.8.15 2-(6-*O*-对甲苯磺酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**108**) 的合成



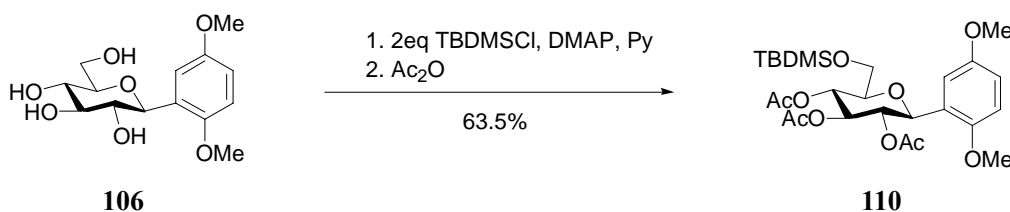
将化合物 **106** (216mg, 0.72mmol) 溶于 3mL 吡啶, 冰浴下加入 TsCl (151mg, 0.79mmol), 混合物室温搅拌反应数天后补加 TsCl (138mg, 0.72mmol), 继续反应数天, TLC 显示初始物几乎不消失, 仅有非常微量的化合物 **108** 生成。

4.8.16 2-(6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基-β-D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基苯 (**109**) 的合成



将化合物 **106** (216mg, 0.72mmol) 溶于 5mL 干燥 DMF 中, 冷却至 0℃, 加入 Im (126mg, 1.79mmol) 和 TBDMSCl (157mg, 1.04mmol), 反应混合液室温下搅拌 19h, TLC 显示仅有非常微量化合物 **109** 生成, 分别加热至 50℃、75℃、90℃继续反应 20-72h, 并补加 Im (68mg, 1.00mmol)、DMAP (176 mg, 1.44mmol) 和 TBDMSCl (103mg, 0.68mmol), TLC 始终显示反应几乎不进行。

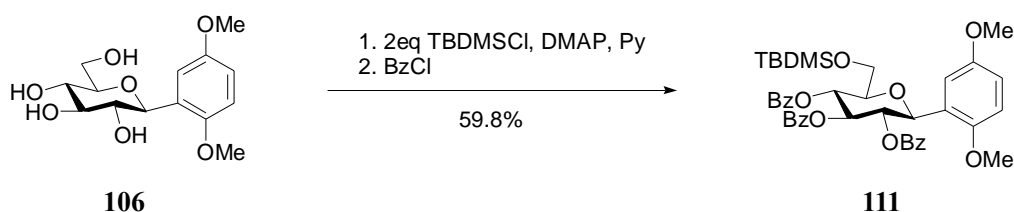
4.8.17 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基-β-D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基苯 (**110**) 合成



将化合物 **106** (164.1mg, 0.55mmol) 溶于 3mL 干燥吡啶中, 冷却至 0℃, 加入

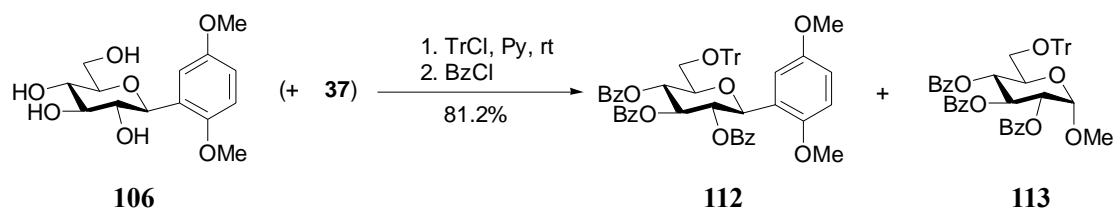
TBDMSCl (171.2mg, 1.14mmol) 和 DMAP (6.8mg, 0.056mmol), 混合液自然升至室温搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 冰浴下加入 Ac_2O (280 μL , 2.98mmol), 混合物缓慢升至室温, 反应 10h, TLC 显示初始物消失, 加入蒸馏水 30mL, 静置, 弃去水层溶液, 残余物用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 8 : 1 \rightarrow 6 : 1), 得无色或浅黄色浆状物 **110** (187.4mg, 63.5%): $R_f = 0.38$ (Pet : EtOAc = 4 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 7.13-6.88 (m, 1H, H-3, ArH), 6.83-6.72 (m, 2H, H-5, H-6, ArH), 5.47-5.12 (m, 3H, H-2' to H'4'), 4.90 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.6\text{Hz}$, H-1'), 3.77, 3.74 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.59-3.74 (m, overlapping, 3H, H-5', H-6'a, H-6'b), 2.04, 1.99, 1.77 (3s, 9H, $3 \times \text{COCH}_3$), 0.86 (s, 9H, tBu), 0.02, -0.04 (2s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

4.8.18 2-(2, 3, 4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-二甲氧基苯 (**111**) 合成



将化合物 **106** (118.2mg, 0.39mmol) 溶于 2mL 干燥吡啶中, 冷却至 0°C , 加入 TBDMSCl (121.6mg, 0.81mmol) 和 DMAP (5.3mg, 0.043mmol), 混合液自然升至室温搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 冰浴下加入 BzCl (200 μL , 1.90mmol), 混合物缓慢升至室温, 反应 10h, TLC 显示初始物消失, 加入蒸馏水 15mL, 静置, 弃去水层溶液, 残余物用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 8 : 1), 得无色或浅黄色浆状物 **111** (171.2mg, 59.8%): $R_f = 0.38$ (Pet : EtOAc = 4 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.12-7.27 (m, 15H, $3 \times \text{OBz}$), 7.15 (d, 1H, $J = 2.9\text{Hz}$, H-3, ArH), 6.73-6.63 (m, 2H, H-5, H-6, ArH), 6.02 -5.65 (m, 3H, H-2' to H'4'), 5.28 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.3\text{Hz}$, H-1'), 4.09-3.81 (m, overlapping, 3H, H-5', H-6'a, H-6'b), 3.79, 3.60 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 0.86 (s, 9H, tBu), 0.02, -0.04 (2s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

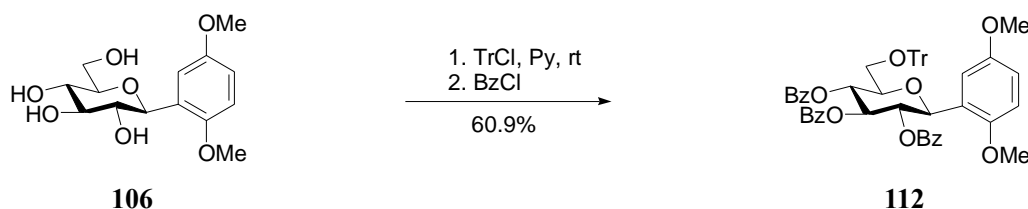
4.8.19 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-三苯甲基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-二甲氧基苯 (**112**) 的合成



将化合物 **106** (50mg, 0.17mmol) 溶于 2mL 干燥吡啶中, 加入 TrCl (125.7mg, 0.45mmol), 室温搅拌 18h, TLC 显示初始物消失, 混合液冷却至 0°C , 滴加 BzCl (80 μL ,

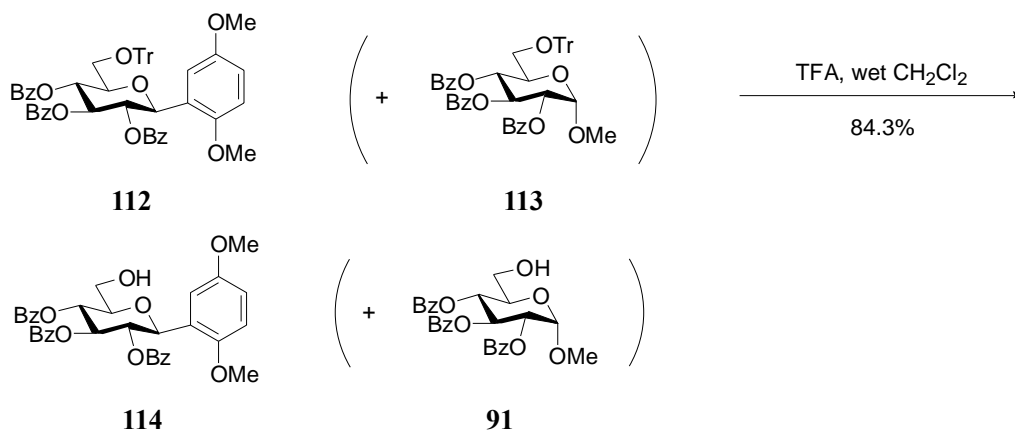
0.67mmol), 自然升至室温, 搅拌 18h, TLC 显示初始物消失, 新化合物生成, 减压除去吡啶, 残余物 CH_2Cl_2 (10mL) 稀释, 依次经 1N HCl (2×5mL)、水 (10mL) 和饱和 NaCl 溶液 (10mL) 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩得浅褐色浆状物 **112** 和 **113** 的混合物 (115.5mg, 81.2%, R_f **112** = 0.85, R_f **113** = 0.78, Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2), 直接用于下一步反应。

注:



将纯化合物 **106** (259mg, 0.86mmol) 溶于 5mL 干燥吡啶中, 采用同样方法合成化合物 **112**, 粗产物柱层析分离 (Pet : EtOAc = 10 : 1→7 : 1→5 : 1), 得白色固体 **112** (449mg, 60.9%): R_f = 0.55 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = -19.3$ (c = 0.6, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.13-7.07 (m, 31H, OTr, 3×OBz, H-3, ArH), 6.79 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, ArH), 6.64 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, H-6, ArH), 5.92 (m, 2H, H-3', H-4'), 5.70 (t, 1H, $J_{2',1'} = 10.3\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 8.8\text{Hz}$, H-2'), 5.30 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.6\text{Hz}$, H-1'), 4.06 (m, 1H, H-5'), 3.78, 3.58 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.41 (d, 1H, $J_{6'a,6'b} = 10.7\text{Hz}$, H-6'a), 3.18 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.4\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 10.3\text{Hz}$, H-6'b).

4.8.20 2-(2,3,4-三-O-苯甲酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**114**) 的合成



将化合物 **112** 粗品 (116mg, 0.14mmol) 溶于含有 TFA (0.2mL) 和水 (0.05mL) 的 CH_2Cl_2 (5mL, 即约 3%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 中, 室温搅拌 2h, TLC 显示初始物消失, 反应液用 CH_2Cl_2 (15mL) 稀释, 依次经水 (5mL)、饱和 NaHCO_3 (2×5 mL) 溶液和水 (5mL) 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 4 : 1→5 : 2→3 : 2), 得无色浆状物化合物 **114** 和甲基糖苷 **91** 的混合物 (86mg, 84.3%, **114/91** = 4 : 1, estimated by $^1\text{H NMR}$), 同时回收了未完全反应完的初始物 **112**。

112: R_f = 0.85 (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.93-7.12 (m, 31H, OTr, 3×OBz, H-3, dimethoxybenzene), 6.83 (dd, 1H, $J_{3,5} = 3.3\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5,

dimethoxybenzene), 6.69 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, H-6, dimethoxybenzene), 6.00 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.2\text{Hz}$, H-4'), 5.91 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, H-2'), 5.75 (t, 1H, $J_{3',2'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 9.2\text{Hz}$, H-3'), 5.34 (1H, d, $J_{1',2'} = 9.6\text{Hz}$, H-1'), 4.11 (m, 1H, H-5'), 3.84, 3.64 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.45 (d, 1H, $J_{6'a,6'b} = 10.3\text{Hz}$, H-6'a), 3.26 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.1\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 10.7\text{Hz}$, H-6'b).

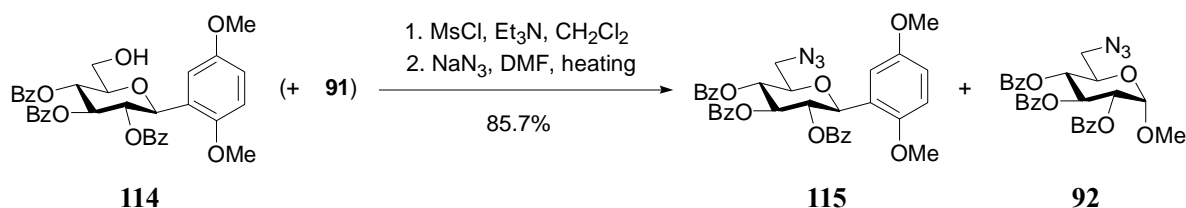
114: $R_f = 0.36$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $[\alpha]_D = -52.3$ ($c = 0.67$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.03-7.29 (m, 15H, $3 \times \text{OBz}$), 7.18 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9\text{Hz}$, H-3, ArH), 6.80 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, ArH), 6.70 (d, 1H, $J_{6,5} = 9.2\text{Hz}$, H-6, ArH), 6.11 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.6\text{Hz}$, H-4'), 5.78 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-3'), 5.66 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, H-2'), 5.33 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.01 (m, 1H, H-5'), 3.76-3.92 (m, overlap, 2H, H-6'a, H-6'b), 3.83, 3.70 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$).

91: $R_f = 0.36$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.11-7.36 (m, 15H, $3 \times \text{OBz}$), 6.35 (t, 1H, $J_{4,3} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4,5} = 9.6\text{Hz}$, H-4), 5.63 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.9\text{Hz}$, H-3), 5.43 (m, 1H, H-2), 5.39 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.4\text{Hz}$, H-1), 4.16 (m, 1H, H-5), 3.94-3.82 (m, overlapping, 2H, H-6a, H-6b), 3.59 (s, 3H, OCH_3).

注：将纯化合物 **112** (425mg, 0.50mmol) 采用同样方法合成化合物 **114**, 粗产品柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1), 得白色固体 **114** (240mg, 78.9%): $R_f = 0.31$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.21 (m, 15H, $3 \times \text{OBz}$), 7.13 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9\text{Hz}$, H-3, ArH), 6.76 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, ArH), 6.65 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, H-6, ArH), 6.07 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.6\text{Hz}$, H-4'), 5.73 (t, 1H, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 9.6\text{Hz}$, H-3'), 5.61 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 5.30 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-1'), 3.96 (m, 1H, H-5'), 3.85 (m, overlap, 2H, H-6'a, H-6'b), 3.79, 3.65 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 2.52 (brs, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 166.2, 166.1, 164.9 (C=O, $3 \times \text{OBz}$), 153.9, 151.5 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.7, 133.2, 133.1 (C-1'', $3 \times \text{OBz}$), 130.1, 129.9, 129.8 (C-2'', C-6'', $3 \times \text{OBz}$), 130.0, 129.4, 129.3 (C-4'', $3 \times \text{OBz}$), 128.6, 128.4, 128.3 (C-3'', C-5'', $3 \times \text{OBz}$), 125.6, 115.5, 113.4, 111.8 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 79.2, 74.8, 73.9, 73.2, 70.2 (C-1' to C-5'), 62.1 (C-6'), 56.1, 55.9 ($2 \times \text{OCH}_3$).

4.8.21 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**115**) 的合成

方法 1——芳香碳糖苷 **114** 叠氮化:



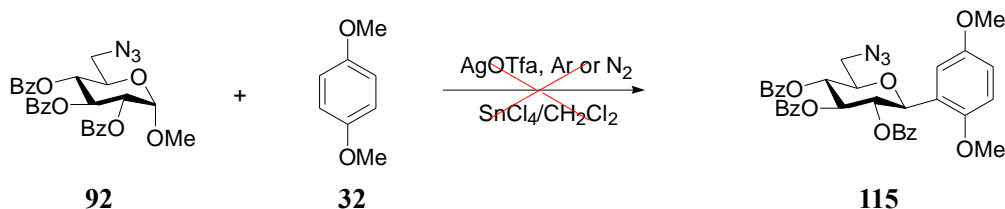
将化合物 **114** 粗品 (872mg, 1.42mmol) 溶于 5mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 0°C 加入 MsCl

(162 μ L, 2.14mmol) 和 Et₃N (354 μ L, 2.56mmol), 撤去冰浴, 混合液室温搅拌 18h, 加入 MeOH (50 μ L) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc (20mL), 依次经水、5%NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物不纯化直接溶于干燥 DMF (5mL), 加入 NaN₃ (462.5mg, 7.12mmol), 混合液加热至 90 $^{\circ}$ C 反应 20h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 6 : 1 \rightarrow 5 : 1), 得白色固体 **92** (294mg, 29%) 和白色固体 **115** (513mg, 56.7%)。

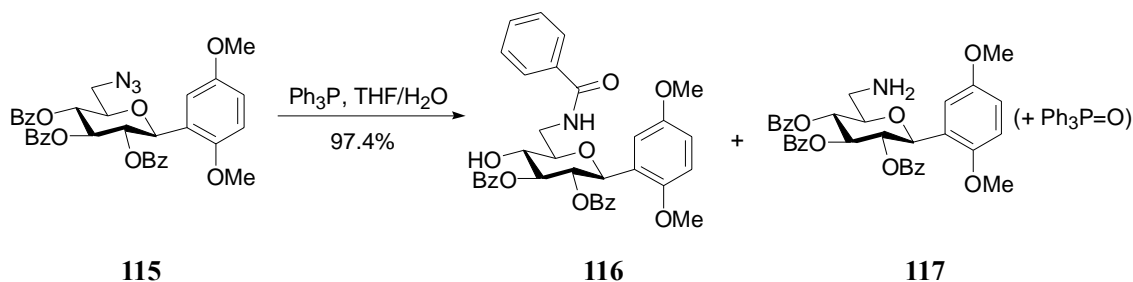
92: $R_f = 0.66$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.04-7.30 (m, 15H, 3 \times OBz), 6.20 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4,3} = 9.6\text{Hz}$, H-4), 5.55 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.6\text{Hz}$, $J_{3,2} = 9.9\text{Hz}$, H-3), 5.34 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.7\text{Hz}$, H-1), 5.31 (m, overlapping, 1H, H-2), 4.29 (m, 1H, H-5), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.54 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$, H-6a), 3.45 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 2.6\text{Hz}$, $J_{6b,6a} = 13.2\text{Hz}$, H-6b).

115: $R_f = 0.58$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $[\alpha]_D = +24.2$ (c = 0.98, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.01-7.29 (m, 15H, 3 \times OBz), 7.19 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.80 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, dimethoxybenzene), 6.67 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, H-6, dimethoxybenzene), 6.07 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.9\text{Hz}$, H-4'), 5.73 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-3'), 5.68 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 5.37 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.17 (m, 1H, H-5'), 3.82, 3.65 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.61 (dd, overlapping, 1H, $J_{6'a,5'} = 2.6\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.9\text{Hz}$, H-6'a), 3.43 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.5\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 13.2\text{Hz}$, H-6'b); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl₃): 165.8, 165.2, 164.6 (C=O, 3 \times OBz), 153.8, 151.0 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.4, 133.0, 132.8 (C-1'', 3 \times OBz), 129.8, 129.6, 129.5 (C-2'', C-6'', 3 \times OBz), 129.2, 129.0, 128.8 (C-3'', C-5'', 3 \times OBz), 128.4, 128.1, 128.0 (C-3'', C-5'', 3 \times OBz), 125.1, 115.8, 112.3, 111.5 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 77.7, 74.5, 73.8, 73.2, 70.3 (C-1' to C-5'), 55.7, 55.7 (2 \times OCH₃), 51.1 (C-6').

方法 2——甲基糖苷 **92** 与对甲氧基苯碳糖苷化:



将化合物 **92** (243mg, 0.46mmol) 溶于 5mL 无水无醇 CH₂Cl₂, 氩气保护下加入化合物 **32** (126.4mg, 0.91mmol), 避光搅拌, 迅速加入 AgOTf (151.5mg, 0.69mmol), 缓慢滴加无水 SnCl₄ 的 CH₂Cl₂ 溶液 (20 μ L, 0.37eq, 5mL 无水无醇 CH₂Cl₂ 稀释, 1h 加完), 35~40 $^{\circ}$ C 反应 72h, TLC 显示没有新化合物生成。

4.8.22 2-(2,3,4-三-*O*-苄甲酰基-6-氨基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**117**) 的合成

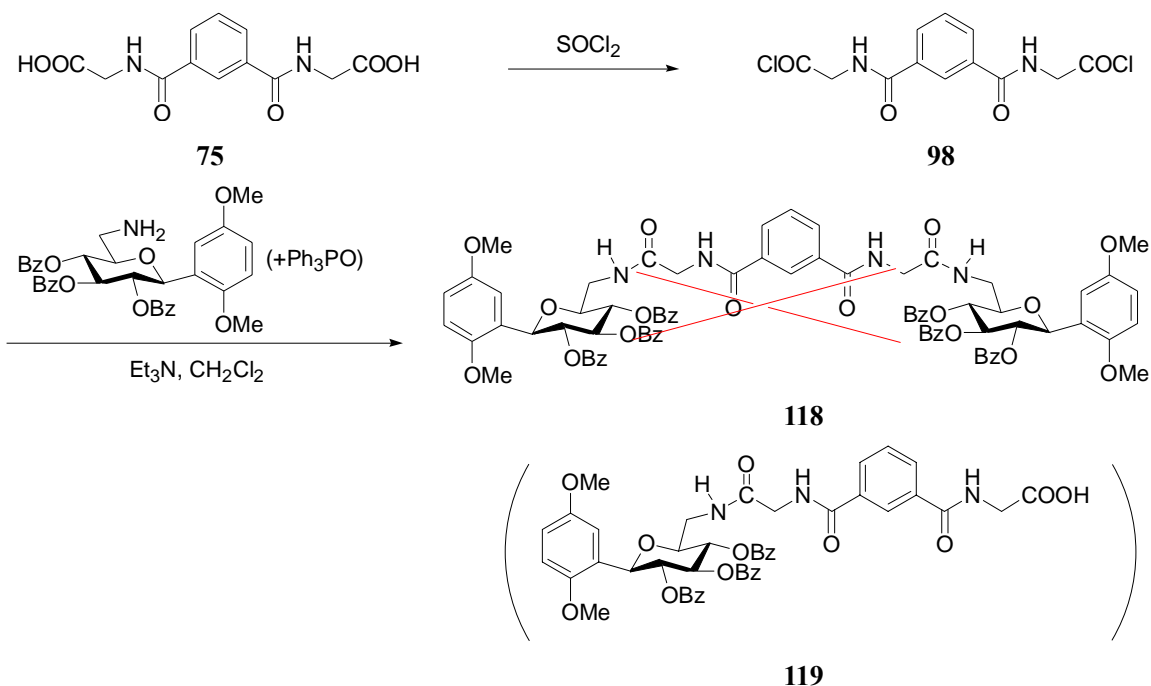
将叠氮糖苷 **115** (250mg, 0.39mmol) 溶于干燥 THF (5mL) 中, 搅拌下加入 Ph_3P (113mg, 0.43mmol) 和 H_2O (77.6 μL , 4.31mmol), 室温下反应 20h, TLC 显示初始物消失, 减压除去溶剂, 残余物柱层析分离 (Pet : EtOAc = 1 : 1 \rightarrow CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1), 得白色固体 **116** (112mg, 46.7%) 和白色固体 **117** (258mg, TLC 显示该固体中含有三苯基氧磷, 其中化合物 **117** 约为 121mg, 50.5%)。

116: $R_f = 0.81$ (CH_2Cl_2 : MeOH=20 : 1); $[\alpha]_D = -4.0$ ($c = 0.65$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.97-7.23 (m, 15H, 2 \times OBz, NHBz,), 7.04 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.80 (t, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$, CONH), 6.75 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, dimethoxybenzene), 6.65 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, H-6, dimethoxybenzene), 5.72 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 9.2\text{Hz}$, H-3'), 5.60 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.54\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, H-2'), 5.18 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-1'), 4.54 (brs, 1H, OH), 4.24 (m, 1H, H-6'a), 3.82 (d, 2H, $J = 9.6\text{Hz}$, H-4', H-5'), 3.74, 3.65 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.60 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 3.6\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.8\text{Hz}$, H-6'b); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 169.1, 166.5, 164.9 (C=O, 2 \times OBz, NHBz), 153.6, 151.5 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.4, 132.8, 132.7, 132.0, 129.8, 129.6, 129.5, 129.3, 128.6, 128.1, 128.0, 127.1 (C1'' to C6'', 2 \times OBz, NHBz), 125.8, 114.7, 113.8, 111.8 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 79.9 (C-5'), 76.4 (C-3'), 74.0 (C-1'), 72.7 (C-2'), 69.7 (C-4'), 55.9, 55.7 (2 \times OMe), 40.7 (C-6').

117: $R_f = 0.41$ (CH_2Cl_2 : MeOH=15 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.26 (m, 16H, 3 \times OBz, H-3, dimethoxybenzene), 7.13 (dd, 1H, $J = 3.3\text{Hz}$, H-5, dimethoxybenzene), 6.77 (m, 2H, NH₂), 6.68 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$, H-6, dimethoxybenzene), 6.08 (t, 1H, H-4'), 5.73 (t, 1H, $J = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.65 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.2\text{Hz}$, H-2'), 5.31 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 3.94 (m, 1H, H-5), 3.81, 3.67 (2s, 6H, 2 \times OMe), 3.03, 2.89 (m, 2H, H-6'a, H-6'b).

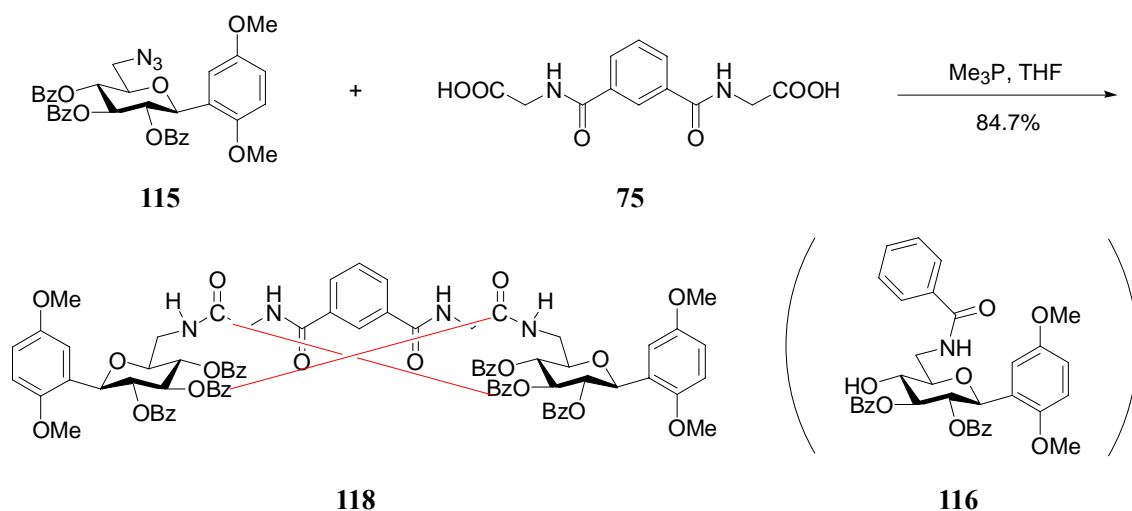
4.8.23 间苯二甲酰胺二乙酰胺 (**118**) 的合成

方法 1——6-氨基芳香碳糖苷 **117** 与间苯二甲酰胺二乙酰胺 **98** 碱性条件下缩合:



将化合物 **98** (10mg, 0.032mmol) 和化合物 **117** (73.8mg, 混有 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$, 约含 **118** 40mg, 0.065mmol) 溶于 2.5mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 冰浴下滴加 Et_3N (50 μL , 0.36mmol) 0°C 搅拌 20min 后升至室温, 继续反应 20h, TLC 显示生成唯一产物, 减压除去溶剂, 残余物用 2M HCl (2mL) 处理, CH_2Cl_2 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 1 : 1 \rightarrow CH_2Cl_2 : MeOH = 10 : 1), 得无色浆状物 (48mg), ^1H NMR 显示未得到目标化合物 **117**, 可能的结构为 **119**。

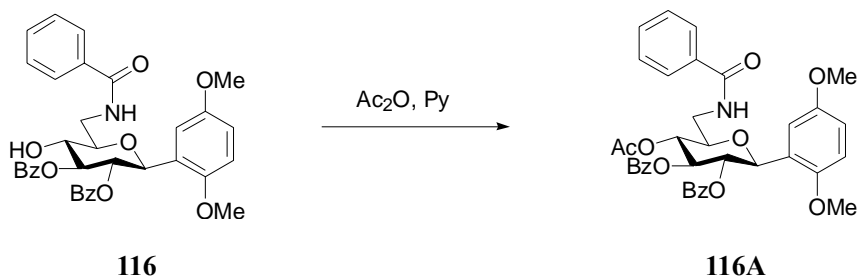
方法 2——叠氮糖苷 **115** 在 Me_3P 催化下与间苯二甲酰胺二乙酸 **75** 反应^[64]:



将化合物 **115** (50.7mg, 0.080mmol) 溶于 1mL 干燥 THF 中, 一次性加入 Me_3P (175 μL , 0.17mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入二乙酸 **75** (11.1mg, 0.040mmol) 继续反应 2d, TLC 显示初始物消失, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 1 : 1), 得无色浆状物 (41.2mg, 84.7%), ^1H NMR 显示得到约 5% 目标化合物 **118**, 主产物为苯甲酰基由 4 位转移至 6 位的产物 **116**: $R_f = 0.44$ (Cyclohexane : EtOAc =

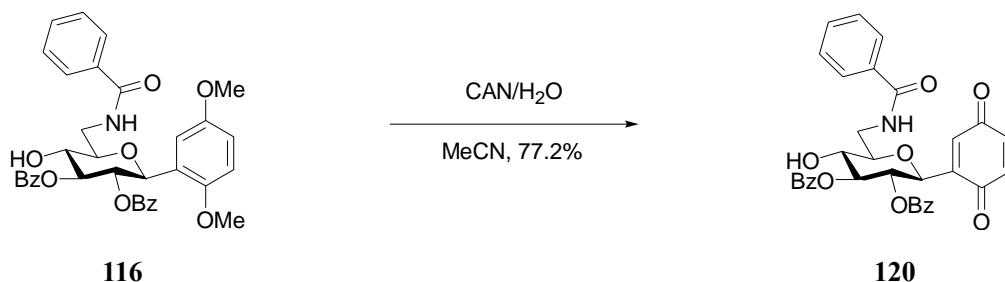
1 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 7.96-7.23 (m, 15H, 3 \times OBz), 7.03 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.78 (m, 1H, NHCO), 6.74 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 9.2\text{Hz}$, H-5, dimethoxybenzene), 6.66 (d, 1H, $J_{6,5} = 9.2\text{Hz}$, H-6, dimethoxybenzene), 5.72 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.2\text{Hz}$, H-3'), 5.59 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.19 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.59 (brs, 1H, OH), 4.28 (m, 1H, H-6'a), 3.80 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.74, 3.65 (2s, 6H, 2 \times OCH_3), 3.57 (dd, 1H, $J_{6'b,5} = 4.8\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 15.8\text{Hz}$, H-6'b).

注：化合物 **116** 的乙酰化：



将上述所得化合物 **116** 溶于 1.5mL Py, 加入 0.1mL Ac_2O , 室温搅拌 24h 后加入 15mL 水静置过夜, 除去水层, 残余物 CH_2Cl_2 稀释, 水洗, 有机相无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离的浅黄色浆状物 **116A** (37.5mg): $R_f = 0.46$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +24.8$ ($c = 1.8$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.26 (m, 15H, 3 \times OBz), 7.04 (d, 1H, $J_{3,5} = 3.3\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.75 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, dimethoxybenzene), 6.66 (m, 2H, overlapping, H-6, dimethoxybenzene, NHCO), 5.82 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.6\text{Hz}$, H-3'), 5.68 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.35 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-4'), 5.18 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.08-3.97 (m, 2H, H-6'a, H-5'), 3.73, 3.60 (2s, 6H, 2 \times OCH_3), 3.47 (m, 1H, H-6'b), 2.04 (s, 3H, COCH_3).

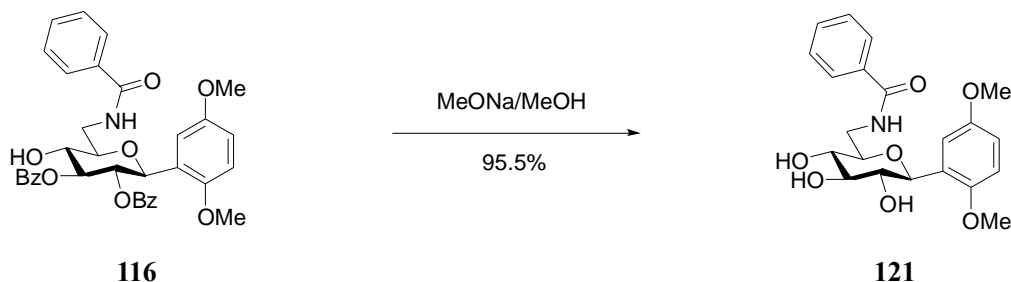
4.8.24 2-(2,3-二-O-苯甲酰基-6-苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-苯醌 (**120**) 的合成



将化合物 **116** (30mg, 0.049mmol) 溶于干燥 MeCN (3mL), 加入 CAN (80.7mg, 0.15mmol, 溶于 2mL 去离子水中), 避光搅拌 1h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 1 : 2), 得黄色浆状物 **120** (22mg, 77.2%): $R_f = 0.68$ (Pet : EtOAc = 1 : 2); $[\alpha]_D = -34.8$ ($c = 0.16$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.34 (m, 15H, 2 \times OBz, NHBz), 6.95 (s, 1H, H-3, benzoquinone), 6.78 (m, 1H, NHCO), 6.71 (m, 2H, H-5, H-6, benzoquinone), 5.78 (m, 1H, H-3'), 5.36 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'),

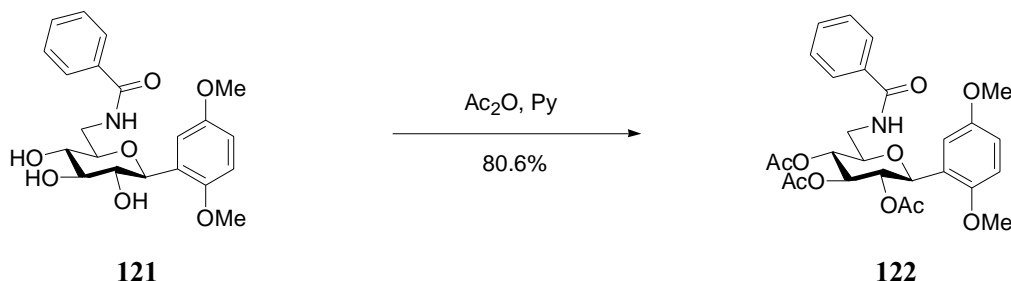
4.89(d, 1H, $J_{1',2'}=9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.71 (brs, 1H, OH), 4.34 (dd, 1H, $J_{6'a,5'}=6.6\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b}=12.9\text{Hz}$, H-6'a), 3.78 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.56 (m, 1H, H-6'b); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 187.0, 185.1 (C=O, benzoquinone), 169.5 (NHCO), 166.1, 165.5 (C=O, 2×OBz), 144.3, 136.5, 136.1, 133.5 (C-2, C-3, C-5, C-6, benzoquinone), 133.4, 133.0, 132.2 (C-1'', 2×OBz, NHBz), 129.7, 129.7, 129.3, 128.8, 128.5, 128.3, 128.1, 127.2 (C-2'' to C-6'', 2×OBz, NHBz), 80.0, 75.2, 73.0, 73.0, 69.0 (C-1' to C-5'), 40.5 (C-6')。

4.8.25 2-(6-苯甲酰胺基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (121) 的合成



将化合物 **116** (100mg, 0.16mmol) 溶于无水 MeOH (5 mL), 加入 3mL 0.1N MeONa 的 MeOH 溶液, 室温下搅拌 2h, TLC 显示反应结束, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂 Dowex50, 搅拌 15min 后过滤, 浓缩, 得无色浆状物 **121** (63mg, 95.5%): $R_f=0.51$ (CH_2Cl_2 : MeOH = 7:1), 直接用于下一步反应。

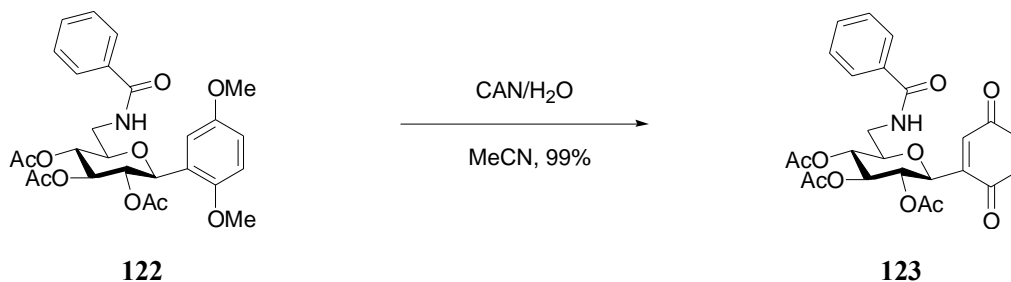
4.8.26 2-(2,3,4-三-O-乙酰基-6-苯甲酰胺基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (122) 的合成



将化合物 **121** (68mg, 0.16mmol) 溶于 2mL 干燥吡啶中, 冷却至 0°C , 加入 AcCl (58 μL , 0.82mmol), 混合液自然升至室温搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 混合物用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 2mLHCl 中和, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet: EtOAc = 1:1→1:2), 得无色浆状物 **122** (70mg, 80.6%): $R_f=0.37$ (Pet: EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +11.0$ ($c=0.42$, CHCl_3); ^1H NMR (300.13MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.35 (m, 5H, NHBz), 6.88 (d, 1H, $J_{3,5}=2.6\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.79 (m, 2H, H-5, H-6, dimethoxybenzene), 6.61 (t, 1H, $J=5.5\text{Hz}$, NHCO), 5.33 (m, 2H, H-3', H-4'), 5.08 (t, 1H, $J_{2',1'}=9.5\text{Hz}$, $J_{2',3'}=9.6\text{Hz}$, H-2'), 4.87 (d, 1H, $J_{1',2'}=9.5\text{Hz}$, H-1'), 3.83-3.77 (m, 2H, H-5', H-6'a), 3.72, 3.71 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.39 (m, 1H, H-6'b), 2.10, 1.98, 1.77 (3s, 9H, 3×COCH₃); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 170.1, 169.9, 169.0 (C=O, 3×COCH₃), 167.3 (C=O, NHCO), 153.6, 151.7 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 134.3, 131.4, 128.4, 126.9 (C-1'')

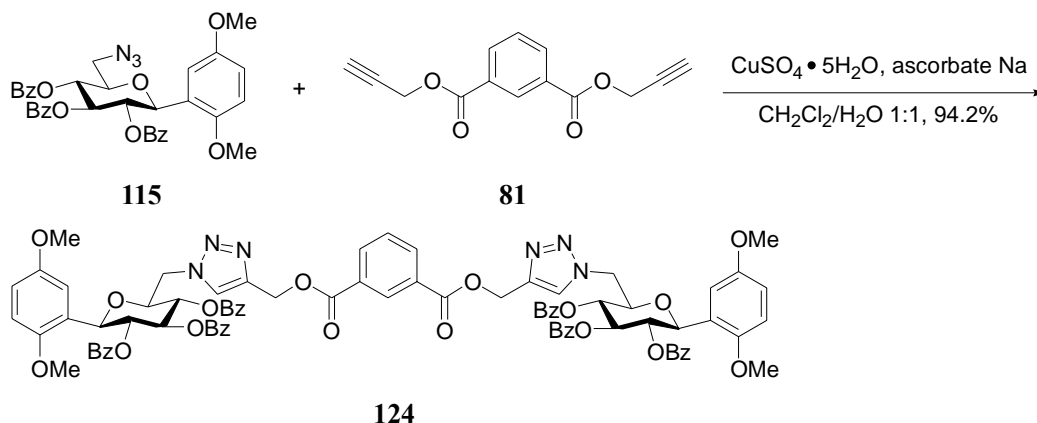
to C-6'', NHBz), 125.2, 115.1, 113.5, 112.1 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 77.0, 74.4, 74.0, 71.7, 69.8 (C-1' to C-5'), 56.1, 55.6 (2×OCH₃), 40.1 (C-6'), 20.6, 20.5, 20.3 (3×COCH₃).

4.8.27 2-(2, 3, 4-三-O-乙酰基-6-苯甲酰胺基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-苯醌 (**123**) 的合成



将化合物 **122** (61.6mg, 0.12mmol) 溶于干燥 MeCN (2mL), 加入 CAN (191.3mg, 0.35mmol, 溶于 2mL 去离子水中), 避光搅拌 2h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH₂Cl₂ (20mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色固体 **123** (58mg, 99%): $R_f = 0.23$ (Pet : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +2.9$ (c = 2.1, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 7.77-7.40 (m, 5H, NHBz), 6.82 (s, 1H, H-3, dimethoxybenzene), 6.73 (s, 2H, H-5, H-6, dimethoxybenzene), 6.58 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz, NHCO), 5.36 (t, 1H, $J_{3', 4'} = 9.6$ Hz, $J_{3', 2'} = 9.2$ Hz, H-3'), 5.03 (t, 1H, $J_{2', 3'} = 9.5$ Hz, $J_{2', 1'} = 9.6$ Hz, H-2'), 4.97 (t, 1H, $J_{4', 5'} = 9.5$ Hz, $J_{4', 3'} = 9.6$ Hz, H-4'), 4.60 (d, 1H, $J_{1', 2'} = 9.6$ Hz, H-1'), 3.93 (m, 1H, H-6'a), 3.78 (m, 1H, H-5'), 3.41 (m, 1H, H-6'b), 2.10, 1.98, 1.88 (3s, 9H, 3×COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 186.8, 185.3 (C=O, benzoquinone), 170.0, 169.8, 169.6 (C=O, 3×COCH₃), 167.4 (C=O, NHCO), 143.8, 136.4, 136.3, 134.0 (C-2, C-3, C-5, C-6, benzoquinone), 133.5, 131.6, 128.5, 126.9 (C-1'' to C-6'', NHBz), 77.1, 73.3, 72.5, 72.3, 69.2 (C-1' to C-5'), 39.8 (C-6'), 20.6, 20.5, 20.3 (3×COCH₃).

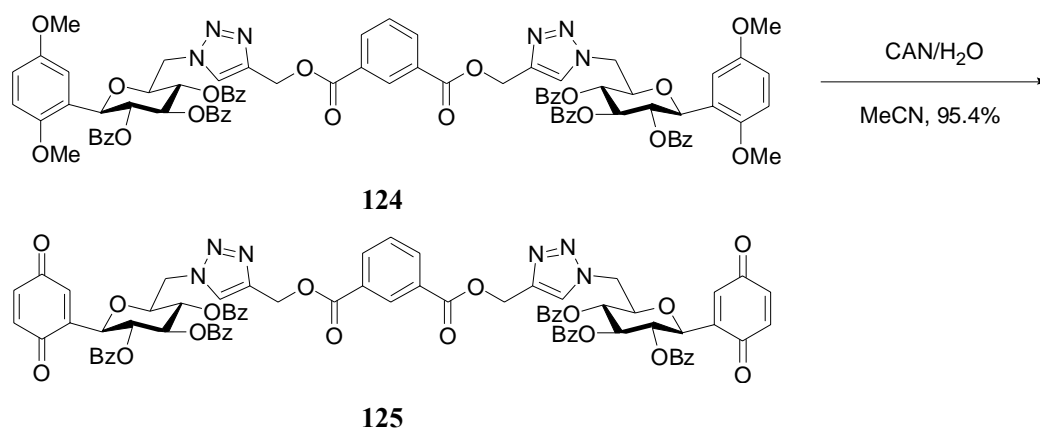
4.8.28 1, 2, 3-三氮唑 (**124**) 的合成



将化合物 **115** (108mg, 0.17mmol) 溶于 1.5mL CH₂Cl₂ 中, 室温下依次加入二丙炔酯 **81** (20.5mg, 0.085mmol)、水 (1.5mL)、CuSO₄·5H₂O (4.2mg, 0.017mmol) 和 L-抗坏血酸钠盐 (6.7mg, 0.034mmol), 剧烈搅拌 18h, TLC 显示生成唯一产物, 混合液

用 CH_2Cl_2 (15mL) 稀释, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压除去溶剂得粉红色固体 **124** (121mg, 94.2%): $R_f = 0.19$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -18.2$ ($c = 0.68$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 8.17 (d, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$, H-3''', H-5''', isophthaloyl), 8.02-7.25 (m, 33H, 6 \times OBz, H-4''', isophthaloyl, 2 \times CH, triazole), 7.12 (d, 2H, $J_{3,5} = 2.6\text{Hz}$, 2 \times H-3, dimethoxybenzene), 6.76 (dd, 2H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, 2 \times H-5, dimethoxybenzene), 6.63 (d, 2H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, 2 \times H-6, dimethoxybenzene), 6.08 (t, 2H, $J_{3',2'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 9.2\text{Hz}$, 2 \times H-3'), 5.81 (t, 2H, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, 2 \times H-2'), 5.59 (t, 2H, $J_{4',5'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.5\text{Hz}$, 2 \times H-4'), 5.44 (s, 4H, 2 \times CH₂), 5.26 (d, 2H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, 2 \times H-1'), 4.85 (d, 2H, $J_{6'a,6'b} = 14.3\text{Hz}$, 2 \times H-6'a), 4.59 (dd, 2H, $J_{6'b,5'} = 8.1\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 14.4\text{Hz}$, 2 \times H-6'b), 4.43 (m, 2H, 2 \times H-5'), 3.78, 3.59 (2s, 12H, 4 \times OCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 165.7, 165.5, 165.2 (C=O, 6 \times OBz), 164.6 (C=O, isophthaloyl), 153.6, 151.2 (2 \times C-1, 2 \times C-4, dimethoxybenzene), 134.0, 133.6, 133.1, 133.0, 130.9, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 125.5 (6 \times OBz, isophthaloyl, triazole), 124.6, 115.8, 112.3, 111.5 (2 \times C-2, 2 \times C-3, 2 \times C-5, 2 \times C-6, dimethoxybenzene), 77.0 (2 \times C-5'), 74.3 (2 \times C-3'), 74.0 (2 \times C-1'), 72.3 (2 \times C-2'), 70.8 (2 \times C-4'), 58.2 (2 \times CH₂), 55.7, 55.6 (4 \times OCH₃), 51.6 (2 \times C-6').

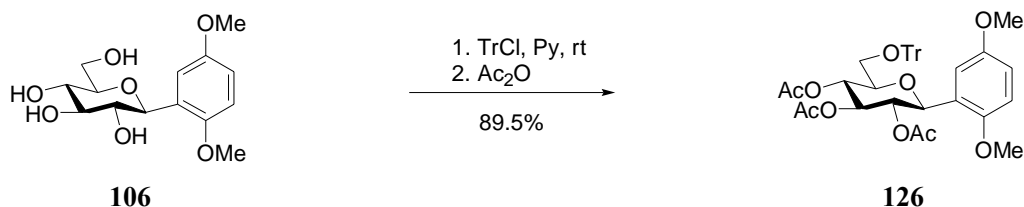
4.8.29 1, 2, 3-三氮唑 (**125**) 的合成



将化合物 **124** (107mg, 0.071mmol) 溶于干燥 MeCN (5mL), 加入 CAN (243mg, 0.44mmol, 溶于 2mL 去离子水中), 避光搅拌 6h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 1 : 1 \rightarrow CH_2Cl_2 : MeOH = 10 : 1), 得黄色固体 **125** (98mg, 95.4%): $R_f = 0.43$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 3); $[\alpha]_D = -61.5$ ($c = 1.2$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 8.22, 8.20 (2s, 2H, CH, triazole), 8.00-7.23 (m, 33H, 6 \times OBz, H-3''', to H-5''', isophthaloyl), 7.01 (d, 2H, $J_{3,5} = 2.2\text{Hz}$, 2 \times H-3, benzoquinone), 6.71 (dd, 2H, $J_{5,3} = 2.6\text{Hz}$, $J_{5,6} = 10.3\text{Hz}$, 2 \times H-5, benzoquinone), 6.64 (d, 2H, $J_{6,5} = 10.3\text{Hz}$, 2 \times H-6, benzoquinone), 6.08 (t, 2H, $J_{3',4'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.2\text{Hz}$, 2 \times H-3'), 5.58 (appt, overlapping, 4H, $J_{2',3'} = 9.2\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.6\text{Hz}$, 2 \times H-2'),

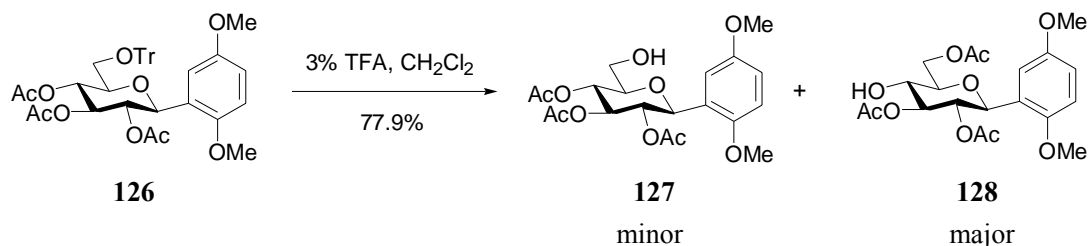
2×H-4'), 5.48 (s, 4H, 2×CH₂), 4.93 (d, 2H, $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, 2×H-1'), 4.83 (d, 2H, $J_{6'a,6'b} = 12.9\text{Hz}$, 2×H-6'a), 4.61 (dd, 2H, $J_{6'b,5'} = 8.5\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 14.7\text{Hz}$, 2×H-6'b), 4.42 (m, 2H, 2×H-5'); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): 186.6, 184.9 (C=O, 2×C-1, 2×C-4, benzoquinone), 165.5, 165.5, 165.3, 165.2 (C=O, 6×OBz, isophthaloyl), 143.3 (2×C-2, benzoquinone), 142.8 (2×C_q, triazole), 136.3, 136.3 (2×C-5, 2×C-6, benzoquinone), 134.0, 133.8, 133.5, 133.5 (C-2'', C-6'', isophthaloyl, C-4'', 6×OBz), 133.2 (2×C-3, benzoquinone), 131.0 (C-1'', isophthaloyl), 130.1 (C-3'', C-5'', isophthaloyl), 129.9, 129.7, 129.5 (C-2'', C-6'', 6×OBz), 128.6 (C-4'', isophthaloyl), 128.5, 128.4, 128.2, 128.1 (C-1'', C-2'', C-5'', 6×OBz), 125.5 (2×CH, triazole), 77.2, 73.4, 72.9, 72.7, 70.3 (2×C-1' to 2×C-5'), 58.3 (2×CH₂), 51.2 (2×C-6').

4.8.30 2-(2,3,4-三-O-乙酰基-6-O-三苯甲基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (126) 的合成



将化合物 **106** (541mg, 1.8mmol) 溶于 8mL 干燥吡啶中, 加入 TrCl (1.36g, 4.86mmol), 室温搅拌 22h, TLC 显示初始物消失, 混合液冷却至 0°C, 滴加 Ac₂O (850μL, 9.01mmol), 自然升至室温, 搅拌 8h, TLC 显示初始物消失, 冰浴下加水 (20mL), 静置, 水层溶液 CH₂Cl₂ 萃取, 浆状残余物 CH₂Cl₂ 稀释, 合并的有机相依次经水、1N HCl 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液 (10mL) 洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1 → 3 : 1), 得无色浆状物 **126** (1.08g, 89.5%): $R_f = 0.47$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $[\alpha]_D = +39.0$ (c = 2.1, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 7.59-7.22 (m, 15H, OTr), 7.18 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.6\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.91 (m, 2H, H-5, H-6, dimethoxybenzene), 5.50-5.28 (m, 3H, H-2', H-3', H-4'), 4.99 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.2\text{Hz}$, H-1'), 4.23 (m, 1H, H-5'), 3.85, 3.81 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.36 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 1.9\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 10.3\text{Hz}$, H-6'a), 3.10 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.1\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 10.7\text{Hz}$, H-6'b), 2.04, 1.86, 1.81 (3s, 9H, 3×COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 170.4, 169.1, 168.9 (C=O, 3×COCH₃), 153.8, 151.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 143.7, 128.6, 127.6 (OTr), 126.8 (C_q, OTr), 126.4, 115.1, 111.9 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 86.4, 74.8, 72.9, 69.0 (C-1' to C-5'), 62.4 (C-6'), 56.2, 55.6 (2×OMe), 20.6, 20.4, 20.3 (3×COCH₃).

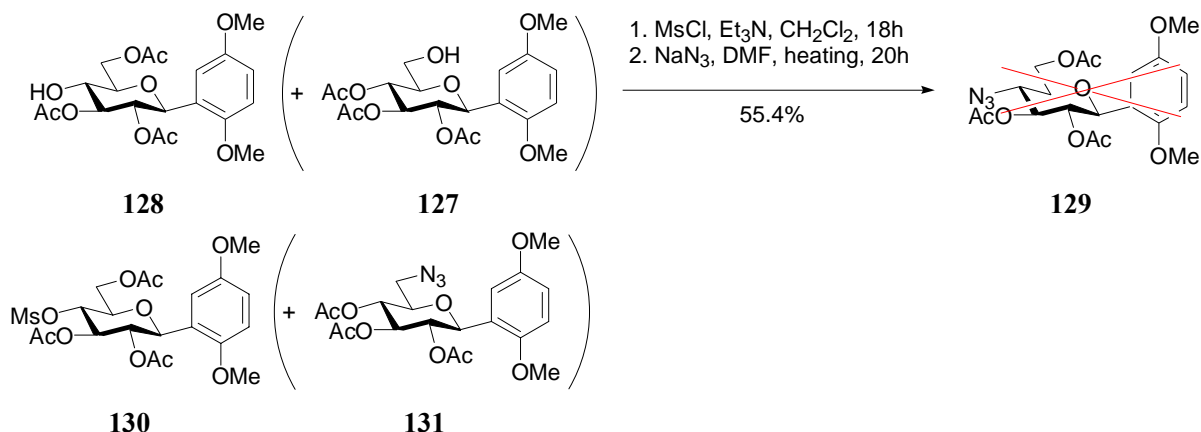
4.8.31 2-(2,3,6-三-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (128) 的合成



将化合物 **126** (1.03g, 1.55mmol) 溶于含有 TFA (0.3mL) 和水 (0.03mL) 的 CH_2Cl_2 (7mL, 即约 3%TFA 的 CH_2Cl_2 溶液) 中, 室温搅拌 4h, TLC 显示初始物未完全消失, 补加 TFA (0.25mL), 继续反应 4h, TLC 显示初始物反应完全, 混合液用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 依次经水、饱和 NaHCO_3 溶液和水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 5 : 1→3 : 1→3 : 2→1 : 1), 得无色浆状物化合物 **127** 和 **128** 的混合物 (513mg, 77.9%, $R_f = 0.14$, Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2, **127/128**=1 : 9, eastimated by ^1H NMR)。

128: ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (s, 1H, H-3, ArH), 6.79 (m, 2H, H-5, H-6, ArH), 5.43-5.32 (m, 2H, 9.9Hz, H-2', H-3'), 5.19 (d, 1H, $J_{1',2'} = 8.8\text{Hz}$, H-1'), 4.91 (m, 1H, H-5'), 4.48 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 3.7\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.1\text{Hz}$, H-6'a), 4.30 (d, 1H, $J_{6'b,6'a} = 12.9\text{Hz}$, H-6'b), 3.78, 3.75 (2s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.68 (s, 1H, H-4), 3.08 (brs, 1H, OH), 2.11, 2.08, 1.78 (3s, 9H, $3\times\text{COCH}_3$); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 171.4 (C=O, $3\times\text{COCH}_3$), 153.7, 151.5 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 125.8, 114.9, 113.5, 112.1 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 78.4, 77.1, 72.0, 69.3 (C-1' to C-5'), 63.3 (C-6'), 56.3, 55.6 ($2\times\text{OCH}_3$), 20.8, 20.8, 20.3 ($3\times\text{COCH}_3$).

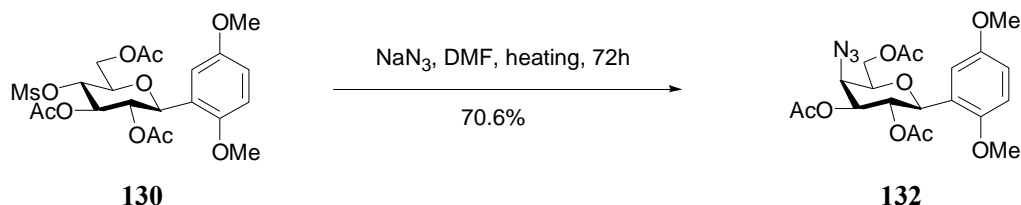
4.8.32 2-(2,3,6-三-O-乙酰基-4-甲磺酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**130**) 的合成



将化合物 **128** (312mg, 0.73mmol, 含有约 10%化合物 **127**) 溶于 6mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 冷却至 0°C , 滴加 MsCl ($85\mu\text{L}$, 1.1mmol) 和 Et_3N ($185\mu\text{L}$, 1.32mmol), 撤去冰浴, 混合液室温搅拌 18h, 加入 $100\mu\text{L}$ MeOH, 搅拌 5min 后减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc (25mL), 依次经水、5% NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物直接溶于 3mL 干燥 DMF 中, 加入 NaN_3 (239mg, 3.68mmol), 90°C 反应 20h, TLC 显示初始物消失, 有两个新化合物生成, 减压除去溶剂, 残余物溶于 30mL

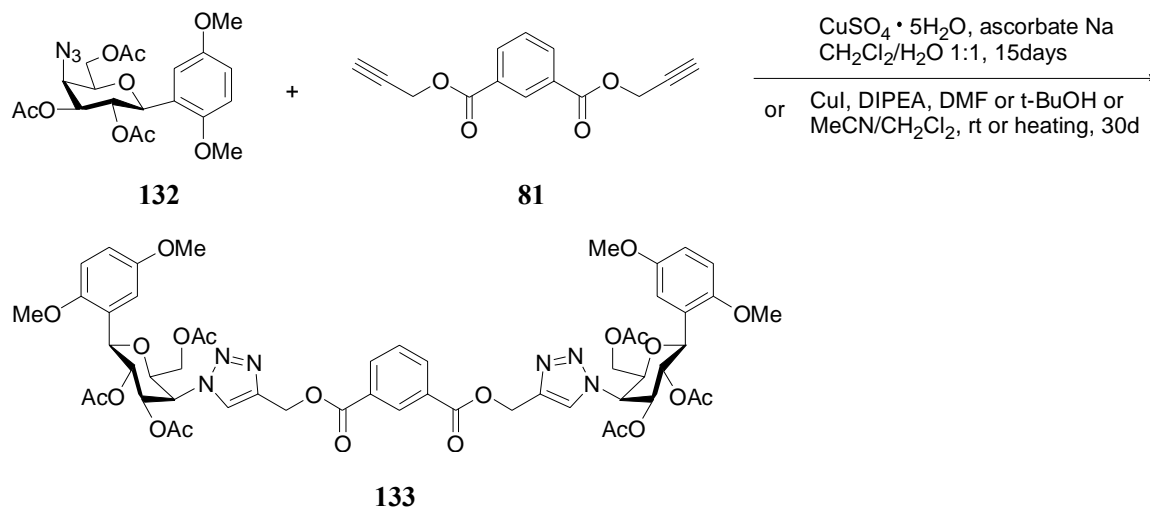
EtOAc, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 2 : 1), 收集主产物, 得白色固体 **130** (183mg, 55.4%, 副产物可能为化合物 **131**, $R_f = 0.61$, Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1): $R_f = 0.43$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 6.93 (d, 1H, $J_{3,5} = 1.8\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.81 (m, 2H, H-5, H-6, dimethoxybenzene), 5.45 (t, 1H, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 9.2\text{Hz}$, H-3'), 5.29 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 4.96 (t, 2H, overlapping, $J_{4',5'} = 8.5\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-4'), $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-1'), 4.39 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 3.7\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.5\text{Hz}$, H-6'a), 4.27 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 1.5\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 12.5\text{Hz}$, H-6'b), 3.88 (m, 1H, H-5'), 3.79, 3.75 (2s, 6H, 2×OMe), 3.06 (s, 3H, OMs), 2.10, 2.09, 1.79 (3s, 9H, 3×COCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 170.6, 170.2, 168.9 (C=O, 3×COCH₃), 153.7, 151.4 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 124.9, 115.1, 113.4, 112.1 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 75.9, 73.8, 73.7, 73.5, 72.0 (C-1' to C-5'), 61.9 (C-6'), 56.2, 55.5 (2×OMe), 38.6 (OMs), 20.7, 20.6, 20.2 (3×COCH₃).

4.8.33 2-(2,3,6-三-O-乙酰基-4-叠氮-β-D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**132**) 的合成



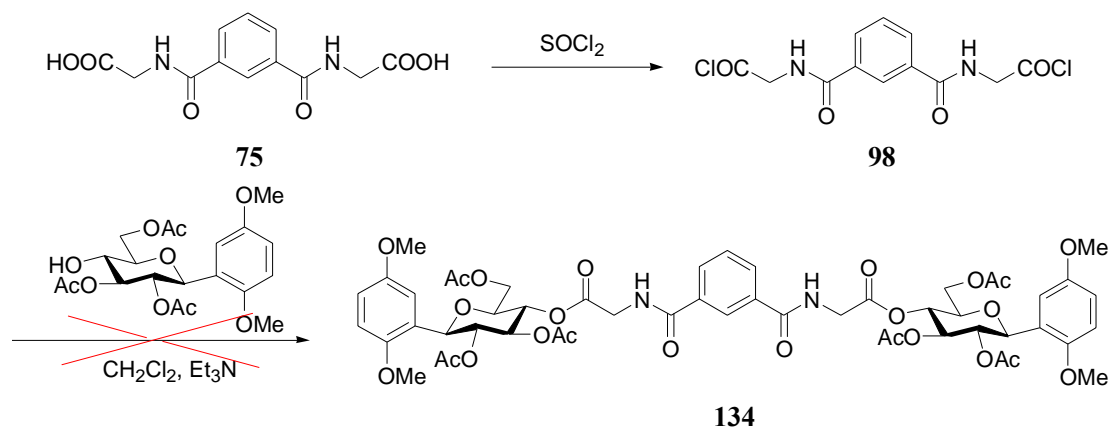
将化合物 **130** (183mg, 0.36mmol) 溶于 2mL 干燥 DMF 中, 加入 NaN_3 (156mg, 2.4mmol), 加热至 90°C 反应 72h, TLC 显示初始物消失, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 3 : 1), 得白色固体 **132** (115mg, 70.5%): $R_f = 0.67$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -24.4$ (c = 0.05, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 6.98 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.2\text{Hz}$, H-3, dimethoxybenzene), 6.80 (m, 2H, H-5, H-6, dimethoxybenzene), 5.51 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.27 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 3.7\text{Hz}$, H-3'), 4.85 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-1'), 4.31-4.20 (m, 2H, H-6'a, H-6'b), 4.14 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.7\text{Hz}$, H-4'), 3.94 (m, 1H, H-5'), 3.78, 3.77 (2s, 6H, 2×OMe), 2.12, 2.08, 1.80 (3s, 9H, 3×COCH₃); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 170.4, 170.2, 168.9 (C=O, 3×COCH₃), 153.8, 151.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 125.6, 115.3, 113.5, 112.1 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 74.6, 74.5, 73.8, 69.7 (C-1' to C-3', C-5'), 62.9 (C-6'), 60.7 (C-4'), 56.3, 55.6 (2×OMe), 20.7, 20.4, 20.3 (3×COCH₃).

4.8.34 1, 2, 3-三氮唑 (133) 的合成



将化合物 **132** (50mg, 0.11mmol) 和化合物 **81** (13.4mg, 0.055mmol) 溶于 1.5mL CH_2Cl_2 中, 依次加入蒸馏水 (1.5mL)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5.6mg, 0.022mmol) 和 L-抗坏血酸钠盐 (8.8mg, 0.044mmol), 剧烈搅拌 60h, TLC 显示初始物几乎不消失, 补加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 和 L-抗坏血酸钠盐, 继续反应 5d, TLC 几乎无变化, 加热至 35-40 $^\circ\text{C}$ 反应 5d, TLC 依然无变化, 补加 t-BuOH (1mL), 继续反应超过 10d, 仍然无反应, 混合液用 CH_2Cl_2 稀释, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物溶于 3mL 干燥 MeCN 中, 加入 CuI (42.2mg, 0.22mmol) 和 DIPEA (55 μL , 0.33mmol), 搅拌 30d 后, TLC 显示初始物有所减少, 补加 1mL CH_2Cl_2 , 继续搅拌 18d, 减压除去溶剂, 残余物溶于 5mL DMF 中, 补加 CuI (116mg) 和 DIPEA (0.5mL), 反应约 20d, 补加 CuI (120mg) 和 DIPEA (120 μL), 加热至 45 $^\circ\text{C}$ 反应 3d, 继续室温反应 20d, TLC 显示初始物消失, 有新物质生成, 可能为目标化合物 **133**。

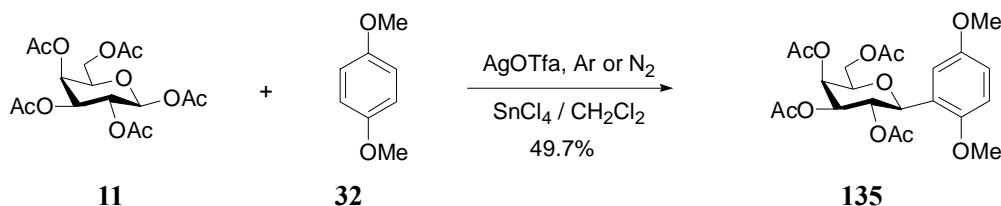
4.8.35 间苯二甲酰胺二乙酸酯 (134) 的合成



将化合物 **75** (16.4mg, 0.059mmol) 溶于 2mL SOCl_2 中, 室温搅拌 2h, 减压除去溶剂, 残余物溶于 5mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 加入化合物 **128** (50mg, 0.12mmol), 冷却至 0 $^\circ\text{C}$, 滴加 Et_3N (100 μL , 0.71mmol), 室温搅拌 18h, 反应液逐渐由无色变为黄色再变为橙色, TLC 显示初始物无变化, 继续搅拌 10d, TLC 显示初始物依然无变化, 混合物依次经 2M

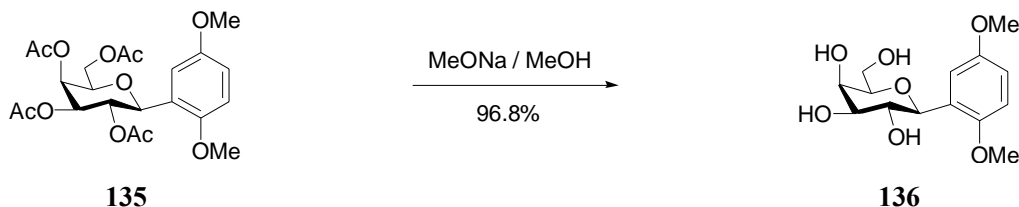
HCl 溶液、水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩回收初始物 **128** (43mg)。

4.8.36 2-(2, 3, 4, 6-四-*O*-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基苯 (**135**) 的合成



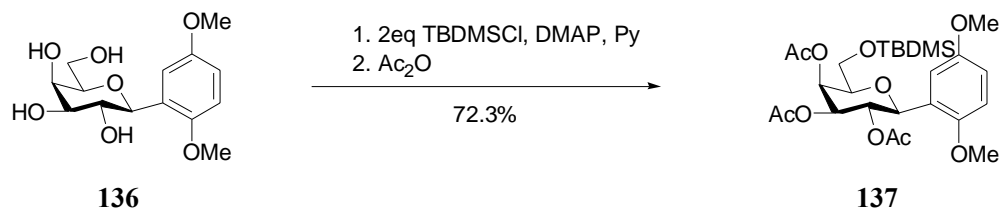
将化合物 **11** (450mg, 1.15mmol) 溶于 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 , 氩气保护下加入化合物 **32** (320mg, 2.32mmol), 避光搅拌, 迅速加入 AgOTf (380mg, 1.72mmol), 缓慢滴加无水 SnCl_4 的 CH_2Cl_2 溶液 (46 μL , 0.35eq, 10mL 无水无醇 CH_2Cl_2 稀释, 1h 加完), $35\sim 40^\circ\text{C}$ 反应 4-5h, TLC 显示初始物基本消失, 反应液呈灰色悬浊状, 加入 14mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 搅拌 20min, 抽滤除去无机物, CH_2Cl_2 (3 \times 50mL) 萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc =5 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 3 : 2), CH_2Cl_2 /Pet 混合溶剂重结晶, 得白色固体 **135** (268mg, 49.7%): $R_f =$: (Pet : EtOAc =3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (500.13Hz, CDCl_3): δ 7.01 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.68\text{Hz}$, H-3), 6.79 (m, 2H, H-5, H-6), 5.49 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.4\text{Hz}$, H-4'), 5.43 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 10.0\text{Hz}$, H-2'), 5.19 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.4\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 10.1\text{Hz}$, H-3'), 4.89 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.15 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 7.0\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 11.1\text{Hz}$, H-6'a), 4.10 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 6.2\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 11.1\text{Hz}$, H-6'b), 4.04 (m, 1H, H-5'), 3.77, 3.76 (2s, 6H, 2 \times OCH_3), 2.18, 2.01, 1.96, 1.77 (4s, 12H, 4 \times COCH_3), 与文献值一致^[65]。

4.8.37 2-(β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基苯 (**136**) 的合成



将化合物 **135** (453mg, 0.97mmol) 溶于 5mL 干燥 MeOH, 滴加 3mL 0.1 N MeONa / MeOH 溶液, 搅拌 4h, TLC 检测显示初始物消失, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂, 搅拌 20min, 过滤, 滤液减压除去溶剂后得白色固体 **136** (281mg, 96.8%): $R_f = 0.21$ (CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 9 : 1$), 直接用于下一步反应。

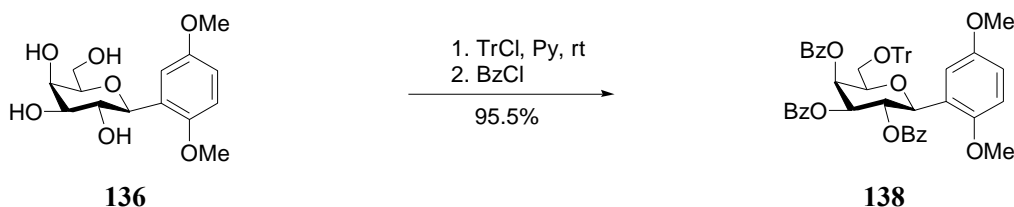
4.8.38 2-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基苯 (**137**) 合成



将化合物 **136** (95.1mg, 0.32mmol) 溶于 2mL 干燥吡啶中, 冷却至 0°C , 加入 TBDMSCl

(96.3mg, 0.64mmol) 和 DMAP (3.9mg, 0.032mmol), 混合液自然升至室温搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 冰浴下加入 Ac_2O (140 μL , 1.49mmol), 混合物缓慢升至室温, 反应 6h, TLC 显示初始物未完全消失, 补加 Ac_2O (140 μL , 1.49mmol), 继续反应 15h, TLC 显示初始物消失, 加入蒸馏水 15mL, 静置, 弃去水层溶液, 残余物用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 7 : 1 \rightarrow 5 : 1), 得白色固体 **137** (123.7mg, 72.3%): $R_f = 0.54$ (Pet : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = -13.9$ ($c = 1.6$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 7.01 (s, 1H, H-3, dimethoxybenzene), 6.78 (m, 2H, H-5, H-6, dimethoxybenzene), 5.60 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.3\text{Hz}$, H-4'), 5.45 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.22 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 4.89 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-1'), 3.87 (m, 1H, H-6'a), 3.77, 3.76 (2s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.71 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.9\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 9.9\text{Hz}$, H-6'b), 3.59 (m, 1H, H-5'), 2.18, 1.97, 1.78 (3s, 9H, $3\times\text{COCH}_3$), 0.83 (s, 9H, tBu), -0.02 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 170.4, 170.2, 169.4 (C=O, $3\times\text{COCH}_3$), 153.9, 151.7 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 126.3, 114.7, 114.3, 112.2 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 77.5, 73.0, 70.1, 67.9 (C-1' to C-5'), 60.7 (C-6'), 56.5, 55.8 ($2\times\text{OCH}_3$), 25.9 ($3\times\text{CH}_3$, tBu), 21.0, 20.8, 20.6 ($3\times\text{COCH}_3$), 18.3 (C_q , tBu), -5.5, -5.6 ($2\times\text{CH}_3$).

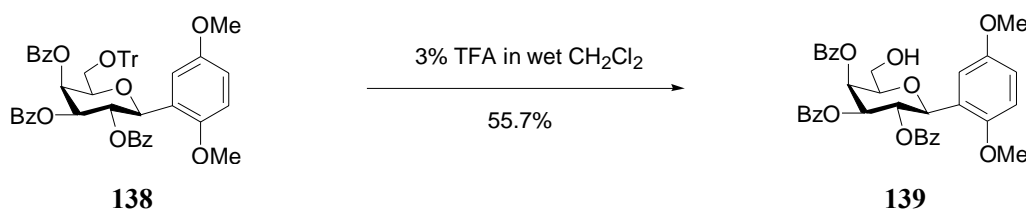
4.8.39 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-三苯甲基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**138**) 的合成



将化合物 **136** (281mg, 0.94mmol) 溶于 5mL 干燥吡啶中, 加入 TrCl (705mg, 2.53mmol), 室温搅拌 48h, TLC 显示初始物消失, 混合液冷却至 0°C , 滴加 BzCl (490 μL , 4.22mmol), 自然升至室温, 搅拌 7h, TLC 显示初始物消失, 新化合物生成, 加入 15mL 水, 搅拌 5min 后静置, 水层溶液 CH_2Cl_2 萃取, 浆状残余物 CH_2Cl_2 (10mL) 稀释, 合并的有机相依次经水 (15mL)、2M HCl (5mL)、饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 和饱和 NaCl 溶液 (15mL) 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1), 得白色固体 **138** (764mg, 95.5%): $R_f = 0.57$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = +28.5$ ($c = 3.5$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.03-7.11 (m, 31H, $3\times\text{OBz}$, OTr, H-3, dimethoxybenzene), 6.78 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, dimethoxybenzene), 6.68 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, H-6, dimethoxybenzene), 6.28 (d, 1H, $J_{4',3'} = 2.9\text{Hz}$, H-4'), 5.97 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.85 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 10.3\text{Hz}$, H-3'), 5.26 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.31 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 5.9\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 8.1\text{Hz}$, H-6'a), 3.82, 3.68 (2s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.54 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.5\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 8.8\text{Hz}$, H-6'a), 3.35 (m, 1H, H-5'); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 165.7, 165.2, 164.7 (C=O, $3\times\text{OBz}$),

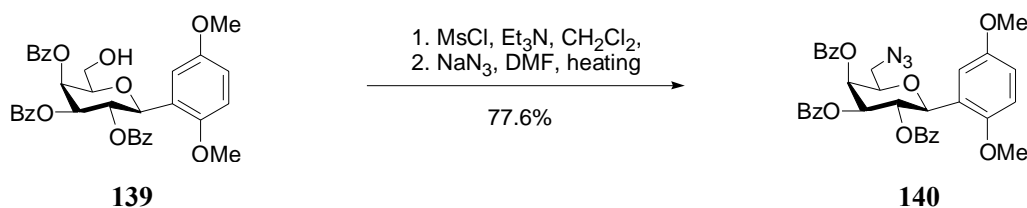
153.6, 151.2 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 143.3, 128.5, 127.7 (OTr), 133.0, 132.9, 132.7 (C-1'', 3×OBz), 129.8, 129.8, 129.5 (C-2'', C-6'', 3×OBz), 129.8, 129.4, 129.3 (C-4'', 3×OBz), 128.4, 128.1, 128.1 (C-3'', C-5'', 3×OBz), 126.8 (C_q, OTr), 126.2, 114.4, 114.0, 111.5 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 86.8, 76.4, 73.5, 71.1, 68.9 (C-1' to C-5'), 61.0 (C-6'), 55.8, 55.5 (2×OCH₃).

4.8.40 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-β-D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**139**) 的合成



将化合物 **138** (757mg, 0.89mmol) 溶于含有 TFA (0.15mL) 和水 (0.05mL) 的 CH₂Cl₂ (5mL, 即约 3%TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液) 中, 室温搅拌 2h, TLC 显示初始物未完全消失, 补加 TFA (0.15mL) 继续反应 3h, TLC 显示初始物基本消失, 反应液用 CH₂Cl₂ (50mL) 稀释, 依次经水、饱和 NaHCO₃ 溶液和水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 5 : 1 → 3 : 1 → 2 : 1), 得白色固体 **139** (302mg, 55.7%): *R*_f = 0.20 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); [α]_D = +76.5 (c = 0.75, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.18-7.23 (m, 15H, 3×OBz), 7.17 (d, 1H, *J*_{3,5} = 3.3Hz, H-3, ArH), 6.77 (dd, 1H, *J*_{5,3} = 2.9Hz, *J*_{5,6} = 8.8Hz, H-5, ArH), 6.67 (d, 1H, *J*_{6,5} = 8.8Hz, H-6, ArH), 6.10 (t, 1H, *J*_{2',3'} = 10.3Hz, *J*_{2',1'} = 9.9Hz, H-2'), 5.93 (d, 1H, *J*_{4',3'} = 3.3Hz, H-6'), 5.74 (t, 1H, *J*_{3',4'} = 3.3Hz, *J*_{3',2'} = 10.3Hz, H-3'), 5.26 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 9.9Hz, H-1'), 4.19 (m, 1H, H-5'), 3.84-3.63 (m, overlap, 2H, H-6'a, H-6'b), 3.78, 3.67 (2s, 6H, 2×OCH₃), 2.59 (brs, 1H, OH); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 166.7, 165.5, 164.9 (C=O, 3×OBz), 153.6, 151.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.6, 133.1, 132.8 (C-1'', 3×OBz), 129.9, 129.7, 129.5 (C-2'', C-6'', 3×OBz), 129.3, 129.0, 129.0 (C-4'', 3×OBz), 128.6, 128.2, 128.0 (C-3'', C-5'', 3×OBz), 126.0, 114.6, 114.0, 111.6 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 78.0, 73.4, 70.9, 69.8 (C-1' to C-5'), 61.0 (C-6'), 55.8, 55.6 (2×OCH₃).

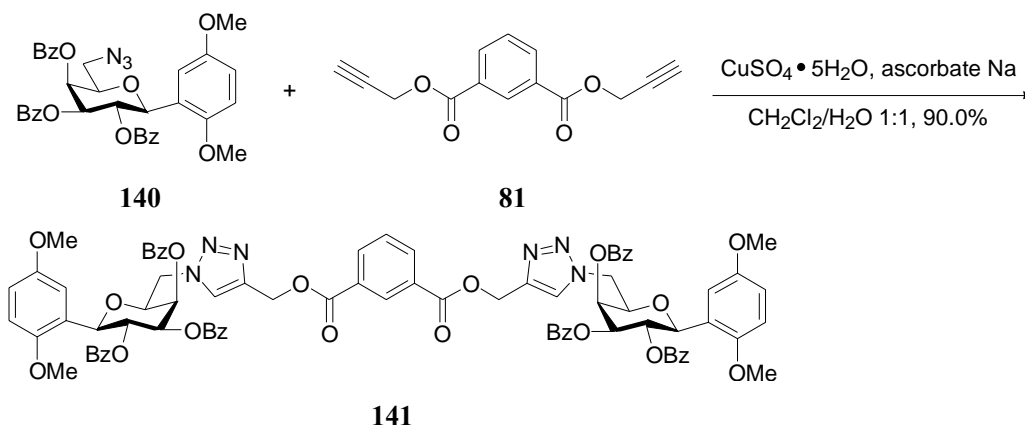
4.8.41 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-叠氮-β-D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基苯 (**140**) 的合成



将化合物 **139** (286mg, 0.47mmol) 溶于 3mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 0℃加入 MsCl (55μL, 0.71mmol) 和 Et₃N (120μL, 0.85mmol), 撤去冰浴, 混合液室温搅拌 20h, 加入 MeOH (100μL) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc (30mL), 依次经水、5%NaHCO₃

溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物不纯化直接溶于干燥 DMF (3mL), 加入 NaN₃ (155mg, 2.38mmol), 混合液加热至 90°C 反应 28h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet→Pet : EtOAc = 5 : 1→4 : 1→3 : 1), 得白色固体 **140** (231mg, 77.6%): $R_f = 0.50$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = +22.2$ ($c = 4.0$, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.15-7.24 (m, 15H, 3×OBz), 7.22 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9$ Hz, H-3, dimethoxybenzene), 6.77 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, H-5, dimethoxybenzene), 6.67 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8$ Hz, H-6, ArH), 6.03 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 9.9$ Hz, H-2'), 5.97 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.3$ Hz, H-4'), 5.72 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3$ Hz, $J_{3',2'} = 10.3$ Hz, H-3'), 5.28 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.3$ Hz, H-1'), 4.23 (m, 1H, H-5'), 3.80, 3.66 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.61 (dd, overlapping, 1H, $J_{6'a,5'} = 7.7$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12.8$ Hz, H-6'a), 3.43 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.8$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12.9$ Hz, H-6'b); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): 165.6, 165.6, 164.8 (C=O, 3×OBz), 153.6, 151.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.5, 133.1, 132.8 (C-1'', 3×OBz), 129.8, 129.7, 129.5 (C-2'', C-6'', 3×OBz), 129.3, 129.2, 128.9 (C-3'', C-5'', 3×OBz), 128.6, 128.1, 128.0 (C-3''', C-5''', 3×OBz), 125.8, 114.7, 113.7, 111.5 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 76.6, 73.3, 70.6, 69.5 (C-1' to C-5'), 55.8, 55.6 (2×OCH₃), 51.0 (C-6').

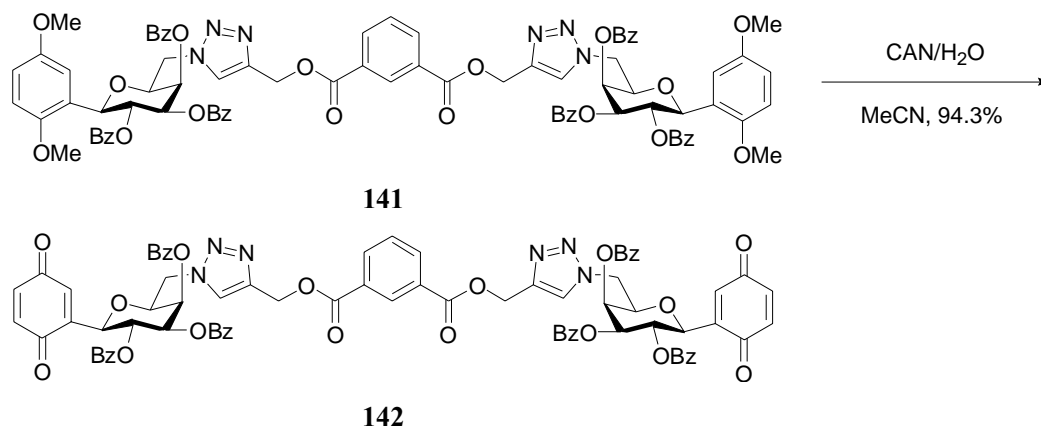
4.8.42 1, 2, 3-三氮唑 (**141**) 的合成



将叠氮糖苷 **140** (51mg, 0.080mmol) 和二丙炔酯 **81** (9.7mg, 0.040mmol) 溶于 1.5mL CH₂Cl₂ 中, 室温下依次加入水 (1.5mL)、CuSO₄·5H₂O (5.0mg, 0.020mmol) 和 L-抗坏血酸钠盐 (8.9mg, 0.045mmol), 剧烈搅拌 24h, TLC 显示生成唯一产物, 混合液用 CH₂Cl₂ (15mL) 稀释, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 1 : 1→EtOAc), 得浅黄色固体 **141** (54mg, 90.0%): $R_f = 0.17$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +130.7$ ($c = 0.41$, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 8.23-7.19 (m, 35H, 6×OBz, 2×CH, triazole, H-3''' to H-5''', isophthaloyl), 7.12 (d, 2H, $J_{3,5} = 2.9$ Hz, 2×H-3, dimethoxybenzene), 6.75 (dd, 2H, $J_{5,3} = 2.9$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, 2×H-5, dimethoxybenzene), 6.63 (d, 2H, $J_{6,5} = 8.8$ Hz, 2×H-6, dimethoxybenzene), 6.10 (t, 2H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 9.9$ Hz, 2×H-2'), 6.02 (d, 2H, $J_{4',3'} = 3.3$ Hz, 2×H-4'), 5.72 (dd, 2H, $J_{3',4'} =$

3.3Hz, $J_{3',2'} = 10.3\text{Hz}$, $2\times\text{H-3}'$), 5.40 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 5.20 (d, 2H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, $2\times\text{H-1}'$), 4.76 (d, 2H, $J_{6'a,6'b} = 11.4\text{Hz}$, $2\times\text{H-6}'a$), 4.55 (m, 4H, $2\times\text{H-5}'$, $2\times\text{H-6}'b$), 3.78, 3.59 (2s, 12H, $4\times\text{OCH}_3$); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): 165.6, 165.4, 165.3 (C=O, $6\times\text{OBz}$), 164.8 (C=O, isophthaloyl), 153.6, 151.4 ($2\times\text{C-1}$, $2\times\text{C-4}$, dimethoxybenzene), 142.4 ($2\times\text{C}_q$, triazole), 134.0, 133.8, 133.1, 133.0 (C-2''', C-6''', isophthaloyl, C-4'', $6\times\text{OBz}$), 130.9 (C-1''', isophthaloyl), 130.1 (C-3''', C-5''', isophthaloyl), 129.9, 129.6, 129.5 (C-2'', C-6'', $6\times\text{OBz}$), 129.1, 128.9, 128.8 (C-1'', $6\times\text{OBz}$), 128.7, 128.2, 128.1 (C-3'', C-5'', $6\times\text{OBz}$), 128.5 (C-4''', isophthaloyl), 125.3, 114.6, 113.8, 111.6 ($2\times\text{CH}$, triazole, $2\times\text{C-2}$, $2\times\text{C-3}$, $2\times\text{C-5}$, $2\times\text{C-6}$, dimethoxybenzene), 76.2, 74.4, 73.1, 70.0, 69.6 ($2\times\text{C-1}'$ to $2\times\text{C-5}'$), 58.2 ($2\times\text{CH}_2$), 55.7, 55.6 ($4\times\text{OCH}_3$), 51.0 ($2\times\text{C-6}'$).

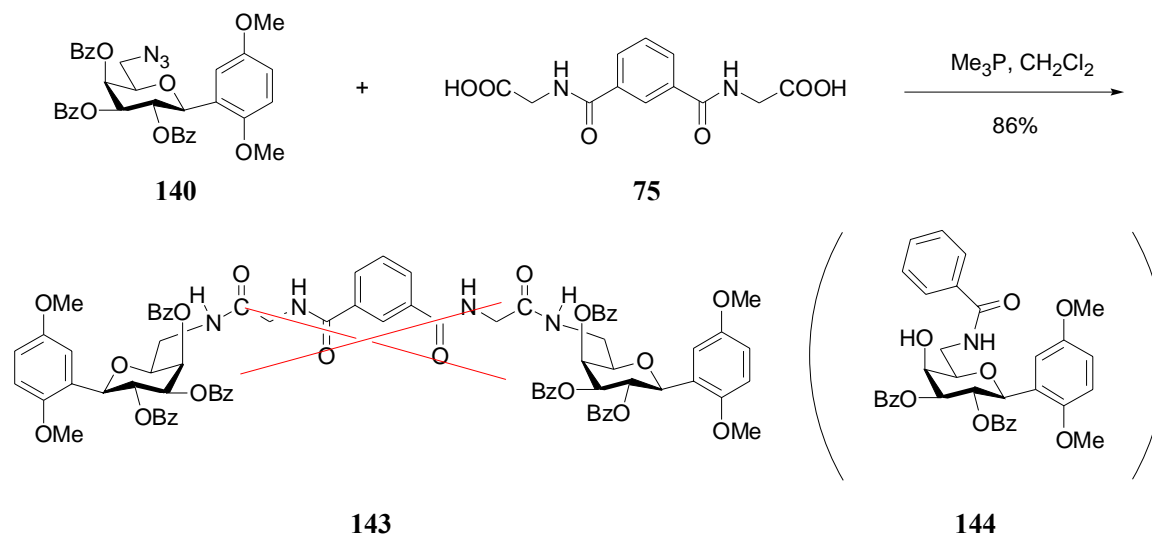
4.8.43 1, 2, 3-三氮唑 (142) 的合成



将化合物 **141** (42mg, 0.028mmol) 溶于干燥 MeCN (3mL), 加入 CAN (100mg, 0.18mmol, 溶于 1mL 去离子水中), 避光搅拌 4h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色固体 **142** (38mg, 94.3%): $R_f = 0.53$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 2); $[\alpha]_D = +27.9$ ($c = 1.85$, CHCl_3); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (s, 1H, H-1''', isophthaloyl), 8.15-7.20 (m, 35H, $6\times\text{OBz}$, $2\times\text{CH}$, triazole, H-3''' to H-5''', isophthaloyl), 7.06 (d, 2H, $J_{3,5} = 2.6\text{Hz}$, $2\times\text{H-3}$, benzoquinone), 6.70 (dd, 2H, $J_{5,3} = 2.6\text{Hz}$, $J_{5,6} = 10.3\text{Hz}$, $2\times\text{H-5}$, benzoquinone), 6.62 (d, 2H, $J_{6,5} = 10.3\text{Hz}$, $2\times\text{H-6}$, benzoquinone), 6.04 (t, 2H, $J_{4',3'} = 2.2\text{Hz}$, $2\times\text{H-4}'$), 5.79 (m, overlapping, 4H, $2\times\text{H-2}'$, $2\times\text{H-3}'$), 5.42 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.92 (d, 2H, $J_{1',2'} = 8.5\text{Hz}$, $2\times\text{H-1}'$), 4.73 (d, 2H, $J_{6'a,6'b} = 11.4\text{Hz}$, $2\times\text{H-6}'a$), 4.62-4.51 (m, 4H, $2\times\text{H-6}'b$, $2\times\text{H-5}'$); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): 187.1, 185.1 (C=O, $2\times\text{C-1}$, $2\times\text{C-4}$, benzoquinone), 165.7, 165.6, 165.4, 165.4 (C=O, $6\times\text{OBz}$, isophthaloyl), 144.0 ($2\times\text{C-2}$, benzoquinone), 142.8 ($2\times\text{C}_q$, triazole), 136.5, 136.4 ($2\times\text{C-5}$, $2\times\text{C-6}$, benzoquinone), 134.2, 134.1, 133.8, 133.7 (C-2''', C-6''', isophthaloyl, C-4'', $6\times\text{OBz}$), 133.4 ($2\times\text{C-3}$, benzoquinone), 131.0 (C-1''', isophthaloyl), 130.2 (C-3''', C-5''', isophthaloyl), 130.1, 129.8, 129.8 (C-2'', C-6'', $6\times\text{OBz}$), 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4 (C-1'', C-3'', C-5'', $6\times\text{OBz}$, C-4''', isophthaloyl) 125.3

(2×CH, triazole), 76.5, 73.2, 72.4, 70.6, 69.2 (2×C-1' to 2×C-5'), 58.4 (2×CH₂), 50.9 (2×C-6').

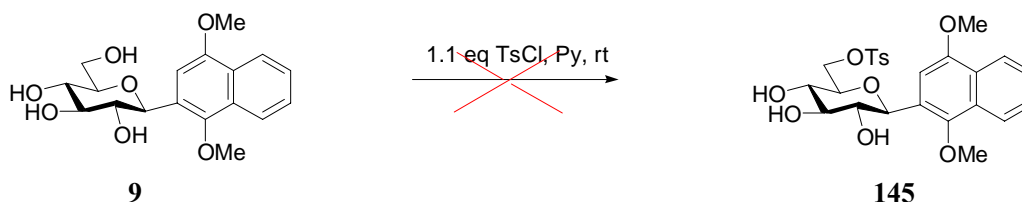
4.8.44 间苯二甲酰胺二乙酰胺 (**143**) 的合成



将化合物 **140** (50mg, 0.078mmol) 溶于 1mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 一次性加入 Me₃P (180μL, 0.18mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N₂ 产生, 加入二乙酸 **75** (11mg, 0.039mmol) 继续反应 2d, TLC 显示初始物消失, 并生成唯一产物, 减压除去溶剂, 柱层析分离 1 : 1 (Pet → Pet : EtOAc = 1 : 1), 得无色浆状物 (41mg, 86%), ¹H NMR 显示得到所得化合物为苯甲酰基由糖环 4 位转移至 6 位的产物 **144**: *R*_f = 0.32 (Cyclohexzane : EtOAc = 1 : 1); [α]_D = -7.1 (c = 1.8, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.25 (m, 15H, 3×OBz), 7.17 (d, 1H, *J*_{3,5} = 2.9Hz, H-3, dimethoxybenzene), 6.83 (m, 1H, NHCO), 6.72 (dd, 1H, *J*_{5,3} = 2.9Hz, *J*_{5,6} = 8.8Hz, H-5, dimethoxybenzene), 6.65 (d, 1H, *J*_{6,5} = 8.8Hz, H-6, dimethoxybenzene), 6.06 (t, 1H, *J*_{2',3'} = *J*_{2',1'} = 9.9Hz, H-2'), 5.48 (dd, 1H, *J*_{3',4'} = 3.3Hz, *J*_{3',2'} = 9.9Hz, H-3'), 5.12 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 9.6Hz, H-1'), 4.39 (d, 1H, *J*_{4',3'} = 2.9Hz, H-4'), 4.11 (m, 1H, H-6'a), 4.00 (m, 1H, H-5'), 3.71, 3.63 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.57 (m, 1H, H-6'b); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C=O, NHCO), 165.9, 165.0 (C=O, 2×OBz), 153.6, 151.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 133.8, 133.1, 132.7, 131.6, 129.8, 129.5, 129.5, 129.3, 128.5, 128.3, 128.0, 127.0 (C-1'' to C-6'', 2×OBz, NHBz), 126.1, 115.0, 113.5, 111.6 (C-2', C-3', C-5', C-6', dimethoxybenzene), 75.7, 74.1, 70.3, 68.2 (C-1' to C-5'), 55.8, 55.6 (2×OCH₃), 40.5 (C-6').

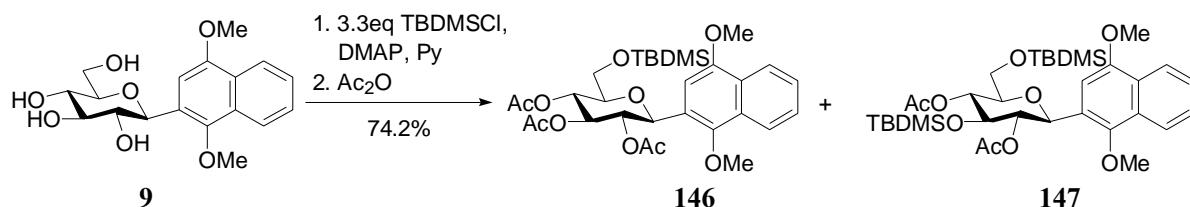
4.9 双配体萘醌碳糖苷及中间体的合成

4.9.1 2-(6-*O*-对甲苯磺酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**145**) 的合成



将化合物 **9** (50mg, 0.14mmol) 溶于 2mL 吡啶, 冰浴下加入 TsCl (30mg, 0.16mmol), 混合物室温搅拌反应数天后补加 TsCl (11.7mg, 0.061mmol), 继续反应数天, TLC 显示初始物几乎不消失, 仅有非常微量的化合物 **145** 生成。

4.9.2 2-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-二甲氧基萘 (**146**) 合成

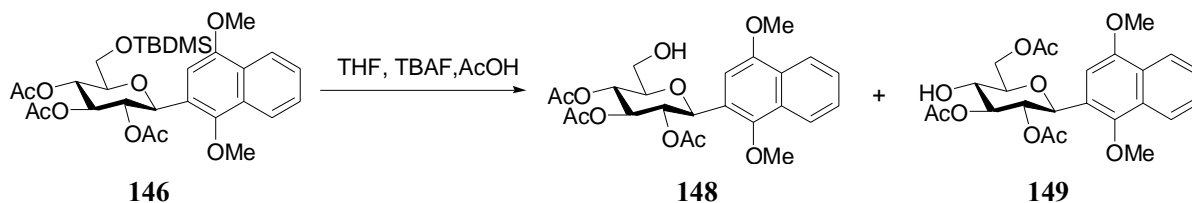


将化合物 **9** (369mg, 1.05mmol) 溶于 3mL 干燥吡啶中, 冷却至 0°C, 加入 TBDMSCl (524mg, 1.48mmol) 和 DMAP (13mg, 0.11mmol), 混合液自然升至室温搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 加入 Ac₂O (5mL), 搅拌 1h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH₂Cl₂ 稀释, 依次经稀 HCl 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet : EtOAc = 10 : 1 → 5 : 1), 得白色固体 **146** (307mg, 49.4%), 同时得到二取代产物 **147** (154mg, 24.8%)。

146: $R_f = 0.47$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); $[\alpha]_D = -3.05$ ($c = 0.3$, CHCl₃); ¹H NMR (250.13MHz, CDCl₃): δ 8.22, 8.03 (2d, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.51 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.77 (s, 1H, H-3, ArH), 5.42 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.32 (m, 1H, H-4'), 5.07 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.0$ Hz, H-1'), 3.97, 3.92 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.80-3.73 (m, 3H, H-5', H-6'a, H-6'b), 2.06, 2.02, 1.71 (3s, 9H, 3×COCH₃), 0.83 (s, 9H, tBu), -0.06, -0.01 (2s, 6H, 2×CH₃);

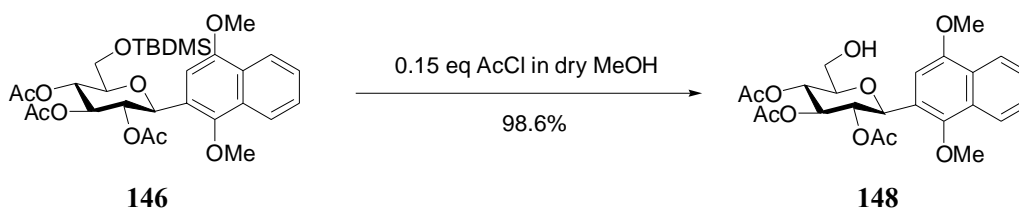
147: $R_f = 0.63$ (Pet : EtOAc = 3 : 1); ¹H NMR (250.13MHz, CDCl₃): δ 8.22, 8.03 (2d, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.51 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.78 (s, 1H, H-3, ArH), 5.20 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.8$ Hz, $J_{2',3'} = 9.0$ Hz, H-2'), 5.01 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.0$ Hz, H-1'), 3.96, 3.92 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.70 (m, overlapping, 4H, H-3', H-4', H-6'a, H-6'b), 3.47 (m, 1H, H-5'), 2.11 (m, 3H, COCH₃), 1.77 (s, 3H, COCH₃), 0.93, 0.87 (2s, 18H, 2×tBu), 0.20, 0.17, 0.03, -0.02 (4s, 12H, 4×CH₃).

4.9.3 2-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-二甲氧基萘 (**148**) 的合成方法 1——酸性条件下 TBAF 催化脱除 TBDMS 保护基^[113]:



将化合物 **146** (50mg, 0.085mmol) 氮气保护下溶于 0.5mL 干燥 THF 中, 冰浴下滴加 TBAF (1M solution in THF, 0.42mL, 0.42mmol) 和 AcOH (0.024mL, 0.42mmol), 反应混合液升至室温, 继续反应 18h, TLC 显示生成极性非常接近的两个化合物 **148** 和 **149**, 通过柱层析的方法无法将二者分离。

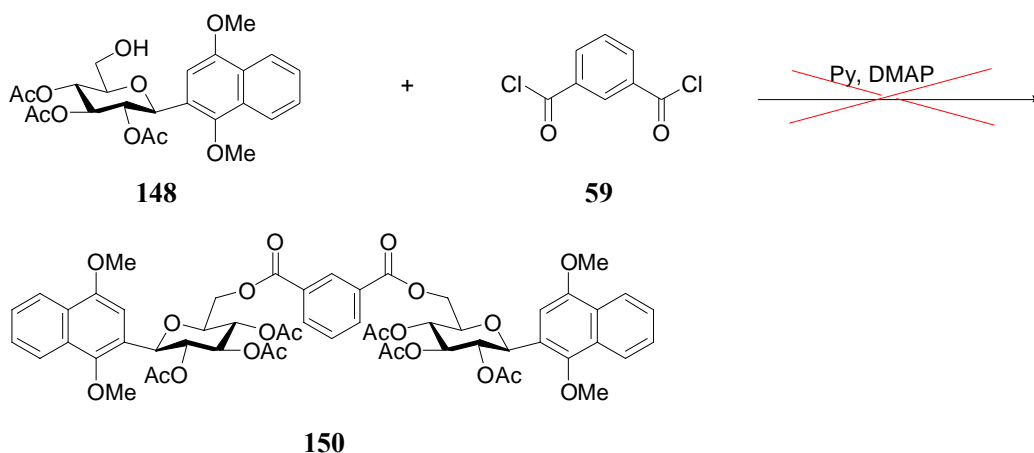
方法 2——在干燥甲醇中催化量 AcCl 存在下脱除 TBDMS 保护基^[114]:



将化合物 **146** (45.2mg, 0.077mmol) 溶于 2mL 干燥 MeOH, 冰浴下加入 AcCl (0.84 μL , 0.011mmol), 反应混合液室温搅拌 6 hr, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 (20 mL) 稀释, 5% NaHCO_3 溶液中中和, 水洗 (5 mL), 无水 MgSO_4 干燥, 浓缩, 得无色浆状物 **148** (36mg, 98.6%), 直接用于下一步反应。

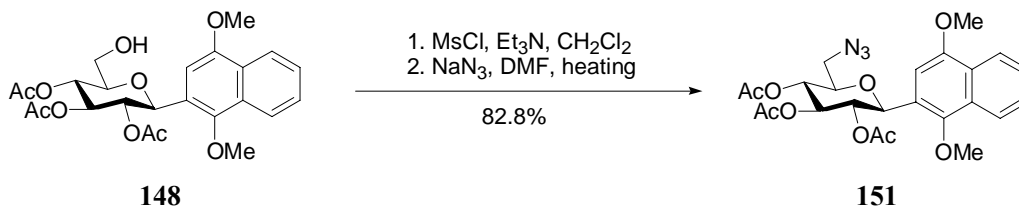
148: $R_f = 0.19$ (Cyclohexane : EtOAc=3 : 2); $^1\text{H NMR}$ (250.13 MHz, CDCl_3): δ 8.23, 8.04 (2d, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.52 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.75 (s, 1H, H-3, ArH), 5.52-5.47 (m, 2H, H-3', H-4'), 5.24 (t, 1H, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 5.14 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-1'), 4.00, 3.93 (2s, 6H, 2 $\times\text{OCH}_3$), 3.81-3.65 (m, 3H, H-5', H-6'a, H-6'b), 2.10, 2.03, 1.72 (3s, 9H, 3 $\times\text{COCH}_3$).

4.9.4 间苯二甲酸酯 (**150**) 的合成



将化合物 **148** (43 mg, 0.090mmol) 溶于 2mL 干燥吡啶中, 加入间苯二甲酰氯 **59** (9.2mg, 0.042mmol) 和 DMAP (2.2mg, 0.018mmol), 室温搅拌反应数天, TLC 显示没有新化合物生成。

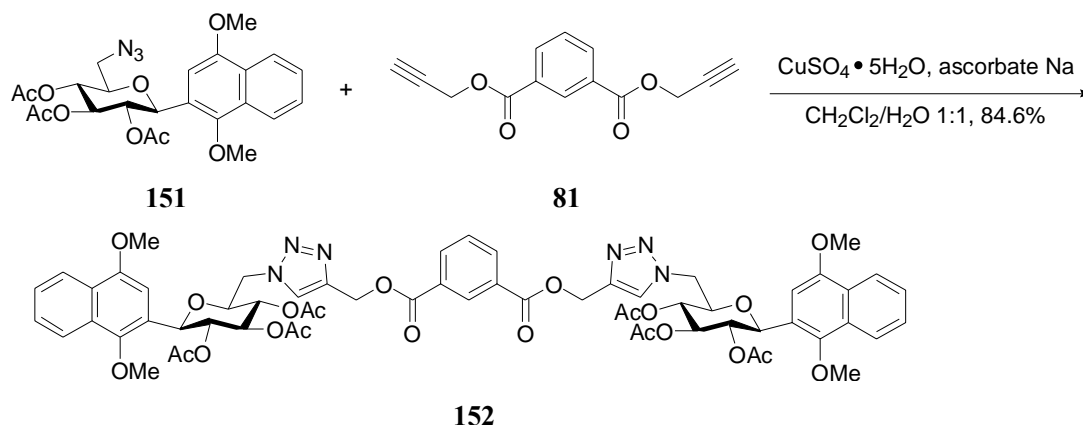
4.9.5 2-(2,3,4-三-O-乙酰基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖)-1,4-二甲氧基萘 (**151**) 的合成



将化合物 **148** (307mg, 0.64mmol) 溶于 5mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 0°C 加入 MsCl (75 μL , 0.97mmol) 和 Et_3N (165 μL , 1.16mmol), 撤去冰浴, 混合液室温搅拌 20h, 加入 MeOH (100 μL) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc (30mL), 依次经水、5% NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物不纯化直接溶于干

燥 DMF (2mL), 加入 NaN₃ (225mg, 3.46mmol), 混合液加热至 90°C 反应 48h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet→Pet : EtOAc = 3 : 1), 得白色固体 **151** (251mg, 82.8%): $R_f = 0.69$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +5.2$ (c = 1.6, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.22, 8.03 (2d, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.51 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.78 (s, 1H, H-3, ArH), 5.45 (m, 2H, H-2', H-4'), 5.34 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.6\text{Hz}$, H-3'), 5.14 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.2\text{Hz}$, H-1'), 3.97, 3.93 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.95 (m, overlapping, 1H, H-5'), 3.52 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 2.2\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 13.6\text{Hz}$, H-6'a), 3.21 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.8\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 13.6\text{Hz}$, H-6'b), 2.06, 2.02, 1.71 (3s, 9H, 3×COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): 170.2, 169.4, 168.8 (C=O, 3×COCH₃), 152.3, 148.3 (C-1, C-4, ArC), 127.9, 127.0, 126.7, 126.0, 123.4, 122.5, 122.1 (C-2, C-5 to C-10, ArC), 101.1 (C-3, ArC), 76.6, 74.5, 73.9, 71.2, 69.5 (C-1' to C-5'), 63.1, 55.6 (2×OCH₃), 50.7 (C-6'), 20.5, 20.3 (3×COCH₃).

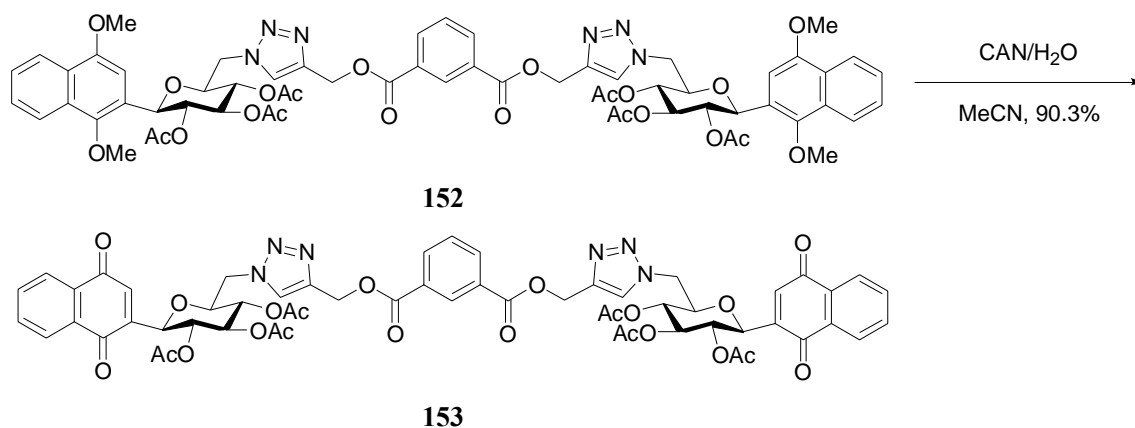
4.9.6 1, 2, 3-三氮唑 (**152**) 的合成



将叠氮糖苷 **151** (60mg, 0.12mmol) 溶于 1.5mL CH₂Cl₂ 中, 室温下依次加入二丙炔酯 **81** (14.8mg, 0.060mmol)、水 (1.5mL)、CuSO₄·5H₂O (5.5mg, 0.022mmol) 和 L-抗坏血酸钠盐 (9.6mg, 0.048mmol), 剧烈搅拌 20h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH₂Cl₂ (15mL) 稀释, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 1 : 1 → EtOAc), 得浅黄色固体 **152** (63mg, 84.6%): $R_f = 0.08$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -10.7$ (c = 0.36, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 8.19, 7.91 (2m, 4H, 2×H-5, 2×H-8, dimethoxynaphthalene), 7.95 (dd, 2H, $J = 1.9\text{Hz}$ and 7.7Hz , H-3''', H-5''', isophthaloyl), 7.66 (s, 2H, 2×CH, triazole), 7.48 (m, 4H, 2×H-6, 2×H-7, dimethoxynaphthalene), 7.20 (t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$, H-4''', isophthaloyl), 6.68 (s, 2H, 2×H-3, dimethoxynaphthalene), 5.46 (m, overlapping, 4H, 2×H-2', 2×H-3'), 5.32 (s, 4H, 2×CH₂), 5.06 (m, overlapping, 4H, 2×H-1', 2×H-4'), 4.65 (dd, 2H, $J_{6'a,5'} = 2.6\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 14.7\text{Hz}$, 2×H-6'a), 4.42 (dd, 2H, $J_{6'b,5'} = 7.7\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 14.7\text{Hz}$, 2×H-6'b), 4.17 (m, 2H, 2×H-5'), 3.96, 3.64 (2s, 12H, 4×OCH₃), 2.12, 2.00, 1.68 (3s, 18H, 6×COCH₃); ¹³C NMR

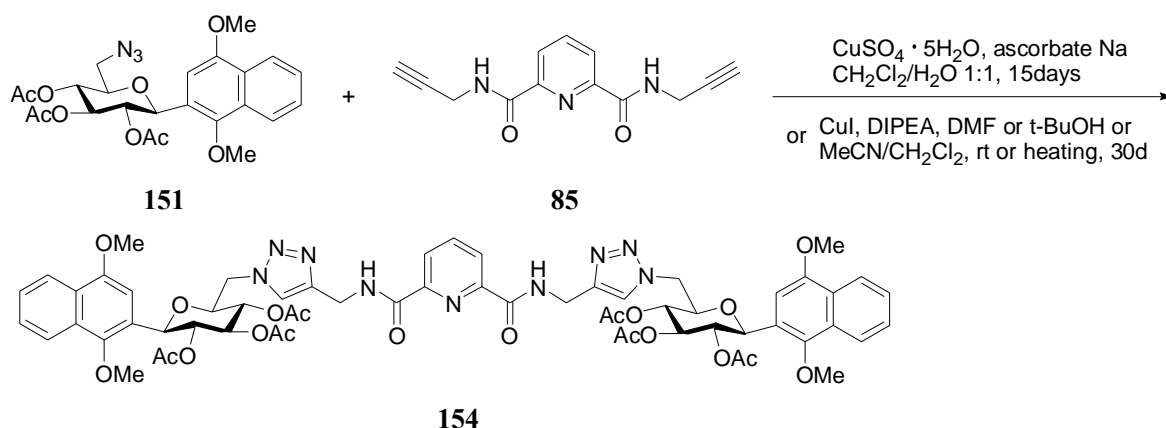
(75MHz, CDCl₃): 170.0, 169.7, 168.9 (C=O, 6×COCH₃), 165.1 (C=O, isophthaloyl), 152.2, 148.8 (2×C-1, 2×C-4, dimethoxynaphthalene), 142.5 (2×C_q, triazole), 133.8, 130.6, 129.9, 128.4 (C-1'' to C-6'', isophthaloyl), 127.9, 127.0, 126.8, 126.2 (2×C-6, 2×C-7, 2×C-9, 2×C-10, dimethoxynaphthalene), 125.4 (2×CH, triazole), 122.7, 122.4, 122.1(2×C-2, 2×C-5, 2×C-8, dimethoxynaphthalene), 101.0 (2×C-3, dimethoxynaphthalene), 76.6, 74.2, 74.0, 70.6, 70.0 (2×C-1' to 2×C-5'), 63.1 (2×OCH₃), 58.1 (2×CH₂), 55.6 (2×OCH₃), 51.0 (2×C-6'), 20.6, 20.5, 20.2 (6×COCH₃).

4.9.7 1, 2, 3-三氮唑 (153) 的合成



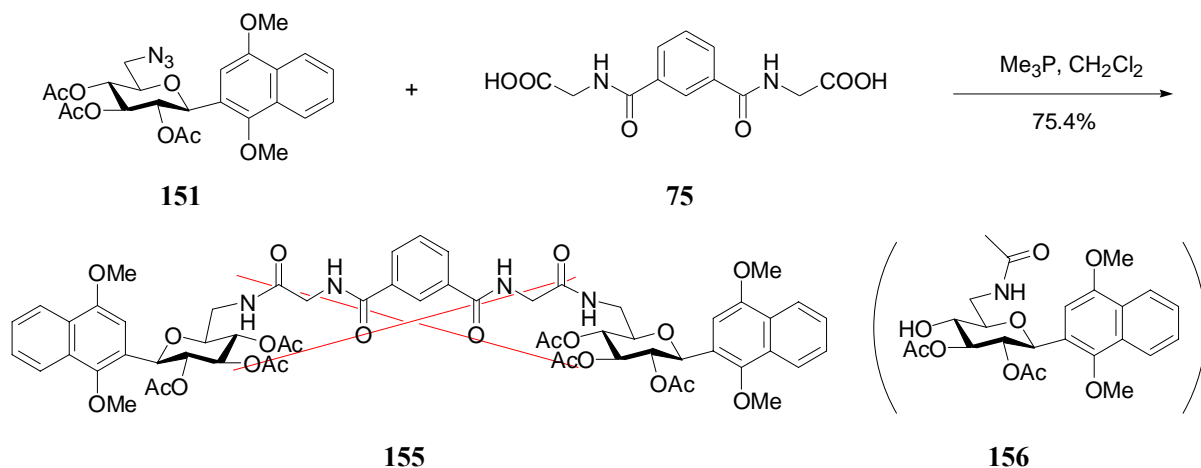
将化合物 **152** (51mg, 0.041mmol) 溶于干燥 MeCN (2mL), 加入 CAN (134.7mg, 0.25mmol, 溶于 1mL 去离子水中), 避光搅拌 2h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH₂Cl₂ (20mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色固体 **153** (43mg, 90.3%): $R_f = 0.18$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 2), $R_f = 0.91$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = +21.4$ (c = 0.52, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 8.01-7.88 (m, H-3''', H-5''', isophthaloyl, 2×H-5, 2×H-8, naphthaquinone), 7.79 (s, 2H, 2×CH, triazole), 7.72 (m, 4H, 2×H-6, 2×H-7, naphthaquinone), 7.22 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-4''', isophthaloyl), 7.04 (s, 2H, 2×H-3, naphthaquinone), 5.41 (t, 2H, overlapping, $J_{3', 2'} = 9.6$ Hz, $J_{3', 4'} = 9.2$ Hz, 2×H-3), 5.39 (s, 4H, 2×CH₂), 5.06 (t, 2H, overlapping, $J_{2', 3'} = 9.6$ Hz, $J_{2', 1'} = 9.5$ Hz, 2×H-2'), 5.02 (t, 2H, overlapping, $J_{4', 3'} = 9.6$ Hz, $J_{4', 5'} = 9.9$ Hz, 2×H-4'), 4.84 (d, 2H, $J_{1', 2'} = 9.5$ Hz, 2×H-1'), 4.69 (dd, 2H, $J_{6'a, 5'} = 2.6$ Hz, $J_{6'a, 6'b} = 14.7$ Hz, 2×H-6'a), 4.44 (dd, 2H, $J_{6'b, 5'} = 8.5$ Hz, $J_{6'a, 6'b} = 14.7$ Hz, 2×H-6'b), 4.13 (m, 2H, 2×H-5'), 2.10, 1.98, 1.84 (3s, 18H, 6×COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): 184.1, 183.0 (C=O, 2×C-1, 2×C-4, naphthaquinone), 169.8, 169.6, 169.5 (C=O, 6×COCH₃), 165.1 (C=O, isophthaloyl), 145.3 (2×C-2, naphthaquinone), 142.9 (2×C_q, triazole), 135.7, 134.1, 134.0 (2×C-3, 2×C-5, 2×C-8, naphthaquinone), 133.8 (C-2'', C-6'', isophthaloyl), 131.5, 131.5, 130.6, 129.9, 128.4, 126.4, 126.2 (C-1'', C-3'' to C-5'', isophthaloyl, 2×C-6, 2×C-7, 2×C-9, 2×C-10, naphthaquinone), 125.4 (2×CH, triazole), 76.6, 73.2, 72.5, 72.2, 69.7 (2×C-1' to 2×C-5'), 58.2 (2×CH₂), 51.0 (2×C-6'), 20.6, 20.4, 20.3 (3×COCH₃).

4.9.8 1, 2, 3-三氮唑 (154) 的合成



将化合物 **151** (51mg, 0.10mmol) 溶于 1.5mL CH_2Cl_2 中, 依次加入化合物 **85** (12.3mg, 0.051mmol)、蒸馏水 (1.5mL)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2.5mg, 0.010mmol) 和 L-抗坏血酸钠盐 (4.0mg, 0.020mmol), 剧烈搅拌 24h, 补加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2.5mg) 和 L-抗坏血酸钠盐 (4.0mg), 继续搅拌 4d, TLC 显示初始物几乎不消失, 再补加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 和 L-抗坏血酸钠盐, 继续反应 5d, TLC 几乎无变化, 加热至 35-40 $^\circ\text{C}$ 反应 5d, TLC 依然无变化, 补加 t-BuOH (1mL), 继续反应超过 10d, 仍然无反应, 混合液用 CH_2Cl_2 稀释, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物溶于 3mL 干燥 MeCN 中, 加入 CuI (38.7mg, 0.20mmol) 和 DIPEA (50 μL , 0.31mmol), 搅拌 60d 后, TLC 显示初始物有部分减少, 补加 CuI (120mg) 和 DIPEA (120 μL), 继续搅拌 8d, 减压除去溶剂, 残余物溶于 5mL DMF 中, 补加 CuI 和 DIPEA, 反应约 10d, TLC 显示初始物仍未完全消失, 有新物质生成, 可能为目标化合物 **154**。

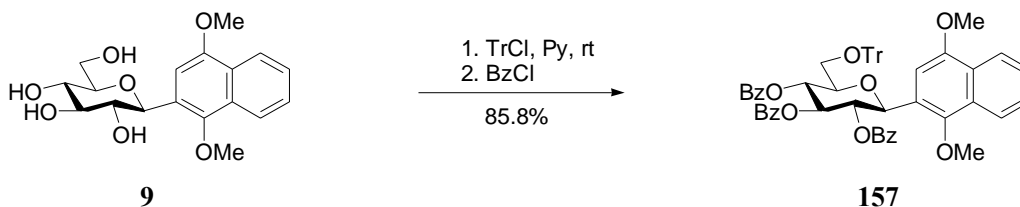
4.9.9 间苯二甲酰胺二乙酰胺 (155) 的合成



将化合物 **151** (46mg, 0.092mmol) 溶于 1mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 一次性加入 Me_3P (202 μL , 0.20mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入二乙酸 **75** (12.9mg, 0.046mmol) 继续反应 2d, TLC 显示初始物消失, 并生成唯一产物, 减压除去溶剂, 柱层析分离 1:1 (Pet \rightarrow Pet:EtOAc = 1:2 \rightarrow 1:3), 得无色浆状物 (33mg, 75.4%), $^1\text{H NMR}$ 显示得到所得化合物为乙酰基由糖环 4 位转移至 6 位的产物 **156**: $R_f =$

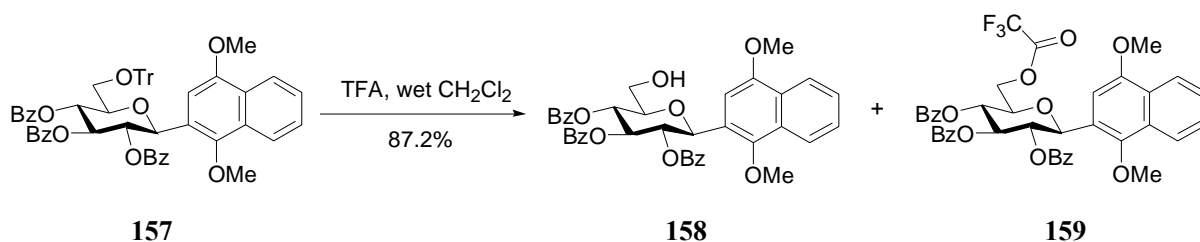
0.08 (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -63.7$ ($c = 0.49$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.22, 8.05 (2d, 2H, H-5, H-8, ArH), 7.53 (m, 2H, H-6, H-7, ArH), 6.72 (s, 1H, H-3, ArH), 5.99 (m, 1H, NHCO), 5.46 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.35 (t, 1H, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 8.8\text{Hz}$, H-3'), 5.12 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.50 (brs, 1H, OH), 4.03 (m, 1H, H-6'a), 3.99, 3.93 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.60 (m, 2H, overlapping, H-4', H-5'), 3.25 (m, 1H, H-6'b), 2.09, 2.07, 1.72 (3s, 9H, $2 \times \text{COCH}_3$, NHCOCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 170.6, 169.4 (C=O, $2 \times \text{COCH}_3$), 165.8 (C=O, NHCO), 152.2, 148.8 (C-1, C-4, ArC), 128.1, 127.0, 126.8, 126.2, 123.6, 122.4, 122.2 (C-2', C-5' to C-10', ArC), 101.2 (C-3', ArC), 79.8, 75.6, 74.0, 71.0, 68.9 (C-1' to C-5'), 63.3, 55.7 ($2 \times \text{OCH}_3$), 40.2 (C-6'), 22.9, 20.8, 20.4 ($2 \times \text{COCH}_3$, NHCOCH_3).

4.9.10 2-(2,3,4-三-O-苯甲酰基-6-O-三苯甲基- β -D-吡喃葡萄糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (157) 的合成



将化合物 **9** (296mg, 0.84mmol) 溶于 5mL 干燥吡啶中, 加入 TrCl (665mg, 2.39mmol), 室温搅拌 40h, TLC 显示初始物消失, 混合液冷却至 0°C , 滴加 BzCl (450 μL , 3.88mmol), 自然升至室温, 搅拌 3h, TLC 显示初始物消失, 加入蒸馏水 (30mL) 和 CH_2Cl_2 (5mL), 静置, 弃去水层, 有机相用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 依次经水、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 7 : 1), 得白色固体 **157** (656mg, 85.8%): $R_f = 0.66$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = -18.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.22, 8.01 (2m, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.84-7.09 (m, 33H, OTr, $3 \times \text{OBz}$, H-3, H-6, H-7, ArH), 6.03 (m, 2H, H-2', H-4'), 5.84 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.2\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.6\text{Hz}$, H-3'), 5.46 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5\text{Hz}$, H-1'), 4.12 (m, 1H, H-5'), 4.04, 3.96 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.41 (d, 1H, $J_{6'a,5'} = 2.2\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 10.7\text{Hz}$, H-6'a), 3.28 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.8\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 10.7\text{Hz}$, H-6'b); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 166.2, 165.2, 165.2 (C=O, $3 \times \text{OBz}$), 152.4, 149.0 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 143.8, 133.1, 133.1, 133.1, 129.9, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.8, 127.0 ($3 \times \text{OBz}$, OTr), 127.1, 126.7, 126.1, 124.4, 122.6, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 102.1 (C-3, dimethoxynaphthalene), 86.9 (C_q , OTr), 78.5, 75.5, 74.6, 72.0, 70.2 (C-1' to C-5'), 63.7 (OCH_3), 63.2 (C-6'), 56.0 (OCH_3).

4.9.11 2-(2,3,4-三-O-苯甲酰基-β-D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (158) 的合成

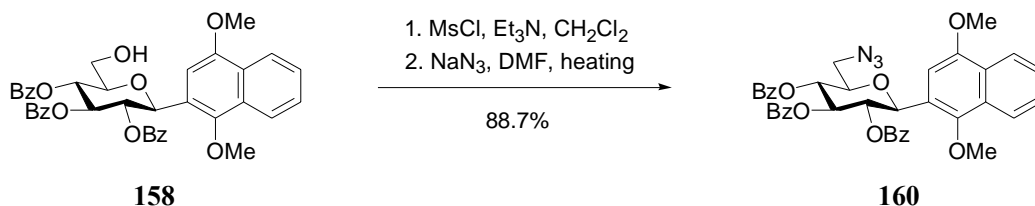


将化合物 **157** (534.7mg, 0.59mmol) 溶于含有 TFA (0.3mL) 和水 (0.05mL) 的 CH_2Cl_2 (5mL) 中, 室温搅拌 7h, TLC 显示初始物消失, 反应液用 CH_2Cl_2 (25mL) 稀释, 依次经水、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 5 : 1 → 3 : 1 → 2 : 1), 得白色固体 **158** (323.7mg, 82.7%), 同时还分离得到另一个极性稍小的化合物 **159** (20mg, 4.5%), ^1H NMR 显示为 6-三氟乙酸酯芳香碳糖苷。

158: $R_f = 0.23$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = -17.6$ ($c = 0.83$, CHCl_3); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.21-7.17 (m, 19H, 3×OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 6.96 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.15 (t, 1H, $J_{3',2'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{3',4'} = 8.8\text{Hz}$, H-3'), 6.07 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.6\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 5.70 (t, 1H, $J_{4',3'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 9.6\text{Hz}$, H-4'), 5.48 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.08 (m, 1H, H-5'), 4.07, 3.94 (2s, 6H, 2× OCH_3), 3.88 (m, 1H, H-6'a), 3.78 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 4.4\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 12.9\text{Hz}$, H-6'b), 2.55 (brs, 1H, OH); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 166.3, 166.1, 165.0 (C=O, 3×OBz), 152.5, 149.1 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 133.8, 133.3, 133.2 (C-1'', 3×OBz), 130.1, 129.8, 129.7 (C-2'', C-6'', 3×OBz), 129.2, 129.1, 128.9 (C-4'', 3×OBz), 128.7, 128.4, 128.3 (C-3'', C-5'', 3×OBz), 128.3, 127.3, 126.8, 126.3, 123.6, 122.6, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 101.9 (C-3, dimethoxynaphthalene), 79.5, 75.1, 74.6, 71.5, 70.2 (C-1' to C-5'), 63.7 (OCH_3), 62.0 (C-6'), 56.0 (OCH_3);

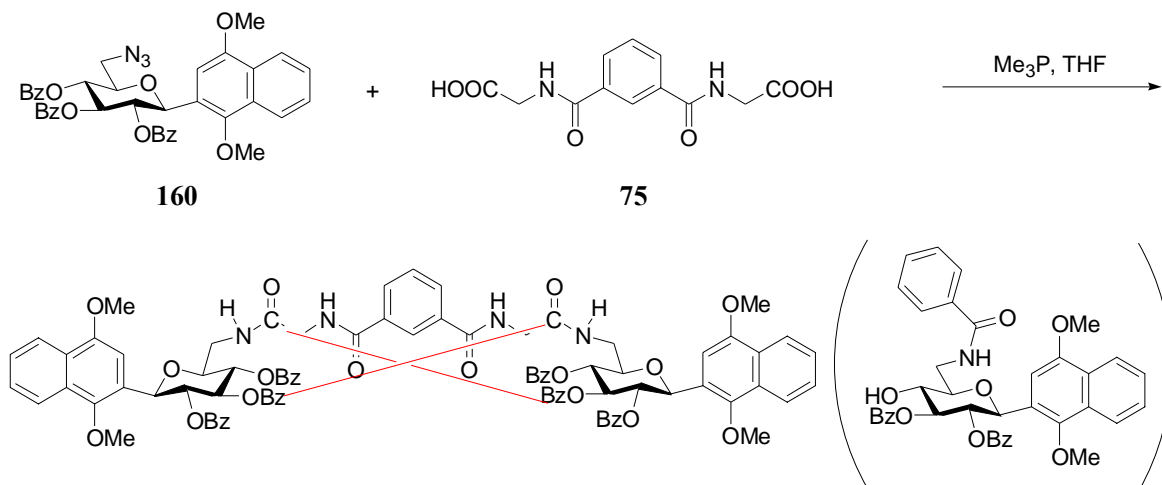
159: $R_f = 0.41$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.21-7.07 (m, 19H, 3×OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 6.92 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.10 (m, 2H, H-3', H-2'), 5.73 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.2\text{Hz}$, $J_{4',3'} = 9.6\text{Hz}$, H-4'), 5.51 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.57 (d, 2H, $J_{6'a,6'b} = 4.4\text{Hz}$, H-6'a, H-6'b), 4.36 (m, 1H, H-5'), 4.05, 3.95 (2s, 6H, 2× OCH_3); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 166.0, 165.6, 165.0 (C=O, 3×OBz), 152.5, 149.3 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 133.9, 133.4, 133.2 (C-1'', 3×OBz), 130.1, 129.8, 129.7 (C-2'', C-6'', 3×OBz), 129.0, 128.7, 128.7, 128.4, 128.3, 128.1 (C-3'' to C-5'', 3×OBz), 127.3, 126.9, 126.4, 123.1, 122.6, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 101.5 (C-3, dimethoxynaphthalene), 76.2, 74.8, 71.1, 69.8 (C-1' to C-5'), 66.1 (C-6'), 63.6, 55.9 (2× OCH_3).

4.9.12 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧萘 (**160**) 的合成



将化合物 **158** (308.9mg, 0.47mmol) 溶于 5mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 0°C 加入 MsCl (60 μL , 0.78mmol) 和 Et_3N (120 μL , 0.85mmol), 撤去冰浴, 混合液室温搅拌 18h, 加入 MeOH (100 μL) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物溶于 EtOAc (30mL), 依次经水、 HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 残余物不纯化直接溶于干燥 DMF (3mL), 加入 NaN_3 (180.5mg, 2.78mmol), 混合液加热至 90°C 反应 20h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (30mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 ($\text{Pet} \rightarrow \text{Pet} : \text{EtOAc} = 5 : 1$), 得白色固体 **160** (284.3mg, 88.7%): $R_f = 0.46$ ($\text{Cyclohexane} : \text{EtOAc} = 3 : 1$); $[\alpha]_D = +43.4$ ($c = 2.6, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.21-7.17 (m, 19H, $3 \times \text{OBz}$, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 6.97 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.10 (t, 1H, $J_{3',2'} = 9.5\text{Hz}, J_{3',4'} = 9.2\text{Hz}$, H-3'), 6.00 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}, J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 5.82 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.9\text{Hz}, J_{4',3'} = 9.2\text{Hz}$, H-4'), 5.49 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.23 (m, 1H, H-5'), 4.06, 3.94 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.63 (d, 1H, $J_{6'a,6'b} = 12.9\text{Hz}$, H-6'a), 3.38 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.2\text{Hz}, J_{6'a,6'b} = 13.6\text{Hz}$, H-6'b); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): 166.1, 165.5, 165.0 (C=O, $3 \times \text{OBz}$), 152.5, 148.8 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 133.7, 133.3, 133.1 (C-1'', $3 \times \text{OBz}$), 130.1, 129.9, 129.7 (C-2'', C-6'', $3 \times \text{OBz}$), 129.1, 129.1, 129.0 (C-3'', C-5'', $3 \times \text{OBz}$), 128.7, 128.4, 128.3 (C-3'', C-5'', $3 \times \text{OBz}$), 128.2, 127.3, 126.8, 126.2, 123.5, 122.7, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 101.6 (C-3, dimethoxynaphthalene), 78.1, 75.0, 74.6, 71.8, 70.4 (C-1' to C-5'), 63.6, 56.0 ($2 \times \text{OCH}_3$), 51.2 (C-6').

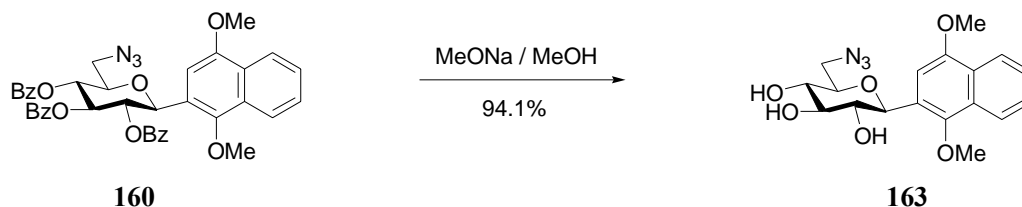
4.9.13 间苯二甲酰胺二乙酰胺 (**161**) 的合成



161

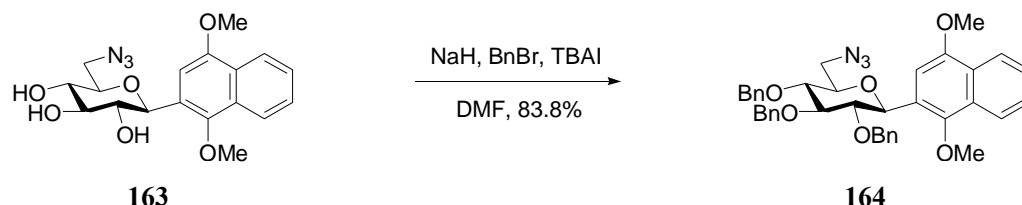
将化合物 **160** (20.8mg, 0.030mmol) 溶于 1mL 干燥 THF 中, 一次性加入 Me_3P (67 μL , 0.067mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入二乙酸 **75** (4.8mg, 0.015mmol) 继续反应 2d, TLC 显示初始物消失, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 2 : 1), 得无色浆状物 (15.3mg, 64.6%), ^1H NMR 显示未得到目标化合物 **161**, 而是得到了苯甲酰基由糖环 4 位转移至 6 位的产物 **162**: $R_f = 0.45$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -20.0$ (c = 0.73, CHCl_3); ^1H NMR (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.19-7.15 (m, 19H, 2 \times OBz, NHBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 6.88 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.76 (m, 1H, NHC(O)), 5.93 (t, 1H, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, H-2'), 5.82 (t, 1H, $J_{3',4'} = 8.8\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.2\text{Hz}$, H-3'), 5.40 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.32 (m, 1H, H-5'), 4.26 (brs, 1H, OH), 4.01, 3.91 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.86 (m, 2H, H-4', H-6'a), 3.58 (d, 1H, $J_{6'b,6'a} = 14.3\text{Hz}$, H-6'b); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 169.4 (C=O, NHC(O)), 166.7, 165.2 (C=O, 2 \times OBz), 152.4, 149.3 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 133.4, 133.1, 132.3 (C-1'', 2 \times OBz, NHBz), 130.0, 129.7, 129.7, 129.1, 128.9, 128.3, 128.3, 127.3 (C-2'' to C-6'', 2 \times OBz, NHBz), 127.2, 126.9, 126.3, 123.7, 122.6, 122.4 (C-2, C-5 to C-6, dimethoxynaphthalene), 101.8 (C-3, dimethoxynaphthalene), 80.5, 77.3, 74.7, 71.2, 69.9 (C-1' to C-5'), 63.7, 56.0 (2 \times OCH₃), 40.9 (C-6').

4.9.14 2-(6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**163**) 的合成



将化合物 **160** (188mg, 0.27mmol) 溶于 5mL 干燥 MeOH, 滴加 3mL 0.6 N MeONa/MeOH 溶液, 搅拌 3h, TLC 检测显示初始物消失, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂, 搅拌 20min, 过滤, 滤液减压除去溶剂后得白色固体 **163** (96.5mg, 94.1%): $R_f = 0.42$ (CH_2Cl_2 : MeOH = 9 : 1), 直接用于下一步反应。

4.9.15 2-(2,3,4-三-O-苄基-6-叠氮- β -D-吡喃葡萄糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**164**) 的合成

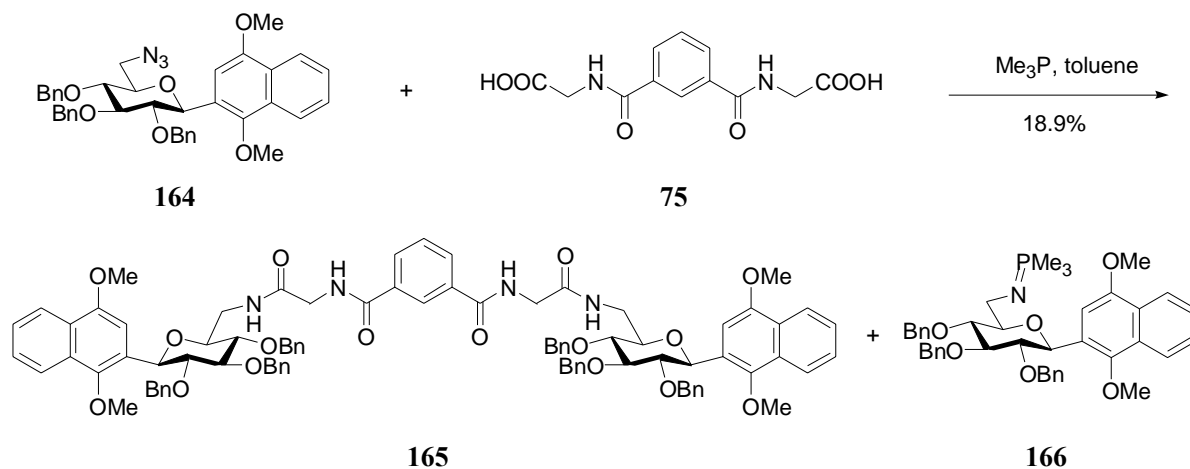


将化合物 **163** (96.5mg, 0.25mmol) 溶于 6mL 干燥 DMF, 冷却至 0°C , 加入 NaH (58.1mg, 1.45mmol, 60% w.t. in oil), 冰浴下搅拌 50min 后滴加 BnBr (170 μL , 1.42mmol), 滴完后加入催化量 TBAI, 混合物冰浴下搅拌 30min 后升至室温, 继续反应 22h, TLC 检测显示初始物消失, 减压除去溶剂, 残余物用 EtOAc 稀释, 依次经水、2M HCl 溶液、

饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1), 得浅黄色浆状物 **164** (136.2mg, 83.8%); R_f = 0.78 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1; $[\alpha]_D = +99.4$ ($c = 3.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.26, 8.11 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.56 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 7.35 (m, 10H, 2 \times OBn), 7.09 (t, 1H, H-4'', OBn), 6.96 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBn), 6.77 (d, 2H, overlapping, H-2'', H-6'', OBn), 6.78 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 5.00 (m, 4H, CH_2 , 2 \times OBn), 4.74, 4.43 (2d, 2H, CH_2 , OBn), 3.99 (m, 3H, overlapping, H-2' to H-4'), 3.94, 3.92 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.77 (m, 3H, overlapping, H-5', H-1', H-6'a), 3.30 (dd, 1H, $J_{6'b, 5'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{6'b, 6'a} = 13.6\text{Hz}$, H-6'b); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 152.5, 148.1 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 138.7, 138.2, 137.3, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.8 (3 \times OBn), 127.6, 126.9, 126.8, 126.3, 125.9, 122.6, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 101.5 (C-3, dimethoxynaphthalene), 86.6, 82.9, 78.9, 78.6, 75.8, 75.4, 75.0 (CH_2 , 3 \times OBn, C-1' to C-5'), 63.3, 55.7 (2 \times OCH₃), 50.9 (C-6').

4.9.16 间苯二甲酰胺二乙酰胺 (**165**) 的合成

方法 1—— Me_3P 催化的叠氮糖苷 **164** 与活化的羧酸 **75** 反应:



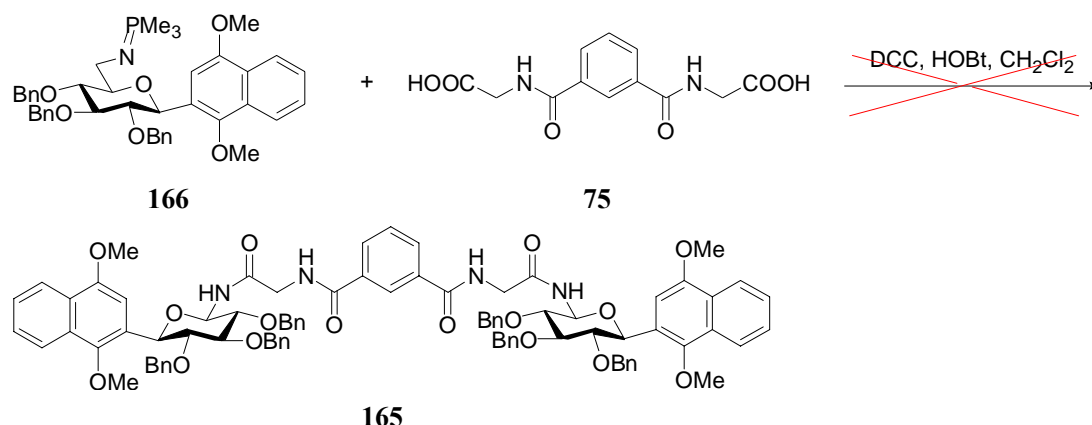
将化合物 **164** (54.3mg, 0.084mmol) 溶于 1mL 干燥 toluene 中, 一次性加入 Me_3P (170 μL , 0.17mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入二乙酸 **75** (10.5mg, 0.034mmol) 继续反应 14d, TLC 显示初始物不再消失, 减压除去溶剂, 柱层析分离 1 : 1 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 2 : 1 \rightarrow 1 : 1 \rightarrow EtOAc \rightarrow EtOAc : MeOH \rightarrow MeOH), 得无色浆状物 **165** (9.3mg, 18.6%), 同时得到极性更大的化合物, 可能的结构为 **166** (14.5mg, 24.9%) 以及 **166** 与三甲基氧磷 ($\text{Me}_3\text{P}=\text{O}$) 的混合物 (42.7mg)。

165: R_f = 0.47 (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +2.9$ ($c = 0.39$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.25, 8.09 (2d, 4H, 2 \times H-5, 2 \times H-8, dimethoxynaphthalene), 8.14 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 7.56 (m, 4H, 2 \times H-6, 2 \times H-7, dimethoxynaphthalene), 7.34 (m, 23H, 4 \times OBn, H-3''' to H-5''', isophthaloyl), 7.09-6.70 (m, 10H, 2 \times OBn), 6.63 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 5.85 (brs, NHCO), 5.07-4.42 (m, 12H, CH_2 , 6 \times OBn), 4.04-3.71 (m,

8H, 2×H-1' to 2×H-4'), 3.94, 3.89 (2s, 12H, 4×OCH₃), 3.66-3.38 (m, 6H, 2×H-5', 2×H-6'a, 2×H-6'b);

166: $R_f = 0.03$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.23, 8.08 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.54 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 7.32 (m, 10H, 2×OBn), 7.09-6.67 (m, 6H, OBn, H-3, dimethoxynaphthalene), 5.02-4.39 (m, 6H, CH₂, 3×OBn), 4.01-3.74 (m, 4H, overlapping, H-1' to H-4'), 3.93, 3.88 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.52 (m, H, H-5'), H-6'a), 3.13 (d, 1H, $J_{6'a, 6'b} = 12.5\text{Hz}$, H-6'a), 2.79 (d, 1H, $J_{6'b, 6'a} = 14.0\text{Hz}$, H-6'b), 0.08 (s, 9H, 3×CH₃);

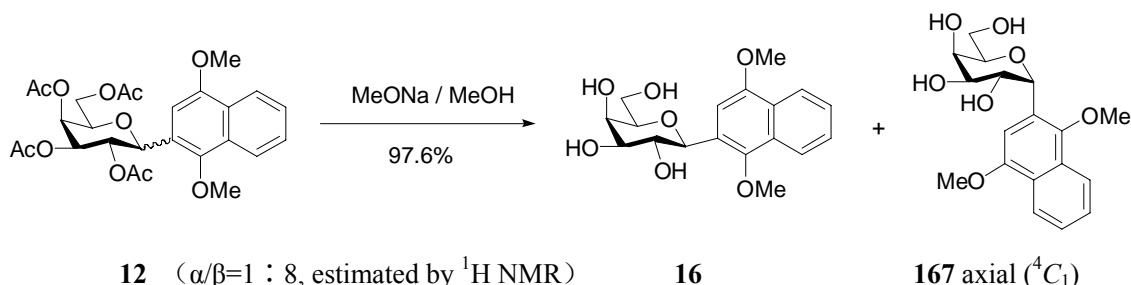
方法 2——DCC 碱性条件下催化糖基磷亚胺 **166** 与羧酸 **75** 反应:



将化合物 **166** (90mg, 0.14mmol) 和化合物 **75** (21.7mg, 0.68mmol) 溶于 5mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 冰浴下依次加入 DCC (31.6mg, 0.15mmol) 和 HOBT (18.5mg, 0.14mmol), 混合物 0℃ 搅拌 30min 后升至室温, 反应 30h 后补加 THF (2mL), 继续搅拌 3d, TLC 显示初始物无变化, 减压除去溶剂, 残余物用 EtOAc 稀释, 依次经 2N HCl 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 回收磷亚胺 **166** (87.4mg)。

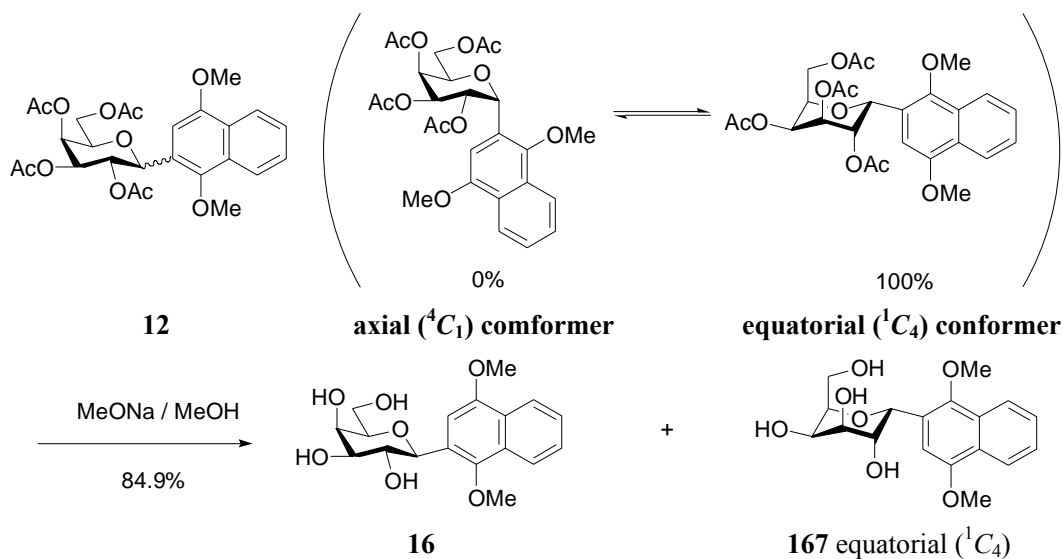
4.9.17 2-(α-D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**167**) 的合成

形式 1——α-异构体的常规构象, 轴向构象 (axial, ⁴C₁)



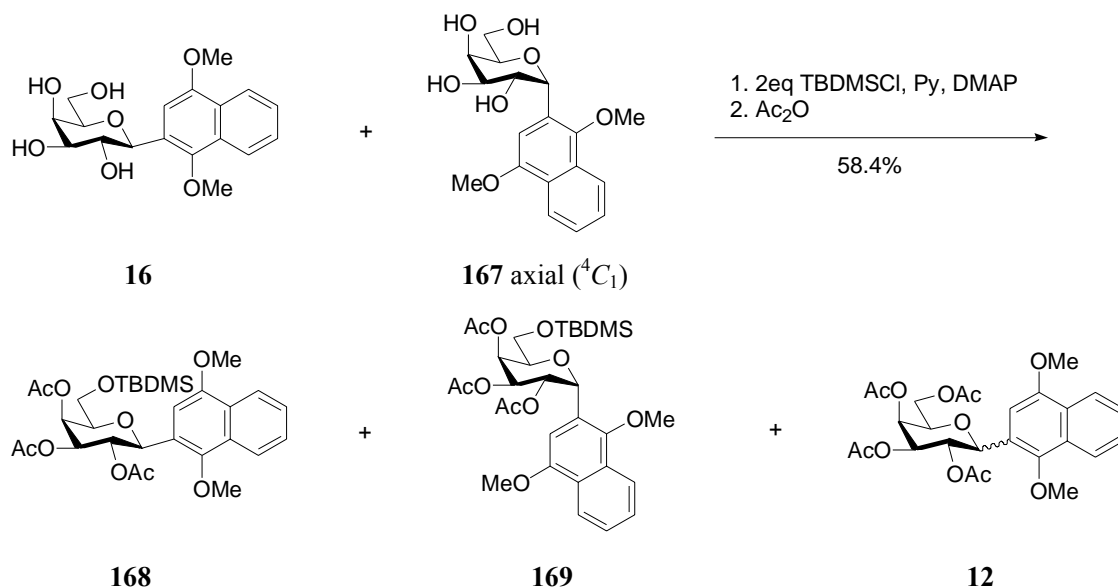
将化合物 **12** (929.7mg, 1.79mmol, α-和 β-构型的混合物, estimated by ¹H NMR) 溶于无水甲醇 (6mL), 加入 3mL 0.6 N MeONa/MeOH 溶液, 搅拌 1.5h, TLC 显示初始物消失, 生成两个极性接近的化合物, 加入 H⁺型阳离子交换树脂搅拌 15min, 过滤, 浓缩, 得浅褐色粉末 β-芳香碳糖苷 **16** 和 α-芳香碳糖苷 **167**(轴向构象异构体)的混合物 (613mg, 97.6%), 直接用于下一步反应。

形式 2—— α -异构体的异常构象，赤道型构象 (equatorial, 1C_4)



将化合物 **12** (467mg, 0.90mmol, $\alpha/\beta = 4 : 6$, α -异构体为赤道构象,) 溶于无水甲醇 (5mL), 加入 2mL 0.1 N MeONa/MeOH 溶液, 搅拌 2h, TLC 显示初始物消失, 生成两个极性接近的化合物, 加入 H^+ 型阳离子交换树脂搅拌 15min, 过滤, 浓缩, 得浅褐色粉末 β -芳香碳糖苷 **16** 和 α -芳香碳糖苷 **167**(赤道构象异构体)的混合物(268mg, 84.9%), 直接用于下一步反应。

4.9.18 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (**168**) 和 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基- α -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (**169**) 的合成

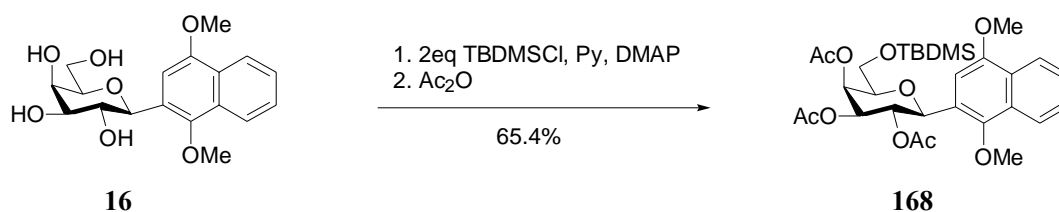


将化合物 **16** 和 **167** 的混合物 (102.6mg, 0.29mmol) 溶于 3mL 干燥吡啶中, 冷却至 0°C , 加入 TBDMSCl (89mg, 0.59mmol) 和 DMAP (16mg, 0.13mmol), 混合液冰浴下搅拌 30min 后室温继续反应 48h, TLC 显示初始物不再减少, 冰浴下加入 Ac_2O (150 μL , 1.60mmol), 混合物缓慢升至室温, 反应 5h, 补加 Ac_2O (300 μL), 继续反应

过夜, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 稀释, 依次经水、2N HCl、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1), 得浅黄色浆状物 **168** 和 **169** 的混合物 (36mg, 20.8%, **168/169** = 1 : 4, estimated by ^1H NMR), 回收全乙酰基芳香糖苷 **12** (65mg, 42.8%, R_f = 0.29, Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1)。

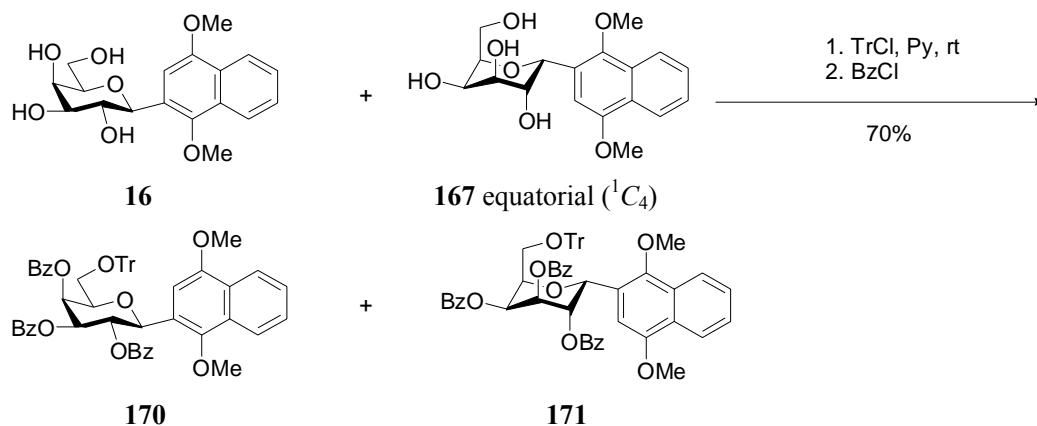
168/169: R_f = 0.63 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); ^1H NMR (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.22, 8.01 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.51 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 6.98 (s, 0.8H, H-3 α , dimethoxynaphthalene), 6.82 (s, 0.2H, H-3 β , dimethoxynaphthalene), 5.78 (d, 0.8H, $J_{4',3'} = 2.9\text{Hz}$, H-4' α), 5.68 (m, 1.2H, H-4' β , H-2'), 5.46 (m, 1.6H, H-1' α , H-3' α), 5.31 (dd, 0.2H, H-3' β), 5.08 (d, 0.2H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1' β), 4.27 (m, 0.8H, H-5 α), 4.01, 3.95 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.99-3.61 (m, 2H, overlapping, H-6'a, H-6'b), 2.16, 2.12, 1.78 (3s, 7.2H, 3 \times COCH₃- α), 2.23, 1.99, 1.72 (3s, 1.8H, 3 \times COCH₃- β), 0.84 (s, 1.8H, tBu- β), 0.83 (s, 7.2H, tBu- α), -0.01 (s, 1.2H, 2 \times CH₃- β), -0.03 (s, 4.8H, 2 \times CH₃- α).

注:



将纯化合物 **16** (101.8mg, 0.29mmol) 采用同样方法合成化合物 **168**, 粗产品柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 8 : 1 \rightarrow 5 : 1), 得化合物 **168** (112.2mg, 65.4%): R_f = 0.60 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = -11.7$ (c = 1.4, CHCl_3); ^1H NMR (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.22, 8.05 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.52 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 6.82 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 5.70 (m, 2H, overlapping, H-2', H-4'), 5.31 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.08 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1), 4.01, 3.93 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.98 (m, 1H, overlapping, H-5'), 3.76-3.59 (m, 2H, H-6'a, H-6'b), 2.23, 2.00, 1.72 (3s, 9H, 3 \times COCH₃), 0.84 (s, 9H, tBu), -0.01, -0.01 (2s, 6H, 2 \times CH₃); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): 170.4, 170.2, 169.4 (C=O, 3 \times COCH₃), 152.3, 148.9 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 128.3, 127.2, 126.8, 126.2, 124.1, 122.6, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 102.1 (C-3, dimethoxynaphthalene), 78.0, 74.9, 73.1, 68.8, 68.1 (C-1' to C-5'), 63.5 (OCH₃), 60.9 (C-6'), 55.8 (OCH₃), 25.8 (tBu), 21.0, 20.8, 20.7 (3 \times COCH₃), 18.3 (C_q, tBu), -5.4.-5.6 (2 \times CH₃).

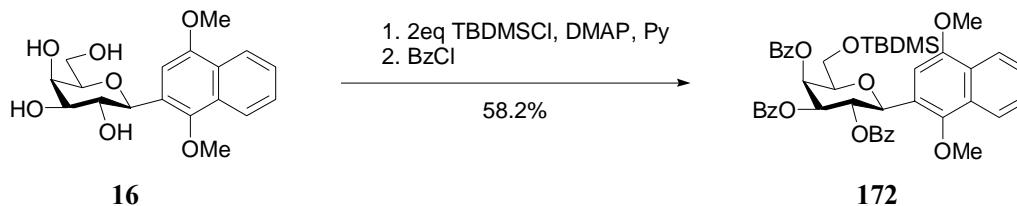
4.9.19 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-三苯甲基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (170) 和 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-三苯甲基- α -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (171) 的合成



将化合物 **16** 和 **167** (equatorial, 1C_4) 的混合物 (121mg, 0.35mmol) 溶于 5mL 干燥吡啶中, 加入 TrCl (304mg, 1.09mmol), 室温搅拌 25h, TLC 显示初始物未完全消失, 补加 TrCl (203mg, 0.73mmol), 继续反应 18h, TLC 显示初始物消失, 混合液冷却至 0°C, 滴加 BzCl (200 μ L, 1.72mmol), 自然升至室温, 搅拌 18h, TLC 显示初始物消失, 加入蒸馏水 (15mL), 搅拌 5min 后静置, 弃去水层溶液, 残余物 CH_2Cl_2 稀释, 依次经 1N HCl、饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 7 : 1), 得浅褐色浆状物 **170** 和 **171** 的混合物 (218.9mg, 70%, **170/171** = 6 : 4, estimated by 1H NMR):

170/171: R_f = 0.65 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); 1H NMR (300.13MHz, $CDCl_3$): δ 8.18-7.05 (m, 34.5H, 3 \times OBz, OTr, H-3 $_{171}$), 6.97 (s, 0.5H, H-3 β), 6.24 (m, 1H, overlapping, H-2' $_{171}$, H-1' $_{171}$), 6.06 (m, 1H, H-2' β , H-4' β), 5.91 (dd, 0.5H, $J_{3',4'} = 3.3Hz$, $J_{3',2'} = 4.8Hz$, H-3' $_{171}$), 5.82 (dd, 0.5H, $J_{3',4'} = 2.9Hz$, $J_{3',2'} = 9.6Hz$, H-3' β), 5.75 (m, 1H, H-4' $_{171}$), 5.39 (d, 0.5H, $J_{1',2'} = 9.9Hz$, H-1 β), 4.78 (m, 0.5H, H-5 $_{171}$), 4.27 (m, 0.5H, H-5 β), 4.11 (m, 0.5H, H-6' a_{171}), 4.04, 3.77 (2s, 3H, 2 \times OCH $_3$ $_{171}$), 3.90, 3.84 (2s, 3H, 2 \times OCH $_3$ - β), 3.47 (m, 0.5H, H-6' b_{171}), 3.31 (m, 1H, H-6' $a\beta$, H-6' $b\beta$).

4.9.20 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-叔丁基二甲基硅烷基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (172) 合成

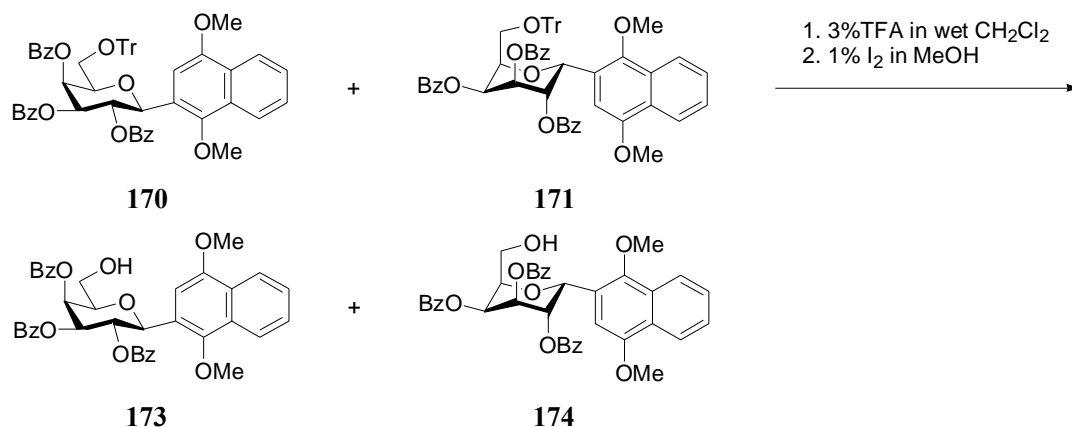


将化合物 **16** (178.1mg, 0.51mmol) 溶于 2mL 干燥吡啶中, 冷却至 0°C, 加入 TBDMSCl (161.9mg, 1.07mmol) 和 DMAP (6.8mg, 0.056mmol), 混合液自然升至室温搅拌过夜, TLC 显示初始物消失, 冷却至 0°C, 加入 BzCl (270 μ L, 2.33mmol), 混合物缓慢

升至室温，反应 22h，TLC 显示初始物消失，加入蒸馏水 20mL，静置 4h，弃去水层溶液，残余物用 CH_2Cl_2 稀释，依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤，无水 MgSO_4 干燥，过滤，浓缩，柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 8 : 1 \rightarrow 5 : 1)，得无色浆状物 **172** (229.9mg, 58.2%) : $R_f = 0.53$ (Pet : EtOAc = 4 : 1) ; $[\alpha]_D^{25} = +80.0$ (c = 0.84, CHCl_3) ; ^1H NMR (300.13MHz, CDCl_3) : δ 8.17-7.18 (m, 19H, 3 \times OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 7.07 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.33 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 10.3\text{Hz}$, H-2'), 6.12 (d, 1H, $J_{4',3'} = 2.9\text{Hz}$, H-4'), 5.81 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.45 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.3\text{Hz}$, H-1'), 4.28 (m, 1H, H-5'), 4.10, 3.96 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.84 (m, 2H, H-6'a, H-6'b), 0.81 (s, 9H, tBu), -0.06, -0.08 (2s, 6H, 2 \times CH₃) ; ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) : δ 165.6, 165.2, 165.0 (C=O, 3 \times OBz), 152.2, 148.9 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 133.2, 132.9, 132.9 (C-1'', 3 \times OBz), 129.7, 129.6, 129.4 (C-2'', C-6'', 3 \times OBz), 129.1, 129.0, 128.1 (C-4'', 3 \times OBz), 128.5, 128.1, 128.0 (C-3'', C-5'', 3 \times OBz), 127.0, 127.0, 126.5, 125.9, 124.0, 122.3, 122.2 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 101.8 (C-3, dimethoxynaphthalene), 78.1, 74.6, 73.9, 69.3, 68.7 (C-1' to C-5'), 63.5 (OCH₃), 61.1 (C-6'), 55.4 (OCH₃), 25.7 (3 \times CH₃, tBu), 18.1 (C_q, tBu), -5.7, -5.8 (2 \times CH₃).

4.9.21 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (**173**) 和 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基萘 (**174**) 的合成

方法 1——酸性条件下脱除 6 位三苯甲基^[117]



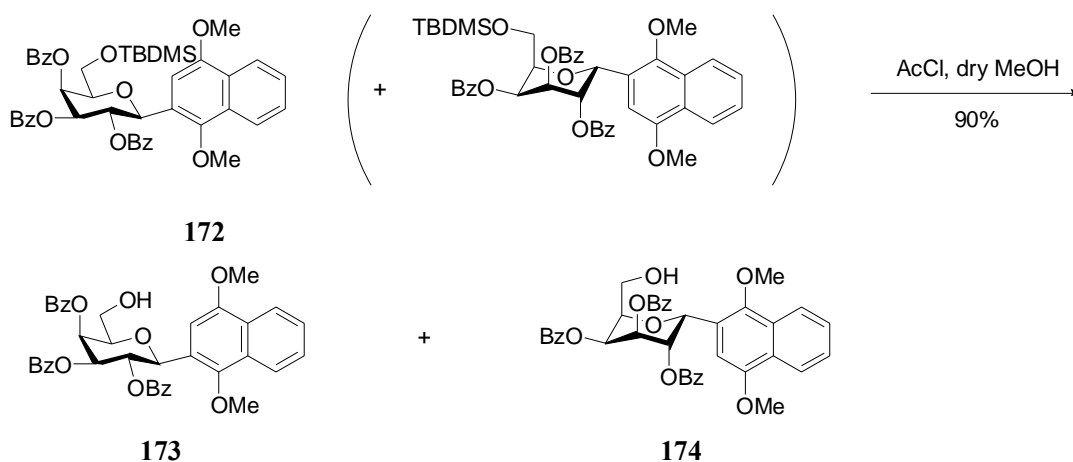
将化合物 **170** 和 **171** 的混合物 (208.3mg, 0.23mmol) 溶于含有 TFA (0.3mL) 和水 (0.05mL) 的 CH_2Cl_2 (5mL) 中，室温反应 5h 后补加 TFA (0.2mL)，继续搅拌过夜，TLC 显示初始物未完全消失，混合物依次经水、饱和 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤，无水 MgSO_4 干燥，过滤浓缩，残余物溶于含有 I_2 (30mg, 0.12mmol) 的 MeOH (3mL) 溶液中，加热至 60°C 反应 20h，TLC 显示初始物基本消失，减压除去溶剂，残余物用 EtOAc (15mL) 稀释，依次经 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 溶液和水洗涤，无水 MgSO_4 干燥，过滤，浓缩，柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow EtOAc)，得浅黄色浆状物 a (9.8mg, $R_f = 0.53$, Cyclohexane : EtOAc = 3 : 1, ^1H NMR 无法判断其结构)、浅黄色浆状物 b (9.2mg, $R_f = 0.36$, Cyclohexane : EtOAc = 3 : 1, ^1H NMR 无法判断其结构)、

浅黄色浆状物 **174** 和另一未知结构化合物的混合物 (50.5mg, $R_f = 0.28$ and 0.24, Cyclohexane : EtOAc = 3 : 1)、无色浆状物 **174** (17.5mg, 11.5%) 和黄色浆状物 **173** (17.3mg, 11.4%)。

173: $R_f = 0.14$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.23-7.20 (m, 19H, 3 \times OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 7.02 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.44 (t, 1H, $J_{2',1'} = 10.3\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 6.00 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.3\text{Hz}$, H-4'), 5.81 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 2.9\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.45 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.30 (m, 1H, H-5'), 4.08, 3.95 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.85 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 7.0\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.2\text{Hz}$, H-6'a), 3.66 (m, 1H, H-6'b), 2.62 (brs, 1H, OH);

174: $R_f = 0.24$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.17-7.34 (m, 19H, 3 \times OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 7.08 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.16 (d, 1H, $J_{1',2'} = 2.6\text{Hz}$, H-1'), 6.08 (dd, 1H, overlapping, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 5.2\text{Hz}$, H-3'), 6.03 (t, 1H, overlapping, $J_{2',1'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 5.2\text{Hz}$, H-2'), 5.87 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 2.6\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 4.8\text{Hz}$, H-4'), 4.67 (m, 1H, H-5'), 4.53 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.1\text{Hz}$, H-6'a), 4.00, 3.73 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.84 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 3.7\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 12.2\text{Hz}$, H-6'b).

方法 2——微量 AcCl 存在下脱除 6 位叔丁基二甲基硅烷基:



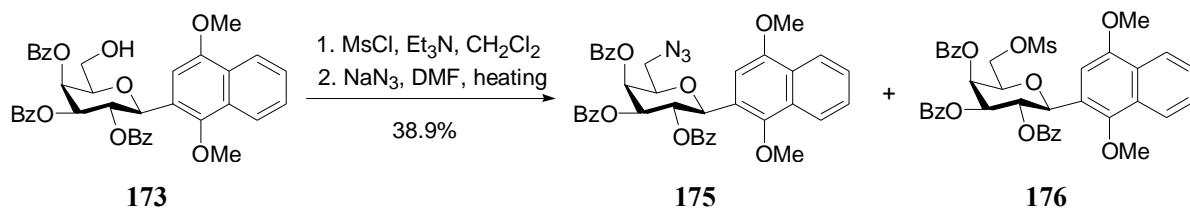
将化合物 **172** (123.2mg, 0.16mmol) 溶于 5mL 干燥 MeOH 中, 0 $^\circ\text{C}$ 加入 AcCl (1.7 μL , 0.024mmol), 撤去冰浴, 室温反应 9h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 (40mL) 稀释, 5%NaHCO₃ 溶液中和, 水 (15mL) 洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1), 得白色固体 **173** (83.8mg, 79.7%), 同时分离得到另一极性稍小的无色浆状物 **174** (10.8mg, 10.3%)。

173: $R_f = 0.30$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = +92.0$ (c = 0.48, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.23-7.20 (m, 19H, 3 \times OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 7.03 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.45 (t, 1H, $J_{2',1'} = 10.3\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 6.01 (d, 1H, $J_{4',3'} = 2.9\text{Hz}$, H-4'), 5.83 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.46 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.31 (m, 1H, H-5'), 4.08, 3.95 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.86 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 6.6\text{Hz}$,

$J_{6'a,6'b} = 11.8\text{Hz}$, H-6'a), 3.68 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 6.6\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 11.8\text{Hz}$, H-6'b), 2.21 (brs, 1H, OH); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 166.8, 165.8, 165.3 (C=O, 3 \times OBz), 152.4, 149.2 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 134.0, 133.4, 133.2 (C-1'', 3 \times OBz), 130.1, 129.9, 129.6 (C-2'', C-6'', 3 \times OBz), 129.3, 129.1, 129.1 (C-4'', 3 \times OBz), 128.9, 128.4, 128.3 (C-3'', C-5'', 3 \times OBz), 128.4, 127.2, 126.8, 126.3, 124.0, 122.6, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 86.1 (C-3, dimethoxynaphthalene), 78.4, 73.9, 70.0, 69.4 (C-1' to C-5'), 63.7 (OCH₃), 61.1 (C-6'), 55.7 (OCH₃).

174: $R_f = 0.42$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); ^1H NMR (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.16-7.30 (m, 19H, 3 \times OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 7.08 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.16 (d, 1H, $J_{1',2'} = 2.6\text{Hz}$, H-1'), 6.07 (t, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 5.1\text{Hz}$, H-3'), 6.03 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 3.7\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 5.1\text{Hz}$, H-2'), 5.87 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 2.6\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 5.1\text{Hz}$, H-4'), 4.66 (m, 1H, H-5'), 4.53 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 8.8\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.1\text{Hz}$, H-6'a), 4.00, 3.72 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.84 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 3.7\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 12.1\text{Hz}$, H-6'b), 1.86 (brs, 1H, OH).

4.9.22 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-叠氮- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**175**) 的合成

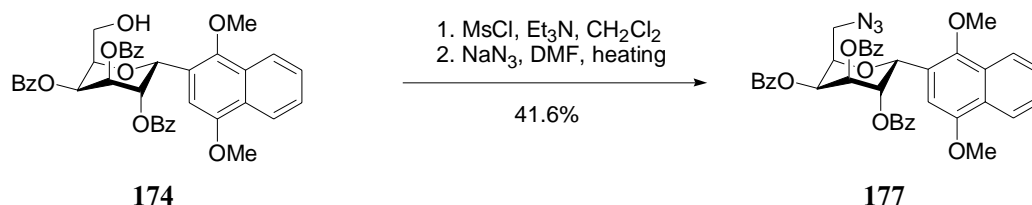


将化合物 **173** (75.4mg, 0.11mmol) 溶于 2mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 0°C 加入 MsCl (16 μL , 0.21mmol) 和 Et_3N (35 μL , 0.25mmol), 搅拌 30min 后撤去冰浴, 混合液室温反应 22h, 加入 MeOH (100 μL) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物直接溶于干燥 DMF (2mL), 加入 NaN_3 (40.7mg, 0.63mmol), 混合液加热至 90°C 反应 48h, TLC 显示生成单一产物, 但初始物未完全消失, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (20mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1), 得浅黄色浆状物 **175** (30.4mg, 38.9%), 同时分离得到另一极性更大的化合物, 可能是化合物 **176** (46.3mg, 54.9%, $R_f = 0.27$, Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1)。

175: $R_f = 0.56$ (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = +95.4$ (c = 0.24, CHCl_3); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 8.23-7.19 (m, 19H, 3 \times OBz, H-5 to H-8, dimethoxynaphthalene), 7.06 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.38 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 10.3\text{Hz}$, H-2'), 6.03 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.3\text{Hz}$, H-4'), 5.78 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.47 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.3\text{Hz}$, H-1'), 4.34 (m, 1H, H-5'), 4.10, 3.99 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.63 (d, 1H, $J_{6'a,5'} = 7.4\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.9\text{Hz}$, H-6'a), 3.49 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.2\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 13.2\text{Hz}$, H-6'b); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): 165.8, 165.7, 165.2 (C=O, 3 \times OBz), 152.4, 149.2 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 133.8, 133.4, 133.2 (C-1'', 3 \times OBz), 130.0, 129.9, 129.7 (C-2'', C-6'',

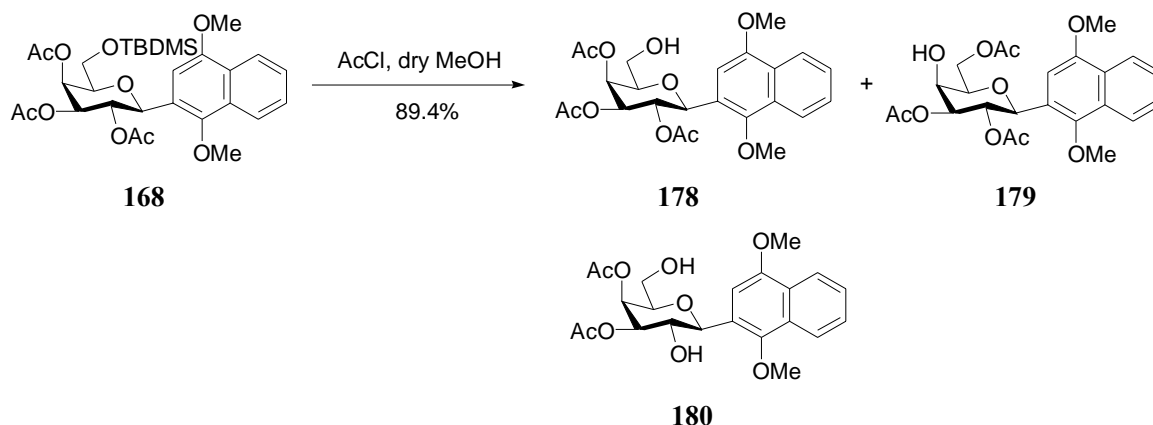
3×OBz), 129.5, 129.1, 129.0 (C-3'', C-5'', 3×OBz), 128.9, 128.4, 128.3 (C-3'', C-5'', 3×OBz), 128.4, 127.3, 126.8, 126.3, 123.8, 122.6, 122.5 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 102.0 (C-3, dimethoxynaphthalene), 76.8, 75.2, 73.8, 69.8, 69.1 (C-1' to C-5'), 63.7, 55.7 (2×OCH₃), 51.2 (C-6').

4.9.23 叠氮糖苷 (**177**) 的合成



将化合物 **174** 与未知结构化合物的混合物 (50.5mg, 0.076mmol) 溶于 2mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 0°C 加入 MsCl (15μL, 0.19mmol) 和 Et₃N (25μL, 0.18mmol), 搅拌 30min 后撤去冰浴, 混合液室温搅反应 23h, 加入 MeOH (100μL), 搅拌 5min 后减压除去溶剂, 残余物直接溶于干燥 DMF (2mL), 加入 NaN₃ (32.6mg, 0.50mmol), 混合液加热至 90°C 反应 48h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc (15mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet→Pet: EtOAc=5:1), 得无色浆状物 **177** (21.8mg, 41.6%): $R_f = 0.59$ (Cyclohexane: EtOAc = 2:1); 8.16-7.39 (m, 19H, 3×OBz), 7.04 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.13 (d, 1H, $J_{1',2'} = 2.2\text{Hz}$, H-1'), 6.06 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 5.9\text{Hz}$, H-3'), 5.98 (t, 1H, $J_{2',1'} = 4.4\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 3.7\text{Hz}$, H-2'), 5.82 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 2.2\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 4.4\text{Hz}$, H-4'), 4.80 (m, 1H, H-5'), 4.35 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 9.9\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 13.6\text{Hz}$, H-6'a), 4.02, 3.71 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.51 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 3.7\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 13.6\text{Hz}$, H-6'b); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 165.4, 165.2, 164.7 (C=O, 3×OBz), 151.8, 146.9 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 133.9, 133.9, 133.6 (C-1'', 3×OBz), 130.0, 130.0, 129.9 (C-2'', C-6'', 3×OBz), 129.3, 129.3, 129.1 (C-4'', 3×OBz), 129.0, 128.8, 128.6 (C-3'', C-5'', 3×OBz), 128.0, 126.7, 125.9, 124.1, 122.6, 122.2 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 102.9 (C-3, dimethoxynaphthalene), 73.6, 71.7, 69.5, 67.3, 65.4 (C-1' to C-5'), 62.7, 55.4 (2×OCH₃), 48.2 (C-6').

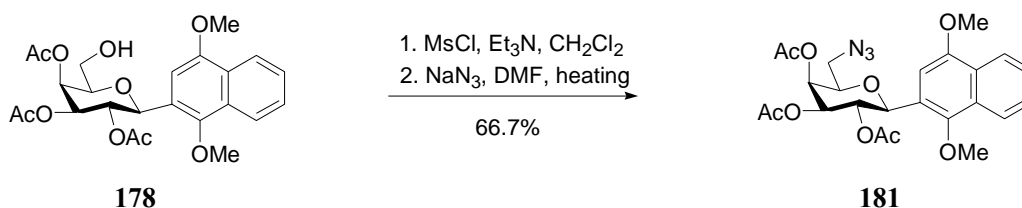
4.9.24 2-(2,3,4-三-O-乙酰基-β-D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**178**) 的合成



将化合物 **168** (352.5mg, 0.60mmol) 溶于 5mL 干燥 MeOH 中, 0°C 加入 AcCl (6.4 μ L, 0.090mmol), 反应 30min 后撤去冰浴, 室温反应 6h, TLC 显示初始物消失, 减压除去溶剂, 残余物用 CH₂Cl₂ 溶解, 5%NaHCO₃ 溶液和水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow EtOAc), 得白色固体 **178** (106.7mg, 37.5%), 同时分离得到极性稍大的无色浆状物 **179** (68.6mg, 24.1%, R_f = 0.26, Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1, 可能为乙酰基转移至糖环 6 位的产物) 和极性更大的无色浆状物 **180** (72mg, 27.8%, R_f = 0.07, Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1,)。

178: R_f = 0.29 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = +6.0$ (c = 0.84, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.23, 8.04 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.53 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 6.80 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 5.75 (t, 1H, $J_{2',1'} = 10.3\text{Hz}$, $J_{2',3'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.56 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.3\text{Hz}$, H-4'), 5.32 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.7\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.04 (m, 1H, overlapping, H-5'), 4.02, 3.93 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.74 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 7.0\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 11.8\text{Hz}$, H-6'a), 3.93 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.9\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 11.8\text{Hz}$, H-6'b), 2.27, 2.02, 1.73 (3s, 9H, 3 \times COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 171.3, 170.3, 169.4 (C=O, 3 \times COCH₃), 152.4, 149.0 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 128.3, 127.2, 127.0, 126.3, 123.9, 122.7, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 102.0 (C-3, dimethoxynaphthalene), 78.2, 75.0, 72.8, 69.0, 68.7 (C-1' to C-5'), 63.5 (OCH₃), 61.2 (C-6'), 55.9 (OCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (3 \times COCH₃).

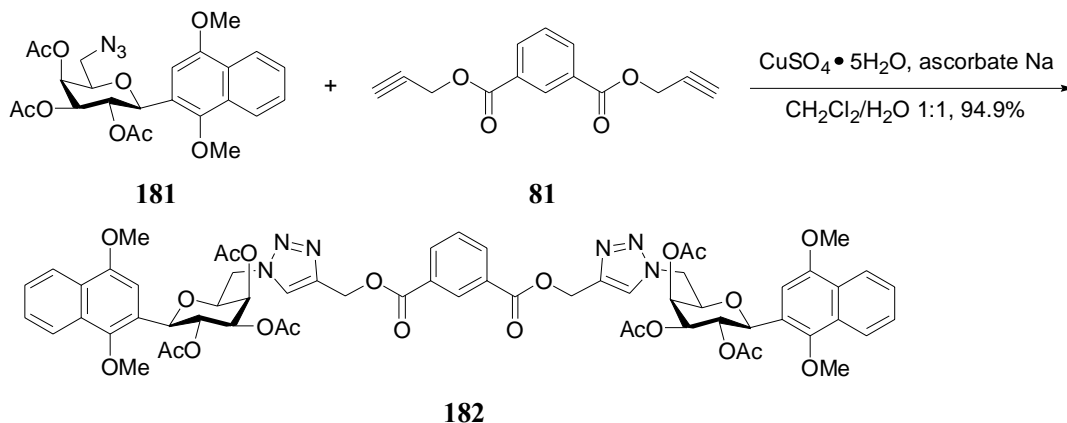
4.9.25 2-(2,3,4-三-O-乙酰基-6-叠氮- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**181**) 的合成



将化合物 **178** (90.9mg, 0.19mmol) 溶于 3mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 0°C 加入 MsCl (40 μ L, 0.52mmol) 和 Et₃N (85 μ L, 0.60mmol), 搅拌 30min 后撤去冰浴, 混合液室温反应过夜, 加入 MeOH (100 μ L) 搅拌 5min, 减压除去溶剂, 残余物直接溶于干燥 DMF (2mL), 加入 NaN₃ (114.4mg, 1.76mmol), 混合液加热至 90°C 反应 24h, TLC 显示生成单一产物, 减压除去溶剂, 残余物 EtOAc 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 4 : 1), 得浅黄色浆状物 **181** (63.8mg, 66.7%): R_f = 0.42 (Cyclohexane : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = -0.7$ (c = 0.29, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.23, 8.05 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.55 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 6.82 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 5.71 (t, 1H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.56 (d, 1H, $J_{4',3'} = 2.9\text{Hz}$, H-4'), 5.28 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.3\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 10.3\text{Hz}$, H-3'), 5.10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.3\text{Hz}$, H-1'), 4.07 (m, 1H, H-5'), 4.02, 3.95 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.50 (d, 1H, $J_{6'a,5'} = 7.0\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.9\text{Hz}$, H-6'a), 3.32 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.2\text{Hz}$, $J_{6'a,6'b} = 12.9\text{Hz}$, H-6'b), 2.28, 2.01, 1.72 (3s, 9H, 3 \times COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ

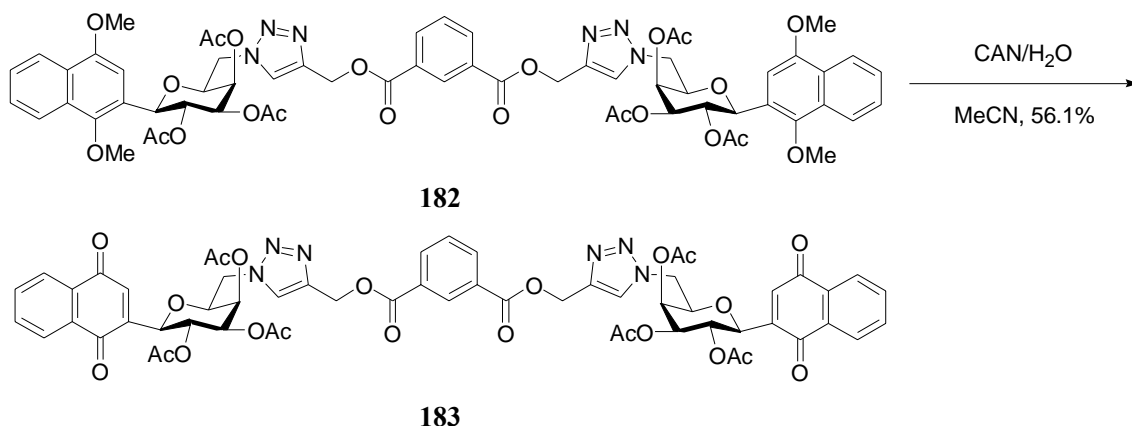
170.5, 170.3, 169.3 (C=O, 3×OBz), 152.4, 148.9 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 128.2, 127.2, 126.9, 126.3, 123.7, 122.7, 122.4 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 101.9 (C-3, dimethoxynaphthalene), 76.4, 72.7, 68.9, 68.3 (C-1' to C-5'), 63.4, 55.8 (2×OCH₃), 50.9 (C-6').

4.9.26 1, 2, 3-三氮唑 (182) 的合成



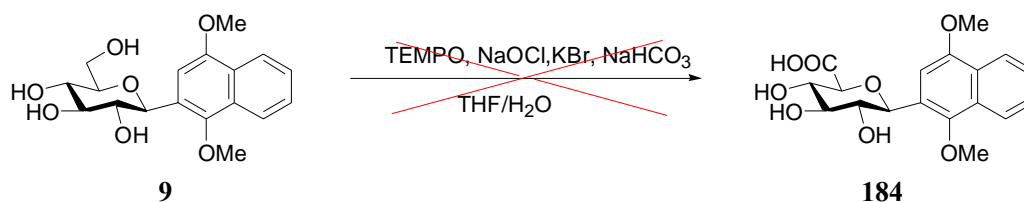
将叠氮糖苷 **181** (49.2mg, 0.098mmol) 和二丙炔酯 **81** (11.9mg, 0.049mmol) 溶于 2mL CH₂Cl₂ 中, 室温下依次加入水 (2mL)、CuSO₄·5H₂O (22.9mg, 0.092mmol) 和 L-抗坏血酸钠盐 (41.3mg, 0.021mmol), 剧烈搅拌 60h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH₂Cl₂ 稀释, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得浅黄色固体 **182** (58mg, 94.9%): $R_f = 0.11$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +8.2$ (c = 3.2, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 8.20, 7.90(2m, 4H, 2×H-5, 2×H-8, dimethoxynaphthalene), 8.00 (d, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$, H-3''', H-5''', isophthaloyl), 7.49 (m, 6H, 2×CH, triazole, 2×H-6, 2×H-7, dimethoxynaphthalene), 7.25 (t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$, H-4''', isophthaloyl), 6.78 (s, 2H, 2×H-3, dimethoxynaphthalene), 5.74 (t, 2H, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.61 (d, 2H, $J_{4',3'} = 2.9\text{Hz}$, H-4'), 5.35 (s, 4H, 2×CH₂), 5.29 (dd, 4H, $J_{3',4'} = 2.9\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, 2×H-3'), 5.04 (d, 2H, $J_{1',2'} = 10.3\text{Hz}$, 2×H-1'), 4.64-4.45 (m, 6H, 2×H-5', 2×H-6'a, 2×H-6'b), 4.01, 3.61 (2s, 12H, 4×OCH₃), 2.28, 2.00, 1.70 (3s, 18H, 6×COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 170.3, 170.1, 169.3 (C=O, 6×COCH₃), 165.2 (C=O, isophthaloyl), 152.2, 149.1 (2×C-1, 2×C-4, dimethoxynaphthalene), 142.9 (2×C_q, triazole), 134.0, 130.8, 130.1, 127.9 (C-1'' to C-6'', isophthaloyl), 128.1, 127.1, 126.9, 126.3, 123.2, 122.6, 122.3 (2×C-2, 2×C-5 to 2×C-10, dimethoxynaphthalene), 125.3 (2×CH, triazole), 101.8 (2×C-3, dimethoxynaphthalene), 76.1, 74.9, 72.5, 68.9, 67.9 (2×C-1' to 2×C-5'), 63.3 (2×OCH₃), 58.9 (2×CH₂), 55.8 (2×OCH₃), 49.1 (2×C-6'), 20.9, 20.7, 20.6 (6×COCH₃).

4.9.26 1, 2, 3-三氮唑 (183) 的合成

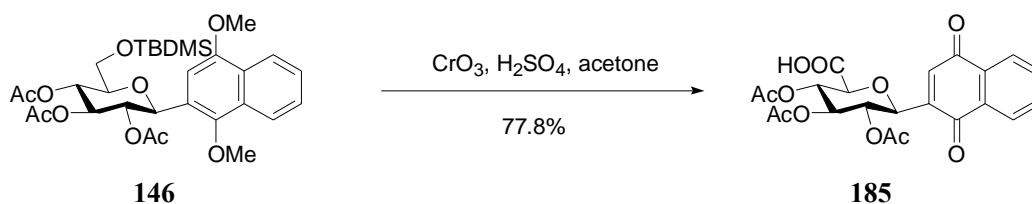


将化合物 **182** (43mg, 0.035mmol) 溶于干燥 MeCN (1mL), 加入 CAN (116.2mg, 0.21mmol, 溶于 1mL 去离子水中), 避光搅拌 4h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH₂Cl₂ (15mL) 稀释, 依次经水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 2 : 1) 得黄色固体 **183** (23mg, 56.1%): $R_f = 0.58$ (Pet : EtOAc = 1 : 2), $R_f = 0.91$ (EtOAc); ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H, H-1'''), isophthaloyl), 8.12-7.96 (m, 6H, H-3''', H-5''', isophthaloyl, 2×H-5, 2×H-8, naphthaquinone), 7.73 (m, 6H, overlapping, 2×CH, triazole, 2×H-6, 2×H-7, naphthaquinone), 7.30 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4''', isophthaloyl), 7.18 (s, 2H, 2×H-3, naphthaquinone), 5.59 (d, 2H, $J_{4', 3'} = 2.4$ Hz 2×H-4'), 5.40 (s, 4H, 2×CH₂), 5.31-5.21 (m, 4H, overlapping, 2×H-2', 2×H-3'), 4.86 (d, 2H, $J_{1', 2'} = 9.2$ Hz, 2×H-1'), 4.65 (dd, 2H, $J_{6'a, 5'} = 3.2$ Hz, $J_{6'a, 6'b} = 14.0$ Hz, 2×H-6'a), 4.49 (dd, 2H, $J_{6'b, 5'} = 8.4$ Hz, $J_{6'a, 6'b} = 14.0$ Hz, 2×H-6'b), 4.40 (m, 2H, 2×H-5'), 2.25, 1.99, 1.87 (3s, 18H, 6×COCH₃).

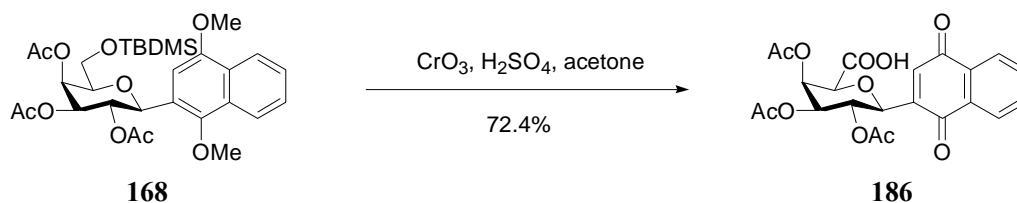
4.10 糖酸的醌类衍生物及糖氨基酸类似物的合成

4.10.1 2-(6-羧基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-二甲氧基萘 (184) 的合成^[135]

将化合物 **9** (48.2mg, 0.14mmol) 悬浮于 1 : 1 的 THF 和 NaHCO₃ 水溶液的混合溶液 (3.3mL) 中, 加入 TEMPO (3.9mg, 0.028mmol) 和 KBr (4.9mg, 0.041mmol), 将混合液冷却至 0℃, 滴加 NaOCl 溶液 (2.6%, 4.8mL), 搅拌 1h 后, 补加 NaOCl 溶液 (2.6%, 2mL) 和 TEMPO (2.5mg, 0.014mmol), 混合物室温反应过夜, TLC 显示初始物消失, 混合液用 Et₂O (2×15mL) 萃取, 水层溶液用 1M HCl 酸化至 pH 1-2, 再用 EtOAc (3×15mL) 萃取, 合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得无色浆状物 (139mg), ¹H NMR 显示未得到目标化合物 **184**。

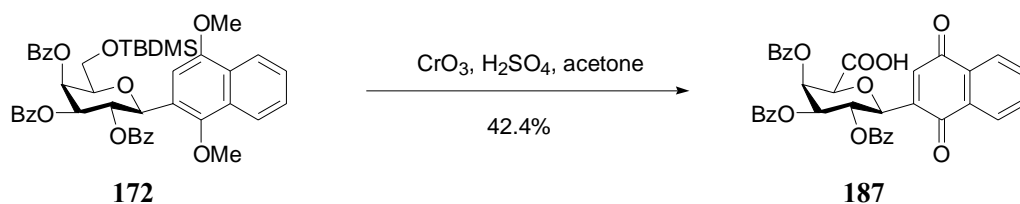
4.10.2 2-(2,3,4-三-O-乙酰基-6-羧基-β-D-吡喃葡萄糖)-1,4-萘醌 (**185**) 的合成^[138]

将化合物 **146** (48mg, 0.085mmol) 溶于 5mL 丙酮中, 冷却至 0°C, 搅拌下滴加 Jones 试剂(155μL, 10mL 3.5M H₂SO₄ 和 2.2g CrO₃), 混合物立即升至室温, 搅拌 5h 后用 CH₂Cl₂ 和 H₂O 稀释, 水层溶液用 CH₂Cl₂ (3×20mL) 萃取, 合并的有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色浆状物 (45mg), ¹H NMR 显示所得化合物未氧化完全; 将该混合物溶于 3mL 丙酮中, 滴加 Jones 试剂 (100μL) 重复上述氧化反应, 得黄色浆状物 **185** (31mg, 77.8%): $R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂ : MeOH = 6 : 1); $[\alpha]_D = -11.3$ (c = 0.44, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 8.07, 7.76 (2s, 4H, H-5-H-8, naphthaquinone), 7.19 (s, 1H, H-3, naphthaquinone), 5.46-4.94 (m, 4H, H-1' to H-4'), 4.02-3.64 (m, 1H, H-5'), 2.17, 2.03, 1.87 (3s, 9, 3×COCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 184.6, 183.4 (C=O, naphthaquinone), 170.2, 170.0, 169.8, 169.5 (C=O, 3×COCH₃, COOH), 145.4 (C-2, naphthaquinone), 136.4, 134.3, 134.2, 131.9, 126.7, 126.5, 125.8 (C-3, C-5 to C-10, naphthaquinone), 73.2, 72.3, 72.2, 69.4 (C-1' to C-5'), 63.3 (2×OCH₃), 20.9, 20.7, 20.5 (3×COCH₃).

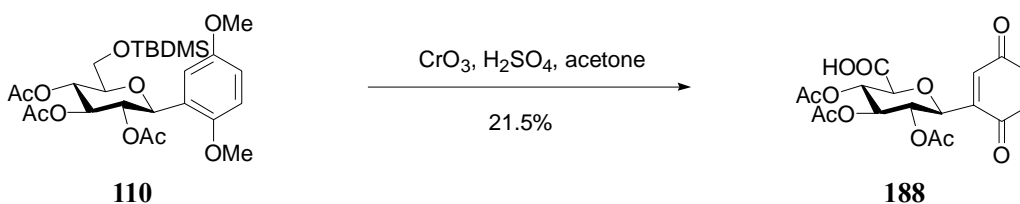
4.10.3 2-(2,3,4-三-O-乙酰基-6-羧基-β-D-吡喃半乳糖)-1,4-萘醌 (**186**) 的合成^[138]

将化合物 **168** (79.4mg, 0.13mmol) 溶于 3mL 丙酮中, 冷却至 0°C, 搅拌下滴加 Jones 试剂 (224μL, 10mL 3.5M H₂SO₄ 和 2.2g CrO₃), 混合物立即升至室温, 搅拌 19h, TLC 显示初始物未完全消失, 补加 Jones 试剂(160μL), 继续反应 48h, 混合液用 CH₂Cl₂ (20mL) 和 H₂O (15mL) 稀释, 水层溶液用 CH₂Cl₂ (3×20mL) 萃取, 合并的有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色浆状物, 柱层析分离 (CH₂Cl₂→CH₂Cl₂ : MeOH = 15 : 1→10 : 1→8 : 5→1 : 1), 得黄色固体 **186** (24mg, 37.6%), 同时回收目标化合物和未完全氧化中间体的混合物 (25.5mg); 将该混合物溶于 3mL 丙酮中, 滴加 Jones 试剂 (200μL) 重复上述氧化反应, 24h 后补加 Jones 试剂(200μL), 继续氧化后得黄色浆状物 **186** (22.2mg, 34.8%, 总收率为 72.4%)。

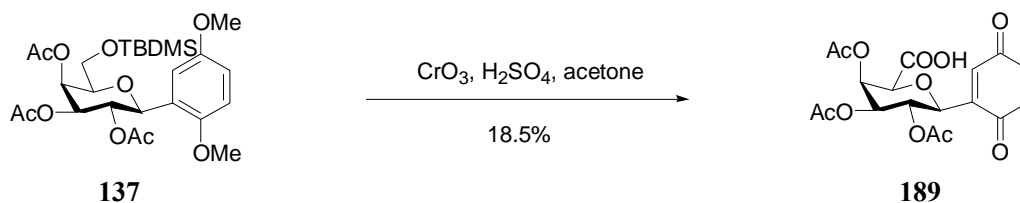
186: $R_f = 0.15$ (Cyclohexane : EtOAc : MeOH = 1 : 1 : 0.05); $[\alpha]_D = +4.9$ (c = 0.82, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.03, 7.69 (2m, 4H, H-5 to H-8, naphthaquinone), 7.23 (s, 1H, H-3, naphthaquinone), 5.82, 5.26, 4.75, 4.32 (4m, 4H, H-1' to H-4'), 3.95 (m, 1H, H-5'), 2.06, 1.94, 1.82 (3s, 9, 3×COCH₃).

4.10.4 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-羧基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-萘醌 (**187**) 的合成^[138]

将化合物 **172** (90.0mg, 0.12mmol) 溶于 3mL 丙酮中, 冷却至 0℃, 搅拌下滴加 Jones 试剂 (550 μ L, 63.5mL 3.5M H_2SO_4 和 11.8g CrO_3), 混合物立即升至室温, 搅拌 48h, TLC 显示初始物消失, 混合液用 CH_2Cl_2 和 H_2O 稀释, 水层溶液用 CH_2Cl_2 (3 \times 10mL) 萃取, 合并的有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色浆状物, 柱层析分离 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 20 : 1 \rightarrow 10 : 1$) 未能获得纯化合物, 回收黄色浆状物 (57.2mg), 制备板分离纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 20 : 1$), 得黄色固体 **187** (31.5mg, 42.4%); $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 10 : 1$); $[\alpha]_D = +8.8$ ($c = 1.2, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 7.93-7.17 (m, 20H, 3 \times OBz, H-3, H-5 to H-8, naphthaquinone), 6.23, 5.76, 4.99 (3s, 4H, H-1' to H-4'), 4.28 (s, 1H, H-5').

4.10.5 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-羧基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-苯醌 (**188**) 的合成^[138]

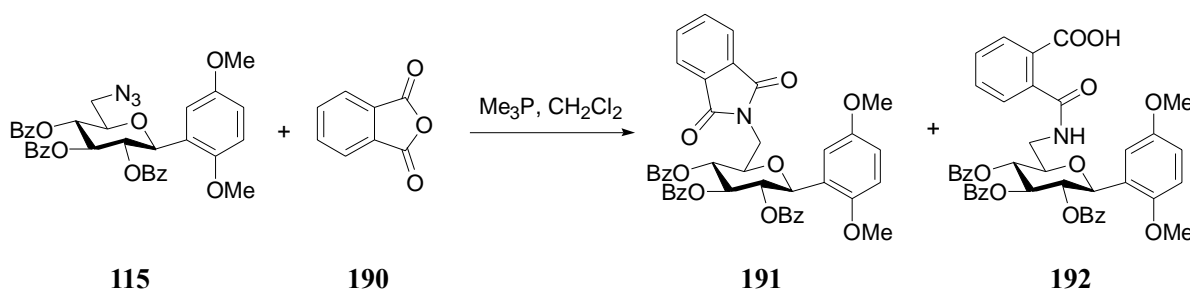
将化合物 **110** (81.5mg, 0.15mmol) 溶于 3mL 丙酮中, 冷却至 0℃, 搅拌下滴加 Jones 试剂 (251 μ L, 10mL 3.5M H_2SO_4 和 2.2g CrO_3), 混合物立即升至室温, 搅拌 22h 后 TLC 显示初始物消失, 但未氧化完全, 补加 Jones 试剂 (160 μ L), 继续搅拌 24h, 混合液用 CH_2Cl_2 (15mL) 和 H_2O (10mL) 稀释, 水层溶液用 CH_2Cl_2 (3 \times 20mL) 萃取, 合并的有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色浆状物粗品 (66.7mg), TLC 显示所得化合物为混合物; 将该混合物溶于 3mL 丙酮中, 滴加 Jones 试剂 (200 μ L) 重复上述氧化反应, 制备板分离纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 20 : 1$, 展开 3 次), 得黄色固体 **188** (13.6mg, 21.5%); $R_f = 0.10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 10 : 1$); $[\alpha]_D = -3.4$ ($c = 0.3, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.25-6.71 (m, 3H, H-3, H-5, H-6, naphthaquinone), 5.74-5.10 (m, 4H, H-1' to H-4'), 3.86 (m, 1H, H-5'), 2.00 (s, 9H, 3 \times COCH₃).

4.10.6 2-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-6-羧基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-苯醌 (**189**) 的合成^[138]

将化合物 **137** (92.8mg, 0.17mmol) 溶于 3.5mL 丙酮中, 冷却至 0℃, 搅拌下滴加 Jones 试剂 (286 μ L, 10mL 3.5M H_2SO_4 和 2.2g CrO_3), 混合物立即升至室温, 搅拌 17h,

TLC 显示初始物消失, 但尚未完全氧化, 补加 Jones 试剂 (160 μ L), 继续反应 48h, 混合液用 CH₂Cl₂ (15mL) 和 H₂O (10mL) 稀释, 水层溶液用 CH₂Cl₂ (3 \times 20mL) 萃取, 合并的有机相用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得黄色浆状物 (72mg), TLC 显示所得化合物未氧化完全; 将该混合物溶于 3mL 丙酮中, 滴加 Jones 试剂 (220 μ L) 重复上述氧化反应, 搅拌 18h 后补加 Jones 试剂 (400 μ L, 63.5mL 3.5M H₂SO₄ 和 11.8g CrO₃), 继续氧化 72h, 得黄色浆状物 (39.2mg), 柱层析分离 (CH₂Cl₂ \rightarrow CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1 \rightarrow 10 : 1 \rightarrow MeOH) 未能获得纯化合物, 回收黄色浆状物 (23.6mg), 制备板分离纯化 (CH₂Cl₂ : MeOH = 25 : 2), 得黄色固体 **189** (13mg, 18.5%); R_f = 0.14 (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1); $[\alpha]_D$ = -20.0 (c = 0.26, CHCl₃); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (s, 1H, H-3, benzoquinone), 6.73 (m, 2H, H-5, H-6, benzoquinone), 5.79 (s, 1H, H-4'), 5.16 (m, 2H, H-2', H-3'), 4.58 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7.71$, H-1'), 4.26 (s, 1H, H-5'), 2.10, 1.99, 1.90 (3s, 9, 3 \times COCH₃).

4.10.7 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-对甲氧基苯 (**192**) 的合成

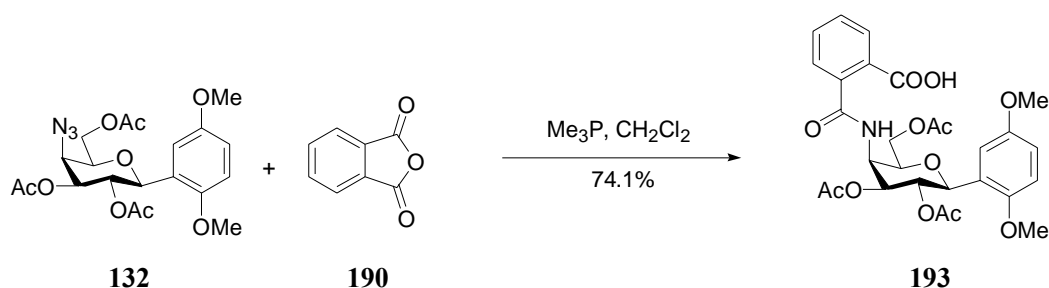


将化合物 **115** (50.4mg, 0.079mmol) 溶于 1mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 一次性加入 Me₃P (170 μ L, 0.17mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N₂ 产生, 加入邻苯二甲酸酐 **190** (14.9mg, 0.10mmol) 继续反应 4d, TLC 显示初始物消失, 生成两个极性相差很大的化合物, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 4 : 1 \rightarrow 1 : 1 \rightarrow MeOH), 得无色浆状物 **191** (13.3mg, 22.7%) 和浅黄色浆状物 **192** (28mg, 46.6%)。 **191**: R_f = 0.60 (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D$ = -6.9 (c = 0.81, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.24 (m, 19H, 3 \times OBz, H-2'' to H-5'', phthalyl), 7.13 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9$ Hz, H-3, dimethoxybenzene), 6.69 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, H-5, dimethoxybenzene), 6.50 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8$ Hz, H-6, dimethoxybenzene), 6.01 (t, 1H, $J_{4',3'} = 9.6$ Hz, $J_{4',5'} = 9.2$ Hz, H-4'), 5.63 (t, 1H, overlapping, $J_{3',2'} = 9.5$ Hz, $J_{3',4'} = 9.6$ Hz, H-3'), 5.61 (t, 1H, overlapping, $J_{2',3'} = 9.5$ Hz, $J_{2',1'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.16 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.6$ Hz, H-1'), 4.39 (m, 1H, H-5'), 4.20 (dd, 1H, $J_{6'a,5} = 8.8$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 14.0$ Hz, H-6'a), 3.91 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 3.7$ Hz, $J_{6'b,6'a} = 14.0$ Hz, H-6'b), 3.82, 3.42 (2s, 6H, 2 \times OCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 168.0 (C=O, phthalyl), 166.0, 165.7, 164.8 (C=O, 3 \times OBz), 153.9, 150.9 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 134.0 (C-2'', C-5'', phthalyl), 133.5, 133.2, 133.0 (C-4''', 3 \times OBz), 132.1 (C-1'', C-6'', phthalyl), 130.0, 129.9, 129.8 (C-2''', C-6''', 3 \times OBz), 129.5, 129.3, 129.1 (C-1''', 3 \times OBz), 128.5, 128.4, 128.2 (C-3''', C-5''', 3 \times OBz), 123.4 (C-3'', C-4'', phthalyl),

125.8, 115.8, 112.1, 111.3 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 75.1, 74.8, 73.8, 73.7, 72.5 (C-1' to C-5'), 55.9, 55.6 (2×OCH₃), 40.0 (C-6').

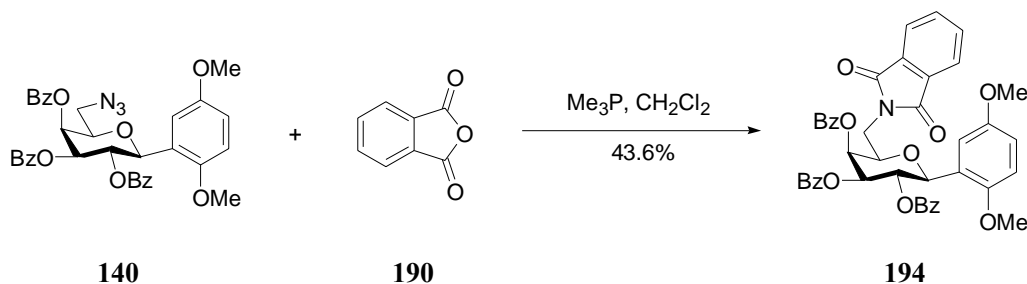
192: $R_f = 0.13$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -16.3$ ($c = 1.6$, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.05-7.21 (m, 19H, 3×OBz, H-2'' to H-5'', phthalyl), 7.10 (d, 1H, $J_{3,5} = 2.9$ Hz, H-3, dimethoxybenzene), 6.73 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, H-5'), 6.67 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8$ Hz, H-6, dimethoxybenzene), 6.64 (m, 1H, overlapping, NHCO), 6.04 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.5$ Hz, $J_{4',3'} = 9.6$ Hz, H-4'), 5.78 (t, 1H, $J_{3',2'} = 9.9$ Hz, $J_{3',4'} = 9.6$ Hz, H-3'), 5.58 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.5$ Hz, $J_{2',1'} = 9.9$ Hz, H-2'), 5.26 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9$ Hz, H-1'), 4.20 (m, 1H, H-5'), 3.74 (m, 1H, H-6'a), 3.71, 3.64 (2s, 6H, 2×OCH₃), 3.36 (m, 1H, H-6'b); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 166.2, 166.0, 165.8 (C=O, 3×OBz), 165.0 (C=O, phthalyl), 154.1, 151.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 137.0, 136.2, 132.2, 131.6 (phthalyl), 133.7, 133.2, 133.2 (C-4''', 3×OBz), 130.2, 129.8, 129.8 (C-2''', C-6''', 3×OBz), 129.3, 129.2, 128.9 (C-1''', 3×OBz), 128.6, 128.4, 128.3 (C-3''', C-5''', 3×OBz), 128.0, 125.8 (phthalyl), 125.6, 115.6, 113.6, 112.6 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 77.4, 74.8, 74.1, 72.9, 71.1 (C-1' to C-5'), 56.6, 55.9 (2×OCH₃), 41.0 (C-6').

4.10.8 2-(2,3,6-三-O-乙酰基-4-邻羧基苯甲酰胺基叠氮-β-D-吡喃半乳糖基)-1, 4-二甲氧基苯 (193) 的合成



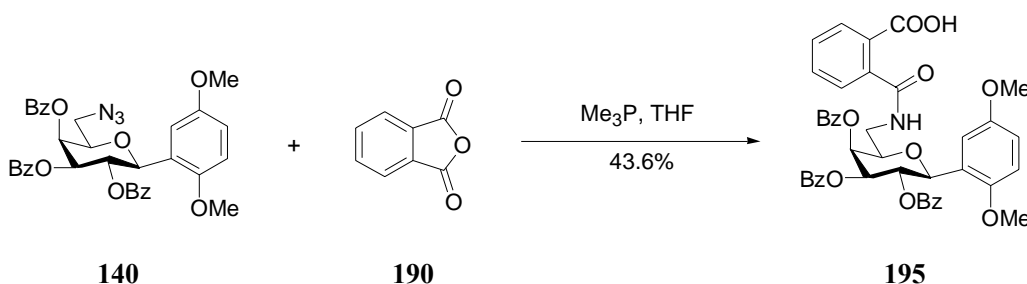
将化合物 **132**(48mg, 0.11mmol)溶于 1mL 干燥 CH₂Cl₂ 中, 一次性加入 Me₃P(234μL, 0.23mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N₂ 产生, 加入邻苯二甲酸酐 **189** (20.6mg, 0.14mmol) 继续反应 6d, 补加邻苯二甲酸酐 **190** (19.5mg, 0.13mmol), 继续反应 9d, TLC 显示反应结束, 生成单一化合物, 减压除去溶剂, 柱层析分离(Pet → Pet : EtOAc = 2 : 1 → 1 : 1 → EtOAc → EtOAc : MeOH = 7 : 1 → MeOH), 得浅黄色浆状物 **193** (44.1mg, 74.1%): $R_f = 0.14$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -7.0$ ($c = 0.82$, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, 1H, H-5'', phthalyl), 7.53 (m, 2H, H-3'', H-4'', phthalyl), 6.99 (d, 1H, H-2'', phthalyl), 6.87 (s, 1H, H-3, dimethoxybenzene), 6.81 (m, 1H, NHCO), 6.76 (s, 2, H-5, H-6, dimethoxybenzene), 5.63 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.6$ Hz, $J_{3',4'} = 9.2$ Hz, H-3'), 5.63 (t, 1H, overlapping, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 9.9$ Hz, H-2'), 5.15 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 2.9$ Hz, $J_{3',2'} = 10.3$ Hz, H-3'), 4.98 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5$ Hz, H-1'), 4.62 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-4'), 4.23 (dd, 2H, $J_{6',5'} = 7.0$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 15.8$ Hz, H-6'a, H-6'b), 3.85 (m, 1H, H-5'), 3.70, 3.56 (2s, 6H, 2×OCH₃), 2.05, 1.97, 1.82 (3s, 9H, 3×COCH₃).

4.10.9 N-(2,3,4-三-O-苯甲酰基-β-D-吡喃半乳糖基-1, 4-对甲氧基苯)邻苯二甲酰亚胺 (194) 的合成



将化合物 **140** (50mg, 0.078mmol) 溶于 1mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 一次性加入 Me_3P (162 μL , 0.16mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入邻苯二甲酸酐 **190** (13mg, 0.088mmol) 继续反应 3d, 补加邻苯二甲酸酐 **190** (13mg), 继续反应 3d, TLC 显示初始物消失, 除极性稍小的主产物外, 还有一个极性较大的副产物, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 4 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1), 得主产物无色浆状物 **194** (26mg, 43.6%): $R_f = 0.58$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +49.8$ ($c = 1.2$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.18-7.19 (m, 20H, 3×OBz, H-2'' to H-5'', phthalyl, H-3, dimethoxybenzene), 6.74 (dd, 1H, $J_{5,3} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 8.8\text{Hz}$, H-5, dimethoxybenzene), 6.60 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.8\text{Hz}$, H-6, dimethoxybenzene), 5.96 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.5\text{Hz}$, $J_{2',1'} = 9.9\text{Hz}$, H-2'), 5.88 (d, 1H, $J_{4',3'} = 3.3\text{Hz}$, H-4'), 5.69 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 2.9\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-3'), 5.20 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.9\text{Hz}$, H-1'), 4.59 (m, 1H, H-5'), 4.03 (d, 1H, $J_{6',5'} = 7.0\text{Hz}$, H-6'a, H-6'b), 3.82, 3.56 (2s, 6H, 2× OCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 168.0 (C=O, phthalyl), 166.0, 165.8, 164.9 (C=O, 3×OBz), 153.9, 151.3 (C-1, C-4, dimethoxybenzene), 134.1 (C-2'', C-5'', phthalyl), 133.5, 133.2, 133.0 (C-4''', 3×OBz), 132.1 (C-1'', C-6'', phthalyl), 130.1, 129.9, 129.7 (C-2''', C-6''', 3×OBz), 129.9, 129.6, 129.2 (C-1''', 3×OBz), 128.8, 128.3, 128.2 (C-3''', C-5''', 3×OBz), 123.6 (C-3'', C-4'', phthalyl), 126.3, 115.1, 113.6, 111.6 (C-2, C-3, C-5, C-6, dimethoxybenzene), 74.4 (C-1'), 74.1 (C-5'), 73.6 (C-3'), 71.1 (C-2'), 68.8 (C-4'), 55.9, 55.8 (2× OCH_3), 38.1 (C-6').

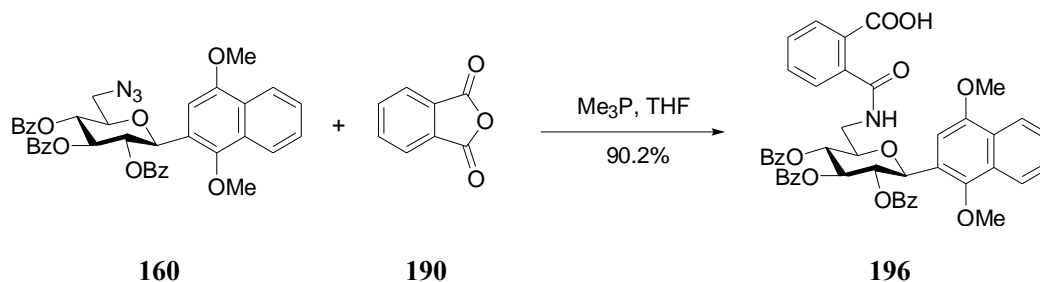
4.10.10 2-(2,3,4-三-O-苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基-β-D-吡喃半乳糖)-1, 4-对甲氧基苯 (195) 的合成



将化合物 **140** (47.5mg, 0.074mmol) 溶于 1mL 干燥 THF 中, 一次性加入 Me_3P (170 μL , 0.17mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入邻苯二甲酸酐 **190**

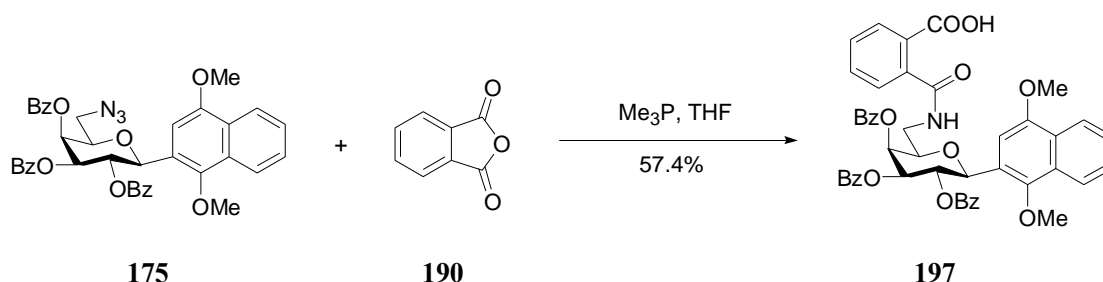
(12.6mg, 0.085mmol) 继续反应 7d, TLC 显示初始物消失, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 4 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1), 得无色浆状物 **195** (24mg, 43.6%): $R_f = 0.25$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1)。

4.10.11 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基- β -D-吡喃葡萄糖)-1, 4-对甲氧基萘 (**196**) 的合成



将化合物 **160** (20mg, 0.029mmol) 溶于 1mL 干燥 THF 中, 一次性加入 Me_3P (64 μL , 0.64mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入邻苯二甲酸酐 **190** (4.7mg, 0.032mmol) 继续反应 7d, TLC 显示初始物消失, 生成极性较大的单一产物, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 2 : 1 → EtOAc : MeOH = 8 : 1), 得浅黄色浆状物 **196** (21.3mg, 90.2%): $R_f = 0.23$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = -2.9$ ($c = 0.72$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.18, 7.84 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 8.00, 7.82-7.18 (m, 21H, 3 \times OBz, H-2'' to H-5'', phthalyl, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 6.96 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 6.28 (m, 1H, NHCO), 6.14 (m, 2H, H-3', H-2'), 5.63 (t, 1H, $J_{4',3'} = 9.2\text{Hz}$, $J_{4',5'} = 9.6\text{Hz}$, H-4'), 5.51 (d, 1H, $J_{1',2'} = 8.8\text{Hz}$, H-1'), 4.43 (m, 1H, H-5'), 4.18 (m, 1H, H-6'a), 4.04, 3.98 (2s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.20 (m, 1H, H-6'b); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 170.6, 166.2, 166.0, 164.9 (C=O, 3 \times OBz, phthalyl), 152.9, 147.8 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 137.8, 130.7, 128.0, 127.2 (phthalyl), 133.6, 133.2, 132.0 (C-4''', 3 \times OBz), 130.2, 129.8, 129.7 (C-2''', C-6''', 3 \times OBz), 129.2, 129.0, 128.9 (C-1''', 3 \times OBz), 128.6, 128.4, 128.3 (C-3''', C-5''', 3 \times OBz), 128.1, 127.2, 126.4, 124.1, 122.7, 122.1 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 102.0 (C-3, dimethoxynaphthalene), 76.9 (C-5'), 75.1 (C-2'), 74.2 (C-1'), 71.7 (C-3'), 71.3 (C-4'), 64.1, 56.0 (2 \times OCH₃), 41.0 (C-6').

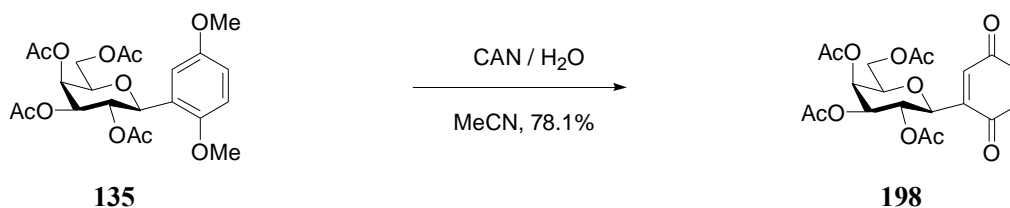
4.10.12 2-(2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-邻羧基苯甲酰胺基- β -D-吡喃半乳糖)-1, 4-对甲氧基萘 (**197**) 的合成



将化合物 **175** (25.9mg, 0.038mmol) 溶于 1mL 干燥 THF 中, 一次性加入 Me_3P (83 μL , 0.83mmol, 1M THF 溶液), 室温下搅拌至混合液不再有 N_2 产生, 加入邻苯二甲酸酐 **190** (6.1mg, 0.041mmol) 继续反应 3d, TLC 显示初始物消失, 减压除去溶剂, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 1 : 1), 得无色浆状物 **197** (17.6mg, 57.4%): $R_f = 0.25$ (Cyclohexane : EtOAc = 1 : 1).

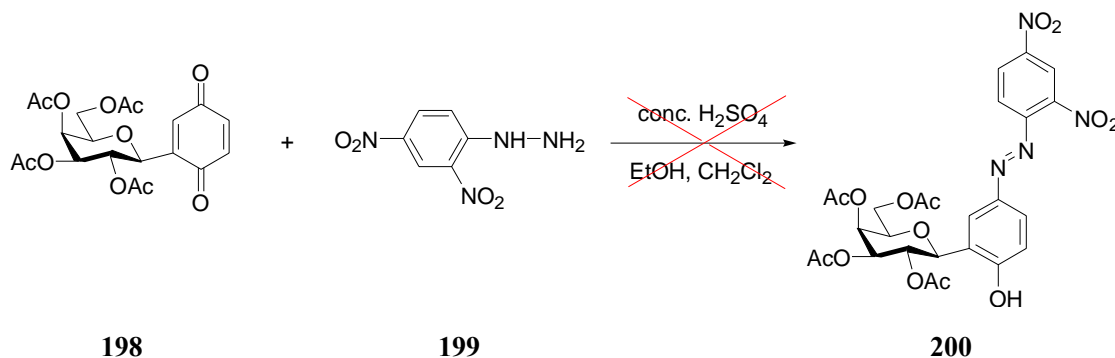
4.11 光致变色化合物——偶氮芳香碳糖苷衍生物及中间体的合成

4.11.1 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-苯醌 (**198**) 的合成

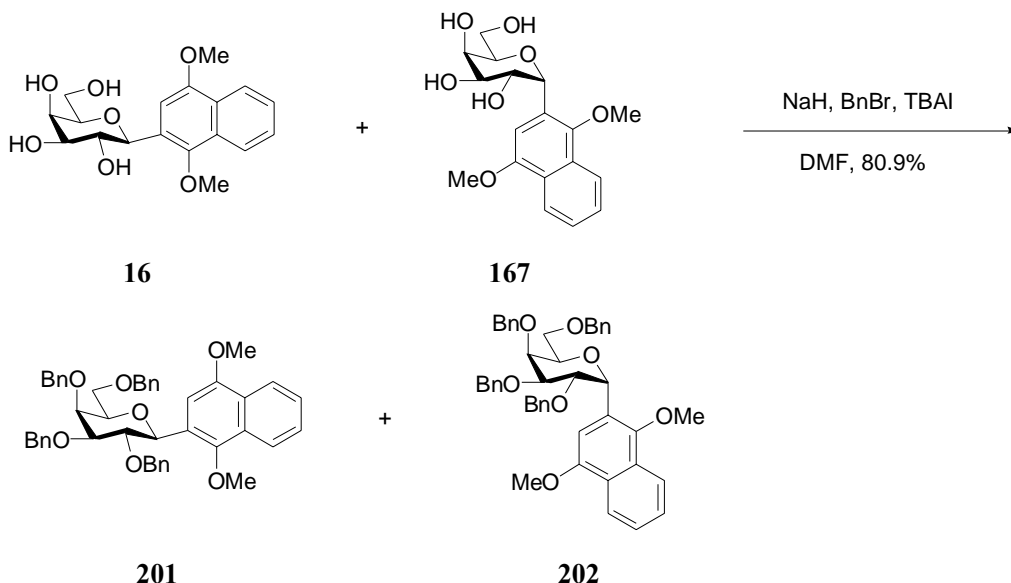


将化合物 **135** (115mg, 0.25mmol) 溶于干燥 MeCN (1.5mL), 加入 CAN (404mg, 0.74mmol, 溶于 2mL 去离子水中), 避光搅拌 3h, 反应液呈黄色, TLC 显示反应结束, 混合液用 CH_2Cl_2 (3 \times 10mL) 萃取, 水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 3 : 1), 得黄色固体 **198** (84mg, 78.1%): $R_f = 0.32$ (Cyclohexane : EtOAc = 3 : 2); $^1\text{H NMR}$ 与文献值一致^[65].

4.11.2 偶氮苯碳糖苷 (**199**) 的合成^[75, 76]



将化合物 **198** (20mg, 0.046mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (0.1mL) 和 EtOH (2mL) 的混合溶剂中, 加入溶有化合物 **199** (9.1mg, 0.046mmol) 的浓硫酸 (0.2mL) 和 EtOH (2mL) 的混合溶液, 室温搅拌 4h, TLC 显示初始物消失, 反应混合物用 CHCl_3 萃取, 水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得红橙色粉末, $^1\text{H NMR}$ 显示所得化合物为结构复杂的混合物, 未得到目标化合物 **200**。

4.11.3 2-(2,3,4,6-四-*O*-苄基- β -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**201**) 和 2-(2,3,4,6-四-*O*-苄基- α -D-吡喃半乳糖基)-1,4-二甲氧基萘 (**202**) 的合成

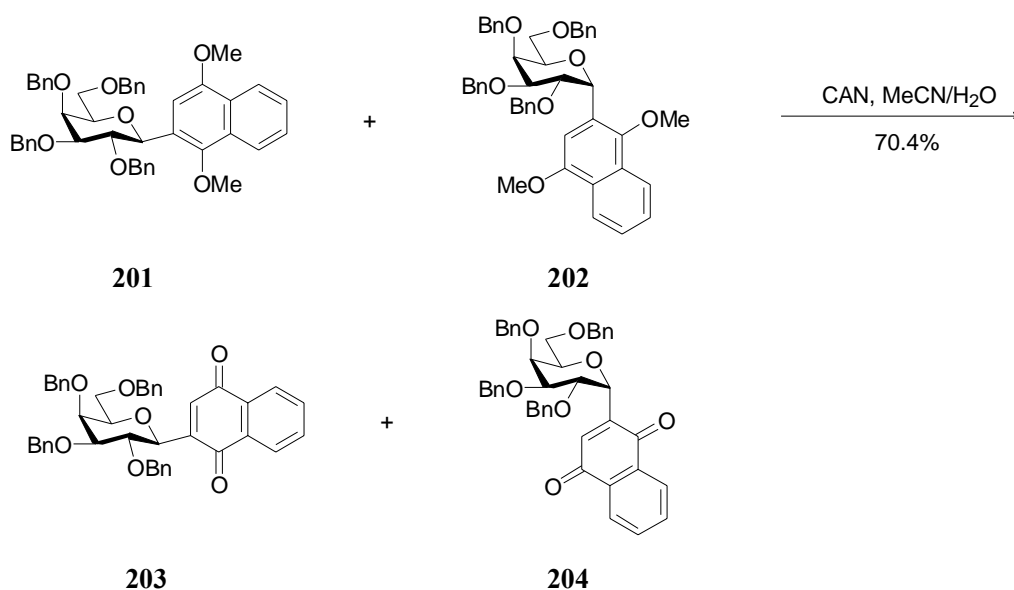
将化合物 **16** 和 **167** 的混合物 (50mg, 0.14mmol) 溶于 2mL 干燥 DMF, 冷却至 0°C, 氮气保护下加入 NaH (35mg, 0.88mmol, 60% w.t. in oil), 冰浴下搅拌 30min 后滴加 BnBr (108 μ L, 0.90mmol), 然后加入催化量的 TBAI, 0°C 继续搅拌 30min 后撤去冰浴, 继续反应过夜, TLC 检测显示初始物消失, 减压除去溶剂, 残余物用 CH₂Cl₂ (20mL) 稀释, 依次经水 (15mL)、2M HCl (5mL) 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1), 得纯化合物 **201** (13mg, 12.8%), 化合物 **201** 和 **202** 的混合物 (43mg, 42.4%, **201/202** = 4 : 1, estimated by ¹H NMR) 以及纯化合物 **202** (26mg, 25.6%)。

201: $R_f = 0.47$ (Cyclohexane : EtOAc = 5 : 1); $[\alpha]_D = +4.5$ ($c = 1.2$, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.23, 8.10 (2d, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.53 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene), 7.45-7.27 (m, 15H, 3 \times OBn), 7.06 (t, 1H, H-4''), 6.94 (t, 2H, H-3'', H-5'', OBn), 6.74 (t, 2H, overlapping, H-2'', H-6'', OBn), 6.77 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 5.13-4.46 (m, 8H, CH₂, 4 \times OBn), 4.24 (t, 1H, H-2'), 4.17 (d, 1H, $J_{4',3'} = 2.2\text{Hz}$, H-4'), 4.10 (d, 1H, $J_{1',2'} = 10.7\text{Hz}$, H-1'), 3.90 (s, 6H, 2 \times OCH₃), 3.85 (m, 2H, H-3', H-6'a), 3.71 (m, 1H, H-5'), 3.63 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 5.1\text{Hz}$, $J_{6'b,6'a} = 8.8\text{Hz}$, H-6'b); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 152.0, 148.1 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 139.4, 138.6, 137.9, 137.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 126.9 (4 \times OBn), 127.2, 127.1, 126.6, 126.4, 125.5, 122.3, 122.3 (C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 102.4 (C-3, dimethoxynaphthalene), 84.7, 80.2, 79.0, 77.1, 74.3 (C-1' to C-5'), 74.9, 74.2, 73.4, 72.5 (CH₂, 4 \times OBn), 68.6 (C-6'), 63.2, 55.4 (2 \times OCH₃).

202: $R_f = 0.55$ (Cyclohexane : EtOAc = 5 : 1); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.26, 7.98 (m, 2H, H-5, H-8, dimethoxynaphthalene), 7.72 (m, 2H, H-6, H-7, dimethoxynaphthalene),

7.40-6.83 (m, 20H, 4×OBn), 5.51 (s, 1H, H-3, dimethoxynaphthalene), 4.71-4.56 (m, 8H, CH₂, 4×OBn), 4.52 (d, 1H, $J_{4',3'} = 2.2\text{Hz}$, H-4'), 4.36 (m, 1H, H-2'), 4.25 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 2.2\text{Hz}$, $J_{3',2'} = 6.2\text{Hz}$, H-3'), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (m, 4H, H-1', H-5', H-6'a, H-6'b), 3.68 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 151.4, 145.5 (C-1, C-4, dimethoxynaphthalene), 138.5, 138.5, 138.4, 137.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 127.2, 126.0, 125.0, 122.4, 122.0 (4×OBn, C-2, C-5 to C-10, dimethoxynaphthalene), 104.6 (C-3, dimethoxynaphthalene), 77.6, 75.5, 75.0, 73.3, 64.5 (C-1' to C-5'), 74.3, 73.0, 72.6, 71.4 (CH₂, 4×OBn), 65.6 (C-6'), 61.6, 55.6 (2×OCH₃).

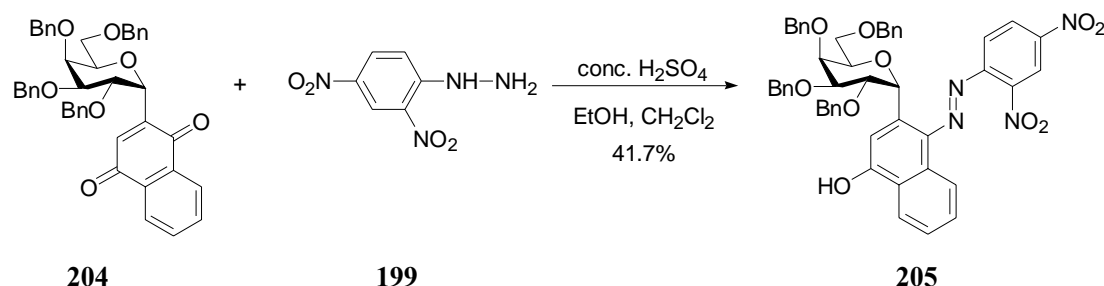
4.11.4 2-(2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-吡喃半乳糖基)-1,4-萘醌 (**203**) 和 2-(2,3,4,6-四-O-苄基-α-D-吡喃半乳糖基)-1,4-萘醌 (**204**) 的合成



将化合物 **201** 和 **202** 的混合物 (43mg, 0.060mmol) 溶于干燥 MeCN (2mL), 加入 CAN (102mg, 0.19mmol, 溶于 1.5mL 去离子水中), 避光搅拌 3h, 反应液呈黄色, TLC 显示反应结束, 混合液用 CH₂Cl₂ (3×10mL) 萃取, 水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥过夜, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet → Pet : EtOAc = 8 : 1), 得黄色浆状物 **203** (10mg, 24.3%) 和 **204** (19mg, 46.1%)。

203: $R_f = 0.32$ (Cyclohexane : EtOAc = 5 : 1); $[\alpha]_D = -21.4$ (c = 0.44, CHCl₃); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.07-7.71 (m, 4H, H-5 to H-8, naphthaquinone), 7.38-6.84 (m, 21H, 4×OBn, H-3, naphthaquinone), 5.08-4.33 (m, 9H, 4×OBn, H-4'), 4.25-3.54 (m, 6H, H-1' to H-3', H-5', H-6'a, H-6'b);

204: $R_f = 0.35$ (Cyclohexane : EtOAc = 5 : 1); ¹H NMR (300.13MHz, CDCl₃): δ 8.06, 7.89 (2d, 2H, H-5, H-8, naphthaquinone), 7.72 (m, 2H, H-6, H-7, naphthaquinone), 7.38-6.90 (m, 20H, 4×OBn), 5.08 (s, 1H, H-3, naphthaquinone), 4.91-4.33 (m, 8H, 4×OBn), 4.27-3.98 (m, 4H, H-1' to H-4'), 3.86-3.81 (m, 3H, H-5', H-6'a, H-6'b).

4.11.5 2,4-二硝基偶氮苯碳糖苷 (**205**) 的合成^[75, 76]

将化合物 **204** (19mg, 0.028mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (2mL) 和 EtOH (2mL) 的混合溶剂中, 氩气保护下加入含有化合物 **199** (20mg, 0.10mmol) 的浓硫酸 (10 μL) 和 EtOH (8mL) 的混合溶液, 室温搅拌 8h, TLC 显示初始物消失, 反应混合物减压浓缩, 残余物用 CHCl_3 稀释, 加入 10mL 水处理, 然后用 CHCl_3 (3 \times 20mL) 萃取, 有机相用饱和 NaHCO_3 溶液和水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (Pet \rightarrow Pet : EtOAc = 10 : 1 \rightarrow 1 : 1 \rightarrow EtOAc \rightarrow MeOH), 得橙色固体 **205** (10mg, 41.7%): $R_f = 0.35$ (Cyclohexane : EtOAc = 5 : 1); $^1\text{H NMR}$ (300.13MHz, CDCl_3): δ 8.29 (dd, 1H, $J_{3,5} = 2.9\text{Hz}$, $J_{5,6} = 9.6\text{Hz}$, H-5, azophenyl), 8.28 (d, 1H, $J_{6,5} = 9.6\text{Hz}$, H-6, azophenyl), 8.42, 8.09 (2d, 2H, $J = 7.7$ and 8.1Hz , H-5', H-8', naphthol), 7.88 (s, 1H, H-3, azophenyl), 7.74, 7.63 (2t, 2H, H-6', H-7', naphthol), 7.38-6.90 (m, 21H, 4 \times OBn), 5.27 (s, 1H, H-3', naphthol), 4.70-4.49 (m, 8H, 4 \times OBn), 4.29 (m, 2H, H-2'', H-4''), 4.17 (dd, 1H, H-3''), 4.04 (s, 1H, H-1''), 3.97 (m, 1H, H-5''), 3.84 (m, 2H, H-6''a, H-6''b); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 183.0, 143.7, 141.9, 140.6, 139.7, 138.4, 138.1, 138.1, 137.3, 133.9, 132.7, 131.1, 130.4, 130.1, 129.8, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 126.9, 126.5, 123.3, 123.2, 121.7, 117.1 (4 \times OBn, azophenyl, naphthol), 77.1, 75.7, 75.5, 73.6, 65.4 (C-1' to C-5'), 73.1, 72.9, 72.6, 71.6 (CH_2 , 4 \times OBn), 65.1 (C-6').

第 5 章 生物活性筛选测试

按照课题目的,我们将所合成的多系列目标化合物陆续进行了体外 PTP-1B 抑制活性测试;同时根据文献^[141]报道,在动物模型试验中,乙酰化糖基萘醌氧糖苷具有良好的抗肿瘤活性,我们对部分化合物还进行了黑色素瘤细胞株 A375 和人白血病细胞 HL-60 的体外抑制活性筛选;此外我们还对部分化合物进行了体外糖苷磷酸酶 GPb 的抑制活性测试。

其中体外 PTP1B 抑制活性实验结果和人白血病细胞 HL-60 抑制活性实验结果由中国国家新药筛选中心提供;体外 A375 肿瘤细胞株抑制活性实验结果由华东理工大学药学院药理实验室提供;体外糖苷磷酸酶抑制活性实验结果由中国药科大学新药研究中心提供。

5.1 体外 PTP-1B 抑制活性筛选

5.1.1 实验目的

PTP1B 是第一个被鉴定的蛋白酪氨酸磷酸酯酶(protein tyrosine phosphatase), 通过 PTP1B 剔除的老鼠实验表明, PTP1B 通过对胰岛素受体的脱磷酸化, 进而在调节胰岛素敏感性和脂肪代谢过程中起着非常重要的作用。因而, 选择性的、高活性的 PTP1B 抑制剂在糖尿病和肥胖症的治疗中有重要的价值。

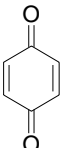
5.1.2 实验方法

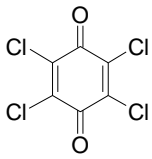
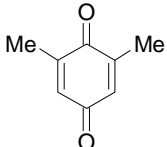
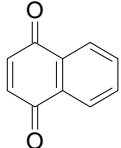
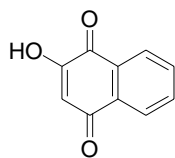
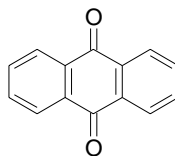
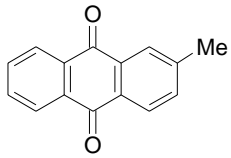
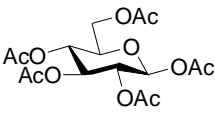
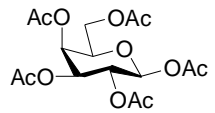
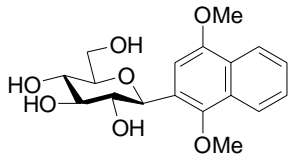
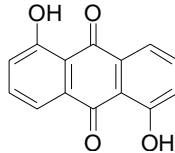
用于筛选的蛋白质酪氨酸磷酸酯酶 PTP1B 是从大肠杆菌中表达并纯化的 GST 融合蛋白。采用紫外底物 pNPP, 观察不同化合物对重组酶的活性抑制, 以初步评价化合物的药用效果。PTP1B 水解底物 pNPP 的磷酸酯得到的产物在 410nm 处有很强的光吸收。因此可以直接监测 410nm 处光吸收的变化以观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况。实验中所采用的阳性参照化合物为正钒酸钠 (2 μ M)。(作者注: 目标化合物陆续送样筛选, 后期实验阳性参照物更改为编号为 HD030518 的物质 (1 μ g/mL); 采用的测试浓度也由 500 μ M 和 50 μ M 改为 20 μ g 和 4 μ g。)

5.1.3 实验结果汇总

表 5.1 送测化合物对 PTP-1B 的抑制率 (%)

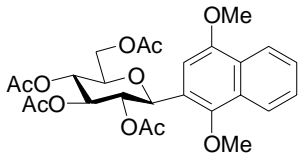
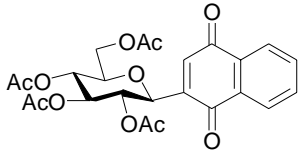
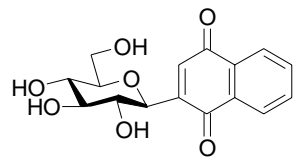
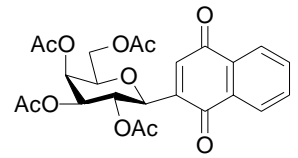
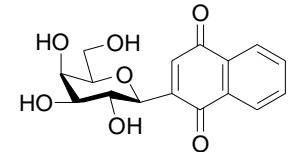
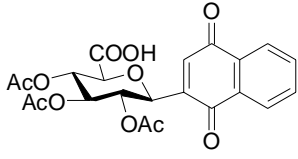
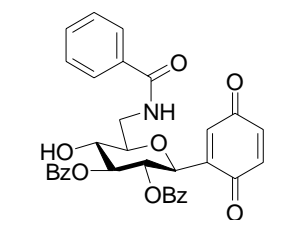
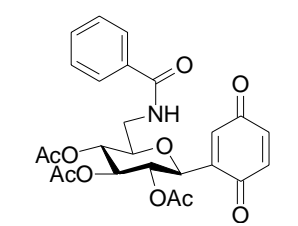
Table 5.1 PTP-1B Inhibition of Test Compounds (%)

No.	Test Samples	PTP-1B Inhibition (%)		IC ₅₀ (μ M)
		500 μ M	50 μ M	
-		26.5	—	—

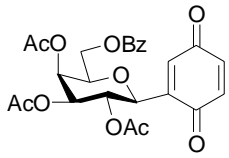
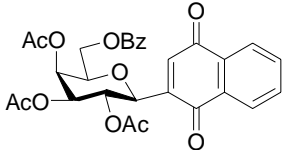
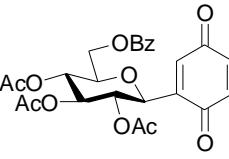
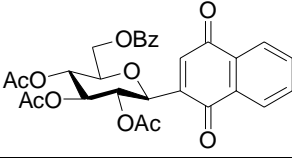
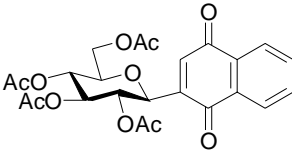
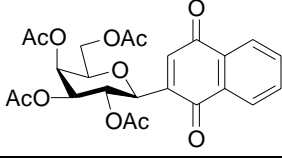
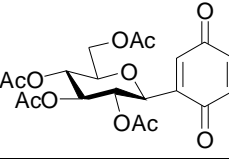
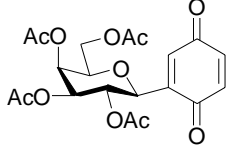
No.	Test Samples	PTP-1B Inhibition (%)		IC ₅₀ (μM)
		500μM	50μM	
-		* ^a	7.7	—
-		0	—	—
1		88.8	10.1	—
18		* ^a	51.8	47.23±3.40
-		22.2	—	—
-		101.8	25.3	—
4		0.6	—	—
11		8.3	—	—
9		5.3	—	—
-		\ ^b	76.6	46.8±3.03

^a Insoluble in buffer solution.

^b Precipitated when the buffer solution was added

No.	Test Samples	PTP-1B Inhibition (%)		IC ₅₀ (μM)
		500μM	50μM	
5		24.2	—	—
6		31.6	—	—
		20μg/mL	4 μg/mL	
10		23.9	—	—
13		10.8	—	—
17		7.7	—	—
185		74.2	23.8	—
120		80.3	25.5	—
123		33.5	—	—

此外，华东理工大学药学院药理试验室也就部分样品的体外 PTP-1B 抑制活性作了测试，结果如下（其中对乙酰化萘醌葡萄糖碳糖苷和乙酰化萘醌半乳糖碳糖苷作了多浓度测试，结果见图 5.1）：

No.	Test Samples	PTP-1B Inhibition (%)		IC ₅₀ (μM)
		300μg/mL ^c	30μg/mL ^c	
34		—	—	—
36		77.4	0.9	—
47		—	—	—
49		—	—	—
6		— ^d	— ^d	32.1
13		— ^d	— ^d	109.5
-		3.5	25.3	—
198		34.7	31.3	—

^c The followed results were come from another organization, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology.

^d Shown in Fig 5.1

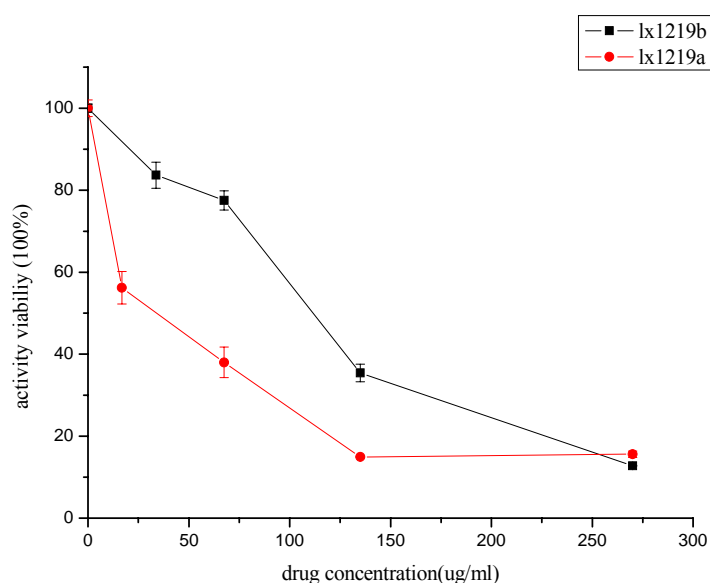
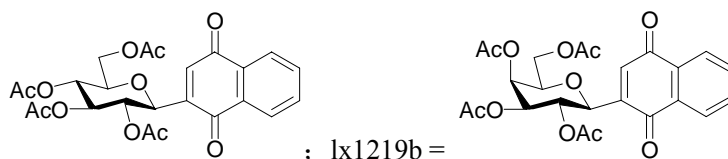


图 5.1 化合物 lx1219a 和 lx1219b 对 PTP-1B 活性的影响

Fig 5.1 The Influence of the Compound lx1219a and lx1219b upon PTP-1B



注: lx1219a =

; lx1219b =

其他醌类目标化合物的 PTP-1B 活性正在测试中。

5.1.4 结论

根据已有的体外 PTP-1B 抑制活性初步测试结果, 我们发现萘醌碳糖苷类化合物显示一定的体外 PTP-1B 抑制活性。总体而言, 半乳糖基和葡萄糖基对活性影响不明显; 糖基 6-位的修饰基团对活性有较大影响, 苯甲酰胺基和羧基都有助于抑制活性的提高; 对于相同糖基结构的目标化合物, 萘环有助于抑制活性的提高。

5.2 体外 HL-60 抑制活性

5.2.1 实验目的和方法

本实验利用来源、病理分型明确, 对药物敏感的 HL-60 细胞株 (人急性早幼粒白血病), 在培养板上观察化合物在体外对细胞直接的生长抑制或杀伤作用。采用四氮唑盐酶还原法 (micro culture tetrazolium, MTT) 测定化合物对细胞的作用。粗筛结果经综合分析后, 判定有活性, 有发展前景者, 可进行体外复筛。

筛选方法: MTT 法

细胞株: HL-60 人白血病细胞株

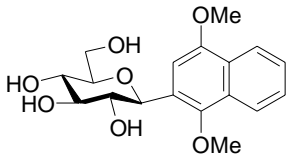
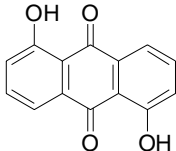
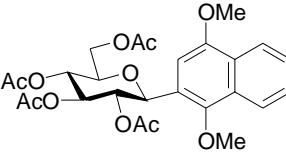
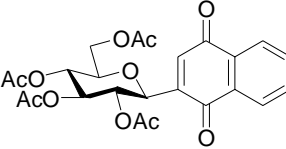
作用时间: 48h

5.2.2 实验结果汇总

见表 5.2。

表 5.2 人急性早幼粒白血病细胞株 HL-60 抑制活性 (%)

Table 5.2 Inhibition against Human Leucocythemia Cell Strain-60 (HL-60) %

No.	Test Samples	Inhibition (%)					Evaluation
		10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	
9		55.1	8.4	7.5	11.8	12.8	invalidation
-		64.4	6.8	19.0	9.0	7.6	invalidation
5		69.6	12.7	12.0	12.8	6.3	invalidation
6		99.1	100	37.7	14.9	6.0	weak availability

Invalidation: 10^{-5} mol/L < 85%;

Weak availability: 10^{-5} mol/L \geq 85% or 10^{-6} mol/L > 50%;

Availability: 10^{-6} mol/L \geq 85% or 10^{-7} mol/L > 50%.

5.3 体外抗肿瘤活性测试

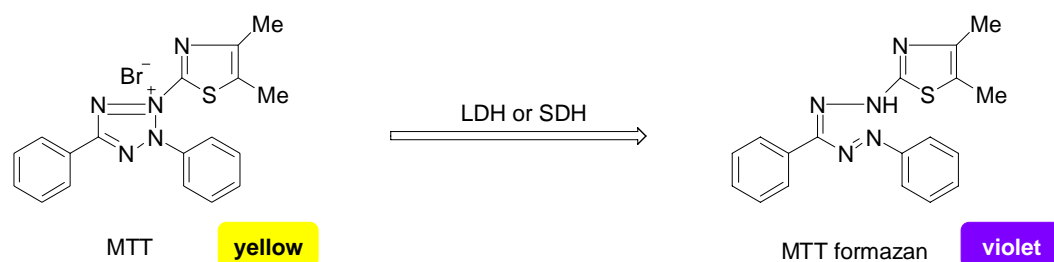
5.3.1 实验目的和方法

本实验采用四氮唑盐酶还原法 (micro culture tetrazolium, MTT) 在培养板上测定化合物在体外对 BEL-7404 (人肝细胞性肝肿瘤) 细胞株和 A375 (人黑色素瘤) 细胞株直接的生长抑制或杀伤作用。

作用时间: 24h

MTT 法试验原理: 唑盐比色试剂是一种检测细胞存活和生长的方法。实验所用的显色剂四唑盐是一种能接受氢原子的染料, 化学名为 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐, 商品名为噻唑蓝, 简称 MTT。检测原理为活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能够使外源性的 MTT 还原为难溶性的蓝紫色结晶物甲贖 (formazan) 并沉积在细胞中, 而死细胞无此功能。二甲基亚砷 (DMSO) 能溶解细胞中的甲贖, 用酶联免疫检测仪在 490nm 波长处检测其吸光度, 可间接反映活细胞的数量。在一定细胞数范围内, MTT 结晶物形成的量与细胞数成正比。该方法已广泛应用于一些生物活性因子的活性检测。大规模的抗肿瘤药物筛选、细胞毒性实验以及肿瘤放射敏感性测定等。它的特点是灵敏度高、重复性好、操作简便、经济、快速、易自动化、无放射性污染、与其他检测细胞活力的方法 (如细胞计数法、软琼脂克隆形成实验和 H-TdR 渗入实验等) 有良好的相

关性。



5.3.2 BEL-7402 细胞抑制活性实验结果

根据华东理工大学药学院药理实验室提供的体外测试实验报告，结果列于表 5.3。

表 5.3 目标化合物作用于 BEL-7402 细胞株的结果

Table 5.3 The Effect of Target Compounds toward BEL-7402 Cell Line

No.	Target Compounds	Cell Viability (%) at Different Concentration ($\mu\text{g/mL}$)					IC ₅₀ Value ($\mu\text{g/mL}$)
		blank	12.5	25	50	100	
6		100	66.5	60.4	58.8	22.4	60
13		100	71.0	64.6	16.1	19.0	33

实验结果表明：乙酰化半乳糖萘醌碳糖苷 **13** 明显抑制 BEL-7402 细胞生长，浓度为 $50\mu\text{g/mL}$ 时已基本杀死所有细胞，其 IC₅₀ 值 $33\mu\text{g/mL}$ ；乙酰化葡萄糖萘醌碳糖苷 **6** 对 BEL-7402 细胞生长也有很好的抑制作用，其 IC₅₀ 值 $60\mu\text{g/mL}$ 。

5.3.3 A375 细胞抑制活性实验结果

人黑色素瘤细胞株 A375 购自中国科学院菌种收集中心（中国上海）。

MTT 法细胞增殖抑制试验（antiproliferative assays）：

A375 细胞株接种于 96 孔板上，培养 4h；然后加入不同浓度的待测样品（含空白对照），继续培养 24h 后加入 MTT 工作液，作用 4h 后用自动酶标仪测定每孔吸光度 A 值，测定波长为 492nm，校正波长为 630nm。肿瘤抑制率=(对照组 A 值-治疗组 A 值)/对照组 A 值 $\times 100\%$ ，并根据实验数据的线性回归分析推断 IC₅₀ 值（半抑制浓度，即 50%抑制率时待测样品的浓度）值。

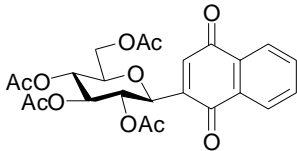
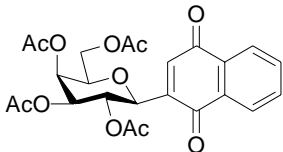
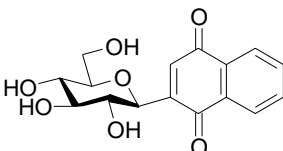
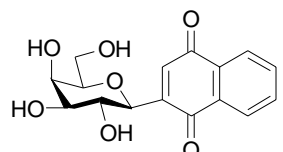
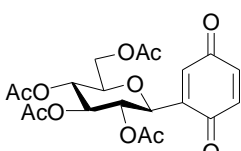
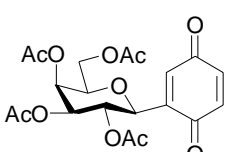
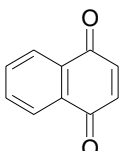
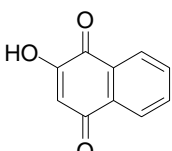
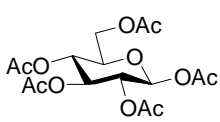
克隆形成试验（colony-forming (clonogenic) assay）：

将 A375 细胞株接种于 24 孔板上，培养 20h；加入不同浓度待测样品（含空白对照）继续培养 6-14 天，经 PBS 洗涤、甲醇固定、0.2%结晶紫溶液染色后，显微镜下计算克隆数。克隆形成率=(加药组克隆数/对照组克隆数) $\times 100\%$ ，并根据实验数据的线性回归分析计算 EC₅₀ 值（半有效的浓度，即抑制 50%克隆数时待测样品的浓度）。

根据华东理工大学药学院药理实验室提供的体外 A375 抑制活性实验报告和克隆形成实验报告, 汇总抑制活性结果列于表 5.4。其中治疗指数 (therapeutic index, TI) 为 IC_{50} 和 EC_{50} 的比值, 是反映化合物抑制活性的指标, 其数值越大表示化合物的安全性能越好。

表 5.4 目标化合物对 A375 细胞株的抑制活性

Table 5.4 A375 Cell Line Inhibition of Target Compounds

No.	Test Samples	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	EC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	TI
6		22.60	1.59	14.21
13		30.38	0.85	35.74
10		—	—	—
17		—	—	—
-		50.0	—	—
198		138.33	—	—
1		19.11	—	—
18		—	—	—
5		—	—	—

No.	Test Samples	IC ₅₀ (μg/mL)	EC ₅₀ (μg/mL)	TI
11		—	—	—
34		65.38	—	—
36		19.96	1.47	13.58
47		83.42	—	—
49		19.96	1.91	10.45

根据测试结果可得出以下结论：乙酰化 1,4-萘醌碳糖苷 **6**、**13** 和 6-O-苯甲酰基选择性修饰的萘醌碳糖苷 **36**、**49** 四个化合物抑制 A375 细胞迅速有效；乙酰化 1,4-萘醌葡萄糖碳糖苷、乙酰化苯醌半乳糖碳糖苷 **198** 和 6-O-苯甲酰基选择性修饰的苯醌碳糖苷 **34**、**47** 抑制 A375 细胞有效；未糖基化的萘醌 **1** 对 A375 细胞有较强的抑制活性，但同时具有较大的细胞毒性。

萘醌替代苯醌，化合物的抗肿瘤活性明显增强；半乳糖或葡萄糖糖基的区别对抗肿瘤活性影响不明显；同样是萘醌碳糖苷，6-位苯甲酰基修饰有助于抗肿瘤活性的增强。

其他目标化合物的体外抗肿瘤活性测试正在继续进行中。

5.4 体外抗糖原磷酸化酶活性测试

部分合成化合物的体外糖原磷酸化酶 GP 抑制活性以半抑制浓度 IC₅₀ 表示，列于表 5.5。

表 5.5 部分化合物对糖原磷酸化酶 GP 的抑制活性

Table 5.5 GP Inhibition of Some Target Compounds

No.	Structure	IC ₅₀ (μM)
152		366.9

No.	Structure	IC ₅₀ (μM)
153		112.1
124		—
125		14
185		4.53

测试结果显示，萘醌的糖酸衍生物具有良好的体外抗 GP 活性，具有继续研究和结构修饰的价值。

其他具有萘醌糖酸衍生物母核的系列化合物的体外 GP 抑制活性测试正在中国药科大学新药研究中心继续进行。

第 6 章 结论

碳糖苷化合物广泛存在于自然界中，大多数天然产物碳糖苷都具有显著的生物活性，与氧糖苷、氮糖苷和硫糖苷相比，碳糖苷化合物还具有对酸解和酶解稳定性好的特点，因而此类化合物的合成和结构修饰始终是糖化学研究的热点。作为 2 型糖尿病和肥胖症的新治疗靶标，PTP1B 和 GP 抑制剂的研究以越来越被人们熟悉和重视。而对 PTP-1B 和 GP 酶结构的深入研究发现，能同时与酶多个位点结合的化合物将具有更强的活性和更好的选择性。本论文以此为目的，根据课题组前期研究发现的具有良好 PTP-1B 抑制活性的碳糖苷化合物结构，设计并合成了 1,4 萘醌碳糖苷、6-位选择性修饰的苯醌/萘醌碳糖苷、靶向双位点的双配体碳糖苷衍生物和醌的糖酸衍生物等四类碳糖苷目标化合物，探讨了芳香碳糖苷化反应的机理和影响因素，并对目标化合物进行了多种生物活性的筛选测试，得到了初步的构效关系信息，发现部分化合物具有良好的生物活性，具有继续研究和结构修饰的价值。

1. 通过糖基衍生物异头碳上的芳香亲电取代反应和对芳香环的氧化，合成了系列 1,4-二甲氧基萘芳香碳糖苷、1,4-萘醌碳糖苷以及 6-*O*-苯甲酰基选择性修饰的芳香、苯醌、萘醌碳糖苷类似物。采用 2 维核磁技术，分析并确定了部分合成化合物的结构和构象，发现 β -碳糖基萘化合物表现为 4C_1 构象，而相应的 α -异构体则优先表现为 1C_4 构象。除了五乙酰基- β -D-吡喃糖，首次采用全乙酰化 α -甲基吡喃糖苷作为糖给体在同样的催化体系 AgOTfa/SnCl₄ 作用下合成 β -构型芳香碳糖苷；通过实验发现与五乙酰基糖相比，以甲基糖苷为糖给体的亲电取代反应具有更好的立体选择性，能单一的生成 β -异构体；深入探讨了 AgOTfa/SnCl₄ 催化的芳香碳糖基化反应机理和影响反应收率和立体选择性的因素，发现了 SnCl₄ 的加入量和加入速度对反应的关键作用。就芳香环而言，还尝试了 1,2,4-三甲氧基萘作为亲核试剂，但可能是由于位阻影响仅得到了氧糖苷。通过糖基 6-位的选择性保护与脱保护反应，则获得 6-*O*-苯甲酰化的苯醌/萘醌碳糖苷化合物。

所合成新化合物的体外生物活性测试结果表明，6-*O*-苯甲酰基半乳糖萘醌碳糖苷 **36** 显示一定的 PTP1B 一致活性，全乙酰化葡萄糖、半乳糖萘醌碳糖苷 **6** 和 **13** 对 A375 肿瘤细胞株（人黑色素瘤细胞）具有良好的抑制活性，化合物的治疗指数（TI, IC₅₀ 和 EC₅₀ 的比值）显示化合物 **6**、**36** 和 **49**（6-*O*-苯甲酰基葡萄糖萘醌碳糖苷）对细胞株有相同水平的抑制活性，而化合物 **13** 则更有效；初步的构效关系分析显示芳香环的增加、6-位苯甲酰基修饰有助于化合物抗肿瘤活性的增强。

2. 为了改善化合物与酶活性部位的相互作用，通过在醌类碳糖苷衍生物的糖环 6 位引入羧基功能团，设计合成了醌的糖酸衍生物和羧基酰胺化合物。在反应中通过选择性保护和脱保护策略，成功合成了 6-羟基、6-羧基、6-叠氮和 6-氨基芳香碳糖苷中间体；在采用叔丁基二甲基氯硅烷（TBDMSCl）对糖给体进行选择性保护反应中，

发现硅烷试剂用量对反应区域选择性的重要影响；应用 Jones 试剂氧化 6-*O*-TBDMS-1,4-对甲氧基苯/萘吡喃碳糖苷，直接获得了 6-羧基-苯醌/萘醌碳糖苷；将 6-叠氮芳香碳糖苷与邻苯二甲酸酐在 Me_3P 作用下反应，则获得羧基酰胺类化合物。初步的体外 GP 抑制活性测试表明糖酸衍生物 **185** 显示了良好的 GP 抑制活性，其 IC_{50} 值为 $4.53\mu\text{M}$ 。

3. 基于 PTP1B 的结构设计，靶向双位点设计并合成了多系列双配体醌类碳糖苷衍生物。首先探索了不同间隔中间体如二端基炔、二羧酸以及二取代的硝基苯磺酰胺的合成；其中通过延长反应时间并采用不同的后处理方法，二羧酸化合物 **75** 的收率大大提高。通过一价铜离子催化的端基炔和叠氮化合物的 1,3-偶极环加成反应（“Click” 反应），首次高收率的合成了未见文献报道的 4 个 1,2,3-三氮唑偶联的双配体芳香碳糖苷，并经二维核磁谱确定了目标化合物的结构。用苄基保护的 6-叠氮芳香碳糖苷直接与二羧酸化合物在 Me_3P 作用下反应一步合成了 6-*N*-糖基化-二酰胺化合物 **165**。体外活性测试结果表明三氮唑偶联的双配体苯醌碳糖苷 **125** 具有一定的 GP 抑制活性。
4. 将苄基保护的萘醌碳糖苷 **204** 与 2,4-二硝基苯肼反应，获得了 2,4-二硝基偶氮苯芳香碳糖苷衍生物 **205**；作为一种新型的光致变色化合物，该化合物可能表现出一些有趣的光化学性能。

全文共合成 178 个化合物，其中 117 个未见文献报道；通过部分化合物的体外生物活性测试获得了初步的构效关系信息，为进一步结构修饰点动了一定的基础；其他生物活性测试正在进行中。

参考文献

- [1] S. Hurlley, J. Alper, R. F. Service, M. Balter, L. Wells, P. Sears, A. Dell, C. R. Bertozzi, A. Helenius, P. M. Rudd. *et.al.* "Carbohydrates and Glycobiology" [J]. *Science*, **2001**, *291*: 2337~2375.
- [2] J. Finkelstein, D. P. Galonić, C. J. Thibodeaux, G. W. Hart, A. Varki, J. R. Bishop, C. N. Scanlan, P. H. Seeberger, *et.al.* "Glycochemistry and Glycobiology" [J]. *Nature*, **2007**, *446*: 1000-1051.
- [3] 林峰, 肝素抗凝五糖的全合成及果糖基 N-芳基三氟乙酰亚胺酯给体的研究[D]. 中国科学院上海有机化学研究所博士学位论文, 上海, **2004**, 1-4
- [4] A. Kirschning, A. F. -W. Bechthold, T. Rohr, Chemical and Biochemical Aspects of Deoxysugars and Deoxysugar Oligosaccharides [J]. *Top.Curr. Chem.*, **1997**, *188*: 1-84.
- [5] N. Sharon, H. Lis, Glycoproteins: Research booming on long-ignored, ubiquitous components [J]. *Chem. Eng. News.*, **1981**, *59*: 21-44
- [6] N. Sharon. Glycoproteins [J]. *Trends Biochem.Sci*, **1984**, *9*, 198-202
- [7] S. J. Singer. The Molecular Organization of Membranes [J]. *Annu. Rev. Biochem*, **1974**, *43*: 805-833.
- [8] J. Montreuil. Primary Structure of Glycoprotein Glycans: Basis for the Molecular Biology of Glycoproteins [J]. *Adv. Carbohydr. Chem.Biochem.*, **1980**, *37*, 157-223.
- [9] R. A. Dwek. Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars [J]. *Chem.Rev*, **1996**, *96*: 683-720.
- [10] 王克夷. 生物分子的多样性[J]. *生命的化学*, **1999**, *19* (3): 145-147.
- [11] A. Varki, R. Comings, J. Esko, *et al*, *Essentials of Glycobiology*. New York; Cold Spring Harbor Laboratory Press, **1999**, 1-67.
- [12] 杜昱光, 化学与生命科学交叉新领域——糖生物学与寡糖工程[J].*中国微生态学杂志*, **2000**, *12* (5): 251-252
- [13] C. Foxall, S. R. Watson, D. Dowbenko, *et al*. The Three Members of the Selectin Family Recognize a Common Carbohydrate Epitope, the Sialyl Lewis X Oligosaccharides [J]. *J. Cell. Biol.*, **1992**, *117*: 895-902.
- [14] A. Varki, Selectin Ligands [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*: 7390-7397.
- [15] J. Lehmann, Carbohydrates: Structure and Biology [M]. *Biological Aspects*. Thieme Press: New York, **1998**, 67-261.
- [16] P. Sears, C. -H. Wang, Enzyme Action in Glycoproteins Synthesis [J].*Cell. Mol. Life Sci.*, **1998**, *54*: 223-252.
- [17] H. Lis, N. Sharon, Protein Glycosylation: Structural and Functional Aspects [J]. *Eur. J.*

- Biochem.*, **1993**, *218*: 1-27.
- [18] N. Sharon, Carbohydrates [J]. *Scientific American*, **1980**, *243*(5): 90-116.
- [19] G. Franz, Ploysaccharides in Pharmacy: Current Application and Future Concepts [J]. *Plant. Media*, **1989**, *55*: 493-497.
- [20] T. Aoki, Manipulation and Host Defense Mechanisms[J]. *Amsterdam Excerpta Media*, **1981**, *1*: 1.
- [21] 燕秋, 朱正美. 免疫球蛋白的糖链与自身免疫疾病[J]. *生命的化学*, **1999**, *19* (3): 118-120.
- [22] G. -J. Boons. Recent Developments in Chemical Oligosaccharide Synthesis [J]. *Contemp. Org. Synth.*, **1996**, *3*: 173-200.
- [23] K. Toshima, K. Tatsuta, Recent Progress in *O*-glycosylation Methods and Its Application to Natural Products Synthesis [J]. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*: 1503-1531.
- [24] 何立, 新型醌基及维生素 E 碳糖苷类似物的合成、生物活性、结晶学研究与糖苷化新方法探索[D]. 华东理工大学博士学位论文, 上海, **2005**
- [25] a). K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto. Total Synthesis of Calicheamicin γ_1 [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*(25): 10082-10084. b). S. A. Hitchcock, M. Y. Chu-Moyer, S. H. Boyer, S. H. Olson, S. J. Danishefsky. A Remarkable Glycosidation Reaction: The Total Synthesis of Calicheamicin γ_1 [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*(21): 5750-5756.
- [26] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando. Total Synthesis of Vancomycin [J]. *Angew. Chem. Int. Ed*, **1999**, *38*: 240-244.
- [27] a). M. H. D. Postema, *C-Glycosides Synthesis* [M], Boca Raton, CRC Press Inc.: London, UK, **1995**. b). D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon, Elsevier Science Ltd, Oxford, **1995**. c). Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov. Recent Advances in Stereoselective *C*-Glycoside Synthesis [J]. *Tetrahedron*, **1998**, *54*: 9913-9957.
- [28] a). M. Jay. in J. B. Harborne (Ed.). *The Flavonoids: Advances in Research Since 1986*, Chapman and Hall, London, **1994**, 57-93. b). M. Jay, M. -R. Viricel, J. -F. Gonnet. in: O. M. Andersen, K. R. Markham (Eds.), *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, CRC Press, Boca Raton, **2006**, 875-915.
- [29] a). J. Q.-Cutrone, J. M. Kolb, K. McBrien, S. Huang, D. Gustavson, S. E. Lowe, S. P. Manly. Quanolirones I and II, Two New Human Cytomegalovirus Protease Inhibitors Produced by *Streptomyces* sp. WC76535 [J]. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*: 1379-1382. b). P. W. Ford, M. Gadepalli, B. S. Davidson. Halawanones A-D, New Polycyclic Quinones from a Marine-Derived Streptomyces [J]. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*: 1232-1236.
- [30] D. Y. W. Lee, W.-Y Zhang, V. V. R. Karnati. Total Synthesis of Puerarin, an Isoflavone *C*-Glycoside [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*: 6857-6859.

- [31] S. E. Lukas, D. Penetar, J. Berko, L. Vicens, C. Palmer, G. Mallya, E. A. Macklin, D. Y. -W. Lee. . An Extract of the Chinese Herbal Root Kudzu Reduces Alcohol Drinking by Heavy Drinkers in a Naturalistic Setting [J]. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2005**, 29: 756-762
- [32] 刘延泽, 谢兰, 谢晶羲, 天葵化学成分的研究 I.天葵苷的结构[J]. *中草药*, **1999**, 30 (1): 5-7.
- [33] M. M. Abou-Zaid, D. A. Lombardo, G. C. Kite, R. J. Grayer, N. C. Veitch. Acylated Flavone C-Glycosides from *Cucumis sativus* [J]. *Phytochemistry*, **2001**, 58: 167-172.
- [34] a). 蔡孟深, 王兰明. 异黑豆素类似物的合成[J]. *化学学报*. **1990**, 48: 1191-1198. b). 蔡孟深, 边兆群. 黑豆素非环类似物的合成[J]. *化学学报*. **1991**, 49: 593-599.
- [35] 李玉娟, 李萍, 李会军. RP-HPLC 法测定酸枣仁中黄酮碳苷的含量[J]. *中草药*. **2001**, 32(12): 1079-1080.
- [36] 陈宏明, 李树春, 贾忠建. 呋喃型倍半萜半乳糖碳苷合成与药理活性[J]. *药学学报*. **1997**, 32(10): 750-754.
- [37] K. Krohn, H. Heins, K. Wielckens. Synthesis and Cytotoxic Activity of C-glycosidic Nicotinamide Riboside Analogues [J]. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35: 511-517.
- [38] L. Cipolla, M. Guerrini, F. Nicotra, G. Torri, E. Vismara, C-Glucosyl Quinones and Related Spacer-connected C-Disaccharide [J].*Chem. Commun.*, **1997**, 1617-1618.
- [39] D. Y. W. Lee, M. He. Recent Advances in Aryl C-Glycoside Synthesis [J]. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2005**, 5: 1333-1350.
- [40] M. A. Brimble, R. M. Davey, M. D. Meleod, M. Murphy. C-Glycosylation of Oxygenated Naphthols with 3-Dimethylamino-2,3,6-trideoxy-L-arabino-hexopyranose and 3-Azido-2,3,6- trideoxy-L-arabino-hexopyranose [J]. *Aust. J. Chem.*, **2003**, 56: 787-794.
- [41] F. Diederich, P. J. Stang. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions* [M]. Wiley-VCH, Weinheim, **1998**
- [42] U. Lehmann, S. Awasthi, T. Minehan. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions between Dihydropyranylium Reagents and Aryl Halides. Synthesis of C-Aryl Glycols [J]. *Org. Lett.*, **2003**, 5(14): 2405-2408.
- [43] B. Apsel, J. A. Bender, M. Escobar, D. E. Kaelin, O. D. Lopez, S. F. Martin. General Entries to C-aryl Glycosides. Formal Synthesis of Galtamycinone [J]. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44: 1075-1077.
- [44] D. E. Kaelin, Jr., O. D. Lopez, S. F. Martin. General Strategies for the Synthesis of the Major Classes of C-Aryl Glycosides [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123(28): 6937-6938.
- [45] A. Ben, T. Yamauchi, T. Matsumoto, K. Suzuki. Sc(OTf)₃ as Efficient Catalyst for Aryl C-Glycoside Synthesis [J]. *Synlett*. **2004**, 225-230
- [46] N. Girard, C. Rousseau, O. R. Martin. Intramolecular C-glycosylation of 2-O-benzylated

- Pentenyl Mannopyranosides: Remarkable 1,2-trans Stereoselectivity [J]. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*: 8971-8974.
- [47] 王乃兴. 有机反应中的极性转化方法[J]. *有机化学*, **2004**, *24*(3): 350-354.
- [48] S. Vijayasradhi, I. S. Aidhen. Umpolung Strategy for the Synthesis of 2-Deoxy-C-aryl Glycosides: A Serendipitous, Efficient Route for C-Furanoside Analogues [J]. *Org. Lett.*, **2002**, *4*(10): 1739-1742.
- [49] a). K. Krohn, J. Rohr. Angucyclines: Total Synthesis, New Structures and Biosynthetic Studies of an Emerging New Class of Antibiotics [J]. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *188*: 127-195. b). H. Nadig, U. Sèquin. Isolation and Structure Elucidation of Some Components of the Antitumor Antibiotic Mixture Rubiflavin [J]. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*: 1217-1228. c). K. Takahashi, M. Yoshida, F. Tomita, K. Shirahata. Gilvocarcins, New Antitumor Antibiotics. 2. Structural Elucidation. *J. Antibiot.* **1981**, *34*: 271-275. d). N. Imamura, K. Kakinuma, N. Ikekawa, H. Tanaka, S. Omura. The Structure of Vineomycin B2 [J]. *J. Antibiot.*, **1981**, *34*: 1517-1518
- [50] 陈家伟. 2 型糖尿病的诊治现状[J]. *中国医师进修杂志*, **2007**, *30*(4A): 4-6.
- [51] 许樟荣. 来自 IDF 的报道: 糖尿病蔓延如离弦之箭[J]. *糖尿病之友*, **2007**, *3*: 29.
- [52] 该数据来自网络。
- [53] 阮国虎, 菅凌燕, 李玉灵, 孟繁浩. 糖尿病治疗药物的研究进展[J]. *实用药物与临床*, **2007**, *10* (1): 56-57.
- [54] L. Bialy, H. Waldmann. Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases: Next- Generation Drugs? [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*: 3814-3839.
- [55] 丁玉静, 刘德敏. 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 及其抑制剂与 2 型糖尿病[J]. *国际内分泌代谢杂志*, **2006**, *26*: 6-8.
- [56] 张薇, 李静雅, 李佳. 糖尿病和肥胖症治疗新靶点 PTP1B 抑制剂的研究进展[J]. **2006**, *18* (5): 462-466.
- [57] A. Cheng, N. Dubé , F. Gu, M. L. Tremblay. Coordinated Action of Protein Tyrosine Phosphatases in Insulin Signal Transduction [J]. *Eur. J. Biochem.*, **2002**, *269*: 1050-1059.
- [58] F. Liang, S. Kumar, Z.-Y. Zhang. Proteomic Approaches to Studying Protein Tyrosine Phosphatases [J]. *Mol. BioSyst.*, **2007**, *3*: 308-316.
- [59] X.-Y. Zhang, An. C. Bishop. Site-Specific Incorporation of Allosteric-Inhibition Sites in Protein Tyrosine Phosphatase [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*: 3812-3813.
- [60] Y. A. Puius, Y. Zhao, M. Sullivan, D. S. Lawrence, S. C. Almo, Z.-Y. Zhang. Identification of a second aryl phosphate-binding site in protein-tyrosine phosphatase 1B: A paradigm for inhibitor design. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1997**, *94*, 13420-13425
- [61] J.-P. Sun, A. A. Fedorov, S.-Y. Lee, X.-L. Guo, K. Shen., D. S. Lawrence, S. C. Almo, Z.-Y. Zhang. Crystal Structure of PTP1B Complexed with a Potent and Selective

- Bidentate Inhibitor [J]. *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278 (14): 12406-12414.
- [62] F. Liang, S.-Y. Lee, J. Liang, D. S. Lawrence, Z.-Y. Zhang. The Role of Protein-tyrosine Phosphatase 1B in Integrin Signaling. *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280 (26): 24857-24863.
- [63] a). V. S. Murthy, V. M. Kulkarni. Molecular Modeling of Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP 1B) Inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10: 897-906. b). Z. Xin, T. K. Oost, C. A.-Zapatero, P. J. Hajduk, Z. Pei, B. G. Szczepankiewicz, C. W. Hutchins, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, T. Lubben, J. M. Travillyan, M. R. Jirousek, G. Liu. Potent, Selective Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13: 1887-1890. c). T. R. Burke Jr., B. Ye, X. Yan, S. Wang, Z. Jia, L. Chen, Zh.-Y. Zhang, D. Barford. Small Molecule Interactions with Protein-Tyrosine Phosphatase PTP1B and Their Use in Inhibitor Design [J]. *Biochemistry*. **1996**, 35: 15989-15996. d). Z.-J. Yao, B. Ye, X.-W. Wu, S. Wang, L. Wu, Z.-Y. Zhang, T. R. Burke Jr. Structure-based Design and Synthesis of Small Molecule Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6: 1799-1810. e). S. W. Ham, J. Park, S.-J. Lee, J. S. Yoo. Selective Inactivation of Protein Tyrosine Phosphatase PTP1B by Sulfone Analogue of Naphthoquinone [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9: 185-186. f). M. R. Groves, Z.-J. Yao, P. P. Roller, T. R. Burke Jr., D. Barford. Structural Basis for Inhibition of the Protein Tyrosine Phosphatase 1B by Phosphotyrosine Peptide Mimetics [J]. *Biochemistry*, **1998**, 37: 17773-17783. g). M. Sarmiento, Y. A. Puius, S. W. Vetter, Y.-F. Keng, L. Wu, Y. Zhao, D. S. Lawrence, S. C. Almo, Z.-Y. Zhang. Structural Basis of Plasticity in Protein Tyrosine Phosphatase 1B Substrate Recognition [J]. *Biochemistry*. **2000**, 39: 8171-8179.
- [64] K. Czifrák, Z. Hadady, T. Docsa, P. Gergely, J. Schmidt, L. Wessjohann, L. Somsák. Synthesis of *N*-(β -D-Glucopyranosyl) Monoamides of Dicarboxylic Acids as Potential Inhibitors of Glycogen Phosphorylase [J]. *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341: 947-956.
- [65] L. He, Y. Z. Zhang, M. Tanoh, G.-R. Chen, J.-P. Praly, E. D. Chrysina, C. Tiraidis, M. Kosmopoulou, D. D. Leonidas, N. G. Oikonomakos. In the Search of Glycogen Phosphorylase Inhibitors: Synthesis of C-D-Glycopyranosylbenzo(hydro)quinones Inhibition of and Binding to Glycogen Phosphorylase in the Crystal [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 596-606.
- [66] T. Kuribayashi, N. Ohkawa, S. Satoh. AgOTf/SnCl₄: A Powerful New Promoter Combination in the Aryl C-Glycosidation of a Diverse Range of Sugar Acetates and Aromatic Substrates [J]. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39: 4537-4540.
- [67] J.-P. Praly, L. He, B. B. Qin, M. Tanoh, G.-R. Chen. C-Glycopyranosyl-1,4-benzoquinones and -hydroquinones opening access to C-glycosylated analogs of vitamin E [J]. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46: 7081-7085.
- [68] a). R. Sandler, W. Karo. *Organic Functional Group Preparations*, Chapter 13, 2nd edn,

- Academic Press, New York, **1983**. b). A. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Vol.2*, Pergamon Press, Oxford, **1995**, 297.
- [69] T. Kan, T. Fukuyama. New Strategies: a Highly Versatile Synthetic Method for Amines [J]. *Chem. Commun.*, **2004**, 353-359.
- [70] O. Mitsunobu. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. [J]. *Synthesis*, **1981**, 1-28.
- [71] 仇文卫, 李静雅, 李佳, 南发俊. “Click”化学在药物发现中的应用[J]. *生命科学*, **2006**, 18 (3): 295-302
- [72] E. Saxon, C. R. Bertozzi. Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction [J]. *Science*, **2000**, 287(5460): 2007-2010.
- [73] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40: 2004-2021.
- [74] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides [J]. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67: 3057-3064.
- [75] K. Naemura, S. Takeuchi, M. Asada, K. Ueno, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata. Synthesis of Azophenolic Crown Ethers of C_s Symmetry Incorporating *cis*-1-phenylcyclohexane-1,2-diol Residues as a Steric Barrier and Diastereotopic Face Selectivity in Complexation of Amines by Their Diastereotopic Faces [J]. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1995**, 1429-1435.
- [76] J.-k. Kim, S. Song, J. Kim, T. H. Kim, H. Kim, H. Suh, Synthesis of Chiral Azophenolic Pyridino-18-Crown-6 Ether and Its Enantiomeric Recognition toward Chiral Primary Amines [J]. *Bull Korean Chem.Soc.*, **2006**, 27 (10): 1577-1580.
- [77] T. Kuribayashi, Y. Mizuno, S. Gohya, S. Satoh. C-Glycosylated Aryl Tins: Versatile Building Blocks for Aryl C-Glycoside Glycomimetics [J]. *J. Carbohydr. Chem.*, **1999**, 18: 371-382.
- [78] M. Baudry, V. Barberousse, G. Descotes, J. Pires, J.-P. Praly. Synthetic studies in the 5-thio-D-xylopyranose series part 2: Coupling of 5-thio-D-xylopyranosyl donors with electron-rich aryl moieties: Access to C-aryl 5-thio-D-xylopyranosides [J]. *Tetrahedron*, **1998**, 54: 7447-7456.
- [79] M. Baudry, V. Barberousse, Y. Collette, G. Descotes, J. Pires, J.-P. Praly, S. Samreth. Synthetic studies in the 5-thio-d-xylopyranose seriespart 3: Preparations of O-phenyl and C-(4-hydroxyphenyl) 5-thio-d-xylopyranosides [J]. *Tetrahedron*, **1998**, 54: 13783-13792.
- [80] A. M. Gómez, C. Uriel, S. Jarosz, S. Valverde, J. C. López. Stereoselective Synthesis of C- and N-Ketosides by Lewis Acid-Catalyzed C- and N-Glycosidation of Alkynyl,

- Phenyl, and Methyl Ketoses [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4830-4837.
- [81] P. Jacob, III P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, Jr. A Convenient Synthesis of Quinones from Hydroquinone Dimethyl Ethers. Oxidative Demethylation with Ceric Ammonium Nitrate [J]. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41 (22): 3627-3629.
- [82] L. Kalvoda. Acid-Catalysed C-Ribofuranosylation of Benzene Derivations; Some Novel Conversions of C-Ribofuranosyl [J]. *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **1973**, 38: 1679-1692.
- [83] M. Schnabelrauch, A. Vasella, S.-G. Withers. Synthesis and Evaluation as Irreversible Glycosidase Inhibitors of Mono- and Oligo- (glycosylthio) benzoquinones [J]. *Helvetica Chimica Acta*, **1994**, 77: 778-799.
- [84] L. F. Fieser. The Tautomerism of Hydroxy Quinones [J]. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50: 439-465.
- [85] M. M. Midland, J. J. Beck, J. L. Peters, R. A. Rennels, G. Asirwatham. Synthesis and Conformational Analysis of 1,2:3,4-Di-O-isopropylidene- α -D-galactopyranose [J]. *J. Chem. Edu.*, **1994**, 71 (10): 897-899.
- [86] Aditi Agarwal, Yashwant D. Vankar. Selective Deprotection of Terminal Isopropylidene Acetals and Trityl Ethers Using HClO₄ Supported on Silica Gel [J]. *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340: 1661-1667.
- [87] S. Majumdar, A. Bhattacharjya. Thiourea: A Novel Cleaving Agent for 1,3-Dioxolanes [J]. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64: 5682-5685.
- [88] Y.-P. Cheng, H.-T. Chen, C.-C. Lin. A Convenient and Highly Stereoselective Approach for α -Galactosylation Performed by Galactopyranosyl Dibenzyl Phosphite with Remote Participating Groups [J]. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43: 7721-7723,
- [89] H. S. Khadem. *Synthetic methods for Carbohydrates* [M]. American: American Chemical Society, **1976**, 215-220.
- [90] K. Suzuki, T. Matsumoto. *Recent progress in the chemical synthesis of antibiotics and related microbial products* [M]. Springer, New York, **1993**
- [91] M. H. D. Postema, D. Calimente. in *Glycochemistry* [M]. Ed. P. G. Wang and C. R. Bertozzi. Marcel Dekker, Inc., New York, **2001**, 123-127.
- [92] W. R. Kobertz, C. R. Bertozzi, M. D. Bednarski. C-Glycosyl Aldehydes: Synthons for C-Linked Disaccharides [J]. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61: 1894-1897.
- [93] G. Yang, X. Ding, F. Kong. Selective 6-O-Debenzylation of Mono- and Disaccharide Derivatives Using ZnCl₂-Ac₂O-HOAc [J]. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (38): 6725-6728.
- [94] 何立, 徐信, 任志华, 朱晨江, 唐燕辉, 陈国荣. Lewis 酸催化下 2-(2,3,5-三-O-苯甲酰基-D-呋喃核糖)-1,4-氢醌的合成 [J]. *有机化学*, **2006**, 26 (9): 1243-1247.
- [95] D. Prospero, S. Ronchi, L. Lay, A. Rencurosi, G. Russo. Efficient Synthesis of

- Unsymmetrical Ureido-Linked Disaccharides [J]. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 395-405
- [96] a). T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung. 2- and 4-Nitrobenzenesulfonamides: Exceptionally Versatile Means for Preparation of Secondary Amines and Protection of Amines [J]. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36 (36): 6373-6374. b). T. Fukuyama, M. Cheung, Ch.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan. 2,4-Dinitrobenzenesulfonamides: A Simple and Practical Method for the Preparation of a Variety of Secondary Amines and Diamines [J]. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38 (33): 5831-5834. c). P. G. M. Wuts, J. M. Northuis. A Cautionary Note on the Use of *p*-Nitrobenzenesulfonamides as Protecting Groups [J]. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39 (23): 3889-3890.
- [97] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung. 2- and 4- Nitrobenzenesulfonamides: Exceptionally Versatile Means for Preparation of Secondary Amines and Protection of Amines [J]. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36 (36): 6373-6374.
- [98] T. Fukuyama, M. Cheung, Ch.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan. 2,4-Dinitrobenzenesulfonamides: A Simple and Practical Method for the Preparation of a Variety of Secondary Amines and Diamines [J]. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (33): 5831-5834.
- [99] T. Hoffmann, P. Gmeiner. Short and Efficient Synthesis of *Homo-Freidinger* Lactams: An Olefin Metathesis Approach towards Conformationally Restricted β -Amino Acid Analogues [J]. *SynLett.* **2002**, 6: 1014-1016.
- [100] J. F. Reichwein, R. M. J. Liskamp. Site-Specific *N*-Alkylation of Peptides on the Solid Phase [J]. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39: 1243-1246.
- [101] C. Huo, C. Wang, M. Zhao, S. Peng. Stereoselective Synthesis of Natural *N*-(1-Deoxy-D- β -fructos-1-yl)-L-amino Acids and Their Effect on Lead Decorporation [J]. *Chem. Rev. Toxicol.* **2004**, 17: 1112-1120.
- [102] R. J. Cherney, J. J.-W. Duan, M. E. Voss, L. Chen, L. Wang, D. T. Meyer, Z. R. Wasserman, K. D. Hardman, R.-Q. Liu, M. B. Covington, M. Qian, S. Mandlekar, D. D. Christ, J. M. Trzaskos, R. C. Newton, R. L. Magolda, R. R. Wexler, C. P. Decicco. Design, Synthesis, and Evaluation of Benzothiadiazepine Hydroxamates as Selective Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme Inhibitors [J]. *J. Med. Chem.*, **2003**, 46: 1811-1823.
- [103] Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama. Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b Utilizing the 2-Nitrobenzenesulfonamide Protecting Group [J]. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40: 4711-4714.
- [104] J.-M. Siaugue, F. S.-Dioury, I. Sylvestre, A. F.-Réguillon, J. Foos, C. Madic, A. Guy. Regioselective Synthesis of *N*-functionalized 12-membered Azapyridinomacrocycles Bearing Trialkylcarboxylic Acid Side Chains [J]. *Tetrahedron*, **2001**, 57: 4713-4718.
- [105] T. Wang, H. An, T. A. Vickers, R. Bharadwaj, P. D. Cook. Synthesis of Novel

- Polyazadipyridinocyclophane Scaffolds and Their Application for the Generation of Libraries [J]. *Tetrahedron*, **1998**, 54 (28): 7955-7976.
- [106] M. I. Burguete, B. Escuder, E. G.-España, S. V. Luis, J. F. Miravet. Polyaza[n](1,4)naphthalenophanes and Polyaza[n](9,10)anthracenophanes [J]. *Tetrahedron*, **2002**, 58: 2839-2846.
- [107] J.-M. Siaugue, F. S.-Dioury, A. F.-Réguillon, C. Madic, J. Foos, A. Guy. An Efficient Synthesis of Pyridine Containing Triaza-macrocyclic Triacetate Ligand and Luminescence Properties of Its Europium (III) Complex [J]. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41: 7443-7446.
- [108] R. V. Fishleigh, K. R. Fox, A. I. Khalaf, A. R. Pitt, M. Scobie, C. J. Suckling, J. Urwin, R. D. Waigh, S. C. Young. DNA Binding, Solubility, and Partitioning Characteristics of Extended Lexitropsins [J]. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43: 3257-3266.
- [109] C. S. Aricó, L. R. Cox. Regio- and Stereoselective Hydrosilylation of Terminal Alkynes Using Grubbs' First-Generation Olefin-Metathesis Catalyst [J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 18: 2558-2562.
- [110] J. D. Moore, R. J. Byrne, P. Vedantham, D. L. Flynn, P. R. Hanson. High-Load, ROMP-Generated Oligomeric Bis-acid Chlorides: Design of Soluble and Insoluble Nucleophile Scavengers [J]. *Org. Lett.* **2003**, 5 (23): 4241-4244.
- [111] D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks. An Approach to the Synthesis of α -(1-6)-C-Disaccharides by Tandem Tebbe Methylenation and Claisen Rearrangement [J]. *Tetrahedron*, **2005**, 61 (20): 7184-7192.
- [112] M.-K. Chung, G. Orlova, J. D. Goddard, M. Schlaf, R. Harrism, T. J. Beveridge, G. White, F. R. Hallett. Regioselective Silylation of Sugars through Palladium Nanoparticle-Catalyzed Silane Alcoholysis [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124: 10508-10518.
- [113] J. Wu, Zhongwu Guo. Cap and Capture-Release Techniques Applied to Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides [J]. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71 (18): 7067-7070.
- [114] A. T. Khan, E. Mondal. A Highly Efficient and Useful Synthetic Protocol for the Cleavage of *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS) Ethers Using a Catalytic Amount of Acetyl Chloride in Dry Methanol [J]. *Synlett.*, **2003**, 5: 694-697.
- [115] M. M. Coss, D. J. Cameron. Facile Detritylation of Nucleoside Derivatives by Using Trifluoroacetic Acid [J]. *Carbohydr. Res.*, **1978**, 60: 206-209.
- [116] P. Pornsuriyasak, A. V. Demchenko. *S*-Thiazolinyll (STaz) Glycosides as Versatile Building Blocks for Convergent Selective, Chemoselective, and Orthogonal Oligosaccharide Synthesis [J]. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12: 6630-6646.
- [117] J. L. Wahlstorm, R. C. Ronald. Detritylation of Ethers Using Iodine-Alcohol Reagents: An Acid-Catalyzed Reaction [J]. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63: 6021-6022.

- [118] J. Xie. Synthesis of Sugar Azido or Amino Esters and Their Use as Building Blocks for the Preparation of Saccharide Nucleosides [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3411-3418.
- [119] O. H. Vandana, J. U. Baenziger. Synthesis of Oligosaccharides Unique to Pituitary Glycoprotein Hormones [J]. *Can. J. Chem.*, **1987**, 65: 1645-1652.
- [120] E. Arslantas, P. M. Smith-Jones, G. Ritter, R. R. Schmidt. TAME-Hex A-A Novel Bifunctional Chelating Agent for Radioimmunoimaging [J]. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 19: 3979-3984.
- [121] W. Hayes, H. M. I. Osborn, S. D. Osborne, R. A. Rastall, B. Romagnoli. One-pot Synthesis of Multivalent Arrays of Mannose Mono- and Disaccharides [J]. *Tetrahedron*, **2003**, 59 (4): 7983-7996.
- [122] O. Mitsunobu. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products [J]. *Synthesis*, **1981**, 1-28.
- [123] J. Xie, C. T. Seto. A Two Stage Click-based Library of Protein Tyrosine Phosphatase Inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15: 458-473.
- [124] M. Touaibia, T. C. Shiao, A. Papadopoulos, J. Vaucher, Q. Wang, K. Benhamioud, R. Roy. Tri- and Hexavalent Mannoside Clusters as Potential Inhibitors of Type 1 Fimbriated Bacteria Using Pentaerythritol and Triazole Linkages [J]. *Chem. Commun.*, **2007**, 380-382.
- [125] Y. Xia, W. Li, F. Qu, Z. Gan, X. Liu, C. Berro, E. Rauzy, L. Peng. Synthesis of Bitriazolyl Nucleosides and Unexpectedly Different Reactivity of Azidotriazole Nucleoside Isomers in the Huisgen Reaction [J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5: 1695-1701.
- [126] A. Bastero, D. Font, M. A. Pericàs. Assessing the Suitability of 1,2,3-Triazole Linkers for Covalent Immobilization of Chiral Ligands: Application to Enantioselective Phenylation of Aldehydes [J]. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72: 2460-2468.
- [127] S. Hotha, S. Kashyap. "Click Chemistry" Inspired Synthesis of *pseudo*- Oligosaccharides and Amino Acid Glycoconjugates [J]. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71: 364-367.
- [128] J.-C. Meng, V. V. Fokin, M.G. Finn. Kinetic Resolution by Copper-catalyzed Azide-Alkyne cycloaddition [J]. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46: 4543-4546.
- [129] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin. Polytriazoles as Copper (I)-Stabilizing Ligands in Catalysis [J]. *Org. Lett.*, **2004**, 6 (17): 2853-2855.
- [130] B.-y. Lee, S. R. Park, H. B. Jeon, K. S. Kim. A New Solvent System for efficient synthesis of 1,2,3-triazoles [J]. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47: 5105-5109.
- [131] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper (I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41: 2596-2599.

- [132] S. G. Gouin, L. Bultel, C. Falentin, J. Kovensky. A Simple Procedure for Connecting Two Carbohydrate Moieties by Click Chemistry Techniques [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1160-1167.
- [133] L. Kovács, E. Ösz, V. Domokos, W. Holzer, Z. Györgydeák. An Easy Access to Anomeric Glycosyl Amides and Imines (Schiff Bases) via Transformation of Glycopyranosyl Trimethylphosphinimides [J]. *Tetrahedron*, **2001**, 57: 4609-4621.
- [134] P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong. The Chemistry of Amine-Azide Interconversion: Catalytic Diazotransfer and Regioselective Azide Reduction [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124: 10773-10778.
- [135] L. Ying, J. Gervay-Hague. Synthesis of N-(fluoren-9-ylmethoxycarbonyl) glycopyranosylamine uronic acids [J]. *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339: 367-375.
- [136] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici. Fast and Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes or to Carboxylic Acids and of Secondary Alcohols to Ketones Mediated by Oxoammonium Salts under Two-Phase Conditions [J]. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52 (12): 2559-2562.
- [137] A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum. Selective Oxidation of Primary Alcohols Mediated by Nitroxyl Radical in Aqueous Solution. Kinetics and Mechanism [J]. *Tetrahedron*, **1995**, 51: 8023-8032.
- [138] R. Chevalier, B. Colsch, C. Afonso, N. Baumann, J.-C. Tabet, J.-M. Mallet. Synthetic Sulfated Glucuronosyl Paragloboside (SGPG) and Its Use for the Detection of Autoimmune Peripheral Neuropathies [J]. *Tetrahedron*, **2006**, 62: 563-577.
- [139] Z. Csürös, G. Deák, L. Fenichel, P. Bakó, S. Holly, I. Gyurkovics. Reaction of Penta-*O*-benzoyl- β -D-Glucopyranose with Titanium Tetrachloride and Preparation of Complexes of Peracylated, Mixed Esters of Glucose [J]. *Carbohydr. Res.* **1980**, 82: 273-282.
- [140] A. Bourhim, S. Czernecki, P. Krausz. Selective Monoesterification of Unprotected Mono and Disaccharides [J]. *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, 12: 853-863.
- [141] M. M. de Oliveira, M. C. F. Linardi, M. R. P. Sampaio. Effects of Quinone Derivatives on an Experimental Tumor [J]. *J. Pharm.Sci.*, **1978**, 67 (4): 562-563.

致谢

本课题得到了中国国家自然科学基金（项目编号 20576034）、上海市科学技术委员会（项目编号 05SR07102）以及法国 Cachan 高等师范学校（Ecole Normale Supérieure de Cachan, France）PPSM（Laboratoire de Photophysique et Photochimie Macromoléculaires et Supramoléculaires）实验室的资助，在此表示感谢！

值此论文完成之际，首先中方导师陈国荣教授和法方导师谢涓教授（法籍）致以我最诚挚的敬意和最衷心的感谢！感谢陈老师多年来给予我无私和全面的培养、帮助、关心、理解和支持，使我始终在严谨和充满学术氛围的环境中顺利完成学位论文；陈老师开阔的胸襟、严谨的治学态度和对科学的执著追求深深影响着我！衷心的感谢陈老师和谢老师为我提供的这一难得的中法联合培养的机会，使我得以在法国著名高等学府继续博士学位课题的研究，有机会接触和学习先进的科学理念，开拓眼界和学术思路；为我留下了终生受益的经历和永远难忘的美好回忆。感谢谢老师在赴法学习期间对我各方面的热情帮助和耐心指导。在 Cachan 学习和工作的 10 个月，谢老师在生活和工作上都给了我极大的帮助，使我得以尽快地适应陌生环境并迅速开展课题研究工作；谢老师严谨认真的学术态度、一丝不苟的敬业精神、活跃的学术思路和渊博的学识始终是我学习的榜样。

同时非常感谢化学与分子工程学院院长田禾教授的大力帮助和推荐，使我得以顺利获得奖学金。

感谢法国 Cachan 高师提供的奖学金资助，感谢 Cachan 高师国际合作与交流处的帮助和支持；感谢 PPSM 实验室 Stephane, Arnaud, Suzy, Roman 等同事对我实验工作、生活、语言等方面的热心帮助。

论文工作过程中得到了法国 Cachan 高师 PPSM 实验室主任 Jacques Delaire 教授和华东理工大学药学院施小新教授、华东理工大学化学与分子工程学院陶晓春教授的帮助和指导，在此深表谢意。感谢一起学习和工作的朱晨江、程克光、薛佳陆、徐庆、贺晓鹏、沈翼堃、吕遐、何立博士、张云志博士、王朝霞博士、徐信、石焱、宋绍兴等的关心和帮助！

华东理工大学分析测试中心、药学院刘建文教授药理活性研究组、中国国家新药筛选中心和中国药科大学孙宏斌教授研究组为化合物结构分析、测试和不同模型的生物活性筛选提供了大力支持和帮助，在此一并表示感谢！

感谢华东理工大学研究生院、国际合作与交流处、化学与分子工程学院、药学院学生工作部的各位领导和老师。最后对所有关心、支持和帮助过我的老师、同学和朋友们致以深深的感谢！

附录 1

化合物结构一览表

编号	结构	编号	结构
1 [†]		2	
3		4	
5*		6*	
7*		8*	
9*		10*	
11		12*	
13*		14*	
15*		16*	
17*		18 [‡]	

[†] 表示市售化合物

* 表示新化合物

[‡] 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
19		20	
21*		22*	
23*		24†	
25		26	
27		28a	
28b		29	
30		31	
32†		33a*	
33b*		34*	
35*		36*	

† 表示市售化合物

* 表示新化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46*	
47*		48*	
49*		50†	
51		52	
53a		53b	
54a		54b	

† 表示市售化合物

* 表示新化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
55a		55b	
56		57 [‡]	
58		59 [†]	
60*		61*	
62 [‡]		63 [‡]	
64*		65*	
66*		67*	
68*		69*	
70 [†]		71	
72		73 [†]	

[†] 表示市售化合物

* 表示新化合物

[‡] 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
74		75	
76 [†]		77	
78		79	
80 [†]		81*	
82 [†]		83*	
84*		85*	
86 [†]		87*	
88		89	
90		91	
92		93 [†]	
94 [‡]		95 [‡]	
96		97 [‡]	

[†] 表示市售化合物

* 表示新化合物

[‡] 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
98		99*	
100*		101*	
102*		103†	
104		105	
106		107†	
108†		109*	
110*		111*	
112*		113*	
114*			

† 表示市售化合物

* 表示新化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
115*		116*	
116A*		117*	
118†			
119*		120*	
121*		122*	
123*			
124*			

† 表示市售化合物

* 表示新化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
125*			
126*		127*	
128*		129 [‡]	
130*		131 [‡]	
132*			
133*			
134 [‡]			
135		136	
137*		138*	

[†] 表示市售化合物

* 表示新化合物

[‡] 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
139*		140*	
141*			
142*			
143‡			
144*		145‡	
146*		147*	
148*		149*	
150‡			
151*			

† 表示市售化合物

* 表示未见文献报道的化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
152*			
153*			
154*			
155†			
156*		157*	
158*		159*	
160*			
161†			
162*		163*	

† 表示市售化合物

* 表示新化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
164*			
165*			
166*			
167*			
168*		169*	
170*		171*	
172*		173*	
174*		175*	
176*		177*	

† 表示市售化合物

* 表示新化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
178*		179*	
180*		181*	
182*			
183*			
184 [‡]		185*	
186*		187*	
188*		189*	
190 [†]		191*	
192*		193*	

[†] 表示市售化合物

* 表示新化合物

[‡] 表示未合成得到的设计目标化合物

编号	结构	编号	结构
194*		195*	
196*		197*	
198		199†	
200‡		201*	
202*		203*	
204*		205*	

† 表示市售化合物

* 表示新化合物

‡ 表示未合成得到的设计目标化合物

共计合成 178 个化合物，其中 117 个化合物未见文献报道。

附录 2

专利和已发表、待发表的论文及会议论文

- 专利：陈国荣，林丽，唐燕辉，薛佳（马壺），贺晓鹏. 烷氧基萘和萘醌类吡喃碳糖苷化合物及其制备方法，申请号：200610027391，申请日期：20060608；公开号：1861589，公开日期：20061115。
- 论文：1). 林丽，陈国荣，薛佳马壺，唐燕辉等，潜在具抗 II 型糖尿病作用的新型醌基单糖小分子 PTP1B 抑制剂，**2005** 年上海市药学会青年论文报告会会议报告论文，获优秀论文奖；
- 2). 林丽，徐庆，唐燕辉，陈国荣. 6-O-苯甲酰基苯醌碳糖苷的合成及抗肿瘤活性. *应用化学*, **2007**, in press;
- 3). Li Lin, Xiao-Peng He, Qing Xu, Guo-Rong Chen, Juan Xie. Synthesis of C-Glycopyranosyl-1,4-Naphthoquinone Derivatives and Their Cytotoxic Activities, *Carbohydr. Res.*, **2007**, submitted.
- 成果：1). 上海市科委国际合作项目（05SR07102）：生物活性新颖碳苷型糖脂的研究，2007 年 9 月通过验收，第六成果完成人；
- 2). 上海市科委重点国际合作项目（044307011）：具药效团的天然产物糖类似物的研制及其抗肿瘤、抗糖尿病等生物活性研究，2006 年 8 月通过验收，第 6 成果完成人。
- 备注：论文工作中涉及的其他中法双方合作研究内容和研究成果正在进一步整理（论文第四章第 6 节以后的部分），汇总生物活性数据，论文撰写正在准备中。