

6-脱氧-D-古洛七碳糖氟苷的合成*

李甜甜, 孙少姿, 王 鹏**, 李 明**

(中国海洋大学海洋药物教育部重点实验室, 医药学院, 山东 青岛 266003)

摘 要: 本文发展了一种制备稀有 6-脱氧-D-古洛七碳糖的新方法。以 4,6-O-苄基-1-脱氧-1-C-烯丙基-(D-半乳糖苷为原料,经糖醛酸脱羧氟代等关键步骤,以 13 步 30% 的总收率合成了正交保护的 6-脱氧-D-古洛七碳糖氟苷,为稀有高碳糖的合成提供了新的思路。

关键词: 6-脱氧-D-古洛七碳糖;脱羧氟代;高碳糖;氟苷

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-5174(2020)04-070-06

DOI: 10.16441/j.cnki.hdxbs.20190107

引用格式: 李甜甜, 孙少姿, 王鹏, 等. 6-脱氧-D-古洛七碳糖氟苷的合成[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2020, 50(4): 70-75.

LI Tian-Tian, SUN Shao-Zi, WANG Peng, et al. Synthesis of 6-deoxy-D-guloheptopyranosyl fluoride[J]. Periodical of Ocean University of China, 2020, 50(4): 70-75.

细菌细胞膜表面含有大量的寡糖链,这些寡糖链在细菌与宿主细胞之间的识别中发挥了关键的作用。6-脱氧七碳糖作为革兰氏阴性菌表面糖链的重要组成部分,在免疫识别方面发挥重要的作用^[1-2]。目前为止,已从自然界中发现了六种 6-脱氧七碳糖的存在,分别是:6-脱氧-D-甘露七碳糖,6-脱氧-D-艾杜七碳糖,6-脱氧-D-塔洛七碳糖,6-脱氧-L-半乳七碳糖,6-脱氧-D-阿卓七碳糖和 6-脱氧-L-古洛七碳糖^[2]。研究表明,该类化合物在自然界存在稀少,无法通过分离提取获得足够量以用于实验研究,因此发展一种简洁高效的方法对其进行制备具有重要的意义。

目前,七碳糖的合成方法主要有:以六碳糖为原料,通过亲核取代反应^[3],Wittig 反应^[4]实现碳链的增长;以五碳糖为原料,通过亲核加成反应实现碳链的延伸^[5]。本文旨在发展一种采用“首尾翻转”策略,通过脱羧氟代反应合成正交保护的 6-脱氧古洛七碳糖氟苷的方法,为制备 6-脱氧七碳糖提供了新思路。

1 实验部分

1.1 主要实验仪器及试剂

Agilent DD2 (500 MHz)核磁共振波谱仪;质谱仪(Q-ToF Global);旋转蒸发仪(BUCHI, DTC-21, R-114;EYELA);Selectfluor®为安耐吉分析纯试剂,碳酸

银(Ag_2CO_3)为阿拉丁分析纯试剂,N,N-二甲基甲酰胺(DMF),4-N,N-二甲基吡啶(DMAP),对溴苄溴(PBBBr),溴化苄(BnBr),叔丁基二苯基氯硅烷(TB-DPSCI),苯甲酰氯(BzCl),四丁基氟化铵(TBAF),二醋酸碘苯(BAIB),钨酸钾(K_2OsO_4),高碘酸钠(NaIO_4),硼氢化钠(NaBH_4),对甲苯磺酸(p -TsOH),2,2,6,6-四-甲基哌啶氮氧化物(TEMPO),二水合氟化钾($\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)均为国产分析纯试剂;吡啶用 4Å 分子筛干燥,丙酮用高锰酸钾蒸馏。

1.2 化合物的合成

1.2.1 化合物 2 4,6-O-苄基-1-脱氧-1-C-烯丙基-(D-半乳糖苷 1 (213 mg, 0.73 mmol, 1 equiv)溶于 DMF (4 mL)中,冰浴冷却下,加入 NaH (87 mg, 2.19 mmol, 3.0 equiv)和 PBBBr (460 mg, 1.83 mmol, 2.5 equiv)。将反应液温度逐渐升至室温并在此温度下搅拌 6 h。反应完全后,加入甲醇淬灭反应。减压除去 DMF 后,剩余残余物溶于二氯甲烷中,依次用水和饱和食盐水洗涤,合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩后,残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得白色固体化合物 2 (430 mg, 0.68 mmol, 94%)。 $[\alpha]_D^{27} = +83.58$ (c 0.80, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56—7.49 (m, 2H), 7.48—7.40 (m, 4H), 7.40—7.32

* 基金项目:国家自然科学基金项目(21672194);国家自然科学基金—山东省联合基金项目(U1606403)资助

Supported by the National Nature Science Foundation of China (21672194); the NSFC—Shandong Joint Fund (U1606403)

收稿日期:2019-03-21;修订日期:2019-05-29

作者简介:李甜甜(1993-),女,硕士生。E-mail:1252473455@qq.com

** 通讯作者:E-mail:lmsnouc@ouc.edu.cn; pengw@ouc.edu.cn

(m, 3H), 7.26—7.15 (m, 4H), 5.88—5.78 (m, 1H, H-9), 5.49 (s, 1H, H-7), 5.14—5.05 (m, 2H), 4.74—4.63 (m, 3H), 4.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.36—4.30 (m, 1H, H-1), 4.26—4.24 (m, 1H), 4.23—4.17 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 12.4$, 1.9 Hz, 1H, H-2), 3.73 (dd, $J = 9.9$, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4), 2.52—2.44 (m, 1H, H-1'), 2.42—2.34 (m, 1H, H-1'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 137.9, 137.8, 137.5, 135.0, 131.6, 129.3, 129.1, 128.3, 126.5, 121.2 (C-2'), 116.7 (C-3'), 101.3 (C-1), 77.2, 76.8, 75.8, 74.6, 72.9, 72.9, 70.8, 70.1, 29.6 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Br}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 629.053 3, found 629.052 5。

1.2.2 化合物 3 和 3' 化合物 2 (357 mg, 5.67 mmol, 1 equiv)溶于四氢呋喃(15 mL)中,加入活化的4Å分子筛(1.5 g),反应液在室温下搅拌 15 min。将反应液冷却至 0 °C,加入碘(290 mg, 11.34 mmol, 2 equiv)。搅拌 3 h后,将分子筛过滤,反应液用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭,二氯甲烷和水稀释,萃取,合并收集有机相。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩后,残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=8:1)得淡黄色浆状化合物 3 和 3' (309 mg, 5.27 mmol, 3/3'=1:1.5, 93%)。化合物 3: $[\alpha]_D^{25} = +5.31$ (c 1.86, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52—7.41 (m, 4H), 7.40—7.31 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 5.16—5.06 (m, 1H, H-1), 4.80 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.41—4.37 (m, 1H), 4.34 (dd, $J = 12.7$, 1.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 5.4$, 4.4 Hz, 1H), 4.17—4.10 (m, 1H, H-2'), 3.63 (dd, $J = 5.4$, 2.0 Hz, 1H), 3.58—3.56 (m, 1H), 3.31—3.29 (m, 2H, H-3'), 2.40—2.34 (m, 1H, H-1'), 1.91—1.86 (m, 1H, H-1'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 137.1, 131.8, 130.1, 129.3, 128.4, 126.4, 121.8, 100.8 (C-1), 84.3, 80.0, 78.4, 77.8, 77.2, 73.6, 70.8, 67.6, 61.8, 38.6 (C-3'), 9.9 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{Br}[\text{M}+\text{H}]^+$ 586.9925, found 586.9917。化合物 3': $[\alpha]_D^{25} = -5.37$ (c 0.60, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47—7.43 (m, 4H), 7.41—7.29 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 5.21 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-1), 4.80 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-2), 4.45 (dd, $J = 5.3$, 3.9 Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.36—4.29 (m, 1H), 4.25—4.20 (m, 1H, H-2'), 4.06 (dd, $J =$

12.8, 2.2 Hz, 1H), 3.59—3.56 (m, 2H), 3.33—3.25 (m, 2H, H-3'), 2.24—2.20 (m, 1H, H-1'), 1.84—1.78 (m, 1H, H-1'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 137.3, 131.7, 129.9, 129.2, 128.4, 126.4, 121.7, 100.4 (C-1), 84.1, 79.6, 78.3, 78.0, 77.2, 73.7, 72.8, 70.2, 67.6, 40.0 (C-3'), 10.2 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{Br}[\text{M}+\text{H}]^+$ 586.992 5, found 586.991 4。

1.2.3 化合物 4 化合物 3 和 3' 的混合物 (720 mg, 1.22 mmol, 1 equiv)溶于四氢呋喃/水 ($v/v=2:1$, 15 mL),加入锌粉 (800 mg, 12.26 mmol, 10 equiv),混合物在 50 °C下反应过夜。将锌粉过滤,二氯甲烷和水稀释,分离和收集有机相。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩后,残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得白色固体化合物 4 (512 mg, 1.11 mmol, 91%)。 $[\alpha]_D^{25} = +106.75$ (c 0.60, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55—7.49 (m, 2H), 7.49—7.43 (m, 2H), 7.41—7.31 (m, 3H), 7.29—7.23 (m, 2H), 5.95—5.75 (m, 1H, H-2'), 5.46 (s, 1H), 5.17—5.05 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.37 (dddd, $J = 20.8$, 11.1, 6.0, 3.0 Hz, 2H), 4.28—4.18 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 12.4$, 1.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.6$, 3.5 Hz, 1H), 3.49 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.55—2.45 (m, 1H, H-3'), 2.41—2.28 (m, 1H, H-3'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.0, 131.7, 129.6, 129.1, 128.3, 126.4 (C-2'), 116.9 (C-3'), 101.1 (C-1), 77.1, 75.5, 73.1, 70.2, 70.1, 67.4, 63.2, 29.0 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Br}[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.095 8, found 461.095 5。

1.2.4 化合物 5 按照合成化合物 2 的操作步骤,化合物 4 (1.20 g, 2.65 mmol, 1 equiv)与 BnBr (0.47 mL, 3.98 mmol, 1.5 equiv)在 DMF (15 mL)中反应 1 h。后处理后所得残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=6:1)得白色固体化合物 5 (1.33 g, 2.41 mmol, 91%)。 $[\alpha]_D^{25} = +90.27$ (c 0.37, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54—7.52 (m, 2H), 7.45—7.42 (m, 2H), 7.39—7.33 (m, 7H), 7.31—7.25 (m, 3H), 5.87—5.79 (m, 1H, H-2'), 5.50 (s, 1H, H-7), 5.15—5.04 (m, 2H, H-3'), 4.78 (dd, $J = 11.5$, 1.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (dd, $J = 11.7$, 1.9 Hz, 1H), 4.37—4.30 (m, 1H, H-1), 4.26—4.18 (m, 3H), 4.01 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-6), 3.75—3.72 (m, 1H, H-3), 3.46 (s, 1H, H-4), 2.53—2.49 (m, 1H, H-1'), 2.41—

2.34 (m, 1H, H-1'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 137.9, 137.7, 135.1, 129.3, 129.0, 128.4, 128.2, 127.7, 127.7, 121.5 (C-2'), 116.7 (C-3'), 110.1, 101.3 (C-1), 76.7, 75.7, 74.6, 73.6, 70.9, 70.8, 70.0, 63.1, 29.5 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 551.142 8, found 551.142 5。

1.2.5 化合物 **6** 化合物 **5** (1.40 g, 2.54 mmol, 1 equiv)溶于四氢呋喃/水 (v/v=3:1, 15 mL)中,依次加入 K_2OsO_4 (187 mg, 0.51 mmol, 0.2 equiv)和 NaIO_4 (2.17 g, 10.16 mmol, 4 equiv),室温下反应过夜。反应液用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭,二氯甲烷和水稀释,分离和收集有机相。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩后,将所得粗产品溶于四氢呋喃 (14 mL)中,0 °C下加入 NaBH_4 (96 mg, 2.54 mmol, 1 equiv),1 h后结束。反应液用水淬灭。二氯甲烷和水稀释,分离和收集有机相。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩后,残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得白色固体化合物 **6** (1.07 g, 1.93 mmol, 两步76%)。 $[\alpha]_D^{25} = +58.07$ (c 0.57, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55–7.49 (m, 2H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.41–7.27 (m, 7H), 7.28–7.23 (m, 2H), 5.50 (s, 1H, H-7), 4.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.64 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.43–4.38 (m, 1H, H-1), 4.27–4.21 (m, 2H), 4.19 (dd, $J = 12.5, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 4.02 (dd, $J = 12.5, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-2'), 3.73 (dd, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 2.01–1.85 (m, 2H, H-1'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 138.4, 137.8, 137.7, 137.6, 137.6, 131.5, 129.3, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 126.4, 121.3, 101.3 (C-1), 76.8, 75.3, 74.7, 74.5, 73.9, 70.9, 70.0, 63.7, 61.4 (C-2'), 27.6 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.137 7, found 555.137 6。

1.2.6 化合物 **7** 按照合成化合物 **2** 的操作步骤,化合物 **6** (5.60 g, 10.11 mmol, 1 equiv)与 BnBr (1.80 mL, 15.17 mmol, 1.5 equiv)在 DMF (30 mL)中反应1 h。后处理后所得残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得白色固体化合物 **7** (5.86 g, 9.09 mmol, 90%)。 $[\alpha]_D^{18} = +53.09$ (c 1.37, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54–7.49 (m, 2H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.38–7.21 (m, 14H), 5.48 (s, 1H, H-7), 4.74 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H),

4.68 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44–4.38 (m, 1H, H-1), 4.24–4.18 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 12.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.58–3.52 (m, 2H, H-2'), 3.44 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 2.12–2.05 (m, 1H, H-1'), 1.89–1.82 (m, 1H, H-1'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 138.7, 138.6, 137.8, 137.7, 131.5, 129.4, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 126.5, 121.5, 101.3 (C-1), 76.7, 75.6, 74.7, 73.5, 73.3, 72.5, 70.9, 70.1, 67.5, 63.3 (C-2'), 25.2 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}^{81}\text{Br}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 664.209 1, found 664.209 6。

1.2.7 化合物 **8** 化合物 **7** (5.86 g, 9.09 mmol, 1 equiv)溶于二氯甲烷/甲醇 (v/v=1:1, 60 mL)中,加入 $p\text{-TsOH}$ (313 mg, 1.82 mmol, 2 equiv),反应于40 °C下过夜。反应液用三乙胺淬灭,减压除去溶剂后,剩余残余物溶于二氯甲烷中,依次用水和饱和食盐水洗涤,合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩后,残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得白色固体化合物 **8** (4.80 g, 8.64 mmol, 95%)。 $[\alpha]_D^{18} = +25.72$ (c 0.95, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37–7.27 (m, 9H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.68–4.60 (m, 4H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.35–4.30 (m, 1H, H-1), 4.06–4.04 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.58–3.52 (m, 2H), 2.57 (s, 1H, OH), 2.14–2.12 (s, 1H, OH), 2.03–1.96 (m, 1H, H-1'), 1.95–1.84 (m, 1H, H-1'); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 136.9, 131.7, 129.4, 128.5, 128.5, 127.9, 127.8, 127.8, 127.8, 75.6, 73.2, 73.1, 71.8, 70.9, 70.7, 68.4, 66.7, 62.7 (C-2'), 25.4 (C-1'); HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{NBr}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 574.179 9, found 574.179 7。

1.2.8 化合物 **9** 化合物 **8** (5.80 g, 10.37 mmol, 1 equiv)溶于 DMF (52 mL)中,依次加入 TBDPSCl (3.24 mL, 12.44 mmol, 1.2 equiv)和咪唑 (1.43 g, 20.74 mmol, 2 equiv),室温下过夜反应。将 DMF 除去,残余物溶于二氯甲烷中,依次用水和饱和食盐水洗涤,合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩后将所得残余物溶于吡啶 (52 mL)中,冰浴冷却下,向溶液中缓慢加入 BzCl (2.38 mL, 20.74

mmol, 2 equiv)和 DMAP (633 mg, 5.19 mmol, 0.5 equiv), 室温下反应 6 h。减压浓缩, 残余物用二氯甲烷溶解, 依次用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 合并并收集有机相。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 12 : 1)得粗产品。将粗产品溶于四氢呋喃(52 mL)中, 冰浴冷却下, 依次加入 AcOH (1.45 mL, 25.93 mmol, 2.5 equiv)和 TBAF (5.69 mL, 20.74 mmol, 2 equiv), 室温下搅拌过夜。反应液用二氯甲烷和水稀释, 分离, 收集有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩后残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1)得粗产品。称取上一步粗产品 (4.18 g, 6.33 mmol, 1 equiv)溶于二氯甲烷/水 ($v/v = 3 : 1$, 60 mL)中, 依次加入 BAIB (5.10 g, 15.84 mmol, 2.5 equiv)和 TEMPO (300 mg, 1.9 mmol, 0.3 equiv), 室温下反应过夜。反应液用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1)得白色固体化合物 **9** (3.58 g, 5.31 mmol, 四步 71%)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +50.02$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.35–7.27 (m, 7H), 7.26–7.22 (m, 2H), 7.16–7.11 (m, 2H), 6.01 (dd, $J = 4.0, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 4.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.56–4.46 (m, 5H), 3.90 (dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.70–3.58 (m, 2H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (COOH), 165.5 (COPh), 136.7, 133.4, 131.6, 129.9, 129.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.0, 128.0, 128.0, 127.9, 77.1, 76.1, 73.5, 73.3, 72.0, 71.6, 70.9, 68.3, 66.9, 27.4; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{Br}[\text{M}+\text{H}]^+$ 673.144 3。1.2.9 化合物 **10** 化合物 **9** (201 mg, 0.29 mmol, 1 equiv)溶于丙酮/水 ($v/v = 6 : 1$, 10.5 mL)中, 氩气保护下, 依次加入 Selectfluor® (528 mg, 1.49 mmol, 5.14 equiv), Ag_2CO_3 (41 mg, 0.15 mmol, 0.5 equiv)以及 $\text{KF}^2\text{H}_2\text{O}$ (140 mg, 1.49 mmol, 5.13 equiv), 反应体系重复抽真空—氩气置换步骤 3 次, 反应液在 25 °C 下反应 1 h, 过滤除去银盐。将滤液倾入水中, 水相用二氯甲烷萃取。合并并用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤。浓缩滤液后残余物经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 10 : 1), 得淡黄色浆状物化合物 **10** (86 mg,

0.13 mmol, $\alpha/\beta = 1 : 1.2$, 46%)。 β : $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -3.60$ (c 1.65, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.70–7.25 (m, 16H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.69 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 54.2$ Hz, 1H), 5.34–5.30 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.55–4.45 (m, 3H), 4.42–4.38 (m, 2H), 4.34–4.31 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.63–3.59 (m, 1H), 3.55–3.44 (m, 2H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 138.5, 137.4, 136.5, 133.5, 131.6, 129.9, 129.5, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.8, 127.8, 105.5 ($J_{\text{C-F}} = 213.6$ Hz), 73.9 ($J_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz), 73.2, 72.8, 72.5, 71.8 ($J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 71.3, 71.1, 66.5, 29.8; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -142.4; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}^{81}\text{BrF}[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 668.1841, found 668.1840。 $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +15.60$ (c 0.70, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38–7.25 (m, 13H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.73 (dd, $J = 3.1$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 54.7$ Hz, 1H), 5.36 (dt, $J = 3.4$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 27.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H), 4.55–4.45 (m, 5H), 4.07 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.58–3.50 (m, 3H), 2.10–2.03 (m, 1H), 1.84–1.77 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 137.3, 136.9, 133.6, 131.6, 130.0, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 105.6 ($J_{\text{C-F}} = 232.7$ Hz), 75.6, 73.3, 72.8, 72.6, 72.0, 68.5 ($J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 66.7, 66.3, 29.8; ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -144.8 to -145.0; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{NBrF}[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 666.186 1。

2 结果与讨论

作为 D-半乳糖的非对映异构体之一, D-古洛糖的 2-, 3-, 4-位羟基的立体构型与半乳糖相反, 因此, 我们拟由 α -半乳糖醛酸氟苷经脱羧氟代反应, 经“首尾翻转”, 原先的异头位变为 5 位, 而氟原子所在的 5 位变为异头位, 从而完成 6-脱氧古洛七碳糖氟苷的制备。如图 1 所示, 由 α -半乳糖烯丙碳苷 **1**^[6] 出发, 经对溴苄基(PBB)保护得化合物 **2**, 在 I_2 的作用下与 2 位氧原子进行分子内环化反应^[7-8], 以 1 : 1.5 的比例得到非对映异构体混合物 **3** 和 **3'**。随后, 在锌粉还原条件下, 还原开环得到烯丙碳苷 **4**^[9]。用 Bn 保护化合物 **4** 的 2 位羟基得到化合物 **5**, 化合物 **2**、**4** 和 **5** 均可通过

重结晶的方式进行纯化,可实现克级规模的制备。 $K_2OsO_4/NaIO_4$ 氧化断裂 C—C 双键^[10],再经 $NaBH_4$ 还原可将化合物 **5** 转化为伯醇 **6**。对化合物的羟基进行 Bn 保护得到化合物 **7**。随后,在 *p*-TsOH 的作用下脱除苄叉保护基得到二醇 **8**。经 TBDPS 保护伯羟基、Bz 保护仲羟基、脱除硅基和 BAIB/TEMPO 介导的

氧化反应,以 4 步 71% 的产率实现化合物 **8** 到羧酸 **9** 的转化^[11]。在 Ag_2CO_3 和 Selectfluor[®] 的共同作用下, **9** 发生氧化自由基脱羧氟代反应,以 46% 的产率得到 6-脱氧-D-古洛七碳糖氟苷 **10**。综上,我们以 α -半乳糖烯丙碳苷 **1** 为原料,经 13 步反应,以 30% 的总收率合成得到 6-脱氧古洛七碳糖氟苷 **10**。

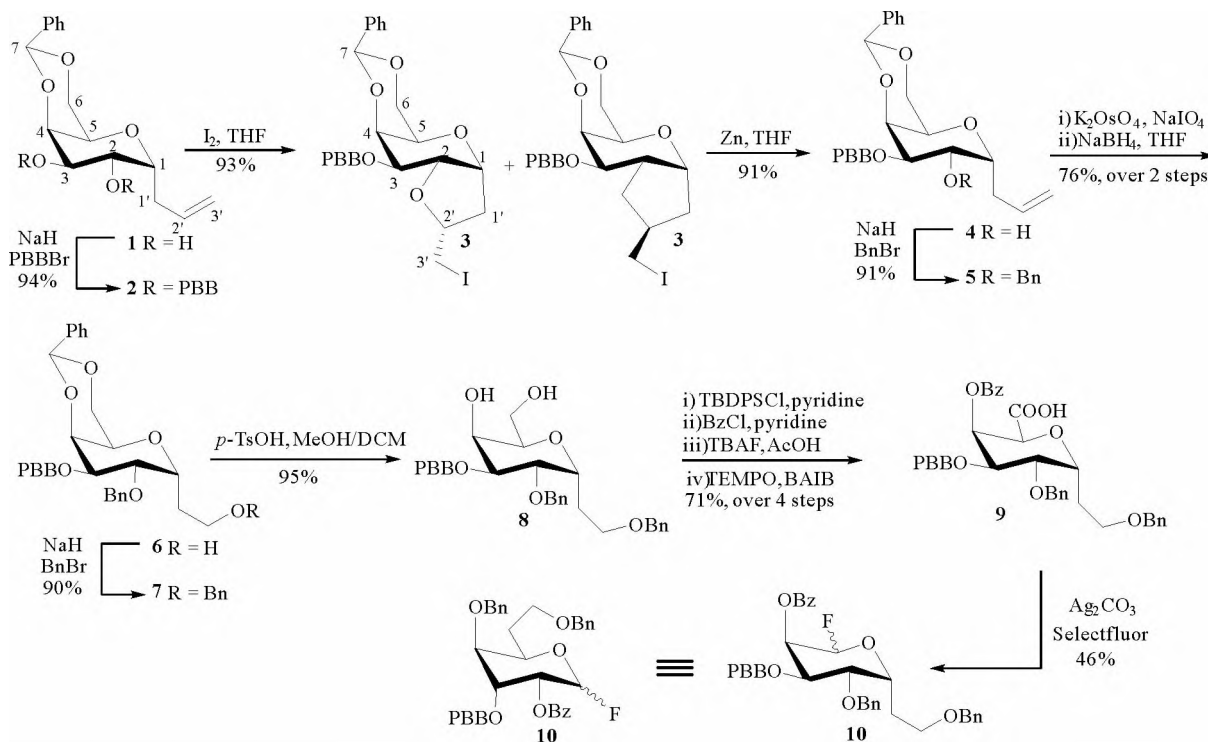


图1 6-脱氧-D-古洛-七碳糖氟苷的合成

Fig.1 Synthesis of 6-deoxy-D-gulo-heptopyranosyl fluoride

3 结语

本文以廉价易得的 α -半乳糖烯丙碳苷为原料,以选择性 3 位 PBB 保护、糖醛酸脱羧氟代等关键步骤,以简洁高效的方法合成了正交保护的 6-脱氧-D-古洛七碳糖氟苷 **10**,为稀有高碳糖的合成提供了一条新的途径,其中化合物 **2~10** 均为首次报道。此外,所制备的高碳糖氟苷可直接作为糖基供体应用于寡糖片段的合成,为合成含有高碳糖的活性天然产物的合成提供了一条新的途径。

参考文献:

- [1] Aspinall G O, McDonald A G, Sood R K. Syntheses of methyl glycosides of 6-deoxyheptoses [J]. Canadian Journal of Chemistry, 1994(72): 247-251.
- [2] Pakulski Z, Poly F, Dorabawila N, et al. 6-deoxyheptoses in nature, chemistry, and medicine [J]. Current Organic Chemistry, 2014(18): 1818-1845.
- [3] Reckendorf W M Z. Synthesis of 6-deoxy-D-gluco-dialdoheptose

- and Ring Closure to 8(a), 10(a)-dihydroxy-2,4,6-trioxadaman-tane [J]. Angewandte Chemie International Edition, 1966(5): 665.
- [4] Amigues E J, Greenberg M L, Ju S, et al. Synthesis of cyclophospho-glucoses and glucitols [J]. Tetrahedron, 2007 (63): 10042-10053.
- [5] Kovensky J, Mallet J M, Esnault J, et al. Further evidence for the critical role of a non-chair conformation of L-iduronic acid in the activation of antithrombin [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2002(21): 3595-3603.
- [6] Zou W, Shao H W, Wu S H. Intramolecular aldol cyclization of C-4-ulopyranosyl-2'-oxoalkanes controlled by steric effects. Asymmetric synthesis of substituted 8-oxabicyclo [3. 2. 1] octanones and octenones and cyclopentenones [J]. Carbohydrate Research, 2004 (339): 2475-2485.
- [7] Hager D, Paulitz C, Tiebes J, et al. Total synthesis of herbicidin C and aureonuclemycin: Impasses and new avenues [J]. Journal of Organic Chemistry, 2013(78): 10784-10801.
- [8] Cervi G, Peri F, Battistini C, et al. Bicyclic carbohydrate-derived scaffolds for combinatorial libraries [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006(14): 3349-3367.
- [9] Hager D Mayer P, Paulitz C, et al. Stereoselective total syntheses of herbicidin C and aureonuclemycin through late-stage glycosyla-

- tion[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012(51): 6525-6528.
- [10] Du K, Yang H, Guo P, et al. Efficient syntheses of (-)-crinine and (-)-aspidospermidine, and the formal synthesis of (-)-mifensine by enantioselective intramolecular dearomative cyclization [J]. *Chemical Science*, 2017(8): 6247-6256.
- [11] Farrell M, Zhou J, Murphy P V. Regiospecific anomerisation of acylated glycosyl azides and benzoylated disaccharides by using TiCl_4 [J]. *Chemistry A European Journal*, 2013(19): 14836-14851.

Synthesis of 6-deoxy-D-guloheptopyranosyl Fluoride

LI Tian-Tian, SUN Shao-Zi, WANG Peng, LI Ming

(The Key Laboratory of Marine Drug, Ministry of Education, School of Medicine Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract: A convenient route to synthesize the rare higher-carbon sugar has been developed. With 4,6-*O*-Benzylidene-1-deoxy-1-*C*-allyl- α -D-galactopyranoside as the starting material, orthogonally protected 6-deoxy-D-guloheptopyranosyl fluoride 10 was obtained in 30% overall yield over total 13 steps relying on decarboxylative fluorination as the key step. This work offers opportunities for synthesizing higher-carbon sugars and the related oligosaccharides.

Key words: 6-deoxy-D-guloheptose; decarboxylative fluorination; higher-carbon sugars; glycosyl fluorides

责任编辑 徐 环