

保护的二糖半乳糖基($\alpha 1 \rightarrow 2$)葡萄糖的新合成^①

史慎德 陈朗秋^② 赵双会 刘志佳 夏殊 唐秋娥

(湘潭大学化学学院 环境友好化学与应用省部共建教育部重点实验室 湖南省湘潭市 411105)

摘 要 首次报道了一种保护的二糖 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc 的新合成方法。甲基-4,6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷通过选择性苯甲酰化,得到甲基-3-O-苯甲酰基-4,6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷。异丙基-2-O-苯甲酰基-3-O-烯丙基-4,6-O-苄叉基- β -D-1-硫代半乳糖苷与甲基-3-O-苯甲酰基-4,6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷偶联,获得了一种保护的二糖 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc 片段甲基-2-O-苯甲酰基-3-O-烯丙基-4,6-O-苄叉基- α -D-半乳糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-3-O-苯甲酰基-4,6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷。所有的产品通过 NMR、MS 等方法进行了结构表征。

关键词 半乳糖;葡萄糖;半乳糖基($\alpha 1 \rightarrow 2$)葡萄糖;合成

中图分类号:O657.63;O657.2

文献标识码:A

文章编号:1004-8138(2011)01-0149-04

1 引言

α -半乳糖基寡糖及其糖缀合物广泛存在于生物界^[1-3],如二糖 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc 存在于革兰氏阳性菌细胞壁中的主要免疫刺激成分脂磷壁酸(Lipoteichoic acid, LTA)及食品中四大致病菌之一李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)的甘油糖脂[Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc($\alpha 1 \rightarrow 3$)acylGro]中^[4-6]。

通过化学合成全保护的二糖 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc,有助于相关复杂寡糖、糖缀合物及类似物的合成,为糖生物学、药学等研究提供结构设计可控的糖类化合物具有重要的价值。

这类寡糖的合成研究中,虽然采用苄基等非邻基参与基团保护半乳糖供体通过偶联,可构筑1,2-顺式的 α -半乳糖苷键,不过不能确保完全得到顺式的半乳糖苷键,同时,所构筑的包含1,2-顺式的 α -半乳糖苷键的寡糖难于简便有效地暴露出半乳糖供体特定位置的羟基,在一定程度上阻碍着相关的生物活性寡糖的合成研究^[7]。Chen^[8,9]、陈^[10]以及 Ishiwata^[11]等报道了采用苯甲酰基等邻基参与基团保护的半乳糖供体,利用半乳糖供体特定的结构和双立体区分效应^[12]的双重作用,虽然合成了一些1,2-顺式的 α 型半乳糖基寡糖,但仍然存在着筛选供体与受体等许多待解决的问题。

本文以 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc 为研究对象,如图1所示的路线,参考文献方法^[8,10,13-15],采用D-半乳糖1和D-葡萄糖4为原料,拟通过多步反应,转变成相应的半乳糖供体3和葡萄糖受体7,半乳糖供体3和葡萄糖受体7偶联合成一种保护的二糖 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc 片段8。

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

BRUKER-AVANCE-400 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司);X-4 数字显示显微熔点测定仪

① 湖南省自然科学基金资助项目(10JJ6023 和 05JJ40054);第二批湖南省大学生研究性学习与创新实验计划项目(No. 87)

② 联系人, E-mail: chengood2003@263.net

作者简介:史慎德(1983-),男,湖南省湘潭市人,硕士研究生,主要从事有机合成与糖化学研究工作。

收稿日期:2010-04-15;接受日期:2010-05-22

(河南巩义市英峪仪器厂); Model 341 型旋光仪(美国 Perkin-Elmer 公司); Bruker Esquire-LC 离子阱型电喷雾多级质谱仪(美国 Bruker Daltonics 公司)。TLC 分析使用烟台化学工业研究所的涂层为 0.2mm 的 HF254 型硅胶板,用 UV 或 30% (V/V) 的硫酸甲醇溶液显色观察,柱色谱分离使用青岛海洋化工厂的 100—200 目硅胶;三氯甲基磺酸三甲基硅酯(AR, 99%); *N*-碘琥珀酰亚胺(AR, 99%); 苯甲酰氯(AR, 98%); 乙酸酐(AR, 98.5%); 苯甲醛(AR, 98.5%); 二氯甲烷(AR, 99.5%); 甲醇(AR, 99.5%); 浓盐酸(AR, 36%—38%); 吡啶(AR, 99.5%); 乙酸乙酯(AR, 99.5%); 石油醚(60—90°C, AR, 99%); 氯仿(AR, 99%); 三乙胺(AR, 98%)。

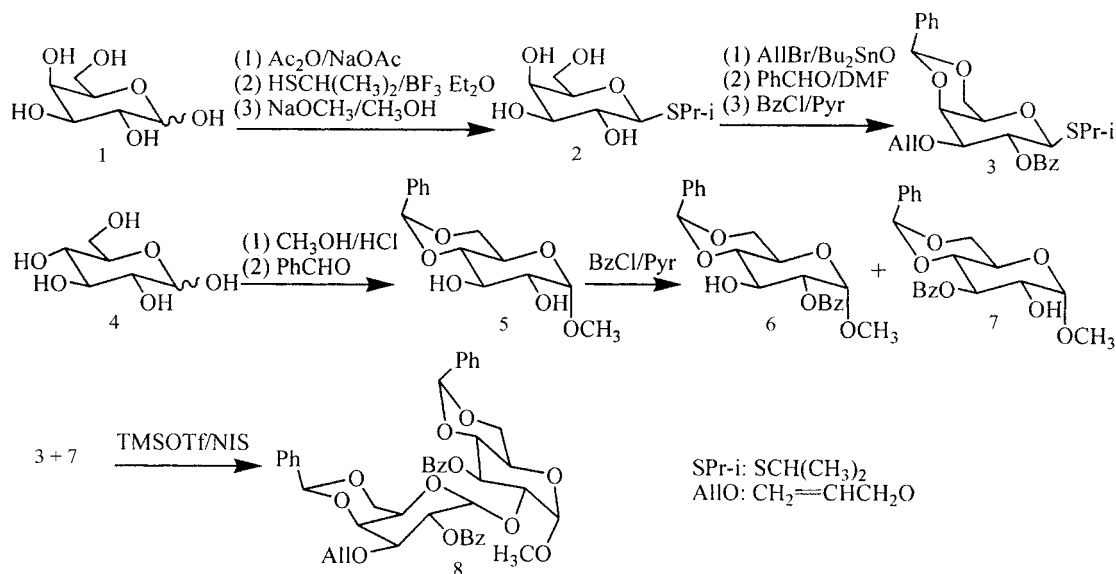


图 1 保护的二糖半乳糖基($\alpha 1 \rightarrow 2$)葡萄糖 8 的合成路线

1——半乳糖; 2——异丙基- β -D-1-硫代半乳糖苷; 3——异丙基-2-O-苯甲酰基-3-O-烯丙基-4, 6-O-苄叉基- β -D-1-硫代半乳糖苷; 4——葡萄糖; 5——甲基-4, 6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷; 6——甲基-2-O-苯甲酰基-4, 6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷; 7——甲基-3-O-苯甲酰基-4, 6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷; 8——甲基-2-O-苯甲酰基-3-O-烯丙基-4, 6-O-苄叉基- α -D-半乳糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-3-O-苯甲酰基-4, 6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷。

2.2 实验方法

2.2.1 甲基-2-O-苯甲酰基-4, 6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷(6)和甲基-3-O-苯甲酰基-4, 6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷(7)的合成

往圆底烧瓶中依次加入 0.80g (2.83mmol) 甲基-4, 6-O-苄叉基- α -D-葡萄糖苷^[5]、10mL CH_2Cl_2 、1mL (12.4mmol) 吡啶, 搅拌使完全溶解。在冰浴条件下, 边搅拌边滴加 0.377mL (3.25mmol) 苯甲酰氯, 自然升至室温, 搅拌反应过夜, TLC[V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 4:1] 检测反应完全, 用 CH_2Cl_2 稀释, 分别用稀 HCl 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液、NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤、滤液浓缩, 过柱分离, 得到白色固体 6(0.71g, 产率 65%) 和 7(0.17g, 产率 16%)。

2.2.2 甲基-2-O-苯甲酰基-3-O-烯丙基-4, 6-O-苄叉基- α -D-半乳糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-3-O-苯甲酰基-4, 6-O-苄叉基- α -D-吡喃葡萄糖苷(8)的合成

往圆底烧瓶中加入 0.693g (1.474mmol) 3^[10] 和 0.277g (0.717mmol) 7, 溶于 10mL 无水 CH_2Cl_2 , 加入干燥的 4×10^{-6} m 分子筛, 搅拌均匀, 在冰盐浴条件下加入 0.532g (1.474mmol) *N*-碘

代丁二酰亚胺, 在氮气保护下滴加 27.79 μ L (0.144 mmol) 三氟甲基磺酸-三甲基硅酯, 搅拌反应 1h, TLC [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1] 检测反应完全, 用 Et_3N 中和, 过滤, 滤液浓缩, 过柱分离, 得到淡黄色固体 8 (0.353g, 产率 63%)。

3 结果与讨论

3.1 结构表征

6: m. p. 167—169 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 112.6^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (2H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$, Ar-H), 7.59 (1H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$, Ar-H), 7.44—7.52 (4H, m, Ar-H), 7.38—7.39 (3H, m, Ar-H), 5.59 (1H, s, PhCH), 5.08 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6\text{ Hz}$, H-1), 5.04 (1H, dd, $J_{2,3} = 9.4\text{ Hz}$, H-2), 4.31—4.39 (2H, m, H-6, H-6'), 3.89—3.95 (1H, m, H-5), 3.81 (1H, dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8\text{ Hz}$, H-4), 3.65 (1H, dd, H-3), 3.40 (3H, s, CH_3O), 2.53 (1H, s, OH)。

7: m. p. 214—216 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 28.3^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (2H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$, Ar-H), 7.55 (1H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$, Ar-H), 7.41—7.45 (4H, m, Ar-H), 7.30 (3H, s, Ar-H), 5.59 (1H, dd, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.6\text{ Hz}$, H-3), 5.53 (1H, s, PhCH), 4.86 (1H, d, $J_{1,2} = 2.5\text{ Hz}$, H-1), 4.34 (1H, dd, H-2), 3.92—3.98 (1H, m, H-5), 3.74—3.85 (3H, m), 3.50 (3H, s, CH_3O), 2.36 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$, OH)。

8: m. p. 160—163 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 162.4^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07—8.13 (4H, m, Ar-H), 7.28—7.62 (16H, m, Ar-H), 5.80—5.94 (1H, m, $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{O}$), 5.82 (1H, dd, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7\text{ Hz}$, GlcH-3), 5.53 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6\text{ Hz}$, GalH-1), 5.48 (1H, s, PhCH), 5.34 (1H, s, PhCH), 5.30 (1H, dd, $J_{2,3} = 9.9\text{ Hz}$, GalH-2), 5.13—5.31 (2H, m, $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{O}$), 4.69 (1H, d, $J_{1,2} = 3.4\text{ Hz}$, GlcH-1), 4.25 (1H, dd, $J = 4.6\text{ Hz}$, $J = 10.0\text{ Hz}$, GlcH-6), 4.17—4.18 (2H, m, $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{O}$), 3.95—4.02 (3H, m, GlcH-2, GalH-3, GalH-4), 3.84—3.90 (1H, m, GlcH-5), 3.71—3.76 (3H, m, GlcH-4, GlcH-6', GalH-6), 3.48 (1H, s, GalH-5), 3.36 (1H, d, $J = 12.3\text{ Hz}$, GalH-6'), 2.87 (3H, s, CH_3O), ESI-MS: 计算 $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{O}_{13}$: m/Z 780.3 [M]; 发现: m/Z 803.4 (M + Na) $^{+}$ 。

3.2 构型确认

由 8 的 NMR 数据 [δ 5.53 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6\text{ Hz}$, GalH-1)], 可知新形成的半乳糖苷键为 α -构型^[7-10], 从而证实得到了保护的二糖 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc。

3.3 供体和受体的合成及偶联反应

如图 1 所示, 采用 1 为原料, 经过乙酰化、硫代、脱乙酰基、烯丙基化、4,6-*O*-苄叉基化和苯甲酰化反应, 转变成供体 3; 采用 4 为原料, 经过甲基化、4,6-*O*-苄叉基化, 得到 5。

5 选择性苯甲酰化, 得到 2-苯甲酰化的化合物 6 和 3-苯甲酰化的化合物 7。供体 3 与受体 7 偶联, 由于半乳糖供体 4,6-*O*-苄叉基和 3-*O*-烯丙基的联合作用^[8-10], 以及受体特定结构的双立体区分效应^[12]的共同贡献, 反转了半乳糖供体中 2-*O*-苯甲酰基的邻基参与效应的影响, 立体专一性地获得了 8, 以 5 为原料计算, 总收率为 10.1%。

4 结论

采用 1 和 4 为原料, 分别合成了 3 和 5。5 通过选择性苯甲酰化, 得到了 6 和 7。3 与 7 偶联, 获得了一种保护的二糖 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$)Glc 片段 8。通过 NMR、MS 等方法表征了 6、7、8 的结构。

化合物 8 具有 1,2-顺式半乳糖苷键结构, 同时带有非永久基团, 便于采用选择性的脱除苄叉

基、烯丙基、酰基的方法, 获取各种脱保护衍生物, 为相应的具有生物活性的寡糖及糖缀合物的合成提供有效的 Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$) Glc 糖基片段。

参考文献

- [1] Ruffing A M, Chen R R. Metabolic Engineering of *Agrobacterium* Sp. Strain ATCC 31749 for Production of an α -Gal Epitope[J]. *Microbial Cell Factories*, 2010, **9**(1): 1—12.
- [2] Miyagawa S, Takeishi S, Yamamoto A *et al.* Survey of Glycoantigens in Cells from $\alpha 1$ -3Galactosyltransferase Knock out Pig Using a Lectin Microarray[J]. *Xenotransplantation*, 2010, **17**(1): 61—70.
- [3] Galonic D P, Gin D Y. Chemical Glycosylation in the Synthesis of Glycoconjugate Antitumour Vaccines[J]. *Nature*, 2007, **446**(7139): 1000—1007.
- [4] Fischer W, Leopold K. Polar Lipids of Four *Listeria* Species Containing L-Lysylcardiolipin, a Novel Lipid Structure, and Other Unique Phospholipids[J]. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1999, **49**(2): 653—662.
- [5] Ryu Y H, Baik J E, Yang J S *et al.* Differential Immunostimulatory Effects of Gram-Positive Bacteria Due to Their Lipoteichoic Acids[J]. *Int. Immunopharmacol.*, 2009, **9**(1): 127—133.
- [6] Mastroridis S K, Arvanitis N, Karaliota A *et al.* Coordinated Regulation of Cold-Induced Changes in Fatty Acids with Cardiolipin and Phosphatidylglycerol Composition Among Phospholipid Species for the Food Pathogen *Listeria monocytogenes*[J]. *Appl. and Environ. Microbiol.*, 2008, **74**(14): 4543—4549.
- [7] Zhu X M, Schmidt R R. New Principles for Glycoside-Bond Formation[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**(11): 1900—1934.
- [8] Chen L Q, Kong F Z. Unusual α -Glycosylation with Galactosyl Donors with a C2 Ester Capable of Neighboring Group Participation[J]. *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**(18): 3691—3695.
- [9] Chen L Q, Zhao X E, Lai D *et al.* A Concise and Practical Synthesis of Antigenic Globotriose, α -D-Gal-(1 $\rightarrow$ 4)- α -D-Gal-(1 $\rightarrow$ 4)- α -D-Gal[J]. *Carbohydr. Res.*, 2006, **341**(9): 1174—1180.
- [10] 陈朗秋, 赖端, 郭起等. 对甲氧苯基-2-O-苯甲酰基-3-O-烯丙基-4, 6-O-苄叉基- α -D-吡喃半乳糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-2, 3, 6-三-O-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成[J]. 湘潭大学自然科学学报, 2008, **30**(4): 89—93.
- [11] Ishiwata A, Ito Y. Development of Highly Efficient and Stereocontrolled O-Glycosylation Methodologies and Its Application to the Construction of Bacterial Glycans[J]. *Trends Glycosci. Glyc.*, 2009, **21**(121): 266—289.
- [12] Spijker N M, Van Boeckel C A A. Double Stereodifferentiation in Carbohydrate Coupling Reactions: The Mismatched Interaction of Donor and Acceptor as an Unprecedented Factor Governing the α/β Ratio of Glycoside Formation[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1991, **30**(2): 180—183.
- [13] Jeanoz R W, Jeanoz D A. Partial Esterification of Methyl 4, 6-O-Benzylidene- α -D-Glucopyranoside in Pyridine Solution[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**(10): 2579—2583.
- [14] Wang H S, She J, Ye X S *et al.* Silver(I) Oxide Mediated Selective Monoprotection of Diols in Pyranosides[J]. *J. Org. Chem.*, 2004, **69**(17): 5774—5777.
- [15] Joseph C C, Zwanzburg B, Chittenden G J F. A Rapid and Facile Preparation of Methyl 4, 6-O-Benzylidene- α -D-glucopyranoside and Some Related Compounds[J]. *Synth. Commun.*, 2003, **33**(3): 493—497.

Novel Synthesis of Protected Disaccharide Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$) Glc

SHI Shen-De CHEN Lang-Qiu ZHAO Shuang-Hui LIU Zhi-Jia XIA Shu TANG Qiu-E

(College of Chemistry, Key Laboratory of Environmentally Friendly Chemistry and Application of Ministry of Education,

Xiangtan University, Xiangtan, Hunan 411105, P. R. China)

Abstract The novel chemical synthesis of a protected disaccharide Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$) Glc was reported for the first time. Methyl-4, 6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside was converted into methyl-3-O-benzoyl-4, 6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside by selective benzylation. Isopropyl-3-O-allyl-2-O-benzoyl-4, 6-O-benzylidene-1-thio- β -D-galactopyranoside and methyl-3-O-benzoyl-4, 6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside were coupled into methyl-3-O-allyl-2-O-benzoyl-4, 6-O-benzylidene- α -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-3-O-benzoyl-4, 6-O-benzylidene- α -D-glucopyranoside, a protected disaccharide Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$) Glc fragment. All compounds were characterized by NMR, MS etc.

Key words Galactose; Glucose; Gal($\alpha 1 \rightarrow 2$) Glc; Synthesis