

交叉偶联合成无保护的碳芳苷化合物

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21620.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

交叉偶联合成无保护的碳芳苷化合物。

近日，四川大学钮大文课题组开发了一种镍催化的交叉偶联方法，利用稳定易得的烯丙基糖基硼和芳基卤化物生成碳芳苷。北京时间2023年1月17日，该研究成果以Direct synthesis of unprotected aryl C-glycosides by photoredox Ni-catalysed cross-coupling为题，发表在Nature Synthesis期刊上。

糖苷是指糖上端基与不同原子相连形成的糖类化合物，例如氧苷、氮苷和碳苷等。对于碳苷来说，虽然其在自然界含量较少，但碳苷端基的碳-碳键对酶解和化学水解有更强的耐受性，使得碳苷类化合物具有很好的酶稳定性和成药性。其中，碳芳苷是一类重要的碳苷化合物，其结构为糖异头碳与芳环碳原子直接相连。这类化合物表现出广泛的生物功能，包括抗癌、抗病毒和抗糖尿病的活性，因此在制药科学和生物研究中得到广泛的应用(图1)。例如，治疗II型糖尿病的最常用处方药列净类降糖药物就是碳芳苷类化合物。因此，高效合成碳芳苷的方法具有重要价值。

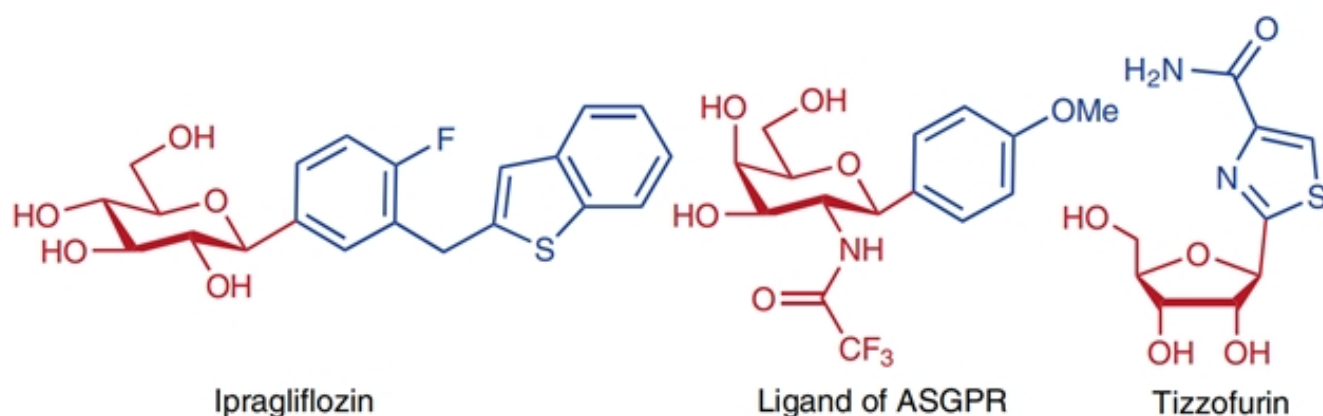


图1：代表性的碳芳苷类化合物。

然而，糖基单元含有大量的游离羟基和立体中心(包括糖苷键的立体中心)，使碳芳苷的制备成为一种挑战。已有的制备碳芳苷类化合物的方法有两大类缺陷，一是需要对羟基进行上保护和脱保护操作，需要多步反应才能得到产物;二是无法高效控制糖苷键的立体中心，得到的是混合构型而非单一构型。

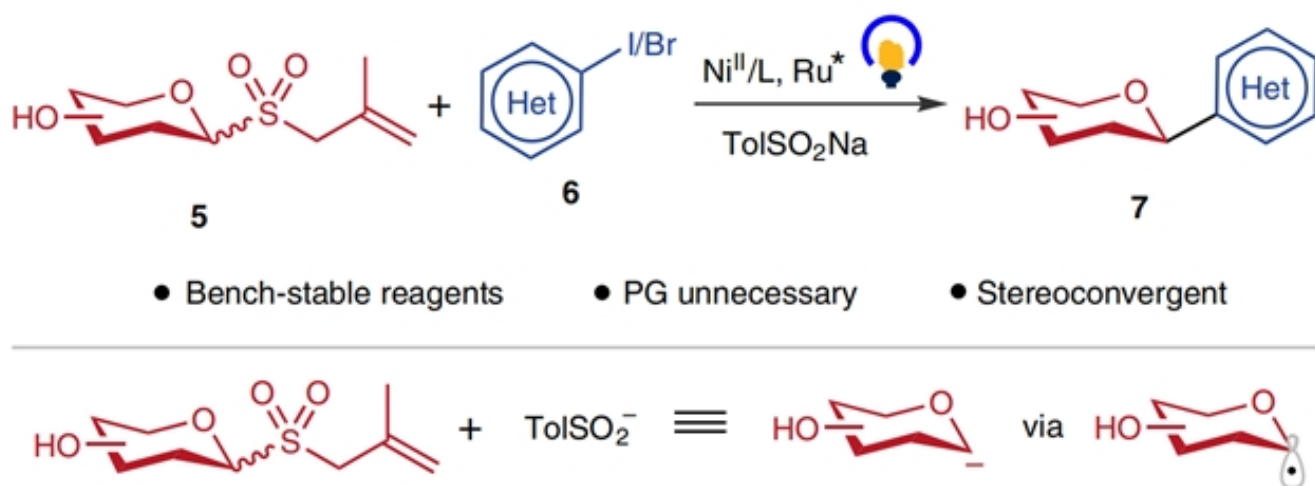


图2：烯丙基磺供体与芳基卤化物交叉偶联制备碳芳苷的反应设计。

四川大学钮大文课题组长期从事糖化学领域研究(theniugroup.com)。最近，该课题组开发了一种镍催化的交叉偶联方法，利用稳定易得的烯丙基糖基磺和芳基卤化物生成碳芳苷。其中，烯丙基糖基磺是由该课题组开发的糖基供体，已被用作合成氧苷和硫苷(JACS, 2021, 11919; Nature Chemistry, 2022, 686)。在这项工作中，该课题组提出利用对甲苯基亚磺酸钠和烯丙基糖基磺组合作为糖基阴离子的等价物，在镍催化的条件下与芳基卤化物偶联，生成碳芳苷(图2)。该反应有如下优势：一是由于烯丙基糖基磺良好的稳定性和糖自由基良好的官能团兼容性，该糖基供体上无需保护基；二是该反应以高度立体选择性的方式进行，可以生成1,2-反式的碳芳苷；三是对于不同立体和电子特性的糖单元来说，均达成了高反应产率和高立体选择性。这些优势实现了快速模块化地合成碳芳苷。

为了证明此方法的合成应用潜力，研究人员利用该方法合成了ASGPR抑制剂和一些药物衍生物。此外，该方法被成功应用于四种格列类药物(图3)。研究人员利用流动化学技术合成了大于克级规模的达格列净，展示了规模生产的潜力。

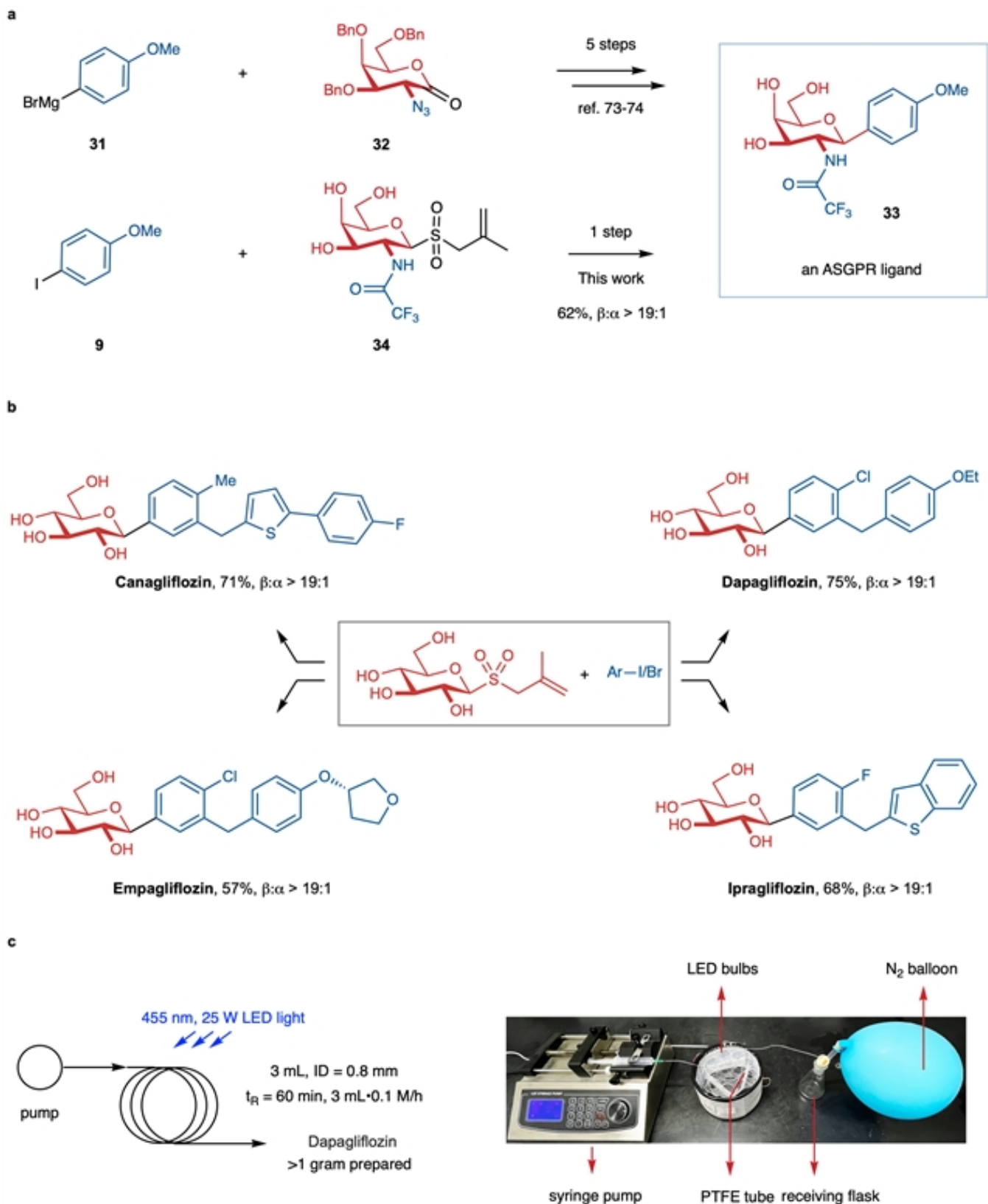


图3：碳芳苷合成方法应用。

最后，利用DFT理论计算，研究人员对反应机理进行了深入的了解，并解释了该反应具有高立体选择性的原因。研究人员发现，和有保护基的糖基单元相比，无保护的糖基单元因为其结构尺寸

较小，可以进一步降低活化能并提高反应效率。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s44160-022-00214-1>

作者：钮大文等 来源：《自然-合成》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发