

以卤代糖为原料合成糖苷的方法述评

张改红, 王楠, 白冰, 杨静

(郑州轻工业学院 食品与生物工程学院, 河南 郑州 450001)

摘要:综述了近年来以溴代糖、氟代糖和碘代糖作为糖基供体合成糖苷的方法. 指出这些卤代糖作为糖基供体的优点是合成的产物为纯净的O-苷, 收率高, 主要为 β -构型; 缺点是反应条件苛刻, 需严格无水、避光条件, 重金属盐催化剂比较贵而且有很大的毒性, 溴代糖在常温下极不稳定, 不易长期保存. 因此, 探索新型的卤代糖衍生物、实现立体专一性的合成糖苷, 探索绿色合成条件、避免使用重金属盐, 是该领域未来研究的方向.

关键词:卤代糖; 糖苷合成; 重金属盐

中图分类号:TS264.3 **文献标志码:**A **DOI:**10.3969/j.issn.2095-476X.2014.03.006

Review of the synthesis of glycosides from glycosyl halide

ZHANG Gai-hong, WANG Nan, BAI Bing, YANG Jing

(College of Food and Bioengineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: The recent advances in organic synthesis of glucosides from glycosyl halide were summarized, including glycosyl bromide, glycosyl fluoride, glycosyl iodide as glycosyl donors. The advantage of these glycosyl halides as glycosyl donor is that the synthetic product is pure O-glycosides with high yield, mainly for the β -configuration. The disadvantage is the harsh reaction conditions, which are strictly anhydrous, light avoiding, expensive heavy metal salt catalyst and great toxicity. Glycosyl bromide was unstable at room temperature and not easy for long-term preservation. Thus, exploration of novel glycosyl halide derivatives, implementation of stereo-selectively synthesis, exploration of green synthesis conditions, and avoiding the use of heavy metal salts, are the future research direction in this field.

Key words: glycosyl halide; glycosides synthesis; heavy metal salt

0 引言

糖苷类化合物是植物在生长过程中形成的一种次级代谢产物, 具有良好的稳定性, 在一定条件下可以释放出相应的香味化合物^[1]. 糖苷类潜香物质的研究是开发性质稳定、能够在使用过程中均匀释放香气的新型香料的重要途径. 此类潜香物质的应用能够在加工、储存过程中避免香味物质的挥发, 但在加热条件下能发生裂解, 释放出相应的致

香成分, 从而达到稳定释放香气的目的, 适用于高温加工工艺生产, 在食品、烟草和医药等领域具有良好的应用前景.

糖苷是指具有环状结构的醛糖或酮糖中的半缩醛羟基被烷氧基或酚氧基所取代的产物. 糖苷键分裂后产生的糖部分称为糖基, 非糖部分则称为配基, 如果配基部分也是糖, 那样的糖苷一般称为低聚糖或寡糖^[2]. 目前糖苷的合成主要有化学法、酶法以及两者联用, 以化学法为主. 糖自身结构中存

收稿日期: 2014-02-17

基金项目: 河南省教育厅科学技术重点研究项目(14A550017); 郑州轻工业学院博士基金项目(2010BSJJ018)

作者简介: 张改红(1980—), 女, 河南省郑州市人, 郑州轻工业学院讲师, 博士, 主要研究方向为烟草化学.

在着多个羟基(—OH)和缩醛结构,使得糖苷合成具有复杂性,特别是葡萄糖六元环上各个基团的多样性,大大增加了其化学合成的难度.目前一般采用保护-偶联-脱保护的策略来合成糖苷类化合物^[3].糖苷合成中,主要采用卤代糖、硫代糖、三氯乙酰亚胺酯糖、全乙酰糖、原酸酯糖、葡萄糖、磷酸酯糖等作为糖基供体,本文主要针对卤代糖在合成糖苷衍生物方面的新方法进行评述.

1 溴代糖作为糖基供体

在糖苷的合成中,使糖基具有足够的反应活性是糖化学工作者首先遇到的问题.1901年,W. Koenigs等^[4]通过乙酰化的糖和溴化氢反应,生成了乙酰溴代糖.—Br具有良好的离去性能,因此在糖的异头碳上产生了C⁺,使得糖基具有足够的活性,并且由于邻基参与,很容易和其他的亲核试剂发生S_N2亲核取代反应,生成β-糖苷以及寡糖.此方法对糖类化合物具有较好的通用性,被称为Koenigs-Knorr方法,由于常用催化剂为Ag₂CO₃或Ag₂O,也被称为银盐法.典型的催化剂有Ag₂CO₃, AgOTf, AgClO₄, Ag₂O, CF₃CO₂Ag和Hg(CN)₂^[5-10].这些催化剂在反应中起着除酸的作用,为了避免使用上述重金属盐催化剂,有时采用路易斯酸(InCl₃^[11], FeCl₃^[12]).反应中的水通常被分子筛和干燥剂除去.该法经过几十年的发展,现已成为化学合成糖苷类化合物的经典方法之一.

S. J. Ma等^[13]为了研究从茶叶中分离出来的天然产物结构,合成了7,8-二氢-α-紫罗兰醇-β-D-吡喃葡萄糖苷,具体反应过程(见图1)如下: Hg(CN)₂为催化剂,4Å分子筛为载体,无水CH₃CN和N₂条件下,室温反应36h,得2组非对映异构体,总收率42%.通过柱层析将2组非对映异构体分离,之后经NH₃/CH₃OH脱去乙酰基得到最终产物.

J. Mastelić等^[8]用Koenigs-Knorr-Zemplén法合成了天然存在的苜蓿醇(9a)、薄荷醇(±)(9b)、龙脑

苜蓿醇(+)(9c)、百里香酚(9d)、香芹酚(9e)、丁香酚(9f)的糖苷衍生物(见图2),收率19.5%~52.2%.通过一维和二维同核和异核间的¹HNMR和¹³CNMR谱图确定所合成的糖苷为β-D-构型,另外通过β-糖苷酶的水解进一步证实了所合成的糖苷为β-构型.中间体四乙酰基β-D-吡喃葡萄糖苷可通过GC-MS分析.薄荷醇四乙酰基β-D-吡喃葡萄糖苷的一对非对映异构体可通过HP-101柱分离.醇和酚作原料时用新鲜制备的、干燥的粉末状Ag₂O作催化剂,酚钠作原料时采用Ag₂CO₃作催化剂.用粉状的无水CaSO₄作吸水剂,用乙醚作溶剂(丁香酚钠用THF作溶剂),避光条件下搅拌反应24h.

S. A. Patov等^[14]为了研究单萜烯醇糖苷的生理活性,用Koenigs-Knorr法以Ag₂CO₃为催化剂合成了龙脑苜蓿醇、马鞭草烯醇、桃金娘烯醇糖苷(见图3),收率35%~58%.所合成的单萜烯醇糖苷与天然存在的糖苷具有相同的结构.反应结束后,未反应的单萜通过水蒸气蒸馏除去.产物通过硅胶柱层析并不断改变CHCl₃/CH₃OH比例来纯化.产物收率低的原因在于醇的位阻较大.

黎其万等^[15]以Ag₂CO₃为催化剂,以THF为溶

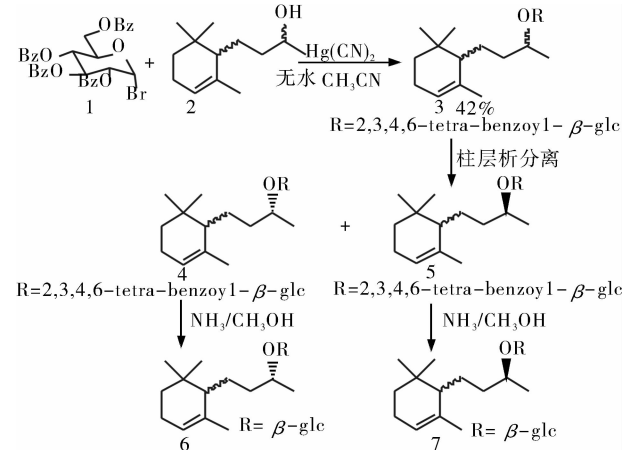


图1 7,8-二氢-α-紫罗兰醇-β-D-吡喃葡萄糖苷合成路线

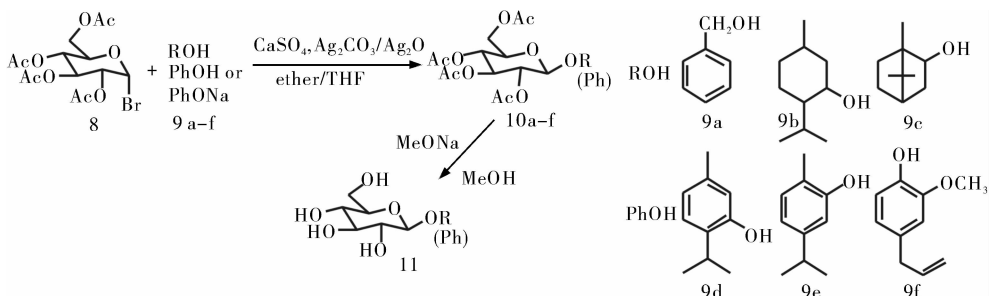


图2 Koenigs-Knorr-Zemplén法合成天然糖苷衍生物路线

剂,麦芽酚与 α -溴代四乙酰化葡萄糖经糖苷化、脱乙酰基得麦芽酚-3-O- β -D-葡萄糖苷(见图4),收率60.8%,产物无需纯化即可进行脱乙酰化反应.通过IR,¹HNMR和¹³CNMR确证葡萄糖苷为 β -构型.由于麦芽酚羟基有一定酸性,黎其万等^[15]又尝试以KOH催化糖甙化反应也获得成功,但收率较低(36.2%).

解万翠^[16]选择适宜的糖基和糖苷配基,采用改进的Koenigs-Knorr法(以新制备的加硅胶担待剂的银盐作催化剂)化学合成了香叶基- β -D-吡喃葡萄糖苷、薄荷基- β -D-吡喃葡萄糖苷、顺-3-己烯基- β -D-吡喃葡萄糖苷(见图5),收率中等.以香叶基- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成例,反应收率为51%,脱乙酰化一步的收率为92%.

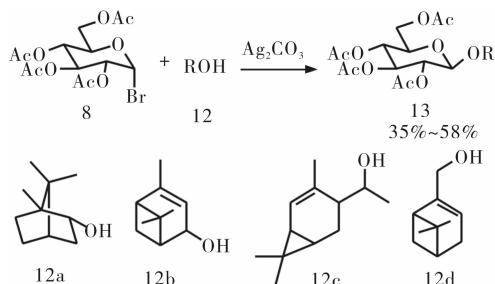


图3 单萜烯醇糖苷的合成路线

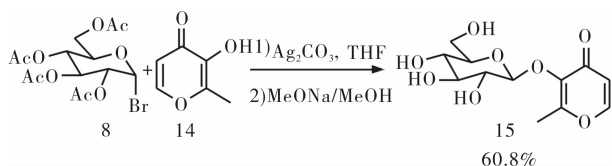


图4 麦芽酚-3-O- β -D-葡萄糖苷合成路线

B. W. Xin等^[17]利用6-(4-卤代苯基)-3(2H)-吡嗪酮的银盐与2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-溴-1-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖发生Koenigs-Knorr反应,合成了3-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-6-(4-卤代苯基)吡嗪,再用干燥的氨气在0~-5℃下处理脱乙酰基保护基得相应的3-O-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-6-(4-卤代苯基)吡嗪(见图6).

谢子朋等^[18]为合成酚酸取代的葡萄糖苷类天然产物,用Koenigs-Knorr法,以溴代葡萄糖为起始物,与4-苄氧基苄醇反应成苷,脱乙酰基后,得到4-苄氧基苄醇- β -D-吡喃葡萄糖苷(见图7).通过优化工艺减低了Ag₂CO₃的用量(反应物的10倍量),也得到了较好的产率(69%).

T. Murakami等^[19]发现了反应条件相对温和、价格低廉、毒性小的有效方法来制备1,2-反式- β -吡喃葡萄糖苷(见图8).从葡萄糖五苯甲酸酯出发经由异头碳卤化物(碘化物、溴化物),分离或原位生成后(全苯甲酸酯化的葡萄糖与三甲基卤化硅

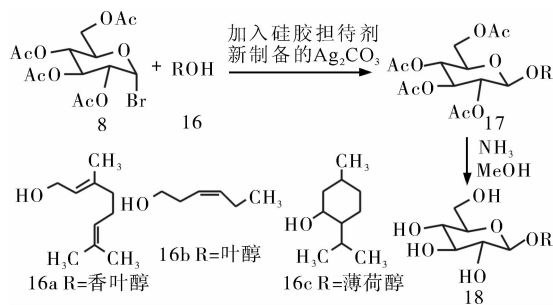


图5 改进的Koenigs-Knorr法合成糖苷路线

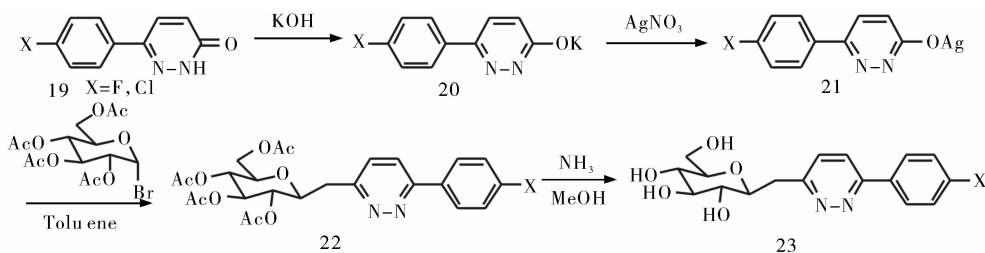


图6 3-O-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-6-(4-卤代苯基)吡嗪合成路线

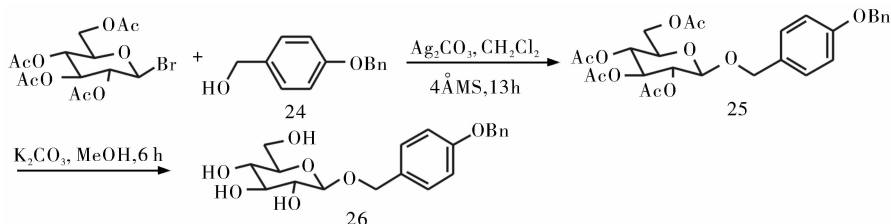
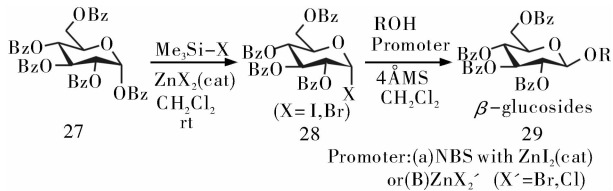


图7 4-苄氧基苄醇- β -D-吡喃葡萄糖苷合成路线

图8 1,2-反式- β -吡喃葡萄糖苷合成路线

反应),再在 ZnX_2 ($X = Cl, Br$) 或 $NBS-ZnI_2$ 催化下与各种醇反应,高收率生成相应的 1,2-反式- β -葡萄糖苷. 这表明上述催化剂有可能取代银盐和汞盐用于 Koenigs-Knorr 糖苷化反应中.

溴代糖作为糖基供体,通常会有邻位乙酰基参与反应,生成 1,2-反式产物,立体选择性较好. 对于烷基醇的糖苷化反应多用重金属(银盐或汞盐)、路易斯酸等作为催化剂. 对于酚类的糖苷化反应则多用相转移催化法,使用相转移催化剂 Bu_4NBr 等.

2 氟代糖作为糖基供体

T. Mukaiyama 等^[20]在 1981 年首次引入氟代糖作为糖基供体,用 $SnCl_2-AgClO_4$ 作为亲氟催化剂制备糖苷. 与其他的卤代糖相比,氟代糖作为糖基供体的显著优点是具有较好的热稳定性和化学稳定性,可通过蒸馏甚至是硅胶柱层析的方法进行提纯. 氟代糖可以很方便地由其他糖基供体制得,如硫代糖^[21]. 通常活化氟代糖的催化剂有 $SnCl_2-AgClO_4$, $Hf(OTf)_4$ ^[22]等.

K. Sasaki 等^[23]报道葡萄糖吡喃氟化物和醇在含有质子酸的离子液体中,在温和的条件下反应生成相应的糖苷,收率中等到高. 糖苷化的立体选择性受到离子液体的严重影响,其中以 1-正己基-3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐($C_6mim[OTf]$)和 1-(3-氰丙基)-3-甲基咪唑三氟甲磺酰亚胺盐($CNC_3mim[N Tf_2]$)为反应介质时,主要得到 β -构型的产物(见图 9).

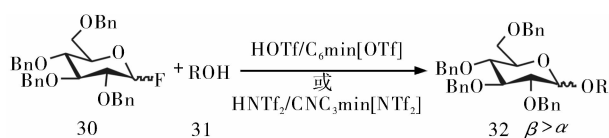
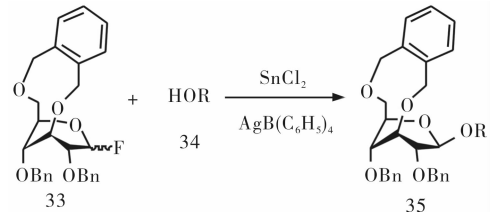


图9 氟代糖和醇在含质子酸的离子液体中合成糖苷

Y. Okada 等^[24]报道了一个不依赖邻基参与的完全 β -选择性的糖苷化反应,设计并合成了 3-O 和 6-O 之间的桥被锁定在轴向位置上的糖基氟化

物,该氟化物可以高效地和各种醇在 $SnCl_2-AgB(C_6F_5)_4$ 催化体系中进行 β -糖苷化反应(见图 10). 此反应中真正的催化剂可能是原位产生的 $SnB(C_6F_5)_4Cl$. 100% 的 β -选择性是由于在原位产生的 $HB(C_6F_5)_4$ 的催化下, α -异构体异构化为 β -异构体. 这种新颖的糖基化反应为糖苷的设计合成提供了一个新思路.

图10 完全 β -选择性的糖苷化反应

氟代糖虽有较好的热稳定性和化学稳定性,但其活性通常较低,需要使用一些亲氟催化剂来催化反应的发生,如 $SnCl_4-Ag(OTf)_4$, $TMSOTf$ 等. 鉴于氟代糖具有一定的稳定性,其也被用于合成一些复杂产物.

3 碘代糖作为糖基供体

通常认为碘代糖极不稳定,不适合用作糖基供体,但是近来有研究报道用碘代糖作为糖基供体^[25]. 碘代糖比相应的溴代糖和氯代糖有更高的反应活性并且在中性条件下更易发生亲核取代反应^[26],同时碘代糖在反应时间、反应效率和立体选择性方面也有很多优势^[27].

J. A. Perrie 等^[28]报道碘代糖与一系列一级和二级醇的糖苷化反应:先用 NIS 和 I_2 作催化剂,0~20 $^{\circ}C$ 之后用三甲硅烷三氟甲磺酸酯作催化剂, β -糖苷收率 60%~83% (见图 11). 各种非重金属盐也能有效地催化反应,但与不太活泼的二级醇反应生成大量的 α -产物.

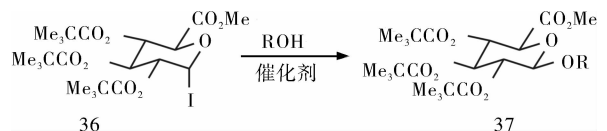


图11 碘代糖与一级和二级醇的糖苷化反应

Y. J. Ko 等^[29]制备出新型的 2-O-碘乙酰基吡喃葡萄糖碘化物作为糖基供体,此碘化物可有效地与醇反应生成 2-O-碘乙酰基-1,2-反式糖苷,收率和立体选择性均较好(见图 12). 2-O-碘

乙酰基可被硫脲选择性脱去而不影响其他的保护基和异头碳的构型,高收率生成 2-羟基-1,2-反式糖苷。

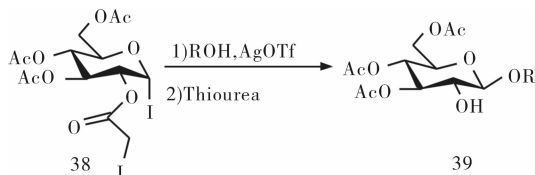


图 12 2-O-碘乙酰基吡喃葡萄糖碘化物
为糖基合成糖苷

碘代糖作为糖基供体的报道相对较少,但是碘代糖活性较高,所以反应条件通常更加温和,对于一些含有敏感基团的底物可以选用碘代糖.并且碘代糖上羟基的保护基不同时,碘代糖的活性也会有所差别,因此可以通过选择不同的保护基团调控碘代糖的活性。

4 展望

综上所述,卤代糖作为糖基供体在糖苷合成过程中发挥着重要作用,尤其是氟代糖和碘代糖的应用扩大了卤代糖的应用范围.卤代糖作为糖基供体的优点是合成的产物为纯净的 O-苷,收率高,主要为 β -构型;缺点是反应条件苛刻,需严格无水、避光条件,重金属盐催化剂比较贵而且有很大的毒性,溴代糖在常温下极不稳定,不易长期保存.结合近几年的文献报道可以看到,这类研究逐渐向环境友好的方向发展.今后的研究目标为:1)探索新型的卤代糖衍生物,实现产物立体专一性的合成;2)探索更加绿色的反应条件,尽量避免重金属盐的使用。

参考文献:

- [1] 谢剑平.烟草香料技术原理与应用[M].北京:化学工业出版社,2009.
- [2] 吴东儒.糖类的生物化学[M].北京:高等教育出版社,1987.
- [3] Kaeothip S, Yasomane J P, Demchenko A V. Glycosidation of thioglycosides in the presence of bromine: mechanism, reactivity, and stereoselectivity [J]. J Org Chem, 2012, 77: 291.
- [4] Koenigs W, Knorr E. Ueber einige derivate des traubenzuckers und der galactose [J]. Chem Ber, 1901, 34: 957.
- [5] 孟广宇, 曾世通, 刘珊, 等. β -紫罗兰醇- β -D-葡萄糖苷的合成及热解性质 [J]. 食品科学, 2012, 33: 21.
- [6] Yajima A, Oono Y, Nakagawa R, et al. A simple synthesis

of four stereoisomers of roseoside and their inhibitory activity on leukotriene release from mice bone marrow-derived cultured mast cells [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17: 189.

- [7] Turnbull W B, Harrison J A, Kartha K P R, et al. Observations on chemical and enzymatic approaches to α -2,3-sialylated octyl β -lactoside [J]. Tetrahedron, 2002, 58: 3207.
- [8] Mastelić J, Jerković I, Vinković M, et al. Synthesis of selected naturally occurring glucosides of volatile compounds: Their chromatographic and spectroscopic properties [J]. Croat Chem Acta, 2004, 77: 491.
- [9] Xue J L, Cecioni S, He L, et al. Variations on the SnCl_4 and $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ -promoted glycosidation of sugar acetates: a direct, versatile and apparently simple method with either α or β stereocontrol [J]. Carbohydr Res, 2009, 344: 1646.
- [10] Maslov M A, Morozova N G, Chizhik E I, et al. Synthesis and delivery activity of new cationic cholesteryl glucosides [J]. Carbohydr Res, 2010, 345: 2438.
- [11] Mukherjee D, Ray P K, Chowdhury U S. Synthesis of glycosides via indium(III) chloride mediated activation of glycosyl halide in neutral condition [J]. Tetrahedron, 2001, 57: 7701.
- [12] Koto S, Hirooka M, Tashiro T, et al. Simple preparations of alkyl and cycloalkyl α -glycosides of maltose, cellobiose, and lactose [J]. Carbohydr Res, 2004, 339: 2415.
- [13] Ma S J, Watanabe N, Yagi A, et al. The (3R,9R)-3-hydroxy-7,8-dihydro- β -ionol disaccharide glycoside is an aroma precursor in tea leaves [J]. Phytochem, 2001, 56: 819.
- [14] Patov S A, Puneov V V, Kuchin A V, et al. Synthesis of certain monoterpene glycosides [J]. Chem Nat Compd, 2006, 42: 431.
- [15] 黎其万, 黄唯平. 麦芽酚及麦芽酚-3-O- β -D-葡萄糖苷的合成 [J]. 合成化学, 2004, 12: 391.
- [16] 解万翠. 糖苷类香料前体合成及其应用研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2004.
- [17] Xin B W, Sun C J, Cao X R, et al. The Synthesis and Characterization of 3-O-(β -D-glucopyranosyl)-6-(4-halophenyl) pyridazines [J]. Chin J Synthetic Chem (合成化学), 2003, 10(4): 356.
- [18] 谢予朋, 赵毅民. (4-苄氧基苄基)-2,3-二-O-苄基- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成 [J]. 化学通报, 2006(2): 119.
- [19] Murakami T, Sato Y, Shibakami M. Stereoselective glycosylations using benzoylated glycosyl halides with inexpensive promoters [J]. Carbohydr Res, 2008, 343: 1297.
- [20] Mukaiyama T, Murai Y, Shoda S. An efficient method for