

研究简报

二乙酰氧基亚碘酰苯氧化糖基烯合成 *D*-甘露庚糖醇

程杰* 翟洪柏 俊吕凌 孙备

(安徽省药物研究所 合肥 230022)

摘 要 以五苄基-*D*-甘露糖为原料,经 Wittig 反应制得 *D*-甘露庚糖烯(产率 88%),然后在二乙酰氧基亚碘酰苯/LiBr 体系下催化氧化糖基烯制得五苄基-*D*-甘露庚糖醇(产率 65%),最后脱苄基得到 *D*-甘露庚糖醇(产率 90%),总得率 51%。方法简便、环保,可用于糖醇的合成。

关键词 *D*-甘露庚糖醇,糖基烯,二乙酰氧基亚碘酰苯,双羟基化反应

中图分类号:O626.2

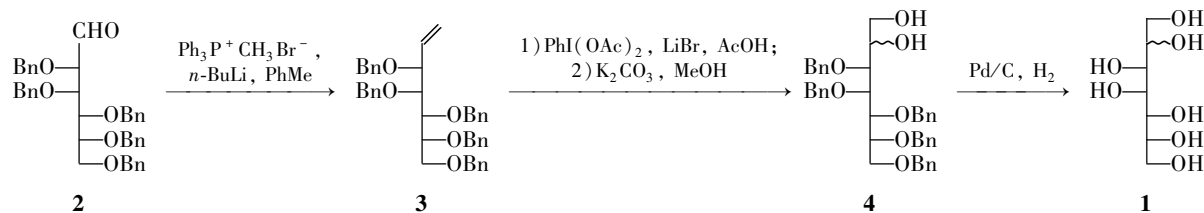
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2012)04-0483-03

DOI:10.3724/SP.J.1095.2012.00253

D-甘露庚糖醇(*D*-mannoheptol, Volemitol Scheme 1)是一种从鳄梨(*avocado*)果实中提取的稀有糖醇^[1],具有较好的抑菌和抗过敏功效,它常与 *D*-甘露庚酮糖^[2]组合使用,通过增加抗菌肽,优化 hBD-2 的生成而不诱导炎症或过敏反应来治疗和预防先天或获得性免疫变异疾病^[3]。*D*-甘露庚糖醇是一种 2-位差向异构体的混合物,其 2-位羟基可看成由甘露庚酮糖羰基还原而来,此类糖醇的合成多是由对应的酮糖或醛糖还原制得^[4]。

近年来,高价碘试剂参与的催化氧化反应已广泛用于有机合成,它具有容易制备、性能温和、选择性高而且环境友好的特点^[5-6]。在进行烯烃的双羟基化反应中,二乙酰氧基亚碘酰苯(PIDA)比 OsO₄、KMnO₄ 和 RuO₄ 等氧化剂,更廉价环保,常与金属配合物(如 Ni(ClO₄)₂、Pd(H₂O)₂(OTf)₂)^[7] 和 LiBr^[8] 等金属催化剂联用,在醋酸环境下,将烯键氧化为 1,2-二乙酰氧基结构。本实验采用 PIDA/LiBr 催化-氧化体系对糖基烯双羟基氧化,制备了 *D*-甘露庚糖醇,合成路线如 Scheme 1 所示。以 2,3,4,5,6-五-*O*-苄基-*D*-甘露糖(**2**,自 *D*-甘露糖三步制备得到^[9],产率 56%)为原料,经 Wittig 反应得到糖基烯 **3**,再经 PIDA/LiBr 催化氧化后碱解脱乙酰基得到二羟基化合物 **4**,最后经 Pd/C 催化加氢脱苄基保护,得到目标化合物 **1**,总得率 51%。



Scheme 1 Synthetic routes of *D*-mannoheptol

醛 **2** 与 Wittig 试剂反应生成糖基烯 **3** 可实现碳链增长。三苯基甲基溴化磷在丁基锂引发下脱 HBr 得到活泼 Wittig 试剂(Ph₃P=CH₂)需在无水、无氧条件下进行,与醛 **2** 的亚甲基化反应产率很高(柱色谱后的收率 88%)。NMR 谱上清晰地出现化合物 **3** 烯氢质子(δ_H 5.3 ~ 6.0)和烯碳原子(δ_C 119.4、136.1)的信号峰。表明合成了 3,4,5,6,7-五-*O*-苄基-*D*-甘露庚糖烯。

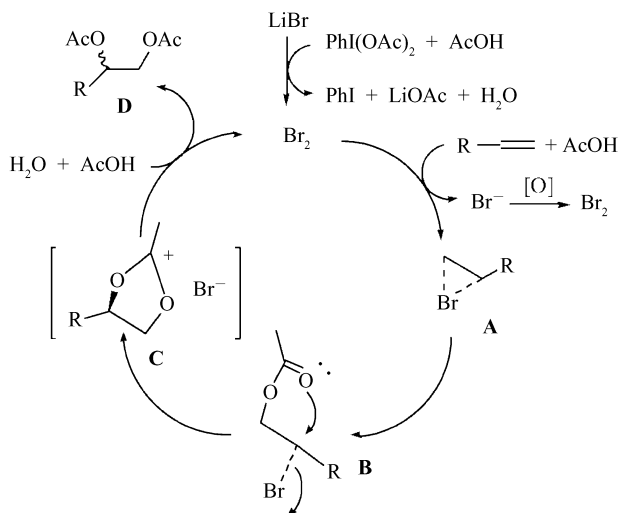
PIDA/LiBr 催化氧化糖基烯 **3** 的可能机理如 Scheme 2 所示。首先 LiBr 被 PIDA 氧化生成 Br₂, Br₂ 与

2011-06-14 收稿,2011-10-10 修回

安徽省自然科学基金资助项目(1208085QB23)

通讯联系人:程杰,助理研究员; Tel:0551-3665139; Fax:0551-3669823; E-mail:chengjie_234@163.com; 研究方向:糖化学的合成与研究

糖基烯反应生成溴鎓离子 A, A 被 AcOH 亲核进攻 1-位得到 1-乙酰氧基-2-溴化合物 B, B 接着发生分子内亲核取代得到中间体 C, 最后在醋酸等亲核试剂作用下, 转变为 1,2-二氧乙酰基庚糖醇 D。所得的粗品 D 经 K_2CO_3 碱解成羟基游离的化合物 4, 反应得率 65%。由于氧化后 1-C 没有手性(1- CH_2OH), 即便是反式二羟基氧化机理, 所得产物仍为 2-位差向异构混合物。



Scheme 2 Proposed catalytic cycle for dihydroxylation process

实验部分

中间体及目标产物的 NMR 采用 Bruker DRX300 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司)测定;分别用 LCMS-2010 EV 型液质联用仪(日本 Shimadzu 公司)、ASCO P-1030 型旋光光度仪和毛细管法(测定熔点,温度计未经校正)进行结构鉴别。产物分离用 HSGF254 型薄层分析硅胶板(烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂);制备化合物 2 所用甘露糖为工业级,其余试剂除特别说明均为分析纯。

3,4,5,6,7-五-(*O*-苄基)-*D*-甘露糖烯(3)的制备:在 N_2 气保护下,将 120 mL 无水甲苯加到 7.10 g (19.9 mmol) 三苯基甲基溴化磷中,搅拌均匀后在冰浴冷却下,滴加 12.0 mL 1.6 mol/L 的 *n*-BuLi 的正己烷溶液,搅拌 40 min 后升温至 25 $^{\circ}C$ 反应 2 h,反应体系呈深黄色。向该溶液(Wittig 试剂)中加入 20 mL 无水甲苯溶解的 4.16 g (6.6 mmol) 化合物 2, 28 $^{\circ}C$ 反应 2 d。加入 10 mL 丙酮和 10 mL 水终止反应。浓缩,加 80 mL CH_2Cl_2 溶解反应物,再依次用 200 mL $\times 3$ 水洗涤后,加无水 Na_2SO_4 干燥,过滤、浓缩,上硅胶柱层析(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:8 洗脱),得到 3.65 g 淡黄色糖浆状化合物 3 (产率 88%)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 3.70 (dd, 1H, J = 5.7, 11.1 Hz), 3.83 ~ 3.88 (m, 2H), 4.00 ~ 4.07 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.42 ~ 4.74 (m, 10H, $PhCH_2$), 5.32 (dd, 1H, J = 2.9, 17.7 Hz), 5.37 (dd, 1H, J = 2.9, 9.8 Hz), 5.95 (ddd, 1H, J = 8.0, 9.8, 17.7 Hz), 7.00 ~ 7.29 (m, 25H, Ph); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 69.6, 69.9, 71.7, 73.2, 74.2, 74.3, 78.7, 78.9, 80.8, 81.4, 119.4, 126.8 ~ 128.2 (25C), 128.2, 138.4 ~ 138.9 (5C); ESI-MS: m/z = 629.32 [$M+H$] $^+$ 。

3,4,5,6,7-五-(*O*-苄基)-*D*-甘露糖醇(4)的制备:40 mL HOAc 溶解 6.30 g 糖烯 (10.0 mmol)、3.2 g PIDA (10.0 mmol) 和 0.17 g LiBr (2.0 mmol) 后,于 95 $^{\circ}C$ 反应 18 h。加入 50 mL 水终止反应,冷却至室温,用 40 mL $\times 3$ EtOAc 萃取,合并有机相,依次用 50 mL 饱和 $Na_2S_2O_3$ 溶液、50 mL 饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤后,加无水 Na_2SO_4 干燥。过滤、浓缩,所得粗品用 80 mL MeOH 溶解,加入 2.00 g (15.0 mmol) K_2CO_3 室温反应 24 h。浓缩 MeOH,加入 50 mL 水,40 mL $\times 3$ EtOAc 萃取。合并有机相,用 50 mL $\times 2$ 水、50 mL 饱和食盐水洗涤,加无水 Na_2SO_4 干燥,过滤、浓缩,上柱色谱分离(V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:6 洗脱),得到 4.30 g 淡黄色糖浆(产率 65%)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 2.65 (br, 1H), 2.97 (br, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, J = 5.7, 11.0 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 5.7, 10.4 Hz), 3.73 ~ 3.79 (m, 2H), 3.83 ~ 3.88 (m, 2H), 4.17 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.42 ~ 4.74 (m, 10H, $PhCH_2$), 7.00 ~ 7.29 (m, 25H, Ph); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 61.3, 62.5, 64.7, 66.2, 66.7, 71.2, 72.2, 72.8, 74.7, 74.9, 80.1, 80.4, 126.8 ~ 128.2 (25C), 138.4 ~ 138.9 (5C); ESI-MS: m/z = 663.33 [$M+H$] $^+$ 。

D-甘露糖醇(1)的制备:2.00 g (3.0 mmol) 化合物 4 加 20 mL EtOAc 和 20 mL MeOH 溶解后,加入 1.50 g 10% Pd/C,在 0.1 ~ 0.15 MPa 压力下加氢,室温搅拌 2 d。过滤,回收 Pd/C 再浓缩,加 40 mL 水,30 mL $\times 4$ EtOAc 洗涤,合并水相后浓缩,上硅胶柱层析(V (甲醇): V (三乙胺): V (水)=6:2:1 洗脱),洗脱液浓缩后加入甲醇结晶,得 0.61 g 白

色固体 **1** (产率 90%)。熔点为 149 ~ 151 °C (文献值^[10] 153 ~ 154 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.4^{\circ}$ (c 0.4, 5% 钼酸铵溶液) (文献值^[11] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55^{\circ}$ (c 0.4, 5% 钼酸铵溶液)); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ : 61.6, 63.2, 66.4, 68.1, 68.5, 69.4, 70.1; ESI-MS; $m/z = 211.06$ $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

参 考 文 献

- [1] CHENG Jie, FANG Zhijie, JIAO Yan, *et al.* Concise Synthesis of Glucoheptulose by Molybdic Acid-catalysed Carbon-skeleton Rearrangement[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2009, **26**(7): 749-752 (in Chinese).
程杰, 方志杰, 焦岩, 等. 钼酸催化简便合成 *D*-葡萄糖酮糖[J]. *应用化学*, 2009, **26**(7): 749-752.
- [2] Cheng J, Fang Z J, Li S, *et al.* An Efficient Synthesis of *D*-Mannoheptulose *via* Oxidation of an Olefinated Sugar with Potassium Permanganate in Aqueous Acetone[J]. *Carbohydr Res*, 2009, **344**(15): 2093-2095.
- [3] Shibuya H, Ohashi K, Kitagawa I. Search for Pharmacochemical Leads from Tropical Rainforest Plants[J]. *Pure Appl Chem*, 1999, **71**(6): 1109-1113.
- [4] Jorgensen M, Iversen E H, Paulsen A L, *et al.* Efficient Synthesis of Enantiopure Conduritols by Ring-Closing Metathesis[J]. *J Org Chem*, 2001, **66**(13): 4630-4634.
- [5] Wirth T. Hypervalent Iodine Chemistry in Synthesis: Scope and New Directions[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, **44**(24): 3656-3665.
- [6] Ochiai M, Miyamoto K. Catalytic Version of and Reuse in Hypervalent Organo- λ^3 - and - λ^5 -iodane Oxidation[J]. *Eur J Org Chem*, 2008: 4229-4239.
- [7] Kang Y B, Gade L H. The Nature of the Catalytically Active Species in Olefin Dioxygenation with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$: Metal or Proton? [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(10): 3658-3667.
- [8] Emmanuvel L, Shaikh T M A, Sudalai A. $\text{NaIO}_4/\text{LiBr}$ -Mediated Diastereoselective Dihydroxylation of Olefins: A Catalytic Approach to the Prevost-Woodward Reaction[J]. *Org Lett*, 2005, **7**(22): 5071-5074.
- [9] López-Herrera F J, Sarabia-García F. Condensation of *D*-Mannosaldehyde Derivatives with Ethyl Diazoacetate. An Easy and Stereoselective Chain Elongation Methodology for Carbohydrates: Application to New Syntheses for KDO and 2-Deoxy-13-KDO[J]. *Tetrahedron*, 1997, **53**(9): 3325-3346.
- [10] MacLay W D, Hann R M, Hudson C S. Volemitol Heptaacetate[J]. *J Org Chem*, 1944, **9**(3): 293-297.
- [11] Richtmyer N K, Hudson C S. The Rotation of Polyols in Ammonium Molybdate Solutions[J]. *J Am Chem Soc*, 1951, **73**(5): 2249-2250.

Synthesis of *D*-Mannoheptol *via* the Oxidation of an Olefinated Sugar Using Phenyliodine(III) Diacetate

CHENG Jie*, ZHAI Hong, BAI Jun, LV Ling, SUN Bei
(Anhui Institute of Materia Medica, Hefei 230022, China)

Abstract Firstly, 3,4,5,6,7-penta-*O*-benzyl-*D*-manno-hept-1-enitol was prepared from 2,3,4,5,6-penta-*O*-benzyl-*D*-mannose *via* Wittig reaction (yield 88%). The olefinated sugar was dihydroxylated to yield 3,4,5,6,7-penta-*O*-benzyl-*D*-mannoheptol (yield 65%) with the presence of phenyliodine(III) diacetate (PIDA)/LiBr. Finally, *D*-mannoheptol was synthesized through debenzylation (yield 90%). The overall yield was about 51%. The method had the advantages of convenience and environmental friendly, which provided a new approach for the synthesis of such rare alditol.

Keywords *D*-mannoheptol, olefinated sugar, phenyliodine(III) diacetate, dihydroxylated reaction