

α -葡萄糖苷酶和人癌细胞的双效抑制剂 ——天然产物 Penasulfate A 的优化合成

张楠[#], 邓昌选[#], 林汉琳, 高阳光

(江汉大学光电材料与技术学院, 武汉 430056)

摘要 报道了一种天然 α -葡萄糖苷酶和人癌细胞的双效抑制剂 Penasulfate A 的汇聚式合成新方法. 以烯烃复分解反应、TEMPO 催化氧化、Mitsunobu 反应、亚铜盐催化偶联反应和 Julia 烯炔化反应等为主要反应, 通过最长线性 10 步总收率 13.2% 完成了 Penasulfate A 的全合成, 优于之前合成路线的最长线性 14 步总收率 8.6%. 研究结果为 Penasulfate A 及其类似物的大量合成提供了一个可参考的策略, 也为 Penasulfate A 及其衍生物活性的深入研究创造了条件.

关键词 α -葡萄糖苷酶; 抑制剂; 偶联反应; 烯烃复分解反应

中图分类号 O629

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20240363

Optimized Synthesis of Natural Product Penasulfate A, a Dual Inhibitor Against α -Glucosidase and Human Cancer Cells

ZHANG Nan[#], DENG Changxuan[#], LIN Hanlin, GAO Yangguang^{*}

(School of Optoelectronic Materials and Technology, Jianghan University, Wuhan 430056, China)

Abstract α -Glucosidase inhibitors possess broad applications in terms of antidiabetes, anticancer, antiviral, therapy of obesity and so on. In this work, a new convergent synthetic route of Penasulfate A which is a dual inhibitor against α -glucosidase and human cancer cell lines was presented. Olefin cross-metathesis (CM), TEMPO-catalyzed oxidation, Mitsunobu reaction, copper (I)-salt catalyzed coupling reaction and Julia olefination reaction were leveraged as the key steps. The total synthesis of Penasulfate A has been completed over 10 longest linear steps with an overall yield of 13.2%, better than the previous route in which the title compound was synthesized in 14 linear steps with an 8.6% overall yield. This provides the candidate protocol for the syntheses of Penasulfate A and its analogues, along with the possibilities for the deeply investigation on their biological activities.

Keywords α -Glucosidase; Inhibitor; Coupling reaction; Olefin cross-metathesis reaction

糖尿病是一种由胰岛素绝对或相对分泌不足以及利用障碍引发的代谢性疾病, 其主要特征是持续高血糖, 包括 I 型糖尿病、II 型糖尿病和妊娠期糖尿病, 其中超过 90% 的糖尿病属于 II 型糖尿病^[1,2]. 糖尿病 (II 型) 还会引起多种并发症, 如失明、肾功能衰竭、肥胖、神经损伤和心血管疾病等^[3-7]. 国际糖尿病联合会 (IDF) 的最新统计数据指出, 2022 年全球糖尿病患者人数已达到 4.64 亿, 而中国的糖尿病患者数量为 1.41 亿, 位列全球第一, 预计到 2030 年将达到 1.64 亿人^[8]. 癌症是当今社会人类健康的另一

收稿日期: 2024-07-24. 网络首发日期: 2024-10-11.

联系人简介: 高阳光, 男, 博士, 副教授, 主要从事天然活性产物的合成及生物活性方面的研究. E-mail: sunlt413@jhu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 21602082)、江汉大学科技专项项目(批准号: 2023KJZX06)和江汉大学双一流培育项目(批准号: 2023XKZ039)资助.

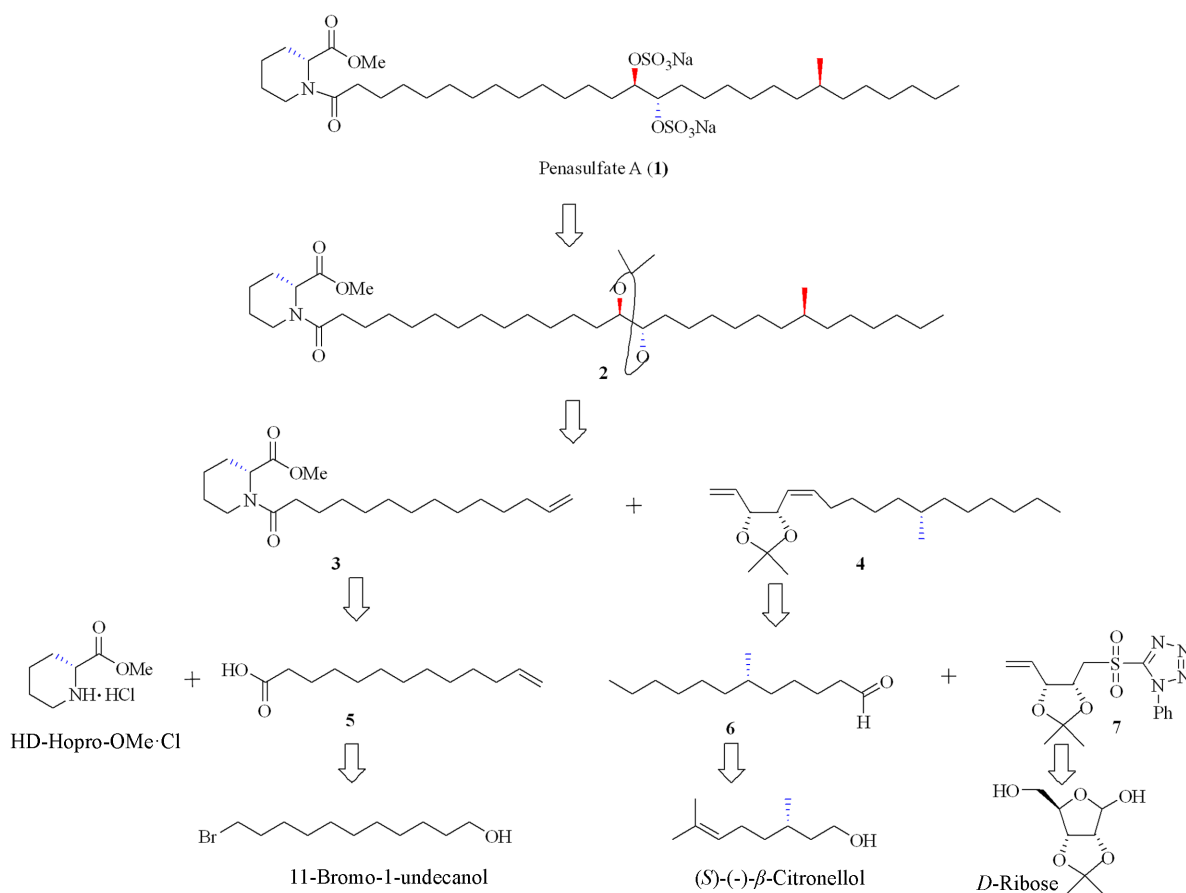
Supported by the National Natural Sciences Foundation of China (No. 21602082), the Jianghan University Foundation, China (No. 2023KJZX06) and the Excellent Discipline Cultivation Project by Jianghan University, China (No. 2023XKZ039).

[#] 共同第一作者.

严重威胁,我国每年新发癌症病例约380万,死亡约229万,总体癌症发病率平均每年上升约3.9%,发病率及死亡率呈逐年上升趋势,我国由于人口基数庞大,每年新发患者数量世界第一^[9,10].可见,我国的糖尿病和癌症的防治形势严峻.研究发现,糖尿病与癌症存在某种关联,糖尿病患者具有更高的风险患癌,而约17%的癌症患者同时也是糖尿病患者^[11,12].因此,开发具有降血糖和抗癌作用的双效药物具有重要的现实意义.

天然小分子一直是药物发现的重要来源. Penasulfate A是由Fusetani等^[13]从Penares sp.海绵中分离得到的,其特征是具有由1个哌啶甲酸甲酯和含2个硫酸酯的长链脂肪酸组成的结构,对 α -葡萄糖苷酶的半抑制浓度(IC₅₀值)为4.4 $\mu\text{mol/L}$,而其类似物也显示出良好的 α -葡萄糖苷酶抑制活性.初步生物活性测试表明,合成的新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂Penasulfate A对 α -葡萄糖苷酶G0660和G5003具有显著的抑制活性,IC₅₀值分别为11.00和9.62 $\mu\text{mol/L}$,同时显示出对8种人癌细胞系的强效抗增殖作用,处理48 h的IC₅₀值范围为0.04~6.77 $\mu\text{mol/L}$.酶动力学研究结果表明,Penasulfate A属于 α -葡萄糖苷酶的混合型抑制剂^[14].基于该化合物良好的双效抑制活性,本文在前期研究^[15]基础上设计了一种新的实验方案,将原先最长线性14步的合成路线简化,同时采用相对价格更低的(S)-(-)- β -香茅醇替代原来的(R)-(+)- β -香茅醇,用于大量制备Penasulfate A,也为后续更进一步的动物体内实验奠定基础.

如Scheme 1所示,在该逆合成分析中,Penasulfate A可由化合物**2**经过脱除亚异丙基和磺酰化反应后碱化获得;而化合物**2**又可切分为2个构建模块,即(R)-1-(12-十三碳烯酰基)哌啶-2-羧酸甲酯(化合物**3**)和(3R,4S,11S)-11-甲基-3,4-O-亚异丙基-1,5-十三碳二烯(化合物**4**),通过烯炔复分解反应得到.其中,化合物**3**可由12-十三碳烯酸(化合物**5**)与(R)-哌啶甲酸甲酯(商品化试剂)经酰胺化反应制得;化合物**5**可由11-溴-1-十一醇经偶联反应和氧化获得;化合物**4**可由(S)-6-甲基十二醛(化合物**6**)和化合物**7**经Julia烯炔化反应获得;而化合物**6**可由(S)-(-)- β -香茅醇经4步转化制得,化合物**7**可由D-核糖制得.



Scheme 1 Retrosynthetic route analysis of Penasulfate A(1)

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

碘、碘化亚铜、正丁基锂(*n*-BuLi)、间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA)、二异丁基氢化铝(DIBAL-H)、咪唑、乙烯基溴化镁(Viny MgBr)、双氧水、对甲苯磺酰氯(TsCl)、2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二酰亚胺(EDCI)、乙酰氯、三氟乙酸(TFA)、1-羟基苯并三唑(HOBt)、*D*-核糖(*D*-ribose)、(*S*)-(-)- β -香茅醇、双(三甲基硅基)氨基钠(NaHMDS)、双(三甲基硅基)氨基钾(KHMDS)、邻三苯基膦、二叔丁基硅基双(三氟甲烷磺酸)、Hoveyda-Grubbs-II催化剂和偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD),分析纯,北京伊诺凯科技有限公司;钯碳(Pd/C),分析纯,梯希爱(上海)化成工业发展有限公司;三苯基膦(PPh₃),分析纯,上海阿达玛斯试剂有限公司;(*R*)-哌啶-2-甲酸甲酯盐酸盐(HD-Hopro-Ome HCl)、5-巯基-1-苯基-1*H*-四唑(PT-SH)、Grubbs-I催化剂、Grubbs-II催化剂、顺-3-己烯和11-溴-1-十一醇,分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;三氟甲磺酸三甲基硅酯(TESOTf)和三氧化硫吡啶络合物,分析纯,西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;盐酸、氯化钠、氯化铵、碳酸钠、硫代硫酸钠、四水合酒石酸钾钠(KNaC₄H₁₂O₁₀·4H₂O)、碳酸氢钠、亚氯酸钠、次氯酸钠、四水合铜酸铵、三乙胺、无水硫酸钠、四氢呋喃(THF)、乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、三氯甲烷和丙酮,分析纯,国药集团化学试剂有限公司;乙腈和甲醇,上海麦克林生化科技股份有限公司;200~300目柱层析硅胶,青岛海洋化工有限公司;石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷和磷酸盐缓冲液(PBS),分析纯,湖北申试化工科技有限公司。

Bruker Avance III 400 MHz 型核磁共振波谱仪(NMR),内标为四甲基硅烷,德国 Bruker 公司;Thermofisher Q-Exactive 型高分辨质谱仪(HRMS),美国赛默飞世尔科技公司;AUTOPOL IV 型自动旋光仪,美国鲁道夫公司。

1.2 实验过程

1.2.1 12-十三碳烯-1-醇(化合物 **8**)的合成 将11-溴-1-十一醇(2 g, 7.96 mmol)溶于20 mL干燥THF中,加入无水碘化亚铜(152 mg, 0.8 mmol),超声溶解。在氮气保护下,用恒压滴液漏斗在冰水浴下缓慢滴加乙烯基溴化镁溶液(1 mol/L, 32 mL),以薄层色谱(TLC)点板监测反应进程。待反应完毕后,加入20 mL饱和氯化铵溶液终止反应,分出有机相,用乙酸乙酯萃取水相(20 mL×3),合并有机相,以无水硫酸钠干燥,经减压蒸馏和柱层析纯化后得已知化合物 **8** 共1.03 g,收率65%。

1.2.2 12-十三碳烯酸(化合物 **5**)的合成 将化合物 **8**(1.00 g, 5.04 mmol)和2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)(80 mg, 0.51 mmol)溶于8 mL乙腈中,加入质量分数80%的亚氯酸钠(1.13 g, 10.08 mmol)和8 mL PBS缓冲液(pH=6.8),配制质量分数5%的次氯酸钠溶液(130 μ L, 0.1 mmol),用稀盐酸调节pH值至6.5~7.0之间。待反应完毕后,分出有机相,用乙酸乙酯萃取水相(10 mL×3),合并有机相,以无水硫酸钠干燥,经减压蒸馏和柱层析纯化得淡黄色油状化合物 **5** 共0.91 g,收率85%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ : 5.86~5.76(m, 1H), 4.99(d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.93(d, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.35(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.04(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.63(m, 2H), 1.27(s, 14H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), δ : 180.3, 139.3, 114.2, 34.2, 33.9, 29.6(2C), 29.5, 29.3, 29.2(2C), 29.1, 24.8; HRESIMS(C₁₃H₂₅O₂计算值), *m/z*: 213.1596(213.1855)[M+H]⁺。

1.2.3 化合物 **3**的合成 称取(*R*)-哌啶-2-甲酸甲酯盐酸盐(1.20 g, 6.68 mmol)加入30 mL二氯甲烷中,再加入NaHCO₃(1.68 g, 20.04 mmol),搅拌30 min后,依次加入化合物 **5**(1.24 g, 5.84 mmol)、EDCI(2.70 g, 14.08 mmol)和HOBt(2.30 g, 17.02 mmol),室温下反应直至原料消失,加水终止反应。分出有机相,水相用二氯甲烷萃取(10 mL×3),经浓缩过柱得纯品黄色油状物1.62 g,收率82%。 $[\alpha]_D^{25}+34.9^\circ$ (*c* 0.467, CHCl₃); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ : 5.84~5.74(m, 1H), 5.38(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.99(d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.91(d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.22(dt, *J*=12.8, 2.4 Hz, 1H), 2.35(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.25~2.21(m, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.04~1.99(m, 2H),

1.76~1.60(m, 4H), 1.26(m, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 173.4, 172.2, 139.4, 114.2, 52.2, 51.9, 43.6, 33.9, 33.6, 29.7, 29.6(2C), 29.5, 29.2, 29.0, 26.7, 25.5, 25.2, 21.1; HRESIMS($\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}$ 计算值), m/z : 360.2387(360.2515)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

1.2.4 化合物 **9** 的合成 将 *D*-核糖(25.00 g, 0.166 mol)溶于丙酮-甲醇混合溶液(体积比 1:1, 300 mL), 加入 1 mL 浓盐酸, 在 60 °C 下加热 1 h. 冷却至室温, 加入碳酸钠(约 5 g)中和后过滤, 滤液经减压浓缩和柱层析纯化得无色液体化合物 **9** 共 30.98 g, 收率 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -75° (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 4.96(s, 1H), 4.82(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.57(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.42(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.67(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.62(dd, $J=15.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.42(s, 3H), 1.47(s, 3H), 1.31(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 112.2, 110.1, 88.5, 85.9, 81.6, 64.1, 55.6, 26.5 24.8; HRESIMS($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ 计算值), m/z : 227.0824(227.0895)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

1.2.5 化合物 **10** 的合成 称取化合物 **9**(8.00 g, 39.2 mmol)置于 70 mL THF 中, 依次加入三苯基膦(17.47 g, 66.6 mmol)和咪唑(9.34 g, 137.2 mmol), 溶解后缓慢加入单质碘(14.92 g, 58.78 mmol), 在氮气保护下加热回流直至原料完全消失, 加入 40 mL 饱和硫代硫酸钠溶液终止反应. 用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 浓缩后经柱层析纯化得纯品化合物 **10** 共 10.6 g, 收率 86%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -64.9° (*c* 0.53, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.05(s, 1H), 4.76(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.62(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.44(dd, $J=9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 3.28(dd, $J=16.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.13(t, $J=10.0$ Hz, 1H), 1.48(s, 3H), 1.32(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 115.3, 109.8, 87.6, 85.5, 83.2, 55.4, 26.5, 23.4, 8.63; HRESIMS($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_4\text{Na}$ 计算值), m/z : 336.9803(336.9913)[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

1.2.6 化合物 **11** 的合成 称取化合物 **10**(4.62 g, 14.7 mmol)溶于 100 mL 干燥 THF 中, 在氮气保护及 -78 °C 条件下, 通过恒压滴液漏斗缓慢滴加正丁基锂(1.6 mol/L, 7.6 mL), 维持此温度 2 h; 恢复到室温后, 用 TLC 监测反应进程. 待反应完成后, 再次在氮气保护和 -78 °C 条件下, 通过恒压滴液漏斗缓慢滴加 DIBAL-H(1 mol/L, 19 mL), 3 h 后, 加入现配的酒石酸钾钠与丙酮混合液(体积比 1:1)共 100 mL, 继续搅拌 1 h. 分出有机相, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 滤液经减压蒸馏和柱层析纯化得已知化合物 **11** 共 1.37 g, 收率 59%.

1.2.7 化合物 **12** 的合成 称取化合物 **11**(1.25 g, 7.9 mmol)溶于 10 mL 干燥 THF 中, 在冰浴条件下用氮气保护, 加入 5-巯基-1-苯基-1-*H*-四唑(PT-SH)(2.818 g, 15.8 mmol)、偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)(1.92 mL, 7.5 mmol)和 PPh_3 (2.49 g, 9.5 mmol), 反应至原料消失. 加入质量分数 5% 的 NaHCO_3 溶液和丙酮(体积比 1:2)共 10 mL, 减压浓缩除去丙酮后, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液和 10 mL 乙酸乙酯萃取 3~4 次, 无水硫酸钠干燥后经过滤、减压浓缩和柱层析纯化得纯品化合物 **12** 共 2.30 g, 收率 91%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -24.6° (*c* 0.767, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.56~7.49(m, 5H), 5.85(ddd, $J=17.3, 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 5.43(d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.32(d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.71(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.55(ddd, $J=9.6, 6.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.57(dd, $J=13.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.27(dd, $J=13.2, 10.4$ Hz, 1H), 1.46(s, 3H), 1.34(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 154.1, 133.6, 132.2, 130.2, 129.8, 123.8, 119.6, 109.3, 78.9, 76.0, 35.1, 28.0, 25.5; HRESIMS($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$ 计算值), m/z : 319.1256(319.1223)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

1.2.8 化合物 **7** 的合成 称取化合物 **12**(2.08 g, 6.54 mmol)溶于 16 mL 乙醇中, 在氮气保护下加入化合物 $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.476 g, 2.0 mmol)和质量分数 30% 的 H_2O_2 (10 mL), 反应直到原料完全消失后, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 以乙酸乙酯萃取 3~4 次, 无水硫酸钠干燥后经过滤、减压浓缩和柱层析纯化得纯品化合物 **7** 共 1.37 g, 收率 60%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -82.7° (*c* 0.88, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.63~7.56(m, 5H), 5.73(ddd, $J=16.8, 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 5.46(d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.38(d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.76~4.69(m, 2H), 3.81(dd, $J=14.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.57(d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.31(s, 3H), 1.30(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 154.0, 133.3, 131.6, 131.5,

129.6, 125.8, 120.6, 110.5, 78.5, 72.3, 58.6, 27.5, 25.4; HRESIMS ($C_{15}H_{19}N_4O_4S$ 计算值), m/z : 351.1082(351.1130)[$M+H$]⁺.

1.2.9 化合物 **13** 的合成 将(S)-(-)- β -香茅醇(5.0 g, 31.99 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 加入对甲苯磺酰氯(7.56 g, 38.05 mmol), 待溶解后加入三乙胺(4.5 mL). 将混合液在室温下搅拌反应, 用TLC监测反应进程. 待反应完成后加水(10 mL), 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL \times 3), 合并有机相, 经浓缩和柱层析纯化得化合物 **13** 共9.50 g, 收率为96%. $[\alpha]_D^{25}$ -1.66 $^\circ$ (c 0.543, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.78(d, J =8.0 Hz, 2H), 7.34(d, J =8.0 Hz, 2H), 5.00(t, J =7.2 Hz, 1H), 4.05~4.00(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.95~1.80(m, 2H), 1.67~1.60(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.54~1.46(m, 1H), 1.46~1.37(m, 1H), 1.26~1.17(m, 1H), 1.12~1.03(m, 1H), 0.78(d, J =6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ : 144.8, 133.3, 131.6, 129.9, 128.0, 124.4, 69.2, 36.8, 35.8, 29.0, 25.8, 25.4, 21.7, 19.1, 17.7; HRESIMS ($C_{17}H_{27}O_3S$ 计算值), m/z : 311.1636(311.1694)[$M+H$]⁺.

1.2.10 化合物 **14** 的合成 称取化合物 **13**(6.00 g, 19.32 mmol)和顺-3-己烯(5.8 mL, 48.24 mmol)溶解于30 mL二氯甲烷中, 在氮气保护下加入Hoveyda-Grubbs II催化剂(0.49 g, 0.782 mmol), 加热回流, 点板监测直至原料基本消失. 将溶液浓缩蒸干, 过柱分出Z式和E式产物的混合物, 用甲醇溶解, 加入10%Pd/C后在氢气氛围中反应4 h. 待反应结束后, 溶液经过滤、浓缩和柱层析纯化得化合物 **14** 共4.50 g, 收率75%. $[\alpha]_D^{25}$ -5.13 $^\circ$ (c 0.62, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.79(d, J =6.8 Hz, 2H), 7.34(d, J =8.0 Hz, 2H), 4.05(t, J =6.8 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 1.68~1.61(m, 2H), 1.50~1.45(m, 2H), 1.23(m, 8H), 1.05(m, 1H), 0.86(t, J =6.0 Hz, 3H), 0.80(d, J =6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ : 144.7, 133.4, 129.9, 128.0, 69.3, 36.8, 35.9, 32.0, 29.3, 26.9, 26.8, 22.8, 21.8, 19.3, 14.2; HRESIMS($C_{17}H_{29}O_3S$ 计算值), m/z : 313.1834(313.1837)[$M+H$]⁺.

1.2.11 化合物 **15** 的合成 将化合物 **14**(3.00 g, 9.6 mmol)溶解于干燥THF(20 mL), 加入碘化亚铜(192 mg, 1.0 mmol), 超声后抽出溶液中的空气. 在氮气保护下, 通过恒压滴液漏斗缓慢滴加丙缩醛溴化镁溶液(38.5 mL, 1 mol/L溶于THF), 用TLC监测反应. 待反应结束后, 滴加饱和氯化铵溶液终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取水相(20 mL \times 3), 干燥过滤, 有机相经真空浓缩、柱层析纯化得化合物 **15** 共2.05 g, 收率87%. $[\alpha]_D^{25}$ +0.8 $^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 4.35(s, 1H), 3.31(s, 6H), 1.58(d, J =9.7 Hz, 2H), 1.25(m, 16H), 1.08(s, 1H), 0.87(m, 3H), 0.83(m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ : 103.7, 51.7(2C), 36.2, 36.1, 31.8, 31.7, 31.1, 28.8, 26.2, 26.0, 24.1, 21.8, 18.8, 13.2; HRESIMS($C_{15}H_{32}O_2Na$ 计算值), m/z : 267.2295(267.2308)[$M+Na$]⁺.

1.2.12 (S)-6-甲基十二醛(化合物 **6**)的合成 称取化合物 **15**(0.70 g, 28.65 mmol), 在冰盐浴和氮气保护下, 加入50%TFA水溶液和三氯甲烷(体积比1:1)共8 mL, 用TLC监测反应进程. 待原料完全消失后, 加入饱和碳酸氢钠溶液调至pH=7.0, 随后用二氯甲烷萃取(10 mL \times 3), 以无水硫酸钠干燥, 经过滤和减压浓缩得化合物 **6** 的粗产物共543 mg, 收率95%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ : 9.77(d, J =1.9 Hz, 1H), 2.43(t, J =6.0 Hz, 2H), 1.64~1.56(m, 2H), 1.26(m, 12H), 1.16~1.04(m, 1H), 0.86(d, J =6.4 Hz, 3H), 0.84(d, J =6.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ : 203.1, 44.1, 37.2, 36.9, 32.7, 32.1, 29.8, 27.2, 22.8, 22.6, 19.8, 14.3; HRESIMS ($C_{13}H_{27}O$ 计算值), m/z : 198.1984(199.2063)[$M+H$]⁺.

1.2.13 化合物 **4** 的合成 取(380 mg, 1.92 mmol)化合物 **6** 溶解于干燥THF(3 mL)中, 备用. 取化合物 **7**(800 mg, 2.28 mmol)溶解于干燥THF(5 mL)中, 在氮气保护及-78 $^\circ$ C条件下, 通过恒压滴液漏斗缓慢滴加含NaHMDS(1.31 mL, 1.9 mol/L)的5 mL干燥THF溶液, 10 min后通过恒压漏斗缓慢滴加溶有的化合物 **6** 的THF溶液, 反应2.5 h后用TLC监测反应进程. 待原料完全消失后, 加入饱和氯化铵调pH至7.0, 用乙酸乙酯萃取(10 mL \times 3), 以无水硫酸钠干燥, 经过滤、减压浓缩和柱层析纯化得化合物 **4** 共760 mg, 收率80%. 其中顺式产物570 mg, 收率60%, 反式产物190 mg, 收率20%. 化合物 **4Z**:

$[\alpha]_D^{25} + 10.1^\circ$ (c 0.6, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.82~5.73(m, 1H), 5.66~5.59(m, 1H), 5.38(t, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.28(d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.20(d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.97(t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.55(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.17~2.22(m, 2H), 1.52(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.29(m, 16H), 1.08(m, 1H), 0.87(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.83(d, $J=6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ : 136.3, 134.9, 125.8, 118.5, 109.2, 80.1, 80.0, 37.2, 37.0, 32.9, 32.5, 32.1, 29.8, 29.4, 28.2, 27.2, 26.8, 25.7, 22.8, 19.8, 14.3; HRESIMS($\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2$ 计算值), m/z : 321.2789 (321.3166)[$\text{M}-\text{H}$] $^+$; 化合物 **4E**: $[\alpha]_D^{25} + 0.3^\circ$ (c 0.23, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.81~5.69(m, 2H), 5.38(dd, $J=15.6, 7.6$ Hz, 1H), 5.28(d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.21(d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.59~4.53(m, 2H), 2.05(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.52(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.37~1.16(m, 16H), 1.08(m, 1H), 0.88(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.83(d, $J=6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ : 136.3, 134.9, 125.8, 117.3, 108.1, 80.1, 80.0, 37.6, 37.2, 37.0, 32.9, 32.5, 32.1, 29.4, 28.2, 26.7, 25.7, 25.0, 22.8, 19.8, 14.3; HRESIMS($\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2$ 计算值), m/z : 321.2789 (321.2806)[$\text{M}-\text{H}$] $^+$.

1.2.14 化合物 **17** 的合成 称取化合物 **7** (450 mg, 1.28 mmol) 溶解于 8 mL 甲醇中, 在氮气保护下加入 80 μL 乙酰氯, 待反应完成后浓缩蒸干, 备用. 将粗产物溶于 5 mL 吡啶中, 加入二叔丁基硅基双(三氟甲烷磺酸) (0.66 mL, 2.026 mmol), 待原料完全消失后, 经浓缩和柱层析纯化得纯品化合物 **17** 共 522 mg, 收率 73%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.74~7.55(m, 5H), 5.96~5.77(m, 1H), 5.48(dd, $J=30.2, 17.5$ Hz, 1H), 5.36(d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.86(d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.34(d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.01(t, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.91(dd, $J=15.5, 8.4$ Hz, 1H), 1.04(s, 18H).

1.2.15 化合物 **18** 的合成 取化合物 **17** (500 mg, 1.11 mmol) 溶解于干燥 THF (3 mL) 中, 在氮气保护和 -78°C 条件下, 通过恒压滴液漏斗缓慢滴加含 NaHMDS (0.21 mL, 1.9 mol/L) 的 2 mL 干燥 THF 溶液, 10 min 后通过恒压漏斗缓慢滴加含化合物 **6** 的 2.5 mL THF 溶液. 用 TLC 监测反应进程, 但并无目标产物生成, 而化合物 **6** 始终存在, 经柱层析纯化后回收化合物 **17**.

1.2.16 化合物 **2** 的合成 称取化合物 **3** (785 mg, 2.23 mmol) 和化合物 **4Z** (240 mg, 0.745 mmol) 溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 在氮气保护下加入 Grubbs-I 催化剂 (23 mg, 0.028 mmol), 加热回流, 点板监测直至化合物 **3** 基本消失. 反应溶液经减压浓缩后溶于 4 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C 15 mg, 在氢气氛围下反应 4 h, 经过滤、浓缩和柱层析纯化得化合物 **2** 共 198 mg, 收率为 52%. $[\alpha]_D^{25} - 36.3^\circ$ (c 0.08, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.39(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.59~4.56(rotamer), 4.02~4.00(m, 2H), 3.77(m, 1H), 3.76(rotamer), 3.72(s, 3H), 3.22(dt, $J=13.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.36(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.24(m, 1H), 1.70~1.61(m, 9H), 1.48~1.43(m, 5H), 1.41(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.25(m, 32H), 1.08(m, 2H), 0.88(t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.83(d, $J=6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ : 173.5 (rotamer), 172.2, 107.4, 78.3, 52.3, 51.8, 43.5, 37.2, 37.2, 33.6, 32.8, 32.0, 31.6, 30.0(2C), 29.9(2C), 29.8(4C), 29.7, 29.6, 29.5, 28.8, 27.2(2C), 27.1, 26.8, 26.4, 26.1, 25.6, 25.3, 22.8, 21.2, 19.9, 14.3; HRESIMS($\text{C}_{39}\text{H}_{73}\text{NO}_5$ 计算值), m/z : 636.5522 (636.5557)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

1.2.17 化合物 **16** 的合成 称取化合物 **2** (190 mg, 0.30 mmol) 溶解于 4 mL 1% AcCl 甲醇溶液中, 在室温和氮气保护下反应至原料消失, 浓缩后经柱层析纯化得白色黏稠固体化合物 **16** 共 168 mg, 收率 89%. $[\alpha]_D^{25} - 0.3^\circ$ (c 0.08, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.39(s, 1H), 4.58~4.55(m, 1H), 3.77(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.75~3.72(s, 3H), 3.60(s, 2H), 3.23(s, 1H), 2.37(s, 2H), 2.24(d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.86~1.62(m, 14H), 1.49~1.42(m, 6H), 1.28(m, 32H), 1.07(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 0.88(t, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.83(d, $J=6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ : 173.5, 172.2, 74.8, 52.3, 51.9, 43.6, 37.2, 33.7, 32.9, 32.1, 32.1, 31.4, 30.2, 30.1 (2C), 30.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7(4C), 29.6, 29.5(3C), 29.5, 27.2, 27.8, 26.8, 26.2, 26.1, 25.6, 25.3, 22.8, 21.1, 19.8, 14.3; HRESIMS($\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{NO}_5$ 计算值), m/z : 596.5209 (596.5256)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

1.2.18 Penasulfate A (化合物 **1**) 的合成 称取化合物 **16** (150 mg, 0.25 mmol) 溶解于 4 mL 干燥 DMF

中,加入三氧化硫吡啶复合物(800 mg, 5.04 mmol),室温下反应5 h.用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至9.0后继续反应1 h,溶液经过滤,浓缩和柱层析纯化得纯品 Penasulfate A(**1**) 228 mg,收率80%. $[\alpha]_D^{25}+11.8^\circ$ (c 0.144, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 5.26(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.65~4.63(m, 2H), 4.45(Rotamer), 3.87(d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.75(Rotamer), 3.72(s, 3H), 3.21(dt, $J=13.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.60(Rotamer), 2.43(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.31~2.23(m, 1H), 1.80~1.50(m, 14H), 1.31~1.29(m, 32H), 1.11(m, 2H), 0.90(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.85(d, $J=6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD), δ : 175.9, 175.7(rotamer), 173.0, 172.7(rotamer), 81.8, 80.5(rotamer), 57.6(rotamer), 53.4, 53.0(rotamer), 52.7, 44.8, 40.6(rotamer), 38.2, 38.1(rotamer), 34.2, 33.9, 33.9, 33.1, 30.1, 30.8, 30.7(2C), 30.6(2C), 30.5(3C), 30.4, 30.3, 28.2(rotamer), 28.1(2C), 27.6, 26.5, 26.4(2C), 26.2, 25.0(rotamer), 23.7, 21.9(rotamer), 21.8, 20.1, 14.4; HRESIMS ($\text{C}_{36}\text{H}_{67}\text{NNaO}_{11}\text{S}_2$ 计算值), m/z : 776.4053(776.4065)[$\text{M}-\text{Na}$] $^-$.

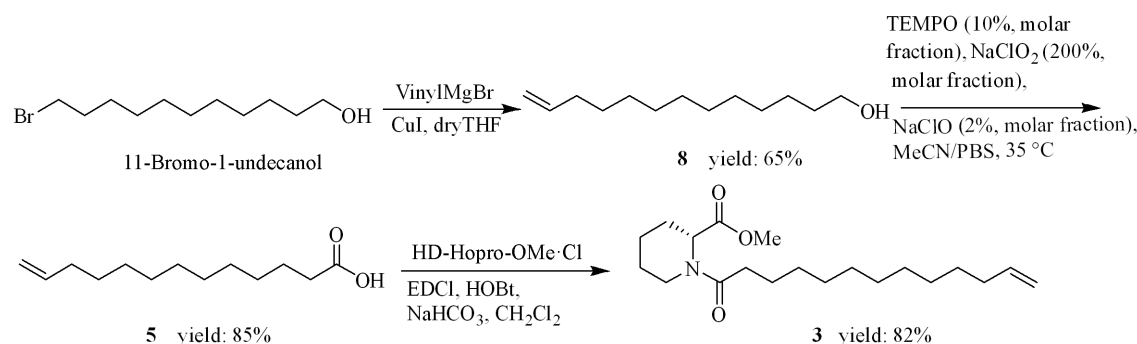
2 结果与讨论

2.1 Penasulfate A(化合物1)的合成方法

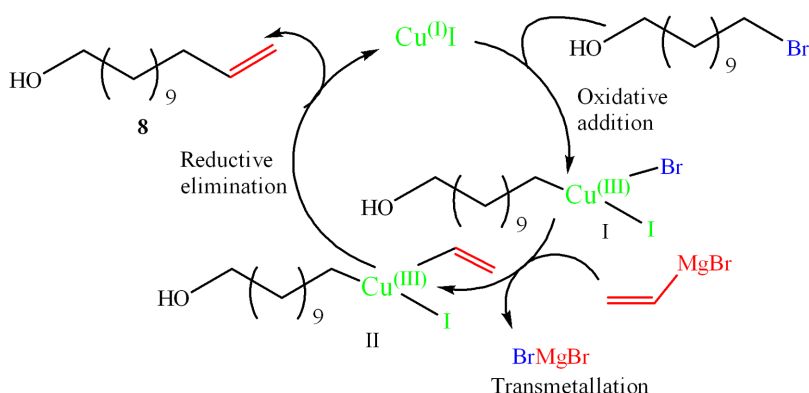
关于 Penasulfate A(化合物1)的合成文献[15]已有报道,即利用天然L-阿拉伯糖为手性模板构建天然 α -葡萄糖苷酶抑制剂 Penasulfate A的C14和C15位手性羟基,利用(S)-Roche酯或(R)-(+)- β -香茅醇为手性模板构建目标化合物的甲基立体中心,以关键的烯炔复分解反应、Suzuki偶联和亚铜盐催化的偶联反应为主要反应,最长线性14步完成了 Penasulfate A的全合成.本文采用了不同的合成策略,以天然D-核糖的C2和C3位的手性羟基来构建 Penasulfate A的C14和C15位手性羟基,以(S)-(-)- β -香茅醇为手性模板构建目标化合物的甲基立体中心,主要合成砌块通过烯炔复分解反应和Julia烯炔化反应连接.各合成砌块的起始原料与原来路线有所不同,合成砌块的合成路线更优化,砌块的切断位置在C16与C17之间,不同于之前的C17和C18之间,同时通过首尾翻转的连接策略可实现以价格更低的(S)-(-)- β -香茅醇替代(R)-(+)- β -香茅醇来构建相同的甲基立体中心,最长线性仅需10步即可完成 Penasulfate A的合成.

2.2 (R)-1-(十三烷-12-烯酰基)哌啶-2-羧酸甲酯(化合物3)的合成

如Scheme 2所示,11-溴-1-十一烷醇未经保护,与乙烯基格氏试剂在碘化亚铜催化下于干燥THF中直接发生偶联反应^[16],其反应机理类似于传统的钯催化偶联反应^[17].如Scheme 3所示,亚铜盐首先与11-溴-1-十一烷醇发生氧化加成反应生成中间体I,继而转金属化得到中间体II,最后还原消除得到碳链延长的已知烯醇化合物**8**^[15],收率65%.然后,用2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)、亚氯酸钠、PBS和次氯酸钠^[18-20]一步将化合物**8**在乙腈体系下由醇氧化为烯酸化合物**5**,收率高达85%.此处利用TEMPO,配合次氯酸钠和亚氯酸钠2种氧化剂可将伯醇一步氧化成羧酸,将本来需要两步氧化才能得到羧酸化合物的方法简化,增加了产物的收率.值得注意的是,在这一步反应中需把体系的pH值调成弱酸性,pH值在6.5~7.0之间才能加快反应进行,pH值过低和过高均不利于反应发生.最后,化



Scheme 2 Synthesis of (R)-1-(tridecan-12-enyl) piperidine-2-carboxylate methyl ester (compound 3)

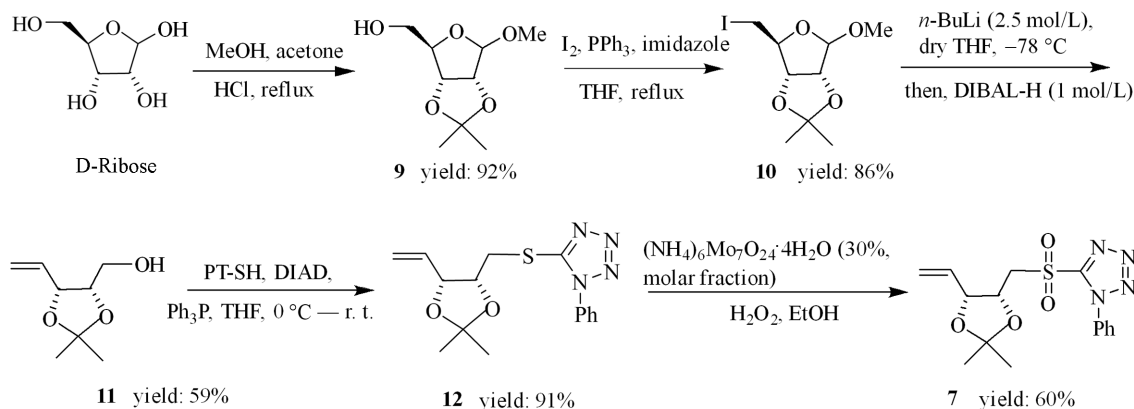


Scheme 3 Possible mechanism for the synthesis of compound 8

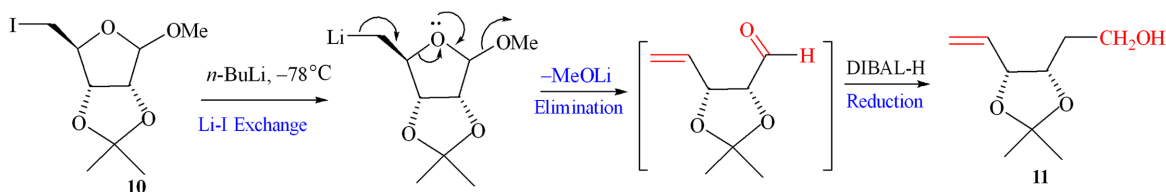
合物 **5** 和 (*R*)-哌啶-2-甲酸甲酯盐酸盐 (HD-Hopro-OMe-HCl) 通过酰胺化反应在 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二酰亚胺 (EDCI) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 条件下得到化合物 **3**, 收率为 82%.

2.3 化合物 **7** 的合成

如 Scheme 4 所示, 化合物 **7** 可由 *D*-核糖出发制备, *D*-核糖在甲醇和丙酮(体积比 1:1) 体系中, 在浓盐酸存在条件下发生取代反应得到 2,3-*O*-亚异丙基-*D*-核糖甲基苷 **9**^[21], 收率高达 92%. 然后, 化合物 **9** 在 THF 体系中加入三苯基膦、咪唑和碘单质发生 Appel 碘代反应得到化合物 **10**, 收率高达 86%. 随后, 参照文献[22]方法, 在干燥 THF 体系中, 于 -78 °C 先加入正丁基锂使化合物 **10** 发生消除反应得到烯醛中间体, 之后再滴加二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 将底物中的醛基原位还原成伯醇得到烯醇 **11**, 其反应机理如 Scheme 5 所示. 碘代物 **5** 在低温下与正丁基锂反应发生卤锂交换, 然后消除一分子甲醇锂, 得到烯醛中间体, 再被还原剂 DIBAL-H 还原成伯醇 **11**, 收率为 60%. 化合物 **11** 的另外一种合成方法在前文^[23]中已有报道, 与之相比, 本文合成路线收率更高, 产物更易纯化. 之后, 在 THF 体系中, 化合物 **11** 和 5-巯基-1-苯基-1*H*-四唑 (PT-SH) 通过 Mitsunobu 反应亲核取代^[24-26]得到化合物 **12**, 收率高达 91%. 最后, 化合物 **12** 通过 (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O 和 30% (质量分数) H₂O₂ 在乙醇体系中氧化得到砷类化合物 **7**, 收率为 60%.



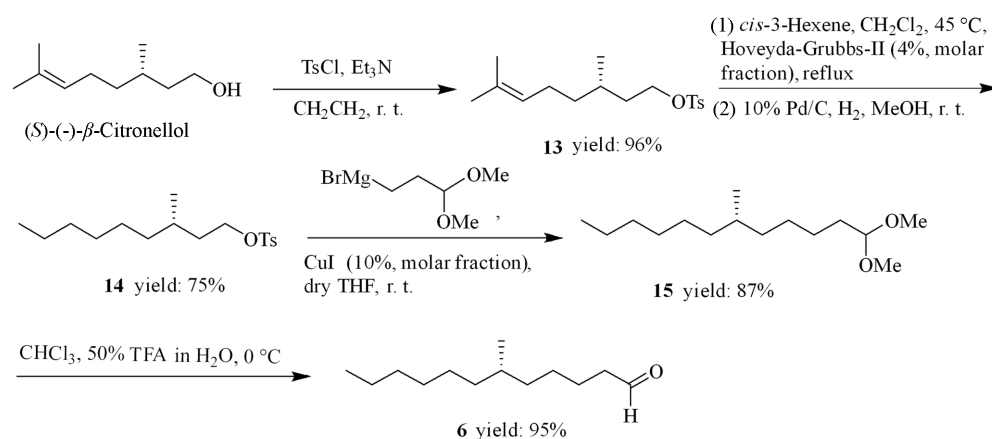
Scheme 4 Synthesis of compound 7



Scheme 5 Mechanism for the synthesis of compound 11

2.4 (S)-6-甲基十二醛(化合物6)的合成

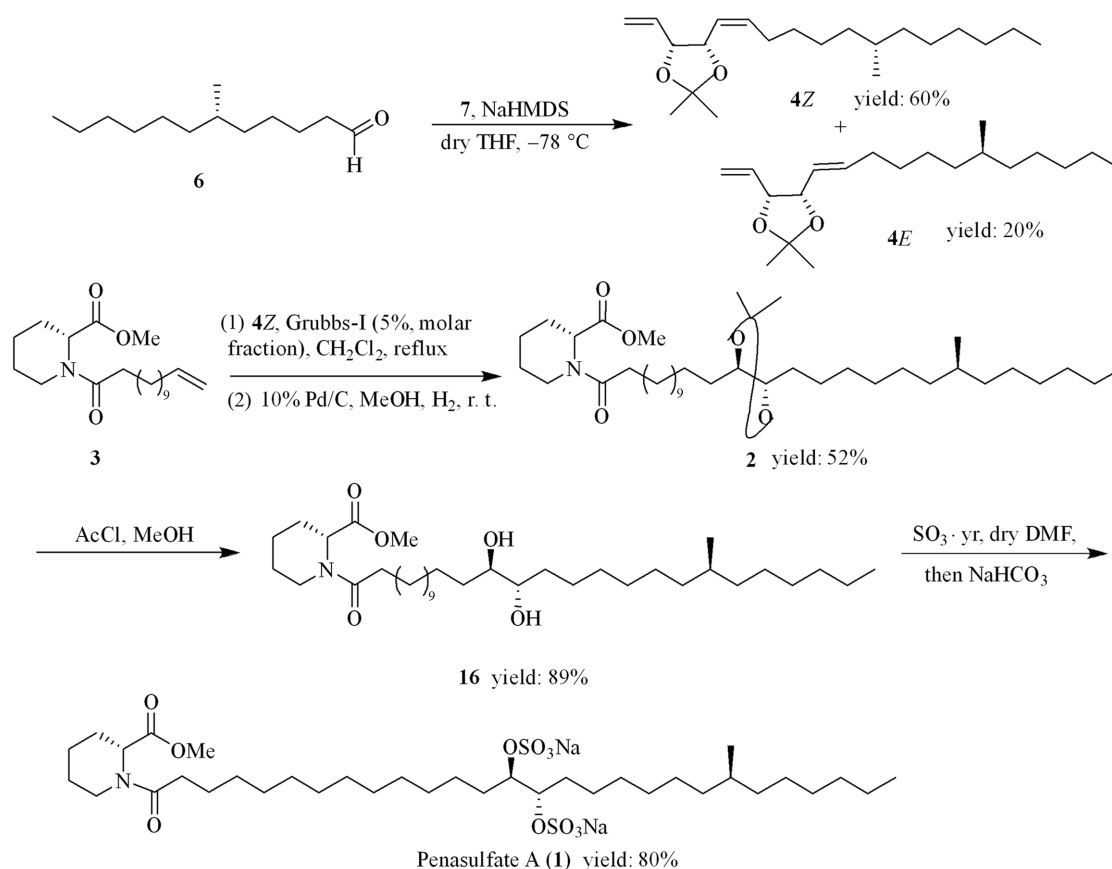
化合物6可以(S)-(-)- β -香茅醇为原料制得. 如Scheme 6所示, 首先, (S)-(-)- β -香茅醇在二氯甲烷体系中加入对甲苯磺酰氯(TsCl), 在碱性条件下发生磺酰化反应^[27]得到对甲苯磺酰酯化合物13, 收率96%. 然后, 加入顺-3-己烯, 在Hoveyda-Grubbs-II催化下发生烯烃复分解反应后过滤^[28,29], 由于(S)-(-)- β -香茅醇属于III类烯烃^[30], 反应活性较低, 故需要采用活性更高的Hoveyda-Grubbs-II催化剂, 同时顺-3-己烯等同于丙烯二聚体, 具有较高活性, 属于I类烯烃, 从而保证该CM反应能够顺利进行. 浓缩后在甲醇体系中氢气氛围下反应4 h, 经干燥、过滤和减压浓缩后过柱得化合物14, 收率75%, 然后在干燥THF体系中和丙缩醛溴化镁经碘化亚铜催化发生偶联反应得到化合物15, 其偶联机理与化合物8的类似, 收率高达87%. 在之后的水解缩醛过程中, 参照文献[31,32]方法, 用三氟甲磺酸三甲硅酯(TESOTf)和邻三苯基膦在低温条件下水解成醛, 但其中的邻三苯基氧膦很难完全除去, 且条件较为苛刻, 需在完全无水的条件下才能使反应顺利进行, 因此放弃了该反应条件. 最后, 在三氯甲烷和50%(体积分数)三氟乙酸水溶液中水解得到收率高达95%的化合物6^[33], 因此, 实验选择更简便的三氟乙酸水解方法制备(S)-6-甲基十二醛(化合物6).



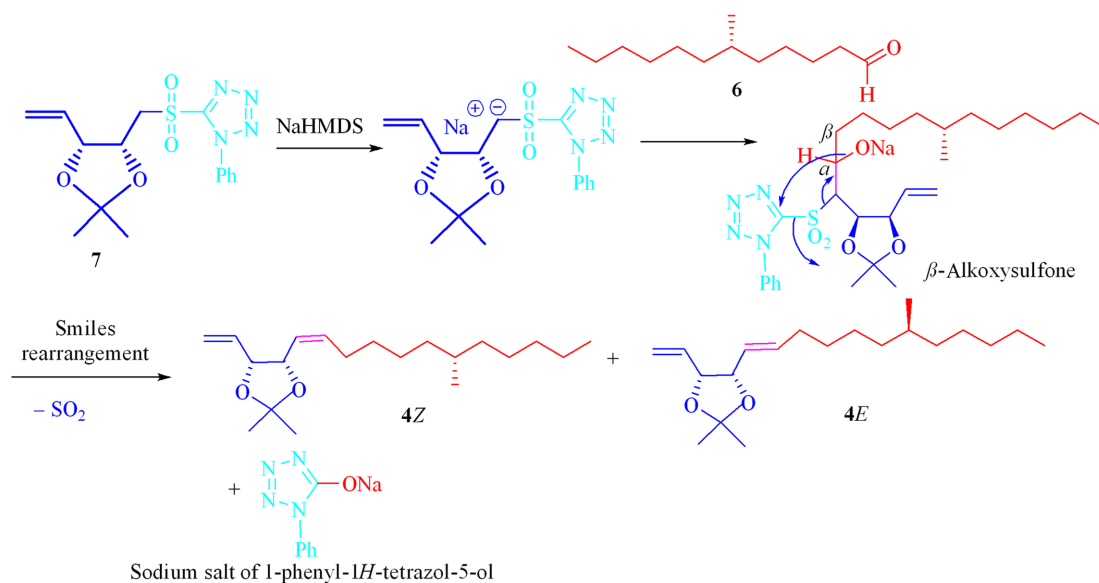
Scheme 6 Synthesis of (S)-6-methyldodecaldehyde(compound 6)

2.5 Penasulfate A(1) 的合成

在获得所有构建模块即化合物3、化合物6和化合物7后, 进行模块之间的组装. 如Scheme 7所示, 在干燥THF体系中, 化合物6和化合物7在双(三甲基硅基)氨基钠(NaHMDS)存在下发生Julia烯炔化反应得到化合物4, 其机理如Scheme 8所示, 砜类化合物在强碱下去质子化, 然后与醛亲核加成形成 β -烷氧基砜, 继而重排消除得到化合物4Z和4E, 收率80%. 值得注意的是, 据文献[34,35]报道, Julia烯炔合成得到的主产物为E式构型, 但本文得到的主产物为Z式构型. 在其核磁共振氢谱中, δ 4.97处出现一个新的t峰, 通过计算得出耦合常数为8.0 Hz, 为Z式构型的典型特征; 而另一个化合物在 δ 5.35处出现一个四重峰, 经计算得出耦合常数为15.6 Hz, 为E式构型的典型特征, Z式与E式的比例约为3:1. 研究^[36]表明, 在体系中加入适量的溴化锂可以提升优势构型的比例, 得到单一产物较多的目标化合物, 因此, 尝试在体系中加入溴化锂, 但除了降低产率外, 还增加了副产物的生成, 而把体系中的NaHMDS替换成碱性更强的双(三甲基硅基)氨基钾(KHMDS)也得到了类似结果. 这可能是化合物7中异丙叉基保护基团的位阻较小, 导致顺反异构的化合物比例不明显, 故采用位阻较大的保护基团二叔丁基硅基双(三氟甲烷磺酸). 具体合成方法见Scheme 9, 以化合物7为原料脱除保护基团异丙叉基, 改为位阻更大的二叔丁基硅基双(三氟甲烷磺酸)为保护基团合成化合物18. 化合物7在甲醇体系中加入氯乙酰脱除异丙叉基后减压浓缩, 粗产物在吡啶体系中双羟基和二叔丁基硅基双(三氟甲烷磺酸)反应, 得到具有大位阻保护基团的化合物17, 收率73%. 但可能由于该基团位阻较大的原因, 导致化合物7中间体和磺酰基相连的碳负离子甚至不能与醛基发生亲核加成反应, 导致反应无法继续进行. 所以, 之后的反应原料均采用化合物4Z进行后续合成.

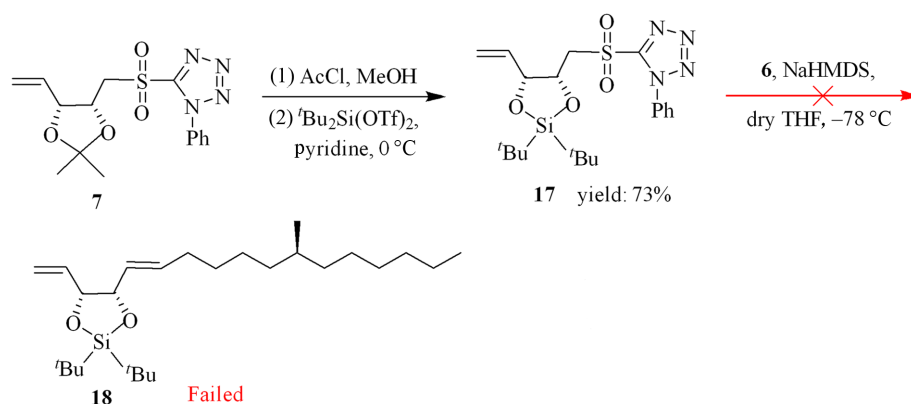


Scheme 7 Synthesis of Penasulfate A (compound 1)



Scheme 8 Mechanism for the synthesis of compound 4

化合物 **4Z** 在二氯甲烷体系中加入 Grubbs-I 催化剂和化合物 **3** 经烯炔复分解反应 (CM) 后得到收率为 55% 的混合物, 由于得到的目标产物极性和化合物 **3** 极性相差不大, 并且 Julia 烯炔化后得到的顺反式混合物极性相差极小, 不宜过柱纯化, 考虑到后续反应需要进行氢化, 双键无需保留, 所以将顺反混合物直接进行下一步反应. 为了提高 CM 反应收率, 尝试将 Grubbs-I 催化剂换成 Grubbs-II 催化剂进行对比, 但使用 Grubbs-II 催化剂得到的目标产率较低, 收率仅有 25%. 前述 CM 反应产物混合物通过氢化还原得到化合物 **2**, 收率 52%. 接着, 在酸性条件下脱亚异丙基保护基得到二醇化合物 **16**, 收率 89%. 最后, 在干燥 THF 中加入三氧化硫吡啶络合物, 羟基在三氧化硫吡啶复合物和干燥 DMF 条件下磺酰



Scheme 9 Synthesis of compound 18

化, 然后加入碳酸氢钠调节体系 pH 值约为 9, 得到双钠盐的最终产物 Penasulfate A (化合物 **1**), 收率 80%. 经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, H-H COSY, DEPT135, HSQC, HRMS 和比旋光度等测定, 确定所得化合物结构正确.

2.6 Penasulfate A (化合物 **1**) 及其衍生物的生物活性

通过本课题组^[15]前期对 Penasulfate A (化合物 **1**) 及其衍生物 **2** 和 **16** 的 α -葡萄糖苷酶(G0660)活性的测定发现, 其 IC_{50} 值分别为 11, 1108 和 171 $\mu\text{mol/L}$, 而阳性对照物阿卡波糖为 1101 $\mu\text{mol/L}$, 表明化合物 **1** 和 **16** 的 α -葡萄糖苷酶抑制活性明显强于对照物; 而亚异丙基保护的二醇即化合物 **2**, 其抑制活性与阿卡波糖的接近. 这一活性的差别可能由于化合物 **1** 存在硫酸根和钠离子, 可能与 α -葡萄糖苷酶活性口袋的氨基酸残基存在较强的静电相互作用; 而化合物 **16** 由于 2 个自由羟基的存在, 可与 α -葡萄糖苷酶的氨基酸残基存在较强的氢键作用; 化合物 **2** 本身具有憎水结构, 可能不利于其与 α -葡萄糖苷酶相互作用. 分子对接结果也与实验测得的活性顺序一致. 采用 MTT 法分别测试了 3 个待测化合物对 8 种人癌细胞[肝癌细胞(HepG2)、乳腺癌细胞(MCF-7)、结肠癌细胞(HCT116)、大肠癌细胞(HT29)、前列腺癌细胞(DU145)、肺癌细胞(A549)、卵巢癌细胞(SKOV-3)和宫颈癌(HeLa)]的细胞毒性. 由表 S1 (见本文支持信息) 可见, IC_{50} 值均在 0.04~6.77 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 而对于正常细胞肾上皮细胞(293T), 在待测化合物浓度 >20 $\mu\text{mol/L}$ 时并未显示出明显毒性. 除了 HeLa 细胞, 对其余 7 种人癌细胞的抑制活性顺序为化合物 **16** > 化合物 **1** > 化合物 **2**, 这可能由于化合物 **16** 中存在的自由羟基更易于与抗癌相关的靶蛋白中的氨基酸残基发生相互作用. 分子对接结果也支持实验测得的活性顺序, 化合物 **16** 的抗癌活性与阳性对照物 5-尿嘧啶(5-Fu) 接近. 以上实验结果表明, Penasulfate A (化合物 **1**) 及其衍生物 **2** 和 **16** 表现出良好的 α -葡萄糖苷酶和人癌细胞的双效抑制活性, 为降血糖和抗癌新药的研发提供了新的重要先导化合物, 也将为开发降血糖和抗癌的双效治疗药物提供新的选择, 值得进一步深入研究. 研究结果也显示出对其它 Penasulfate A (化合物 **1**) 衍生物开展研究具有较好应用前景, 而优化 Penasulfate A (化合物 **1**) 的合成路线尤为重要.

3 结 论

对之前报道的 Penasulfate A (化合物 **1**) 的合成方法进行了优化, 以关键的烯炔复分解反应(CM)、TEMPO 催化氧化、Mitsunobu 反应、亚铜盐催化偶联和 Julia 烯炔化反应等为主要反应, 以最长线性 10 步共 18 步反应, 总收率 13.2% 完成了 Penasulfate A 的全合成, 总最长步骤比优化前减少了 4 步, 总收率也有所提高. 在原有 Penasulfate A 的合成路线基础上, 特别对各模块的合成路线进行了优化, 如对 2 个手性羟基模块起始原料改用 *D*-核糖, 提高了合成收率; 对脂肪酸合成模块起始原料采用 11-溴-1-十一醇, 将原有的 6 步合成简化为 3 步; 对含甲基立体中心的频那醇硼酸酯模块, 采用了较为便宜(*S*)-(-)- β -香茅醇作为起始原料, 其价格仅为其对映异构体(*R*)-(+)- β -香茅醇的不足百分之一, 显著降低了合成成本. 新的合成方案比之前的合成方案更加简洁高效, 不仅节约了合成时间和成本, 并且该方案中的合成方法基本均为有机合成中的常用方法, 技术路线更加成熟, 且所需试剂药品均价格便低, 还

避免了使用铬盐(II)和硼酸酯,更加安全环保. 研究结果为 Penasulfate A(1)及其衍生物的大量合成提供了一个可供参考的实验方案,将有助于对 Penasulfate A(1)及其衍生物开展后续开发和深入研究.

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20240363>.

参 考 文 献

- [1] Brownlee M., *Diabetes*, **2005**, *54*(6), 1615—1625
- [2] Roglic G., *Int. J. Noncommun. Dis.*, **2016**, *1*(1), 3—8
- [3] He M., Zhai Y. H., Zhang Y. Q., Xu S., Yu S. X., Wei Y. X., Xiao H. F., Song Y. D., *Food Funct.*, **2022**, *13*(2), 857—866
- [4] Grundy S. M., *Clin. Cornerstone.*, **2005**, *7*(2/3), 36—45
- [5] Ortiz-Andrade R. R., Sánchez-Salgado J. C., Navarrete-Vázquez G., Webster S. P., Binnie M., García-Jiménez S., León-Rivera I., Cigarroa-Vázquez P., Villalobos-Molina R., Estrada-Soto S., *Diabetes Obes. Metab.*, **2008**, *10*(11), 1097—1104
- [6] Ullah W., Rahim F., Hayat S., Ullah H., Taha M., Khan S., Khaliq A., Bibi S., Gohar O., Iqbal N., Shah S A. A., Khan K. M., *Chem. Data Collect.*, **2024**, *50*, 101122
- [7] Deng C. X., Zhang N., Lin H. L., Lu W. T., Ding F., Gao Y. G., Zhang Y. M., *Curr. Med. Chem.*, **2023**, doi: 10.2174/0109298673272908231115101520
- [8] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th Ed., International Diabetes Federation: Dec. 6—11, Virtual, **2021**
- [9] Han B. F., Zheng R. S., Zeng H. M., Wang S. M., Sun K. X., Chen R., Li L., Wei W. Q., He J., *J. Natl. Cancer. Ctr.*, **2024**, *4*(1), 47—53
- [10] Luo C. Y., Zhou Y. Y., Li N., Luo J. H., Zhang Y. H., Lu B., Chen H. D., Dai M., *Chin. J. Epidemiol.*, **2024**, *45*(5), 621—625(骆晨雨, 周月阳, 李娜, 骆家辉, 张愉涵, 陆斌, 陈宏达, 代敏. 中华流行病学杂志, **2024**, *45*(5), 621—625)
- [11] Abudawood M., *J. Res. Med. Sci.*, **2019**, *24*(1), 94
- [12] Harborg S., Kjærgaard K. A., Thomsen R. W., Borgquist S., Cronin-Fenton D., Hjorth C. F., *J. Clin. Endocr. Metab.*, **2023**, *109*(4), 924—935
- [13] Nakao Y., Maki T., Matsunaga S., van Soest R. W. M., Fusetani N., *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*(8), 1346—1350
- [14] Deng C. X., Ding F., Zhao C. F., Zhang N., Lin H. L., Lu W. T., Yu Y. H., He X. R., Zhang Y. M., Gao Y. G., *J. Mol. Struct.*, **2024**, *1295*, 136521
- [15] Gao Y. G., Cao Z., Zhang Q., Guo R., Ding F., You Q. L., Bi J. J., Zhang Y. M., *J. Nat. Prod.*, **2019**, *82*(7), 1908—1916
- [16] Ren P., Stern L. A., Hu X. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*(36), 9110—9113
- [17] Baba S., Negishi E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6729—6731
- [18] Zhao M., Li J., Mano E., Song Z. G., Tschäen D. M., Grabowski E. J. J., Reider P. J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*(7), 2564—2566
- [19] Masuda T., Ohyama K., Yoshimura A., Fuwa H., *Org. Lett.*, **2024**, *26*(10), 2045—2050
- [20] Wu B. L., Yao J. N., Long X. X., Tan Z. Q., Liang X., Feng L., Wei K., Yang Y. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*(2), 1262—1268
- [21] Gao Y. G., Cao Z., Han Z. X., Zhang Q., Hu J., Guo R., He X. R., Ding F., You Q. L., Zhang Y. M., *Chin. J. Org. Chem.*, **2019**, *39*(2), 390—396
- [22] Fukuyama T., Chiba H., Kuroda H., Takigawa T., Kayano A., Tagami K., *Org. Process. Res. Dev.*, **2016**, *20*(2), 503—509
- [23] Gao Y. G., Cao Z., Su C. Z., Chen Z. F., He X. R., Ding F., Li H., Zhang Y. M., *Synthesis*, **2016**, *48*(24), 4471—4476
- [24] Mandal B., Basu B., *RSC Adv.*, **2014**, *4*(27), 13854—13881
- [25] Myers A. G., Movassaghi M., Zheng B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*(36), 8572—8573
- [26] Perea M. A., Wang B., Wyler B. C., Ham J. S., O'Connor N. R., Nagasawa S., Kimura Y., Manske C., Schertl M., Nguyen J. M., Sarpong R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*(46), 21398—21407
- [27] Sridhar M., Kumar B. A., Narender R., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*(18), 2847—2850
- [28] Schrock R. R., Hoveyda A. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*(38), 4592—4633
- [29] Wang C. H., Zhang S. Y., Yuan T., Jimoh A. A., Abreu M., Shan C., Wojtas L., Xing Y. Y., Hong X., Shi X. D., *Chem. Catal.*, **2023**, *3*(8), 100678
- [30] Chatterjee A. K., Choi T. L., Sanders D. P., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*(37), 11360—11370
- [31] Goto A., Otake K., Kubo O., Sawama Y., Maegawa T., Fujioka H., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*(36), 11423—11432
- [32] Fujioka H., Okitsu T., Sawama Y., Murata N., Li R., Kita Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*(17), 5930—5938
- [33] Ellison R. A., Lukenbach E. R., Chiu C. W., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*(8), 499—502
- [34] Han S., Morrison K. C., Hergenrother P. J., Movassaghi M., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*(2), 473—486
- [35] Verboni M., Olivieri D., Lucarini S., *Chirality*, **2022**, *34*(10), 1279—1297
- [36] Schimidt R. R., Zimmermann P., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*(4), 481—484

(Ed.: L, V, K)