



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326191 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：100146744

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl. : **C07H17/04 (2006.01)**

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)
新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：蒙國光 MONG, KWOK KONG TONY (TW)；趙晉陞 CHAO, CHIN SHENG (TW)；盧劭儒 LU, SHAO RU (TW)；劉知岳 LIU, CHIH YUEH (TW)

(74)代理人：陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

α -選擇性醣基化反應之方法

α -SELECTIVE GLYCOSYLATION METHOD

(57)摘要

一種 α -選擇性醣基化反應之方法，係包括：利用具有甲醯胺結構之化合物與具有糖結構之供體反應，形成醣基亞胺化合物之中間產物，於一鍋式的環境中再與具有羥基之受體進行加成反應，藉此得到高 α -選擇率之 α -醣苷，且具有適合量產及易於回收該具有甲醯胺結構之化合物的優點。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100146744

※申請日：100.12.16 ※IPC分類：C07H17/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

α -選擇性糖基化反應之方法

α -SELECTIVE GLYCOSYLATION METHOD

二、中文發明摘要：

一種 α -選擇性糖基化反應之方法，係包括：利用具有甲醯胺結構之化合物與具有糖結構之供體反應，形成糖基亞胺化合物之中間產物，於一鍋式的環境中再與具有羥基之受體進行加成反應，藉此得到高 α -選擇率之 α -糖苷，且具有適合量產及易於回收該具有甲醯胺結構之化合物的優點。

三、英文發明摘要：

Provided is an α -selective glycosylation method, comprising forming glycosyl imidate by reacting a formamide-containing compound with a donor having a sugar structure; and carrying out an addition reaction by reacting the glycosyl imidate in situ with a acceptor having a hydroxyl group thereby to produce α -glycoside in highly selective rate. An another advantage of the method is that the formamide-containing compound could be easily recovered.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：
無。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種 α -選擇性醣基化反應之方法，尤係關於一種在具有糖結構之化合物上進行 α -選擇性醣基化反應之方法。

【先前技術】

醣類係由將糖構件(building blocks)聯結在一起所構成。各種聯結糖單元之方式得到許多不同的醣類，其中單醣單元(monosaccharide units)係由醣苷鍵相結合。醣苷鍵係形成於醣基供體之醛(或酮)和受體的羥基之間的混合縮醛官能基。該醣苷鍵之主要構形分類為 α -和 β -醣苷鍵，其合成相當複雜。目前，大部分用以控制醣苷鍵的立體選擇性係使用傳統方法，例如，Org. Bioorg. Chem. 2010, 8, 497-510.，其係利用相鄰基團參與的觀念形成 1,2-反式 α -和 β -醣苷鍵。然而，仍無形成 1,2-順式 α -醣苷鍵之簡單方法。

目前 1,2-順式 α -醣苷鍵之形成大都係以最佳化反應條件的方式進行，例如使用特定醚系(ethereal)溶劑、加入親核性添加劑、應用二-第三丁基亞矽基縮醛等。但這些方法仍無法克服選擇性差、需使用昂貴試劑、需要不穩定的離去基、增加合成步驟等缺點。

第 2006122379 號美國專利及第 6,388,059 號美國專利揭露醣基化反應之方法，然而，該二專利的方法須在受體的存在下活化醣苷基供體，如此會存在立體選擇性不佳

的問題。再者，第 6,388,059 號美國專利之方法須額外氧化硫糖苷(thioglycoside)供體，因此，增加合成的複雜性。

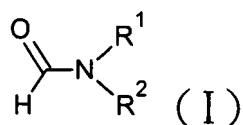
有鑑於此，如何開發一種具有高度 α -選擇性，例如 1,2-順式 α -選擇性及 1,2-反式 α -選擇性之糖基化反應方法，實已成為目前亟欲解決之課題。

【發明內容】

鑑於上述習知技術之種種問題，本發明提供一種 α -選擇性糖基化反應之方法，係包括：(A)令具有糖結構之供體與具有甲醯胺結構之化合物反應，以形成糖基亞胺化合物；以及(B)使該糖基亞胺化合物與具有羥基之受體進行加成反應，以得到 α -糖苷。

本發明之方法中，係於受體不存在的條件下，先活化該供體之糖結構以形成羰基碳鎗(oxacarbenium)化合物，俾與該具有甲醯胺結構之化合物反應，其中，係使用促進劑活化該供體之糖結構。較佳地，待活化該供體之糖結構的 1 號碳係經硫縮醛(thioacetal)、鹵素、磷酸基或乙醯亞胺酯(acetimidate)取代。亦即，該硫縮醛、鹵素、磷酸基或乙醯亞胺酯等取代基係作為離去基。

本發明之方法中，並無特別限制具有甲醯胺結構之化合物，較佳地，該具有甲醯胺結構之化合物係具有下式(I)結構：



式中，該 R^1 和 R^2 係獨立選自 C1-C6 之烷基或 R^1 和 R^2 係二

價烷基並與氮原子形成 5 員或 6 員的雜環。此外，該雜環的至少一碳原子係可經氧原子代替。

本發明之方法復可包括重複步驟(A)和(B)之步驟，亦即再活化該得到之 α -醣苷，以與具有甲醯胺結構之化合物反應；以及重複步驟(B)中，使具有羥基之受體進行的加成反應。

綜上所述，本發明係利用具有甲醯胺結構之化合物與具有糖結構之供體反應，形成醣基亞胺化合物之中間產物，於一鍋式的環境中再與具有羥基之受體進行加成反應，藉此得到高 α -選擇率之 α -醣苷(含 1,2-順式 α -醣苷性及 1,2-反式 α -醣苷)，且具有適合量產及易於回收該具有甲醯胺結構之化合物的優點。

【實施方式】

以下係藉由特定的具體實施例說明本發明之實施方式，熟習此技藝之人士可由本說明書所揭示之內容瞭解本發明之其他優點與功效。

本發明之 α -選擇性醣基化反應方法係包括：令具有糖結構之供體與具有甲醯胺結構之化合物反應，以形成醣基亞胺化合物；以及使該醣基亞胺化合物與具有羥基之受體進行加成反應，以得到 α -醣苷(含 1,2-順式 α -醣苷性及 1,2-反式 α -醣苷)。

通常，例如具有硫醣苷之供體與直火烘乾(flame-dried)之分子篩(例如 AW300)的混合物係懸浮在經乾燥的溶劑中，例如 CH_2Cl_2 。溶液中之供體濃度約為 50

至 75mM。接著，添加具有甲醯胺結構之化合物至該混合物中，並於常溫下攪拌 10 分鐘，之後再於 -10°C 攪拌 10 分鐘。隨後，本發明之方法中，係於受體不存在的條件下，活化該供體之糖結構以形成羰基碳鎗(oxacarbenium)化合物，俾與該具有甲醯胺結構之化合物反應，其中，係使用促進劑活化該供體之糖結構。具體而言，該供體之糖結構的 1 號碳係具有取代基，且係使用促進劑活化該取代基，其中，該供體之糖結構的 1 號碳係經硫縮醛取代，該促進劑係鹵離子源(halonium ion source)。當供體之糖結構的 1 號碳係經鹵素取代時，該促進劑係銀(Ag^+)或汞(Hg^{2+})離子源。舉例而言，該供體之糖結構的 1 號碳係經硫縮醛取代時，該鹵離子源係鹵代二醯亞胺(N-halosuccinimide)與路易斯酸(Lewis acid)的混合物，其中，該鹵代二醯亞胺係碘代二醯亞胺或溴代二醯亞胺，該路易斯酸係三氟甲磺酸(triflic acid)、三氟甲磺酸三甲基矽酯(trimethylsilyl triflate)或三氟甲磺酸銀(silver triflate)，例如 N-碘代二醯亞胺(N-iodosuccinimide, NIS)及三甲基矽三氟甲磺酸鹽(trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, TMSOTf)的組合。

又，該磺酸鹽係二甲基(甲硫基)鎂三氟甲磺酸鹽(Dimethyl(methylthio)sulfonium triflate)、三氟甲磺酸甲基酯(methyl triflate)或氟化磺酸甲酯(methylfluorosulfonate)；該四氟硼酸鹽係二甲基(甲硫基)鎂四氟硼酸鹽(Dimethyl(methylthio)sulfonium

tetrafluoroborate)。

促進劑的添加量和反應條件則可視選擇的反應化合物做最佳化調整，通常，促進劑的用量為相較於該供體使用 1 當量的 NIS，1 至 1.5 當量的 TMSOTf，反應溫度和時間約為 -40°C 至 30°C ，3 至 24 小時。

待活化完成後，即可添加具有羥基之受體進行加成反應。於反應完成後，添加飽和 NaHCO_3 和亞亞硫酸鈉，並攪拌反應後的血紅色混合物轉為淡黃色。接著可使用硫酸鎂乾燥，經過濾和矽膠快速色層分析 (flash chromatography) 得到 α -醣苷。

較佳地，待活化該供體之糖結構的 1 號碳係經硫縮醛 (thioacetal)、鹵素、磷酸基或乙醯亞胺酯 (acetimidate) 取代。亦即，該硫縮醛、鹵素、磷酸基或乙醯亞胺酯等取代基係作為離去基。

該取代基的實例包括，但不限於如硫苄基縮醛 (thiotoluenyl acetal) 或硫苯基縮醛 (thiophenyl acetal) 之硫縮醛；如三氯乙醯亞胺酯 (trichloroacetimidate) 或 N-苯基三氯乙醯亞胺酯 (N-phenyl trifluoroacetimidate) 之乙醯亞胺酯；如二苯基磷酸基之磷酸基。

本發明之 α -選擇性醣基化反應方法中，該供體之糖結構的活性原子係鍵結有保護基，且該活性原子係包括氧原子或氮原子。透過本發明的方法無須刻意使用掌性輔助保護基，使用一般的保護基即可達成高 α -選擇率。

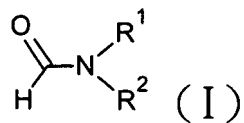
此外，本發明之 α -選擇性醣基化反應方法可使用各

種具有糖結構之供體，包括單醣和寡醣等。通常，該糖結構係具有 6 個以上的碳原子，且該糖結構係鏈狀或環狀糖結構。該具有糖結構之供體的實例包括 D-半乳糖

(D-galactopyranose)、D-葡萄糖(D-glucopyranose)、2-疊氮-2-去氧-D-半乳糖

(2-azido-2-deoxy-D-galactopyranose)、2-疊氮-2-去氧-D-葡萄糖(2-azido-2-deoxy-D-glucopyranose)、L-海藻糖(L-Fucopyranose)、或 L-艾杜糖酯(L-Idopyranose)。

本發明之方法中，並無特別限制具有甲醯胺結構之化合物，較佳地，該具有甲醯胺結構之化合物係具有下式(I)結構：



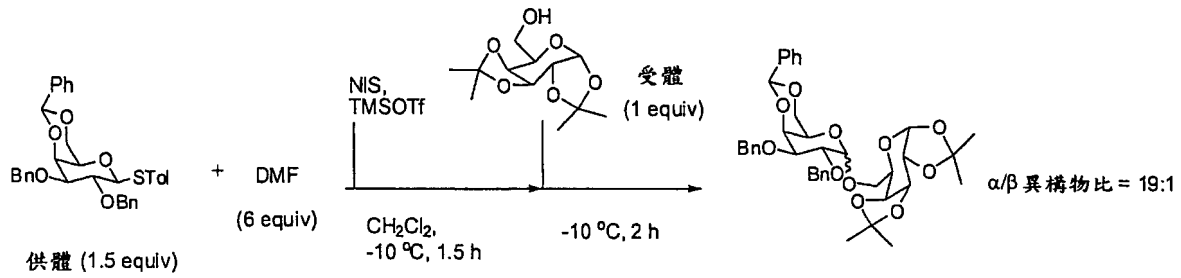
式中，該 R¹ 和 R² 係獨立選自 C1-C6 之烷基或 R¹ 和 R² 係二價烷基並與氮原子形成 5 員或 6 員的雜環。此外，該雜環的至少一碳原子係可經氧原子代替。

該具有甲醯胺結構之化合物的非限制性實例，係包括 N-N-二甲基甲醯胺、N-N-二乙基甲醯胺、N-N-二異丙基甲醯胺、N-甲醯基吡咯啉、N-甲醯基哌啉或 N-甲醯基嗎啉。

實施例 1 2,3-二-O-苄基-4,6-O-亞苄基-D-半乳吡喃糖苷基-(1,6)-1,2:3,4-二-O-亞異丙基-1- α -D-半乳吡喃糖苷

(2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-D-galactopyrano

syl-(1,6)-1,2:3,4-di-O-isopropylidene-1- α -D-galactopyranose) 的合成



流程圖 1

根據流程圖 1 合成本實施例之化合物，其中，Bn 係指苄基；Ph 係指苯基；STol 係指甲苯硫基。

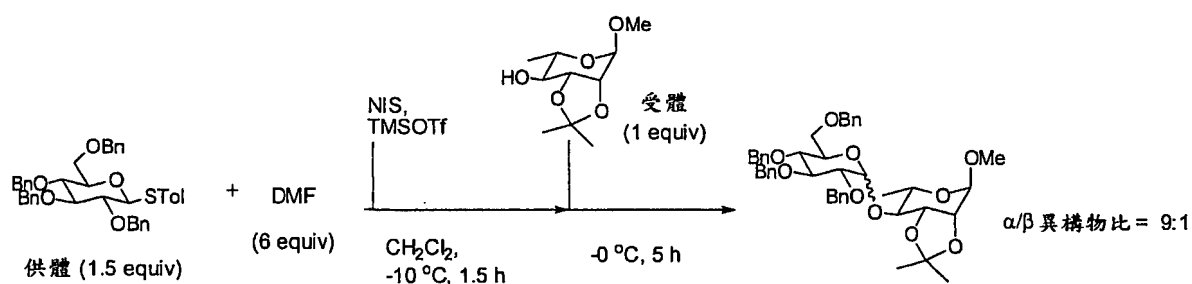
將具有硫半乳糖苷之供體(166.3 mg, 0.3mmol，根據 Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734

753. 製備而得)，N-N-二甲基甲醯胺(DMF, 93 μ L, 1.2 mmol)與直火烘乾(flame-dried)之分子篩(例如 AW300)的混合物懸浮在經乾燥的 CH_2Cl_2 (4.0 mL)中。於常溫下攪拌 10 分鐘，之後再於 -10°C 攪拌 10 分鐘。隨後，係於受體不存在的條件下，添加 NIS(77 mg, 0.34 mmol)及 TMSOTf(54 μ L, 0.3 mmol)。經 1.5 小時於 -10°C 活化後，添加半乳糖苷基受體 (52 mg, 0.2mmol(Alfa Aesar, B24899)) 於 -10°C 進行加成反應 2 小時。於反應完成後，添加飽和 NaHCO_3 和亞硫酸鈉。接著使用硫酸鎂乾燥，經過濾和矽膠管柱色層分析(己烷/EtOAc/ CH_2Cl_2 為 3/1/1)得到白玻璃質之本實施例化合物(125 mg, 87%， α/β 為

19:1)。

α -異構物之 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.53-7.24 (m, 2H, ArH), 7.51-7.23 (m, 13H, ArH), 5.50 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-1), 5.47 (s, 1H, benzylidene-CH), 5.05 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1'), 4.82 (dd, $J = 6, 12$ Hz, 2H), 4.72 (dd, $J = 6, 12$ Hz, 2H), 4.58 (dd, $J = 3, 7$ Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 4.10-3.69 (m, 4H), 3.78-3.69 (m, 3H), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.6, 138.5, 137.7, 128.7, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.40, 127.36, 126.2, 109.1 (亞異丙基-C(isopropylidene-C)), 108.4 (亞異丙基-C), 100.9 (亞苄基-C(benzylidene-C)), 98.0 (C-1), 96.1 (C-1'), 75.7, 75.3, 74.5, 73.0, 71.8, 70.9, 70.4, 70.3, 69.3, 66.8, 66.4, 62.4, 25.9, 25.8, 24.8, 24.4.

實施例 2 甲基 2,3,4,6-四-0-苄基-D-葡萄糖吡喃糖苷
基- α -(1,4)-2,3-0-亞異丙基-1- α -L-鼠李吡喃糖苷
(methyl
2,3,4,6-tetra-0-benzyl-D-glucopyranosyl- α -(1,4)-2,
3-0-isopropylidene-1- α -L-rhamnopyranoside)的合成



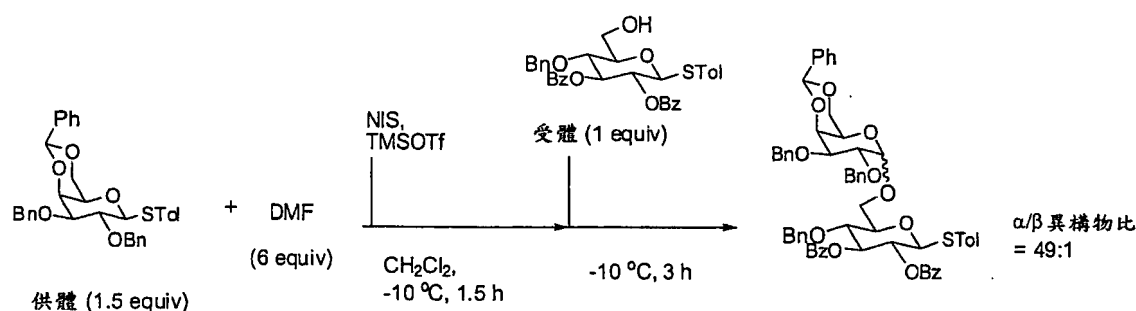
流程圖 2

根據流程圖 2 合成本實施例之化合物。

將具有硫葡萄糖苷之供體(194.0 mg, 0.3mmol, 根據 C.-S. Chao, C.-W. Li, M.-C. Chen, S.-S. Chang, K-K. T. Mong, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10972-10982. 製備而得), DMF (93 μL , 1.2 mmol)與直火烘乾之分子篩(例如 AW300)的混合物懸浮在經乾燥的 CH_2Cl_2 (4.0 mL)中。於常溫下攪拌 10 分鐘,之後再於 -10°C 攪拌 10 分鐘。隨後,係於受體不存在的條件下,添加 NIS(77 mg, 0.34 mmol)及 TMSOTf(54 μL , 0.3 mmol)。經 1.5 小時於 -10°C 活化後,添加鼠李糖苷受體(44 mg, 0.2mmol, 根據 C.-S. Chao, C.-W. Li, M.-C. Chen, S.-S. Chang, K-K. T. Mong, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10972-10982. 製備而得)於 0°C 進行加成反應 5 小時。於反應完成後,添加飽和 NaHCO_3 和亞硫酸鈉。接著使用硫酸鎂乾燥,經過濾和矽膠管柱色層分析(己烷/EtOAc/ CH_2Cl_2 為 5/1/1)得到乳白玻璃質之本實施例化合物(111 mg, 75%, α/β 為 9:1)。 α -異構物之 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.23 (m, 18H, ArH), 7.18-7.15 (m, 2H, ArH), 4.98-4.95 (m, 2H), 4.88-4.78

(m, 4H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.12-4.04 (m, 3H), 3.98 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.34 (q, $J = 10.8, 17.1$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.7, 138.3, 137.9, 137.8, 128.39, 128.38, 128.34, 128.30, 128.24, 127.92, 127.89, 127.8, 127.65, 127.63, 127.5, 108.9 (亞異丙基-C), 98.3 ($J_{CH} = 168$ Hz, C-1'), 97.7 ($J_{CH} = 166$ Hz, C-1), 82.2, 80.7, 79.7, 77.74, 77.75, 75.8, 75.5, 75.1, 74.2, 73.5, 70.2, 67.9, 64.7, 54.6, 28.1, 26.3, 17.4; HRMS (MALDI-TOF): $[M + Na]^+$ $C_{44}H_{52}O_{10}Na$ 計算值 763.34527, 測量值 m/z 763.3478.

實施例 3 亞苄基 2,3-二-0-苄基-4,6-0-亞苄基
-D-半乳吡喃糖苷基- α -(1,6)-2,3-二-0-苯甲醯基-4-0-
苄基-1- α -D-葡萄吡喃糖苷基 toluenyl
2,3-di-0-benzyl-4,6-di-0-benzylidene-D-glucopyrano
syl- α -(1,6)-2,3-di-0-benzoyl-4-0-benzyl-1-thio- α -
-D-glucopyranoside]的合成



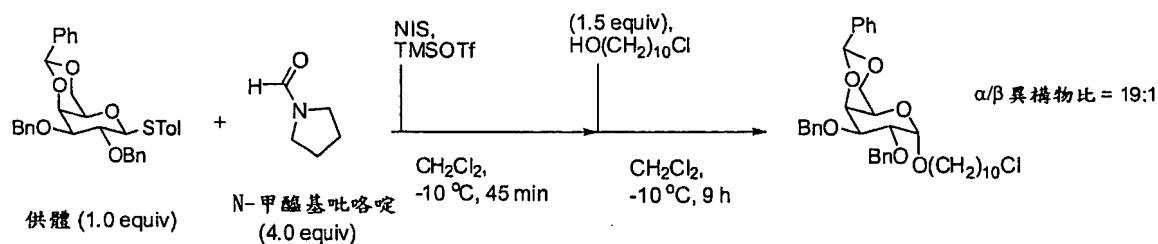
流程圖 3

根據流程圖 3 合成本實施例之化合物，其中，Bz 係指苯甲醯基。

將具有硫半乳糖苷之供體(166.3 mg, 0.3mmol)，DMF(93 μ L, 1.2 mmol)與直火烘乾之分子篩(例如 AW300)的混合物懸浮在經乾燥的 CH_2Cl_2 (4.0 mL)中。於常溫下攪拌 10 分鐘，之後再於 -10°C 攪拌 10 分鐘。隨後，係於受體不存在的條件下，添加 NIS(77 mg, 0.34 mmol)及 TMSOTf(54 μ L, 0.3 mmol)。經 1.5 小時於 -10°C 活化後，添加硫葡萄糖苷受體(117 mg, 0.2mmol，根據 C.-S. Chao, Y.-F. Yen, W.-C. Hung, K.-K. T. Mong, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 879-884. 製備而得)於 -10°C 進行加成反應 3 小時。於反應完成後，添加飽和 NaHCO_3 和亞硫酸鈉。接著使用硫酸鎂乾燥，經過濾和矽膠管柱色層分析(己烷/EtOAc/ CH_2Cl_2 為 6/1/3)得到白玻璃質之本實施例化合物(172 mg, 85%， α/β 為 49:1)。 α -異構物之 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, $J = 7.5$, 2H, ArH), 7.57-7.53 (m, 2H, ArH),

7.51-7.45 (m, 2H, ArH), 7.43-7.21 (m, 19H, ArH), 7.10-7.04 (m, 7H, ArH), 5.69 (t, $J = 9.3$, 1H), 5.48 (s, 1H, 亞苄基-CH), 5.33 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 5.17 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1), 4.87-4.73 (m, 4H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 12.3$, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 4.01-3.83 (m, 5H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.23 (s, 1H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (C=O), 165.7 (C=O), 139.2, 139.0, 138.7, 138.4, 137.8, 133.6, 133.5, 130.32, 130.25, 129.84, 129.76, 129.4, 128.93, 128.78, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.04, 128.00, 126.8, 101.5 (亞苄基-CH), 98.5 (C-1'), 86.2 (C-1), 80.0, 77.9, 77.5, 77.1, 76.8, 76.5, 76.4, 76.0, 75.1, 74.0, 72.4, 71.3, 69.9, 66.1, 63.1, 21.6 (CH₃); HRMS (m/z): [M + Na]⁺ C₆₁H₅₈NaO₁₂S 計算值 1037.3541; 測量值 1037.3493.

實施例 4 10-氯十基-2,3-二-0-苄基-4,6-0-亞苄基- α -D-半乳吡喃糖苷(10-chlorodecanyl 2,3-di-0-benzyl-4,6-0-benzylidene- α -D-galactopyranoside)的合成



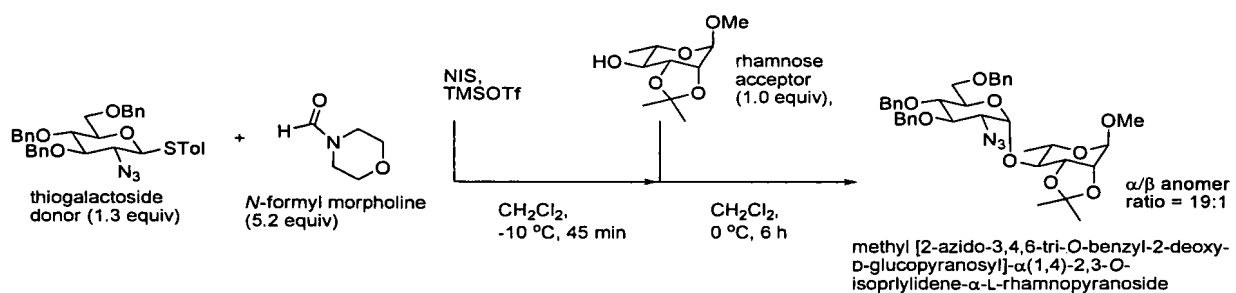
流程圖 4

根據流程圖 4 合成本實施例之化合物。

將具有硫半乳糖苷之供體(166.3 mg, 0.3mmol)，N-甲醯基吡咯啉(110 μL, 1.2 mmol)與直火烘乾之分子篩(例如 AW300)的混合物懸浮在經乾燥的 CH₂Cl₂(4.0 mL)中。於常溫下攪拌 10 分鐘，之後再於-10°C 攪拌 10 分鐘。隨後，係於受體不存在的條件下，添加 NIS(77 mg, 0.34 mmol)及 TMSOTf(54 μL, 0.3 mmol)。經 45 分鐘於-10°C 活化後，添加 1-氯十醇受體(86 mg, 0.45mmol 於 1mL CH₂Cl₂ 中)於-10°C 進行加成反應 3 小時。於反應完成後，添加飽和 NaHCO₃ 和亞硫酸鈉。接著使用硫酸鎂乾燥，經過濾和矽膠管柱色層分析(己烷/EtOAc/CH₂Cl₂ 為 7/0.5/2) 得到白玻璃質之本實施例化合物(133 mg, 72%, α/β 為 19:1)。α-異構物之 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.50 (m, 2H, ArH), 7.42-7.25 (m, 13H, ArH), 5.46 (s, 1H, 亞苄基-CH), 4.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-1), 4.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 1.3, 12.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.10-3.67 (m, 3H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.5

(t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.44 (m, 1H), 1.8–1.7 (m, 2H, CH_2), 1.6–1.5 (m, 2H, CH_2), 1.44–1.37 (m, 2H, CH_2), 1.28 (broad, 10H, $CH_2 \times 5$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 138.9, 138.8, 137.8, 128.8, 128.2, 128.0, 127.8, 127.57, 127.52, 127.40, 127.36, 126.3, 101.1 (benzylidene- CH), 98.0 (C-1), 76.1, 75.8, 75.3, 74.8, 73.4, 72.1, 69.3, 68.4, 62.6 (CH_2O), 45.1 (CH_2Cl), 32.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.1 (CH_2).

實施例 5 甲基 2-疊氮-3,4,6-三-0-苄基-2-去氧-D-葡萄糖吡喃糖苷基- α (1,4)-2,3-0-亞異丙基- α -L-鼠李吡喃糖苷(methyl 2-azido-3,4,6-tri-0-benzyl-2-deoxy-D-glucopyranosyl 1- α (1,4)-2,3-0-isopropylidene-1- α -L-rhamnopyranoside)的合成



流程圖 5

根據流程圖 5 合成本實施例之化合物。

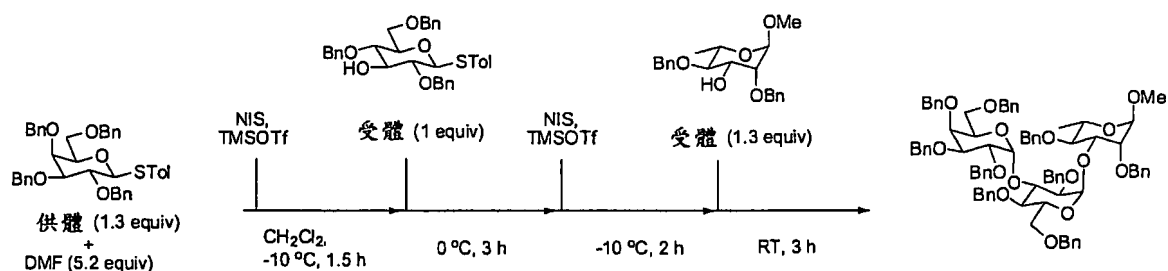
將具有硫半乳糖苷之供體(173.2 mg, 0.3mmol, 根據

C.-S. Chao, C.-W. Li, M.-C. Chen, S.-S. Chang, K-K. T. Mong, *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 10972-10982. 製備而得), N-甲醯基嗎啉(125 μ L, 1.2 mmol)與直火烘乾之分子篩(例如 AW300)的混合物懸浮在經乾燥的 CH_2Cl_2 (4.0 mL)中。於常溫下攪拌 10 分鐘,之後再於 -10°C 攪拌 10 分鐘。隨後,係於受體不存在的條件下,添加 NIS(77 mg, 0.34 mmol)及 TMSOTf(54 μ L, 0.3 mmol)。經 45 分鐘於 -10°C 活化後,添加鼠李糖受體(50 mg, 0.23mmol 於 2mL CH_2Cl_2 中)於 0°C 進行加成反應 6 小時。於反應完成後,添加飽和 NaHCO_3 和亞硫酸鈉。接著使用硫酸鎂乾燥,經過濾和矽膠管柱色層分析(己烷/EtOAc/ CH_2Cl_2 為 6/1/2)得到白玻璃質之本實施例化合物(89 mg, 60%, α/β 為 19:1)。 α -異構物之 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.31 (m, 13H, ArH), 7.25-7.23 (m, 2H, ArH), 5.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.94-4.85 (m, 4H), 4.67 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 3H), 4.02 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.47 (dd, $J = 3.9, 10.2$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.42 (d, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 138.5, 138.34, 130.30, 128.92, 128.89, 128.83, 128.5, 128.36, 128.28, 128.24, 128.17, 128.04, 109.5 (亞異丙基-C), 99.0 (C-1), 98.2 (C-1'), 81.4, 80.7, 78.6, 76.3, 75.8, 75.5, 74.0, 3.9, 71.1, 68.2 (CHN_3), 28.6

(CH₃), 26.8 (CH₃), 17.9 (CH₃).

實施例 6 重複實施一鍋式 α -糖基化反應

甲基 2, 3, 4, 6-四-0-苄基-D-半乳吡喃糖苷基
 α (1, 3)-2, 4, 6-三-0-苄基-D-半乳吡喃糖苷基
 α (1, 3)-2, 4-二-0-苄基-L-鼠李吡喃糖苷 (methyl
 2, 3, 4, 6-tetra-0-benzyl-D-galactopyranosyl- α (1, 3)-
 2, 4, 6-tri-0-benzyl-D-glucopyranosyl- α (1, 3)-2, 4-di-
 0-benzyl-L-rhamnopyranoside) 的合成



流程圖 6

根據流程圖 6 合成本實施例之化合物。

將具有硫半乳糖苷之供體 (65 mg, 0.1 mmol, 根據 Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 734-753. 製備而得), DMF (31 μ L, 0.4 mmol) 與直火烘乾之分子篩 (例如 AW300) 的混合物懸浮在經乾燥的 CH₂Cl₂ (2.0 mL) 中。於常溫下攪拌 10 分鐘, 之後再於 -10 °C 攪拌 10 分鐘。隨後, 係於受體不存在的條件下, 添加 NIS (23 mg, 0.1 mmol) 及 TMSOTf (19.5 μ L, 0.1 mmol)。經 1.5 小時於 -10 °C 活化後,

添加硫葡萄糖苷受體 (43 mg, 0.077mmol)於 0°C 進行加成反應 3 小時。接著，反應混合物中連續攪拌 10 分鐘，再冰浴冷卻至 -10°C。再於 DMF 的存在下添加 NIS(18 mg, 0.079 mmol)及 TMSOTf(23 μ L, 0.13 mmol)，經反應 2 小時後，接著添加鼠李糖苷受體(36 mg, 0.1 mmol)於 20°C 反應 3 小時。再以前述方法乾燥反應混合物，經矽膠管柱色層分析 (己烷/EtOAc/CH₂Cl₂ 為 5/1/1) 得到黃白玻璃質之本實施例化合物(55 mg, 42%，單一立體異構物)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.09 (m, 45H, ArH), 7.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 6.94 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 2H, ArH), 5.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-1''), 5.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-1'), 4.88-4.78 (m, 4H), 4.74-4.63 (m, 6H, 含 H-1), 4.62-4.53 (m, 4H), 4.51-4.44 (m, 3H), 4.36-4.28 (m, 3H), 4.22 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 2.5, 10.3 Hz, 2H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.69 (dd, J = 3.0, 10.0 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 139.24, 139.16, 138.9, 138.8, 138.7, 138.5, 138.4, 138.2, 128.9, 128.80, 128.79, 128.75, 128.74, 128.72, 128.63, 128.62, 128.59, 128.57, 128.4, 128.2, 128.1, 128.02, 127.97, 127.94, 127.92, 127.89, 127.83, 127.6, 127.3, 99.4 (C-1), 98.0 (C-1''), 94.1 (C-1'), 80.2, 79.7, 79.5, 79.1, 76.1, 75.92, 75.86, 75.7, 75.6, 75.3, 75.0,

74.3, 73.9, 73.74, 73.65, 73.58, 73.4, 73.0, 70.7, 69.11, 69.06, 68.7, 68.6, 55.1, 30.2, 18.4. HRMS (MALDI-TOF): $C_{82}H_{88}O_{15}Na [M + Na]^+$ 計算值 1335.6021, 測量值 m/z 1335.6015.

本發明之方法於一鍋式的環境中令具有糖結構之供體與具有甲醯胺結構之化合物反應，再與具有羥基之受體進行加成反應，藉此得到最高高達 49:1 之 α -糖苷，不僅簡化反應、適合量產且易於回收該具有甲醯胺結構之化合物。

上述實施例僅例示性說明本發明之組成物與製備方法，而非用於限制本發明。任何熟習此項技藝之人士均可在不違背本發明之精神及範疇下，對上述實施例進行修飾與改變。因此，本發明之權利保護範圍如後述申請專利範圍所載。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

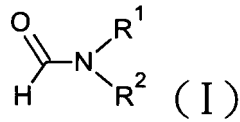
無。

七、申請專利範圍：

1. 一種 α -選擇性糖基化反應之方法，係包括：
 - (A)令具有糖結構之供體與具有甲醯胺結構之化合物反應，以形成糖基亞胺化合物；以及
 - (B)使該糖基亞胺化合物與具有羥基之受體進行加成反應，以得到 α -糖苷。
2. 如申請專利範圍第 1 項 α -選擇性糖基化反應之方法，其中，該供體之糖結構的 1 號碳係具有取代基，且係使用促進劑活化該取代基。
3. 如申請專利範圍第 2 項 α -選擇性糖基化反應之方法，其中，該供體之糖結構的 1 號碳係經硫縮醛取代，該促進劑係鹵離子源(halonium ion source)。
4. 如申請專利範圍第 3 項 α -選擇性糖基化反應之方法，其中，該鹵離子源係鹵代二醯亞胺(N-halosuccinimide)與路易斯酸(Lewis acid)的混合物。
5. 如申請專利範圍第 4 項 α -選擇性糖基化反應之方法，其中，該鹵代二醯亞胺係碘代二醯亞胺或溴代二醯亞胺，該路易斯酸係三氟甲磺酸(triflic acid)、三氟甲磺酸三甲基矽酯(trimethylsilyl triflate)或三氟甲磺酸銀(silver triflate)。
6. 如申請專利範圍第 1 項 α -選擇性糖基化反應之方法，其中，該供體之糖結構的 1 號碳係經硫縮醛(thioacetal)、鹵素、磷酸基或乙醯亞胺酯

(acetimidate)取代。

7. 如申請專利範圍第 6 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該硫縮醛係硫苄基縮醛(thiotoluenyl acetal)或硫苯基縮醛(thiophenyl acetal)。
8. 如申請專利範圍第 6 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該乙醯亞胺酯係三氯乙醯亞胺酯(trichloroacetimidate)或 N-苯基三氯乙醯亞胺酯(N-phenyl trifluoroacetimidate)。
9. 如申請專利範圍第 6 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該磷酸基係二苯基磷酸基。
10. 如申請專利範圍第 6 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該供體之糖結構具有活性原子，且其係鍵結有保護基，且該活性原子係包括氧原子或氮原子。
11. 如申請專利範圍第 1 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該糖結構係具有 6 個以上的碳原子。
12. 如申請專利範圍第 11 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該糖結構係鏈狀或環狀糖結構。
13. 如申請專利範圍第 1 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該具有糖結構之供體係 D-半乳糖、D-葡萄糖、2-疊氮-2-去氧-D-半乳糖、2-疊氮-2-去氧-D-葡萄糖或 L-艾杜糖酯。
14. 如申請專利範圍第 1 項 α -選擇性醣基化反應之方法，其中，該具有甲醯胺結構之化合物係具有下式(I)結構：



式中，該 R^1 和 R^2 係獨立選自 C1-C6 之烷基或 R^1 和 R^2 係二價烷基並與氮原子形成 5 員或 6 員的雜環。

15. 如申請專利範圍第 14 項 α -選擇性糖基化反應之方法，其中，該雜環的至少一碳原子係經氧原子代替。
16. 如申請專利範圍第 14 項 α -選擇性糖基化反應之方法，其中，該具有甲醯胺結構之化合物係選自 N-N-二甲基甲醯胺、N-N-二乙基甲醯胺、N-N-二異丙基甲醯胺、N-甲醯基吡咯啉、N-甲醯基哌啉或 N-甲醯基嗎啉。
17. 如申請專利範圍第 1 項 α -選擇性糖基化反應之方法，復包括活化該得到之 α -糖苷，以與具有甲醯胺結構之化合物反應；以及重複步驟(B)中，使具有羥基之受體進行的加成反應。