

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810123963.5

[51] Int. Cl.

C07H 13/04 (2006.01)  
A61K 31/7024 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月2日

[11] 公开号 CN 101591364A

[22] 申请日 2008.5.30

[21] 申请号 200810123963.5

[71] 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道  
639号

[72] 发明人 徐云根 姚硕蔚 尤启冬 张飞皇  
董 缙 杨 波 靳 娜 何俏军  
翁勤洁

[74] 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任公  
司

代理人 孙立冰

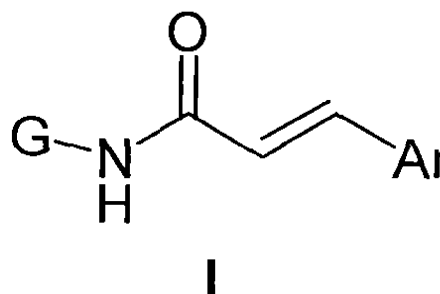
权利要求书2页 说明书23页

[54] 发明名称

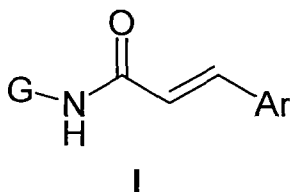
氨基糖衍生物、其制法及其医药用途

[57] 摘要

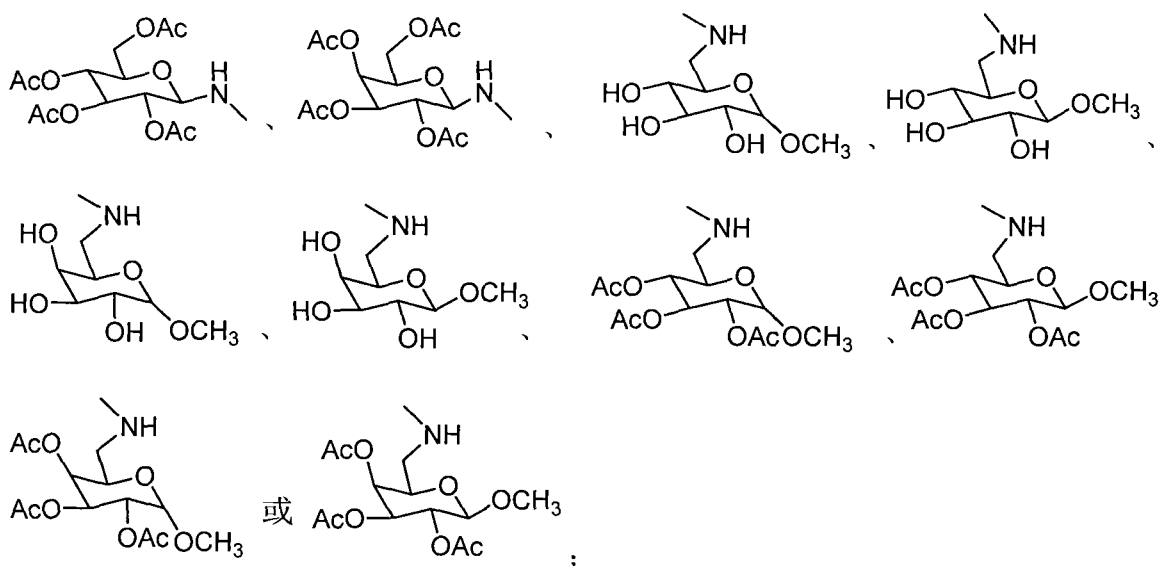
本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类 N-糖基-3-芳基丙烯酰胺衍生物(I)，其中 G 和 Ar 的定义同说明书，药理试验证明，本发明化合物对血管内皮细胞的增殖具有抑制作用，可用于临床治疗肿瘤或慢性炎症。



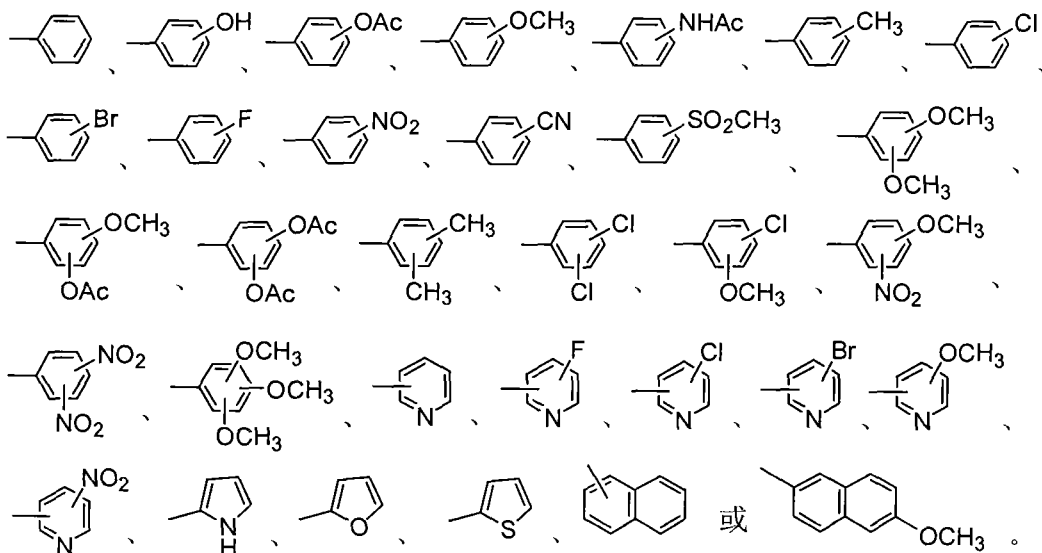
1、通式 (I) 的化合物或其水合物:



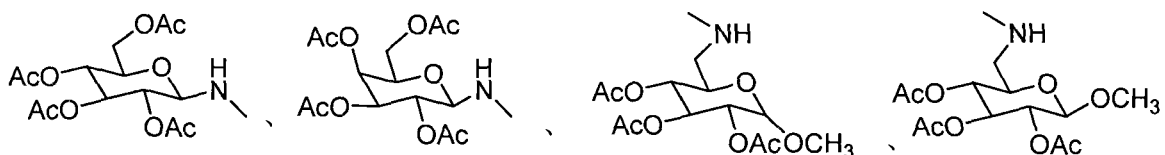
其中 G-NH-代表:

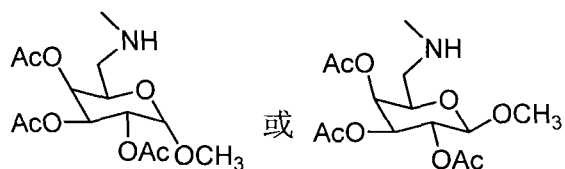


Ar 代表:

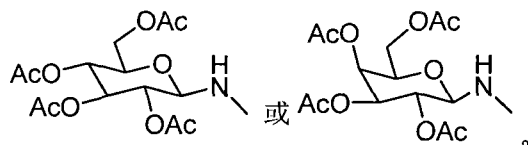


2、权利要求 1 的化合物或其水合物, 其中 G-NH-代表:

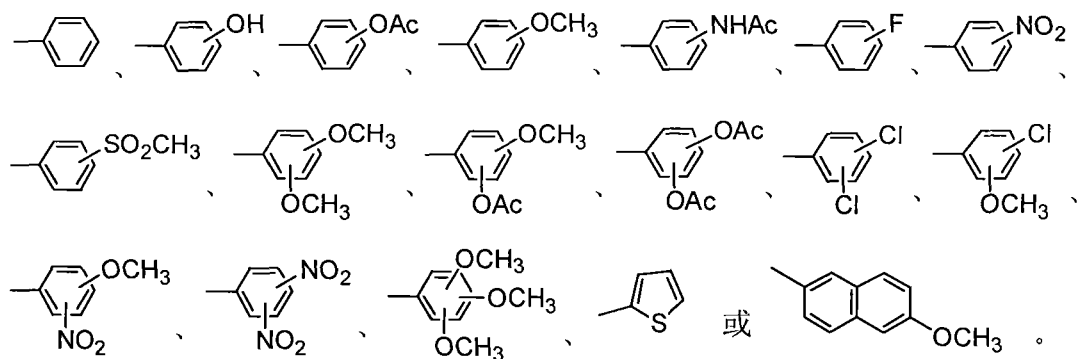




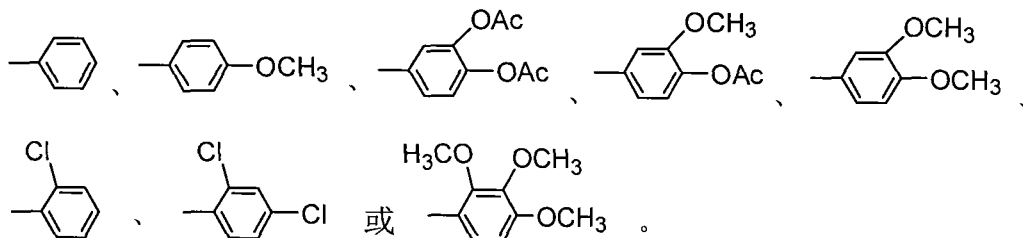
3、权利要求 2 的化合物或其水合物，其中 G-NH-代表：



4、权利要求 1 的化合物或其水合物，其中 Ar 代表：



5、权利要求 4 的化合物或其水合物，其中 Ar 代表：



6、权利要求 1 至 5 中任一项的化合物或其水合物，其中的水合物以结晶水的形式存在，结晶水的摩尔当量从 0.5 到 10。

7、一种药物组合物，其中含有权利要求 1 至 5 中任一项的的化合物或其水合物和药学上可接受的载体。

8、权利要求 1 至 5 中任一项的化合物或其水合物在制备治疗血管生成性疾病的药物中的用途。

9、权利要求 8 的用途，其中血管生成性疾病是肿瘤或慢性炎症。

## 氨基糖衍生物、其制法及其医药用途

## 技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类 N-糖基-3-芳基丙烯酰胺衍生物、它们的制备方法、以及对血管内皮细胞增殖的抑制作用。

## 背景技术

肿瘤血管生成抑制剂 (tumor angiogenesis inhibitor, TAI) 能够破坏或抑制血管生成，有效阻止肿瘤的生长、转移和复发，与传统抗肿瘤药物比较显示出了巨大的优势。目前，正处于临床试验中的肿瘤血管生成抑制剂基于其作用机理可分为以下几类：①刺激血管形成的生长因子抑制剂：如贝伐单抗(Bevacizumab)；②受体酪氨酸激酶抑制剂，如伊马替尼(imatinib)；③基质金属蛋白酶 (MMPs) 抑制剂，如 Neovastat，它是一种从鲨鱼软骨中提取的天然 MMP 抑制剂；④直接抑制内皮细胞增殖的药物，如重组人血管内皮抑素恩度 (endostatin)；⑤抑制内皮细胞特异性整合素和生存信号的药物，如 Vitaxin 即整合素  $\alpha_v\beta_3$  人源化单克隆抗体；⑥非特异性作用机制药物，如沙利度胺 (thalidomide) 等。

由于 TAI 是通过抑制内皮细胞的增生而达到抑制肿瘤生长的目的，而不能彻底消除肿瘤细胞，故一般用药周期较长。而目前在临床研究和应用的 TAI 大多是活性蛋白或结构复杂的分子，药物的制备比较困难，病人的治疗花费大。因此开发疗效好、结构简单、易于制备、成本低、毒副作用小的 TAI 是目前该类药物的研究热点。

恶性肿瘤的侵袭和转移是导致病人死亡的主要原因。目前研究认为肿瘤细胞实现侵袭转移，必须首先穿越由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和基底膜(basement membrane, BM)组成的屏障。这个屏障主要由两部分组成：一是结构蛋白；二是氨基聚糖(GAGs)。GAGs 的主要成分是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)，而 HSPG 是由 1 个核心蛋白和数个与之共价连接的硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)侧链组成。乙酰肝素酶 (heparanase, HPA)是一种内切糖苷酶，通过特异性水解硫酸乙酰肝素，在 ECM 和 BM 的降解中发挥重要作用，此外其还具有促血管生成的能力。

VEGF 是最强的促血管生长因子，它在肿瘤血管生成中起重要作用。bFGF 可通过上调内皮细胞表达和分泌胶原酶、尿激酶型纤溶酶原激活物(Urokinase-Plasminogen Activator, uPA)及其受体等，诱导内皮细胞的增殖和迁移。bFGF 与 VEGF 对促血管生成具协同效应，后者可使内皮细胞 bFGF 生成增多，VEGF 体外促血管生成的作用及诱导纤溶酶原激活物 (PA) 的能力也有赖于内皮细胞产生的 bFGF。研究表明，许多肿瘤组织中 bFGF 表达升高。

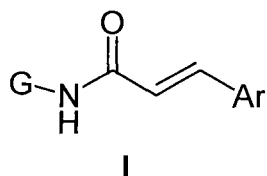
## 发明内容

本研究工作得到 2007 年度教育部“留学回国人员科研启动基金”和 2007 年度“国家大学生创新性实验计划”的资助。

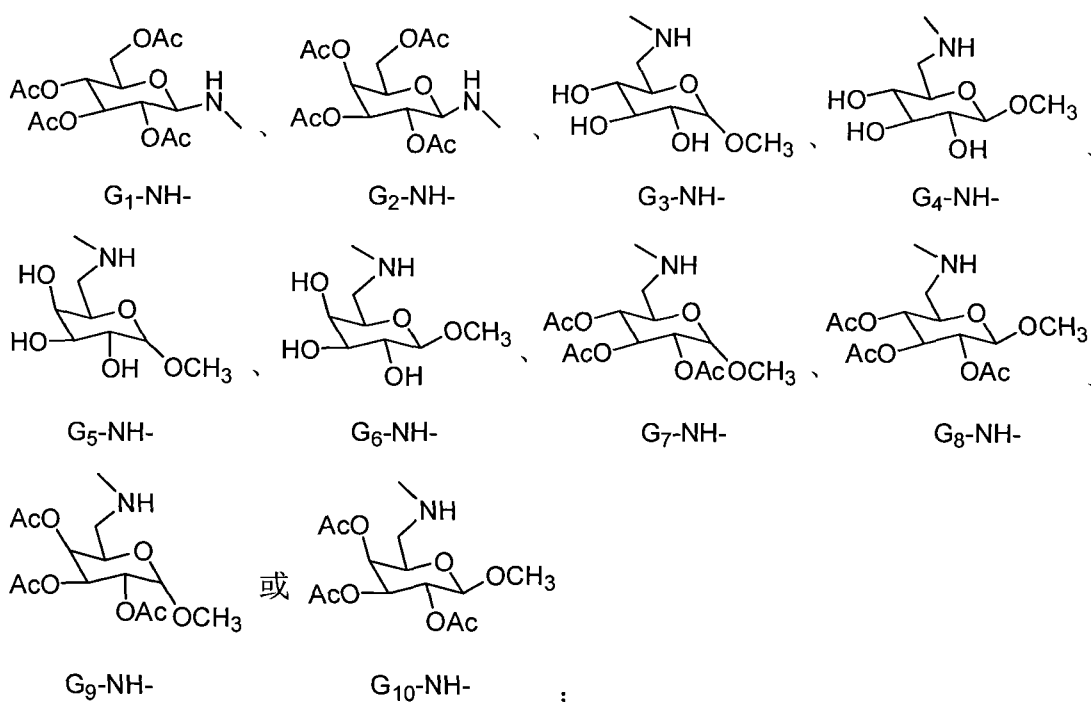
本发明公开了一类通式 I 的化合物及其水合物，经药理实验显示，本发明的化合物对 bFGF

刺激的人脐静脉内皮细胞增殖具有较强的抑制作用。因此，本发明的式 I 化合物及其含结晶水的化合物可以用于治疗各种与血管生成相关的疾病，这些疾病包括各种癌症和慢性炎症，以及其它血管原性的疾病。

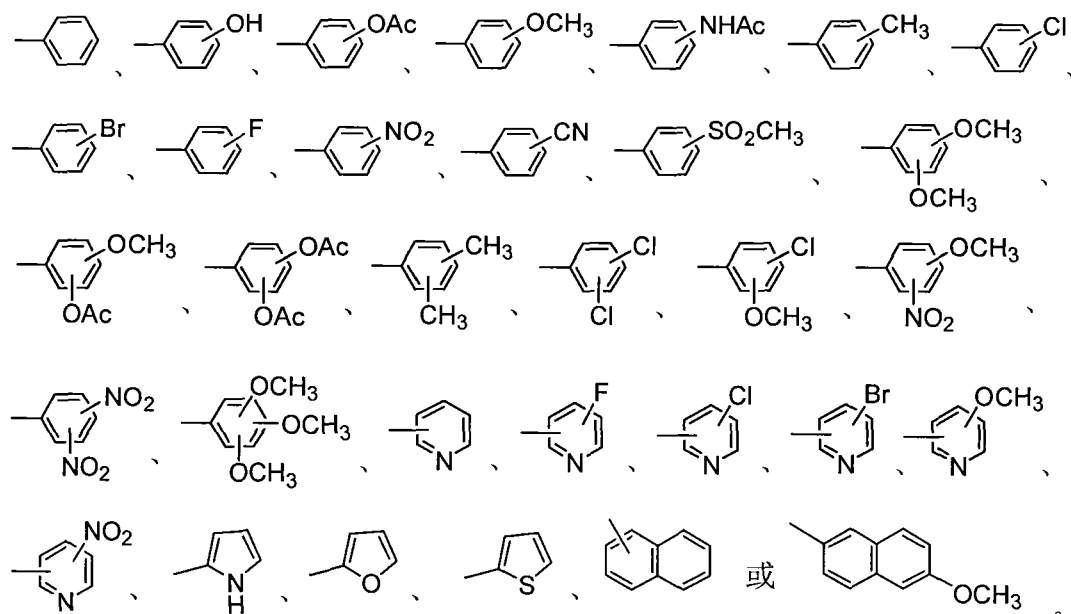
本发明的化合物通式 I 如下：



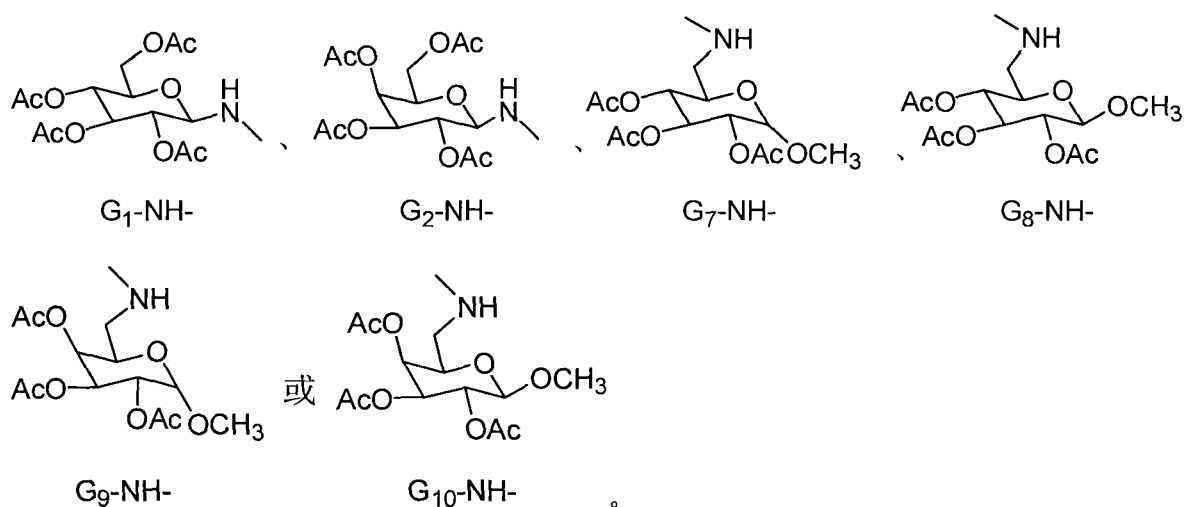
其中 G-NH-代表：



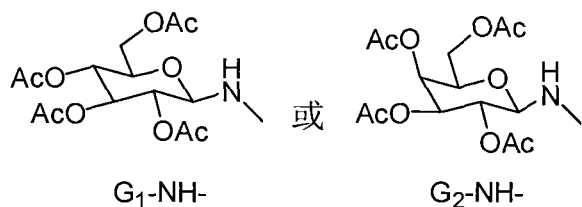
Ar 代表：



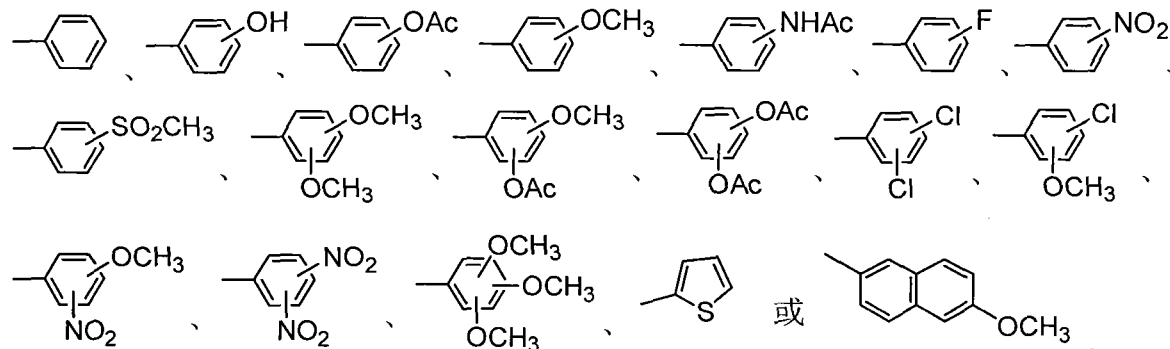
其中 G-NH-优选代表:



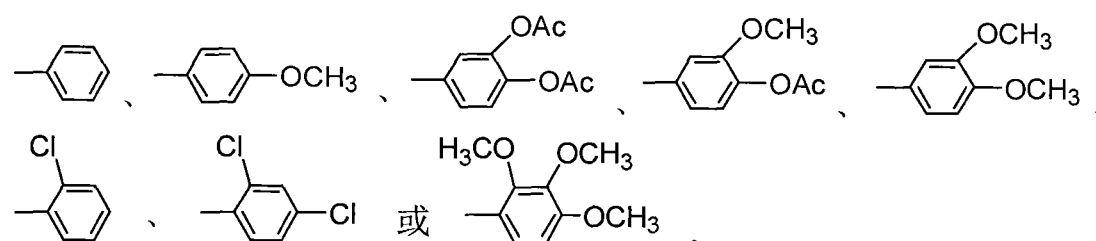
G-NH-进一步优选代表:



其中 Ar 优选代表:



Ar 进一步优选代表:



本发明化合物的水合物也具有与化合物同样的疗效, 其中的水合物以结晶水的形式存在, 结晶水的摩尔当量从 0.5 到 10。

本发明部分化合物是:

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-苯基-丙烯酰胺 (I-1)

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-2)

- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-3)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(3-硝基苯基)-丙烯酰胺 (I-4)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-5)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-6)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-7)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-8)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(吡啶-3-基)-丙烯酰胺(I-9)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(6-甲氧基-2-萘基)-丙烯酰胺 (I-10)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-苯基-丙烯酰胺 (I-11)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-12)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-13)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-14)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-15)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-16)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-17)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(2-氯苯基)-丙烯酰胺 (I-18)
- N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(2,4-二氯苯基)-丙烯酰胺 (I-19)
- 甲基 6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷 (I-20)
- 甲基 6-[3-(4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷(I-21)
- 甲基 6-[3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷 (I-22)
- 甲基 6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷 (I-23)
- 甲基 6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷 (I-24)
- 甲基 6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-6-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷 (I-25)
- 甲基 6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷 (I-26)
- 甲基 6-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷 (I-27)
- 甲基 6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-6-脱氧-α-D-吡喃半乳糖苷 (I-28)
- 甲基 6-[3-(4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃半乳糖苷(I-29)
- 甲基 6-[3-(4-硝基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃半乳糖苷(I-30)
- 甲基 6-[3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃半乳糖苷(I-31)
- 甲基 6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃半乳糖苷(I-32)
- 甲基 6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃半乳糖苷(I-33)
- 甲基 6-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧-α-D-吡喃半乳糖苷(I-34)

甲基 6-[3-(2-氯苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-35)

甲基 6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷 (I-36)

甲基 6-[3-(4-氟苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷 (I-37)

甲基 6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷 (I-38)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷(I-39)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷(I-40)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(4-乙酰氨基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷(I-41)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷 (I-42)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷(I-43)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷 (I-44)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷 (I-45)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(6-甲氧基-2-萘基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷(I-46)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-47)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-48)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(4-氟苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-49)

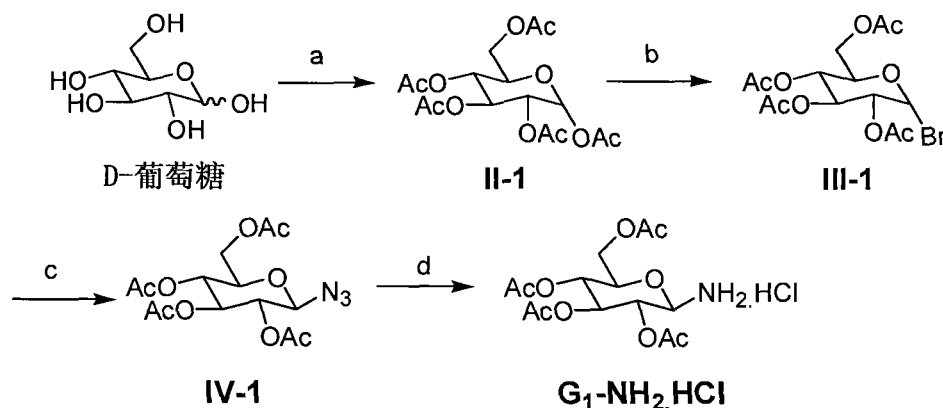
甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (I-50)

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-51)

本发明通式化合物 (I) 的制备方法如下:

其中关键中间体G-NH<sub>2</sub>的制备方法如下:

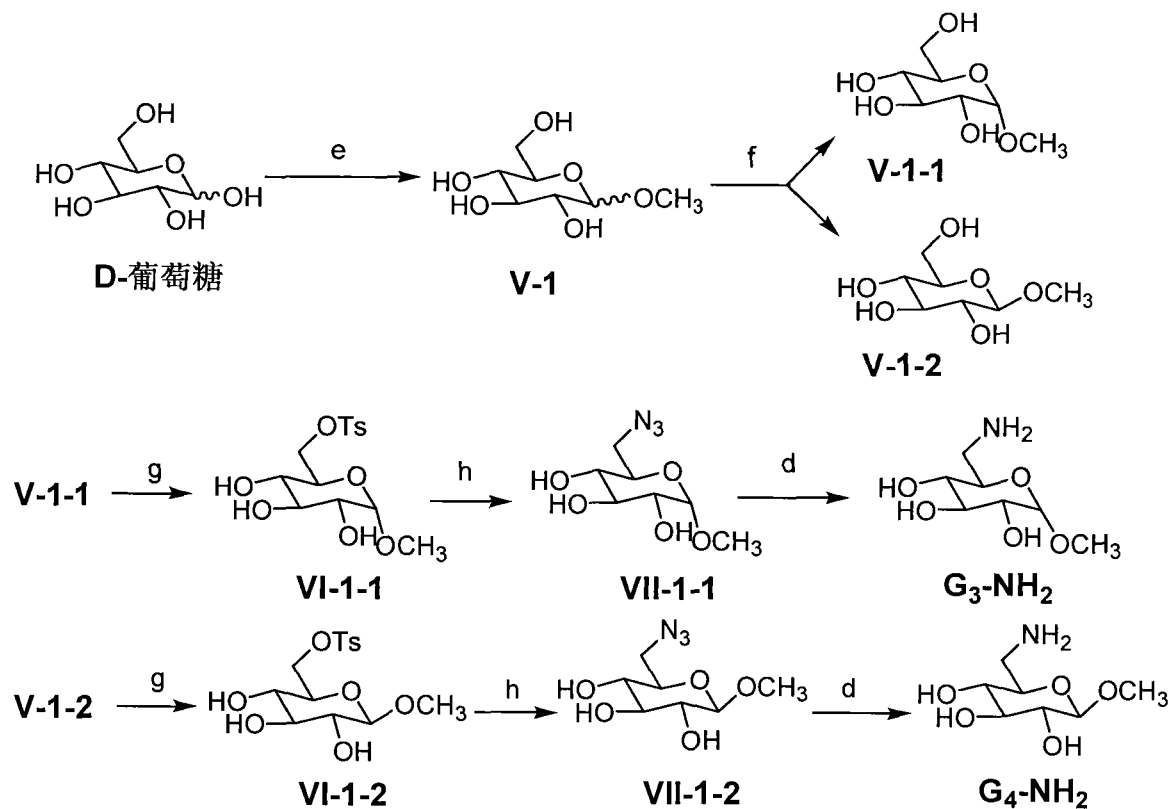
(1) 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧- $\beta$ -D-吡喃氨基葡萄糖 (G<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>) 的合成路线如下:





2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧- $\beta$ -D-吡喃氨基半乳糖 ( $G_2-NH_2$ ) 的合成是以 D-(+)-半乳糖为原料, 方法同  $G_1-NH_2$ .

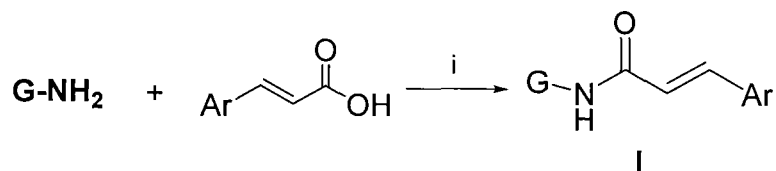
(2) 甲基 6-氨基-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖 ( $G_3-NH_2$ ) 和甲基 6-氨基-6-脱氧- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 ( $G_4-NH_2$ ) 的合成路线如下:



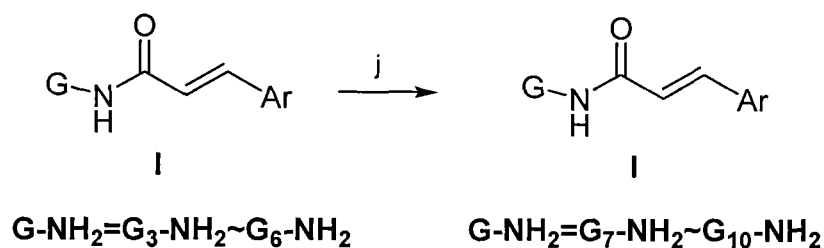
甲基 6-氨基-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖 ( $G_5-NH_2$ ) 和甲基 6-氨基-6-脱氧- $\beta$ -D-吡喃半乳糖 ( $G_6-NH_2$ ) 的合成是以 D-(+)-半乳糖为原料, 方法分别同  $G_3-NH_2$  和  $G_4-NH_2$ .

目标化合物 I 的制备方法如下:

(1) 当  $G-NH_2 = G_1-NH_2 \sim G_6-NH_2$  时, 合成路线如下:



(2) 当  $G-NH_2 = G_7-NH_2 \sim G_{10}-NH_2$  时, 合成路线如下:



其中 a-j 代表反应条件:

a: 反应物为醋酐; 催化剂为氯化锌或醋酸钠。

b: 反应物为红磷, 溴; 溶剂为醋酸。

c: 反应物为叠氮钠; 溶剂为丙酮和水。

d: 反应物为  $H_2$ ; 催化剂为 5%~10%Pd/C; 溶剂为甲醇和/或乙酸乙酯。

e: 反应物为氯化氢; 溶剂为甲醇。

f: 无水乙醇或含水乙醇。

g: 反应物为对甲苯磺酰氯; 溶剂为吡啶; 反应温度为  $-50^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ 。

h: 反应物为叠氮钠; 溶剂为 DMF、丙酮和水, 或他们之中的两种或两种以上的混合溶剂; 反应温度为  $80 \sim 120^{\circ}C$ 。

i: 反应物为草酰氯, 或二氯亚砷, 或 EDCI/HOBt; 溶剂为二氯甲烷或 DMF。

j: 反应物为醋酐; 溶剂为吡啶。

下面是本发明部分化合物的药理试验及结果。

本发明部分化合物在常氧状态下对血管内皮细胞增殖抑制活性的测试方法如下:

材料:

细胞系: 人脐静脉内皮细胞 (HUVEC, 4000 个/孔)

培养基: 高糖 DMEM(HG-DMEM), 10%胎牛血清 (FBS)

稀释方法: 所有化合物先用 DMSO 配成 0.5mol/L 的母液, 给药前用新鲜培养基稀释使用。

操作流程:

平底 96 孔板接种 4000 个细胞/孔。孵育 24 小时( $37^{\circ}C$ , 5%  $CO_2$ )后加入不同浓度, 含有重组牛碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的化合物 (终浓度 10 ng/ml)。孵育 48 hr 后, 每孔加入 20 $\mu$ l MTT(5 mg/ml, PBS 溶解过滤,  $4^{\circ}C$  避光保存)。37 $^{\circ}C$  孵育 4 hr。用多道移液器将 MTT 从 96 孔板中吸出 (小心处理勿损伤细胞)。每孔加 100  $\mu$ l DMSO。室温振荡 15 分钟后, 使用 Thermo Multiskan 系统检测 570 nm 的吸收情况。

使用 GWBASIC 的 logit 计算方法, 评估化合物对血管内皮细胞增值的抑制作用。结果如下:

表 1. 本发明部分化合物抑制 HUVEC 增殖的  $IC_{50}$  值

本发明化合物	$IC_{50}(\mu\text{mol/L})$
I-6	128.0
I-15	114.3
I-16	153.4
I-17	475.6

I-18	145.71
I-19	132.4
I-20	1895.6
I-23	1763.9
I-35	327
I-51	210

表 1 中化合物代号对应的化学结构同实施例。

药理测试结果表明,本发明的化合物对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的增殖有不同程度的抑制作用。

本发明还提供了一种治疗与血管生成相关的疾病的药物组合物,其中含有治疗有效量的通式 I 化合物和药学上可接受的载体。所述药物组合物可以是普通片剂或胶囊、缓释片剂或胶囊、控释片剂或胶囊、口服液、注射剂等制剂学上常规的制剂形式。

一般地,本发明的 N-糖基-3-芳基丙烯酰胺衍生物用于治疗时,人用剂量范围为 1mg~5000mg/天。也可根据剂型的不同和疾病严重程度,使用剂量超出该范围。

## 具体实施方式

### 实施例 1

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-苯基-丙烯酰胺半水化合物(I-1)的制备  
1,2,3,4,6-五-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖(II-1)

在三颈瓶中加入 ZnCl<sub>2</sub> (2.0g) 和无水乙酸酐 (54.0g, 50.0mL, 0.52mol), 加热 30min 后氯化锌溶解, 分批加入 D-葡萄糖粉末 (10.0g, 0.056mol), 充分搅拌。加完, 继续在油浴 (100℃) 上加热 2h 左右。冷却, 将混合物倒入 200mL 冰水中, 充分搅拌以分解未反应的醋酐。开始有油状物生成, 之后固化成大量白色沉淀, 继续搅拌 1h, 过滤, 反复用冷水洗涤, 然后于红外灯下干燥, 得白色固体 18.11g (粗产率 83.58%)。固体用无水乙醇 (70mL) 重结晶, 得到白色固体, 红外灯干燥得 15.61g, 母液浓缩后又得 0.78g, 总产率 75.60%, m.p.107-109℃。(文献值: m.p. 107-110℃ [精细化工, 2005, 22(4): 307-310])。

1-溴代-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖(III-1)

在三颈瓶中, 将红磷 (1.8g) 悬浮于 20mL 乙酸中, 充分搅拌, 滴加溴 (10.8g, 3.48mL, 68mmol), 控制温度低于 20℃。滴加完毕, 室温继续搅拌 30min。将 II-1 (12.96g, 33.2mmol) 分批加入上述溴代试剂中。加完, 室温搅拌 4h, 加入氯仿 20mL。然后将混合物倒入冰水中, 过滤, 分出有机层, 水层用氯仿萃取, 有机层分别用水、饱和碳酸氢钠溶液, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。除去溶剂所得物柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=2: 1—1: 1), 得到白色固体 8.72g, 产率 63.84%, m.p. 89-90℃(文献值: m.p. 88-89℃[精细化工, 2005, 22(4):

307-310))。

#### 1-叠氨基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖 (IV-1)

将 III-1 (3.89g, 50mmol) 溶于丙酮 (36mL), 再将叠氮钠 (0.78g, 60mmol) 溶于水 (9mL) 所形成的溶液加入其中。混合物在常温下搅拌反应至经 TLC 监测原料点消失。待反应液冷却后倾入到含冰水和二氯甲烷的混合溶液中, 分出有机层, 水层再用二氯甲烷萃取一次, 合并有机相后用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液浓缩干得白色固体混合物 3.49g。(不精制直接投入下步反应)

取少量柱层析 (PE/EA=2:1), 得亮白色固体粉末, m.p.124-127°C (文献值: m.p. 125.5-126.5°C [Tetrahedron, 2005, 61,8625-8632]);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 5.23(1H, t, J=9.6Hz, H-3), 5.11(1H, t, J=9.6Hz, H-4), 4.96(1H, t, J=9.3Hz, H-2), 4.65(1H, d, J=8.7Hz, H-1), 4.28(1H, dd, J=4.8Hz, J=12.6Hz, H-6a), 4.17(1H, dd, J=1.8Hz, J=12.3Hz, H-6b), 3.80(1H, ddd, J=2.4Hz, J=4.8Hz, J=9.9Hz, H-5), 2.111, 2.086, 2.039, 2.018(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>).

#### 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃氨基葡萄糖盐酸盐 (G<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>·HCl)

将含有 IV-1 的混合物 (3.49g) 溶于乙酸乙酯/甲醇 (1:1) 60ml 的混合溶液中, 10% Pd/C (1g) (含 40%的水) 加入其中。混合物在常压下氢化至经 TLC 监测原料点消失。待反应液冷却后, 用硅藻土助滤过滤得无色液体, 减压除去溶剂后得到黄色糖浆状物, 加入适量丙酮使其溶解, 然后在冰浴下滴加含 HCl 的饱和乙醇溶液至无白色固体析出, pH 约为 4 左右, 置于冰箱中约 2h。过滤, 滤饼用冷丙酮洗涤, 红外灯下烘干得白色固体 2.82g, 产率 78.69%, m.p.161-162°C (炭化)。

取少量 G<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>·HCl, 用碳酸氢钠溶液处理得 1-氨基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖 G<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>, 测定 <sup>1</sup>H-NMR:

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 5.25(1H, t, J=9.3Hz, H-3), 5.07(1H, t, J=9.6Hz, H-4), 4.84(1H, m, H-2), 4.20(3H, m, H-1,6a,6b), 3.73(1H, m, H-5), 2.10-2.01(2H, br s, NH), 2.10-2.10(12H, m, 4×CH<sub>3</sub>).

#### N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-苯基-丙烯酰胺半水化合物(I-1)

将肉桂酸 0.19g(1.3mmol) 悬浮于 10mL 的干燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 慢慢滴加草酰氯 0.70g(0.47mL, 5.5mmol), 溶液有澄清现象, 之后滴加一滴无水 DMF, 大量气泡产生, 溶液马上澄清, 然后于室温下搅拌反应 24h。减压下除去溶剂得到黄色固体, 无需纯化直接投入下一步反应。

将化合物 G<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub> 0.5g (1.3mol) 悬浮于 7mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠 (0.30g, 2.8mmol) 溶于水 (7mL) 所形成的溶液, 有机层马上澄清。将制得的酰氯溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) 中, 然后慢慢滴入到以上的两相溶液中, 之后于室温下搅拌反应过夜。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2)

洗涤, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物柱层析 (2:1, 石油醚/乙酸乙酯,  $R_f=0.22$ ), 得淡黄色泡沫状固体 0.23g, 收率 37.09%, m.p. 150-151°C;

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 7.66(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 7.51(2H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ , aromatic), 7.39(3H, s, aromatic), 6.44(1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ , NH), 6.34(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 5.38(2H, m, H-1,3), 5.10(1H, t,  $J=9.6\text{Hz}$ , H-2), 5.00(1H, t,  $J=9.6\text{Hz}$ , H-4), 4.34(1H, dd,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $J=12.6\text{Hz}$ , H-6a), 4.11(1H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ , H-6b), 3.89(1H, m, H-5), 2.082, 2.049, 2.047, 2.034(each 3H, each s, each  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 171.29, 170.65, 169.88, 169.62(4C, ester  $\text{C}=\text{O}$ ), 165.91(1C, amide  $\text{C}=\text{O}$ ), 143.34, 134.29, 130.31, 128.80, 128.09, 119.40(6C, aromatic C), 128.94, 127.83(2C,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 78.55(1C, C-1), 73.65, 72.79, 70.78, 68.43(4C, C-2,3,4,5), 50.86(1C, C-6), 20.73, 20.71, 20.60(4C,  $4\times\text{CH}_3$ );

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3357(NH), 3055, 2961, 2882(CH), 1757(ester,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1660, 1634(amide,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1573, 1541, 1369, 1222, 1091, 1038, 771;

MS(ESI(+))70V, m/z): 478.0[M+H] $^+$ ;

MS(ESI(-))70V, m/z): 476.0[M-H] $^-$ ;

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_{10} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.79, H, 5.80, N, 2.88. Found, C, 56.99, H, 5.79, N, 2.59.

## 实施例 2

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基)-3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺半水合物(I-5)的制备

冰浴冷却下将咖啡酸 1.5g (8.33mmol) 加入到 1.15g (28.75mmol) NaOH 溶于 11ml 水所形成的溶液中, 待全溶后慢慢滴加  $\text{Ac}_2\text{O}$  2.27ml (20.82mmol), 滴加完后溶液变浑浊, 撤去冰浴常温下搅拌反应 1.5h。停止反应, 冰浴下用 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶液调 pH 至 2-3 左右, 继续搅拌 20min, 过滤, 滤饼用水充分洗涤数次, 于红外灯下烘干得灰白色固体 (全乙酰化咖啡酸) 2.01g, 收率 91.36%。

将全乙酰化咖啡酸 0.34g (1.3mmol) 悬浮于 10mL 的干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 慢慢滴加草酰氯 0.70g (0.47mL, 5.5mmol), 溶液有澄清现象, 之后滴加一滴无水 DMF, 大量气泡产生, 溶液马上澄清, 然后于室温下搅拌反应 24h。减压下除去溶剂得到黄色固体, 无需纯化直接投入下一步反应。

将化合物  $\text{G}_1\text{-NH}_2$  0.5g (1.3mol) 悬浮于 7mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 搅拌下加入碳酸钠 (0.30g, 2.8mmol) 溶于水 (7mL) 所形成的溶液, 有机层马上澄清。将制得的酰氯溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4mL) 中, 然后慢慢滴入到以上的两相溶液中, 之后于室温下搅拌反应过夜。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL $\times$ 1) 萃取, 有机相合并后用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (10ml $\times$ 2) 洗涤, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物柱层析 (1: 1, 石油醚/乙酸乙酯,  $R_f=0.22$ ), 得淡黄色泡沫状固体 0.45g, 收率 58.4%, m.p. 86-88°C;

$[\alpha]_D^{25} = -6.85$  (c 0.365, CH<sub>3</sub>OH);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.59(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.36(2H, m, aromatic), 7.23(1H, d, J=8.4Hz, aromatic), 6.39(1H, d, J=9Hz, NH), 6.26(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.35(2H, m, H-1,3), 5.10(1H, t, J=9.6Hz, H-2), 4.98(1H, t, J=9.6Hz, H-4), 4.34(1H, dd, J=4.5Hz, J=12.6Hz, H-6a), 4.12(1H, dd, J=2.4Hz, J=4.5Hz, H-6b), 3.88(1H, ddd, J=2.1Hz, J=4.2Hz, J=10.2Hz, H-5), 2.313, 2.301(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>), 2.082, 2.049, 2.043, 2.031(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);  
IR(cm<sup>-1</sup>): 3379(NH), 2947(CH), 1756(ester, C=O), 1691, 1636(amide, C=O), 1537, 1509, 1224, 1111, 1040, 839;

MS (ESI(+))70V, m/z): 594.0[M+H]<sup>+</sup>;

MS (ESI(-))70V, m/z): 592.1[M-H]<sup>-</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>14</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 53.82, H, 5.35, N, 2.32. Found: C, 53.63, H, 5.53, N, 2.21.

### 实施例 3

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺一水化合物(I-6)的制备

冰浴冷却下将阿魏酸 1.5g (7.73mmol) 加入到 0.8g (20.6mmol) NaOH 溶于 7.7ml 水所形成的溶液中, 待全溶后慢慢滴加 Ac<sub>2</sub>O 0.91ml (9.66mmol), 滴加完后溶液变浑浊, 撤去冰浴常温下搅拌反应 1.5h。停止反应, 冰浴下用 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液调 pH 至 2~3, 继续搅拌 20min, 过滤, 滤饼用水充分洗涤数次, 于红外灯下烘干得灰白色固体(乙酰化阿魏酸) 1.74g, 收率 95.35%。

将乙酰化阿魏酸 0.31g (1.3mmol) 悬浮于 10mL 的干燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 慢慢滴加草酰氯 0.70g (0.47mL, 5.5mmol), 溶液有澄清现象, 之后滴加一滴无水 DMF, 大量气泡产生, 溶液马上澄清, 然后于室温下搅拌反应 24h。减压下除去溶剂得到黄色固体, 无需纯化直接投入下一步反应。

将化合物 G<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>0.5g (1.3mol) 悬浮于 7mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠 (0.30g, 2.8mmol) 溶于水 (7mL) 所形成的溶液, 有机层马上澄清。将制得的酰氯溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) 中, 然后慢慢滴入到以上的两相溶液中, 之后于室温下搅拌反应过夜。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2) 洗涤, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物柱层析 (1:1, 石油醚/乙酸乙酯, R<sub>f</sub>=0.22), 得淡黄色泡沫状固体 0.41g, 收率 55.8%, m.p. 85-87°C;

$[\alpha]_D^{25} = -15$  (c 0.34, CH<sub>3</sub>OH);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.60(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.07(3H, m, aromatic), 6.37(1H, d, J=9.3Hz, NH), 6.27(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.37(2H, overlapping t, J=9.6Hz, H-1,3), 5.10(1H, t, J=9.6Hz, H-2), 4.99(1H, t, J=9.6Hz, H-4), 4.34(1H, dd, J=4.2Hz, J=12.6Hz, H-6a), 4.11(1H, dd, J=1.8Hz, J=14.4Hz, H-6b), 2.32(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.32(1H, m, H-5), 2.082, 2.055, 2.045, 2.034(each

3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3357(NH), 3069, 2945(CH), 1754(ester, C=O), 1684, 1632(amide, C=O), 1600, 1536, 1511, 1224, 1157, 1122, 1036, 833;

MS(ESI(+))70V, m/z) : 566.0[M+H]<sup>+</sup>;

MS(ESI(-))70V, m/z) : 564.0[M-H]<sup>-</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>13</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 53.51, H, 5.70, N, 2.40. Found: C, 53.55, H, 5.45, N, 2.02.

#### 实施例 4

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺(I-14)的制备

1,2,3,4,6-五-O-乙酰基-β-D-吡喃半乳糖 (II-2)

2.5g 无水 NaOAc 中加入 35ml Ac<sub>2</sub>O 中, 悬浮液加热至回流。控制回流速度, 分批加入 D-吡喃半乳糖 (5.0g, 0.029mol), 继续回流 1 小时。冷却后将反应液倒入约 250ml 碎冰中, 搅拌 4 小时, 析出固体。过滤, 冷水洗涤, 得灰白色固体, 无水乙醇 50ml 重结晶, 得白色晶体 5g, 收率 44.2%。m.p. 147-149°C。(文献值 mp. 144-146°C [CN 1594342A])

1-溴代-2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-1-脱氧-α-D-吡喃半乳糖 (III-2)

三颈瓶中, 将红磷 (0.7g) 悬浮于 7.7ml 乙酸, 充分搅拌, 缓慢滴加溴 (4.18g, 1.35ml, 26.1mmol), 控制温度低于 20°C。滴加完毕, 室温搅拌 30min 后, 将 II-2 (5g, 12.3mmol) 分批加入, 加毕, 室温搅拌 4h, 加入 8ml 氯仿。混合物倒入冰水中, 过滤, 分出有机层, 水层用氯仿萃取, 有机层依次快速用水, 饱和碳酸氢钠溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤, 旋干溶剂, 以石油醚/乙酸乙酯 (2: 1) 硅胶柱层析, 真空干燥后得白色固体 3.3g, 收率 63.2%。所得产物不稳定直接进行下一步反应。

叠氨基-2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖 (IV-2)

将 III-2 (10g, 0.024mol) 溶于 100ml 丙酮, 再将叠氮钠 (3.16g, 0.049mol) 溶于水 (25ml) 所形成的溶液加入其中。混合物在常温下搅拌反应至经 TLC 检测原料点消失。旋出丙酮, 晶体析出, 过滤, 粗品以石油醚/乙酸乙酯 (2: 1) 硅胶柱快速层析, 得白色晶体 8.9g, 收率 99.4%。m.p. 99-100°C。(文献值: m.p. 99-100°C [有机化学, 2003, 23(4): 361-367])

2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃氨基半乳糖 (G<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)

将 IV-2 (1g, 2.68mmol) 溶于乙酸乙酯/甲醇 (1: 1) 20ml 的混合溶剂中, 加入 10% Pd/C 0.1g, 常压室温下氢化至经 TLC 检测原料点消失。硅藻土助滤, 旋干, 真空干燥得白色泡沫状固体 0.85g, 收率 91.3%。化合物不稳定直接进行下一步反应。

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-2-丙烯酰胺

## (I-14)

将乙酰化咖啡酸 0.46g (1.73mmol) 悬浮于 2mL 氯仿中, 冰浴下缓慢滴加 1ml 二氯亚砷, 加热回流 1h。减压除去溶剂得黄色油状物, 无需纯化直接投入下一步反应。

化合物 G<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 0.5g (1.44mmol) 溶于 7mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠 (0.15g, 1.4mmol) 的水 (7mL) 溶液。将新鲜制得的酰氯溶于 4ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 缓慢滴入到以上的两相溶液中, 于室温下搅拌 24h。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2), 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物石油醚/乙酸乙酯 (3:2) 硅胶柱层析得白色固体 0.48g, 收率 56.5%, m.p. 103-105°C;

$[\alpha]^{16.5}_D = -7.1$  (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.60(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.40-7.21(3H, m, aromatic), 6.44(1H, d, J=8.7Hz, NH), 6.27(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.47(1H, d, J=1.5Hz, H-4), 5.35(1H, t, J=9.0Hz, H-1), 5.18(2H, m, J=9.6Hz, H-2,3), 4.16-4.10(3H, m, H-5,6a,6b), 2.38(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.32(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.17, 2.06, 2.05, 2.01(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3359(NH), 2940(CH), 1751(ester, C=O), 1687(amide, C=O), 1635(C=C), 1537, 1506, 1221, 1112, 1050, 836;

MS(ESI(+))70V, m/z): 594.0[M+H]<sup>+</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>14</sub>: C, 54.64, H, 5.26, N, 2.36. Found: C, 54.62, H, 5.22, N, 2.17.

## 实施例 5

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺 (I-15)的制备

将乙酰化阿魏酸 0.31g (1.3mmol) 悬浮于 10mL 的干燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 慢慢滴加草酰氯 0.70g (0.47mL, 5.5mmol), 溶液有澄清现象, 之后滴加一滴无水 DMF, 大量气泡产生, 溶液马上澄清, 然后于室温下搅拌反应 24h。减压下除去溶剂得到黄色固体, 无需纯化直接投入下一步反应。

化合物 G<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 0.5g (1.44mmol) 溶于 7mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠 (0.15g, 1.4mmol) 的水 (7mL) 溶液。将新鲜制得的酰氯溶于 4ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 缓慢滴入到以上的两相溶液中, 于室温下搅拌 24h。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2), 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物石油醚/乙酸乙酯 (3:2) 硅胶柱层析得白色固体 0.44g, 收率 54.3%, m.p. 117-120°C;

$[\alpha]^{24}_D = -6.53$  (c 0.095, CHCl<sub>3</sub>);



<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.61(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.12-7.03(3H, m, aromatic), 6.39(1H, d, J=9.3Hz, NH), 6.27(1H, d, J=15.9Hz, -CH=), 5.47(1H, d, J=1.5Hz, H-4), 5.37(1H, t, J=9.0Hz, H-1), 5.19-5.17(2H, m, H-2,3), 4.15-4.08(3H, m,, H-5,6a,6b), 3.87(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.32(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.16, 2.06, 2.04, 2.01(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3357(NH), 2942(CH), 1751(ester, C=O), 1686(amide, C=O), 1633 (C=C),1600, 1535, 1512, 1224, 1158, 1123, 1051, 834;

MS(ESI(+))70V, m/z) : 566.0[M+H]<sup>+</sup>;

MS(ESI(-))70V, m/z) : 563.9[M-H]<sup>-</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>13</sub>: C, 55.22, H, 5.53, N, 2.48. Found: C, 55.52, H, 5.93, N, 2.17.

### 实施例 6

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺半水合物(I-16)的制备

将 3,4-二甲氧基肉桂酸 0.36g (1.73mmol) 悬浮于 2mL 氯仿中, 冰浴下缓慢滴加 1ml 二氯亚砷, 室温下搅拌 1h。减压除去溶剂得黄色固体, 无需纯化直接投入下一步反应。

化合物 G<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 0.5g (1.44mmol) 溶于 7mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠(0.15g, 1.4mmol) 的水 (7mL) 溶液。将新鲜制得的酰氯溶于 4ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 缓慢滴入到以上的两相溶液中, 于室温下搅拌 24h。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2), 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物石油醚/乙酸乙酯 (2: 1) 硅胶柱层析得白色固体 0.45g, 收率 58.4%, m.p. 98-102°C;

[α]<sup>15.8</sup><sub>D</sub> = -9.88 (c 0.2450, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.60(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.15(1H, d, J=8.4Hz, aromatic), 7.02(1H, s, aromatic), 6.87(1H, d, J=8.4Hz, aromatic), 6.40(1H, d, J=9.3Hz, NH), 6.21(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.47(1H, s, H-4), 5.37(1H, t, J=9.0Hz, H-1), 5.23-5.19(2H, m, H-2,3), 4.19-4.10(3H, m,, H-5,6a,6b), 3.93, 3.89(each 3H, each s,each OCH<sub>3</sub>), 2.17, 2.07, 2.04, 1.95(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3466(NH), 2938(CH), 1751(ester, C=O), 1677(amide, C=O), 1630(C=C), 1599, 1516, 1466, 1370, 1226, 1083, 1052, 909, 847;

MS(ESI(+))70V, m/z) : 538.0[M+H]<sup>+</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>12</sub>.0.5H<sub>2</sub>O: C, 54.94, H, 5.90, N, 2.56. Found: C, 54.92, H, 6.34, N, 2.64.

### 实施例 7

### N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)-丙烯酰胺(I-17)的制备

将 2,3,4-三甲氧基肉桂酸 0.41g (1.73mmol) 悬浮于 2mL 氯仿中, 冰浴下缓慢滴加 1ml 二氯亚砷, 溶液立即澄清, 室温下搅拌 1h。减压除去溶剂得黄色油状物, 无需纯化直接投入下一步反应。

化合物 G<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>0.5g (1.44mmol) 溶于 7mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠 (0.15g, 1.4mmol) 的水 (7mL) 溶液。将新鲜制得的酰氯溶于 4ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 缓慢滴入到以上的两相溶液中, 于室温下搅拌 24h。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2), 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物石油醚/乙酸乙酯 (3:2) 硅胶柱层析得白色固体 0.25g, 收率 30.5%, m.p. 91-94°C;

$[\alpha]^{19.9}_D = -1.24$  (c 0.225, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.80(1H, d, J=15.9Hz, -CH=), 7.21(1H, d, J=8.7Hz, aromatic), 6.69(1H, d, J=8.7Hz, aromatic), 6.40-6.34(2H, overlapping, -CH=, NH), 5.47(1H, d, J=1.5Hz, H-4), 5.37(1H, t, J=9.0Hz, H-1), 5.23-5.18(2H, m, H-2,3), 4.16-4.10(3H, m, H-5,6a,6b), 3.91, 3.89, 3.84(each 3H, each s, each OCH<sub>3</sub>), 2.16, 2.05, 2.00, 1.98(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3349(NH), 2941(CH), 1751(ester, C=O), 1684(amide, C=O), 1626(C=C), 1594, 1536, 1497, 1228, 1096, 1046, 909, 801;

MS(ESI(+))70V, m/z): 568.0[M+H]<sup>+</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>13</sub>: C, 55.02, H, 5.86, N, 2.47. Found: C, 54.70, H, 5.92, N, 2.18.

### 实施例 8

### N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(2-氯苯基)-丙烯酰胺(I-18)的制备

将 2-氯肉桂酸 (0.32g, 1.73mmol) 悬浮于 1ml 二氯亚砷中, 加热至回流, 7h 后停止反应, 减压除去溶剂得黄色油状物, 无需纯化直接投入下一步反应。

化合物 G<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 0.5g (1.44mmol) 溶于 7mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠 (0.15g, 1.4mmol) 的水 (7mL) 溶液。将新鲜制得的酰氯溶于 4ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 缓慢滴入到以上的两相溶液中, 于室温下搅拌 24h。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2), 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 硅胶柱层析得白色固体 0.33g, 收率 44.6%, m.p. 77-81°C;

$[\alpha]^{15.9}_D = -9.27$  (c 0.300, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.61(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.49(1H, s, aromatic), 7.39-7.29(3H, m, aromatic), 6.49(1H, d, J=9Hz, NH), 6.34(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.47(1H, d, J=1.5Hz, H-4), 5.36(1H, t, J=9.0Hz, H-1), 5.19-5.17(2H, m, H-2,3), 4.16-4.07(3H, m, H-5,6a,6b), 2.16, 2.06, 2.04, 2.01(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3355(NH), 3066, 2965(CH), 1751(ester, C=O), 1688(amide, C=O), 1636(C=C), 1594, 1538, 1370, 1225, 1123, 1083, 1052, 790;

MS(ESI(+))70V, m/z): 512.0[M+H]<sup>+</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>10</sub>: C, 53.96, H, 5.12, N, 2.74. Found: C, 53.66 H, 5.44, N, 2.43.

### 实施例 9

N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-脱氧-β-D-吡喃半乳糖基)-3-(2,4-二氯苯基)-丙烯酰胺(I-19)的制备

将 2, 4-二氯肉桂酸(0.38g, 1.73mmol)悬浮于 1ml 二氯亚砷中, 加热至回流, 2h 后停止反应, 减压除去溶剂得白色油状物, 无需纯化直接投入下一步反应。

化合物 G<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 0.5g(1.44mmol)溶于 7mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 搅拌下加入碳酸钠(0.15g, 1.4mmol)的水(7mL)溶液。将新鲜制得的酰氯溶于 4ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 缓慢滴入到以上的两相溶液中, 于室温下搅拌 24h。将反应液移入分液漏斗中, 分出有机层, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL×1) 萃取, 有机相合并后依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10ml×2), 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥过夜。过滤, 滤液减压蒸去溶剂。剩余物石油醚/乙酸乙酯 (3:2) 硅胶柱层析得白色固体 0.52g, 收率 65.8%, m.p. 95-97°C;

[α]<sup>16.6</sup><sub>D</sub> = -3.06 (c 0.085, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.96(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.52-7.26 (3H, m, aromatic), 6.50(1H, d, J=8.4Hz, NH), 6.32(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.47(1H, d, J=1.5Hz, H-4), 5.37(1H, t, J=9.0Hz, H-1), 5.19-5.17(2H, m, J=9.6Hz, H-2,3), 4.12-4.10(3H, m, H-5,6a,6b), 2.16, 2.07, 2.05, 2.01(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3369(NH), 2961, 2935(CH), 1751(ester, C=O), 1688(amide, C=O), 1632(C=C), 1584, 1537, 1370, 1225, 1123, 1084, 1051, 789;

MS(ESI(+))70V, m/z): 546.0[M+H]<sup>+</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>10</sub>: C, 50.56, H, 4.61, N, 2.56. Found: C, 50.27 H, 4.61, N, 2.48

### 实施例 10

甲基 6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷(I-20)的制备

甲基 D-吡喃葡萄糖苷 (V-1)

将80g (0.44mol) 干燥D-葡萄糖加入到500mL的无水甲醇中, 室温搅拌下慢慢滴加含HCl

的无水甲醇溶液（在0℃下将22mL的乙酰氯慢慢滴加入132.5mL的无水甲醇中），2h内滴完。反应液搅拌下回流反应20h，然后在冰浴下分批加入30g的无水碳酸氢钠，大量气泡产生，约30min加完，然后继续搅拌15min。反应液过滤，滤饼用无水甲醇洗涤，滤液在旋转蒸发仪上浓缩得微黄色固体，加入无水乙醇550mL重结晶，趁热过滤，黄色滤液放置析晶，过滤得白色颗粒状固体，红外灯下烘干得33.02g, m.p 169-171℃，为α型(V-1-1)；(文献值: m.p. 165-166℃ [J.O.C.1957, 22, 1513-1514])。滤液浓缩后再次析晶得9.37g, m.p 95-98℃，为β型(V-1-2)。(文献值: m.p. 95-100℃ [Chem.Abstr.1941;7946])。

#### 甲基 6-O-对甲苯磺酰基-α-D-吡喃葡萄糖苷 (VI-1-1)

将 V-1-1 (8g, 41.2mmol) 溶于 70mL 的干燥吡啶中，在 0℃ 不断搅拌下慢慢滴加对甲苯磺酰氯 (7.44g, 39.2mmol) 溶于 18mL 干燥吡啶所形成的溶液，于 2h 内滴加完毕，在 0℃ 下保温反应 12h，再于室温下反应 12h。然后于 40℃ 下减压蒸去吡啶，黄色糖浆状剩余物溶于 50mL 氯仿中，用硫酸氢钾溶液 (20mL×2)，饱和碳酸氢钠溶液 (20mL×2)，饱和食盐水 (20mL×1) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥过滤；过滤，滤液除去溶剂一开始得淡黄色糖浆状物，最后得淡黄色泡沫状固体 13.7g (混合物)。柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20: 1-15: 1)，得灰白色泡沫状固体 7.56g, 产率 52.68%, m.p 99-103℃ (文献值: m.p. 124 °C [Chemische Berichte, 1959, 92: 384-391])。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>-D<sub>2</sub>O) δ(ppm): 7.78(2H, d, J=8.1Hz, aromatic), 7.32(2H, d, J=8.1, aromatic), 4.64(1H, d, J=3.6Hz, H-1), 4.28(2H, m, H-5,6a), 3.73(1H, m, H-6b), 3.66(1H, t, J=9.3Hz, H-3), 3.46(1H, dd, J=3.6Hz, J=9.6Hz, H-2), 3.39(1H, t, J=9.3Hz, H-4), 3.29(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.41(3H, s, CH<sub>3</sub>)。

#### 甲基 6-叠氮基-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷 (VII-1-1)

将 VI-1-1 (7.56g, 21.7mmol) 溶于 65.5mL 干燥的 DMF 溶液中，将溶液加热至 65℃ 后，将叠氮钠 (7.06g, 108.6mmol) 分批慢慢加入其中，加完后升温至 80℃ 反应，当 TLC 检测原料消失后停止反应。将反应液过滤，滤液减压除去 DMF，剩余物柱层析 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 得淡黄色糖浆状物 2.92g, 产率 61.37%。

IR(cm<sup>-1</sup>): 3424(OH), 2930, 2842(CH), 2102(N<sub>3</sub>), 1176, 1041, 976, 567

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, D<sub>2</sub>O) δ(ppm): 4.74(1H, d, J=3.6Hz, H-1), 3.70(1H, m, H-5), 3.57(2H, m, H-6a,6b), 3.48(2H, t, J=9.3Hz, H-2,3), 3.36(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.39(1H, m, H-4)。

#### 甲基 6-氨基-6-脱氧-α-D-吡喃葡萄糖苷 (G<sub>3</sub>-NH<sub>3</sub>)

将 VII-1-1 (1.88g, 8.58mmol) 溶于 32mL 的甲醇中，加入 10% 的 Pd/C (0.4g) (含水 40%)，室温下氢化反应 24h，然后将反应液在硅藻土下过滤，得无色透明液体，滤液在 40℃ 下减压除去溶剂得到淡黄色糖浆状物，于真空干燥器中干燥 24h 后得到白色泡沫状固体 1.47g, 产率 88.73%，直接投入下一步反应。

取少量柱层析后质谱鉴定。

MS (ESI(+))70V, m/z) : 194.0[M+H]<sup>+</sup>.

甲基 6-(3-苯基-丙烯酰胺基)-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷(I-20)

将肉桂酸 0.22g (1.50mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 0.20g (1.50mmol) 悬浮于 10mL 干燥的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 然后将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 0.29g (1.50mmol) 慢慢加入其中, 溶液马上澄清, 室温下反应 23h 后, 将化合物 G<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>0.29g (1.50mmol) 溶于 3mL 干燥的 DMF 所形成的溶液快速滴加入反应液中, 溶液先混浊后澄清, 在 N<sub>2</sub> 保护下室温反应 24h。反应液于 35℃ 下减压蒸除 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 然后柱层析 (20:1—10:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH), (10:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, R<sub>f</sub>=0.23), 所得到的固体于真空干燥器中干燥 24h 得白色固体 0.25g, 收率 51.50%, m.p. 208-210℃;

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 8.14(1H, t, J=5.7Hz, NH), 7.56(2H, d, J=6.6Hz, aromatic), 7.41(4H, m, aromatic, -CH=), 6.77(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.04(1H, d, J=5.4Hz, OH), 4.83(1H, d, J=4.8Hz, OH), 4.77(1H, d, J=6.6Hz, OH), 4.54(1H, d, J=3.6Hz, H-1), 3.67(1H, ddd, J=2.1Hz, J=6Hz, J=13.8Hz, H-6a), 3.41(2H, m, H-5,3), 3.34(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.21(1H, m, H-6b,2), 2.97(1H, h, J=5.4Hz, J=9.3Hz, H-4);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3483(OH), 3326(NH), 3084, 3030, 2942, 2916(CH), 1650, 1603(amide, C=O), 1564, 1262, 1249, 1187, 1151, 1115, 1053, 1016, 1006, 846;

MS (ESI(+))70V, m/z) : 324.1[M+H]<sup>+</sup>;

MS (ESI(-))70V, m/z) : 322.0[M-H].

#### 实施例 11

甲基 6-[3-(3,4-二乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷半水化合物(I-22)的制备

将全乙酰化咖啡酸 0.40g(1.50mmol)和 HOBt 0.20g(1.50mmol)悬浮于 10mL 干燥的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 然后将 EDCI 0.30g (1.57mmol) 慢慢加入其中, 溶液马上澄清, 室温下反应 18h 后, 将化合物 G<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>0.29g (1.50mmol) 溶于 3mL 干燥的 DMF 所形成的溶液快速滴加入反应液中, 溶液先混浊后澄清, 在 N<sub>2</sub> 保护下室温反应 7.5h。反应液于 35℃ 下减压蒸除 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 然后柱层析 (20:1—10:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH), (10:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, R<sub>f</sub>=0.17), 所得到的固体于真空干燥器中干燥 24h 得黄色固体 0.25g, 收率 37.97%, m.p. 183-185℃;

$[\alpha]_D^{25} = +57.08$  (c 0.130, CH<sub>3</sub>OH) ;

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 8.13(1H, t, J=5.7Hz, NH), 7.50(2H, m, aromatic), 7.41(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 7.31(1H, d, J=8.4Hz, aromatic), 6.75(1H, d, J=15.6Hz, -CH=), 5.05(1H, d, J=5.4Hz, OH), 4.83(1H, d, J=4.8Hz, OH), 4.77(1H, d, J=6.3Hz, OH), 4.54(1H, d, J=3.6Hz, H-1), 3.67(1H, ddd, J=1.8Hz, J=5.7Hz, J=13.5Hz, H-6a), 3.50-3.25(2H, m, H-5,3), 3.25(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.25-3.16(2H, m, H-2,6b), 2.97(1H, m, J=5.4Hz, J=8.7Hz, H-4), 2.294, 2.286(each 3H, each s, each CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 168.14, 168.09(2C, ester C=O), 164.99(1C, amide C=O), 142.61, 142.26, 136.99, 125.83, 124.08, 122.17(6C, aromatic C), 133.83, 123.28(2C, CH=CH), 99.71(1C, C-1), 72.95, 71.95, 71.88, 70.29(4C, C-2,3,4,5), 54.37(1C, OCH<sub>3</sub>), 49.00(1C, C-6), 20.29(2C, 2 $\times$ CH<sub>3</sub>);

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3485(OH), 3365(NH), 2908, 2844(CH), 1766, 1752(ester, C=O), 1670, 1631(amide, C=O), 1545, 1507, 1285, 1259, 1125, 1186, 1040, 844

MS (ESI(+))70V, m/z) : 440.1[M+H]<sup>+</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 53.57, H, 5.84, N, 3.12. Found: C, 53.61, H, 6.18, N, 3.41.

### 实施例 12

甲基 6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷一水化合物 (I-23)的制备

将乙酰化阿魏酸 0.35g (1.50mmol) 和 HOBt 0.20g (1.50mmol) 溶于 15mL 干燥的 DMF 中, 然后将 EDCI 0.30g (1.57mmol) 慢慢加入其中, 室温下反应 12h 后, 将化合物 G<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>0.29g (1.50mmol) 快速加入反应液中, 在 N<sub>2</sub> 保护下室温反应 8.5h。反应液于 80 $^{\circ}\text{C}$  下减压蒸除大部分 DMF, 然后柱层析 (20: 1—10: 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH), (10: 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, R<sub>f</sub>=0.23), 所得到的固体于真空干燥器中干燥 24h 得淡黄色固体 0.45g, 收率 72.99%, m.p. 104-106 $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +52.38$  (c 0.160, CH<sub>3</sub>OH) ;

$^1\text{H}$ -NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.06(1H, t, J=5.7Hz, NH), 7.42(1H, d, J=15.7Hz, -CH=), 7.31(1H, d, J=1.4Hz, aromatic), 7.15(1H, dd, J=1.5Hz, J=8.2Hz, aromatic), 7.11(1H, d, J=8.1Hz, aromatic), 6.75(1H, d, J=15.8Hz, -CH=), 5.01(1H, d, J=5.3Hz, OH), 4.79(1H, d, J=4.6Hz, OH), 4.72(1H, d, J=6.4Hz, OH), 4.54(1H, d, J=3.6Hz, H-1), 3.81(3H, s, Ph-OCH<sub>3</sub>), 3.66(1H, ddd, J=2.3Hz, J=5.9Hz, J=13.9Hz, H-6a), 3.42(1H, m, H-5), 3.39(1H, m, J=4.7Hz, J=9.1Hz, H-3), 3.26(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.22(2H, m, H-2, 6b), 2.97(1H, m, J=5.4Hz, J=9.3Hz, H-4);

$^1\text{H}$ -NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ -D<sub>2</sub>O)  $\delta$ (ppm): 8.13(1H, t, J=5.8Hz, NH), 7.43(1H, d, J=15.8Hz, -CH=), 7.31(1H, d, J=1.5Hz, aromatic), 7.18(1H, dd, J=1.7Hz, J=8.3Hz, aromatic), 7.13(1H, d, J=8.2Hz, aromatic), 6.75(1H, d, J=15.8Hz, -CH=), 4.56(1H, d, J=3.7Hz, H-1), 3.82(3H, s, Ph-OCH<sub>3</sub>), 3.65(1H, ddd, J=2.6Hz, J=5.9Hz, J=14Hz, H-6a), 3.45(1H, ddd, J=2.5Hz, J=7.4Hz, J=9.7Hz, H-5), 3.40(1H, t, J=9.2Hz, H-3), 3.28(1H, m, H-6b), 3.26(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.24(1H, dd, J=3.6Hz, J=9.5Hz, H-2), 2.99(1H, t, H-4, J=9.1Hz);

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3384(br, NH, OH), 2935, 2840(CH), 1763(ester, C=O), 1661, 1619(amide, C=O), 1545, 1510, 1263, 1197, 1155, 1122, 1048, 830

MS (ESI(+))70V, m/z) : 412.1[M+H]<sup>+</sup>;

MS (ESI(-))70V, m/z) : 410.0[M-H]<sup>-</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 53.14, H, 6.34, N, 3.26. Found: C, 53.25, H, 6.24, N, 2.97。

### 实施例 13

甲基 6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-32)的制备  
甲基  $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷一水化合物 (V-2-1)

将 50g (0.28mol)干燥 D-半乳糖加入至 320ml 无水甲醇中, 室温搅拌下缓慢滴加含 HCl 的无水甲醇溶液(0℃冰浴下, 13.75ml 乙酰氯缓慢滴入 83ml 无水甲醇中), 2.5h 滴毕。反应液搅拌下加热回流反应 12h。冰浴下, 分批加入碳酸铅 85g, 室温搅拌 3h。反应液硅藻土助滤, 无水甲醇洗涤滤饼, 滤液以活性炭脱色, 减压浓缩得 62g 黄色糖浆, 趁热加入 15ml 水, 室温放置 20h 后 5℃放置 24h 析晶, 过滤, 依次用 80%乙醇(25ml), 无水乙醇(10ml)洗涤, 得白色晶体 25g, 收率 42.1%, m.p. 105~107℃。(文献 m.p. 107~112℃。[Aust. J. Chem., 1965,18,1303~1305].)

甲基 6-O-对甲苯磺酰基- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (VI-2-1)

将 V-2-1 1g (4.7mmol)溶于 8ml 干燥吡啶中, 冰盐浴下, 缓慢滴加对甲苯磺酰氯 2.7g(14.1mmol)的 7.2ml 干燥吡啶溶液, 于 1h 内滴毕。冰浴保温下继续反应 2h 后, 加入 3ml 甲醇, 缓慢加入 1%稀盐酸约 150ml, 有固体析出, 二氯甲烷(200ml×3)萃取, 有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(200ml×3)洗涤, 0℃下静置, 过滤, 干燥得白色絮状固体 0.6g, 收率 36.6%, m.p. 163~164℃ dec.。(文献 m.p. 168℃ dec.[Agric. Biol. Chem.,52(5), 1313~1315,1988.]

甲基 6-叠氮基-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷 (VII-2-1)

将 VI-2-1 8g(0.023mol)悬浮于 160mlDMF(含水 10%)中, 加入叠氮钠 4.49g(0.069mol), 加热至 80℃反应 30h。减压旋干溶剂, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得白色粉末 3.7g, 收率 73.6%, m.p. 172~176℃。(文献 m.p. 172~173℃[J. Org. Chem. 1969, 34, 675-681.]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 4.66~4.58 (m, 3H, 3×OH), 4.60 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=3Hz, H-1), 3.74 (d, 1H, J=8.4Hz, H-2), 3.63~3.53 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.48 (dd, 1H, J=12.6Hz, H-6a), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (dd, 1H, J=12.9Hz, H-6b)

甲基 6-氨基-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(G<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>)

将 VII-2-1 1g(4.57mmol)溶于 100ml 甲醇, 加入 10%Pd-C0.1g, 室温下氢化 3h 后, TLC 检测无原料, 硅藻土助滤, 减压蒸除溶剂, 真空干燥得白色泡沫状固体 0.85g, 收率 96.5%, 直接投下步反应。

取少量粗品柱层析(二氯甲烷: 甲醇=5: 1), 经 NMR, MS 鉴定。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 4.51 (1H, d, J=3.5Hz, H-1), 3.84 (5H, br, 3×OH, NH<sub>2</sub>), 3.67(1H, m, H-5), 3.56~3.45(3H, m, H-2, H-3, H-4), 3.23(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.76~2.63(2H, m, H-6a, H-6b);

MS (ESI(-)70V, m/z) : 191.7[M-H]<sup>-</sup>;

甲基 6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-32)

将 3-甲氧基-4-乙酰基肉桂酸 1.25g(5.3mmol)和 1-羟基苯并三唑(HOBt)0.72g(5.3mmol)溶于 50ml 干燥 DMF 中,加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)1.02g(5.3mmol),溶液澄清,缓慢加入  $G_5-NH_2$  (1.02g, 5.3mmol)的 6ml 干燥 DMF 溶液,室温下搅拌 24h。反应液于 80℃下减压蒸除溶剂,剩余物柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1),真空干燥得白色固体 1.26g,收率 57.8%, m.p. 119~124℃;

$[\alpha]^{22.1}_D = +120.25$ (c 0.0800,  $CH_3OH$ );

$^1H-NMR$  (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.11(1H, t,  $J=5.8Hz$ , CONH), 7.42(1H, d, -CH=), 7.31(1H, d,  $J=1.8Hz$ , ArH), 7.15(1H, dd,  $J=1.8Hz$ ,  $J=8.3Hz$ , ArH), 7.11(1H, d,  $J=8.2Hz$ , ArH), 6.68(1H, d,  $J=15.8Hz$ , -CH=), 4.55(1H, d,  $J=3.6Hz$ , H-1), 4.56~4.48(3H, m, 3 $\times$ OH), 3.82(3H, s,  $OCH_3$ ), 3.68~3.64(2H, m, H-5, H-2), 3.59~3.39(3H, m, H-3, H-4, H-6a), 3.24(3H, s,  $OCH_3$ ), 3.17(1H, m, H-6b), 2.26(3H, s, OAc);

$^{13}C-NMR$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 168.35(1C, ester C=O), 165.24(1C, amide C=O), 151.04, 140.15, 133.88, 123.20, 122.38, 111.60(6C, ArC), 140.15, 120.00(2C, CH=CH), 100.11(1C, C-1), 69.40, 69.33, 68.64, 68.26(4C, C-2, C-3, C-4, C-5), 40.37(C-6), 55.78, 54.45(2C, 2 $\times$  $OCH_3$ ), 20.32(1C,  $CH_3$ );

IR( $cm^{-1}$ ): 3422(br, NH, OH), 2939, 2841(CH), 1761(ester, C=O), 1659, 1620(amide, C=O), 1549, 1263, 1198, 1154, 1124, 1033, 788;

MS(ESI(-)70V, m/z): 410.1[M-H]<sup>-</sup>;

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{25}NO_9$ : C, 55.47, H, 6.13, N, 3.40. Found: C, 55.28, H, 6.45, N, 3.29.

## 实施例 14

甲基 6-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷一水合物(I-33)的制备

将 3,4-二甲氧基肉桂酸 0.46g(2.2mmol)和 HOBt 0.3g(2.2mmol)溶于 25ml 干燥 DMF 中,加入 EDCI 0.42g(2.2mmol),溶液澄清,缓慢加入  $G_5-NH_2$  (0.42g, 2.2mmol)的 3ml 干燥 DMF 溶液,室温下搅拌 24h。反应液于 80℃下减压蒸除溶剂,剩余物柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1),真空干燥得白色固体 0.42g,收率 50.0%, m.p. 113~114℃;

$[\alpha]^{20.8}_D = +86.2$ (c 0.0650,  $CH_3OH$ );

$^1H-NMR$  (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ (ppm): 8.01(1H, t,  $J=5.9Hz$ , CONH), 7.36(1H, d,  $J=15.7$ , -CH=), 7.15(1H, d,  $J=1.9Hz$ , ArH), 7.11(1H, dd,  $J=2.0Hz$ ,  $J=8.3Hz$ , ArH), 6.98(1H, d,  $J=8.4Hz$ , ArH), 6.56(1H, d,  $J=15.7Hz$ , -CH=), 4.56(1H, d,  $J=3.6Hz$ , H-1), 4.55~4.47(3H, m, 3 $\times$ OH), 3.79(3H, s,



OCH<sub>3</sub>), 3.78(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.68~3.64(2H, m, H-5, H-2), 3.59~3.39(3H, m, H-3, H-4, H-6a), 3.24(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.17(1H, m, H-6b);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3397(br, NH, CH), 2936, 2838(CH), 1657, 1614(amide, C=O), 1599, 1515, 1264, 1141, 1079, 1023, 847;

MS(ESI(+))70V, m/z): 384.2[M+H]<sup>+</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 53.86, H, 6.78, N, 3.49. Found: C, 53.70, H, 6.74, N, 3.65.

### 实施例 15

甲基 6-[3-(2-氯苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷四分之三水化合物(I-35)的制备

将 2-氯肉桂酸 0.40g(2.2mmol)和 HOBT 0.3g(2.2mmol)溶于 25ml 干燥 DMF 中, 加入 EDCI 0.42g(2.2mmol), 溶液澄清, 缓慢加入 G<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub> (0.42g, 2.2mmol)的 3ml 干燥 DMF 溶液, 室温下搅拌 24h。反应液于 80℃下减压蒸除溶剂, 剩余物柱层析(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 真空干燥得白色固体 0.42g, 收率 53.2%, m.p. 105~107℃;

$[\alpha]^{21.0}_D = +100.5(c\ 0.1100, CH_3OH)$ ;

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 8.14(1H, t, J=5.8Hz, CONH), 7.62(1H, s, ArH), 7.52(1H, m, ArH), 7.42(3H, m, ArH, -CH=), 6.75(1H, d, J=15.8Hz, -CH=), 4.55(1H, d, J=3.6Hz, H-1), 4.56~4.48(3H, m, 3×OH), 3.68~3.64(2H, m, H-5, H-2), 3.59~3.39(3H, m, H-3, H-4, H-6a), 3.24(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.17(1H, m, H-6b);

IR(cm<sup>-1</sup>): 3416(br, NH, OH), 2935, 2838(CH), 1660, 1620(amide, C=O), 1565, 1228, 1197, 1146, 1127, 1044, 785;

MS(ESI(+))70V, m/z): 358.2[M+H]<sup>+</sup>;

MS (ESI(-))70V, m/z): 356.0[M-H]<sup>-</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>6</sub>·0.75H<sub>2</sub>O: C, 51.76, H, 5.84, N, 3.77. Found: C, 51.70, H, 5.61, N, 4.26.

### 实施例 16

甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-6-[3-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苯基)-丙烯酰胺基]-6-脱氧- $\alpha$ -D-吡喃半乳糖苷(I-51)的制备

将 I-32 0.3g(0.73mmol), 4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)0.05g(0.37mmol), 三乙胺 0.05ml (0.37mmol), 醋酐 0.69ml(7.3mmol), 43ml 吡啶加入 100ml 茄形瓶, 室温下搅拌 12h, 反应液于 40℃下减压蒸除溶剂, 剩余物柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 真空干燥得白色固体 0.29g, 收率 74.4%, m.p. 224~226℃;

$[\alpha]^{21.9}_D = +73.6(c\ 0.1250, CHCl_3)$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 7.58(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 7.11~7.02(3H, m, ArH), 6.31(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 5.97(1H, t, CONH), 5.44(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ , H-4), 5.36(1H, dd,  $J=10.8\text{Hz}$ ,  $J=3.4\text{Hz}$ , H-3), 5.17(1H, dd,  $J=10.8\text{Hz}$ ,  $J=3.6\text{Hz}$ , H-2), 4.99(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ , H-1), 4.14~4.10(1H, m, H-5), 3.86(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62~3.56(1H, m, H-6a), 3.40(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37~3.31(1H, m, H-6b), 2.31, 2.19, 2.09, 2.00(each 3H, each s,  $4\times\text{OAc}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170.88, 170.36, 169.71, 168.69(4C, ester  $\text{C}=\text{O}$ ), 165.70(1C, amide  $\text{C}=\text{O}$ ), 151.31, 141.06, 133.61, 123.11, 120.76, 111.34(6C, ArC), 140.94, 120.32(2C,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 97.20(1C, C-1), 69.26(1C, C-4), 68.29(1C, C-2), 67.58(1C, C-3), 66.58(1C, C-5), 38.91(1C, C-6), 55.89, 55.51(2C,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 20.72, 20.65, 20.54, 20.54(4C,  $4\times\text{CH}_3$ );

$\text{IR}(\text{cm}^{-1})$ : 3409(NH), 2948, 2842(CH), 1762(ester,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1661, 1630(amide,  $\text{C}=\text{O}$ ), 1517, 1227, 1200, 1046, 837;

$\text{MS}(\text{ESI}(+)70\text{V}, \text{m/z})$ : 538.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_{12}$ : C, 55.86, H, 5.81, N, 2.61. Found: C, 55.54, H, 6.17, N, 2.47.

### 实施例 17

片剂

取实施例 18 中所得化合物 0.5g, 淀粉 2g, 糊精 1g 混合, 用适量 30%乙醇作湿润剂, 制粒, 压片。