



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115572287 A

(43) 申请公布日 2023.01.06

(21) 申请号 202211216395.X

(22) 申请日 2022.09.30

(71) 申请人 南方科技大学

地址 518055 广东省深圳市南山区桃源街
道学苑大道1088号

(72) 发明人 谭斌 向少华 丁维益

(74) 专利代理机构 深圳市创富知识产权代理有
限公司 44367

专利代理师 曾敬

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

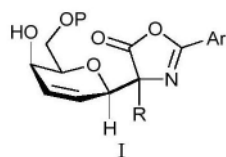
权利要求书3页 说明书26页

(54) 发明名称

一种手性氨基酸C-糖苷及其合成方法

(57) 摘要

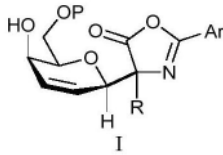
本发明属于糖苷合成领域,公开了一种手性氨基酸C-糖苷及其合成方法,其具有通式I的结构或通式I的对映异构体、非对映异构体:



其中,P选自TBDPS、TBS、TIPS、

Ac、Piv、Bz、Boc、Bn、蔡甲基、TMS、TES、TBDMS、甲基、PMB、Tr、MMT、DMT、MOM、BOM、MTM、THP、MEM、PMBOM、Cbz、Fmoc,R选自烷基、苯基、Bn、PMB、-CH₂CH₂SMe,Ar选自苯基、烷基苯基、卤代苯基。本发明用保护基保护的3,4-环碳酸酯-半乳糖作为糖基供体,以氨基酸前体噁唑啉-5-酮作为受体,二者反应得到了一类骨架新颖的C-糖苷化合物,反应具有优异的β-选择性,而且产率高、对映选择性好,反应条件温和,适用于各种取代基、保护基的底物。

1. 一种手性氨基酸C-糖苷,其特征在於,其具有通式I的结构或通式I的对映异构体、非对映异构体:



其中,P选自TBDPS、TBS、TIPS、Ac、Piv、Bz、Boc、Bn、萘甲基、TMS、TES、TBDMS、甲基、PMB、Tr、MMT、DMT、MOM、BOM、MTM、THP、MEM、PMBOM、Cbz、Fmoc,

R选自烷基、苯基、Bn、PMB、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$,

Ar选自苯基、烷基苯基、卤代苯基。

2. 根据权利要求1所述的手性氨基酸C-糖苷,其特征在於,所述P选自TBDPS、TBS、TIPS、Ac、Piv、Bz、Boc、Bn、萘甲基。

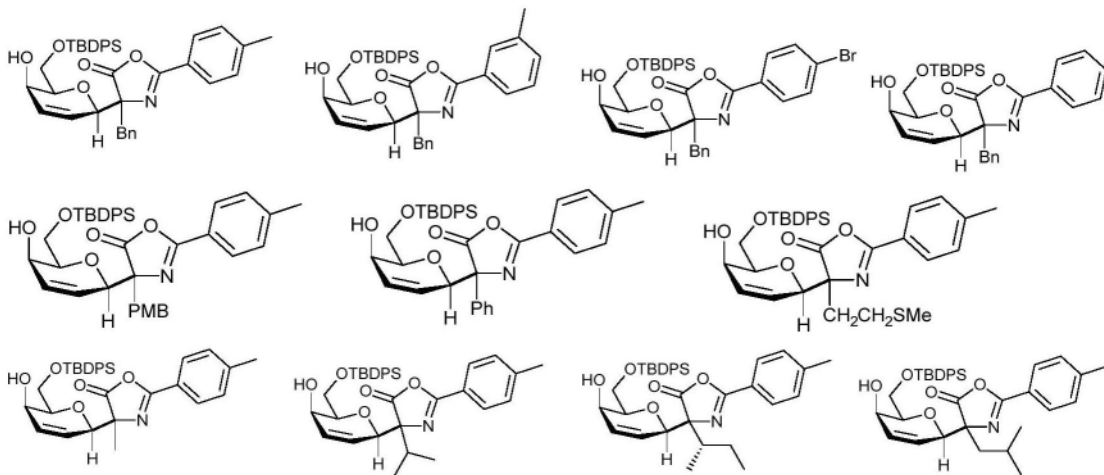
3. 根据权利要求1所述的手性氨基酸C-糖苷,其特征在於,所述R选自(C1~C4)烷基、苯基、Bn、PMB、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ 。

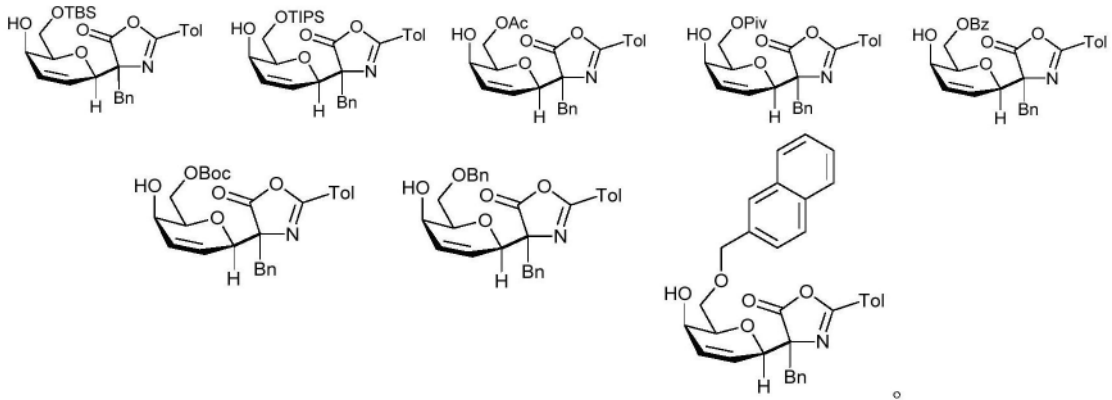
4. 根据权利要求3所述的手性氨基酸C-糖苷,其特征在於,所述R选自甲基、异丙基、仲丁基、异丁基、苯基、Bn、PMB、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ 。

5. 根据权利要求1所述的手性氨基酸C-糖苷,其特征在於,所述Ar选自苯基、(C1~C4)烷基取代的苯基、氟代苯基、氯代苯基、溴代苯基。

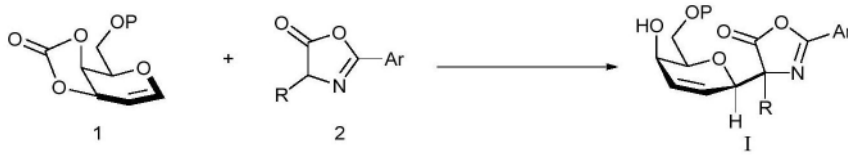
6. 根据权利要求5所述的手性氨基酸C-糖苷,其特征在於,所述Ar选自苯基、对甲基苯基、间甲基苯基、对溴苯基。

7. 根据权利要求1所述的手性氨基酸C-糖苷,其特征在於,其选自以下化合物或它们的对映异构体、非对映异构体:



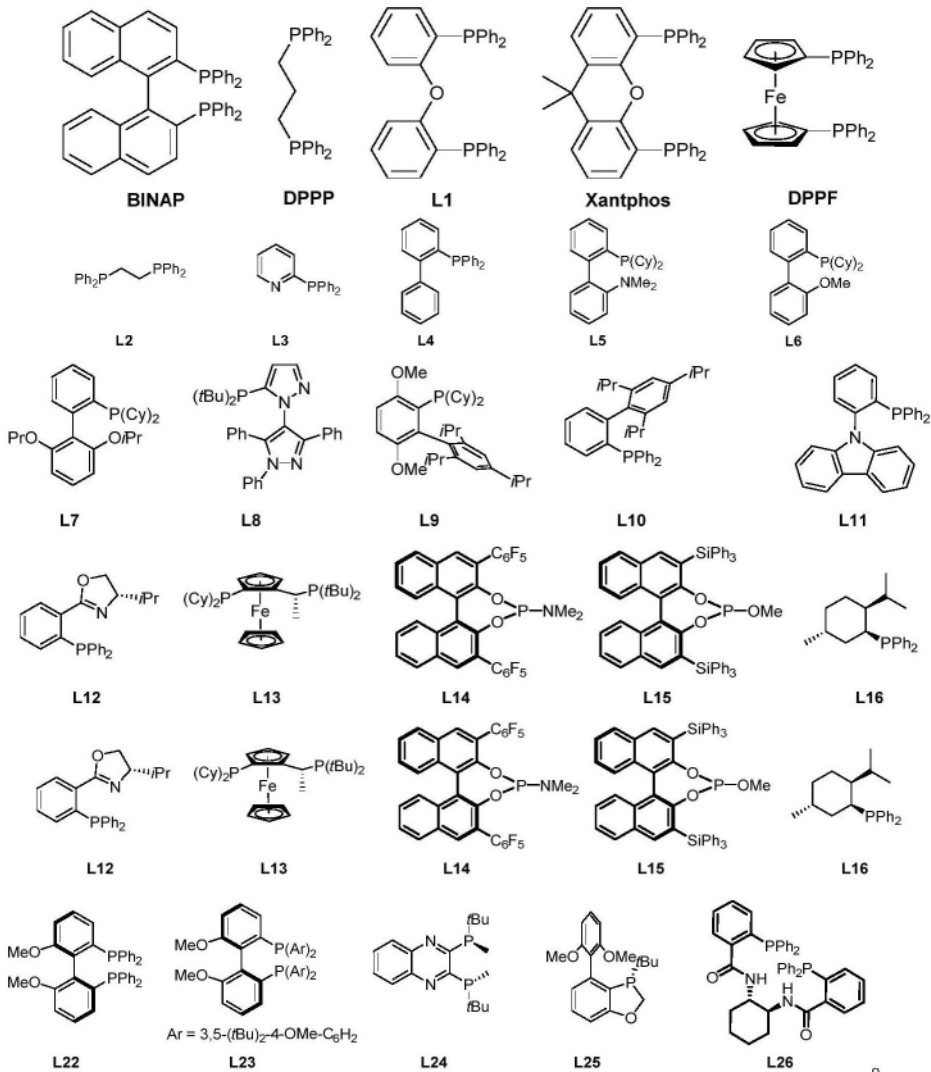


8. 一种权利要求1~7任意一项所述的手性氨基酸C-糖苷的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:在钯催化剂存在下,化合物1和化合物2反应如下:



所述P、Ar、R如权利要求1~7任意一项所定义。

9. 根据权利要求8所述的合法方法,其特征在于,加入配体,所述配体选自以下化合物:



10. 根据权利要求8或9所述的合法方法, 其特征在于, 钯催化剂选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$; 所述钯催化剂的用量至少是1mol%; 所述配体的用量至少是2mol%; 所述化合物1和化合物2的摩尔比为1:(1~3); 所述反应以二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃或乙腈为溶剂; 所述反应的温度为25°C以上, 所述反应的时间在0.5h以上。

一种手性氨基酸C-糖苷及其合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于糖苷合成领域,具体是一种手性氨基酸C-糖苷及其合成方法。

背景技术

[0002] 糖化学与生物化学关系密切,一直是碳水化合物化学研究的焦点。在这个领域,随着对生物化学途径中的碳水化合物及其共轭物的研究日益深入,人们对形成糖苷键的糖基化反应越来越关注。研究表明,与O型或N型糖苷连接相比,C-糖苷具有更高的代谢稳定性,从而具有良好的物理化学和药理学特性。很多C型糖苷天然产物,包括C型糖基氨基酸类似物以及衍生的糖肽,具有药物治疗用途。

[0003] 另一方面,在糖基化反应中,由于缺乏异头碳效应和分子内的糖苷配基传递,C-糖苷键的立体控制是一个难以解决的问题。通过碳正离子中间体发生的不饱和糖基供体的Ferrier重排是构建异头碳手性中心的经典方法,通常可以实现 α -选择性。过渡金属催化可以用于生成C-糖基连接,特别是糖类的Heck型糖基化。

[0004] 钯催化的糖类与烯丙基碳酸酯的脱羧反应为选择性糖基化获得O-、N-或C-糖苷开辟了一条实用的途径,反应通常不需要使用强碱,可以增加底物的兼容性。对于C-糖苷的合成,邹坤团队将芳基硼酸作为亲核试剂,与3,4-O-环碳酸酯烯糖反应,立体效应引导 α -选择性地引入了芳基。

[0005] 综上所述, β -选择性的C-糖苷化仍然缺乏有效的方法,需要加以发展。

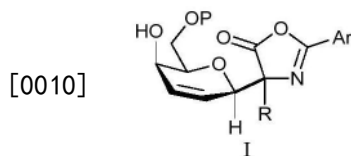
发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一类结构新颖的手性氨基酸C-糖苷化合物。

[0007] 本发明的另一目的是提供该类化合物的合成方法。

[0008] 为达到上述目的之一,本发明采用以下技术方案:

[0009] 一种手性氨基酸C-糖苷,其具有通式I的结构或通式I的对映异构体、非对映异构体:



[0011] 其中,P选自TBDPS、TBS、TIPS、Ac、Piv、Bz、Boc、Bn、蔡甲基、TMS、TES、TBDMS、甲基、PMB、Tr、MMT、DMT、MOM、BOM、MTM、THP、MEM、PMBOM、Cbz、Fmoc,

[0012] R选自烷基、苯基、Bn、PMB、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$,

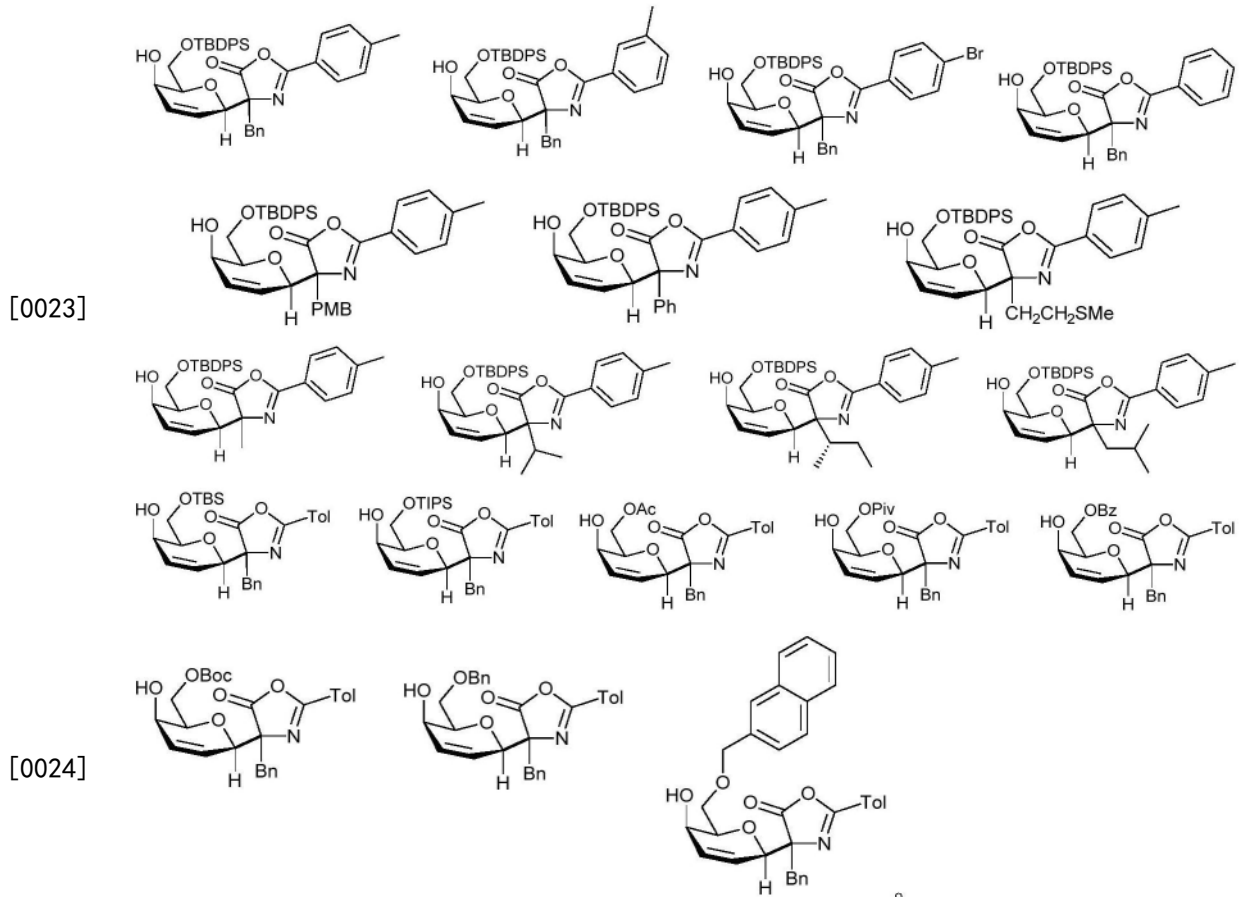
[0013] Ar选自苯基、烷基苯基、卤代苯基。

[0014] 进一步地,所述P选自TBDPS、TBS、TIPS、Ac、Piv、Bz、Boc、Bn、蔡甲基、TMS、TES、TBDMS、PMB、MOM。

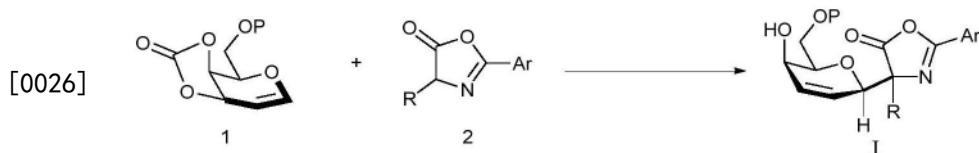
[0015] 进一步地,所述P选自TBDPS、TBS、TIPS、Ac、Piv、Bz、Boc、Bn、蔡甲基。

[0016] 进一步地,所述R选自(C1~C4)烷基、苯基、Bn、PMB、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ 。

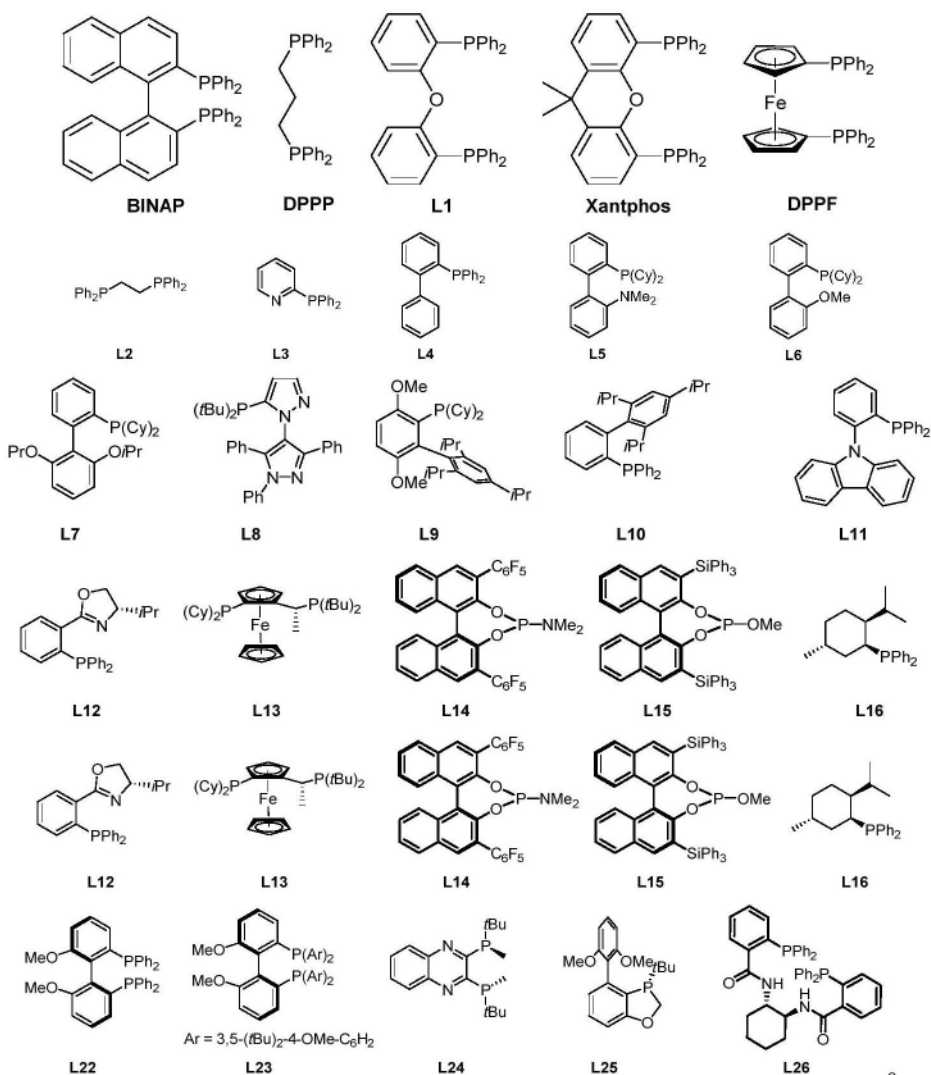
- [0017] 进一步地,所述R选自甲基、异丙基、仲丁基、异丁基、苯基、Bn、PMB、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ 。
- [0018] 进一步地,所述Ar选自苯基、(C1~C4)烷基取代的苯基、氟代苯基、氯代苯基、溴代苯基。
- [0019] 进一步地,所述Ar选自苯基、甲基苯基、乙基苯基、氟代苯基、氯代苯基、溴代苯基。
- [0020] 进一步地,所述Ar选自苯基、甲基苯基、溴代苯基。
- [0021] 进一步地,所述Ar选自苯基、对甲基苯基、间甲基苯基、对溴苯基。
- [0022] 进一步地,手性氨基酸C-糖苷选自以下化合物或它们的对映异构体、非对映异构体:



- [0025] 一种手性氨基酸C-糖苷的合成方法,包括以下步骤:在钯催化剂存在下,化合物1和化合物2反应如下:



- [0027] 进一步地,所述钯催化剂选自 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ 。
- [0028] 进一步地,反应加入配体,所述配体选自以下化合物:



[0029]

[0030] 进一步地,所述钯催化剂的用量至少是1mol%。

[0031] 进一步地,所述配体的用量至少是2mol%。

[0032] 钯催化剂、配体的用量的基准是相对于化合物1的用量,比如,钯催化剂的用量写成5mol%的形式,指每1mol化合物1使用0.05mol钯催化剂;配体的用量写成7.5mol%的形式,指每1mol化合物1使用0.075mol配体。

[0033] 进一步地,所述化合物1和化合物2的摩尔比为1:(1~3)。

[0034] 进一步地,所述反应以二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃或乙腈为溶剂。

[0035] 进一步地,所述反应的温度为25℃以上。

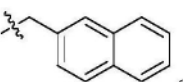
[0036] 进一步地,所述反应的时间在0.5h以上。

[0037] 进一步地,所述反应加入DABCO,DABCO的用量是120mol%。

[0038] TMS指三甲基硅基;TES指三乙基硅基;TBDMS指叔丁基二甲基硅基;TBDPS指叔丁基二苯基硅基;TBS指叔丁基二甲基硅基;TIPS指三异丙基硅基。

[0039] Bn指苄基;PMB指对甲氧基苄基;Tr指三苯甲基;MMT指对甲氧基三苯甲基;DMT指二甲氧基三苯甲基;MOM指甲氧基甲基;BOM指苄氧基甲基;MTM指甲硫基甲基;THP指四氢吡喃基;MEM指2-甲氧基乙氧基甲基;PMBOM指对甲氧基苄氧基甲基。

[0040] Ac指乙酰基;Piv指特戊酰基;Bz指苯甲酰基;Boc指叔丁氧基羰基;Cbz指苄氧基羰

基;Fmoc指9-苄基甲氧基羰基;萘甲基指 

[0041] DABCO指1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;TBAF指四正丁基氟化铵;EDCI指1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺。

[0042] 本文所用的“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个碳原子的烷基,更优选含有1至6个碳原子的烷基。烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基。

[0043] 本发明具有以下有益效果:

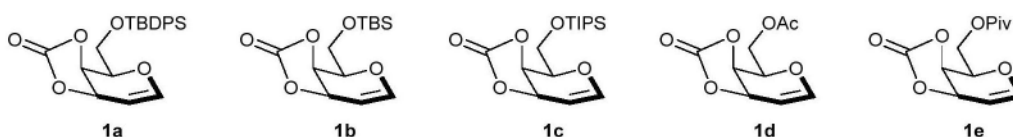
[0044] 本发明用保护基保护的3,4-环碳酸酯-半乳糖作为糖基供体,以氨基酸前体噁唑啉-5-酮作为受体,二者反应得到了一类骨架新颖的C-糖苷化合物,反应具有优异的 β -选择性,而且产率高、对映选择性好,反应条件温和,适用于各种取代基、保护基的底物。

具体实施方式

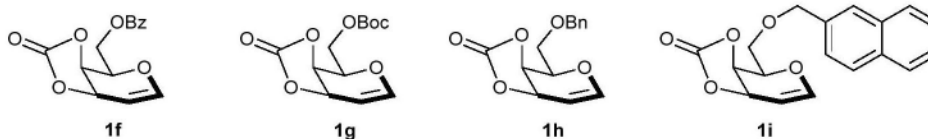
[0045] 除非另有说明,所有溶剂和试剂均购自商业化产品并且无需进一步纯化。薄层色谱分析(TLC)使用60GF254硅胶板;硅胶柱层析使用青岛海洋硅胶(60,粒径0.040-0.063mm);TLC显色采用紫外光(254,365nm)。 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振谱使用Bruker DPX 400兆或Bruker DPX500兆核磁共振仪表征,溶剂为DMSO- d_6 、 CDCl_3 或丙酮- d_6 ,以四甲基硅烷(TMS)为内标;化学位移的单位是ppm,耦合常数的单位是Hz。在 ^1H NMR中, δ 表示化学位移,s表示单峰,d表示双峰,t表示三重峰,q表示四重峰,p表示五重峰,m表示多重峰,br表示宽峰。 ^{13}C 核磁共振的数据以化学位移 δ (ppm)为单位报告。用Q-Exactive(Thermo Scientific)进行高分辨率质谱(HRMS)分析。

[0046] 实施例1

[0047] 底物的合成

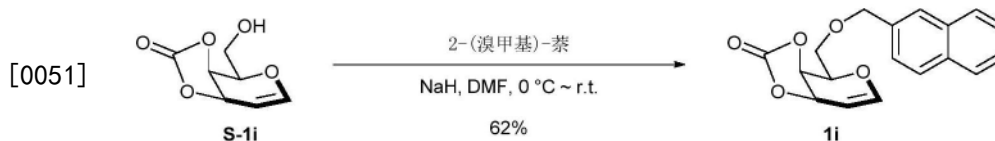


[0048]



[0049] 化合物1a-1h是根据文献【(a) Dai, Y.; Tian, B.; Chen, H.; Zhang, Q. ACS Catalysis 2019, 9, 2909-2915; (b) Dai, Y.; Zheng, J.; Zhang, Q. Organic Letters 2018, 20, 3923-3927; (c) Meng, S.; Zhong, W.; Yao, W.; Li, Z. Organic Letters 2020, 22, 2981-2986.】制备。

[0050] 化合物1i是按以下方法制备:

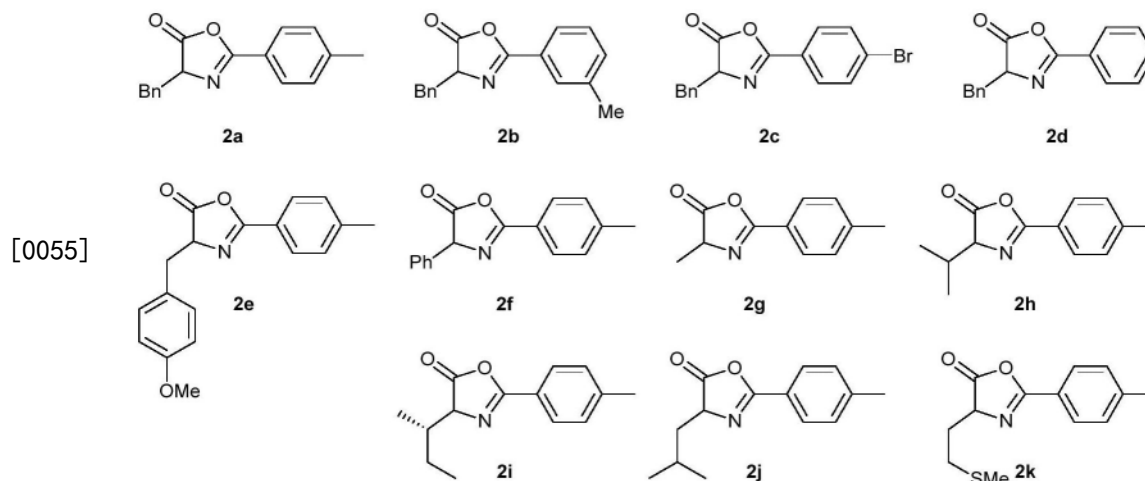


[0052] 根据文献【Dai, Y.; Zheng, J.; Zhang, Q. Organic Letters 2018, 20, 3923-3927】制

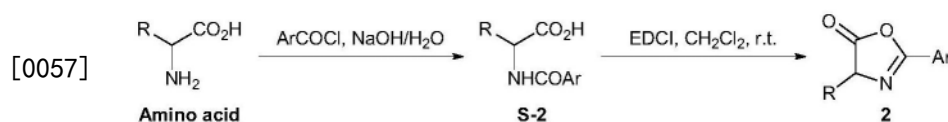
备s-1i。

[0053] 在0℃(冰浴)、无水DMF (2mL) 溶液中,用氢化钠(78mg, 1.95mmol) 缓慢处理碳酸酯衍生物s-1i (226mg, 1.3mmol)。10分钟后,加入2-(溴甲基)-萘(431mg, 1.95mmol), 所得混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC色谱法检测起始材料被完全消耗。将反应混合物冷却到0℃, 用NH₄Cl水溶液淬灭, 然后用EtOAc (10mL × 2) 萃取, 合并的有机相用水(15mL) 和食盐水(15mL) 洗涤。分离的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗品, 经硅胶柱色谱法(EtOAc/石油醚=1/3) 纯化, 得到白色粉末状的半乳糖供体1i (收率62%)。

[0054] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.83 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 6.68 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.15 (ddd, J=7.7, 3.1, 1.1Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 2H), 4.75 (t, J=12.4Hz, 2H), 4.10 (td, J=6.7, 1.6Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 154.0, 149.2, 134.6, 133.2, 133.1, 128.4, 127.9, 127.7, 126.8, 126.3, 126.1, 125.6, 98.0, 73.9, 73.2, 72.5, 68.8, 68.0; HRMS (ESI) m/z: [M+Na] 精确质量计算C₁₈H₁₆O₅Na, 335.0895; 实测值, 335.0891。



[0056] 根据文献方法制备噁唑啉酮衍生物2【(a) Badiola, E.; Fiser, B.; Gómez-Bengoia, E.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Urruzuno, I.; García, J.M.; Odriozola, J.M.; Razkin, J.; Oiarbide, M.; Palomo, C. Journal of the American Chemical Society 2014, 136, 17869-17881; (b) Gerwick, W.H.; Fenical, W. The Journal of Organic Chemistry 1983, 48, 3325-3329; de Mello, A.C.; Momo, P.B.; Burtoloso, A.C.B.; Amarante, G.W. The Journal of Organic Chemistry 2018, 83, 11399-11406】。



[0058] 步骤1, 合成N-苯甲酰氨基酸。在0℃下将相应的天然氨基酸(40mmol, 1equiv) 缓慢溶解于2N NaOH (50mL, 100mmol, 2.5equiv), 在此温度下滴加苯甲酰氯(1.05equiv)。添加完成后, 在0℃下将该混合物再搅拌30分钟。随后, 让该混合物升温至室温或75℃, 再搅拌两小时。用冰浴冷却到0℃后, 用6N HCl酸化反应混合物, 得到白色沉淀物。混合物在0℃保持一小时, 之后收集固体, 用冷水洗涤, 并风干, 无需进一步提纯, 粗品用于下一步。

[0059] 步骤2, 合成噁唑啉酮衍生物2。在室温下, 向N-苯甲酰基氨基酸(10mmol) 的无水CH₂Cl₂ (30mL) 悬浮液中加入EDCI-HCl (2.5g, 13mmol, 1.3equiv)。反应混合物用水(20mL) 和

盐水 (20mL) 洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 得到粗品, 通过硅胶柱色谱法纯化, 得到产物。化合物2a-2g的图谱与文献报道一致。

[0060] 化合物2h: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.30 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 178.0, 161.7, 143.4, 129.5, 127.8, 123.1, 70.6, 31.2, 21.7, 18.7, 17.5; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, 218.1181; 实测值, 218.1177。

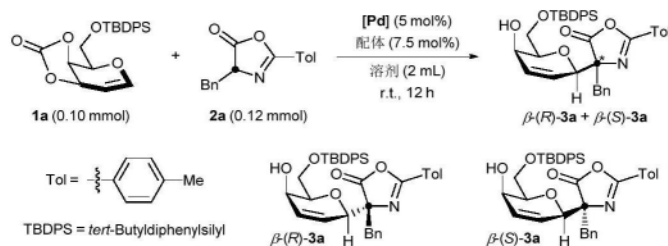
[0061] 化合物2i: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.88 (m, 2H), 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.40 (dz, $J=3.9\text{Hz}$, 0.54H), 4.35 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 0.46H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.74-1.33 (m, 2H), 1.17-0.90 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 178.7, 177.9, 161.7, 161.6, 143.3, 129.5, 129.5, 127.8, 127.8, 123.1, 69.7, 69.1, 37.7, 26.2, 25.0, 21.7, 15.4, 14.4, 11.8, 11.7; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 232.1338; 实测值, 232.1332。

[0062] 化合物2j: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.40 (dd, $J=8.9, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.83 (ddd, $J=13.6, 7.8, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.01 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 179.2, 161.4, 143.3, 129.5, 127.8, 123.2, 63.9, 40.8, 25.2, 22.7, 22.0, 21.7; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$, 232.1338; 实测值, 232.1333。

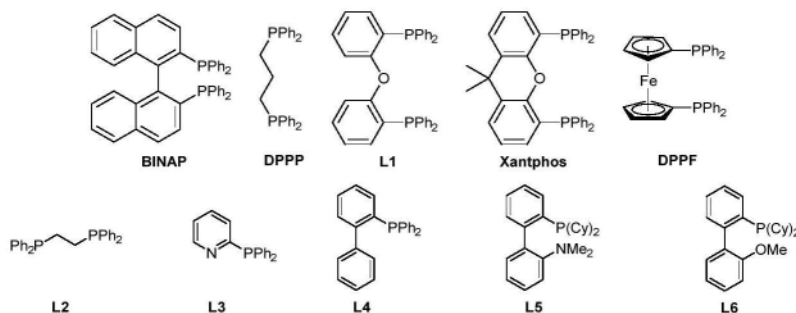
[0063] 化合物2k: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.58 (dd, $J=7.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.73 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (dtd, $J=14.1, 7.0, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.18-2.09 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 178.6, 162.1, 143.5, 129.5, 127.9, 123.0, 63.6, 30.5, 30.0, 21.7, 15.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$, 250.0902; 实测值, 250.0897。

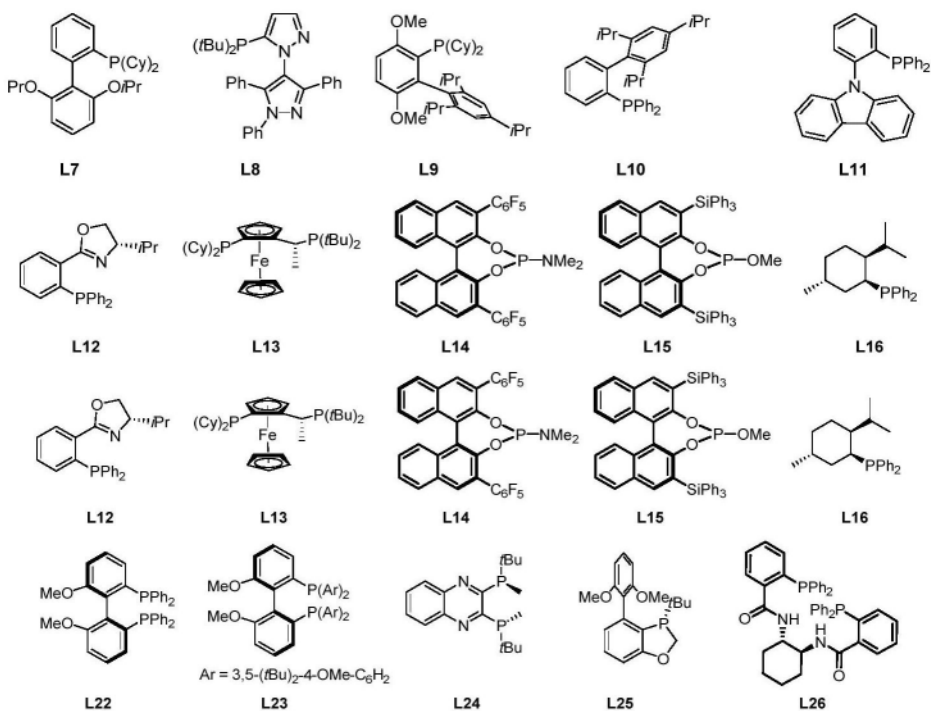
[0064] 实施例2

[0065] 发明人考虑使用氨基酸作为烯糖受体, 与现有技术使用的C-糖基受体相比, 由于氨基酸可能发生O-或N-糖基化, 反应控制更为复杂。发明人以6-O-TBDPS-3,4-环碳酸酯-半乳糖1a作为糖基供体, 以4-苄基-2-对甲基苯基噁唑啉-5-酮2a作为氨基酸前体进行反应条件优化。



[0066]





[0068]

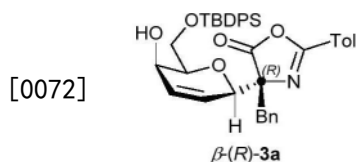
	催化剂	配体	溶剂	收率 (%)	
				β -(R)-3a	β -(S)-3a
1 ^a	Pd(OAc) ₂	BINAP	CH ₂ Cl ₂	23	21
2	Pd(OAc) ₂	DPPP	CH ₂ Cl ₂	35	18
3	Pd(OAc) ₂	L1	CH ₂ Cl ₂	33	58
4	Pd(OAc) ₂	Xantphos	CH ₂ Cl ₂	46	41
5	Pd(OAc) ₂	DPPF	CH ₂ Cl ₂	45	54
6	Pd(PPh ₃) ₄	-	CH ₂ Cl ₂	29	19
7	Pd ₂ (dba) ₃	L1	CH ₂ Cl ₂	59	37
8	Pd(acac) ₂	L1	CH ₂ Cl ₂	30	66
9	[Pd(allyl)Cl] ₂	L1	CH ₂ Cl ₂	8	8
10	Pd(acac) ₂	L1	DCE	24	50
11	Pd(acac) ₂	L1	CHCl ₃	23	43
12	Pd(acac) ₂	L1	THF	49	33
13	Pd(acac) ₂	L1	MeCN	31	64
14 ^b	Pd(acac) ₂	L1	CH ₂ Cl ₂	31 (29)	65 (63)
15 ^c	Pd(acac) ₂	L1	CH ₂ Cl ₂	30 (28)	62 (61)

[0069]

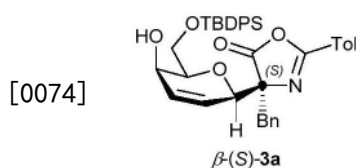
16	Pd ₂ (dba) ₃	L2	CH ₂ Cl ₂	45	30
17	Pd ₂ (dba) ₃	L3	CH ₂ Cl ₂	36	37
18	Pd ₂ (dba) ₃	L4	CH ₂ Cl ₂	49	32
19	Pd ₂ (dba) ₃	L5	CH ₂ Cl ₂	41	39
20	Pd ₂ (dba) ₃	L6	CH ₂ Cl ₂	51	39
21	Pd ₂ (dba) ₃	L7	CH ₂ Cl ₂	46	38
22	Pd ₂ (dba) ₃	L8	CH ₂ Cl ₂	54	30
23	Pd ₂ (dba) ₃	L9	CH ₂ Cl ₂	38	35
24	Pd ₂ (dba) ₃	L10	CH ₂ Cl ₂	55	28
25	Pd ₂ (dba) ₃	L11	CH ₂ Cl ₂	43	25
26	Pd ₂ (dba) ₃	L12	CH ₂ Cl ₂	48	20
27	Pd ₂ (dba) ₃	L13	CH ₂ Cl ₂	30	56
28	Pd(OAc) ₂	L14	CH ₂ Cl ₂	25	52
29	Pd(OAc) ₂	L15	CH ₂ Cl ₂	24	38
30	Pd(OAc) ₂	L16	MeCN	40	21
31	Pd(OAc) ₂	L17	MeCN	17	24
32	Pd(OAc) ₂	L18	MeCN	44	33
33	Pd(OAc) ₂	L19	MeCN	18	25
34	Pd(OAc) ₂	L20	MeCN	53	36
35	Pd(OAc) ₂	L21	MeCN	37	39
36	Pd(OAc) ₂	L22	MeCN	32	45
37	Pd(OAc) ₂	L23	MeCN	19	37
38	Pd(OAc) ₂	L24	MeCN	40	45
39	Pd(OAc) ₂	L25	MeCN	26	27
40	Pd(OAc) ₂	L26	MeCN	50	30
41	Pd ₂ (dba) ₃	L26	THF	48	27

[0070] a: 反应条件: 1a (0.1mmol)、2a (1.2equiv)、[Pd] 催化剂 (5mol%)、配体 (7.5mol%) 和溶剂 (2mL) 室温下反应12小时, 产率通过¹H NMR确定, 使用Ph₃CH作为内标。b: 反应时间为2小时。c: 反应时间为0.5小时。

[0071] 筛选膦配体, L1以36:64的比例形成非对映体b-(R)-3a和b-(S)-3a, 总收率为91%, 具有良好的b-选择性。筛选钯催化剂, Pd(acac)₂可以将dr提高到31:69, 总收率为96%, 如果只用Pd(PPh₃)₄而不使用配体, 总收率下降到48%。筛选溶剂, 在CH₂Cl₂相比, 其他溶剂没有带来明显的改善。当反应时间缩短到2小时, b-3a的dr为31.5:68.5, 总收率为92%。

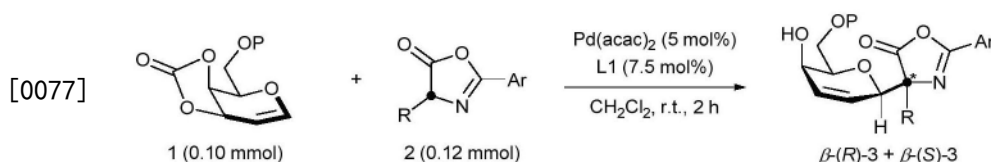


[0073] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.76-7.70 (m, 6H), 7.45-7.37 (m, 6H), 7.27 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.12 (m, 5H), 6.26 (ddd, $J=10.4, 5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.08 (dd, $J=10.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.42 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.31 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.99 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.5, 161.4, 144.3, 136.3, 136.3, 135.4, 134.4, 134.2, 131.9, 131.2, 130.5, 130.2, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 123.7, 79.6, 78.0, 77.6, 64.5, 62.4, 39.5, 27.1, 21.5, 19.7; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 654.2652; 实测值, 654.2662。



[0075] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.76-7.71 (m, 6H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 6.30 (ddd, $J=10.2, 5.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (dd, $J=10.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.96 (ddt, $J=7.5, 5.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.40 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.31 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 2.84 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.9, 162.0, 144.4, 136.3, 136.2, 135.1, 134.3, 134.1, 131.8, 131.8, 131.2, 130.5, 130.3, 128.8, 128.6, 128.5, 128.5, 127.9, 127.8, 123.7, 79.3, 78.0, 77.8, 64.5, 62.4, 39.5, 27.1, 21.5, 19.7.; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 654.2652; 实测值, 654.2660。

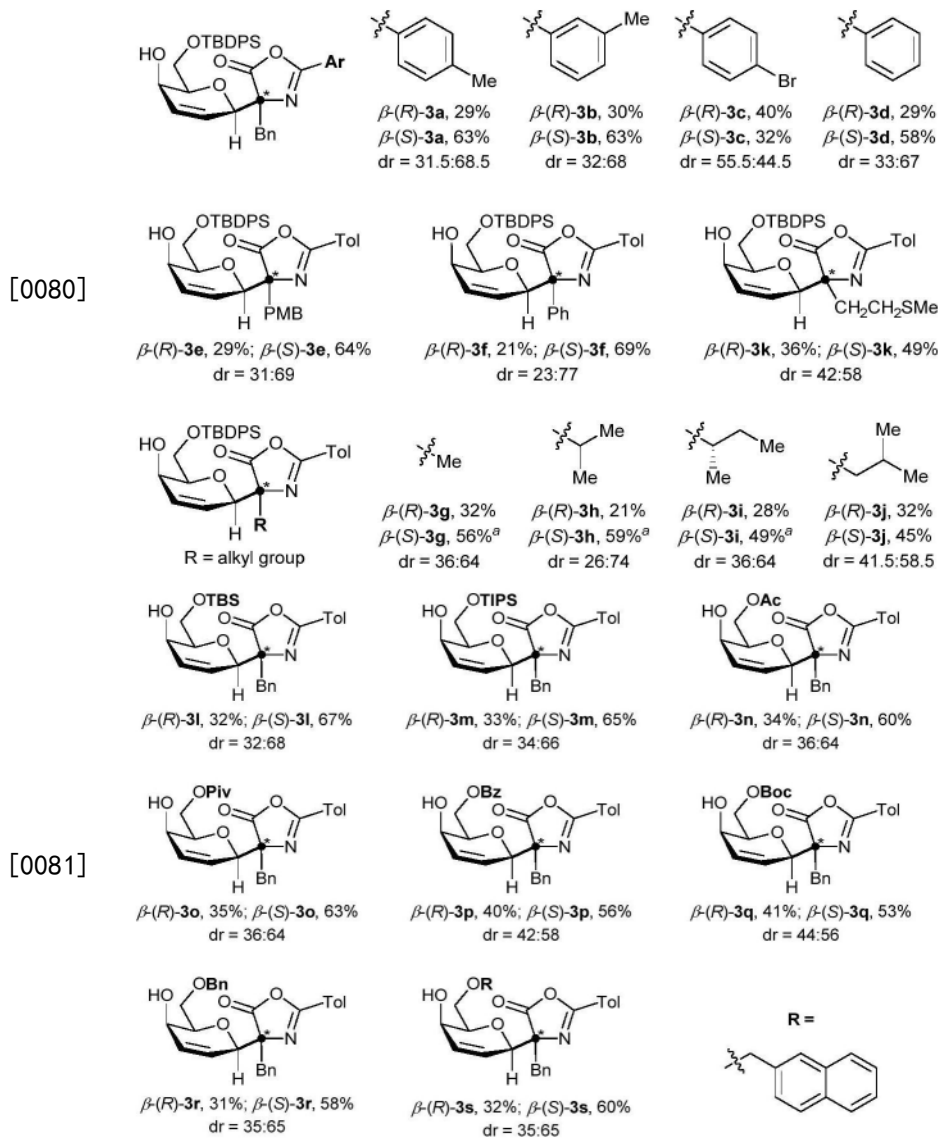
[0076] 通用合成方法:



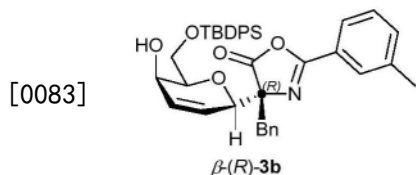
[0078] 在氩气环境下,在装有磁力搅拌棒的密封Schlenk管中加入 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (1.5mg, 5mol%)、配体L1 (4.1mg, 7.5mol%) 和化合物1 (0.1mmol)、化合物2 (0.12mmol)。然后加入无水 CH_2Cl_2 (2mL),将得到的混合物脱气并填充-脱气三次。反应混合物在室温下搅拌,用TLC监测,直到化合物1在两小时内完全消耗。减压除去溶剂,得到粗品,通过制备TLC (EtOAc/石油醚) 纯化,得到产物 β -(R)-3和 β -(S)-3。对于底物2g、2h、2i,额外加入1.2当量DABCO。

[0079] 接下来进行底物的拓展,化合物2的C2位上苯基的甲基在邻位,对产率没有影响,将甲基换成溴,产率有所下降。苯环上没有取代基,对产率和dr值没有明显影响。化合物2的C4位上的苯基换成对甲氧基苯基,dr比 (31:69) 没有变化,产率很高 (93%),换成甲基、异丙基、仲丁基,以良好的产率 (77~88%) 和中等的dr值 (36:64至26:74) 得到产物;换成异丁基和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$,非对映选择性下降。这些糖苷化反应都表现出绝对的 β -选择性。发明人继续研究半乳糖糖1中6位羟基的保护基对反应的影响。除了TBDPS基团,其他的硅基类似物TBS、

TIPS,对反应没有任何影响,在具有类似非对映选择性的情况下,产率得到了提高.Ac和Piv保护的半乳糖,产率高(94%和98%),dr值相同(36:64)。苯甲酰基和Boc保护基同样被容忍,对非对映选择性有细微的不利影响(42:58和44:56),苄基保护的半乳糖为底物时也得到了C-糖苷产物,产率非常好(89%),中等的dr值(35:65),用较大的萘基代替苯环时,反应结果基本保持不变。

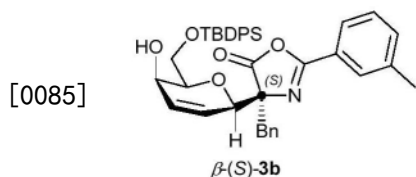


[0082] 实施例3



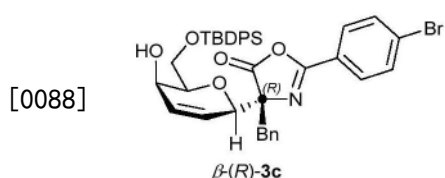
[0084] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.75 (dd, $J=7.4, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 8H), 7.22-7.11 (m, 5H), 6.28 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.41 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.34 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.08 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.98 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.5, 161.4, 139.4, 136.3, 136.3, 135.4,

134.4, 134.2, 134.1, 131.9, 131.2, 130.5, 130.5, 129.5, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 126.5, 125.7, 79.6, 78.1, 77.7, 64.5, 62.4, 39.5, 27.0, 21.1, 19.6; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]$ 精确质量计算 $C_{39}H_{41}NO_5SiNa$, 654.2652; 实测值, 654.2658。

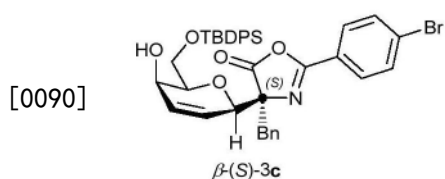


[0086] 1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.76-7.73 (m, 4H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 8H), 7.22-7.14 (m, 5H), 6.30 (ddd, $J=10.3, 5.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=10.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 3.41 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.9, 162.0, 139.5, 136.3, 136.3, 135.1, 134.4, 134.3, 134.2, 131.8, 131.2, 130.5, 130.5, 129.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.6, 127.9, 127.8, 126.5, 125.7, 79.4, 78.1, 77.9, 64.6, 62.4, 39.5, 27.1, 21.1, 19.7; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]$ 精确质量计算 $C_{39}H_{41}NO_5SiNa$, 654.2652; 实测值, 654.2657。

[0087] 实施例4

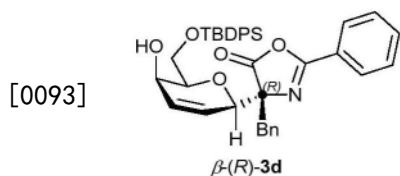


[0089] 1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.76-7.64 (m, 8H), 7.45-7.36 (m, 6H), 7.21-7.11 (m, 5H), 6.27 (ddd, $J=10.4, 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.42 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 0.97 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.1, 160.6, 136.3, 136.3, 135.2, 134.3, 134.1, 132.9, 131.9, 131.1, 130.5, 130.5, 130.2, 128.8, 128.5, 127.9, 127.7, 127.7, 125.7, 79.7, 77.9, 77.8, 64.6, 62.4, 39.4, 27.0, 19.6; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]$ 精确质量计算 $C_{38}H_{38}BrNO_5SiNa$, 718.1600; 实测值, 718.1602。

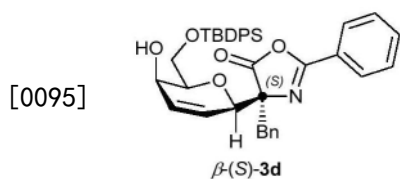


[0091] 1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.77-7.68 (m, 8H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.20-7.12 (m, 5H), 6.29 (ddd, $J=10.4, 5.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J=10.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 3H), 3.43 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.5, 161.2, 136.3, 136.3, 135.0, 134.3, 134.1, 133.0, 131.8, 131.2, 130.5, 130.3, 128.8, 128.6, 128.6, 128.0, 127.9, 127.7, 125.7, 79.5, 78.3, 77.9, 64.6, 62.4, 39.5, 27.1, 19.7; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]$ 精确质量计算 $C_{38}H_{38}BrNO_5SiNa$, 718.1600; 实测值, 718.1602。

[0092] 实施例5

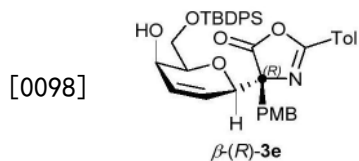


[0094] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.76-7.69 (m, 4H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 8H), 7.22-7.10 (m, 5H), 6.27 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J=10.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.43 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.34 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.17 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 0.98 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.0, 162.0, 159.7, 144.4, 136.3, 136.3, 134.3, 134.2, 132.3, 131.8, 130.5, 130.3, 128.6, 128.6, 128.5, 127.8, 126.8, 123.8, 114.1, 79.3, 78.2, 77.8, 64.5, 62.4, 55.3, 38.7, 27.1, 21.5, 19.7; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 640.2495; 实测值, 640.2502。

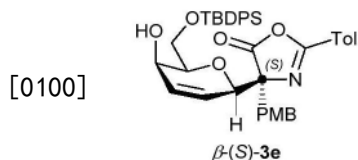


[0096] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.84 (dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 2H), 7.76-7.73 (m, 4H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 8H), 7.22-7.13 (m, 5H), 6.30 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.16 (dd, $J=10.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.97 (ddd, $J=9.8, 5.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.43 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.32 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 2.85 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.8, 161.9, 136.3, 136.3, 135.1, 134.3, 134.1, 133.6, 131.8, 131.2, 130.5, 130.5, 129.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.5, 127.9, 127.8, 126.6, 79.4, 78.1, 77.8, 64.6, 62.4, 39.5, 27.1, 19.7; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 640.2495; 实测值, 640.2499。

[0097] 实施例6

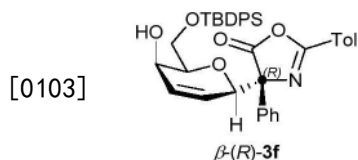


[0099] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.76-7.70 (m, 6H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.26 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.07 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.25 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.6, 161.4, 159.7, 144.3, 136.3, 136.3, 134.4, 134.1, 132.2, 131.8, 130.5, 130.5, 130.2, 128.6, 128.5, 127.9, 127.0, 123.8, 114.1, 79.5, 78.0, 77.8, 64.5, 62.4, 55.3, 38.7, 27.1, 21.5, 19.7; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{SiNa}$, 684.2757; 实测值, 684.2765。

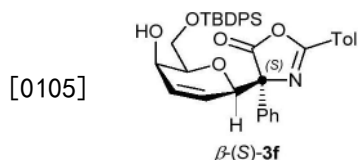


[0101] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.76-7.72 (m, 6H) , 7.46-7.38 (m, 6H) , 7.30-7.28 (m, 2H) , 7.11-7.09 (m, 2H) , 6.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H) , 6.30 (ddd, $J=10.5, 5.9, 2.0\text{Hz}$, 1H) , 6.13 (dd, $J=10.4, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 4.67 (s, 1H) , 3.98-3.94 (m, 1H) , 3.90-3.79 (m, 3H) , 3.66 (s, 3H) , 3.33 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H) , 3.25 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H) , 2.83 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H) , 2.37 (s, 3H) , 1.05 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.0, 162.0, 159.7, 144.4, 136.3, 136.3, 134.3, 134.2, 132.3, 131.8, 130.5, 130.3, 128.6, 128.6, 128.5, 127.8, 126.8, 123.8, 114.1, 79.3, 78.2, 77.8, 64.5, 62.4, 55.3, 38.7, 27.1, 21.5, 19.7; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{SiNa}$, 684.2757; 实测值, 684.2761。

[0102] 实施例7



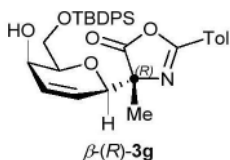
[0104] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.92 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H) , 7.78-7.75 (m, 2H) , 7.70-7.68 (m, 2H) , 7.63-7.61 (m, 2H) , 7.49-7.33 (m, 11H) , 6.19 (ddd, $J=10.3, 5.8, 2.2\text{Hz}$, 1H) , 5.63 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 4.83 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 3.93 (ddt, $J=7.5, 5.8, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 3.85 (dd, $J=8.9, 4.1\text{Hz}$, 1H) , 3.78-3.71 (m, 2H) , 2.68 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H) , 2.39 (s, 3H) , 0.93 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 176.2, 161.7, 144.5, 136.3, 136.3, 135.4, 134.3, 134.0, 131.9, 130.5, 130.3, 129.6, 129.5, 128.8, 128.6, 128.5, 127.7, 127.2, 123.9, 79.9, 79.4, 78.4, 64.3, 62.2, 27.0, 21.6, 19.6; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 640.2495; 实测值, 640.2505。



[0106] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.80-7.78 (m, 2H) , 7.72-7.68 (m, 4H) , 7.49-7.37 (m, 11H) , 6.19 (ddd, $J=10.2, 5.8, 1.9\text{Hz}$, 1H) , 5.60 (dd, $J=10.4, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 5.01 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 3.95-3.90 (m, 1H) , 3.87-3.80 (m, 2H) , 3.74-3.70 (m, 1H) , 2.81 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H) , 2.43 (s, 3H) , 1.02 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.6, 162.4, 144.7, 136.2, 136.2, 135.8, 134.3, 134.0, 131.3, 130.5, 130.4, 130.4, 129.6, 129.6, 128.8, 128.6, 128.5, 127.2, 127.1, 123.9, 80.7, 79.4, 77.3, 64.5, 62.1, 27.1, 21.6, 19.6; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 640.2495; 实测值, 640.2498。

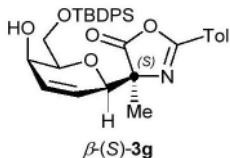
[0107] 实施例8

[0108]



[0109] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.73-7.70 (m, 2H) , 7.67-7.65 (m, 2H) , 7.46-7.32 (m, 8H) , 6.24 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H) , 6.05 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 4.45 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 3.97-3.93 (m, 1H) , 3.90-3.85 (m, 1H) , 3.77-3.72 (m, 2H) , 2.89 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H) , 2.39 (s, 3H) , 1.56 (s, 3H) , 0.96 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.7, 161.3, 144.2, 136.3, 136.3, 134.3, 134.1, 131.6, 130.5, 130.5, 130.2, 128.6, 128.5, 127.8, 124.2, 79.3, 78.6, 72.8, 64.3, 62.3, 27.0, 21.5, 19.8, 19.6; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 578.2339; 实测值, 578.2342。

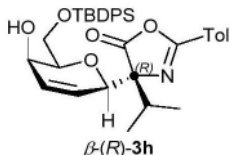
[0110]



[0111] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.85 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) , 7.72-7.69 (m, 4H) , 7.45-7.34 (m, 8H) , 6.27 (ddd, $J=10.4, 5.8, 1.9\text{Hz}$, 1H) , 6.13 (dd, $J=10.2, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 4.53 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 3.96-3.91 (m, 1H) , 3.83-3.76 (m, 2H) , 3.73-3.67 (m, 1H) , 2.73 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H) , 2.41 (s, 3H) , 1.56 (s, 3H) , 1.01 (s, 9H) ; ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 179.5, 161.8, 144.3, 136.3, 136.2, 134.3, 134.1, 131.4, 130.5, 130.3, 128.6, 128.6, 128.5, 127.6, 124.2, 79.1, 78.5, 72.8, 64.4, 62.3, 27.1, 21.6, 19.7, 19.6; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$, 556.2519; 实测值, 556.2519。

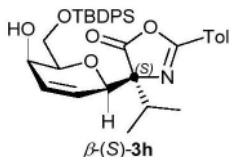
[0112] 实施例9

[0113]



[0114] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.70-7.68 (m, 2H) , 7.65-7.63 (m, 2H) , 7.45-7.32 (m, 8H) , 6.24 (ddd, $J=10.4, 5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H) , 6.03 (dd, $J=10.3, 1.5\text{Hz}$, 1H) , 4.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 3.94-3.90 (m, 1H) , 3.86-3.79 (m, 1H) , 3.76-3.70 (m, 2H) , 2.75 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H) , 2.49 (hept, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 2.39 (s, 3H) , 1.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) , 0.94 (s, 9H) , 0.90 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) ; ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.5, 161.8, 144.3, 136.3, 134.3, 134.0, 131.9, 130.5, 130.3, 128.7, 128.5, 127.2, 123.9, 80.2, 79.4, 76.5, 64.4, 62.4, 32.1, 27.0, 21.5, 19.6, 17.3, 17.0; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 606.2652; 实测值, 606.2658。

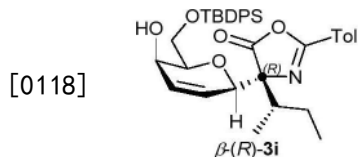
[0115]



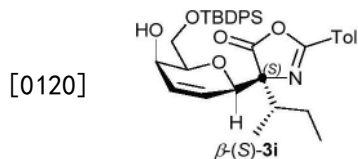
[0116] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.89 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.76-7.73 (m, 4H) , 7.48-

7.38 (m, 8H), 6.25 (ddd, $J=10.2, 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.85 (dd, $J=10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 4H), 2.61 (hept, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.07-1.04 (m, 12H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.7, 162.4, 144.6, 136.3, 136.3, 134.3, 134.2, 132.2, 130.5, 130.5, 128.7, 128.6, 127.7, 123.7, 79.7, 79.2, 75.3, 64.5, 62.3, 31.7, 27.1, 21.6, 19.7, 17.1, 16.7; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 606.2652; 实测值, 606.2656。

[0117] 实施例10

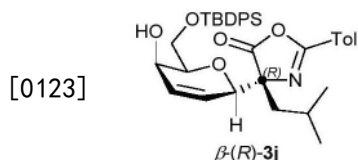


[0119] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 8H), 6.26 (ddd, $J=10.4, 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=9.1, 6.3$ Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.59 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (ddt, $J=10.4, 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.12-1.00 (m, 5H), 0.92-0.86 (m, 12H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.9, 161.6, 144.2, 136.2, 134.3, 134.0, 131.9, 130.5, 130.3, 128.6, 128.5, 128.5, 127.1, 124.0, 80.9, 79.3, 76.5, 64.3, 62.4, 38.9, 27.0, 24.9, 21.5, 19.6, 13.2, 11.9; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 620.2808; 实测值, 620.2814。



[0121] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.74-7.72 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 8H), 6.26 (ddd, $J=10.2, 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J=10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=10.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 3H), 2.57 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 (dq, $J=10.1, 7.0, 3.1$ Hz, 1H), 1.68 (dq, $J=15.0, 7.4, 2.9$ Hz, 1H), 1.19 (ddd, $J=13.4, 10.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.99 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.6, 162.4, 144.6, 136.3, 136.3, 134.2, 134.1, 132.1, 130.5, 130.4, 128.6, 128.6, 128.6, 127.7, 123.7, 79.8, 79.1, 75.3, 64.5, 62.3, 38.0, 27.1, 23.8, 21.6, 19.6, 12.7, 11.9; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$, 620.2808; 实测值, 620.2812。

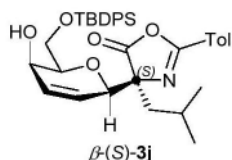
[0122] 实施例11



[0124] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.46-7.32 (m, 8H), 6.23 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J=10.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J=8.9, 6.1$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J=9.9, 5.0$ Hz,

1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 2.83 (d, J=9.4Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (dd, J=14.0, 4.9Hz, 1H), 1.83 (dd, J=14.0, 8.0Hz, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.91 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.6Hz, 3H); ¹³C NMR (100MHz, acetone-d₆) δ179.1, 161.3, 144.3, 136.3, 136.3, 134.3, 134.0, 131.8, 130.5, 130.5, 130.3, 128.6, 128.5, 127.6, 124.1, 79.3, 78.9, 76.2, 64.3, 62.3, 42.1, 27.0, 25.4, 24.4, 23.0, 21.5, 19.6; HRMS (ESI) m/z: [M+Na] 精确质量计算 C₃₆H₄₃NO₅SiNa, 620.2808; 实测值, 620.2808。

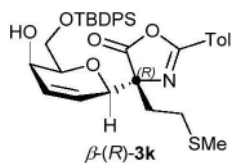
[0125]



[0126] ¹H NMR (400MHz, acetone-d₆) δ7.87 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.73-7.71 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 8H), 6.24 (ddd, J=10.4, 5.8, 1.9Hz, 1H), 6.06 (dd, J=10.3, 1.6Hz, 1H), 4.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 3H), 2.68 (d, J=9.8Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (dd, J=14.1, 6.0Hz, 1H), 1.92 (dd, J=14.1, 6.6Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.88 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H); ¹³C NMR (100MHz, acetone-d₆) δ179.4, 161.9, 144.5, 136.3, 136.3, 134.3, 134.1, 131.6, 130.5, 130.4, 128.6, 128.6, 128.5, 127.9, 124.0, 79.2, 78.7, 76.6, 64.4, 62.3, 42.0, 27.1, 25.5, 24.2, 23.6, 21.6, 19.6; HRMS (ESI) m/z: [M+Na] 精确质量计算 C₃₆H₄₃NO₅SiNa, 620.2808; 实测值, 620.2814。

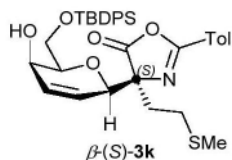
[0127] 实施例12

[0128]



[0129] ¹H NMR (400MHz, acetone-d₆) δ7.88 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.46-7.32 (m, 8H), 6.24 (ddd, J=10.3, 5.8, 2.1Hz, 1H), 6.02 (dd, J=10.7, 1.7Hz, 1H), 4.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 2.97 (d, J=9.3Hz, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 6H), 2.00 (s, 3H), 0.97 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz, acetone-d₆) δ178.4, 162.3, 144.4, 136.3, 136.3, 134.3, 134.1, 131.9, 130.5, 130.5, 130.3, 128.7, 128.5, 127.5, 124.1, 79.4, 78.3, 75.5, 64.3, 62.3, 32.4, 29.2, 27.0, 21.6, 19.6, 14.8; HRMS (ESI) m/z: [M+Na] 精确质量计算 C₃₅H₄₁NO₅SSiNa, 638.2372; 实测值, 638.2374。

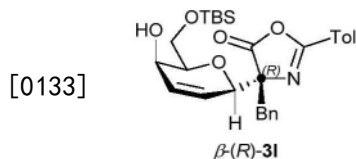
[0130]



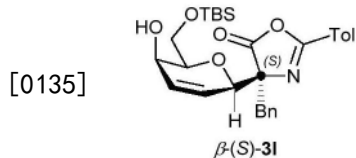
[0131] ¹H NMR (400MHz, acetone-d₆) 7.87 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.74-7.72 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 8H), 6.25 (ddd, J=10.4, 5.7, 1.9Hz, 1H), 6.06 (dd, J=10.3, 1.6Hz, 1H), 4.57 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 3H), 2.75 (d, J=9.7Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz, acetone-d₆) δ178.8, 162.7, 144.5, 136.3, 136.3, 134.3, 134.1, 131.8, 130.5, 130.4, 128.7, 128.6, 128.5,

127.7, 124.0, 79.3, 78.1, 76.0, 64.4, 62.3, 32.7, 28.9, 27.1, 21.6, 19.6, 14.9; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]$ 精确质量计算 $C_{35}H_{41}NO_5SiNa$, 638.2372; 实测值, 638.2377。

[0132] 实施例13

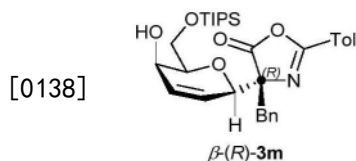


[0134] 1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 5H), 6.27 (ddd, $J=10.4, 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=10.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.85 (dd, $J=10.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J=10.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.61 (ddd, $J=7.1, 4.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.6, 161.3, 144.3, 135.3, 132.0, 131.2, 130.2, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 123.8, 79.6, 78.0, 77.7, 63.7, 62.2, 39.6, 26.2, 21.5, 18.8, -5.1, -5.4; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]$ 精确质量计算 $C_{29}H_{37}NO_5SiNa$, 530.2339; 实测值, 530.2342。

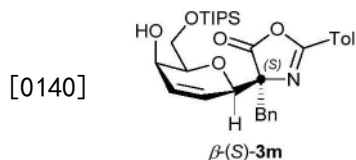


[0136] 1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.12 (m, 5H), 6.30 (ddd, $J=10.3, 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J=10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=10.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.40 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.9, 162.0, 144.4, 135.1, 131.9, 131.2, 130.3, 128.8, 128.5, 127.9, 127.7, 123.8, 79.2, 78.1, 77.8, 63.5, 62.1, 39.5, 26.2, 21.5, 18.8, -5.2, -5.4; HRMS (ESI) m/z : $[M+H]$ 精确质量计算 $C_{29}H_{38}NO_5Si$, 508.2519; 实测值, 508.2517。

[0137] 实施例14

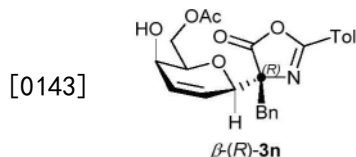


[0139] 1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 5H), 6.28 (ddd, $J=10.4, 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J=10.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=10.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.66 (td, $J=6.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.11-0.97 (m, 21H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.6, 161.3, 144.3, 135.3, 132.0, 131.2, 130.2, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 123.8, 79.7, 78.1, 77.8, 64.0, 62.3, 39.6, 21.5, 18.3, 12.6; HRMS (ESI) m/z : $[M+Na]$ 精确质量计算 $C_{32}H_{43}NO_5SiNa$, 572.2808; 实测值, 572.2813。

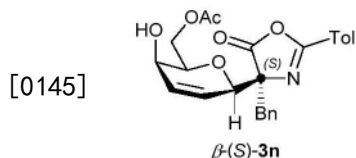


[0141] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.73 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.12 (m, 5H), 6.31 (ddd, $J=10.3, 5.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J=10.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.79 (dd, $J=10.1, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.69 (td, $J=6.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.29 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 2.73 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.15-1.01 (m, 21H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.9, 162.0, 144.4, 135.2, 132.0, 131.2, 130.3, 128.8, 128.5, 127.9, 127.7, 123.8, 79.3, 78.1, 77.8, 63.9, 62.2, 39.5, 21.5, 18.3, 18.3, 12.6; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NO}_5\text{Si}$, 550.2989; 实测值, 550.2993。

[0142] 实施例15



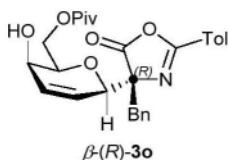
[0144] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.74 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.11 (m, 5H), 6.24 (ddd, $J=10.3, 5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.12 (dd, $J=10.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.16 (dd, $J=11.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.93 (ddt, $J=7.7, 5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.80 (ddd, $J=7.2, 4.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.39 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.34 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.3, 170.8, 161.5, 144.3, 135.3, 131.4, 131.2, 130.2, 128.8, 128.5, 127.8, 127.8, 123.8, 77.7, 77.4, 76.7, 64.3, 62.3, 39.2, 21.5, 20.6; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_6$, 436.1760; 实测值, 436.1763。



[0146] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.13 (m, 5H), 6.26 (ddd, $J=10.3, 5.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.14 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J=7.0, 4.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.27 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.08 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.1, 170.0, 161.2, 143.6, 134.3, 130.5, 130.4, 129.5, 128.0, 127.7, 127.1, 127.0, 123.0, 77.1, 76.7, 75.7, 63.6, 61.5, 38.7, 20.7, 19.9; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_6$, 436.1760; 实测值, 436.1757。

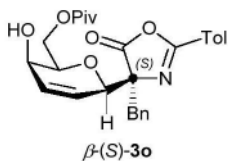
[0147] 实施例16

[0148]



[0149] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.11 (m, 5H), 6.25 (ddd, $J=10.4, 5.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (dd, $J=10.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=11.3, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J=11.6, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J=7.2, 4.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.46 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.3, 176.5, 160.6, 143.4, 134.5, 130.6, 130.3, 129.4, 128.0, 127.7, 127.0, 123.0, 77.1, 76.7, 76.0, 63.6, 61.6, 38.5, 38.3, 26.4, 20.7; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$, 500.2049; 实测值, 500.2053。

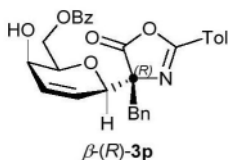
[0150]



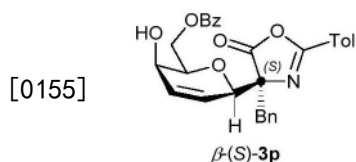
[0151] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.12 (m, 5H), 6.27 (ddd, $J=10.4, 5.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.18 (dd, $J=10.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.65 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.21 (dd, $J=11.5, 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.14 (dd, $J=11.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.91 (ddd, $J=9.5, 5.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.85 (ddd, $J=7.1, 4.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.41 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.28 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.1, 177.8, 161.9, 144.4, 135.1, 131.3, 131.2, 130.3, 128.8, 128.5, 127.9, 127.9, 123.8, 77.9, 77.8, 76.6, 64.3, 62.4, 39.4, 39.2, 27.4, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+Na] 精确质量计算 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$, 500.2049; 实测值, 500.2050。

[0152] 实施例17

[0153]

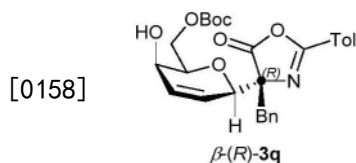


[0154] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.91 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.10 (m, 5H), 6.28 (ddd, $J=10.5, 5.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.19 (dd, $J=10.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.06 (ddd, $J=9.4, 5.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.99 (ddd, $J=7.3, 4.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.37 (t, $J=13.9\text{Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.3, 166.5, 161.5, 144.2, 135.3, 133.7, 131.4, 131.2, 131.1, 130.2, 130.1, 129.2, 128.8, 128.4, 127.9, 127.8, 123.8, 77.8, 77.4, 76.8, 65.0, 62.4, 39.2, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_6$, 498.1917; 实测值, 498.1921。

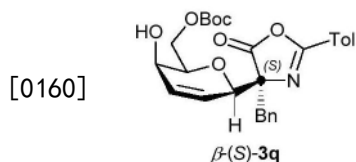


[0156] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 8.06 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.65 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.12 (m, 5H), 6.30 (ddd, $J=10.5, 5.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.18 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.49 (dd, $J=11.6, 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.42 (dd, $J=11.5, 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.44 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.27 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.9, 166.6, 162.0, 144.4, 135.1, 133.9, 131.3, 131.3, 131.1, 130.3, 130.2, 129.3, 128.7, 128.5, 127.9, 127.9, 123.8, 77.9, 77.6, 76.6, 65.1, 62.5, 39.5, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_6$, 498.1917; 实测值, 498.1919。

[0157] 实施例18

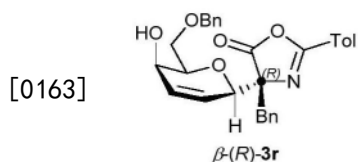


[0159] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.73 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.11 (m, 5H), 6.25 (ddd, $J=10.5, 5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.10 (dd, $J=10.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=11.5, 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J=11.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.94 (ddd, $J=8.8, 5.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.82 (ddd, $J=7.0, 4.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.46 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.33 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.4, 161.4, 154.2, 144.3, 135.3, 131.4, 131.2, 130.3, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 123.8, 81.9, 77.7, 77.5, 76.7, 67.3, 62.4, 39.4, 27.8, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_7$, 494.2179; 实测值, 494.2182。

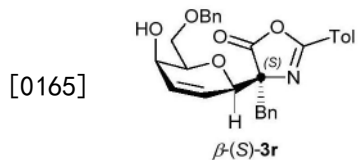


[0161] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.74 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.10 (m, 5H), 6.27 (ddd, $J=9.9, 5.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J=10.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.21 (dd, $J=11.6, 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J=11.5, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.41 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.28 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.03 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.9, 162.1, 154.2, 144.4, 135.1, 131.3, 131.3, 130.3, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 123.8, 82.0, 77.9, 77.4, 76.5, 67.2, 62.4, 39.5, 27.8, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_7$, 494.2179; 实测值, 494.2182。

[0162] 实施例19

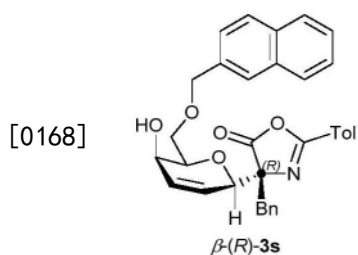


[0164] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.77-7.74 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.11 (m, 10H), 6.25 (ddd, $J=10.3, 5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.16 (dd, $J=10.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.58 (q, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (ddd, $J=6.7, 4.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J=10.6, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J=10.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.39 (q, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.35 (q, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.16 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.5, 161.3, 144.3, 139.9, 135.4, 131.7, 131.2, 130.3, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 123.9, 78.7, 77.9, 77.6, 73.7, 70.9, 62.7, 39.3, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NO}_5$, 484.2124; 实测值, 484.2127。



[0166] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.73 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.12 (m, 12H), 6.27 (ddd, $J=10.3, 5.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (dd, $J=10.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.67 (q, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (ddt, $J=9.6, 5.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.82 (ddd, $J=6.8, 4.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.66 (dd, $J=10.4, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (dd, $J=10.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.28 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 2.82 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.1, 161.9, 144.4, 139.8, 135.2, 131.7, 131.2, 130.3, 129.0, 128.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 123.8, 78.1, 78.0, 77.7, 73.5, 70.6, 62.6, 39.5, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+H] 精确质量计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NO}_5$, 484.2124; 实测值, 484.2127。

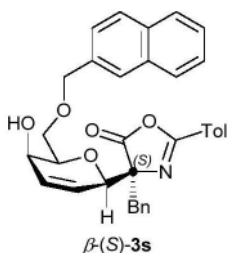
[0167] 实施例20



[0169] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.86-7.81 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.11 (m, 5H), 6.26 (ddd, $J=10.3, 5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.18 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.71 (dd, $J=12.6, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.63 (dd, $J=12.6, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.59 (q, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.94 (ddt, $J=9.2, 5.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.19 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 177.5, 161.3, 144.3, 137.6, 135.4, 134.2, 133.7, 131.7, 131.2, 130.3, 128.8, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 126.7, 126.4, 126.4, 126.4, 123.9, 78.8, 77.9, 77.6, 73.9, 71.0, 62.7, 39.3, 21.5; HRMS (ESI) m/z : [M+H]

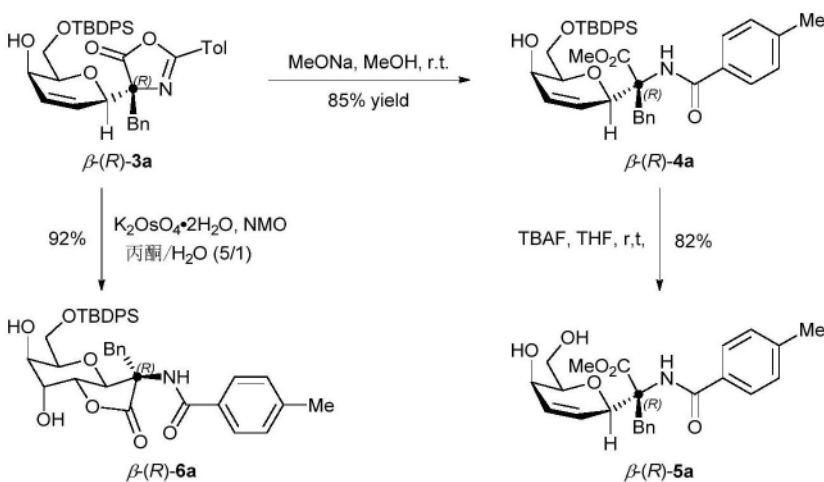
精确质量计算 $C_{34}H_{32}NO_5$, 534.2280; 实测值, 534.2286。

[0170]

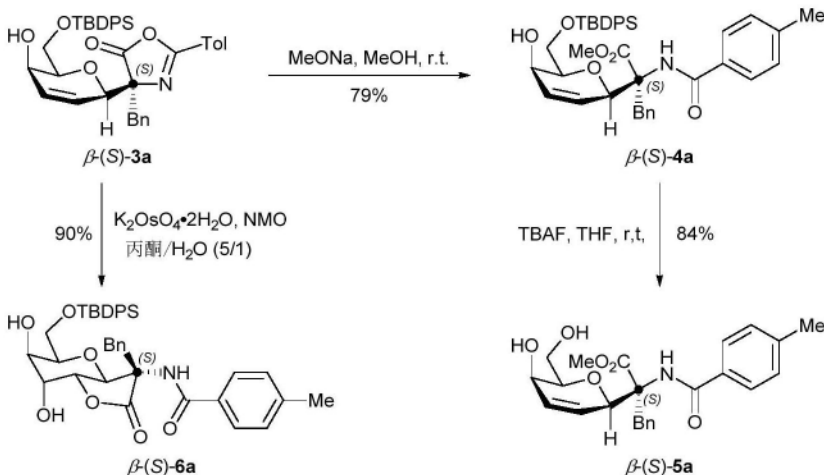


[0171] ^1H NMR (400MHz, acetone- d_6) δ 7.89-7.84 (m, 4H), 7.70 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.27-7.11 (m, 7H), 6.27 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.15 (dd, $J=10.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.69 (q, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.70 (dd, $J=10.5, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J=10.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.42 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.29 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 2.84 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, acetone- d_6) δ 178.1, 161.9, 144.4, 137.4, 135.2, 134.2, 133.8, 131.7, 131.2, 130.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 126.8, 126.7, 126.5, 126.5, 123.8, 78.1, 78.0, 77.8, 73.5, 70.7, 62.7, 39.5, 21.5; HRMS (ESI) m/z : $[M+H]$ 精确质量计算 $C_{34}H_{32}NO_5$, 534.2280; 实测值, 534.2281。

[0172] 实施例20



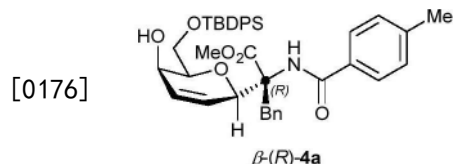
[0173]



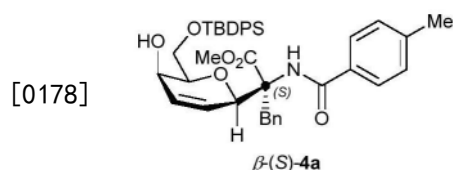
[0174] 为了证明所获得的 β -C-糖苷的用途, 对 β -(R)-3a进行醇解和脱保护, 产率分别为85%和82%, 得到 β -(R)-5a。对 β -(S)-3a进行的同样反应, 得到相应的C-糖苷 β -(S)-5a, 它

含有一个与β- (R) -5a手性相反的季碳立体中心。

[0175] 在氩气环境下,在装有磁性搅拌棒、干燥、密封的Schlenk管中加入β- (R) -3a或β- (S) -3a (63mg, 0.1mmol) 和无水的MeOH (1mL)。然后,加入MeONa (27μL, 0.15mmol, 30%在MeOH中),反应混合物在室温下搅拌20分钟。反应完成后(通过TLC监测),用H₂O (15mL) 稀释混合物,并用EtOAc (10mL×2) 萃取。合并的有机相用食盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,然后减压浓缩。残留物经硅胶柱色谱法纯化,分别得到β- (R) -4a (85%产率) 或β- (S) -4a (79%产率)。

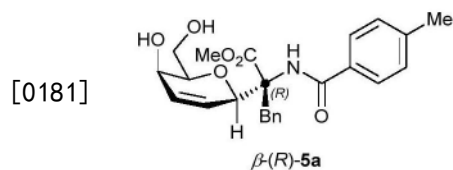


[0177] ¹H NMR (400MHz, acetone-d₆) δ7.79-7.77 (m, 4H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 5H), 6.35 (dd, J=10.5, 1.5Hz, 1H), 6.02 (ddd, J=10.4, 5.6, 2.2Hz, 1H), 4.73 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.92 (ddt, J=7.7, 5.7, 1.9Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 5H), 3.50 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.04 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz, acetone-d₆) δ171.2, 167.3, 142.2, 136.6, 136.3, 134.3, 134.2, 133.0, 131.2, 130.7, 130.5, 130.5, 129.6, 129.2, 128.9, 128.6, 128.0, 127.6, 79.7, 76.3, 67.1, 65.2, 62.6, 52.2, 39.0, 27.2, 21.3, 19.6; HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 精确质量计算C₄₀H₄₆NO₆Si, 664.3094; 实测值, 664.3093。



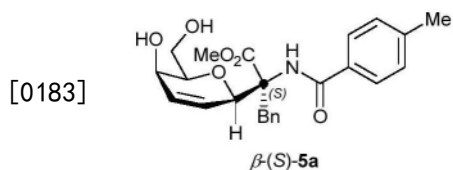
[0179] ¹H NMR (400MHz, acetone-d₆) δ7.89-7.84 (m, 4H), 7.71 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.24 (d, J=10.4Hz, 1H), 6.04 (ddd, J=10.3, 5.5, 2.1Hz, 1H), 4.58 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.11-3.92 (m, 4H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.20 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.12 (s, 9H); ¹³C NMR (100MHz, acetone-d₆) δ171.4, 167.3, 142.5, 137.7, 136.3, 136.3, 134.3, 134.2, 132.9, 131.6, 130.6, 130.5, 130.1, 129.7, 128.8, 128.7, 128.0, 127.2, 80.4, 76.0, 66.8, 65.4, 62.7, 52.4, 35.9, 27.2, 21.3, 19.7; HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 精确质量计算C₄₀H₄₆NO₆Si, 664.3094; 实测值, 664.3091。

[0180] 在室温下向β- (R) -4a (63mg) 或β- (S) -4a (48mg) 的THF溶液中加入TBAF (1.2eq., 0.5M在THF中), 然后将反应混合物搅拌15分钟。反应完成后(通过TLC监测),减压浓缩混合物,得到粗品,通过制备TLC纯化,分别得到β- (R) -5a (82%产率) 或β- (S) -5a (84%产率)。



[0182] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.59 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.20 (dd, J=10.4, 1.4Hz, 1H), 6.14 (ddd, J=10.3, 5.5, 2.0Hz, 1H), 4.98

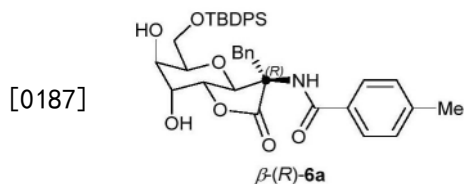
(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.90 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.70 (m, 6H), 3.57-3.52 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.3, 167.6, 142.2, 135.5, 132.0, 130.1, 129.3, 129.3, 128.4, 128.3, 127.1, 127.0, 77.2, 75.8, 68.2, 62.9, 62.8, 52.6, 36.9, 21.5; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_6$, 426.1917; 实测值, 426.1913。



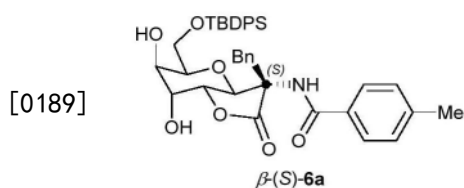
[0184] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.15 (ddd, $J=10.3, 5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.05 (dd, $J=10.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J=11.3, 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.83-3.82 (m, 4H), 3.71 (ddd, $J=6.7, 4.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 1.99 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.8, 167.1, 142.4, 135.9, 131.9, 130.0, 129.4, 129.1, 129.0, 128.3, 127.0, 126.9, 77.6, 76.1, 68.3, 62.8, 53.1, 35.4, 21.5; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_6$, 426.1917; 实测值, 426.1913。

[0185] $\beta\text{-(R)-3a}$ 和 $\beta\text{-(S)-3a}$ 烯烃双羟化时, C3位新形成的羟基可以对噁唑-5(4H)-酮环亲核开环, 得到内酯并糖苷产物, 可以保留立体化学结构($\beta\text{-(R)-6a}$, $\beta\text{-(S)-6a}$)。 $\beta\text{-(S)-6a}$ 经X-射线晶体衍射(CCDC 2201062), 确定其立体构型。

[0186] 在室温下向 $\beta\text{-(R)-3a}$ (63mg, 0.1mmol) 或 $\beta\text{-(S)-3a}$ (63mg, 0.1mmol) 的丙酮/ H_2O (1mL/0.2mL, 5:1) 溶液加入 $\text{K}_2\text{O}_8\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.8mg, 5mol%) 和NMO (35mg, 0.3mmol), 然后将反应混合物搅拌24小时。反应完成后(通过TLC监测), 用EtOAc (5mL \times 2) 提取混合物, 合并的有机相用食盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 然后通过制备性TLC纯化, 分别得到 $\beta\text{-(R)-6a}$ (92%产率) 或 $\beta\text{-(S)-6a}$ (90%产率)。



[0188] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.56 (m, 4H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 7H), 7.07 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.73 (dd, $J=9.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.10 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.50 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.30 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.16 (brs, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.94 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.9, 166.7, 142.5, 135.5, 135.4, 134.3, 132.5, 132.0, 130.5, 130.3, 130.1, 130.0, 129.3, 128.6, 127.9, 127.9, 127.6, 127.1, 76.6, 75.9, 75.7, 72.6, 66.7, 65.4, 60.0, 41.3, 26.6, 21.5, 19.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{Si}$, 666.2887; 实测值, 666.2887。



[0190] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.76 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 13H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.28 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 4.59 (dd, $J=10.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.23 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 4.13 (dd, $J=11.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.52 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 3.30 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 172.7, 166.8, 142.5, 135.7, 135.5, 133.1, 132.3, 132.2, 130.9, 130.3, 130.0, 130.0, 129.2, 128.9, 128.0, 127.9, 127.9, 126.9, 75.7, 74.2, 72.8, 67.3, 65.6, 62.0, 34.2, 26.7, 21.4, 19.1; HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]$ 精确质量计算 $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{NO}_7\text{Si}$, 666.2887; 实测值, 666.2884.

[0191] 由X射线衍射分析确定化合物 β - (S) -6a的绝对构型, 相关数据可在剑桥晶体学数据中心 (www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) 获取, 存放编号为CCDC 2201062, 详细信息如下表所示:

	化合物	β -(S)-6a
	分子式	$\text{C}_{39.5}\text{H}_{44}\text{ClNO}_7\text{Si}$
	分子量	708.29
	温度/K	100(2)
	晶体系统	菱形晶系
	空间群	$\text{P}2_12_12_1$
	晶胞尺寸	$a = 13.5432(8)\text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 15.8899(17)\text{\AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 34.626(3)\text{\AA}$ $\gamma = 90^\circ$
[0192]	体积/ \AA^3	7451.5(12)
	Z	8
	计算密度 ρ_{calc} g/cm^3	1.263
	吸收系数/ mm^{-1}	1.620
	F(000)	3000.0
	晶体尺寸/ mm^3	$0.2 \times 0.08 \times 0.04$
	衍射	$\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$)
	数据收集的角度 2θ 范围/ $^\circ$	5.104到138.074
	指数范围	$-12 \leq h \leq 16, -17 \leq k \leq 18, -35 \leq l \leq 41$
	收集到的衍射点	47446

[0193]	独立衍射点	13362 [$R_{\text{int}} = 0.0907$, $R_{\text{sigma}} = 0.0786$]
	数据点, 限定, 参数	13362/2/904
	基于结构因子平方的符合度 (拟合度)	1.078
	最终残余因子 [$I >= 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0705$, $wR_2 = 0.1731$
	R指数(所有数据)	$R_1 = 0.0795$, $wR_2 = 0.1790$
	最大的差异峰/空隙/ $e \text{ \AA}^{-3}$	0.66/-0.71
	Flack参数	0.087(13)

[0194] 实施例21

[0195] 放大实验, 参照通用合成方法, 6-0-TBDPS-3,4-环碳酸酯-半乳糖1a用量为10mmol, 4-苄基-2-对甲基苯基噁唑啉-5-酮2a用量为12mmol, 催化剂Pd(acac)₂用量为1mol%, 配体L1用量为2mol%, β -(R)-3a分离收率为27%, β -(S)-3a分离收率为20%。

[0196] 以上所述, 仅为本发明的具体实施方式, 但本发明的保护范围并不局限于此, 任何属于本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内, 可轻易想到的变化或替换, 都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此, 本发明的保护范围应该以权利要求的保护范围为准。