



- (21) 申請案號：101141390 (22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 07 日
- (51) Int. Cl. : C07H7/04 (2006.01) C07H7/06 (2006.01)  
C07H3/10 (2006.01) C07H23/00 (2006.01)
- (30) 優先權：2011/11/07 美國 61/556,780  
2012/06/19 美國 61/661,793
- (71) 申請人：台灣神隆股份有限公司 (中華民國) SCINOPHARM TAIWAN LTD. (TW)  
臺南市善化區台南科學工業園區南科八路 1 號
- (72) 發明人：漢史克 朱利安 保羅 HENSCHKE, JULIAN PAUL (AU)；林振瑋 LIN, CHEN WEI (TW)；吳平宇 WU, PING YU (TW)；蕭志農 HSIAO, CHI NUNG (TW)；廖志雄 LIAO, JYH HSIUNG (TW)；蕭宗育 HSIAO, TSUNG YU (TW)
- (74) 代理人：陳長文
- (56) 參考文獻：  
CN 1756759A US 7847074B2
- 審查人員：陳成寶
- 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：14 共 145 頁

## (54) 名稱

 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之製備方法PROCESS FOR THE PREPARATION OF  $\beta$ -C-ARYL GLUCOSIDES

## (57) 摘要

本發明提供立體選擇性製備可用作合成性建構單元(building block)或藥物(包括 SGLT2 抑制劑)之 C-芳基葡萄糖苷之方法。

The present invention provides processes for stereoselectively preparing C-arylglucosides that can be useful as synthetic building block or drugs, including SGLT2 inhibitors.

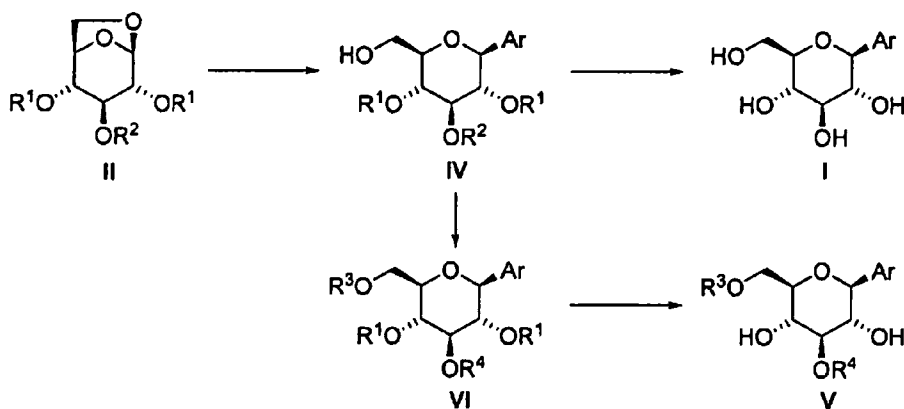
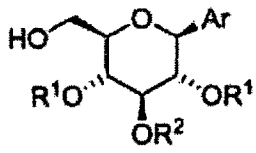


圖 1



IV

公告本

## 發明專利說明書

(2011.11.16) 本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101141390

※申請日：101.11.7

※IPC 分類：C07H 7/04 (2006.01)

C07H 7/06 (2006.01)

C07H 3/10 (2006.01)

C07H 23/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

β-C-芳基葡萄糖苷之製備方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF β-C-ARYL GLUCOSIDES

二、中文發明摘要：

本發明提供立體選擇性製備可用作合成性建構單元 (building block) 或藥物 (包括 SGLT2 抑制劑) 之 C-芳基葡萄糖苷之方法。

三、英文發明摘要：

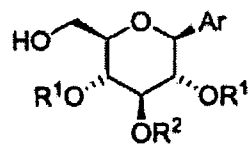
The present invention provides processes for stereoselectively preparing C-arylglucosides that can be useful as synthetic building block or drugs, including SGLT2 inhibitors.

**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

IV

## 六、發明說明：

本申請案主張於2011年11月7日申請之美國臨時申請案第61/556,780號及於2012年6月19日申請之美國臨時申請案第61/661,793號之權利，其全部內容各自以引用方式併入本文中。

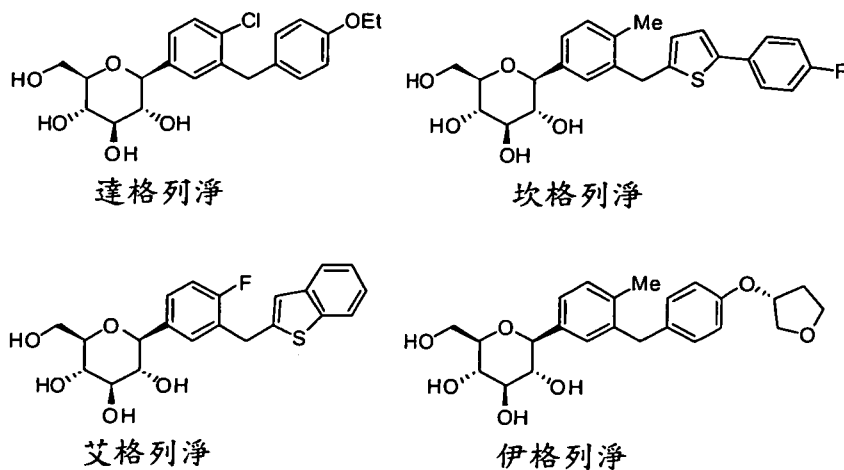
### 【先前技術】

糖尿病係以高血糖(高血糖症)為特徵之嚴重慢性代謝疾病且影響全球數百萬人。SGLT2係影響葡萄糖在腎中再吸收之鈉依賴性葡萄糖共轉運蛋白。據估計，90%腎臟葡萄糖再吸收係藉由SGLT2來促進。由於葡萄糖再吸收主要係由SGLT2介導且因已確定高葡萄糖含量係糖尿病之病因，故SGLT2已成為2型糖尿病療法之藥物靶。選擇性抑制SGLT2具有降低高血糖症之潛力，此藉由抑制葡萄糖在腎中之再吸收並藉由尿排泄(糖尿)消除葡萄糖來達成。

大量SGLT2抑制劑目前正處於臨床研發中且此等中大部分係 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷。其中，由Bristol-Myers Squibb及AstraZeneca研發之達格列淨(dapagliflozin)處於最先進研發階段且其新藥申請(NDA)於2011年已接受食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)復審。

除達格列淨外，亦存在大量其他 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷衍生之藥物候選者，其大部分僅配糖基部分不同(即，此等化合物包含在C1處芳基化之中心1-脫氧-葡萄糖環部分)。此事實使得其成為用於新穎合成平臺技術之有吸引力之靶，

因單一方法將能夠提供複數種產品。目前亦處於臨床研發中之具有已知SGLT2抑制之 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷係坎格列淨 (canagliflozin)、伊格列淨 (empagliflozin) 及艾格列淨 (ipragliflozin)。



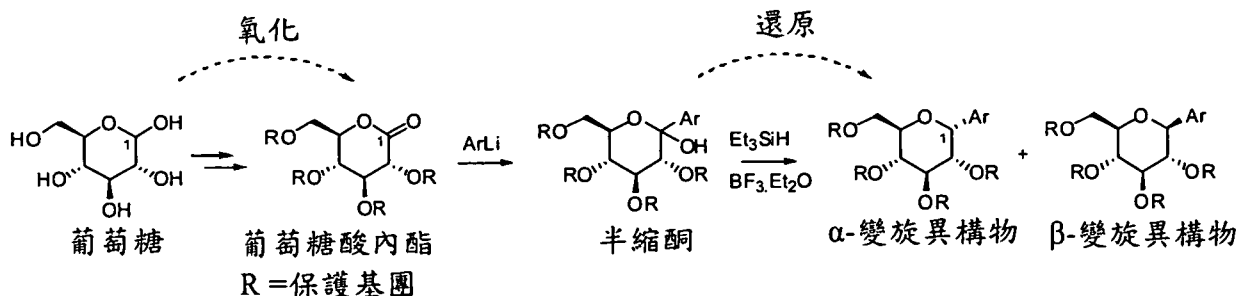
在可用於製備 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之同行評審文獻及專利文獻中已報導一系列合成方法。此等方法闡述於下文中且在本文中稱為葡萄糖酸內酯法、金屬化葡萄糖烯糖法、葡萄糖烯糖環氧化物法及糖苷基離去基團取代法。

葡萄糖酸內酯法：於1988年及1989年報導自四-O-受芳基保護之葡萄糖酸內酯(其係葡萄糖之氧化衍生物)製備C-芳基葡萄糖苷之一般方法(參見*J. Org. Chem.* 1988, 53, 752-753及*J. Org. Chem.* 1989, 54, 610-612)。該方法包含：1)將芳基鋰衍生物添加至羥基受保護之葡萄糖酸內酯中以形成半縮酮(亦稱內半縮醛)，及2)在三氟化硼合乙醚存在下用三乙基矽烷還原所得半縮酮。此傳統但應用極為普遍之用於 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷合成之方法之缺點包括：

1) 差的「氧化還原經濟性」(參見*J. Am. Chem. Soc.*

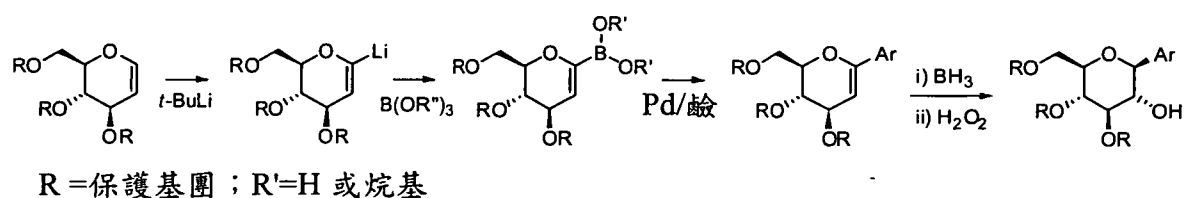
2008, 130, 17938-17954 及 Anderson, N. G. *Practical Process Research & Development*, 第1版; Academic Press, 2000 (ISBN-10: 0120594757); 第38頁)-即, 在C1處(相對於葡萄糖而言)碳原子之氧化態係在葡萄糖酸內酯中經氧化且然後在芳基化步驟後經還原以提供最終產物之必需氧化態。

2) 由於缺乏立體專一性, 故期望 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷與不期望 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷立體異構體一起形成(此已藉由使用受阻三烷基矽烷還原劑(參見 *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 3243-3247)或藉由在還原之前將半縮酮轉化成甲基縮酮(參見 *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9746-9749及美國專利7,375,213)來部分地解決)。



金屬化葡萄糖法：美國專利7,847,074揭示SGLT2抑制劑之製備, 其涉及在過渡金屬觸媒存在下使在C1處金屬化之羥基受保護之葡萄糖與芳基鹵化物偶合。在偶合步驟後, 使用i)硼氫化及氧化、或ii)環氧化及還原、或iii)二羥基化及還原來實施水與C-芳基葡萄糖雙鍵之必需正常加成以提供期望C-芳基葡萄糖苷。在每一情形下, 金屬化葡萄糖法皆展示差的氧化還原經濟性, 因必須實施氧化及還原反應以建立個別C1及C2碳原子之必需氧化態。

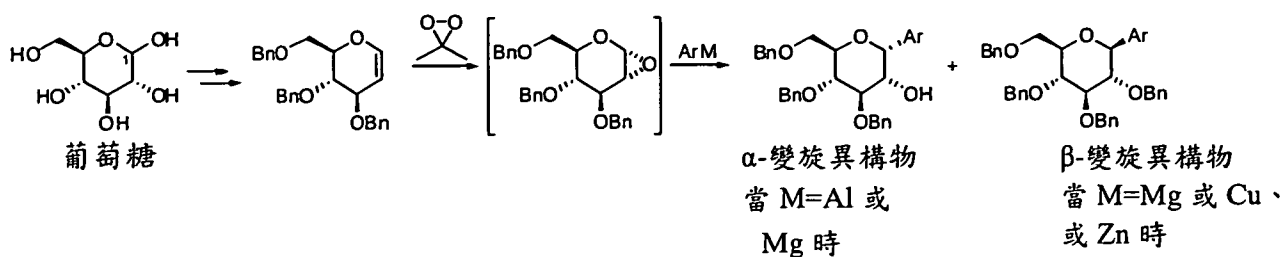
美國專利申請案2005/0233988揭示在鈀觸媒存在下利用C1經酞酸或酞酸酯取代之羥基受保護之葡萄糖烯糖與芳基鹵化物間之Suzuki反應。然後藉由使用還原步驟隨後使用氧化步驟使所得1-C-芳基葡萄糖烯糖正常水合以提供期望1-C-芳基葡萄糖苷骨架。酞酸之合成及其後續Suzuki反應、還原及氧化一起包含C-芳基葡萄糖苷之相對較長合成方法且展示差的氧化還原經濟性。此外，偶合觸媒包含毒性鈀且因此在藥物物質中應控制在極低含量。



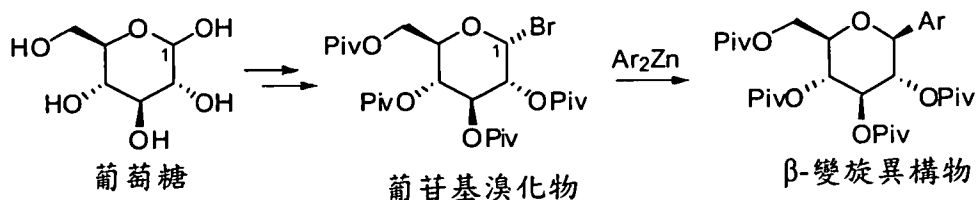
葡萄糖烯糖環氧化物法：美國專利7,847,074揭示利用對位於羥基受保護之葡萄糖環之C1-C2處之親電子環氧化物之有機金屬(衍生自必需配糖基部分)加成來提供可用於SGLT2抑制劑合成之中間體的方法。環氧化物中間體係藉由氧化羥基受保護之葡萄糖烯糖來製備且並非特別穩定。在*Tetrahedron* 2002, 58, 1997-2009中教示，藉由選擇碳陰離子芳基親核劑(即，有機金屬試劑)之適當抗衡離子，三-O-受芳基保護之葡萄糖烯糖衍生之環氧化物之有機金屬加成可提供 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷、 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷與 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之混合物或 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷。舉例而言，與銅(即，銅酸鹽試劑)或鋅(即，有機鋅試劑)離子抗衡之碳陰離子芳基提供 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷，鎂離子提供 $\alpha$ -C-芳基葡



葡萄糖苷及 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷，且鋁(即，有機鋁試劑)離子提供 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷。



糖苷基離去基團取代法：美國專利7,847,074亦揭示包含用金屬化芳基化合物取代位於羥基受保護之葡苷基物質(例如糖苷基鹵化物)之C1處之離去基團來製備SGLT2抑制劑的方法。美國專利申請案2011/0087017揭示製備SGLT2抑制劑坎格列淨之類似方法且較佳使用二芳基鋅錯合物與四-O-受新戊醯基保護之葡苷基溴化物作為親核劑。



*Helv. Chim. Acta.* 1995, 78, 242-264中所報導用於炔基化1,6-脫水糖苷之方法闡述藉由部分地經保護4-脫氧-4-C-乙炔基-1,6-脫水吡喃葡萄糖之乙炔基化開環(炔基化)來製備1,4-二脫氧-1,4-二乙炔基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(亦稱吡喃葡萄糖基炔)，其可用於製備丁-1,3-二炔-1,4-二基連接之多糖。未揭示(例如)可用作SLGT2抑制劑之前體之 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之合成。經報導，該乙炔基化反應係在保留在變旋異構中心處之組態之情況下進行且藉由以下方式合理

化：使1,6-脫水吡喃葡萄糖之C3-羥基去質子化以形成C3-O-鋁物質，其與C6-氧配位，從而允許將乙炔基團遞送至吡喃葡萄糖之氧基碳正離子陽離子衍生物之 $\beta$ 面(參見*Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 2235-2257)。每1莫耳當量1,6-脫水吡喃葡萄糖使用3莫耳當量乙炔基鋁試劑。乙炔基鋁試劑係藉由等莫耳(即，1:1)量之氯化鋁與乙炔基鋰試劑之反應來製備，該乙炔基鋰試劑自身係藉由乙炔化合物與丁基鋰之反應來形成。此保留性乙炔基化開環方法亦適用於2,4-二-O-三乙基矽烷基-1,6-脫水吡喃葡萄糖，從而提供1-脫氧-1-C-乙炔基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(參見*Helv. Chim. Acta*. 1998, 81, 2157-2189)。在此實例中，每1莫耳當量1,6-脫水吡喃葡萄糖使用4莫耳當量乙炔基鋁試劑。乙炔基鋁試劑係藉由等莫耳(即，1:1)量之氯化鋁與乙炔基鋰試劑之反應來製備，該乙炔基鋰試劑自身係藉由乙炔化合物與丁基鋰之反應來形成。

自同行評審及專利文獻可看到，可用於提供C-芳基葡萄糖苷之習用方法具有若干缺點。此等包括(1)在形成C-芳基葡萄糖苷之期望變旋異構物期間缺乏立體選擇性，(2)因改變碳水化合物部分之C1或C1與C2之氧化態需要氧化及還原反應步驟所導致之差的氧化還原經濟性，(3)一些相對較長合成途徑，(4)使用諸如鈹等毒性金屬及/或(5)對4個游離羥基之不經濟原子保護。就氧化還原經濟性問題而言，先前提及合成方法及後續合成步驟之使芳基引入碳水化合物部分中以建立所需氧化態固有地需要之多餘氧化及還原

反應除增加該方法之合成步驟外，亦對製程尤其不合意，此由於還原劑會因其易燃性或在反應期間或在處理期間產生易燃氫氣之能力而使大規模操作係困難且危險的，且由於氧化劑通常具有腐蝕性且需要專門處置操作(參見 Anderson, N. G. *Practical Process Research & Development*, 第1版; Academic Press, 2000 (ISBN-10: 0120594757); 第38頁關於此問題之論述)。

鑒於以上情況，業內仍需要更短、更高效且立體選擇性之用於製備 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之氧化還原經濟方法。新方法應可適用於SGLT2抑制劑及其前藥之工業製造，或適用於其他醫藥上有用之藥物候選者或藥物，或適用於用於非醫藥用途之合成建構單元。本發明解決彼等需要。

### 【發明內容】

本發明提供用於製備可用作藥物(包括SGLT2抑制劑)、前藥或合成建構單元之C-芳基葡萄糖苷之新穎且氧化還原經濟之方法(圖1)。本發明方法尤其關注(但不限於)SGLT2抑制劑之製造。葡萄糖苷可呈D-組態或L-組態。本發明亦可適用於衍生自不同於葡萄糖之碳水化合物(例如甘露糖或半乳糖)或衍生自碳水化合物衍生物(例如脫氧碳水化合物)之C-芳基糖苷之製備。

在一態樣中，本發明提供立體選擇性合成 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷(例如式IV、VI、V及I之化合物)之方法。使2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖經保護化合物(即，式II化合物，其中 $R^2=H$ 且 $R^1 \neq H$ )與親核芳基化合物(Ar)偶合以首先

提供式IV化合物(圖2)，其中Ar係芳族環、芳族雜環、聯芳基環系、稠合芳族環、聚芳族系、兩個或更多個經亞甲基橋接之芳族環、或間位-經取代之二芳基甲烷系。在一些實施例中，Ar係間位-經取代之二芳基甲烷(即，附接至金屬之經取代之苯環在金屬與亞甲基取代基之間具有間位關係者)系。2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物(即，式II化合物)可使用本文所揭示方法(圖3； $R^2=H$ )或藉由相關技術已知之方法自1,6-脫水吡喃葡萄糖(即，式III化合物)製備(例如，參見*J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10508-10518, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18085-18092, *Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 2235-2257, *Synthesis* 2009, 3880-3896, *Carbohyd. Res.* 1971, 18, 357-361, *Carbohyd. Res.* 1988, 172, 311-318及*J. Org. Chem.* 2011, 76, 10187-10197)。親核芳基化合物包括由化學式 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物(亦稱芳族有機金屬化合物或金屬化芳基化合物)。在化學式 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 中，下標項 $n$ 、 $p$ 及 $q$ 代表表示該式各組份之化學計量關係之數值且此等值係相對於金屬原子 $M^1$ 。芳基部分Ar可針對已知或新穎SGLT2抑制劑之製備或針對用於治療其他醫學病況之藥物或用於非藥物用途之 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷加以選擇。在本發明之此態樣中，期望 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之立體選擇性可較高，其中形成不可檢測量或僅少量之不期望 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷。該方法之特徵顯示於圖1、圖2及圖4中。

在第二態樣中，2,3,4-三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄

糖(在 C2-O、C3-O及 C4-O處受相同保護基團或不同保護基團保護)藉由與金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 、較佳地 $\text{Ar}_3\text{Al}$ 接觸來立體選擇性地芳基化，以提供期望 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷。在本發明之此態樣中，期望 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之立體選擇性可較高，其中形成不可檢測量或僅少量之不期望 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷。三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖 II (其中 $\text{R}^1=\text{R}^2$ )可藉由使用在相關技術中已知之方法保護1,6-脫水吡喃葡萄糖 III來製備(圖3)。三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖 II (其中 $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ )可藉由以下方式製備：對1,6-脫水吡喃葡萄糖 III實施二-O-保護以提供式 II 化合物(其中 $\text{R}^2=\text{H}$ )，隨後對式 II 化合物(其中 $\text{R}^2=\text{H}$ )之 C3-OH實施保護以提供三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖 II (其中 $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ )。

在第三態樣中，本發明係關於在不保護糖部分上之羥基之情況下藉由使1,6-脫水吡喃葡萄糖 III與金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 接觸來合成 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷的方法。因此，式 III 化合物可未經單獨保護步驟且未經原位保護步驟直接轉化成式 I 化合物。該方法之特徵顯示於圖5中。

在第四態樣中，本發明係關於自式 VII 之1,3-二氧戊環化合物藉由與金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 接觸來合成式 VIII 之芳基化化合物的方法(圖6)。較佳地，本發明之此態樣係關於(但不限於)衍生自如由式 VII 化合物代表之不同於葡萄糖之脫水碳水化合物或脫水碳水化合物衍生物或脫水碳水化合物類似物之由式 VIII 化合物代表之1-芳基-3-羥基

甲基環醚之合成。

在第五態樣中，本發明係關於藉由使式IX之1-O-烷基或1-O-芳基葡萄糖苷化合物與金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 接觸來立體選擇性合成 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷(例如式IV化合物)的方法(圖7)。

### 【實施方式】

定義：

本文所用術語「糖苷」係指碳水化合物結合至非碳水化合物部分(稱為配糖基)之碳水化合物衍生物。

本文所用術語「葡萄糖苷」係指葡萄糖結合至非碳水化合物部分(稱為配糖基)之葡萄糖衍生物。葡萄糖苷係糖苷家族之子集。

本文所用術語「C-糖苷」係指碳水化合物結合至非碳水化合物部分且碳水化合物經由碳-碳共價鍵結合至非碳水化合物部分的碳水化合物衍生物，包括葡萄糖衍生物(故將稱為「C-葡萄糖苷」)。

本文所用術語「C-芳基糖苷」係指碳水化合物經由碳-碳共價鍵結合至芳族部分之碳水化合物衍生物，包括葡萄糖衍生物(故將稱為「C-芳基葡萄糖苷」)。

本文所用前綴 $\alpha$ -及 $\beta$ -係指C-芳基糖苷之變旋異構中心之組態。在 $\beta$ -C-芳基糖苷中，芳基(即，配糖基)同羥基在 $\beta$ -葡萄糖中一樣相對於在變旋異構中心處之其他化學鍵具有相對正性。在 $\alpha$ -C-芳基糖苷中，芳基(即，配糖基)同羥基在 $\alpha$ -葡萄糖中一樣相對於在變旋異構中心處之其他化學鍵

具有相對負性。

本文所用式III化合物稱為「1,6-脫水吡喃葡萄糖」，但亦稱為「左旋葡聚糖(levoglucosan, laevoglucosan)」、「1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖」、「 $\beta$ -1,6-脫水-吡喃葡萄糖」、「1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖」、「1,6-脫水- $\beta$ -D-葡萄糖」及「(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-6,8-二氧雜二環[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇」。

本文所用術語「SGLT2」係指鈉/葡萄糖協同轉運蛋白2，其係鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白。SGLT2係參與腎臟葡萄糖再吸收之主要協同轉運蛋白。本文所用「SGLT2抑制劑」係指任一可調節活體外或活體內SGLT2活性之分子。

除非另有說明，否則術語「烷基」單獨地或作為另一取代基之一部分意指直鏈或具支鏈烴基。烷基取代基以及其他烴取代基可含有指示取代基中碳原子數量之數量標識符(即C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>意指1至8個碳)，但該等標識符可省略。除非另外指明，否則本發明之烷基含有1至20個碳原子。舉例而言，烷基可含有1至2個、1至3個、1至4個、1至5個、1至6個、1至7個、1至8個、1至9個、1至10個、2至3個、2至4個、2至5個、2至6個、3至4個、3至5個、3至6個、4至5個、4至6個或5至6個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及諸如此類。

本文所用術語「芳基」、「芳烴」及「芳族環」單獨地或作為另一取代基之一部分係指含有6至18個碳原子之多

不飽和烴基，其可為單環或聚芳族系(即至多3個稠合在一起或以共價方式連接之環)。芳基包括二芳基，其由彼此經由每一芳族環之一個環原子以共價方式直接連接之2個芳族環組成。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基及聯苯基。

本文所用「雜芳基」、「雜芳烴」及「芳族雜環」包括環系中至少一個原子係不同於碳之元素(即，氮、氧或硫)的芳族單環或5至18個環原子之多環系。雜芳基前之前綴「氮雜」、「氧雜」或「硫雜」意指至少氮、氧或硫原子分別作為環原子存在。代表性雜芳基包括吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、嗒嗪基、喹啉基、吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及諸如此類。

本文所用術語「芳基化」意指金屬化芳基化合物與碳水化合物化合物形成C-芳基糖苷之化學反應。

本文所用「伸烷基」包括1至20個碳原子之直鏈或具支鏈二價烴鏈。代表性伸烷基包括亞甲基、伸乙基及諸如此類。

本文所用「環烷基」包括3至20個碳原子之非芳族單-或



多環系。環烷基視情況包含至少一個 $sp^2$ 雜化碳(例如，納入環內或環外烯烴之環)。代表性單環環烷基包括環戊基、環己基、環己烯基、環庚基及諸如此類。代表性多環環烷基包括1-十氫萘、降莖基、金剛烷基及諸如此類。

本文所用術語「胺基酸」係指具有胺官能基之羧酸。胺基酸包括 $\alpha$ -胺基酸，其中胺係結合至毗鄰羧酸之羰基碳之碳。天然存在 $\alpha$ -胺基酸之實例包括L-丙胺酸、L-半胱胺酸、L-天門冬胺酸、L-麩胺酸、L-苯基丙胺酸、L-甘胺酸、L-組胺酸、L-異白胺酸、L-離胺酸、L-白胺酸、L-甲硫胺酸、L-天門冬醯胺酸、L-脯胺酸、L-精胺酸、L-麩醯胺酸、L-絲胺酸、L-蘇胺酸、L-纈胺酸、L-色胺酸及L-酪胺酸。胺基酸亦可包括天然存在 $\alpha$ -胺基酸之D-對映異構體、以及 $\beta$ -胺基酸及其他非天然存在胺基酸。

本文所用「酯」係指羧酸烷基、芳基或環烷基酯基團；即，「-CO-O-R」基團，其中R係如本文所定義之烷基、芳基或環烷基。

本文所用術語「保護基團」係指使官能基不反應但亦可去除以使官能基恢復至其原始狀態之化合物。該等保護基團為熟習此項技術者熟知且包括Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版；John Wiley & Sons, New York, 2006中所揭示之化合物，其全文以引用方式併入本文中。

本文所用術語「金屬」係指週期表中為金屬之元素，包括鹼金屬、鹼土金屬、過渡金屬、後過渡金屬及鑰系元

素。鹼金屬包括Li、Na、K、Rb及Cs。鹼土金屬包括Be、Mg、Ca、Sr及Ba。過渡金屬包括Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg及Ac。後過渡金屬(亦稱為「貧金屬」)包括Al、Ga、In、Tl、Ge、Sn、Pb、Sb、Bi及Po。鑷系元素包括La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb及Lu。金屬離子因價殼中之電子多於或少於天然金屬元素存在之電子而帶負電荷或正電荷。熟習此項技術者應瞭解，上文所述金屬可各自採用若干不同氧化態，其全部可用於本發明。在一些情況下，形成最穩定氧化態，但其他氧化態亦可用於本發明。可用於本發明之金屬離子包括(但不限於) Au (III)、Pt (IV)、Co (II)、Ni (II)、Fe (III)、Ag (I)及Cd (II)、Pd (II)、Pb (II)、Ru (IV)、Cr (VI)、Mn (VII)、Zn (II)、Os (IV)、Ir (IV)、Mo (VI)、Cu (II)及Rh (III)。「類金屬」亦可用於本發明，其包括(但不限於) B、Si、As及Te。術語「非金屬」係在「陰離子」及路易斯酸(Lewis acid)之背景下使用，且係指(例如)包括鹵離子、氰基、碳陰離子及諸如此類之非金屬陰離子。舉例而言，當用來指路易斯酸時，術語「非金屬」係指B及Si(其亦歸類為類金屬)。本文所用非金屬路易斯酸係指由至少一個抗衡離子配體 $Y^2$ 結合之非金屬 $M^3$ (例如， $BF_3$ 及 $Me_3SiOSO_2CF_3$ (即，TMSOTf))。

本文所用術語「抗衡離子」係指與具有相反電荷之金屬

或非金屬離子締合之陽離子或陰離子。陽離子之實例包括(但不限於)  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及 $\text{Mg}^{2+}$ 。陰離子之實例包括氫基、鹵離子、 $\text{BF}_4^-$ 、 $\text{PF}_6^-$ 及碳陰離子(即自烴(例如烷烴)抽取質子得到之陰離子)。

本文所用術語「路易斯酸」具有IUPAC界定之含義，即「為電子對受體且因此能夠藉由共用由路易斯鹼提供之電子對與該路易斯鹼反應形成路易斯加合物之分子實體(及相應化學物質)」(*IUPAC Gold Book*, International Union of Pure and Applied Chemistry, 2006)。本發明之路易斯酸含有由至少一個抗衡離子配體 $\text{Y}^2$ 結合之金屬或類金屬 $\text{M}^3$ 。路易斯酸可為基於硼者、基於鈦者、基於錫者、基於鋅者、基於鋁者及諸如此類。路易斯酸亦可為基於矽者。熟習此項技術者應瞭解，其他路易斯酸亦可用於本發明方法。

本文所用術語「路易斯鹼」具有IUPAC界定之含義，即「能夠提供電子對且因此能夠與路易斯酸配位藉此產生路易斯加合物之分子實體(及相應化學物質)」(*IUPAC Gold Book*, International Union of Pure and Applied Chemistry, 2006)。「本發明路易斯鹼含有一或多個氮(N)原子、硫(S)原子、氧(O)原子或磷(P)原子。熟習此項技術者應瞭解，其他路易斯鹼亦可用於本發明方法。

本文所用術語「離去基團」係指分子中適於經適當親核劑取代之官能基。離去基團與分子間之鍵(不論共價或非共價)在取代期間斷裂以自分子置換離去基團。包括(但不限於)鹵化物、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、

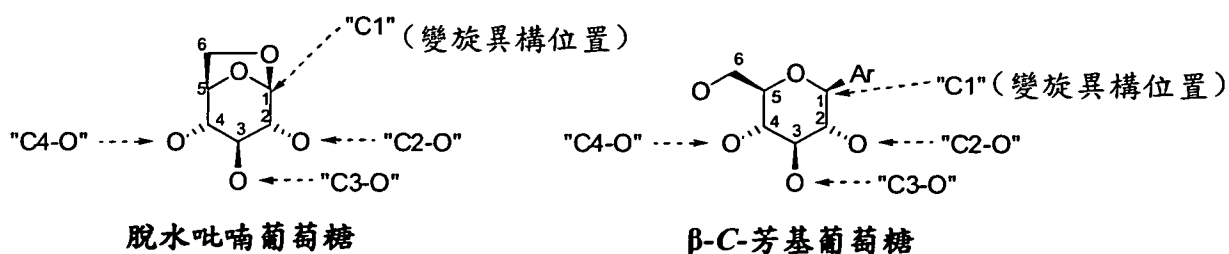
間硝基苯磺酸酯及諸如此類之離去基團可用於本發明方法。

本文所用術語「前藥」係指能夠在生理條件下釋放醫藥活性劑之以共價方式鍵結之載劑。活性劑之釋放可在活體內發生。前藥可藉由熟習此項技術者已知之技術來製備。此等技術通常修飾給定化合物中之適當官能基。此等經修飾官能基藉由常規處理或在活體內重新生成原始官能基。本發明化合物之前藥形式包括羥基、胺基、羧酸或類似基團經修飾之化合物。

本文所用術語「立體選擇性」係指一種立體異構體優先於另一種形成。

本文所用術語「化學選擇性」係指芳基化試劑對達成C1芳基化之1,6-脫水吡喃葡萄糖部分之縮醛官能基之選擇性反應性。

本文所用原子編號係如以下簡圖中：



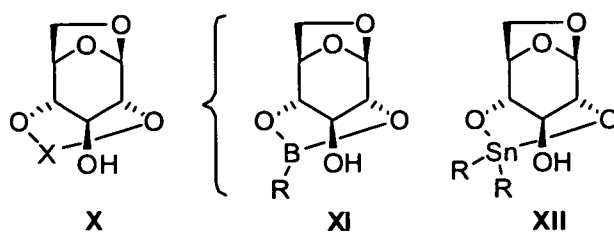
### 本發明之說明：

本發明提供製造β-C-芳基葡萄糖苷及C-芳基葡萄糖苷類似物以及β-C-芳基葡萄糖苷可能之前藥(包括SGLT2抑制劑之前藥)之氧化還原經濟且新穎之方法。

在一態樣中，本發明提供自式II化合物(其中R<sup>2</sup>=H)合成

式IV化合物(其中 $R^2=H$ )之方法，其包含使式II化合物與金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 接觸或在金屬或非金屬路易斯酸化合物 $M^3Y^2$ 存在下接觸金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 。路易斯酸可為中性化合物、配位錯合物或鹽。此反應步驟在本文中稱為芳基化反應。圖2概述本發明合成方法。

在圖1及圖2中，較佳地， $R^1$ 係保護基團，或各 $R^1$ 一起在C2-O及C4-O之間形成鏈(如由化合物X所繪示，其中原子X係B、Sn、Si或Al，或X係Si-O-Si基團)，且 $R^2$ 包含氫。 $R^1$ 選自耐受反應條件之保護基團，但可將其自式IV或VI之化合物去除以提供式I或V之化合物(圖1)。在一些實施例中，在分離芳基化反應產物之前，保護基團 $R^1$ 可未經特定去保護步驟去除，藉此直接得到式I化合物。即，當使用本發明方法使式XI或XII之化合物芳基化時，未分離式IV之中間體化合物。



在本發明之另一態樣中，本發明提供自式II化合物(其中 $R^2 \neq H$ )合成式IV化合物(其中 $R^2 \neq H$ )之方法，其包含使式II化合物(其中視情況 $R^2$ 係保護基團，其與 $R^1$ 相同或不同)與金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 接觸或在金屬或非金屬路易斯酸化合物 $M^3Y^2$ 存在下接觸金屬化芳基化合物

$[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 。R<sup>1</sup>係保護基團，或各R<sup>1</sup>一起在C2-O與C4-O之間形成鏈。在此態樣中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>較佳選自耐受反應條件之保護基團，但可將其自式IV或VI之化合物去除以提供式I或V之化合物。在一些實施例中，在分離芳基化反應產物之前，保護基團R<sup>1</sup>可未經特定去保護步驟去除。

在本發明之另一態樣中，可未經任何保護及去保護步驟將式III化合物直接轉化成式I化合物。藉此，可以極為直接之方式製造期望β-C-芳基葡萄糖苷。

在本發明之又一態樣中，式IV化合物可用於製備式V之前藥，因式IV化合物之C6-O羥基可在C2-O及C4-O受保護的同時選擇性地衍生。

用於製備1,6-脫水吡喃葡萄糖III (其可自葡萄糖藉由正常脫水製備)之若干方法揭示於文獻中。舉例而言，適用方法闡述於*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1987, 1613-1621及*Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2154-2157中。

本發明之C2-OH及C4-OH保護基團包括基於矽之基團，例如三乙基矽烷基(TEOS)、三異丙基矽烷基(TIPS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBS或TBDMS)或第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、二乙基異丙基矽烷基(DEIPS)、二甲基異丙基矽烷基(IPDMS)、二-第三丁基異丁基矽烷基(BIBS)及諸如此類；烷氧基矽烷基，例如第三丁氧基二苯基矽烷基；二烷基亞矽烷基(即，C2-O及C4-O係如在式X化合物中橋接，其中X係-Si(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-基團)，例如二-第三丁基次矽基(DTBS)；二亞矽氧烷基(即，C2-O及C4-O係如在式X化合

物中橋接，其中X係 $-(R_2)Si-O-Si(R_2)-$ 基團)，例如四異丙基二亞矽氧烷基(TIPDS)。亦可使用其他保護基團，包括酮酸酯(即，C2-O及C4-O係如在式XI化合物中經經烷基或芳基取代之硼原子橋接，其中R係烷基，例如丁基、第三丁基；或不飽和烷基(烯烴及炔烴)或芳基，例如經取代或未經取代之苯基；或與在式 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 之金屬化芳烴化合物中相同之芳基Ar)、二丁基甲錫亞烷基(即，C2-O及C4-O係如在式X化合物中橋接，其中X係 $-(R_2)Sn-$ 基團)、烯丙基、苄基、亞苄基衍生物、亞烷基衍生物、Boc、Cbz(亦稱Z)、Fmoc、酯(例如苯甲醯基或新戊醯基)。

用於合成式II之2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖(其中 $R^2=H$ )之方法可參見文獻。舉例而言，*Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 2235-2257、*J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10508-10518及*J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18085-18092提供製備1,6-脫水吡喃葡萄糖受矽烷基保護之衍生物之方法，*J. Org. Chem.* 2011, 76, 10187-10197提供製備1,6-脫水吡喃葡萄糖受苄基保護之衍生物之方法，*Synthesis* 2009, 3880-3896及*Carbohydr. Res.* 1971, 18, 357-361提供製備1,6-脫水吡喃葡萄糖2,4-O-受酮酸酯保護之衍生物XIa之方法且*Carbohydr. Res.* 1988, 172, 311-318提供製備1,6-脫水吡喃葡萄糖2,4-O-受二丁基甲錫亞烷基保護之衍生物XIIa之方法。

在一些實施例中，使用基於矽烷基之保護基團，且諸如TIPS、IPDMS、TBS及TBDPS等龐大基於矽烷基之保護基

團更佳，因：1)在一些情形下，其可選擇性地設置於C2-O及C4-O處而不會大量形成異構體及/或2,3,4-三-O-受保護之副產物；2)其耐受芳基化反應條件；3)可在芳基化步驟後將其去除以提供期望C-芳基葡萄糖苷。諸如TMS及TES等不太龐大基於矽烷基之保護基團欠佳，因其不太耐受芳基化反應條件且可在芳基化反應期間無意地部分或完全去除。

儘管式III化合物可在不保護羥基之情況下芳基化，但部分保護(例如保護C2-O及C4-O)更佳，因需要較少量之芳基化試劑來實現高效芳基化。

在一些實施例中，C2-O及C4-O保護基團可為酞酸酯(即，式XI化合物)。式XI化合物係自經取代之酞酸 $\text{RB(OH)}_2$ 藉由在1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)存在下脫水來容易地製備。該脫水係藉由使用自反應系統去除水之技術在有機溶劑中使酞酸與1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)接觸來達成。該脫水係藉由業內已知用於酞酸酯合成之方法方便地達成，包括藉由蒸餾水/有機溶劑共沸物自反應系統連續去除水(例如可使用Dean-Stark裝置容易地實施)或藉由使用乾燥助劑(例如分子篩或 $\text{MgSO}_4$ )。式XI化合物亦可自經取代之酞酸、 $\text{RB(OH)}_2$ 及1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)在不去除水之情況下藉由在溶劑中實施酯化來製備，以使得式XI化合物在酯化反應期間自反應混合物沈澱出來。本發明之酞酸酯亦可藉由在有機溶劑中使包含低分子量烷氧基 $\text{OR}'$ 之酞酸酯 $\text{RB(OR)'}_2$ (例如當 $\text{R}'=\text{Me}$ 、 $\text{Et}$ 、 $\text{Pr}$ 、 $i\text{-Pr}$ 時；其中烷氧



基之醇衍生物HOR'係揮發性化合物)與1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)進行轉酯化來製備。式 $RB(N(R')_2)_2$ 之硼烷二胺亦可用於合成式XI化合物。在一些實施例中，使用式XI之酞酸酯(其中R取代基係芳族基團而非烷基)，因其易於製備。在合成式XI化合物後，可藉由沈澱或結晶或藉由業內已知其他純化方法將其分離並視情況純化，或其可未經其純化及/或分離直接用於芳基化步驟。

芳基化反應使用XI作為受質之實施例之優點係：i)良好的成本效益，因XI係自廉價且含硼之試劑藉由在溶劑中加熱適宜酞酸或酞酸衍生物(例如包含低分子量烷氧基OR'(例如當 $R'=Me$ 、 $Et$ 、 $Pr$ 、 $i-Pr$ 時；其中母體醇HOR'係揮發性化合物)之酞酸酯 $RB(OR')_2$ 或式 $RB(N(R')_2)_2$ 之硼烷二胺)與1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)之混合物並藉由共沸點蒸餾去除水來容易地合成；ii)良好的時間及成本效益，因式XI化合物在其合成後無需將另外耗費更多時間之水性反應處理步驟；iii)式XI化合物不必純化且從而節約時間及成本；iv)式XI化合物不必分離，此意味著XI之合成及其後續芳基化可在相同反應容器中實施且從而節約時間並降低成本；v)無需用於酞酸酯去保護之特定步驟且可將式I化合物自產物混合物直接分離，而無需在芳基化反應後單獨或特定地對式IV化合物實施去保護(圖8)且從而節約時間並降低成本；及vi)用於XI製備之酞酸可在芳基化反應結束時回收且可再循環；vii)實驗證據指示式XI化合物在芳基化反應中比式II化合物具有更大之反應性，且此意味著式XI化

合物可在比式II化合物更低之反應溫度下芳基化；viii)與業內C-芳基葡萄糖苷之合成相比，此方法具有氧化還原經濟性，因在糖受質至C-芳基葡萄糖苷之轉化中未利用氧化或還原步驟；ix)可改變式XI化合物中之硼取代基R以適應製造要求，例如改良之溶解性、穩定性及成本，且其可為芳基、雜芳基或烷基，或R可為形成硼二聚體之又一硼原子，如在包含又一式II化合物分子之式XIII化合物中。其他二聚化合物可自兩個硼原子經橋接基團置換之二酮酸形成。舉例而言，二酮酸可為1,4-芳基二酮酸(例如1,4-苯二酮酸)或由烷基鏈連接之二酮酸(例如1,4-丁烷二酮酸)。當二聚化合物係自酮酸形成時，較佳地，每1莫耳當量1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)使用0.5莫耳當量二酮酸。可使用諸如式 $(N(R')_2)_2BB(N(R')_2)_2$ 之四(二烷基醯胺基)二硼烷(例如其中 $R'=Me$ 、 $Et$ 、 $Pr$ 、 $i-Pr$ )或式 $(OR')_2BB(OR')_2$ 之反應性二酮酸酯(例如其中 $R'=Me$ 、 $Et$ 、 $Pr$ 、 $i-Pr$ )等其他二酮酸衍生物代替二酮酸來合成二聚化合物。

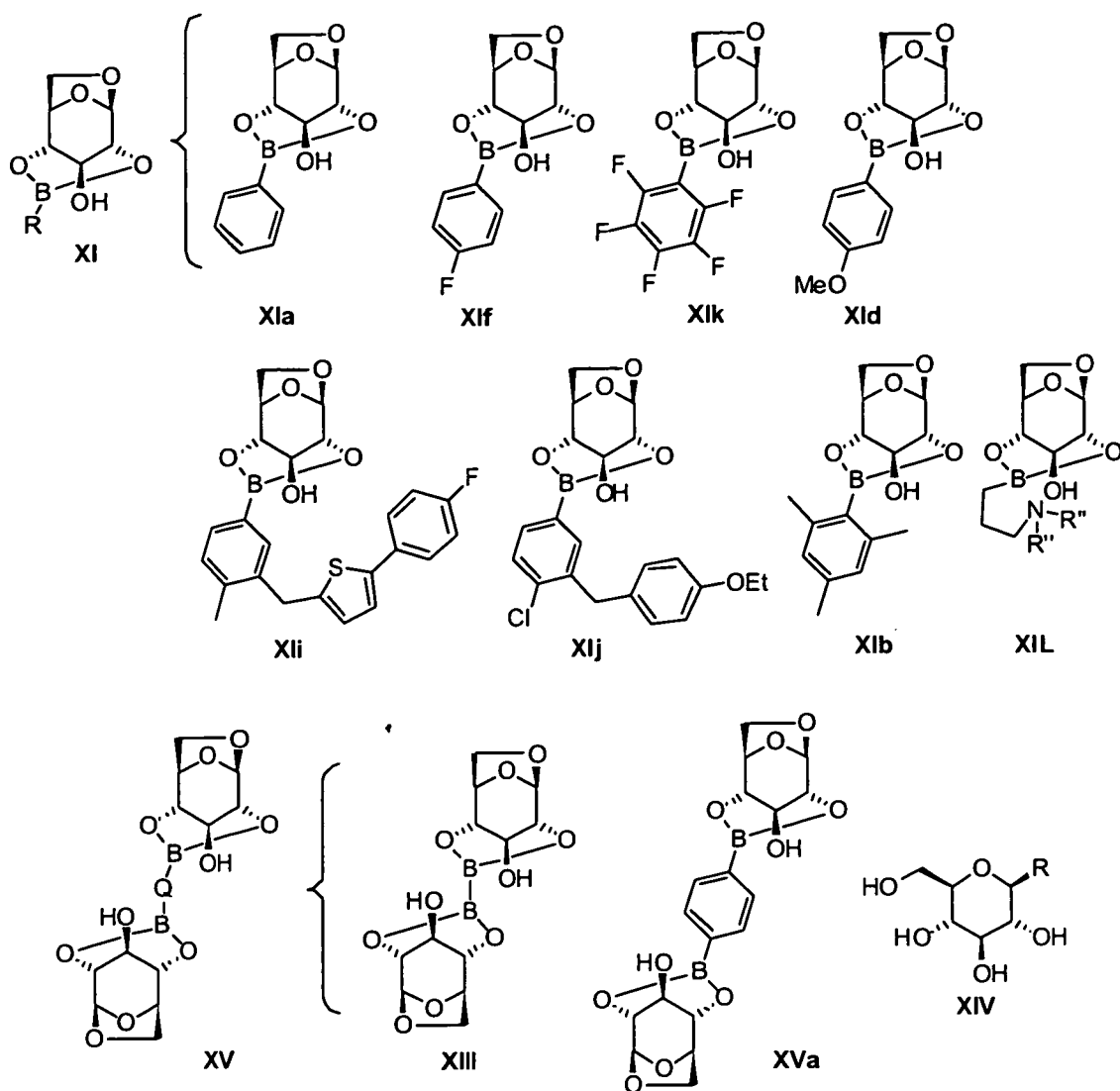
在一些實施例中，在XI芳基化後，將產物混合物冷卻至環境溫度，添加質子試劑或溶劑(例如式 $R'OH$ 之醇、較佳甲醇)，蒸發溶劑並直接獲得式I化合物。在此實施例中，放入XI中之酮酸酯反應之硼組份可作為酮酸、或者作為酮酸酯(即式 $RB(OR')_2$ 或 $(OR')_2BB(OR')_2$ ，其中烷氧基 $OR'$ 來源於在芳基化後於處理步驟中添加之醇 $R'OH$ )自反應產物混合物回收，其可分離、再循環且因此用於製備更多式XI化合物。含硼保護基團(例如，酮酸 $RB(OH)_2$ )之回收提供

改良之原子經濟性且可減小對環境之影響並降低處置成本。

在一些實施例中，式XI化合物係式XIa、XIb、XIc及XIid之*B*-芳基醯酸酯化合物。此等*B*-芳基醯酸酯化合物係自芳基及經取代之芳基醯酸  $\text{ArB}(\text{OH})_2$  藉由在1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)存在下脫水來容易地製備。在較佳實施例中，此酯化反應係藉由使用自反應系統去除水之技術在有機溶劑(例如甲苯(PhMe))或將實施後續芳基化反應之溶劑(例如苯甲醚(PhOMe))中加熱醯酸及1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)來方便地實施。該脫水係藉由業內已知用於醯酸酯合成之方法方便地達成，包括藉由蒸餾水/有機溶劑共沸物自反應系統連續去除水(例如可使用Dean-Stark裝置容易地實施)或藉由使用乾燥助劑(例如分子篩或 $\text{MgSO}_4$ )。期望*B*-芳基醯酸酯之產率高。當式XI之*B*-芳基醯酸酯中之R取代基係簡單芳族化合物(例如苯基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基)時， $^1\text{H}$  NMR光譜分析指示此等係作為單一異構體產生。在其他情形下，例如XI係二醯酸衍生物(例如1,4-苯二醯酸及四羥基二硼)時，混合物係在二醯酸衍生物於1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)存在下脫水後形成，如藉由粗產物混合物之 $^1\text{H}$  NMR光譜分析判斷。令人驚奇的是，即便當形成混合物時，使用本發明方法芳基化此醯酸酯混合物仍可提供期望 $\beta$ -*C*-芳基葡萄糖苷。

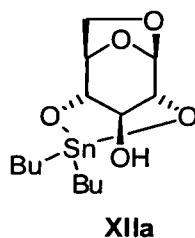
在其他實施例中，式XI化合物附接至硼之有機取代基R係在芳基化反應期間實質上不會轉移至碳水化合物受質之

C1之基團。即，式XI化合物之有機取代基R選自彼等排除或最小化式XIV化合物之形成之取代基，其中變旋異構位置C1係經酞酸酯之硼原子之基於碳之取代基而非芳基化試劑之芳基取代。此甚為重要，因在2,4-*O*-受酞酸酯保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物XI之芳基化中已知副反應係酞酸酯之硼原子上基於碳之取代基與芳基化試劑之鋁原子交換。此可導致形成少量式XIV化合物，其中變旋異構位置係經酞酸酯之硼原子之基於碳之取代基而非芳基化試劑之芳基取代。舉例而言，當在165°C（外部浴溫度）下在PhOMe/二-正丁基醚(Bu<sub>2</sub>O)之溶劑混合物中用3莫耳當量Ph<sub>3</sub>Al將1莫耳當量式XI<sub>f</sub>化合物芳基化6小時時，獲得98.5:1.5莫耳比之式Ia化合物(即，其中在式I化合物中Ar係苯基)與式I<sub>f</sub>化合物(即，其中在式I化合物中Ar係4-氟苯基)之混合物。在另一實例中，當在165°C（外部浴溫度）下在苄腈(PhCN)/Bu<sub>2</sub>O之溶劑混合物中用1莫耳當量Ph<sub>3</sub>Al將1莫耳當量式XI<sub>d</sub>化合物芳基化6小時時，獲得97.3:2.7莫耳比之式Ia化合物與式I<sub>d</sub>化合物(即，其中在式I化合物中Ar係4-甲氧基苯基)之混合物。可以若干方式抑制此副反應，包括i)藉由選擇硼取代基不會或不太易於轉移(例如)芳基之具有適宜電子及立體特性之酞酸酯；ii)使用硼原子之基於碳之取代基係與芳基化試劑之芳基相同之芳基Ar的酞酸酯(即，在式XI化合物中，R=Ar，在坎格列淨之合成中例如XI<sub>i</sub>且在達格列淨之合成中例如XI<sub>j</sub>)；iii)使用在反應受質中不存在基於碳之可轉移基團之式XIII之二酞酸酯。



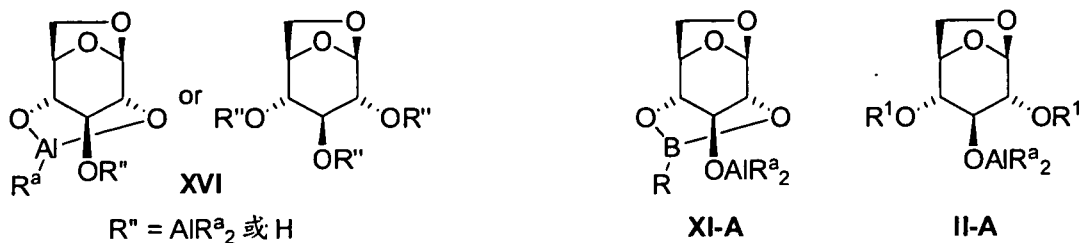
另外，碳水化合物部分之硼酸酯保護適用於本發明方法，因其可提供優於其他保護基團系之某些優點。此等優點包括 i) 易於安裝保護基團 (無需諸如酸或鹼或活化劑等額外試劑)；ii) 無需專門去保護步驟 (如上文所述，在芳基化反應後直接獲得式 I 化合物)；iii) 節約成本，因硼酸容易地且廉價地在商業規模上獲得；iv) 原子經濟性，因硼酸可在芳基化反應後再循環；v) 環保，因通常將硼酸視為無毒。在一些實施例中，式 XI 化合物之 R 與金屬化芳烴式  $[Ar_n M^1 Y^1_p] M^2_q$  之 Ar 相同。

在其他實施例中，在C2-O及C4-O上之保護基團可為甲錫亞烷基縮醛(即，式XII化合物)。二醇之甲錫亞烷基縮醛為業內已知(例如，參見*J. Org. Chem.* 1990, 55, 5132-5139)。在一實施例中，式XII化合物係式XIIa化合物且此化合物係藉由1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)與二-正丁基氧化錫( $n\text{-Bu}_2\text{SnO}$ )之反應來合成。在合成式XII化合物後，其可經分離，視情況藉由沈澱、結晶或藉由其他業內已知純化方法來純化，或可未經純化及/或分離直接用於芳基化步驟。在一些實施例中，在XII之芳基化後，將產物混合物冷卻至環境溫度，添加質子試劑或溶劑(例如醇、較佳甲醇、或酸水溶液)，並分離或蒸發溶劑並直接獲得式I化合物。在一些實施例中，式XII化合物係式XIIa化合物。



在另一實施例中，在C2-O、C3-O或C4-O上之保護基團可包含鋁且可在1,6-脫水吡喃葡萄糖(III)與鹼性鋁試劑(即，式XVI化合物)反應後原位形成。舉例而言，在一些實施例中，當用鋁試劑 $\text{R}^a_2\text{R}^b\text{Al}$ (其中 $\text{R}^a$ 及 $\text{R}^b$ 中之每一者獨立地為H、經取代或未經取代之烷基或Ar)預處理式III化合物時，可形成式XVI化合物，但未測定精確分子結構。較佳地，鋁試劑係廉價化學品，例如 $\text{Me}_3\text{Al}$ 或 $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL)。在 $\text{R}^a_2\text{R}^b\text{Al}$ 之預處理後，藉由與金屬化芳烴式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 接觸來實施XVI之芳基化。此實施例之優點

係化合物 III 之鋁衍生物與式 III 化合物相比在可實施芳基化反應之有機溶劑中具有改良之溶解性。在另一實施例中，可使 2,4-二-O-受保護之化合物 II (其中  $R^1$  係保護基團且  $R^2=H$ ) 或 2,4-二-O-受保護之化合物 XI 與式  $R^a_2R^bAl$  之鹼性鋁化合物反應以分別形成式 II-A 化合物或式 XI-A 化合物。此等化合物可經分離或未經分離直接使用且然後使用本發明方法實施芳基化。舉例而言，式 XI-A 化合物 (其中  $R=Ph$  及  $R^a=i-Bu$ ) 係在  $0^\circ C$  下藉由存於 PhOMe 中之 XIa 與存於 PhMe 中之 1 莫耳當量 DIBAL 反應隨後在  $110^\circ C$  下用  $Ph_2AlCl$  芳基化來製備，在 2.5 h 後得到 51% HPLC 分析產率。



在第二態樣中，本發明提供合成  $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷 IV (其中  $R^1$  及  $R^2 \neq H$ ) 之方法。此涉及使用  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$  芳基化 2,3,4-三-O-受保護之 1,6-脫水吡喃葡萄糖。在此態樣之較佳實施例中，芳基化試劑係式  $Ar_3Al$  之三芳基鋁試劑。在此等方法中，式 II (例如其中  $R^1=R^2=Bn$  或  $R^1=R^2=TBS$ ) 之 2,3,4-三-O-受保護之 1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物與基於鋁之芳基化試劑  $[Ar_nAlY^1_p]M^2$  (例如其中  $n < 3.0$  且  $Y^1$  係鹵離子，例如氯離子) 之芳基化因發生碳水化合物部分脫氧之副反應而提供零反應產率或低產率。此外，在反應混合物中在金屬鹵鹽 (例如  $MgCl_2$ ) 存在下使用三芳基鋁化合物作為芳基化試劑之本發明此態樣之實驗檢測指示金屬鹵鹽對

此反應具有不利影響。相比而言，當在不存在金屬鹵鹽時使用式 $\text{Ar}_3\text{Al}$ 之芳基化試劑時，可獲得良好產率之式IV之芳基化產物。因此，在本發明之此態樣中，在不存在其他金屬鹽時且在不存在非金屬鹵鹽時，芳基化試劑較佳係式 $\text{Ar}_3\text{Al}$ 之三芳基鋁化合物。在此方法中，式II化合物之保護基團 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 可相同或不同，例如經三取代之矽烷基、苄基、甲基、酮酸酯及諸如此類。視情況，在對式III化合物之C2-OH及C4-OH羥基實施初始保護後，隨後可用與 $\text{R}^1$ 不同之保護基團對C3-OH實施保護(即， $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ )。式II化合物(其中 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2 \neq \text{H}$ )可藉由相關技術中所述之方法合成(例如，參見*J. Org. Chem.* 2011, 76, 10187-10197)。較佳地， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 選自耐受芳基化試劑及芳基化反應條件之保護基團之群。

熟習此項技術者應瞭解，在碳水化合物環上羥基上之不同類型之保護基團(例如與矽烷基保護基團相比苄基保護基團)或保護基團之不同組態(2,3,4-三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物及2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物係保護基團之不同組態意指之實例)可影響芳基化反應之速率及/或效率。對於一些保護基團，式II化合物(其中 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2 \neq \text{H}$ )之2,3,4-三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖之芳基化反應在相同或相當之反應條件下比式II化合物(其中 $\text{R}^2=\text{H}$ 且 $\text{R}^1$ 在二-O-受保護之系統及三-O-受保護之系統二者中相同)之2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖進行更緩慢且提供更低之芳基化產物之化學產率。舉例而



言，在150°C（外部浴溫度）下在PhOMe/*n*-Bu<sub>2</sub>O混合物中式II化合物（其中R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=TBS）與2莫耳當量芳基化試劑Ph<sub>3</sub>Al之芳基化得到比對式II化合物（其中R<sup>1</sup>=TBS且R<sup>2</sup>=H）實施之類似芳基化反應（其得到約68%分離產率）更低分析產率（15%）及更低分離化學產率（12%）之式IVa''''之苯基化產物（化合物IV，其中Ar=Ph）。但進一步比較而言，在2,3,4-三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物之芳基化之另一實例中，在150°C（外部浴溫度）下在PhOMe/*n*-Bu<sub>2</sub>O混合物中使用約莫耳當量Ph<sub>3</sub>Al之式II化合物（其中R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Bn）之芳基化得到64%分析產率及62%分離化學產率。

因此，一些保護基團及保護基團之組態比其他更佳：在本發明中，對於2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物，矽烷基保護基團（例如TBDPS及TBS）及酮酸酯保護基團（例如*B*-芳基酮酸酯）最佳，且對於2,3,4-三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物，苄基及苄基衍生物比矽烷基更佳。根據原子經濟性，2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物比2,3,4-三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物更佳。

在第三態樣中，本發明提供製備式I化合物之直接且高效之方法，其包含在足以形成該式I化合物之條件下視情況在金屬或非金屬路易斯酸M<sup>3</sup>Y<sup>2</sup>，存在下使式III化合物與式[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup>]<sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>之金屬化芳基化合物接觸。此直接方法之關鍵特性係當式III化合物視情況經諸如鋁試劑R<sup>a</sup><sub>2</sub>R<sup>b</sup>Al（其中R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>各自獨立地為H、經取代或未經取代之烷基或Ar）

等廉價鹼預處理時，意味著需要較少金屬化芳基化合物  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 。鋁試劑  $\text{R}^a_2\text{R}^b\text{Al}$  之實例包括(但不限於)  $\text{Me}_3\text{Al}$ 、二異丁基氫化鋁( $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ ; DIBAL)及  $\text{Ph}_3\text{Al}$ 。不受理論限制，式 III 化合物之預處理之作用可能係使 III 化合物在 C2-O、C3-O 及 C4-O 處之 3 個游離羥基中之 1 至 3 者去質子化以在反應前與金屬化芳基化合物  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  形成碳水化合物-鋁錯合物，例如式 XVI 化合物。視情況，可添加路易斯酸  $\text{M}^3\text{Y}^2_r$ ，以改良芳基化反應之速率及/或產率。

在一些實施例中，式 I 化合物係藉由以下提供：i) 用  $\text{Me}_3\text{Al}$  在  $\text{MeCN}$  (作為溶劑) 中或用 DIBAL 在  $\text{PhMe}$  (作為溶劑) 中對式 III 化合物實施預處理，且然後使所得混合物與  $\text{Ar}_3\text{Al}$  (其中 Ar 係芳基) 接觸，視情況隨後添加  $\text{AlCl}_3$  作為路易斯酸，或 ii) 在適當溶劑中在不存在額外路易斯酸之情況下使式 III 化合物與過量金屬化芳基化合物  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  直接反應。式 III 化合物之芳基化反應係在高於  $80^\circ\text{C}$  下、較佳在  $110^\circ\text{C}$  至  $180^\circ\text{C}$ 、最佳在約  $130^\circ\text{C}$  下實施。此未利用羥基保護之芳基化方法在合成步驟之數量方面極為經濟。在芳基化試劑之成本不太高之方法中，此可為用於製備  $\beta\text{-C-}$  芳基葡萄糖苷之具成本及時間競爭性之合成方法，因無需保護及去保護步驟。舉例而言，當在回流溫度下在 1,4-二噁烷(二噁烷)中使式 III 化合物與過量  $\text{Ph}_3\text{Al}$  反應 6 天時，達成 93% HPLC，且在管柱層析純化後獲得分析產率為 71% 之式 I 化合物(其中  $\text{Ar}=\text{Ph}$ )之分離產率。芳基化反應對期望

$\beta$ -C-芳基葡萄糖苷具有立體選擇性，其中所形成不期望 $\alpha$ -變旋異構物僅在約2%內。

本發明之關鍵合成步驟係下列之氧化還原經濟性及立體選擇性之芳基化反應：i) 2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖(即，式II化合物(其中 $R^1 \neq H$ 且 $R^2=H$ )至式IV化合物之轉化，包括式XI化合物至式I化合物之直接轉化)，ii) 2,3,4-三-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖(即，式II化合物(其中 $R^1$ 及 $R^2 \neq H$ )至式IV化合物之轉化)，及iii)未受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖(即，式III化合物至式I化合物之直接轉化)。芳基化反應可使用由式 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物或金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 在由式 $M^3Y^2$ 代表之金屬或非金屬路易斯酸存在下達成。路易斯酸可為中性化合物、配位錯合物或鹽。已發現，在一些反應系統中，當使用某些路易斯鹼作為添加劑或作為溶劑時，組合使用 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 或 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 與路易斯酸 $M^3Y^2$ 之受保護及未受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖之芳基化會更高效。路易斯鹼包括含有N、S、O及P之化合物，例如腈(包括經取代或未經取代之腈)及醚。

因此，在一些實施例中，路易斯鹼可以相對於式II化合物或式III化合物之化學計量或亞化學計量作為添加劑用於芳基化反應中。在一些情況下，路易斯鹼經證明可用作溶劑。舉例而言，醚溶劑PhOMe (anisole)及腈化合物PhCN (腈)改良芳基化反應之效率且可用作添加劑，或亦作為溶劑，或作為共溶劑。即便當使用諸如苯甲醚等醚

溶劑時，亦可使用其他腈(例如4-甲氧基苄腈)作為添加劑。因此，在一些實施例中，可使用路易斯鹼作為添加劑、作為共溶劑或作為溶劑。

在一些實施例中，芳基化受質之C3-O基團呈游離羥基形式存在(即，C3-OH，其中在式II或XI之化合物中， $R^2$ 係H)，該游離羥基視情況藉由以下兩種模式中之任一者去質子化：i) 在芳基化反應期間在與金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 接觸後，或ii) 在與金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 接觸前藉由使式II或XI之化合物(其中 $R^2$ 係H)與鹼接觸來單獨去質子化。當在芳基化反應之前使用鹼來使C3-OH去質子化時，較佳地，使用強鹼，例如NaH、LiH、KH、 $MgH_2$ 、LHMDS、NaHMDS、*n*-BuLi、*s*-BuLi、*t*-BuLi、PhLi、*i*-Bu<sub>2</sub>AlH (DIBAL)、PhMgBr (苯基溴化鎂)、*i*-PrMgCl或LDA。在一些實施例中，用鋰鹼(例如*n*-BuLi)或鋁鹼(例如*i*-Bu<sub>2</sub>AlH)使式II或XI之化合物(其中 $R^2=H$ )去質子化因可獲得較高芳基化產物之產率而比用鹵化鎂鹼(例如PhMgBr)去質子化更佳。不欲受理論限制，預計此係由於鹵化鎂鹽對芳基化反應具有負面影響並促進副反應。

因此，在一些實施例中，較佳在與芳基化試劑接觸之前在芳基化反應溶劑(較佳PhOMe)中在低於環境溫度下或在環境溫度下用1莫耳當量鋁鹼*i*-Bu<sub>2</sub>AlH或鋰鹼*n*-BuLi使1莫耳當量式II或XI之化合物(其中 $R^2=H$ )去質子化。

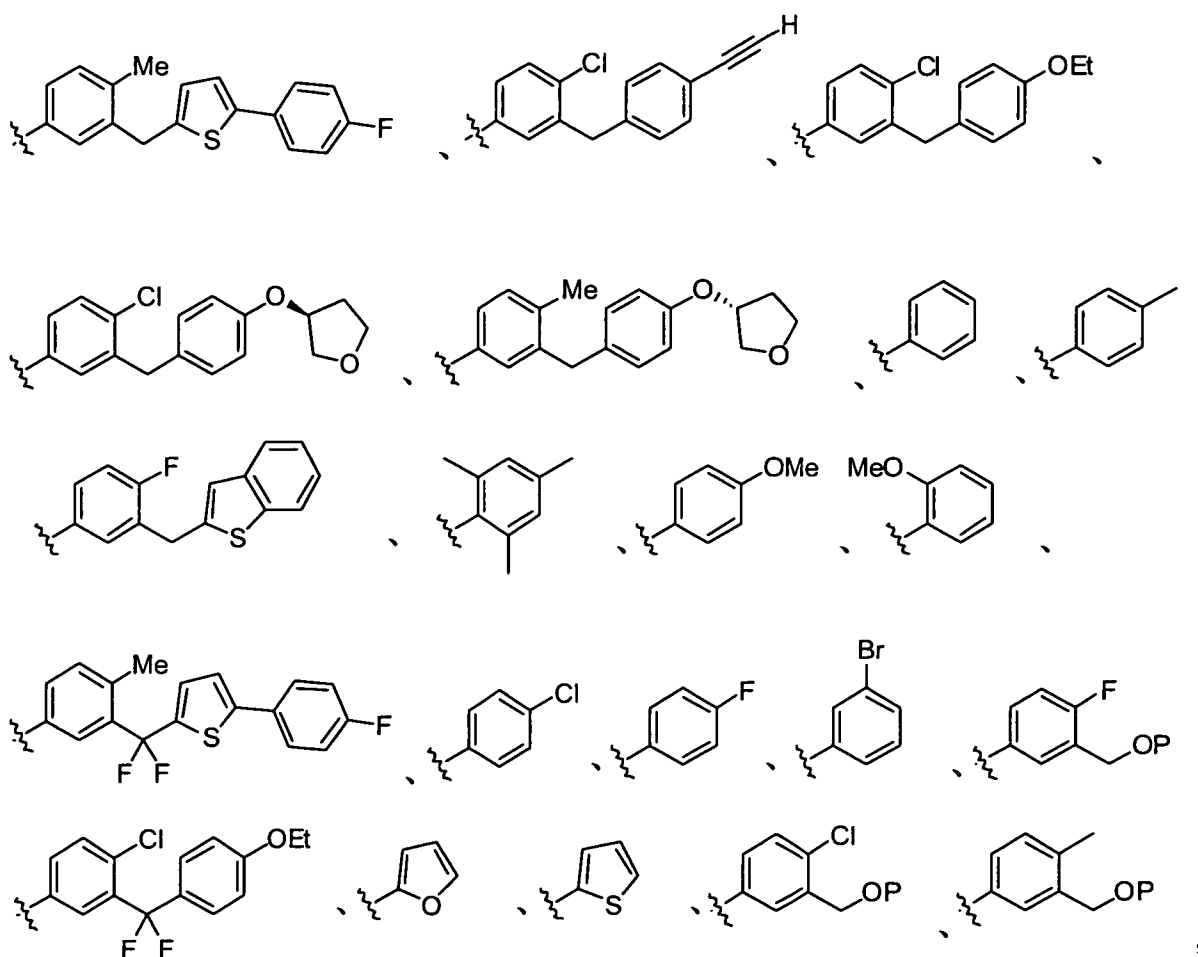
在其他使用芳基化試劑來使式II化合物(其中 $R^2=H$ )之C3-

OH去質子化的實施例中，較佳增加式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 中之芳基下標 $n$ 之量以補償芳基化試劑之某一芳基部分因其質子化形成 $\text{ArH}$ 之損失。

相對於對該兩種使式II或XI之化合物(其中 $\text{R}^2=\text{H}$ )去質子化之模式之製造規模之成本考慮，前一用廉價且容易獲得之鹼(例如*i*- $\text{Bu}_2\text{AlH}$ 及*n*- $\text{BuLi}$ )去質子化更佳。在其他實施例中，式II或XI之化合物(其中 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2 \neq \text{H}$ 且 $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ )之 $\text{R}^2$ 可為臨時保護基團，在芳基化反應期間將其去除以提供游離C3-烷氧基。在芳基化反應期間可去除之 $\text{R}^2$ 基團會與芳基化試劑反應且因此在反應期間使其去保護，其包含諸如酯(例如乙醯基)或敏感性矽烷基醚(例如三甲基矽烷基)等保護基團。

金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 包含一個(其中 $n=1$ )或多個(其中 $n > 1$ )芳基Ar，其中Ar包括苯基衍生物、芳族雜環化合物、二芳基化合物、稠合芳族化合物、聚芳族化合物、亞甲基橋接芳族化合物，較佳地，間位-經取代之二芳基甲烷基團。芳基之分子結構亦會對芳基化反應之速率以及化學產率具有顯著影響。對於一些系統，可對金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 之性質、反應條件及操作模式全部進行修改、微調及優化以提供最佳化學產率。

在一組實施例中，Ar選自包含下列之群：



其中 P 係適宜保護基團，其選自矽烷基，例如 TBS、TIPS、TBDPS；烷基，例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基及苄基；及經取代之苄基，例如 4-甲氧基苄基。

在式  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  (其在本文中用於代表芳基化試劑之經驗組成) 中，下標項  $n$ 、 $p$  及  $q$  分別代表芳基部分 Ar 相對於 1 莫耳當量金屬  $\text{M}^1$  之莫耳當量，陰離子  $\text{Y}^1$  之莫耳當量及抗衡陽離子  $\text{M}^2$  之莫耳當量。式  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  代表芳基化試劑之經驗式 (以合成其之組份計)，而不必代表分子式。熟習此項技術者應意識到，對於具有混合配體之金屬物質，金屬配體可在溶液中交換，此意味著相關金屬物質之混合物可共存。此外，熟習此項技術者應意識到，一些金屬物

質在某些條件下可作為單體或非單體實體(例如二聚體、寡聚物或聚合物)存在。此外，熟習此項技術者應認識到，在分子級別上，陰離子 $Y^1$ 可與 $M^1$ 或 $M^2$ 或與陽離子 $M^1$ 及 $M^2$ 二者締合。因此，提供式 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 僅用作芳基化試劑之代表且發生芳基化反應之確切物質或物質混合物可能不同於相對於此式之組成。

芳基化試劑之化學反應性及化學選擇性之變化可藉由改變金屬 $M^1$ 之配體Ar及 $Y^1$ 以及其他締合離子 $M^2$ 之相對莫耳數量來達成。具體而言，增加或減小Ar對 $M^1$ 之莫耳比同時減小或增加 $Y^1$ 對 $M^1$ 之莫耳比會對芳基化試劑 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 之化學反應性及化學選擇性具有較大影響。一般而言，減小Ar對 $M^1$ 之莫耳比同時增加 $Y^1$ 對 $M^1$ 之莫耳比增加芳基化試劑之反應性，但亦會因促進副反應以及產生不太穩定芳基化試劑而減小其選擇性。另一方面，增加Ar對 $M^1$ 之莫耳比同時減小 $Y^1$ 對 $M^1$ 之莫耳比減小芳基化試劑之反應性，此使得反應變慢(且需要更多芳基，從而會導致原料成本增加)，但改良反應之化學選擇性。改變與 $M^1$ 錯合物締合之離子 $M^2$ 亦會具有影響。

考慮到所有因素並視期望最終產物而定，可能需要芳基化試劑之反應性與化學選擇性之折衷。鑒於當 $M^1=Al$ 時確定Ar對 $M^1$ 之莫耳比及 $Y^1$ 對 $M^1$ 之莫耳比對芳基化試劑之反應性及化學選擇性甚為重要，當在使用前滴定所有有機金屬試劑及鋁(III)鹽溶液(例如存於四氫呋喃(THF)中之 $AlCl_3$ )以確保在芳基化試劑之製備期間可組合精確量時最

佳。為避免或最小化當在使用之間長期儲存時濃度或所選試劑之變化，通常將格林納試劑(Grignard reagent)及存於THF中之 $\text{AlCl}_3$ 儲存於約 $-20^\circ\text{C}$ 下且然後在使用前升溫至環境溫度。

$M^1$ 係具有氧化態(亦稱化合價) $o$ 之金屬，其中 $o=n+p-q$ 。鑒於該式代表成份 $\text{Ar}$ 、 $M^1$ 、 $Y^1$ 及 $M^2$ 之經驗關係且不必代表離散化學實體，下標 $n$ 、 $p$ 及 $q$ 可為整數或可為非整數。通常，下標 $n$ 係1至6之數值(包括1及6)。下標 $p$ 亦係0至6之數值(包括0及6)。且下標 $q$ 係0至4之數值(包括0及4)。舉例而言，當 $M^1$ 係氧化態為+3(即， $o=3$ )之鋁( $\text{Al}$ )時， $n$ 可為2.5，同時 $p$ 為0.5(例如由式 $[\text{Ar}_{2.5}\text{AlY}^1_{0.5}]\text{M}^2_q$ 代表)，例如在由式 $\text{Ph}_{2.5}\text{AlCl}_{0.5}$ 代表之芳基化試劑中，該芳基化試劑可自2莫耳 $\text{AlCl}_3$ 與5莫耳 $\text{PhMgCl}$ 之轉金屬化反應(鹽複分解)製備。

熟習此項技術者應瞭解，化合物 $\text{Ph}_{2.5}\text{AlCl}_{0.5}$ 無法作為單獨化學實體存在。反之，該式意指針對每一莫耳鋁離子，存在2.5莫耳苯基陰離子及0.5莫耳氯，其作為不同量之物質(包括 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 及 $\text{Ph}_2\text{AlCl}_1$ )及可能地其他物質(例如 $\text{PhAlCl}_2$ )之統計學混合物存在。

$M^1$ 包括過渡金屬、貧金屬、鹼土金屬及鑰系元素，尤其包括 $\text{Al}$ 、 $\text{Ga}$ 、 $\text{Zn}$ 、 $\text{Cu}$ 、 $\text{Mn}$ 、 $\text{Mg}$ 、 $\text{In}$ 、 $\text{Li}$ 及類金屬(例如 $\text{B}$ )(參見下文圖9)。

$Y^1$ 係一或多種陰離子，其包括(但不限於)鹵離子、磺酸根、氰離子、烷氧離子(包括式II或XI之化合物之 $\text{C3-O}$ 羥



基去質子化形式)、酚離子(phenolate)、羧酸根或碳陰離子(其係非參與性及非反應性配體或僅藉由充當鹼用於使C3-OH基團去質子化而參與反應)。若存在一種以上類型陰離子 $Y^1$ ，則下標 $p$ 係陰離子相對於1莫耳當量 $M^1$ 之總莫耳當量。

$M^2$ 係一或多種陽離子，包括(但不限於)Li、Na、K及Mg。若存在一種以上陽離子型抗衡離子 $M^2$ ，則下標 $q$ 係陽離子之總數。 $Y^1$ 及 $M^2$ 係可選的且當 $M^2$ 不存在時， $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 更簡便地由式 $Ar_nM^1Y^1_p$ 代表，且當 $Y^1$ 及 $M^2$ 二者不存在時， $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 更簡便地由式 $Ar_nM^1$ 代表(例如在芳基化試劑 $Ph_3Al$ 中)。

在相關技術(例如，參見*Tetrahedron: Asymmetry* 2009, 20, 1407-1412)中獲知，路易斯酸芳基化試劑(例如芳基鋁試劑)與路易斯鹼(例如醚)形成穩定路易斯酸-路易斯鹼加合物。因此，式 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 之芳基化試劑可以路易斯酸-路易斯鹼錯合物形式使用，例如與諸如醚(例如，二乙基醚( $Et_2O$ )、 $Bu_2O$ 、 $PhOMe$ 或 $THF$ )等路易斯酸有機化合物形成者，然而，儘管此等錯合物之存在或不存在及性質可影響芳基化試劑之反應性及化學選擇性，但本文不欲在芳基化試劑之式中指明此等錯合物。圖9顯示可用於本發明之一些金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 。

在一些情況下， $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 可係市售試劑(例如 $Ph_3Al$ )或在芳基化反應之前藉由必需起始材料之混合來合成。舉例而言， $Ph_3Al$ 可購自市售來源或可在實施芳基化

反應之前藉由 1 莫耳當量  $\text{AlCl}_3$  或  $\text{AlBr}_3$  與 3 莫耳當量  $\text{PhMgBr}$ 、 $\text{PhMgCl}$  或  $\text{PhLi}$ 、或其他適宜有機金屬試劑之轉金屬化反應來合成。

芳基化試劑之純度以及合成芳基化試劑之起始材料可影響芳基化試劑之反應性及化學選擇性。不欲受理論限制，此似乎係因諸如  $\text{LiCl}$ 、 $\text{LiBr}$ 、 $\text{MgCl}_2$ 、 $\text{MgBr}_2$  等轉金屬化鹽副產物，若該等轉金屬化鹽副產物未在芳基化之前去除，則會與芳基化試劑相互作用並改變其化學性質。芳基化試劑可以未純化或以純化形式使用(藉由例如在無法實質上溶解轉金屬化鹽副產物之溶劑中沈澱、結晶或萃取來獲得)或藉由(例如)  $\text{M}^1\text{Y}^1_p$  (其中  $p=0$ ) 與  $\text{Ar}_n\text{M}^2$  之反應原位形成。在一些實施例中，當  $\text{M}^1$  係  $\text{Al}$  且  $\text{Ar}$  陰離子來源於芳基鋰化合物 ( $\text{ArLi}$ ) 或芳基格林納試劑時，芳基化試劑較佳以其純化形式使用，因自其合成之鹽副產物(例如， $\text{LiCl}$  及  $\text{MgCl}_2$ ) 會參與芳基化反應。經三取代之有機鋁物質(有機三氫化鋁)之合成及純化已闡述於文獻中(例如，參見關於 6 種三芳基鋁 ( $\text{Ar}_3\text{Al}$ ) 錯合物之 *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128 之附錄章節，14808-14809 並參見關於若干種三苯基鋁 ( $\text{Ph}_3\text{Al}$ ) 錯合物之 *Tetrahedron: Asymmetry* 2009, 20, 1407-1412)。三芳基鋁化合物  $\text{Ar}_3\text{Al}$  可作為二聚體  $\text{Ar}_6\text{Al}_2$  存在，但為簡便起見，在本文中將由經驗式  $\text{Ar}_3\text{Al}$  代表。一種純化芳基化試劑之方式可藉由以下方式達成：將粗製芳基化試劑(藉由  $\text{AlCl}_3$  與  $\text{PhMgBr}$  之複分解形成)與  $\text{Bu}_2\text{O}$  混合，從而使不期望之鹵化鎂鹽沈澱。然後藉由過濾將  $\text{Ph}_3\text{Al}$  之

Bu<sub>2</sub>O溶液與該等鹽分離且可直接用於芳基化反應。Ar<sub>n</sub>M<sup>2</sup>包括(但不限於)芳基鋰化合物及芳基格林納試劑。

[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>之實例包括 Ar<sub>3</sub>Al、Ar<sub>2.5</sub>AlX<sub>0.5</sub>、Ar<sub>4</sub>AlLi、Ar<sub>4</sub>AlMgX，其中X係鹵離子(例如氯離子及溴離子)、苯氧陰離子(phenoxide)或經取代之苯氧陰離子、或磺酸根，其中Ar係如上文所展示之芳基。

式[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup>之一些金屬化芳基化合物藉由金屬鹽(M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>o</sub>；其中下標o既為M<sup>1</sup>之氧化值且亦為抗衡陰離子Y<sup>1</sup>相對於M<sup>1</sup>之數量)與芳基鋰(ArLi)、芳基格林納試劑(ArMgX，其中X係鹵離子)或芳基鋁試劑(Ar<sub>3</sub>Al)(該等試劑在一些情形下可購買，或使用相關技術中已知之方法製備)之轉金屬化反應即可製備。舉例而言，Ph<sub>3</sub>Al可由1莫耳AlCl<sub>3</sub>與3莫耳PhLi或PhMgCl或PhMgBr之反應來製備。

鑒於鋰及鎂鹽副產物會干擾芳基化反應，式Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>之金屬化芳基化合物(其中M<sup>1</sup>係Al)更佳係藉由不含諸如鹵化鎂等不期望鹽之Ar<sub>3</sub>Al與AlY<sup>1</sup><sub>3</sub>之轉金屬化反應來直接製備。舉例而言，由式Ph<sub>2</sub>AlCl代表之芳基化試劑可在芳基化反應之前，在環境溫度下，由存於適宜溶劑中之1莫耳當量AlCl<sub>3</sub>與存於適宜溶劑中之2莫耳當量Ph<sub>3</sub>Al混合小於1小時、約1小時或若干小時來極方便地製備。在由式Ar<sub>n</sub>AlY<sup>1</sup><sub>p</sub>代表之芳基化試劑係直接由Ar<sub>3</sub>Al與AlY<sup>1</sup><sub>3</sub>之轉金屬化反應製備的實施例中，下標值n及p係隨Ar<sub>3</sub>Al與AlY<sup>1</sup><sub>3</sub>試劑之莫耳比之改變而變化。Y<sup>1</sup>可選自下列之群：鹵離子，例如氯離子及溴離子；磺酸根，例如甲磺酸根及三氟

甲烷磺酸根(trifluoromethanesulfonate) (亦稱為三氟甲磺酸根(triflate)或OTf)；酚離子，包括酚離子衍生物，例如2,6-二鹵基酚離子及2,3,4,5,6-五鹵基酚離子；羧酸根，例如三氟乙酸根；碳陰離子，例如芳基或烷基。

或者，當  $M^1=Al$  時，式  $ArAl_{2/3}Y^1$  (代表  $Ar_2AlY^1$  與  $ArAlY^1_2$  之混合物) 之芳基倍半鹵化物可由鋁金屬與式  $ArY^1$  之芳基鹵化物之氧化性加成反應來製備(例如，參見 *Ann. Chem.* 1962, 654, 23 and *Nature Chemistry* 2010, 2, 313-318)。此等芳基倍半鹵化物在本發明中可用作芳基化試劑，或可藉由與芳基有機金屬試劑  $Ar_nM^2$  (例如格林納試劑及芳基鋰化合物) 進一步反應來修飾。

芳基化反應然後藉由將式 II 或 XI 之化合物添加至鋁混合物中、視情況蒸發任何低沸點溶劑且然後在高溫下加熱混合物來方便地實施。在較佳實施例中，芳基化試劑係芳基鋁化合物。在甚至更佳實施例中，芳基化試劑係由式  $Ar_nAlCl_p$  代表之芳基氯鋁化合物。

芳基化試劑亦可藉由限量、化學計量量或過量  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2$  與式 II 或 XI 之化合物(其中  $R^1$  及  $R^2$  二者中任一者係氫)之反應來製備，得到金屬  $M^1$  之金屬錯合物及1,6-脫水吡喃葡萄糖。此等金屬烷氧基錯合物可視情況分離或直接用於芳基化反應。

在  $M^1$  係鋁(Al)之一些實施例中，式  $[Ar_nAlY^1_p]M^2$  之芳基化試劑可藉由  $Ar_3Al$  與  $AlY^1_3$  之轉金屬化反應照慣例製備，其中  $Y^1$  係鹵離子(例如氯離子及溴離子)、酚離子、烷氧離

子、羧酸根或磺酸根。

另外， $\text{Ar}_3\text{Al}$ 與 $\text{AlY}^1_3$ 之不同莫耳比提供具有顯著不同反應性及化學選擇性之芳基化試劑。在一實例中，使用芳基化試劑(其係自1.0莫耳當量 $\text{AlCl}_3$  (即， $\text{Y}^1=\text{Cl}$ )及3莫耳當量 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 製備)藉由在 $130^\circ\text{C}$  (外部浴溫度)下在 $\text{PhOMe}/\text{Bu}_2\text{O}$  (作為溶劑)中加熱約3小時來芳基化式II化合物(其中 $\text{R}^1=\text{TBDPS}$ 且 $\text{R}^2=\text{H}$ )，提供式IV化合物(其中 $\text{R}^1=\text{TBDPS}$ 且 $\text{R}^2=\text{H}$ )，產率為80%。在此實例中，芳基化試劑亦發揮作為鹼使C3-OH去質子化之作用。相比而言，在式IV化合物(其中 $\text{R}^1=\text{TBDPS}$ 及 $\text{R}^2=\text{H}$ )之芳基化中在 $130^\circ\text{C}$  (外部浴溫度)下在 $\text{PhOMe}/\text{Bu}_2\text{O}$  (作為溶劑)中使用1.7莫耳當量 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 與0.3莫耳當量 $\text{AlCl}_3$ 之預混合物需要8小時達到73%產率。進一步比較而言，在式IV化合物(其中 $\text{R}^1=\text{TBDPS}$ 及 $\text{R}^2=\text{H}$ )之芳基化中在 $130^\circ\text{C}$  (外部浴溫度)下在 $\text{PhOMe}/\text{Bu}_2\text{O}$  (作為溶劑)中不存在 $\text{AlCl}_3$ 時使用2.0莫耳當量 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 需要31小時達到66%產率。

不欲受理論限制， $\text{AlY}^1_3$ 與 $\text{ArMgBr}$ 之轉金屬化反應、或 $\text{AlY}^1_3$ 與 $\text{ArLi}$ 之轉金屬化反應、或 $\text{AlY}^1_3$ 與 $\text{Ar}_3\text{Al}$ 之轉金屬化反應可在預混合階段中在於芳基化反應步驟中加熱前、或在芳基化反應步驟早期在開始加熱後有效地發生，得到 $\text{Ar}_n\text{AlY}^1_p$ 。舉例而言，將 $\text{AlCl}_3$ 與 $\text{PhMgBr}$ 在環境溫度下混合1小時所提供之芳基化試劑獲得與當該等試劑在芳基化反應之前在相同條件下混合16小時時相當之芳基化產率、反應性及化學選擇性。

在一實施例中，芳基化反應係藉由使芳基化試劑與經鹼去質子化之式II或XI之化合物接觸來實施，其中 $R^1$ 係保護基團且 $R^2=M^4$ ，且其中 $M^4$ 係Na、Li、K、Al或MgX，其中X係鹵離子或形成二聚體之經去質子化之式II或XI之化合物之另一分子。儘管式II或XI之化合物之去質子化方法亦可用芳基化試劑 $Ar_nAlY^1_p$ 實施，但此需要高溫且具有較小成本效益，因Ar基團充當鹼且浪費1莫耳當量Ar，且因此，從原料成本角度來看，此去質子化方法欠佳。藉由與芳基化試劑直接接觸，式II或XI之化合物(其中 $R^2=H$ )之原位去質子化方法快速且係在實質上進行芳基化反應之前完成。式II或XI之化合物(其中 $R^1$ 係保護基團且 $R^2=H$ )在芳基化反應之前之去質子化可在環境溫度或更低溫度下藉由與1莫耳當量廉價且容易獲得之市售正丁基鋰(*n*-BuLi)溶液(例如提供於己烷中)或二異丁基鋁(*i*-Bu<sub>2</sub>AlH; DIBAL)溶液(例如提供於PhMe中)接觸來快速地且方便地達成。在式II化合物(其中 $R^1$ 係保護基團且 $R^2=H$ )之去質子化係在芳基化反應之前實施之較佳實施例中，使用1莫耳當量*n*-BuLi或*i*-Bu<sub>2</sub>AlH之溶液。在去質子化並將經去質子化之式II化合物(其中 $R^1$ 係保護基團且 $R^2=Li$ 或 $R^2=Al(i-Bu)_2$ )與芳基化試劑混合後，視情況蒸發低沸點溶劑(包括來自鹼溶液者)且然後實施芳基化步驟。

視情況，路易斯酸 $M^3Y^2$ ，在本文所述之芳基化方法中可另外用作添加劑。路易斯酸包含金屬或類金屬 $M^3$ 及配體 $Y^2$ (例如陰離子或陰離子之組合)。下標 $r$ 係1至7之數值。

$M^3Y^2$ , 包括三鹵化硼(例如  $BF_3$  或  $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 $BCl_3$ ) 及其他基於硼之路易斯酸(例如硼酸酯); 基於鋁之路易斯酸, 包括  $AlCl_3$ ; 基於鈦之路易斯酸, 包括  $TiCl_4$  及  $Ti(Oi-Pr)_2$  及二者之混合物; 基於錫之路易斯酸, 包括  $SnCl_4$ ; 基於鋅之路易斯酸, 包括  $ZnCl_2$ ; 基於鎂之路易斯酸, 包括  $MgCl_2$ 、 $MgBr_2$  及  $Mg(OTf)_2$ ; 基於鋰之路易斯酸, 包括  $LiOTf$ 、 $LiOCIO_3$ ; 基於釷之路易斯酸, 包括  $Sc(OTf)_3$ ; 由  $Ln(OTf)_3$  代表之基於鑰系元素之路易斯酸, 其中  $Ln$  係  $La$ 、 $Ce$ 、 $Pr$ 、 $Nd$ 、 $Pm$ 、 $Sm$ 、 $Eu$ 、 $Gd$ 、 $Tb$ 、 $Dy$ 、 $Ho$ 、 $Er$ 、 $Tm$ 、 $Yb$ 、 $Lu$ ; 及過渡金屬路易斯酸, 包括  $ZrCl_4$ 、 $Zr(OTf)_4$ 、 $HfCl_4$ 、 $Hf(OTf)_4$ 、及  $Bi(OTf)_3$ 。非金屬路易斯酸  $M^3Y^2$ , 包括(但不限於)  $TMSOTf$ 、 $TESOTf$  及  $TBSOTf$ 。

路易斯酸可故意地添加至反應中以促進反應, 或其可作為芳基化試劑  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$  合成之產物存於反應混合物中。舉例而言, 自 1 莫耳  $AlCl_3$  及 3 莫耳  $PhMgCl$  合成  $Ph_3Al$  將產生 3 莫耳路易斯酸  $MgCl_2$  作為副產物, 然而, 本文不欲在式  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$  中詳盡地指明此等外來鹽, 但熟習此項技術者應認識到, 某些鹽可形成與  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$  錯合物。未經純化之自 1 莫耳  $AlCl_3$  及 3 莫耳  $PhMgCl$  製備之粗製  $Ph_3Al$  將包含  $Ph_3Al$  及  $MgCl_2$  二者。此等物質可作為單獨分子存於溶液中或一起形成錯合物, 例如  $[Ph_3AlCl]MgCl$ 。

在一些實施例中, 添加路易斯酸會對芳基化反應速率、化學選擇性及產率具有強烈影響。在一些情形下, 此影響可能係負面影響。舉例而言, 當在  $130^\circ C$  (外部浴溫度) 下

在 PhOMe/Bu<sub>2</sub>O 溶劑混合物中用 2 莫耳當量 Ph<sub>3</sub>Al 芳基化式 II 化合物 (其中 R<sup>1</sup>=TBDPS 及 R<sup>2</sup>=H) 時，向反應中添加 6 莫耳當量 LiCl 導致分析產率自 67% (在空白試驗中) 降低一半以上至 22% 且增加副反應程度。在相同反應條件下，添加 1 莫耳當量 MgCl<sub>2</sub> 使分析產率自 67% (在空白試驗中) 降低至 51% 且添加 4 莫耳當量 MgCl<sub>2</sub> 使分析產率自 67% (在空白試驗中) 降低至 5%。添加 MgBr<sub>2</sub> 或 Mg(OTf)<sub>2</sub> 亦對反應具有負面影響，但不太顯著。此外，非金屬鹵鹽會對芳基化反應具有負面影響。舉例而言，向在 130°C (外部浴溫度) 下在 PhOMe/Bu<sub>2</sub>O 溶劑混合物中式 II 化合物 (其中 R<sup>1</sup>=TBDPS 及 R<sup>2</sup>=H) 與 2 莫耳當量 Ph<sub>3</sub>Al 之芳基化反應中測試添加 1 莫耳當量四苯基氯化磷 (Ph<sub>4</sub>PCl) 導致分析產率自 67% (在空白試驗中) 降低一半以上至 32%。

因此，在一些情況下，芳基化反應較佳係在不存在非金屬鹵鹽或外來金屬鹵鹽 (排除彼等故意地使用之鹵化鋁鹽) 時實施。

相比而言，在其他情形下，添加路易斯酸會對芳基化反應速率、化學選擇性及產率具有不利影響。在一些實施例中，當三芳基鋁 (Ar<sub>3</sub>Al) 試劑與經三取代之鋁 (III) 鹽 AlY<sup>1</sup><sub>3</sub> (注意當 M<sup>3</sup>=M<sup>1</sup>=Al 且 Y<sup>2</sup>=Y<sup>1</sup> 時，路易斯酸 M<sup>3</sup>Y<sup>2</sup> 可由式 AlY<sup>1</sup><sub>3</sub> 代表) 組合使用時，可達成反應速率之顯著改良，且此外，需要降低芳基 Ar 相對於式 II 化合物之莫耳當量。舉例而言，若在 130°C (外部浴溫度) 下在 PhOMe/Bu<sub>2</sub>O 溶劑混合物中式 II 化合物 (其中 R<sup>1</sup>=TBDPS 且 R<sup>2</sup>=H) 與 2 莫耳當量



Ph<sub>3</sub>Al之芳基化在8小時後提供分析產率為45%之式IV化合物(其中R<sup>1</sup>=TBDPS且R<sup>2</sup>=H)(但此在約30小時後升高至71%)，則組合使用1.7莫耳當量Ph<sub>3</sub>Al與0.3莫耳當量路易斯酸AlCl<sub>3</sub>在8小時後提供73%之分析產率。

鑒於上述情況，熟習此項技術者應瞭解，路易斯酸添加劑會對芳基化反應同時具有正面或負面影響，但最佳結果可藉由熟習此項技術者來獲得。在較佳實施例中，路易斯酸係鋁(III)鹽AlY<sup>1</sup><sub>3</sub>，其中Y<sup>1</sup>包括鹵離子、酚離子、磺酸根、羧酸根、烷氧離子、碳陰離子及諸如此類，且較佳係三鹵化鋁，例如AlCl<sub>3</sub>或AlBr<sub>3</sub>。

熟習此項技術者應認識到，當結合使用[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>及M<sup>3</sup>Y<sup>2</sup><sub>r</sub>時，陰離子Y<sup>1</sup>及Y<sup>2</sup>可在芳基化反應期間與M<sup>1</sup>或M<sup>2</sup>或M<sup>3</sup>締合。因當進行[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>與M<sup>3</sup>Y<sup>2</sup><sub>r</sub>之混合時，陰離子配體可在溶液相中在金屬陽離子之間互換。同樣，熟習此項技術者應認識到，當結合使用[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>及M<sup>3</sup>Y<sup>2</sup><sub>r</sub>時，陽離子M<sup>1</sup>或M<sup>2</sup>或M<sup>3</sup>可在芳基化反應期間互換。因此，儘管將M<sup>3</sup>Y<sup>2</sup><sub>r</sub>添加至反應混合物中，但本文不欲在分子水平上說明此物質以及[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>在反應混合物中之最終結果。此外，熟習此項技術者應認識到，當M<sup>1</sup>=M<sup>3</sup>=Al時，芳基化試劑Ar<sub>3</sub>Al及路易斯酸AlY<sup>1</sup><sub>3</sub>可組合以形成由式Ar<sub>n</sub>AlY<sup>1</sup><sub>p</sub>代表之雜合芳基化試劑，其中下標n及p之值將取決於組合在一起之Ar<sub>3</sub>Al與AlY<sup>1</sup><sub>3</sub>之莫耳比。

在一些實施例中，藉由在添加或未添加式M<sup>3</sup>Y<sup>2</sup><sub>r</sub>之路易斯酸之情況下用金屬化芳基化合物[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>(例如

$\text{Ar}_3\text{Al}$ 或 $\text{Ar}_n\text{AlY}^1_p$ )處理將式XI化合物轉化成式I化合物，其中 $n+p=3$ 且 $\text{Y}^1$ 係鹵離子(例如氯離子)、苯氧陰離子、磺酸根、烷氧離子、羧酸根或烷氧離子，且其中Ar係如上文所展示之芳基。儘管在芳基化反應之前將三芳基鋁( $\text{Ar}_3\text{Al}$ )試劑與 $\text{AlCl}_3$ 預混合以提供由式 $\text{Ar}_n\text{AlCl}_p$  (其中 $n+p=3$ )代表之芳基化試劑已證明在芳基化反應速率方面有益，但將諸如 $\text{AlCl}_3$ 及 $\text{BF}_3$ 等路易斯酸(呈其醚合物錯合物 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 形式)添加至已部分反應之已含有 $\text{Ar}_3\text{Al}$ 之芳基化反應混合物中亦證明係適用的。

式XI化合物之製備及其後續芳基化可使用包括下列之不同操作方法實施：i)合成式XI化合物，不對XI實施分離，隨後使其芳基化；ii)合成式XI化合物，隨後利用可選純化對其實施分離，隨後其芳基化；iii)合成式XI化合物，對或不對其實施分離，隨後在環境溫度下(即，未經加熱)與金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  (例如 $\text{Ar}_3\text{Al}$ 或 $\text{Ar}_n\text{AlY}^1_p$ ，其中 $n+p=3$ 且 $\text{Y}^1$ 係鹵離子，例如氯離子)接觸以在XI與 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 之間形成錯合物，該錯合物可視情況作為固體分離(例如藉由自溶劑相沈澱並分離)且然後在溶劑中加熱以實現芳基化。不欲受理論限制，認為此錯合物在芳基化試劑之Al原子與式XI化合物之C3-O基團之間包含Al-O鍵，該鍵係在C3-OH基團經芳基化試劑提供之1莫耳當量芳基陰離子去質子化後形成。在此錯合物不溶於溶劑之情形下，其沈澱且可藉由過濾分離。舉例而言，當在環境溫度下用1莫耳當量存於 $\text{Bu}_2\text{O}$ 中之 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 處理式XI化合物(其

中 R=Ph) 於 PhMe 中之溶液時，在 5 分鐘內形成水分敏感性白色沈澱物。當將此白色沈澱物加熱至約 110°C 時，其溶解於 PhMe/Bu<sub>2</sub>O 溶劑混合物中並轉化成式 I 化合物 (其中 Ar=Ph)。另一操作方法係按照如上文所述之方法 i) 或 ii)，但在芳基化反應之前使式 XI 化合物與鋁鹼 R<sup>a</sup><sub>2</sub>R<sup>b</sup>Al (例如 *i*-Bu<sub>2</sub>AlH) 反應。此方法比方法 iii) 更佳，因其因 C3-OH 經芳基化試劑自身之 Ar 基團去質子化而未浪費一些芳基化試劑而更經濟。

因此，在另一實施例中，在合成式 XI 化合物後且在與金屬化芳基化合物 [Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup>]<sub>p</sub>M<sup>2</sup><sub>q</sub> (例如 Ar<sub>3</sub>Al 或 Ar<sub>n</sub>AlY<sup>1</sup><sub>p</sub>，其中 n+p=3 且 Y<sup>1</sup> 係鹵離子、苯氧陰離子、磺酸根、烷氧離子、羧酸根或烷氧離子) 接觸之前，用鹼使式 XI 化合物去質子化。用於在芳基化反應之前去質子化之鹼較佳係強鹼，例如使用 NaH、LiH、KH、MgH<sub>2</sub>、LHMDS、NaHMDS、*i*-Bu<sub>2</sub>AlH、*n*-BuLi、*s*-BuLi、*t*-BuLi、PhLi、PhMgBr、*i*-PrMgCl 或 LDA。更佳地，鹼係鋰鹼 (例如 *n*-BuLi) 或鋁鹼 (例如 *i*-Bu<sub>2</sub>AlH)。較佳地，式 XI 化合物與鹼之去質子化係在環境溫度或更低溫度 (例如 0°C、-20°C、-40°C、-60°C 或 -78°C) 下實施。較佳地，僅使用相對於式 XI 化合物之量 1 莫耳當量之鹼。

本發明芳基化反應對 β-變旋異構物具有立體選擇性。即，當期望 β-C-芳基葡萄糖苷係作為芳基化反應之主要 C-芳基葡萄糖苷立體異構體產物獲得時，少量不期望 α-C-芳基葡萄糖苷係作為共產物形成，或形成不可檢測 (即，在

分析方法之檢測限值內)量之不期望 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷。舉例而言，XIa與 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 在 $\text{PhCN}$ 中之芳基化僅提供 $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷Ia (圖11)，如藉由HPLC分析所指示。藉由HPLC分析並藉由HPLC層析之質譜分析(與 $\alpha$ -變旋異構物Ia-a之參考樣品比較)未能檢測到 $\alpha$ -C-苯基葡萄糖苷Ia-a，此指示此反應具有高度立體選擇性。此外，舉例而言，在 $>100^\circ\text{C}$ 下在 $\text{PhOMe}$ 中使用 $\text{Ph}_{2.5}\text{AlX}_{0.5}$  (X係Cl或Br或混合物)芳基化先前使C3-OH去質子化之式II化合物(其中 $\text{R}^1=\text{TBDPS}$ 且 $\text{R}^2=\text{H}$ ) (即，II'')僅提供式IV化合物(其中 $\text{R}^1=\text{TBDPS}$ ， $\text{R}^2=\text{H}$ 及 $\text{Ar}=\text{Ph}$ ) (即，IVa'')之 $\beta$ -變旋異構物。此外，舉例而言，使式II化合物(其中 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 係苄基)與 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 在 $\text{Bu}_2\text{O}$ 中芳基化隨後苄基化提供已知(參見*Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 3243-3247)四-O-苄基衍生物，其經證實(藉由HPLC分析)為 $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷VIa''''/ $\alpha$ -C-苯基葡萄糖苷VIa-a''''之99.6:0.4混合物(其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^4$ 係苄基)(圖12)，此指示此反應具有高度立體選擇性。此外，舉例而言，在二噁烷中經 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 處理之式III化合物之芳基化提供 $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷Ia/ $\alpha$ -C-苯基葡萄糖苷Ia-a之97.6:2.4混合物(圖13)。在另一實例中，在 $\text{PhMe}$ 中經DIBAL預處理之式III化合物與 $\text{Ph}_3\text{Al}$ 在 $\text{PhMe}/\text{Bu}_2\text{O}$ 中之芳基化提供 $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷Ia/ $\alpha$ -C-苯基葡萄糖苷Ia-a之93:7混合物(圖14)，此指示此反應具有立體選擇性。

在本發明中，本文所述基於鋁之芳基化試劑( $[\text{Ar}_n\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$ )與1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物之反應通常

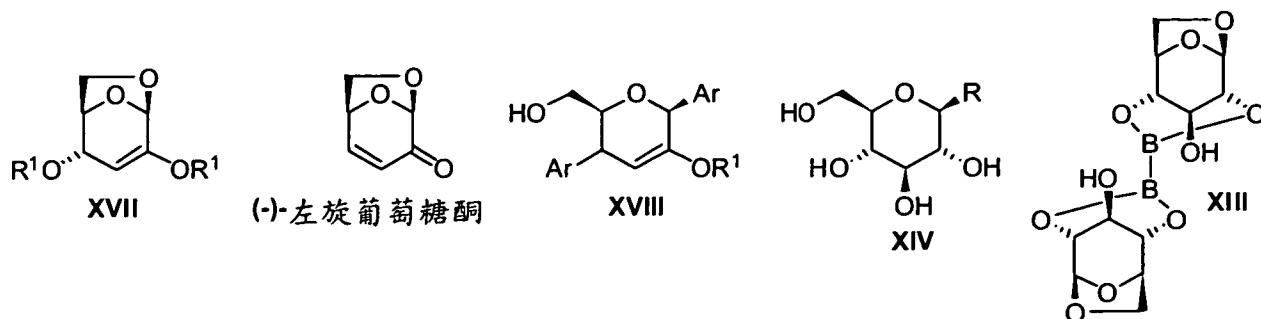
具有化學選擇性。亦即，當芳基化反應係在較佳條件下用較佳碳水化合物保護基團及芳基化試劑實施時，其有利於使芳基化超過若干已知副反應。

在2,4-*O*-二-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物II (例如其中 $R^1$ =TBDPS且 $R^2$ =H)之芳基化中已知副反應係脫氧，且認為此提供式XVII化合物。在酸性條件、例如酸水溶液(例如，三氟乙酸水溶液)下處理式XVII化合物可提供(-)-左旋葡萄糖酮及矽醇(當 $R^1$ =TBDPS時，例如*t*-BuPh<sub>2</sub>SiOH)。此脫氧反應可藉由優化反應條件、控制用於製備芳基化試劑之鋁試劑之品質及微調芳基化試劑 $[\text{Ar}_n\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$  (例如改變Ar對Al之比率及 $Y^1$ 對Al之比率)來控制。本發明者亦發現，當用於製備芳基化試劑之有機金屬試劑及/或鋁(III)試劑(即， $\text{AlY}^1_3$ ，例如 $\text{AlCl}_3$ )在儲存期間經歷濃度(效價)變化及/或降格時，與期望芳基化反應競爭之脫氧副反應之量增加。因此，用於製備本發明芳基化試劑之有機金屬試劑及/或鋁(III)試劑較佳具有良好且明確之品質。此等試劑之品質控制可確保可預測之產率及芳基化反應之再現性。一般而言，當Ar對Al之莫耳比介於3.0至1.5之間(即， $n$ 介於3.0至1.5之間)、或更佳地介於2.5至2.0之間(即， $n$ 介於2.5至2.0之間)且 $Y^1$  (當 $Y^1$ 係氯離子時)對Al之莫耳比等於或小於1.0 (即， $p$ 係 $\leq 1.0$ )時抑制脫氧。亦可藉由在約120°C或更高之溫度下實施式II化合物之芳基化反應來抑制脫氧。

在2,3,4-*O*-受三重保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物II

(例如其中  $R^1=R^2=TBS$  或  $Bn$ ) 之芳基化中已知副反應係脫氧及雙芳基化，且認為此提供式 XVIII 化合物及式  $R^1OH$  之醇或矽醇。可藉由使用三芳基鋁化合物  $Ar_3Al$  而非芳基鹵基鋁化合物 (例如  $Ar_2AlCl$ ) 作為芳基化試劑來改良對提供較高產率 2,3,4-*O*-受三重保護之式 IV 之芳基化產物的 2,3,4-*O*-受三重保護之式 II 之 1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物之芳基化的化學選擇性。亦藉由使用苺基保護基團、或衍生物代替使用矽烷基保護基團來最小化此副反應。

在 2,4-*O*-受醯酸酯保護之 1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物 XI 之芳基化中已知副反應係醯酸酯之硼原子上基於碳之取代基與芳基化試劑之鋁原子交換。此可導致形成少量式 XIV 化合物，其中變旋異構位置係經醯酸酯之硼原子之基於碳之取代基而非芳基化試劑之芳基取代。可以若干方式抑制此副反應，包括 i) 藉由選擇硼取代基  $R$  不會或不太易於轉移之醯酸酯，例如彼等具有適宜電子及立體特性者；ii) 使用硼原子之基於碳之取代基係與芳基化試劑之芳基相同之芳基  $Ar$  的醯酸酯 (即，在式 XI 化合物中， $R=Ar$ )；iii) 使用在反應受質中不存在基於碳之可轉移基團之式 XIII 之二醯酸酯。



其他已知副反應包括來源於芳基化試劑之芳基Ar之二聚以形成式ArAr之二芳基化合物。此副反應通常較小，且可藉由將芳基化試劑 $[\text{Ar}_n\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$ 中Ar對Al之莫耳比降低至小於3.0 (即， $n$ 係 $< 3.0$ )來抑制，且當Ar對Al之莫耳比小於2.5 (即， $n$ 係 $< 2.5$ )時抑制更大。某些金屬污染物會促進此二聚(參見*J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13788-13789及*Nature Chem.* 2010, 2, 313-318)。

芳基化反應通常係在惰性溶劑(例如非質子溶劑)或溶劑混合物中實施。溶劑或溶劑混合物通常係與金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 相容者。適宜溶劑包括(但不限於)煙、鹵代煙、芳族煙、鹵代芳族煙、雜芳族化合物、醚及腈，包括(例如)二氯甲烷(DCM)、二甲苯(任一異構體或異構體混合物)、甲苯(PhMe)、苯甲醚(PhOMe)、苯乙醚(PhOEt)、二-正丁基醚( $\text{Bu}_2\text{O}$ )、二苯基醚( $\text{Ph}_2\text{O}$ )、氯苯(PhCl)、1,4-二噁烷(二噁烷)、苄腈(PhCN)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)及*N,N*-二甲基乙醯胺(DMAC)。一些醚溶劑在金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 存在下在於高溫下長期加熱期間經歷部分分解。舉例而言，PhOMe在式 $\text{Ar}_n\text{AlCl}_p$ 之金屬化芳基化合物存在下經歷至苯酚之轉化，且儘管此會破壞一些芳基化試劑，但其並非大問題，尤其在芳基化反應自身快速時。此外，一些腈溶劑(例如PhCN)可經歷與芳基化試劑之反應，但此在芳基化反應快速時因反應受質(例如式XI化合物)之高反應性而不太顯著且在較低反應溫度下(例

如低於130°C)亦受到抑制。熟習此項技術者應認識到，金屬化芳基化合物 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 及其前體(例如，格林納試劑及芳基鋰化合物)將具有氧及水分敏感性且因此該等試劑之合成及處理、及該芳基化反應自身應在乾燥及無氧條件下實施。此可在習用反應容器中藉由使用經分子篩乾燥之溶劑或業內已知其他方法並在試劑製備及芳基化反應期間使用乾燥及惰性氣氛(例如，氮氣或氬氣)來達成。在本發明中，已發現諸如PhOMe、二噁烷及PhCN等路易斯鹼性溶劑尤其適用。而PhOMe係式II化合物(其中 $\text{R}^1=\text{TBDPS}$ 或TBS且 $\text{R}^2=\text{H}$ )之芳基化反應之較佳溶劑，二噁烷係式III化合物之芳基化反應之較佳溶劑，且PhCN係式XI化合物(其中 $\text{R}=\text{Ph}$ )之芳基化反應之較佳溶劑。在式XI化合物(其中 $\text{R}=\text{Ph}$ )之芳基化反應中，PhOMe亦係尤其適用溶劑。不欲受理論限制，預計路易斯鹼度、足夠溶劑化能力及足夠高之溶劑沸點之組合可在本發明中促成更適用溶劑之良好特性。

在一些實施例中，沸點高於75°C之溶劑較佳。較佳地，芳基化反應係在介於約80°C與180°C間之內部溫度下實施，但最佳反應溫度取決於所用反應條件之組合，例如反應濃度、所用芳基化試劑之Ar基團之化學結構、用於保護碳水化合物之羥基之保護基團及該等保護基團之組態。舉例而言，若一些使用某些Ar基團之芳基化反應可快速地達到完成，例如在小於4小時內，則其他使用某些其他Ar基團之芳基化反應需要更久，例如12 h或更久。



最佳地，在式IV化合物剛達到其最大產率便停止加熱反應混合物，最大產率可藉由使用熟習此項技術者已知之HPLC純度分析及HPLC分析技術監測反應來測定。在一些具有某些芳基Ar之實施例中，當將產物混合物進一步加熱超過達到最大化學產率之時間點時，芳基化產物會發生部分分解。本發明者發現，此分解之量及速率在不同反應系統(例如，溶劑、溫度及反應濃度)之間且當在碳水化合物上使用不同芳基及不同羥基保護基團時顯著不同。舉例而言，當式IV之芳基化產物(其中 $R^2$ =TBDPS且 $R^2$ =H及Ar=4-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基或2-噻吩基)在 $>100^\circ\text{C}$ 下加熱時，在超過最大化學產率之時間點形成之芳基化反應混合物中，其部分分解。舉例而言，式IV(其中 $R^2$ =TBDPS且 $R^2$ =H)之4-甲氧基苯基及2-噻吩基芳基化產物在約12至16小時時間段內發生化學產率減半，而在相同條件下，式IV之2-呋喃基、苯基及許多其他苯基衍生之芳基化產物未經歷顯著分解。此外，而式II化合物(其中 $R^2$ =H)之芳基化通常需要約 $>110^\circ\text{C}$ 之溫度，酮酸酯XI(其中 $R^2$ =H)之芳基化可在較低溫度(例如低於 $100^\circ\text{C}$ )下實施，例如在 $80^\circ\text{C}$ 下。

已發現，溫和路易斯鹼性溶劑(例如PhOMe)比非路易斯鹼性溶劑(例如PhMe)更佳。舉例而言，在PhMe與PhOMe間之直接比較將如下進行。當式II化合物(其中 $R^2$ =TBDPS且 $R^2$ =H)首先經1莫耳當量PhMgBr去質子化隨後在 $130^\circ\text{C}$ 之外部浴溫度下在PhMe溶劑中用1.5莫耳當量由式 $\text{Ph}_{2.5}\text{AlX}_{0.5}$ (其中X係Cl及Br)代表之芳基化試劑(其係在反應之前藉由

混合1.5莫耳當量 $\text{AlCl}_3$ 及3.75莫耳當量 $\text{PhMgBr}$ 來製備)芳基化時，最大化學產率為42%，如藉由HPLC分析測定。在相同條件下，但使用 $\text{PhOMe}$ 作為溶劑，獲得64%產率。不欲受理論限制，認為醚溶劑之此益處源於：i)芳基化試劑聚集體之解聚及改良之芳基化試劑之溶解，ii)經由協助芳基化試劑或路易斯酸翻轉而促進芳基化反應，或iii)經由錯合增加芳基化試劑之電子富集且因此增加芳基 $\text{Ar}$ 之親核性。 $\text{PhOMe}$ 始終維持均勻反應混合物之一些特性(例如其沸點及其溶劑化能力)使得 $\text{PhOMe}$ 係一些實施例(例如式II化合物(其中 $\text{R}^1$ 係矽烷基保護基團，例如TBS或TBDPS，且 $\text{R}^2=\text{H}$ )芳基化之實施例)之最佳溶劑。

已發現，一些具有低沸點(例如，低於 $90^\circ\text{C}$ )之醚溶劑(例如，THF)會減慢芳基化反應之速率。舉例而言，當在醚溶劑(例如THF)中製備由式 $\text{Ph}_{2.5}\text{AlCl}_{0.5}$ 代表之芳基化試劑時，因 $\text{AlCl}_3$ 與 $\text{PhMgCl}$ 之轉金屬化反應，殘餘低沸點醚溶劑減慢芳基化反應之速率。為避免芳基化試劑之此問題， $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 可在較佳芳基化反應溶劑中製備(在該溶劑適用於芳基化試劑合成之情況下)。或者，視情況實施溶劑交換以自 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 混合物去除較低沸點溶劑殘餘物來避免上述問題。實際上，本發明者發現，藉由在開始芳基化反應之前實施溶劑蒸發步驟以去除更大揮發性溶劑，隨後用第二較高沸點溶劑稀釋，觀察到芳基化反應速率顯著改良。或者，此「溶劑交換」操作可不在較低沸點溶劑蒸發之前實施，藉由用較高沸點溶劑稀釋芳基化試劑之原

始較低沸點溶劑溶液，且然後自混合物蒸餾出較低沸點溶劑以提供芳基化試劑於較高沸點溶劑中之溶液。鑒於本文所述溶劑交換操作之方法不影響芳基化反應自身，因此製造設備中所使用之方法應根據在製造設備中何種方法最具時間及成本效益之結果確定。

在 $R^1$ 係矽烷基保護基團且 $R^2$ 係氫之實施例中，儘管一系列溶劑可用於芳基化反應中，但一些溶劑(例如PhOMe)更佳。對於彼等在芳基化反應之前使用鹼使式II化合物去質子化之情況，後續芳基化反應在PhMe(作為溶劑)中有效地運行。在此情況下，用以去除低沸點醚溶劑之先前溶劑交換及介於2莫耳與4莫耳當量間之由式 $Ar_{2.5}AlCl_{0.5}$ 代表之金屬化芳基化合物之使用(較佳約2當量)有助於最小化成本。然而，當在PhMe(作為溶劑)中使用小於2當量之金屬化芳基化合物 $Ar_{2.5}AlCl_{0.5}$ (例如1.5莫耳當量)時，芳基化反應效率減小，如藉由化學產率顯著減小所指示。相比而言，當在芳基化反應之前用鹼使式II化合物(其中 $R^1$ 係矽烷基保護基團及 $R^2=H$ )去質子化且然後使用PhOMe作為芳基化溶劑實施芳基化反應時，使用1.5莫耳當量且即便當使用1.2當量由式 $Ar_{2.5}AlCl_{0.5}$ 代表之金屬化芳基化合物時，反應亦高效地運行。因此，使用PhOMe作為溶劑可允許顯著減小金屬化芳基化合物 $[Ar_nM^1Y^1]M^2_q$ 相對於化合物II(其中 $R^2=H$ )之所需莫耳當量，且因此製備更大成本效益之反應。

當2,4-二-O-受保護之1,6-脫水吡喃葡萄糖II(其中 $R^2=H$ )

經金屬化芳基化合物芳基化時，較佳在芳基化反應之前用鹼(例如  $n$ -BuLi)實施去質子化， $M^1$ 與芳基之莫耳比會影響芳基化反應之效率。當式  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$  之芳基化試劑中之  $M^1$  不為 Al 時， $M^1/Ar$  之莫耳比自約 1:1 至 1:6 變化。即，下標值  $n$  為 1 至 6。當  $M^1$  係 Al 時，如在較佳實施例中， $M^1/Ar$  之莫耳比自約 1:1 至 1:4 變化。即，下標值  $n$  為 1 至 4。儘管可使用一系列  $n$  值發生芳基化，但本發明者發現，不期望副產物之效率、芳基化速率及量極大地取決於 Ar 對  $M^1$  之比率。因此，一些範圍之 Ar 對  $M^1$  之比率比其他範圍更佳。

當  $M^1$  係 Al 時且當在芳基化反應之前用鹼使式 II 化合物(其中  $R^2=H$ )去質子化時，較佳地， $n$  係在約 2.0 至 2.5 範圍內(即， $M^1$  對 Ar 之比率較佳為約 1:2.0 至 1:2.5)。當在芳基化反應之前式 II 化合物(其中  $R^2=H$ )未經去質子化時，通常增加芳基 Ar 之量以補償在暴露於未受保護之 C3-O 羥基期間某一芳基之損失，且  $n$  較佳為 3.0 至 3.5。已發現，當  $M^1$  係 Al 且  $n$  為 2.5 (即，Al 對 Ar 之莫耳比為約 1:2.5)且在芳基化反應之前用鹼使式 II 化合物去質子化時，芳基化反應速率低於  $n$  為 2.0 時(且在芳基化試劑之前用鹼使式 II 化合物去質子化)，其中芳基化反應速率更快但因副反應而具有較低產率。已發現，當  $M^1$  係 Al 且  $n$  為 3 (即，Al : Ar 之莫耳比為約 1:3)且在芳基化反應之前使式 II 化合物(其中  $R^2=H$ )去質子化時，芳基化反應速率顯著減小。

通常，本發明者發現，當 Ar 對 Al 之比率時較高時(例如當  $n=2$  至 3 時)，芳基化反應速率較低，但副產物之量小於

當 Ar 對 Al 之比率較低時(例如當  $n=1$  至  $<2$  時)。實際上，Ar 對 Al 之比率  $<2:1$ (例如 1.5:1 或 1:1) 最差，因其因副反應而產生低產率及不純產物混合物。舉例而言，若用 2 莫耳當量芳基化試劑  $[\text{Ph}_{2.5}\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$  (自 2.0 莫耳當量  $\text{AlCl}_3$  與 5.0 莫耳當量  $\text{PhMgBr}$  之混合物製備) 芳基化式 II 化合物 (其中  $\text{R}^1=\text{TBDPS}$  且  $\text{R}^2=\text{H}$ ) (在芳基化反應之前用 1 莫耳當量鹼  $\text{PhMgBr}$  使其去質子化) 在  $130^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下在  $\text{PhOMe}$  (作為溶劑) 中加熱 19 小時後提供 60% 產率，則使用相同方法及條件用  $[\text{Ph}_{3.0}\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$  (自 2.0 莫耳當量  $\text{AlCl}_3$  與 6.0 莫耳當量  $\text{PhMgBr}$  之混合物製備) 芳基化在 30 小時時提供低於 50% 之產率。此外，在使用所提供相同方法及條件下用芳基化試劑  $[\text{Ph}_{2.0}\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$  (自 2.0 莫耳當量  $\text{AlCl}_3$  與 4.0 莫耳當量  $\text{PhMgBr}$  之混合物製備) 芳基化式 II 化合物 (其中  $\text{R}^1=\text{TBDPS}$  且  $\text{R}^2=\text{H}$ ) 在 7 小時時顯示 60% 產率，用  $[\text{Ph}_{1.5}\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$  (自 2.0 莫耳當量  $\text{AlCl}_3$  與 3.0 莫耳當量  $\text{PhMgBr}$  之混合物製備) 芳基化在 4 小時時顯示 54% 產率。在又一實例中，用芳基化試劑  $[\text{Ph}_{1.0}\text{AlY}^1_p]\text{M}^2_q$  (自 2.0 莫耳當量  $\text{AlCl}_3$  與 2.0 莫耳當量  $\text{PhMgBr}$  之混合物製備) 芳基化式 II 化合物 (其中  $\text{R}^1=\text{TBDPS}$  且  $\text{R}^2=\text{H}$ ) (在芳基化反應之前用  $\text{PhMgBr}$  使其去質子化) 在 2 小時時提供最大產率 9.8%。

亦評價不可轉移配體 (在本文中亦稱為「虛擬配體 (dummy ligand)」) 在式  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  之芳基化試劑中之用途。鑒於芳基佔據芳基化試劑之大部分成本，用諸如鹵離子、磺酸根及苯氧陰離子等虛擬配體可降低成本部分替代

芳基 Ar 可降低成本。熟習此項技術者應瞭解，在用不同虛擬配體取代芳基後可能出現芳基化試劑之不同反應性。出於芳基化試劑之成本及反應性考慮，在本發明中鹵離子（例如氯離子）係較佳虛擬配體。實際上，本發明者發現，使用鹵離子虛擬配體實際上改良式  $Ar_nM^1Y^1_p$ （其中  $Y^1$  係鹵離子虛擬配體）之芳基化試劑之反應性。式  $Ar_nM^1Y^1_p$ （其中  $Y^1$  係鹵離子虛擬配體且  $M^1=Al$ ）之芳基化試劑，此實施例可在芳基化反應之前藉由在環境溫度下在適宜溶劑或溶劑混合物中將三芳基鋁錯合物 ( $Ar_3Al$ ) 與三鹵化鋁 ( $AlY^1_3$ ，其中  $Y^1$  係鹵離子) 混合小於 1 小時、約 1 小時或若干小時來容易地製備。在此等實施例中，由式  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$  代表之芳基化試劑更簡潔地由式  $Ar_nAlY^1_p$ （其中  $Y^1$  係鹵離子）代表。

由式  $Ar_nAlY^1_p$ （其中  $Y^1$  係鹵離子）代表之芳基化試劑係在芳基化反應之前藉由混合三鹵化鋁（例如  $AlCl_3$ ）與三芳基鋁  $Ar_3Al$  來製備，且較佳自約 1:1 至 20:1、或更佳約 1.5:1 至 15:1 之  $Ar_3Al$  對  $AlCl_3$  之莫耳比製備。增加  $Ar_3Al$  之比例並降低  $AlCl_3$  之比例過多、或減小  $Ar_3Al$  之比例並增加  $AlCl_3$  之比例過多導致較低反應產率，且當  $AlCl_3$  之比例過高時，導致雜質形成增加。亦可使用  $AlBr_3$  代替  $AlCl_3$ 。

熟習此項技術者應認識到，在本發明 1,6-脫水吡喃葡萄糖化合物之芳基化中可使用其他由式  $Ar_nAlY^1_p$ （其中  $Y^1$  不為鹵離子）代表之芳基化試劑。舉例而言， $Y^1$  可選自基團磺酸根，例如甲磺酸根或三氟甲磺酸根 (trifluoromethanesulfonate)（亦稱為三氟甲磺酸根 (triflate)）

或 OTf)；酚離子，例如苯酚離子、2,6-二鹵基苯酚離子及 2,3,4,5,6-五鹵基苯酚離子；羧酸根，例如三氟乙酸根；烷氧離子或碳陰離子，條件係  $Y^1$  實質上不與芳基化受質反應提供副產物。由式  $Ar_nAlY^1_p$  (其中  $Y^1$  不為鹵離子) 代表之芳基化試劑可在芳基化反應之前藉由混合經三取代之鋁鹽  $AlY^1_3$  及三芳基鋁  $Ar_3Al$  化合物來製備。 $AlY^1_3$  化合物可作為二聚體  $Al_2Y^1_6$  存在，但為簡便起見，在本文中將由經驗式  $AlY^1_3$  代表。 $AlY^1_3$  (其中  $Y^1=OTf$  (三氟甲磺酸鋁(III)或三氟甲磺酸鋁) 或  $Y^1=OPh$  (苯氧化鋁)) 可如業內所述製備(參見關於  $Y^1=OTf$  之 *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2560-2565 及關於  $Y^1=OC_6F_5$  之 *Organometallics* 2007, 26, 2561-2569) 或自市售來源獲得(例如， $AlY^1_3$  (其中  $Y^1=OTf$  或  $OPh$ ) 可自市面購得)。

在以下實例中，式 II 化合物在芳基化之前未經去質子化，反而由芳基化試劑自身充當鹼，使 C3-OH 去質子化。舉例而言，若式 II 化合物(其中  $R^1=TBDPS$  且  $R^2=H$ ) 與 2 莫耳當量式  $Ph_3Al$  之芳基化試劑(其不存在虛擬配體  $Y^1$ ) 在  $PhOMe/Bu_2O$  (作為溶劑) 中之反應在於  $130^\circ C$  下加熱 31 小時後得到分析產率為 66% 之式 IV 之產物(其中  $Ar=Ph$ ) (即，化合物 IVa'')，則相同之式 II 化合物與 2 莫耳當量式  $Ph_{2.5}AlCl_{0.5}$  之芳基化試劑(即，虛擬配體  $Y^1=Cl$ ) (其係自 0.3 莫耳當量  $AlCl_3$  及 1.7 莫耳當量  $Ph_3Al$  製備) 之反應在加熱 8 小時後可得到分析產率為 73% 之式 IVa'' 之產物。在又一實例中，在相同條件下，式 II 化合物(其中  $R^1=TBDPS$  且  $R^2=H$ ) 與

2莫耳當量式  $\text{Ph}_{2.5}\text{Al}(\text{C}_6\text{F}_5\text{O})_{0.5}$  之芳基化試劑(其中五氟苯氧基係虛擬配體(即,  $\text{Y}^1=\text{OC}_6\text{F}_5$ ))之反應在12小時後可得到分析產率為73%之式IVa''之產物。在再一實例中,在相同條件下,式II化合物(其中  $\text{R}^1=\text{TBDPS}$  且  $\text{R}^2=\text{H}$ )與2莫耳當量式  $\text{Ph}_{2.5}\text{Al}(\text{OPh})_{0.5}$  之芳基化試劑(其中苯氧基係虛擬配體(即,  $\text{Y}^1=\text{OPh}$ ))之反應在24小時後得到之分析產率為59%之式IVa''之產物。自此等實例可看到,芳基Ar可部分地經虛擬配體替代且保持良好或改良之芳基化試劑之反應性。

儘管已證實苯氧基及鹵離子配體係適用的,但熟習此項技術者應認識到,其他虛擬配體包括假鹵離子(例如磺酸根、碳陰離子、氟離子、氟酸根及諸如此類)亦適用。碳陰離子包括烷基及芳基,然而,當使用此等虛擬配體時,碳陰離子較佳係在芳基化反應中實質上不會與Ar競爭者。即,虛擬配體應在芳基化反應期間實質上不會與式II化合物反應形成式XIV化合物(其中R=碳陰離子虛擬配體  $\text{Y}^1$ )。在較佳實施例中,虛擬配體係鹵離子,且在更佳實施例中,虛擬配體係氟離子。具體而言,在式II化合物(其中  $\text{R}^1$  係保護基團且  $\text{R}^2=\text{H}$ )與2莫耳當量由式  $\text{Ph}_{2.5}\text{AlY}^1_{0.5}$  代表之化合物(其係自0.33莫耳當量  $\text{AlY}^1_3$  及1.66莫耳當量  $\text{Ph}_3\text{Al}$  製備且亦充當鹼以使C3-OH去質子化)之芳基化中,氟離子係較佳虛擬配體  $\text{Y}^1$ 。當式II化合物(其中  $\text{R}^1$  係保護基團且  $\text{R}^2=\text{H}$ )在與芳基化試劑接觸之前先經鹼(例如 *n*-BuLi)去質子化時,以2莫耳當量由式  $\text{Ph}_2\text{AlY}^1_1$  代表之芳基化試劑較佳,其中氟離子係較佳虛擬配體  $\text{Y}^1$ 。



在將式II化合物(其中C2-O及C4-O之R<sup>1</sup>一起形成鏈且R<sup>2</sup>係氫(即, X))轉化成式I化合物(其中R<sup>1</sup>係H)之一些實施例中, 包括(但不限於) PhMe、PhOMe、PhOEt、PhCl、PhCN、1,2-二氯苯、Bu<sub>2</sub>O、二噁烷、MeCN、*n*-BuCN及 *t*-BuCN在內之溶劑適用於芳基化反應。在一實施例中, PhCN係較佳溶劑, 此因其需要少於正常需要之金屬化芳基化合物[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>(例如相對於式XI化合物僅約1莫耳當量)並提供極快速且高效之芳基化反應。在此使用PhCN作為溶劑之實施例中, 該反應可在>100°C下實施, 但該反應較佳在高於或約150°C下實施。在使用其他溶劑之實施例中, 該反應可在>80°C下、較佳在約100°C下、或在溶劑沸點下實施。在其他實施例中, PhOMe、Bu<sub>2</sub>O及PhCl係較佳溶劑且使用約1.5莫耳當量至2.6莫耳當量芳基化試劑, 該等芳基化試劑較佳係藉由在與式XI化合物接觸之前在環境溫度下將三鹵化鋁(例如AlCl<sub>3</sub>)及三芳基鋁Ar<sub>3</sub>Al混合小於1小時至若干小時來製備。

在芳基化試劑[Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>係在芳基化反應之前藉由混合三鹵化鋁(例如AlCl<sub>3</sub>)與三芳基鋁Ar<sub>3</sub>Al製備之實施例中, PhOMe係用於芳基化反應之良好溶劑, 因其具有可接受之溶劑化特性且從製造角度來看因其成本效益且相對無毒而係較佳溶劑。此溶劑亦可在其他溶劑(共溶劑)(包括(但不限於) PhMe、PhCl、PhCN、Bu<sub>2</sub>O、1,4-二噁烷)存在下有效地使用。較佳地, 共溶劑之沸點為或高於所需芳基化反應溫度。因此, 在較佳實施例中, 式XI化合物之芳基

化係在 PhOMe 與其他溶劑之混合物中實施或更佳係在無額外溶劑之情況下在 PhOMe 中實施。

在芳基化試劑  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  係在芳基化反應之前藉由混合三鹵化鋁 (例如  $\text{AlCl}_3$ ) 與三芳基鋁  $\text{Ar}_3\text{Al}$  來製備且式 XI 化合物在與芳基化試劑接觸之前未經去質子化的實施例中，上述芳基化試劑較佳係自約 3.5:1 至 20:1、更佳約 5.0:1 至 15:1 之  $\text{Ar}_3\text{Al}$  對  $\text{AlCl}_3$  之莫耳比製備。增加  $\text{Ar}_3\text{Al}$  之比例並較低  $\text{AlCl}_3$  之比例過多，或減小  $\text{Ar}_3\text{Al}$  之比例並增加  $\text{AlCl}_3$  之比例過多導致較低反應產率，且當  $\text{AlCl}_3$  之比例過高時，導致雜質形成增加。在此等較佳條件下在 PhOMe 中在約  $100^\circ\text{C}$  (內部反應溫度) 下，芳基化反應係在 1 至 3 小時完成，但該反應可在 (例如)  $80^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$  之溫度下實施。

在式 XI 化合物在與芳基化試劑接觸之前未經去質子化之實施例中，認為芳基化試劑充當鹼以使 C3-OH 去質子化。在此方案中，已發現，三鹵化鋁 (例如  $\text{AlCl}_3$ ) 與三芳基鋁  $\text{Ar}_3\text{Al}$  之最佳比率實際上取決於芳基化試劑  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  之總莫耳當量且此最佳比率可藉由實驗來測定。

在又一實施例中，可利用以下三個選項：i) 使用相對於式 XI 化合物莫耳過量之金屬化芳基化合物  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ ，ii) 使用額外路易斯酸，例如  $\text{AlCl}_3$  或  $\text{BF}_3$ ，或 iii) 將路易斯鹼性添加劑 (例如 苺腈 或 經取代之苺腈) 添加至反應混合物中。由於在一些實施例中，式 XI 化合物係在芳基化反應之前製備且直接使用溶劑交換以去除於其中製備式 XI 化合物之溶劑及於其中製備或溶解芳基化試劑

$[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 之溶劑，故若為市售試劑，則可視情況在開始芳基化反應之前實施以自反應混合物去除較低沸點溶劑殘餘物，因此等較低沸點溶劑殘餘物會減慢芳基化反應。

芳基化反應條件之其他特徵(例如，溫度、試劑添加順序、試劑濃度、添加時間及諸如此類)將通常取決於起始試劑之性質及費用。熟習此項技術者應瞭解，在下文實例中可對所提供條件作出修改。

在完成芳基化反應後，可將鹵素來源(例如但不限於碘( $\text{I}_2$ )、溴( $\text{Br}_2$ )、碘化溴( $\text{BrI}$ )、*N*-溴琥珀醯亞胺( $\text{NBS}$ )、*N*-溴鄰苯二甲醯亞胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲( $\text{DBDMH}$ )、*N*-碘琥珀醯亞胺( $\text{NIS}$ )及*N*-碘鄰苯二甲醯亞胺)與芳基化反應產物混合物組合。從而使未反應之芳基化試劑及其芳基鋁副產物轉化成式 $\text{ArX}$ 之芳基鹵化物化合物，其中 $\text{X}$ 係來源於鹵素來源之鹵離子且 $\text{Ar}$ 係來源於式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 之芳基化試劑之芳基。此鹵化反應較佳係在環境溫度下實施以最小化副反應。可將鹽(例如但不限於 $\text{LiCl}$ )添加至此鹵化反應中以改良芳基鋁化合物至芳基鹵化物之轉化效率。在未反應之芳基化試劑及其副產物鹵化後，將芳基鹵化物與式IV、I、VI、或V之化合物分離。在此實施例中，由於式 $\text{ArX}$ 之芳基鹵化物化合物可在其進一步轉化成式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 之芳基化試劑之後再循環並重新使用，故可達成原子經濟性及成本之改良。

在一些實施例中，本發明提供使式IV之C-芳基葡萄糖苷化合物去保護以提供式I化合物之方法，其藉由使 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$

(當  $R^2 \neq H$  時)去保護來達成(圖 10)。

在一組實施例中， $R^1$ 係矽烷基保護基團，其可使用氟化物試劑(例如彼等業內已知用於矽烷基醚之去保護者，包括 HF、 $3HF \cdot Et_3N$ 、 $HF \cdot$ 吡啶、TBAF 或 HCl 存於適當溶劑中之水溶液)來去除。適宜矽烷基保護基團(對於  $R^1$  而言)包括(但不限於)TMS、TBS、TBDPS、TIPS 及 TES。當  $R^1$  及  $R^2$  係苄基或經取代之苄基時，去保護可藉由氫解來達成。在另一組實施例中，每一  $R^1$  一起在 C2-O 與 C4-O 之間形成鏈，例如在式 XI 及 XII 之化合物中。當保護基團包含酞酸酯 XI 或甲錫亞烷基縮醛 XII 時，通常無需特定去保護步驟且保護基團係在反應期間或在處理期間或二者同時去除(關於二醇之甲錫亞烷基縮醛之去保護，參見 *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5132-5139)。

在另一態樣中，本發明提供製造 SGLT2 前藥之方法(參見圖 4)。式 IV 化合物不僅可用於製備式 I 化合物，且亦可用於可充當式 I 化合物之前藥之式 V 化合物。可使式 VI 化合物去保護以去除  $R^1$  以提供潛在前藥。在此情形下， $R^1$  包含可在不除去  $R^3$  及  $R^4$  (若  $R^4 \neq H$ ) 之情況下自式 VI 化合物去除之氧保護基團。在一實施例中，SGLT2 抑制劑之前藥及式 V 之醫藥用途之相關化合物可藉由以下方式獲得：將本文所述芳基化方法施加至式 II 化合物以提供式 IV 化合物，隨後對式 IV 化合物之 C6-O 位置實施選擇性衍生，例如烷基羧化、芳基羧化及醯化，隨後使式 VI 化合物之保護基團去保護。舉例而言，當在三乙基胺及催化量之 4-(二甲基胺基)

吡啶(DMAP)存在下用氯甲酸乙酯處理藉由芳基化式II化合物(其中 $R^1$ =TBDPS且 $R^2$ =H)產生之式IVa化合物(其中 $R^1$ =TBDPS, Ar=Ph且 $R^2$ =H)時, 乙基羧化對C6-O羥基具有選擇性以提供高產率(96%)式VI化合物(其中 $R^1$ =TBDPS,  $R^2$ =H且 $R^3$ =CO<sub>2</sub>Et)。然後藉由使用TBAF使化合物IV之TBDPS基團去保護來產生高產率(92%)式V化合物。

可用於前藥之官能基包括(例如)酯及碳酸酯、醯氧基甲基酯、醯氧基甲基醚、磷酸酯、膦酸酯、硫酸酯、磺酸酯、四氫呋喃基醚、四氫吡喃基醚、胺基甲酸酯及二碳酸酯。即, 式VI及V之化合物之 $R^3$ 係-COR、-CO<sub>2</sub>R、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOR、-CH<sub>2</sub>OCOR、-P(O)(OR)<sub>2</sub>、-P(O)(OH)O<sup>-</sup>、-SO<sub>2</sub>OR、-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、-CONHR、-CON(R)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>COR、-CO<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, 其中R係具支鏈或不具支鏈C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>環烷基, 且以使得NHR及N(R)<sub>2</sub>部分包含胺基酸基團。本發明之此態樣自提供2,4-二-O-受保護之C-葡萄糖苷或2,3,4-三-O-受保護之C-葡萄糖苷作為產物之式II化合物之獨特芳基化反應產生, 其中當產生2,4-二-O-受保護之產物時, 主要C6-O位置及次要C3-O位置未受保護。因此, 選擇性衍生可在主要C6-O位置上實施(因C3-O位置之較大立體位阻而未在C3-O位置(其中 $R^2$ =H)衍生)。此選擇性衍生可高效地且選擇性地達成, 同時C2-O及C4-O位置仍受 $R^1$ 保護。此使用其他合成方法更難, 因C6-O位置通常經與在其他位置處所見相同之保護基團保護。由於在一些實施例中矽烷基保護基團對於 $R^1$ 較佳, 故去除C2-O及C4-

O保護基團可在於C6-O處形成前藥後進行。此態樣之製備方法顯示於圖4中。此外，視情況可使C6-O及C3-O二者衍生以形成前藥，其中 $R^4=R^3$ 或其中 $R^3 \neq R^4$ 且 $R^4=H$ 。

與製備 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷及其衍生物之已知方法相比，本文所述之本發明實施例具有以下優點：

1) 用於所有實施例之合成方法與常用葡萄糖酸內酯方法相比在合成步驟之數量方面極短。此合成步驟簡化已經由氧化還原經濟合成策略(即，藉由不改變在C1處之氧化態)來達成。

2) 在使用酮酸酯作為保護基團或完全不使用保護基團之實施例中， $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之整個合成方法與關於 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷合成之相關技術相比從母體糖葡萄糖起便為反應-步驟及方法-操作(例如處理步驟)極高效。

3) 此芳基化方法以立體選擇性方式(即，相對於期望 $\beta$ -變旋異構物，在芳基化產物混合物中檢測到較小量之不期望 $\alpha$ -變旋異構物)或以高度立體選擇性方式(即，在粗產物混合物中未檢測到不期望 $\alpha$ -變旋異構物)提供C-芳基葡萄糖苷之期望 $\beta$ -變旋異構物。此與提供 $\alpha$ -C-芳基葡萄糖苷與 $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之混合物之C-芳基葡萄糖苷之一些其他合成方法(例如葡萄糖酸內酯方法)形成對比。

4) 在一些實施例中，芳基化反應提供主要C6-O及次要C3-O位置未經封端之2,4-二-O-受保護之C-芳基葡萄糖苷或提供C6-O羥基未經封端之2,3,4-三-O-受保護之C-芳基葡萄糖苷。從而存在將此等化合物轉化成C-芳基葡萄糖苷前

藥(例如彼等具有C6-O酯及碳酸酯者)之機會。此使用業內其他方法更難以達成。

5) 在較佳實施例中，芳基化試劑包含鋁(即， $M^1=Al$ )，鋁係自然界中之高豐度金屬、廉價且係無毒金屬。此外，在水溶液處理期間形成之氫氧化鋁具有低毒性，從而使得其環境友好。

6) 藉由改變芳基化試劑之芳基組份，可獲得不同C-芳基葡萄糖苷。該芳基化方法已利用一系列不同芳基(包括一些為已知SGLT2抑制劑達格列淨及坎格列淨之成份者)證實。

7) 該芳基化試劑可微調且可自市售或易於獲得之起始材料容易地製備。藉由使用虛擬配體(例如鹵離子)可達成原子經濟性及/或成本經濟性之一些改良。

### 實例

在上文說明書中及在下文實例中所用之符號、慣例及縮寫與彼等例如以下之當代科學文獻中所用者一致：*Journal of the American Chemical Society*及*The ACS Style Guide: effective communication of scientific information*，第3版；Coghill, A. M.及Garson, L. R.編輯；Washington, DC, Oxford University Press, New York Oxford, 2006。除在水溶液處理期間外，所有下文實驗均係在嚴格乾燥條件下在無氧環境中實施，此意味著無水溶劑(通常經分子篩乾燥)、經烘箱乾燥之玻璃器皿(在約105°C下乾燥)及注射器係在乾燥氮氣氣氛下使用。在使用前對市售或內部製備

之有機金屬試劑與 $\text{AlCl}_3$ 之溶液進行滴定以測定其濃度。

$\text{Bu}_2\text{O}$ -二-正丁基醚

Bu-丁基

*t*-Bu-第三丁基

*n*-BuLi-正丁基鋰

*t*-BuLi-第三丁基鋰

Me-甲基

Et-乙基

Pr-丙基

Ph-苯基( $\text{C}_6\text{H}_5$ )

$\text{Et}_2\text{O}$ -二乙基醚

DIBAL-二異丁基氫化鋁

DCM-二氯甲烷

PhCN-苯腈

g-克

mg-毫克

L-升

mL-毫升

TBS-第三丁基二甲基矽烷基

TBSCl-第三丁基二甲基氯甲矽烷

M-莫耳濃度

N-當量濃度

MHz-兆赫

mol-莫耳



mmol-毫莫耳

min-分鐘

h-小時

TLC-薄層層析

TBDPS-第三丁基二苯基矽烷基

TBDPSCI-第三丁基二苯基氯甲矽烷

TES-三乙基矽烷基

TBAF-四丁基氟化銨

$R_f$ -滯留因子

MeOH-甲醇

PrOH-丙醇

PhOMe-苯甲醚

PhMe-甲苯

PhCl-氯苯

Pd/C-鈀碳

鹽水-飽和氯化鈉物水溶液

AcOH-乙酸

TFA-三氟乙酸

THF-四氫呋喃

NMP-*N*-甲基吡咯啉酮

DMSO-二甲基亞砜

EtOAc-乙酸乙酯

DCM-二氯甲烷

DCE-二氯乙烷

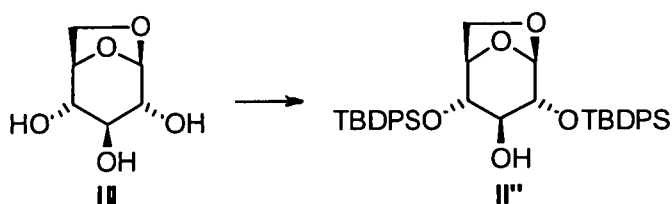
DMF-*N,N*-二甲基甲醯胺

atm-大氣壓

HPLC-高效液相層析

提供下列實例以進一步說明而非限制本發明。

實例 1-1,6-脫水-2,4-二-*O*-第三丁基二苯基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (II'') 之合成

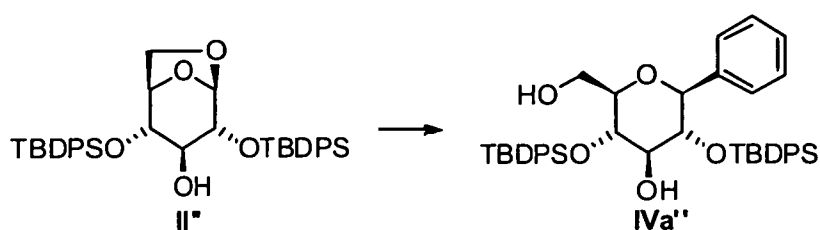


在 0°C 下向 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (1.83 g, 11.3 mmol) 及咪唑 (3.07 g, 45.2 mmol) 於 THF (10 mL) 中之懸浮液溶液中逐滴添加 TBDPSCl (11.6 mL, 45.2 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液。在 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖消耗盡後，添加水 (10 mL) 並用 EtOAc 將混合物萃取兩次 (每次 20 mL)，用鹽水 (10 mL) 洗滌，乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 並濃縮。管柱層析 (用 1:20 EtOAc/正庚烷洗脫) 得到 2,4-二-*O*-第三丁基二苯基矽烷基-1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (5.89 g, 81%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82-7.70 (m, 8H), 7.49-7.36 (m, 12H), 5.17 (s, 1H), 4.22 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.583-3.579 (m, 1H), 3.492-3.486 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.30 (dd,  $J=7.4, 5.4$  Hz, 1H), 1.71 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 1.142 (s, 9H), 1.139 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135.89 (CH $\times$ 2), 135.87 (CH $\times$ 2), 135.85 (CH $\times$ 2),

135.83 (CH×2), 133.8 (C), 133.5 (C), 133.3 (C), 133.2 (C), 129.94 (CH), 129.92 (CH), 129.90 (CH), 129.88 (CH), 127.84 (CH<sub>2</sub>×2), 127.82 (CH<sub>2</sub>×2), 127.77 (CH<sub>2</sub>×4), 102.4 (CH), 76.9 (CH), 75.3 (CH), 73.9 (CH), 73.5 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>×6), 19.3 (C×2)。

實例 2-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(IVa'')

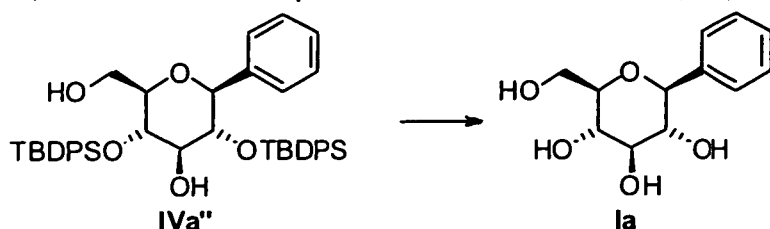


將 AlCl<sub>3</sub> (4.0 mL, 2.0 mmol, 存於 THF 中之 0.5 M 溶液) 與 苯基溴化鎂 (1.9 mL, 5.0 mmol, 存於 Et<sub>2</sub>O 中之 2.6 M 溶液) 組合, 得到黑色溶液。在環境溫度下攪拌 1 小時後, 在真空 (50 托) 下蒸發溶劑, 隨後添加 PhMe (6.0 mL)。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (0.64 g, 1.0 mmol) 於 PhMe (3.0 mL) 中之溶液中添加 苯基溴化鎂 (0.4 mL, 1.0 mmol, 存於 Et<sub>2</sub>O 中之 2.6 M 溶液) 並在攪拌約 5 min 後, 然後在減壓 (50 托) 下部分地濃縮混合物以去除 Et<sub>2</sub>O。將剩餘 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖之 PhMe 溶液添加至先前製備之鋁混合物中, 隨後用 PhMe (1.0 mL) 稀釋。在溫和回流下將混合物加熱 27 小時。在冷卻至環境溫度後, 將 THF (20 mL)、10% NaOH 水溶液 (2 mL)、矽藻土 (2 g)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

(5 g)依次添加至產物混合物中並過濾所得懸浮液。濃縮濾液，得到橙色油狀物，藉由矽膠管柱層析(用1:6 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化，得到呈無色至淺黃色油狀物形式之產物2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(0.46 g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (dd,  $J=8.2, 1.4$  Hz, 2H), 7.57 (dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 2H), 7.46-7.33 (m, 12H), 7.31-7.24 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.28 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 3.89 (ddd,  $J=11.4, 8.2, 2.8$  Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.61 (ddd,  $J=9.3, 6.3, 2.7$  Hz, 1H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.41 (dd,  $J=9.4, 8.6$  Hz, 1H), 1.77 (dd,  $J=8.0, 5.2$  Hz, 1H, OH), 1.23 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H, OH), 1.01 (s, 9H), 0.62 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6 (C), 136.6 (CH $\times$ 2), 136.2 (CH $\times$ 2), 135.5 (C), 135.3 (CH $\times$ 2), 135.0 (CH $\times$ 2), 134.9 (C), 132.9 (C), 132.0 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH $\times$ 2), 128.5 (CH), 128.4 (CH $\times$ 2), 127.6 (CH $\times$ 6), 127.3 (CH $\times$ 2), 82.9 (CH), 80.6 (CH), 79.4 (CH), 76.5 (CH), 72.9 (CH), 62.8 (CH $_2$ ), 27.3 (CH $_3\times$ 3), 26.7 (CH $_3\times$ 3), 19.7 (C), 19.2 (C); ESI QTof [ $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{NaO}_5\text{Si}_2^+$ ]之計算值 = 739.32455, 實驗值 739.32450。

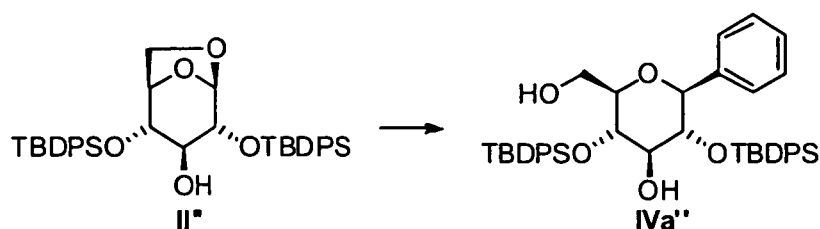
### 實例3-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(Ia)之合成



在環境溫度下向 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(1 g, 1.4 mmol)及 THF (5 mL)之溶液中添加 TBAF (14 mL, 14 mmol, 1.0 M 存於 THF 中)。在起始材料消耗盡後，將反應添加至 Dowex<sup>®</sup> 50WX8-400 離子交換樹脂(8 g)、CaCO<sub>3</sub> (3 g)及 MeOH (10 mL)之混合物中。在環境溫度下攪拌 1 小時後，過濾反應混合物並用 MeOH (20 mL)洗滌。濃縮濾液並藉由管柱層析(用 1:10 MeOH/DCM 洗脫)來純化所得殘餘物，得到 1-C-苯基-β-D-葡萄糖苷(0.24 g, 72%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46-7.43 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 4.16 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 139.5 (C), 127.7 (CH×2), 127.62 (CH×2), 127.55 (CH), 82.3 (CH), 80.8 (CH), 78.4 (CH), 75.0 (CH), 70.6 (CH), 61.8 (CH<sub>2</sub>); LCMS (ESI) *m/z* 258 (100, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 263 (69, [M+Na]<sup>+</sup>), 503 (25, [2M+Na]<sup>+</sup>)。

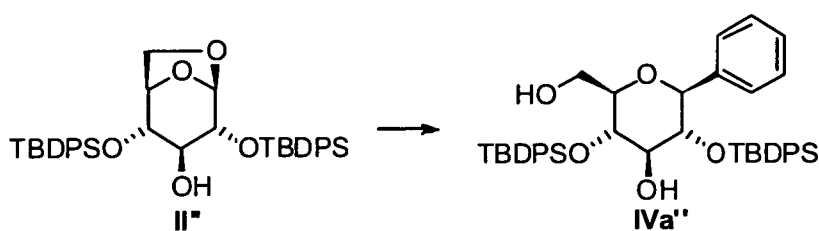
**實例 4-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(IVa'')之合成**



在環境溫度下將 AlCl<sub>3</sub> (2.4 mL, 1.2 mmol, 存於 THF 中之 0.5 M 溶液)及 苯基溴化鎂(1.2 mL, 3.0 mmol, 存於 Et<sub>2</sub>O 中

之 2.6 M 溶液) 之混合物(黑色溶液)攪拌 1 小時。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.63 g, 1.0 mmol)於 PhOMe (3.0 mL) 中之溶液中添加苯基溴化鎂(0.38 mL, 1.0 mmol, 存於 Et<sub>2</sub>O 中之 2.6 M 溶液)並在攪拌約 5 min 後, 然後經由注射器將所得溶液添加至先前製備之鋁混合物中, 隨後添加額外 PhOMe (2.0 mL) 用於沖洗燒瓶。在減壓(50 托)下及 60°C 至 70°C (外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑(但未去除 PhOMe)。在 130°C (外部浴溫度)下將剩餘混合物加熱 22 小時, 此時 HPLC 分析指示 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 68%。

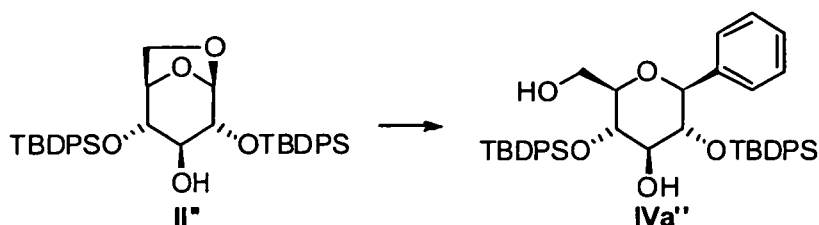
**實例 5-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(IVa'')之合成**



在環境溫度下將 AlCl<sub>3</sub> (0.60 ml, 0.30 mmol, 0.5 M 存於 THF 中)及 Ph<sub>3</sub>Al (1.7 ml, 1.7 mmol, 1.0 M 存於 Bu<sub>2</sub>O 中)混合, 得到黑色溶液。在環境溫度下向此混合物中添加 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.64 g, 1.0 mmol)於 PhOMe (4.0 mL) 中之溶液。在減壓(50 托)及 60°C (外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在 130°C (外部浴溫度)下將剩餘混合物(包含

PhOMe/Bu<sub>2</sub>O作為溶劑)加熱6小時，此時HPLC分析指示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為71%。在冷卻至環境溫度後，將等份(0.5 mL)反應產物混合物添加至碘(0.25 g, 0.98 mmol)於THF(5.0 mL)中之溶液中。在環境溫度下將黑色混合物攪拌15 min，此時HPLC分析指示碘苯之回收率為43%且苯之回收率為52%。將另一等份(0.5 mL)反應產物混合物添加至碘(0.25 g, 0.98 mmol)及LiCl(5.0 mL, 0.5 M存於THF中)之溶液中。在環境溫度下將黑色混合物攪拌2小時，此時HPLC分析指示碘苯之回收率為59%且苯之回收率為33%。

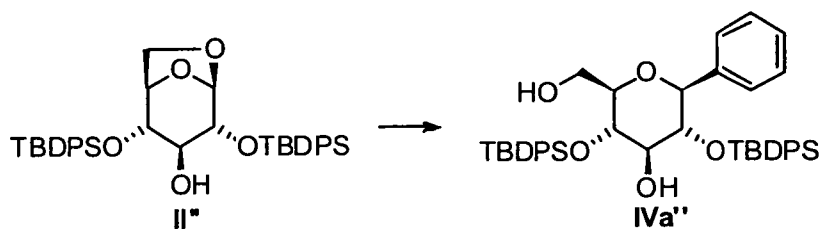
**實例 6-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(IVa'')之合成**



在環境溫度下將AlCl<sub>3</sub>(1.4 ml, 0.70 mmol, 0.5 M存於THF中)及Ph<sub>3</sub>Al(1.3 ml, 1.3 mmol, 1.0 M存於Bu<sub>2</sub>O中)混合，得到淺褐色溶液。在環境溫度下向1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.64 g, 1.0 mmol)於PhOMe(4.0 mL)中之溶液中添加*n*-BuLi(0.42 mL, 1.0 mmol, 2.4 M存於己烷中)並在攪拌約5 min後，然後將所得混合物添加至上文製備之鋁混合物中。在減壓(50托)及60°C(外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。

在 130°C (外部浴溫度) 下將剩餘混合物 (包含 PhOMe/Bu<sub>2</sub>O 作為溶劑) 加熱 3 小時，此時 HPLC 分析指示 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 76%。

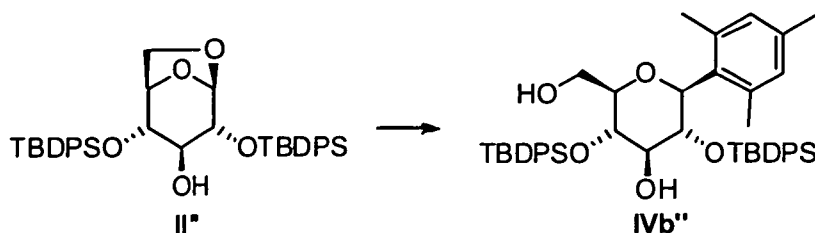
實例 7-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVa'') 之合成



在 0°C 下向 AlCl<sub>3</sub> (12 mL, 6 mmol) 之 0.5 M THF 溶液中逐滴添加 PhLi (6 mL, 12 mmol) 之 2 M Bu<sub>2</sub>O 溶液。將混合物升溫至室溫，且然後在 1 小時後，將混合物加熱至 60°C。逐滴添加 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (2.54 g, 4 mmol) 之 PhMe (15 mL) 溶液且然後在回流下加熱混合物。在 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖消耗盡後，將產物混合物冷卻至 0°C 並倒入冰-水混合物 (50 mL) 中。用 EtOAc (20 mL) 萃取混合物，用 1 N HCl (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並濃縮。對所得殘餘物實施管柱層析 (用 1:10 EtOAc/正庚烷洗脫)，得到 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (1.17 g, 41%)。

實例 8-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2,4,6-三甲基苯基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVb'') 之合成



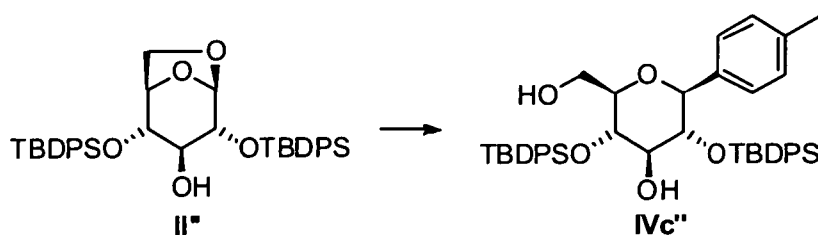


在環境溫度下將PhOMe (6 mL)、AlCl<sub>3</sub> (0.5 M存於THF中，4.0 mL, 2.0 mmol)及2,4,6-三甲基苯基溴化鎂(0.8 M存於THF中，6.25 mL, 5.0 mmol)混合，得到黃色溶液，在環境溫度下將其攪拌1小時。在環境溫度下向1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.64 g, 1.0 mmol)於PhOMe (3.0 mL)中之溶液中添加苯基溴化鎂(0.38 mL, 1.0 mmol，存於Et<sub>2</sub>O中之2.6 M溶液)。在攪拌約5 min後，然後經由注射器將溶液添加至上文製備之鋁混合物中，隨後添加額外PhOMe (1.0 mL)以沖洗燒瓶。在減壓(50托)及60°C (外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在150°C (外部浴溫度)下將剩餘混合物加熱16小時，此時HPLC分析指示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2,4,6-三甲基苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為67%。在冷卻至環境溫度後，在環境溫度下用10% NaOH水溶液(1 mL)、THF (10 mL)及矽藻土處理產物混合物，且然後過濾混合物並用THF洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由管柱層析(用1:10 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化粗產物，得到2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2,4,6-三甲基苯基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷(494 mg, 65%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.54 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 12H), 7.21-7.13 (m, 4H), 6.74 (d,

$J=0.8$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H),  
 3.80 (ddd,  $J=11.2, 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H),  
 3.48 (ddd,  $J=9.2, 6.4, 2.6$  Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.30-  
 3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.71  
 (dd,  $J=8.0, 5.2$  Hz, 1H, OH), 0.91 (s, 9H), 0.53 (s, 9H) ;  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8 (C), 137.4 (C), 137.3  
 (C), 136.5 (CH $\times$ 2), 136.1 (CH $\times$ 2), 135.6 (C), 135.2 (CH $\times$ 2),  
 135.0 (C), 134.9 (CH $\times$ 2), 133.0 (C), 131.8 (C), 131.3 (C),  
 130.9 (CH), 129.63 (CH), 129.60 (CH), 129.3 (CH), 129.14  
 (CH), 129.09 (CH), 127.54 (CH $\times$ 2), 127.48 (CH $\times$ 4), 127.3  
 (CH $\times$ 2), 80.7 (CH), 80.0 (CH), 78.2 (CH), 74.3 (CH), 73.0  
 (CH), 63.1 (CH $_2$ ), 27.2 (CH $_3\times$ 3), 26.4 (CH $_3\times$ 3), 21.8 (CH $_3$ ),  
 20.8 (CH $_3$ ), 20.1 (CH $_3$ ), 19.6 (C), 19.0 (C) ; LCMS (ESI)  
 $m/z$  776 (100,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 781 (3,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) ; ESI QTof  
 $[\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{NaO}_5\text{Si}_2^+]$ 之計算值 = 781.3715, 實驗值 781.3712。

**實例 9-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-甲基苯基)-**  
**1- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 (IVc'') 之合成**



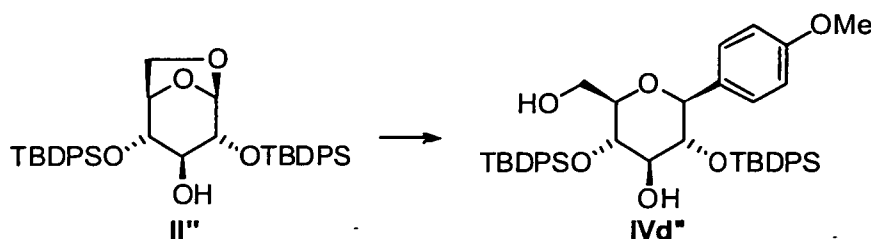
在環境溫度下將 PhOMe (6 mL)、 $\text{AlCl}_3$  (0.5 M 存於 THF  
 中, 4.0 mL, 2.0 mmol) 及 4-甲基苯基溴化鎂 (5.0 mL, 5.0  
 mmol, 1.0 M 存於 THF 中) 混合, 得到黑色溶液, 然後在環

境溫度下將其攪拌1小時。在環境溫度下向1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.64 g, 1.0 mmol)於PhOMe (3.0 mL)中之溶液中添加苯基溴化鎂(0.38 mL, 1.0 mmol, 存於Et<sub>2</sub>O中之2.6 M溶液)且在攪拌約5 min後, 經由注射器將混合物添加至上文製備之鋁混合物中, 隨後添加額外PhOMe (1.0 mL)以沖洗燒瓶。在減壓(50托)及60°C (外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在130°C (外部浴溫度)下將剩餘混合物加熱26小時, 此時HPLC分析顯示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-甲基苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為59%。在冷卻至環境溫度後, 在環境溫度下用10% NaOH水溶液(1 mL)、THF (10 mL)及矽藻土處理反應。過濾混合物並用THF洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由管柱層析(用1:10 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化粗產物, 得到2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-甲基苯基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷(405 mg, 55%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.45-7.32 (m, 12H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.07 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.24 (d, *J*=9.6, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.40 (dd, *J*=8.8, 8.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.77 (dd, *J*=6.6, 6.6 Hz, 1H, OH), 1.22 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, OH), 1.01 (s, 9H), 0.63 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>; ) δ 138.2 (C), 136.5 (CH×2),

136.1 (CH×2), 135.5 (C), 135.4 (C), 135.2 (CH×2), 135.0 (CH×2), 134.9 (C), 132.9 (C), 132.1 (C), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH×2), 128.5 (CH×2), 127.53 (CH×4), 127.51 (CH×2), 127.2 (CH×2), 82.6 (CH), 80.4 (CH), 79.4 (CH), 76.3 (CH), 72.9 (CH), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>×3), 26.6 (CH<sub>3</sub>×3), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (C), 19.1 (C); LCMS (ESI)  $m/z$  748 (100, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 753 (2, [M+Na]<sup>+</sup>); ESI QToF [C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>] 之計算值 = 753.3402, 實驗值 753.3423。

**實例 10-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-甲氧基1苯基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVd'')** 之合成

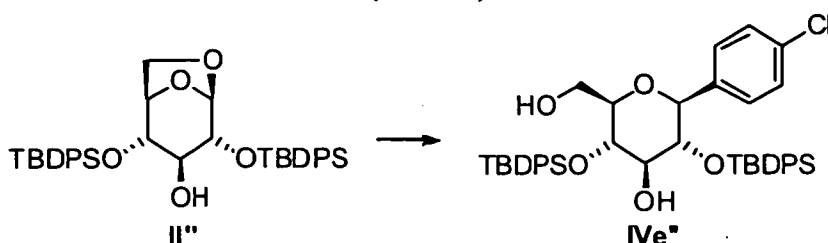


在環境溫度下將 PhOMe (6 mL)、AlCl<sub>3</sub> (0.5 M 存於 THF 中, 5.0 mL, 2.5 mmol) 及 4-甲氧基1苯基溴化鎂 (10.0 mL, 5.0 mmol, 0.5 M 存於 THF 中) 混合, 得到黑色溶液, 在環境溫度下將其攪拌 1 小時。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (0.64 g, 1.0 mmol) 於 PhOMe (3.0 mL) 中之溶液中添加苯基溴化鎂 (0.38 mL, 1.0 mmol, 存於 Et<sub>2</sub>O 中之 2.6 M 溶液)。在攪拌約 5 min 後, 然後經由注射器將溶液添加至上文製備之鋁混合物中, 隨後添加額外 PhOMe (1.0 mL) 以沖洗燒瓶。在減壓

(50托)及60°C (外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在130°C (外部浴溫度)下將剩餘混合物加熱8小時，此時HPLC分析指示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-甲氧基苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為54%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.46-7.34 (m, 13H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.05 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.24 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.41 (dd, *J*=9.9, 9.9 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J*=6.6, 6.6 Hz, 1H, OH), 1.02 (s, 9H), 0.66 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8 (C), 136.5 (CH×2), 136.2 (CH×2), 135.4 (C), 135.2 (CH×2), 135.0 (CH×2), 134.9 (CH), 132.9 (C), 132.0 (C), 130.8 (C), 129.8 (CH×2), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 127.54 (CH×4), 127.53 (CH×2), 127.2 (CH×2), 113.7 (CH×2), 82.3 (CH), 80.4 (CH), 79.4 (CH), 76.3 (CH), 72.9 (CH), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>×3), 26.6 (CH<sub>3</sub>×3), 19.6 (C), 19.1 (C); ESI QTof [C<sub>45</sub>H<sub>54</sub>NaO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>]之計算值=769.3351, 實驗值769.3330。

**實例 11-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氯苯基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVe'')之合成**

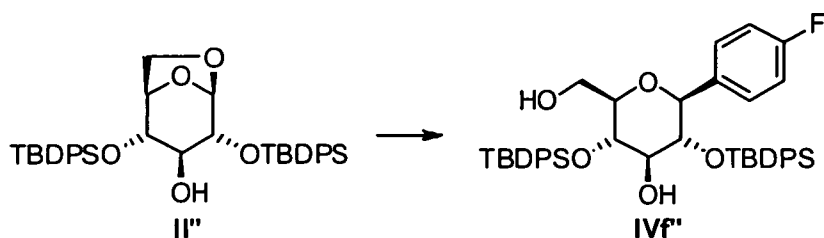


在環境溫度下將PhOMe (6 mL)、AlCl<sub>3</sub> (0.5 M存於THF中，4.0 mL, 2.0 mmol)及4-氯苯基溴化鎂(0.8 M存於THF中，6.25 mL, 5.0 mmol)混合，得到黑色溶液，在環境溫度下將其攪拌1小時。在環境溫度下向1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.64 g, 1.0 mmol)於PhOMe (3.0 mL)中之溶液中添加苯基溴化鎂(0.38 mL, 1.0 mmol，存於Et<sub>2</sub>O中之2.6 M溶液)。在攪拌約5 min後，然後經由注射器將溶液添加至上文製備之鋁混合物中，隨後添加額外PhOMe (1.0 mL)以沖洗燒瓶。在減壓(50托)及60°C (外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在150°C (外部浴溫度)下將剩餘混合物加熱22小時，此時HPLC分析顯示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氯苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為47%。在冷卻至環境溫度後，在環境溫度下用10% NaOH水溶液(1 mL)、THF (10 mL)及矽藻土處理產物混合物。過濾混合物並用THF洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由管柱層析(用1:15 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化粗產物，提供2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氯苯基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷(328 mg, 44%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 13H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.05 (dd, *J*=6.4, 2.0 Hz, 2H), 4.25 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.60 (ddd, *J*=9.2, 6.4, 2.6 Hz, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 1.70 (dd, *J*=8.0,

5.6 Hz, 1H, OH), 1.01 (s, 9H), 0.67 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.0 (C), 136.4 ( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 136.1 ( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 135.2 ( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 135.1 (C), 134.9 ( $\text{CH}_2, \times 2$ ), 134.8 (C), 134.2 (C), 132.7 (C), 131.9 (C), 130.0 ( $\text{CH} \times 2$ ), 129.73 (CH), 129.67 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.4 ( $\text{CH} \times 2$ ), 127.6 ( $\text{CH} \times 6$ ), 127.3 ( $\text{CH} \times 2$ ), 82.1 (CH), 80.5 (CH), 79.3 (CH), 76.4 (CH), 72.7 (CH), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3 \times 3$ ), 19.6 (C), 19.1 (C); LCMS (ESI)  $m/z$  768 (100,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 773 (5,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); ESI QTOF  $[\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{ClNaO}_5\text{Si}_2^+]$  之計算值 = 773.2856, 實驗值 773.2852。

**實例 12-2, 4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氟苯基)-1- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 (IVf'') 之合成**



在環境溫度下將 PhOMe (6 mL)、 $\text{AlCl}_3$  (0.5 M 存於 THF 中, 4.0 mL, 2.0 mmol) 及 4-氟苯基溴化鎂 (1.9 M 存於 THF 中, 2.6 mL, 5.0 mmol) 混合, 得到黑色溶液, 在環境溫度下將其攪拌 1 小時。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (0.64 g, 1.0 mmol) 於 PhOMe (3.0 mL) 中之溶液中添加苯基溴化鎂 (0.38 mL, 1.0 mmol, 存於  $\text{Et}_2\text{O}$  中之 2.6 M 溶液) 並將混合物攪拌約 5 min。然後經由注射器將該溶液添加至上文製備之鋁混合

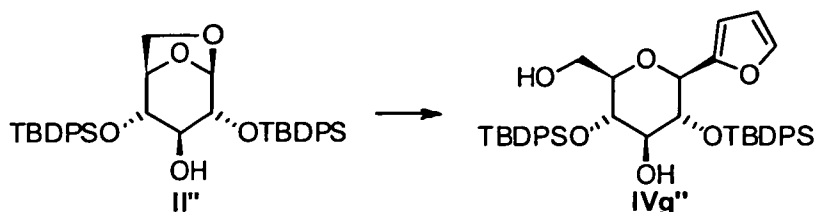
物中，隨後添加額外 PhOMe (1.0 mL) 以沖洗燒瓶。在減壓 (50托) 及 60°C (外部浴溫度) 下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在 150°C (外部浴溫度) 下將剩餘混合物加熱 6 小時，此時 HPLC 分析指示 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氟苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 56%。在冷卻至環境溫度後，在環境溫度下用 10% NaOH 水溶液 (1 mL)、THF (10 mL) 及矽藻土處理產物混合物，然後過濾混合物並用 THF 洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由管柱層析 (用 1:20 EtOAc/正庚烷洗脫) 來純化粗產物，得到 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氟苯基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷 (395 mg, 54%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 12H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.09 (dd,  $J=6.6, 6.6$  Hz, 2H), 6.93 (dd,  $J=8.6, 8.6$  Hz, 2H), 4.26 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 3H), 1.70 (dd,  $J=6.6, 6.6$  Hz, 1H, OH), 1.01 (s, 9H), 0.66 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.8 (d,  $J=245$  Hz, C), 136.4 (CH $\times$ 2), 136.2 (CH $\times$ 2), 135.21 (CH $\times$ 2), 135.20 (C), 134.9 (CH $\times$ 2), 134.8 (C), 134.4 (d,  $J=3.1$  Hz, C), 132.8 (C), 131.9 (C), 130.3 (d,  $J=8.1$  Hz, CH $\times$ 2), 129.73 (CH), 129.68 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 127.58 (CH $\times$ 2), 127.57 (CH $\times$ 4), 127.3 (CH $\times$ 2), 115.1 (d,  $J=21.2$  Hz, CH $\times$ 2), 82.1 (CH), 80.5 (CH), 79.3 (CH), 76.4 (CH), 72.8 (CH), 62.8 (CH $_2$ ), 27.2 (CH $_3\times$ 3), 26.6 (CH $_3\times$ 3),



19.6 (C), 19.1 (C); ESI QTof [ $C_{44}H_{51}FNaO_5Si_2^+$ ]之計算值=757.3151, 實驗值757.3131。

實例 13- 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2-呋喃基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVg'')之合成

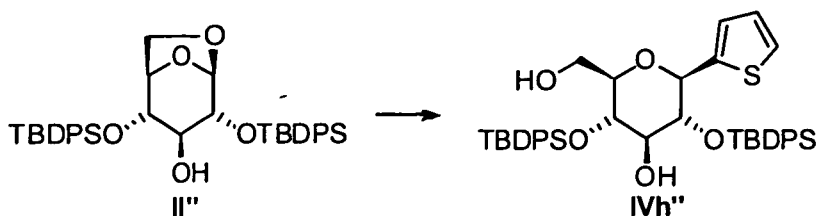


向呋喃 (2.5 mL, 34.3 mmol) 於 THF (21.5 mL) 中之經冷凍 (-76°C) 溶液中添加 *n*-BuLi (21.5 mL, 34.3 mmol, 1.6 M 存於己烷中)。將混合物攪拌 1 小時且然後升溫至環境溫度。藉由滴定測定濃度為 0.5 M。在環境溫度下將 PhOMe (6 mL)、AlCl<sub>3</sub> (0.5 M 存於 THF 中, 4.0 mL, 2.0 mmol) 及上文製備之 2-呋喃基鋰 (10 mL, 5 mmol, 0.5 M 存於 THF 中) 混合, 得到黑色溶液, 在環境溫度下將其攪拌 1 小時。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (0.64 g, 1.0 mmol) 於 PhOMe (3.0 mL) 中之溶液中添加苯基溴化鎂 (0.38 mL, 1.0 mmol, 存於 Et<sub>2</sub>O 中之 2.6 M 溶液)。在攪拌約 5 min 後, 然後經由注射器將溶液添加至上文製備之鋁混合物中, 隨後添加額外 PhOMe (1.0 mL) 以沖洗燒瓶。在減壓 (50 托) 及 60°C (外部浴溫度) 下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在 130°C (外部浴溫度) 下將剩餘混合物加熱 16 小時, 此時 HPLC 分析指示 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2-呋喃基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 78%。在冷卻至環境溫度後, 在環境溫度下用

10% NaOH水溶液(1 mL)、THF (10 mL)及矽藻土處理反應，然後過濾混合物並用THF洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由管柱層析(用1:15 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化粗產物，得到2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2-呋喃基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷(482 mg, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68-7.67 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 14H), 7.26 (dd,  $J=1.6, 0.4$  Hz, 1H) 6.27 (dd,  $J=3.4, 1.8$  Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J=3.2, 0.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.90 (ddd,  $J=11.6, 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.58 (ddd,  $J=9.2, 6.6, 2.4$  Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.39 (dd,  $J=9.4, 8.2$  Hz, 1H), 1.76 (dd,  $J=8.0, 5.2$  Hz, 1H, OH), 1.30 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H, OH), 1.01 (s, 9H), 0.76 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.3 (C), 142.2 (CH), 136.3 (CH $\times$ 2), 136.2 (CH $\times$ 2), 135.24 (C), 135.20 (CH $\times$ 2), 135.1 (CH $\times$ 2), 134.8 (C), 132.6 (C), 132.1 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 127.59 (CH $\times$ 2), 127.58 (CH $\times$ 2), 127.53 (CH $\times$ 2), 127.3 (CH $\times$ 2), 110.4 (CH), 110.1 (CH), 80.3 (CH), 79.4 (CH), 75.3 (CH), 74.2 (CH), 72.6 (CH), 62.7 (CH $_2$ ), 27.2 (CH $_3$  $\times$ 3), 26.7 (CH $_3$  $\times$ 3), 19.6 (C), 19.1 (C); ESI QToF [ $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{NaO}_6\text{Si}_2^+$ ]之計算值 = 729.3038, 實驗值 729.3027。

**實例 14-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2-噻吩基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVh'')之合成**

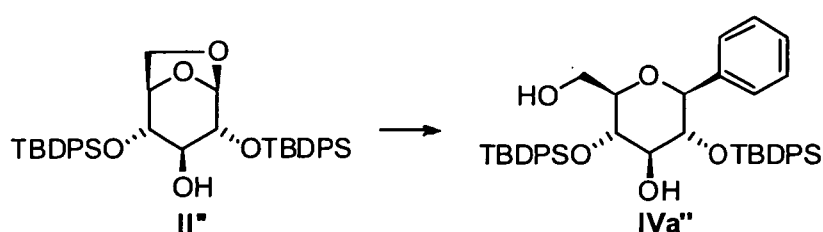


在環境溫度下將 PhOMe (6 mL)、AlCl<sub>3</sub> (0.5 M 存於 THF 中，4.0 mL, 2.0 mmol) 及 2-噻吩基溴化鎂 (1.0 M 存於 THF 中，5.0 mL, 5.0 mmol) 混合，得到黑色溶液，在環境溫度下將其攪拌 1 小時。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (0.64 g, 1.0 mmol) 於 PhOMe (3.0 mL) 中之溶液中添加苯基溴化鎂 (0.38 mL, 1.0 mmol，存於 Et<sub>2</sub>O 中之 2.6 M 溶液) 並攪拌約 5 min。然後經由注射器將此溶液添加至上文製備之鋁混合物中，隨後添加額外 PhOMe (1.0 mL) 以沖洗燒瓶。在減壓 (50 托) 及 60°C (外部浴溫度) 下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在 130°C (外部浴溫度) 下將剩餘混合物加熱 2 小時，此時 HPLC 分析指示 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2-噻吩基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 57%。在冷卻至環境溫度後，在環境溫度下用 10% NaOH 水溶液 (1 mL)、THF (10 mL) 及矽藻土處理反應，然後過濾混合物並用 THF 洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由管柱層析 (用 1:10 EtOAc/正庚烷洗脫) 來純化粗產物，得到 2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(2-噻吩基)-1-β-D-吡喃葡萄糖苷。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.51-7.30 (m, 16H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 4.62 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.93

(dd,  $J=11.6, 2.0$  Hz, 1H), 3.82 (ddd,  $J=10.2, 6.6, 1.8$  Hz, 1H), 3.64 (ddd,  $J=9.3, 6.3, 2.7$  Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.45 (dd,  $J=9.0, 9.0$  Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.75 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.5 (C), 136.5 (CH $\times$ 2), 136.2 (CH $\times$ 2), 135.5 (C), 135.2 (CH $\times$ 2), 135.0 (CH $\times$ 2), 134.8 (C), 132.8 (C), 132.0 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 127.63 (CH $_2$  $\times$ 2), 127.61 (CH $_2$  $\times$ 4), 127.34 (C), 127.33 (CH $\times$ 2), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 80.6 (CH), 79.4 (CH), 77.9 (CH), 77.2 (CH), 72.6 (CH), 62.7 (CH $_2$ ), 27.2 (CH $_3$  $\times$ 3), 26.6 (CH $_3$  $\times$ 3), 19.6 (C), 19.2 (C); LCMS (ESI)  $m/z$  740 (100,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 745 (5,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); ESI QToF  $[\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{NaO}_5\text{SSi}_2^+]$ 之計算值 = 745.2810, 實驗值 745.2808。

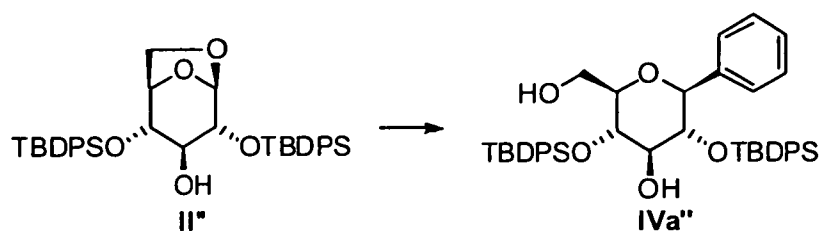
**實例 15-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 (IVa'')之合成**



在環境溫度下將五氟苯酚(0.18 g, 1.0 mmol)、 $\text{Ph}_3\text{Al}$  (2.0 ml, 2.0 mmol, 1.0 M存於 $\text{Bu}_2\text{O}$ 中)及 $\text{PhOMe}$  (1.0 mL)混合, 得到淺黃色透明溶液。然後向此混合物中添加1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(0.64 g, 1.0 mmol)於 $\text{PhOMe}$  (4.0 mL)中之溶液。在 $130^\circ\text{C}$  (外部

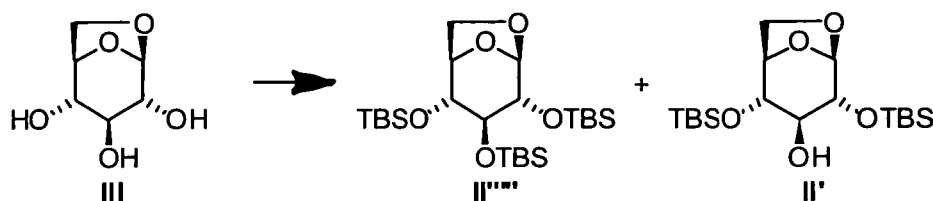
浴溫度)下將混合物加熱12小時，此時HPLC分析指示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為73%。

實例16-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(IVa'')之合成



在 $-40^{\circ}\text{C}$ 下將 $\text{AlCl}_3$  (2.4 mL, 1.2 mmol, 0.5 M存於THF中)、苯基溴化鎂(0.73 mL, 1.9 mmol, 2.6 M存於 $\text{Et}_2\text{O}$ 中)及 $t\text{-BuLi}$  (0.50 mL, 0.95 mmol, 1.9 M存於戊烷中)組合，得到黑色溶液，然後使其升溫至環境溫度。在環境溫度下攪拌1小時後，在真空(50托)下蒸發溶劑，隨後添加PhMe (5.0 mL)。向1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(364 mg, 0.57 mmol)於PhMe (3.0 mL)中之溶液中添加苯基溴化鎂(0.22 mL, 0.57 mmol, 2.6 M存於 $\text{Et}_2\text{O}$ 中)且然後在減壓(50托)下將混合物部分地濃縮以去除 $\text{Et}_2\text{O}$ 溶劑。將剩餘1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖之PhMe溶液添加至先前製備之鋁混合物中，隨後用PhMe (1.0 mL)稀釋。將反應混合物加熱至溫和回流，保持30小時，此時HPLC分析指示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為20%。

實例 17-1,6-脫水-2,3,4-三-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(II''''')及1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(II')之合成



在 0°C 下向 1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖 (5.0 g, 30.8 mmol) 及咪唑 (14.7 g, 216 mmol) 於 THF (40 mL) 中之懸浮液溶液中逐滴添加 TBSCl (23.2 g, 154 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液，並在環境溫度下將混合物攪拌過夜。在 1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖消耗盡後，添加水 (50 mL) 並用 EtOAc (每次 100 mL) 將混合物萃取兩次並濃縮。管柱層析 (用 1:10 DCM/正庚烷洗脫) 得到呈白色固體形式之 1,6-脫水-2,3,4-三-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (6.4 g, 41%)。單獨分離出呈白色粉末形式之 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (4.3 g, 36%)。

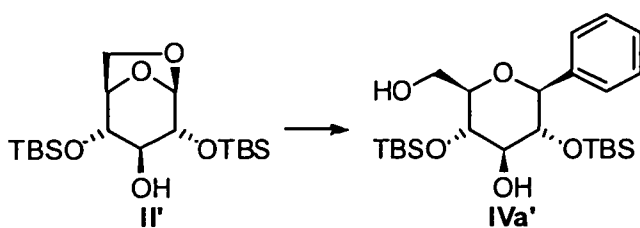
1,6-脫水-2,3,4-三-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (II''''') :

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.28-5.27 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.10 (dd, *J*=6.8, 0.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J*=6.4, 6.4 Hz, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 3.45 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.113 (s, 6H), 0.105 (s, 3H), 0.100 (s, 3H), 0.096 (s, 3H)。

1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(II'):

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.29 (s, 1H), 4.39 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.86 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J=7.2, 5.2$  Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 1H), 2.09 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H, OH), 0.943 (s, 9H), 0.938 (s, 9H), 0.140 (s, 3H), 0.130 (s, 6H), 0.126 (s, 3H)。

實例 18-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(IVa')之合成

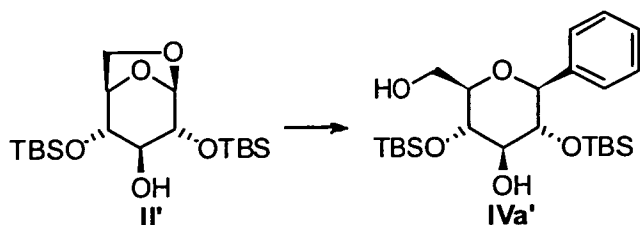


在環境溫度下將  $\text{AlCl}_3$  (0.60 ml, 0.30 mmol, 0.5 M 存於 THF 中) 及  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (1.7 ml, 1.7 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中) 混合，得到黑色溶液。在環境溫度下向此混合物中添加 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (0.51 g, 1.31 mmol) 於  $\text{PhOMe}$  (3.5 mL) 中之溶液。在減壓 (50 托) 及  $60^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在  $130^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將剩餘混合物 (包含  $\text{PhOMe}/\text{Bu}_2\text{O}$  作為溶劑) 加熱 4 小時。在冷卻至環境溫度後，將 THF (10 mL)、矽藻土 (1 g)、15%  $\text{NaOH}$  水溶液 (1 mL) 及  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2 g) 依次添加至產物混合物中並過濾所得懸浮液並濃縮濾液，得到黃色油狀物，藉由矽膠管柱層析

(用 1:20 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化，得到呈白色粉末形式之 1-C-苯基-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (0.39 g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.34 (m, 5H), 4.17 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.73-3.52 (m, 4H), 3.48-3.44 (m, 1H), 2.11 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J=6.8, 6.4$  Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.72 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.2 (C), 128.4 (CH), 128.30 (CH $\times$ 2), 128.26 (CH $\times$ 2), 82.9 (CH), 80.3 (CH), 79.8 (CH), 76.8 (CH), 71.6 (CH), 62.5 (CH $_2$ ), 26.0 (CH $_3$  $\times$ 3), 25.8 (CH $_3$  $\times$ 3), 18.3 (C), 18.0 (C), -3.7 (CH $_3$ ), -4.2 (CH $_3$ ), -4.8 (CH $_3$ ), -5.8 (CH $_3$ ); LCMS (ESI)  $m/z$  469 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 470 (27,  $[\text{M}+\text{H}+1]^+$ ), 486 (65,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ )。

**實例 19-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVa') 之合成**

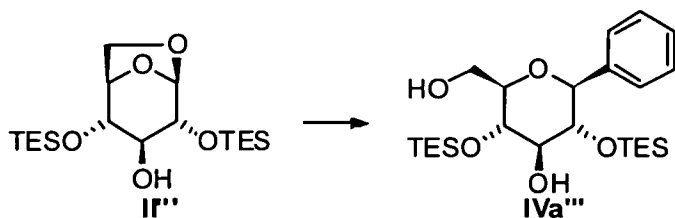


在環境溫度下將  $\text{AlCl}_3$  (0.60 ml, 0.30 mmol, 0.5 M 存於 THF 中) 及  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (1.7 ml, 1.7 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中) 混合，得到黑色溶液。在環境溫度下向此混合物中添加 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖



(0.39 g, 1.00 mmol)於PhOMe (3.5 mL)中之溶液。在減壓(50托)及60°C (外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑。在130°C (外部浴溫度)下將剩餘混合物(包含PhOMe/Bu<sub>2</sub>O作為溶劑)加熱3小時。在冷卻至環境溫度後，將THF (10 mL)、矽藻土(0.8 g)、15% NaOH水溶液(1 mL)及Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.9 g)依次添加至產物混合物中並過濾所得懸浮液並濃縮濾液，得到黃色油狀物，藉由矽膠管柱層析(用1:20 EtOAc/正庚烷洗脫)對其實施純化，得到呈白色粉末形式之產物1-C-苯基-2,4-二-O-第三丁基二甲基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖苷(0.32 g, 68%)。

**實例 20-1-C-苯基-2,4-二-O-三乙基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖苷(IVa''')之合成**



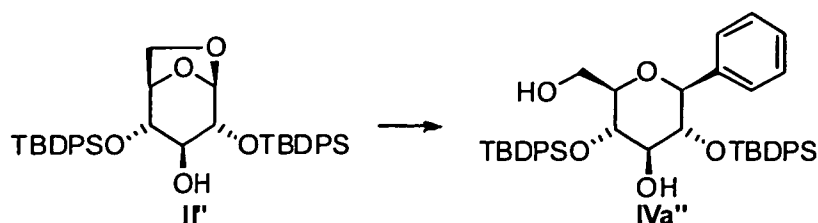
將AlCl<sub>3</sub> (3.6 mmol, 存於THF中之0.5 M溶液)及苯基溴化鎂(9.0 mmol, 存於Et<sub>2</sub>O中之2.6 M溶液)組合，得到黑色溶液。在環境溫度下攪拌1小時後，在真空(50托)下蒸發溶劑且然後將PhMe (8.0 mL)添加至殘餘物中。向1,6-脫水-2,4-二-O-三乙基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.72 g, 1.8 mmol (如*Helv. Chim. Acta.* 1998, 81, 2157-2189中所報導製備)於PhMe (4.0 mL)中之溶液中添加苯基溴化鎂(1.8 mmol, 存於Et<sub>2</sub>O中之2.6 M溶液)並在攪拌約5 min後，然後在減壓

(50托)下將混合物部分地濃縮以去除Et<sub>2</sub>O。將剩餘1,6-脫水-2,4-二-O-三乙基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖之PhMe溶液添加至先前製備之鋁混合物中，隨後用PhMe (1.0 mL)稀釋。在回流下將混合物加熱6.5小時，此時HPLC分析顯示反應完成且亦指示已形成少量未受保護之產物1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷。在冷卻至環境溫度後，將THF (30 mL)、10% NaOH水溶液(3 mL)、矽藻土(3 g)及Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7.5 g)依次添加至產物混合物中並過濾所得懸浮液並濃縮濾液，得到橙色油狀物。藉由矽膠管柱層析(用1:4 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化該油狀物，得到呈無色至淺黃色油狀物形式之產物1-C-苯基-2,4-二-O-三乙基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖苷(0.44 g, 51%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.34 (m, 5H), 4.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.17 (d, *J*=3.2 Hz, 1H, OH), 2.02 (br, 1H, OH), 1.02 (t, *J*=7.8 Hz, 9H), 0.77-0.69 (m, 6H), 0.76 (t, *J*=7.8 Hz, 9H), 0.31 (dq, *J*=14.8, 7.8 Hz, 3H), 0.20 (dq, *J*=15.2, 8.0 Hz, 3H) ;

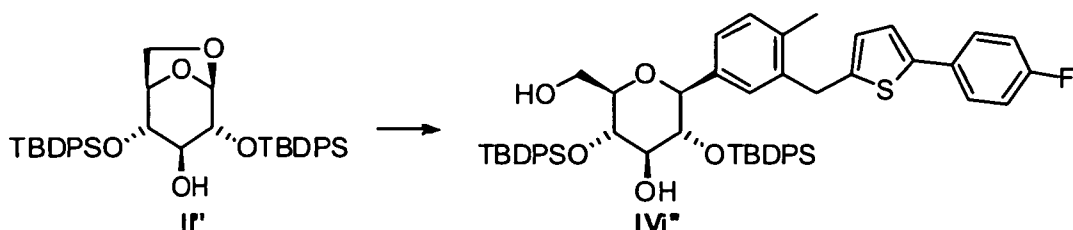
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.1 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH×2), 127.9 (CH×2), 82.7 (CH), 80.3 (CH), 79.8 (CH), 77.1 (CH), 71.8 (CH), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 6.9 (CH<sub>3</sub>×3), 6.7 (CH<sub>3</sub>×3), 5.2 (CH<sub>2</sub>×3), 4.8 (CH<sub>2</sub>×3)。

**實例 21-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVa'') 之合成**



向苯基溴化鎂(2.6 M存於Et<sub>2</sub>O中, 1.9 mL, 5.0 mmol)於PhOMe (6 mL)中之混合物中添加GaCl<sub>3</sub> (0.5 M存於戊烷中, 4.0 mL, 2.0 mmol), 提供白色漿液, 然後將其攪拌1小時。在環境溫度下向1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖(0.64 g, 1.0 mmol)於PhOMe (3 mL)中之溶液中添加苯基溴化鎂(2.6 M存於Et<sub>2</sub>O中, 0.38 mL, 1.0 mmol), 並將混合物攪拌約5 min。然後將此溶液添加至先前製備之鎂混合物中並在真空(50托)及60°C下濃縮經組合之混合物以去除Et<sub>2</sub>O及戊烷。在130°C (外部浴溫度)下將剩餘溶液加熱24小時, 此時HPLC分析指示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為2%。

**實例 22-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(2,4-二-O-TBDPS-坎格列淨; (IVi''))之合成**



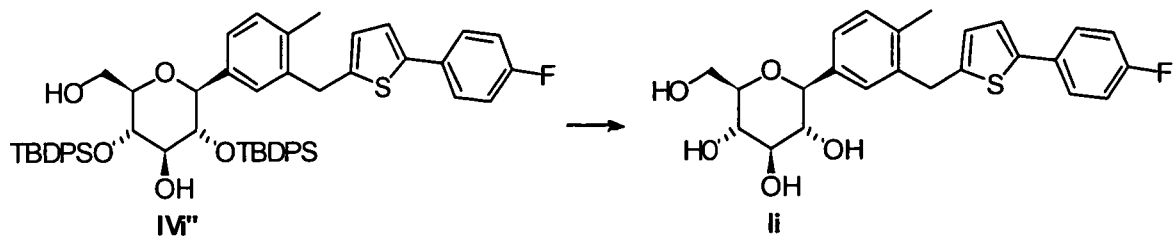
將2-(5-溴-2-甲基苄基)-5-(4-氟苯基)噻吩(1.5 g, 4.15 mmol)及鎂粉末(0.33 g, 13.7 mmol)置於適宜反應器中, 隨

後添加 THF (9 mL) 及 1,2-二溴乙烷 (95  $\mu$ L)。將混合物加熱至回流。在開始反應後，逐滴添加 2-(5-溴-2-甲基苄基)-5-(4-氟苄基)噻吩 (2.5 g, 6.92 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液。在回流下將混合物再攪拌 2 小時，且然後冷卻至環境溫度並滴定以測定濃度。在環境溫度下將由此製備之 3-[[5-(4-氟苄基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苄基溴化鎂 (0.29 M 存於 THF 中，17 mL, 5.0 mmol) 及  $\text{AlCl}_3$  (0.5 M 存於 THF 中，4.0 mL, 2.0 mmol) 混合，得到黑色溶液，在環境溫度下將其攪拌 1 小時。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苄基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (0.64 g, 1.0 mmol) 於 PhOMe (3.0 mL) 中之溶液中添加 *n*-BuLi (0.4 mL, 1.0 mmol, 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中之 2.5 M 溶液)。在攪拌約 5 min 後，然後經由注射器將溶液添加至上文製備之鋁混合物中，隨後添加額外 PhOMe (1.0 mL) 以沖洗燒瓶。在減壓 (50 托) 及 60 $^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑，且然後添加 PhOMe (6 mL)。在 150 $^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將剩餘混合物加熱 5 小時，此時 HPLC 分析指示 2,4-二-O-第三丁基二苄基矽烷基-1-C-(3-((5-(4-氟苄基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苄基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為 68%。在冷卻至環境溫度後，在環境溫度下用 10% NaOH 水溶液 (1 mL)、THF (10 mL) 及矽藻土處理反應，然後過濾混合物並用 THF 洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由矽膠管柱層析 (用 1:20 MTBE/正庚烷洗脫) 來純化粗產物，得到呈白色粉末形式之產物 2,4-二-O-第三丁基二苄基矽烷基-1-C-(3-((5-(4-氟

苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷  
(0.51 g, 56%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J=7.6, 5.6$  Hz, 2H), 7.44-7.20 (m, 16H), 7.11-6.95 (m, 6H), 6.57 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.40 (dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81 (dd,  $J=6.6, 6.6$  Hz, 1H, OH), 1.19 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H, OH), 1.00 (s, 9H), 0.64 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.1 (d,  $J=246$  Hz, C), 143.1 (C), 141.4 (C), 137.9 (C), 136.8 (C), 136.5 (C), 136.4 (CH $\times$ 2), 136.1 (CH $\times$ 2), 135.25 (C), 135.20 (CH $\times$ 2), 135.0 (CH $\times$ 2), 134.8 (C), 132.8 (C), 132.3 (C), 130.9 (d,  $J=3.5$  Hz, C), 130.5 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (CH $\times$ 4), 127.5 (CH $\times$ 2), 127.2 (CH $\times$ 2), 127.1 (d,  $J=8.2$  Hz, CH $\times$ 2), 127.06 (CH), 126.0 (CH), 122.7 (CH), 115.7 (d,  $J=21.8$  Hz, CH $\times$ 2), 82.7 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 76.3 (CH), 72.9 (CH), 62.8 (CH $_2$ ), 34.1 (CH $_2$ ), 27.2 (CH $_3$  $\times$ 3), 26.7 (CH $_3$  $\times$ 3), 19.6, (C), 19.3 (CH $_3$ ), 19.2 (C); LCMS (ESI)  $m/z$  938 (100,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 943 (10,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ )。

**實例 23-坎格列淨(1-C-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷；(Ii))之合成**

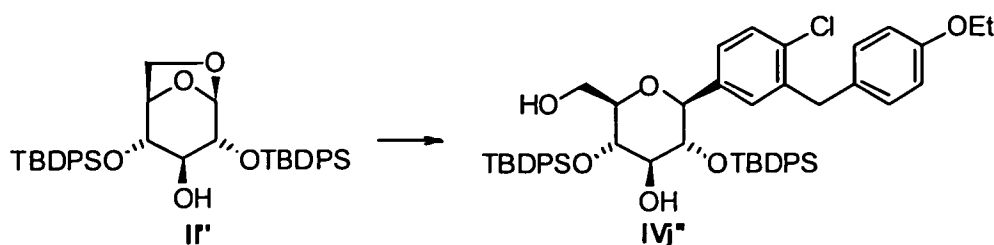


在環境溫度下將2,4-二-*O*-第三丁基二苯基矽烷基-1-*C*-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷(408 mg, 0.44 mmol)及TBAF (3.5 mL, 3.5 mmol, 1.0 M存於THF中)之混合物攪拌4小時。將CaCO<sub>3</sub> (0.73 g)、Dowex<sup>®</sup> 50WX8-400離子交換樹脂(2.2 g)及MeOH (5 mL)添加至產物混合物中並在環境溫度下將懸浮液攪拌1小時，且然後經由矽藻土墊過濾混合物。用MeOH沖洗濾餅並在真空下蒸發合併之濾液，並藉由管柱層析(用1:20 MeOH/DCM洗脫)來純化所得殘餘物，得到坎格列淨(143 mg, 73%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.63-7.57 (m, 2H), 7.28 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.80 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 4.93 (br, 2H, OH), 4.73 (br, 1H, OH), 4.44 (br, 1H, OH), 4.16 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  161.8 (d,  $J=243$  Hz, C), 144.1 (C), 140.7 (C), 138.7 (C), 137.8 (C), 135.4 (C), 131.0 (d,  $J=3.1$  Hz, C), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 127.4 (d,  $J=8.1$  Hz, CH $\times$ 2), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 123.9 (CH), 116.4 (d,  $J=21.6$  Hz, CH $\times$ 2), 81.8 (CH), 81.7 (CH), 79.0 (CH), 75.2

(CH), 70.9 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>);  
LCMS (ESI)  $m/z$  462 (100, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 467 (3, [M+Na]<sup>+</sup>).

實例 24-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苄基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(2,4-二-O-TBDPS-達格列淨; (IVj''))之合成



將 1-(5-溴-2-氯苄基)-4-乙氧基苯 (1.5 g, 4.6 mmol) 及 鎂粉末 (0.54 g, 22.2 mmol) 置於適宜反應器中，隨後添加 THF (12 mL) 及 1,2-二溴乙烷 (0.16 mL)。將混合物加熱至回流。在反應開始後，逐滴添加 1-(5-溴-2-氯苄基)-4-乙氧基苯 (4.5 g, 13.8 mmol) 於 THF (28 mL) 中之溶液。在回流下使混合物再攪拌小時，且然後冷卻至環境溫度，且然後滴定以測定濃度。在環境溫度下將上文製備之 4-氯-3-[(4-乙氧基苄基)甲基]苄基溴化鎂 (31 mL, 10 mmol, 0.32 M 存於 THF 中) 及 AlCl<sub>3</sub> (0.5 M 存於 THF 中, 8.0 mL, 4.0 mmol) 混合，得到黑色溶液，在環境溫度下將其攪拌 1 小時。在環境溫度下向 1,6-脫水-2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-β-D-吡喃葡萄糖 (0.64 g, 1.0 mmol) 於 PhOMe (3.0 mL) 中之溶液中添加苄基溴化鎂 (0.38 mL, 1.0 mmol, 存於 Et<sub>2</sub>O 中之 2.6 M 溶液)。在攪拌約 5 min 後，然後經由注射器將該溶液添加至上文製備之鋁混合物中，隨後添加額外 PhOMe (1.0

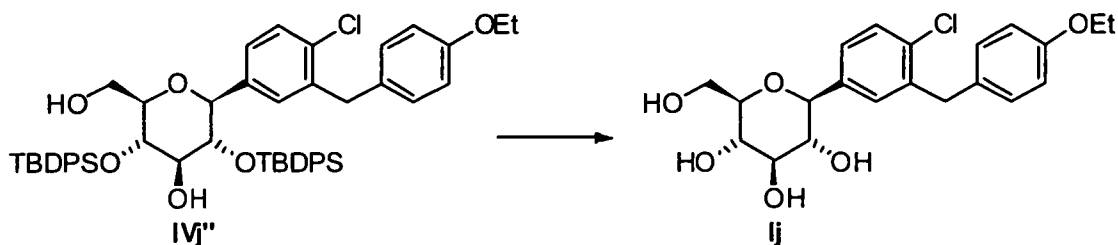
mL)以沖洗燒瓶。在減壓(50托)及60°C(外部浴溫度)下濃縮混合物以去除低沸點醚性溶劑且然後添加PhOMe(6 mL)。在130°C(外部浴溫度)下將反應混合物加熱8小時,此時HPLC分析指示2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為51%。在冷卻至環境溫度後,在環境溫度下用10% NaOH水溶液(1 mL)、THF(10 mL)及矽藻土處理反應,然後過濾混合物並用THF洗滌濾餅。濃縮合併之濾液並藉由矽膠管柱層析(用1:30 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化粗產物,得到呈白色粉末形式之產物2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(0.30 g, 34%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.54 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 13H), 7.29-7.22 (m, 6H), 7.07-7.04 (m, 2H), 7.00 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 4.18 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 4.02 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.96 (d,  $J=10.8$  Hz, 2H), 3.86 (ddd,  $J=11.3, 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 3.76 (ddd,  $J=8.4, 8.4, 4.8$  Hz, 1H), 3.56 (ddd,  $J=9.0, 6.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J=11.4, 5.4$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J=9.4, 8.6$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz, 1H), 1.70 (dd,  $J=7.8, 5.4$  Hz, 1H, OH), 1.42 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H, OH), 1.00 (s, 9H), 0.64 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.4 (C), 138.8 (C), 137.4 (C), 136.3 (CH $\times$ 2), 136.1 (CH $\times$ 2), 135.2 (CH $\times$ 2), 135.0 (C), 134.9



(CH×2), 134.8 (C), 134.2 (C), 132.8 (C), 132.0 (C), 131.6 (CH), 131.1 (C), 129.9 (CH×2), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 127.58 (CH×2), 127.57 (CH×2), 127.54 (CH×2), 127.31 (CH), 127.28 (CH×2), 114.4 (CH×2), 82.2 (CH), 80.5 (CH), 79.3 (CH), 76.3 (CH), 72.7 (CH), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>×3), 26.6 (CH<sub>3</sub>×3), 19.6 (C), 19.2 (C), 14.9 (CH<sub>3</sub>)。

**實例 25**-達格列淨 ((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇 ; (Ij))之合成

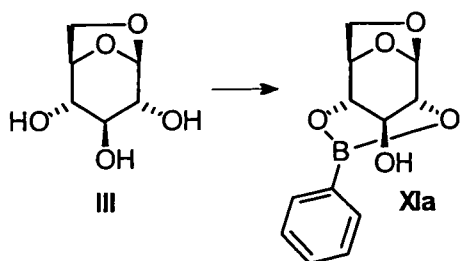


在環境溫度下將 2,4-二-*O*-第三丁基二苯基矽烷基-1-*C*-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷 (60 mg, 0.068 mmol) 於 THF (3.0 mL) 及 TBAF (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M 存於 THF 中) 中之溶液攪拌 15 小時。將 CaCO<sub>3</sub> (0.62 g)、Dowex<sup>®</sup> 50WX8-400 離子交換樹脂 (1.86 g) 及 MeOH (5 mL) 添加至產物混合物中並在環境溫度下將懸浮液攪拌 1 小時，且然後經由矽藻土墊過濾混合物。用 MeOH 沖洗濾餅並在真空下蒸發合併之濾液並藉由管柱層析 (用 1:10 MeOH/DCM 洗脫) 來純化所得殘餘物，得到達格列淨 (30 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.37-7.34 (m, 2H), 7.29 (dd,

$J=8.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 2H), 4.10 (d,  $J=9.6$  Hz, 2H), 4.04 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 4.00 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.47-3.40 (m, 3H), 3.31-3.23 (m, 2H), 1.37 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  157.4 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 133.1 (C), 131.5 (C), 130.5 (CH), 129.4 (CH $\times$ 2), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 114.0 (CH $\times$ 2), 80.5 (CH), 80.8 (CH), 78.3 (CH), 75.0 (CH), 70.4 (CH), 63.0 (CH $_2$ ), 61.7 (CH $_2$ ), 37.8 (CH $_2$ ), 13.8 (CH $_3$ ) ; LCMS (ESI)  $m/z$  426 (100,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 428 (36,  $[\text{M}+\text{NH}_4+2]^+$ ), 447 (33,  $[\text{M}+\text{K}]^+$ ) 。

**實例 26-1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-苯基硼酸酯 (XIa)**  
之合成

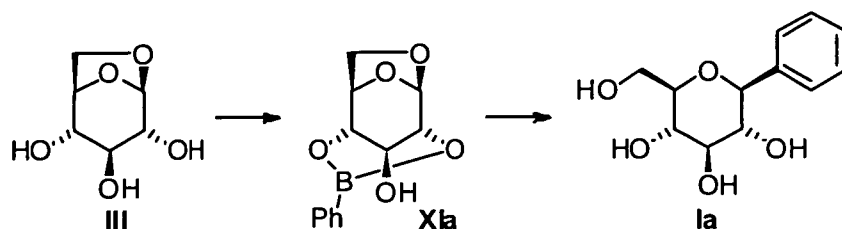


在 Dean-Stark 裝置中在回流下將 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (5 g, 30.8 mmol) 及 苯基硼酸 (3.76 g, 30.8 mmol) 於 PhMe (150 mL) 中之混合物加熱 15 小時。將混合物冷卻至環境溫度並過濾白色沈澱物並用 PhMe (10 mL) 洗滌，得到 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-苯基硼酸酯 (4.90 g, 64%) 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83-7.87 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 5.65 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.58 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 4.12-

4.16 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J=7.6$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.44 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.3, 131.2, 127.7, 101.7, 76.5, 70.3, 70.2, 69.0, 66.2。

實例 27-1-C- 苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇; (1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷; (Ia))之合成

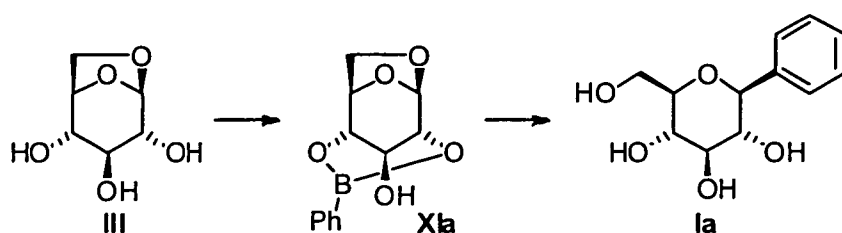


在回流下將1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(0.50 g, 3.1 mmol)及苯基硼酸(0.38 g, 3.1 mmol)於PhMe (40 mL)中之溶液加熱15小時並使用Dean-Stark裝置自反應系統連續去除水。將產物混合物冷卻至環境溫度並去除溶劑，得到白色沈澱物(1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-苯基硼酸酯)。向白色沈澱物中添加PhCN (5 mL)及 $\text{Ph}_3\text{Al}$  (3.1 mL, 3.1 mmol, 1.0 M存於 $\text{Bu}_2\text{O}$ 中)且然後在 $160^\circ\text{C}$  (外部浴溫度)及真空(50托)下將混合物加熱以使得 $\text{Bu}_2\text{O}$ 可藉由蒸餾去除。將剩餘溶液加熱至 $180^\circ\text{C}$  (外部浴溫度)直至藉由TLC檢測無更多1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(約2小時)。將產物混合物冷卻至環境溫度並添加MeOH (5 mL)。將混合物攪拌10 min並濃縮。藉由管柱層析(用1:10 MeOH/DCM洗脫)來純化殘餘物，得到1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(0.41 g, 以1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖計55%)。

用於檢測 1-C-苯基-D-吡喃葡萄糖苷之 $\beta$ -及 $\alpha$ -變旋異構物之 HPLC 分析及分析方法：

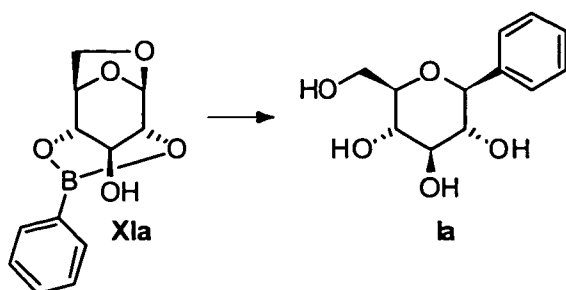
HPLC管柱：Waters XBridge C8			
4.6 mm (ID)×150 mm (L)，粒徑為3.5 $\mu$ m (儲存100%乙腈)			
流速：0.5 mL/min (Pmax < 6000 psi)			
注射體積：2 $\mu$ L			
檢測：UV, 210 nm (PDA 190 nm至400 nm)			
管柱溫度：40°C			
樣品運行時間：40 min			
針洗：H <sub>2</sub> O/乙腈= 1:4			
洗脫：移動相C：乙腈 移動相D：H <sub>2</sub> O			
方法：			
時間(min)	流速 (mL/min)	% C (乙腈)	% D (H <sub>2</sub> O)
0.01	0.5	15	85
10.00	0.5	30	70
15.00	0.5	70	30
25.00	0.5	100	0
30.00	0.5	100	0
31.00	0.5	15	85
40.00	0.5	15	85
樣品分離：			
藉由注射器取0.1 mL反應混合物並注入1 mL 5% TFA/乙腈溶液中以製備粗製樣品。並用甲醇將該粗製樣品稀釋至10%以製備分析樣品。			
內標：荳(相對於起始材料0.5莫耳當量)			
用於分析方法之UV響應比：0.46 (在UV 210 nm下1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷/荳)			
$\beta$ -變旋異構物在5.0分鐘下洗脫且 $\alpha$ -變旋異構物在5.6分鐘下洗脫			

實例 28-1-C- 苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



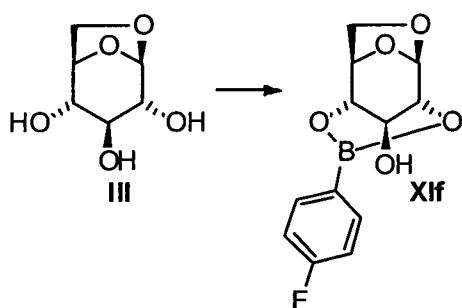
在回流下將 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (0.75 g, 4.6 mmol) 及 苯基硼酸 (0.79 g, 6.5 mmol) 於 PhMe (40 mL) 中之溶液加熱 15 小時並使用 Dean-Stark 裝置自反應系統連續去除水。將反應冷卻至環境溫度並添加  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (4.6 mL, 4.6 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中) 及  $\text{AlCl}_3$  (4.6 mL, 2.3 mmol, 0.5 M 存於 THF 中)。在回流下將反應混合物加熱 20 小時。將產物混合物冷卻至環境溫度，添加 MeOH (10 mL) 並攪拌 10 min，並在減壓下濃縮混合物，隨後實施管柱層析 (用 1:10 MeOH/DCM 洗脫)，得到 1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 (0.38 g，以 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖計 34%)。

實例 29-1-C- 苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



在環境溫度下向1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-苯基酮酸酯(248 mg, 1.0 mmol)於PhOMe (5 mL)中之溶液中添加Ph<sub>3</sub>Al (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M存於Bu<sub>2</sub>O中)。在165°C (外部浴溫度)下將混合物加熱6小時, 此時HPLC分析指示已得到1-*C*-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為65%。

**實例 30-1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-(4'-氟苯基)酮酸酯 (XI<sub>f</sub>)之合成**

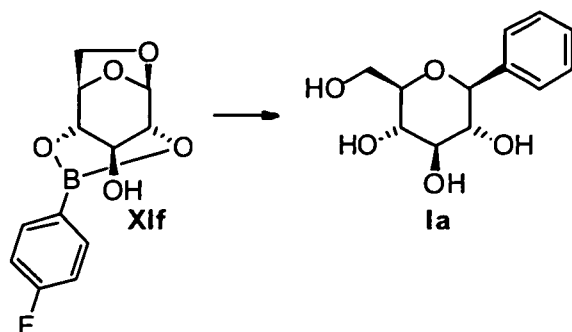


在Dean-Stark裝置下將1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(2.5 g, 15.4 mmol)及4-氟苯基酮酸(2.15 g, 15.4 mmol)於PhMe (70 mL)中之溶液加熱至回流, 保持15小時。冷卻反應並過濾色沈澱物。用PhMe (10 mL)洗滌白色沈澱物, 得到1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-(4'-氟苯基)酮酸酯(2.86 g, 70%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.81-7.86 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 5.64 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.62-4.64 (m, 1H), 4.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.07-4.09 (m, 1H), 3.94 (dd, *J*=8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.1 (d, *J*=248 Hz), 136.5 (d, *J*=8.2 Hz), 114.7 (d, *J*=20.0 Hz),

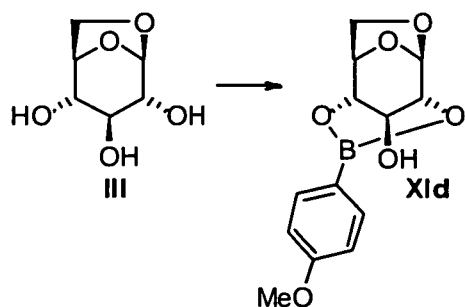
101.6, 76.5, 70.3, 70.1, 69.0, 66.2。

實例 31-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



在環境溫度下向1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-(4'-氟苯基)硼酸酯(266 mg, 1.0 mmol)於PhOMe (5 mL)中之溶液中添加Ph<sub>3</sub>Al (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M存於Bu<sub>2</sub>O中)。在165°C (外部浴溫度)下將混合物加熱6小時，此時HPLC分析指示已達成1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為60%。

實例 32-1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-(4'-甲氧基1苯基)硼酸酯(XId)之合成

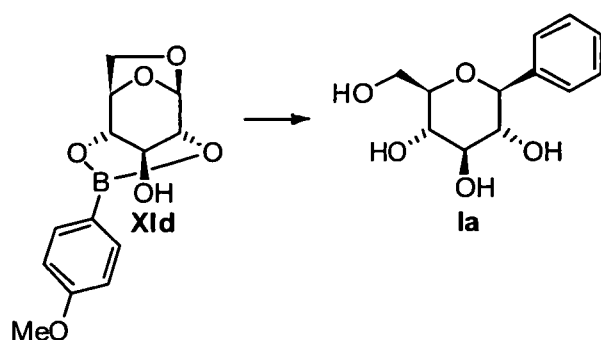


在Dean-Stark裝置中在回流下將1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖(2.5 g, 15.4 mmol)及4-甲氧基1苯基硼酸(2.35 g, 15.4 mmol)於PhMe (70 mL)中之溶液加熱15小時。將反應冷卻至環境溫度，得到白色沈澱物，將其過濾並用PhMe (10

mL)洗滌，得到1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-(4'-甲氧基1-苯基)硼酸酯(4.28 g, 99%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 5.63 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 4.62-4.64 (m, 1H), 4.57 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 3.93 (dd,  $J=7.6$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.1, 136.0, 113.3, 101.7, 76.6, 70.3, 70.2, 68.9, 66.2, 55.1。

**實例 33-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷** ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇; (1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷; (Ia))之合成

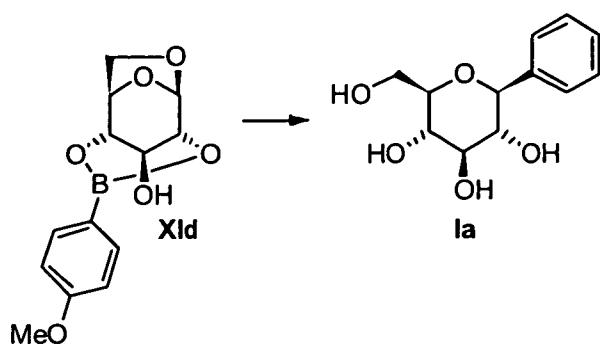


向1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-(4'-甲氧基1-苯基)硼酸酯(278 mg, 1.0 mmol)於PhOMe (5 mL)中之溶液中添加 $\text{Ph}_3\text{Al}$  (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M存於 $\text{Bu}_2\text{O}$ 中)。在 $165^\circ\text{C}$  (外部浴溫度)下將混合物加熱6小時，此時HPLC分析顯示已達成1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為57%，

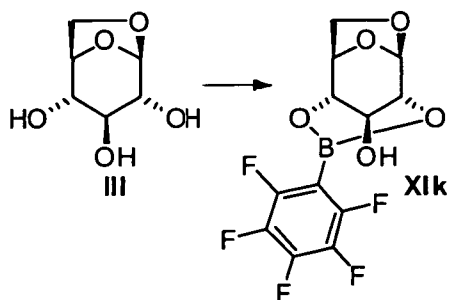
**實例 34-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷** ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇; (1*S*)-1-C-苯



## 基葡萄糖苷；(Ia))之合成



向 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-(4'-甲氧基1苯基)硼酸酯 (278 mg, 1.0 mmol) 於 PhCN (5 mL) 中之溶液中添加  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中)。然後在約  $165^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將混合物攪拌 22 小時。HPLC 分析指示，提供 1-*C*-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為 43%。

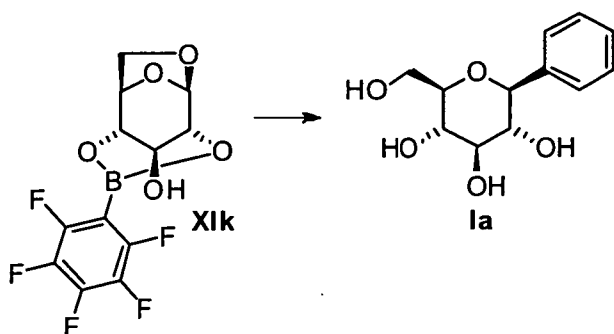
實例 35-1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-(2',3',4',5',6'-五氟苯基)硼酸酯 (XIk) 之合成

在 Dean-Stark 裝置中在回流下將 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (2.5 g, 15.4 mmol) 及五氟苯基硼酸 (3.26 g, 15.4 mmol) 於 PhMe (70 mL) 中之溶液加熱 2 小時。在減壓下蒸發溶劑 (PhMe)，得到呈黃色固體形式之 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-(2',3',4',5',6'-五氟苯基)硼酸酯，其未經進一步純化直接用於下一步驟。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.65 (t,  $J=2.4$  Hz, 1H), 4.64-

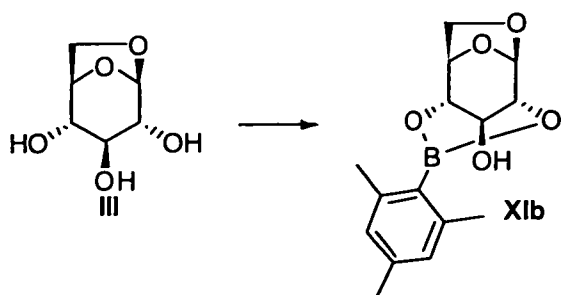
4.68 (m, 1H), 4.61 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.99 (dd,  $J=8.0$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.40 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.7-150.4 (m), 141.3-143.9 (m), 135.9-138.6 (m), 101.2, 76.3, 71.2, 69.7, 69.6, 66.5。

**實例 36-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成**



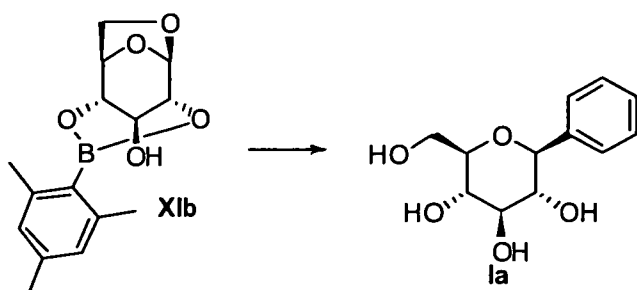
向粗製 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-(2',3',4',5',6'-五氟苯基)硼酸酯 (338 mg, 1.0 mmol) 於 PhOMe (5 mL) 中之溶液中添加  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中)。在  $165^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將混合物加熱 6 小時，此時 HPLC 分析顯示 1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為 51%。

**實例 37-1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-(2',4',6'-三甲基苯基)硼酸酯 (XIb) 之合成**



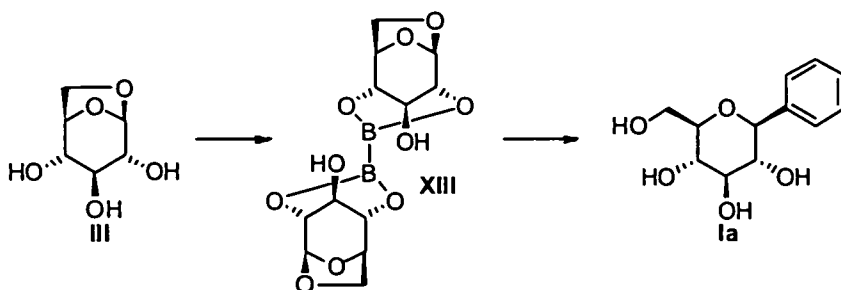
在 Dean-Stark 裝置中在回流下將 1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖 (162 mg, 1.0 mmol) 及 2,4,6-三甲基苯基) 硼酸 (164 mg, 1.0 mmol) 於 PhOMe (5 mL) 中之溶液加熱 12 小時，得到粗製 1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖 2,4-O-(2',4',6'-三甲基苯基) 硼酸酯，其未經進一步純化直接用於下一步驟。

**實例 38-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2R,3S,4R,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇；(1S)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia)) 之合成**



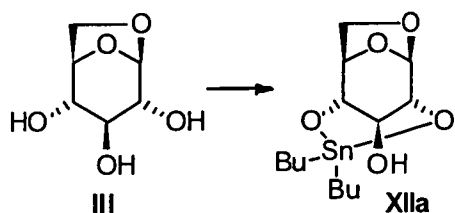
向上文製備之 1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖 2,4-O-(2',4',6'-三甲基苯基) 硼酸酯 ( $\leq 1.0$  mmol) 之粗製 PhOMe 溶液中添加  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中)。在  $165^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將混合物加熱 3.5 小時，此時 HPLC 分析顯示 1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 39%。

**實例 39-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2R,3S,4R,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇；(Ia)) 之合成**



在側臂中安裝有分子篩之Dean-Stark裝置中在回流下將1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(324 mg, 2 mmol)及四羥基二硼(90 mg, 1 mmol)於二噁烷(40 mL)中之混合物加熱15小時。產物混合物樣品之 $^1\text{H}$  NMR分析指示其由產物混合物組成。向產物混合物中添加 $\text{Ph}_3\text{Al}$  (6.0 mL, 1 M存於 $\text{Bu}_2\text{O}$ 中)且然後在 $135^\circ\text{C}$  (外部浴溫度)下加熱混合物。在約24小時時, HPLC分析指示已達成1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為53%且HPLC純度分析指示 $\beta$ -變旋異構物/ $\alpha$ -變旋異構物之比率為97.8:2.2。

實例 40-2,4-O-二丁基甲錫亞烷基-1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(XIIa)之合成

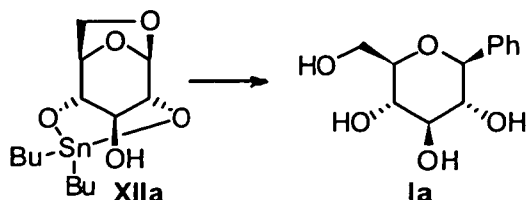


在回流下將1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(1.0 g, 6.2 mmol)及二丁基氧化錫(1.5 g, 6.2 mmol)於PhMe (40 mL)中之溶液加熱15小時並在Dean-Stark裝置中自反應系統連續去除水。在減壓下蒸發產物混合物直至去除溶劑(PhMe)。將殘餘物冷卻至環境溫度, 得到2,4-O-二丁基甲錫亞烷基-1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(2.42 g, 99%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.47 (t,  $J=2.0$  Hz, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.27 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.78 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.27-1.45 (m, 8H), 0.92-0.97 (m,

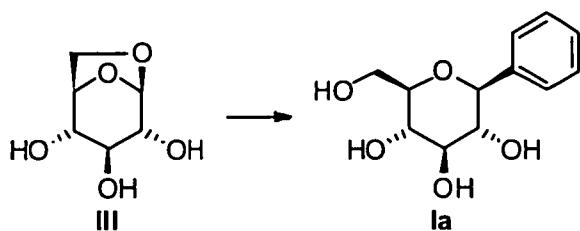
6H)。

實例 41-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



向 2,4-*O*-二丁基甲錫亞烷基-1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖 (0.39 g, 1.0 mmol) 於 1,2-二氯苯 (8 mL) 中之溶液中添加 Ph<sub>3</sub>Al (3.0 mL, 3.0 mmol, 1.0 M 存於 Bu<sub>2</sub>O 中) 且然後在 165°C (外部浴溫度) 下將混合物加熱 1.5 小時, 此時 HPLC 分析顯示 1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 29%。

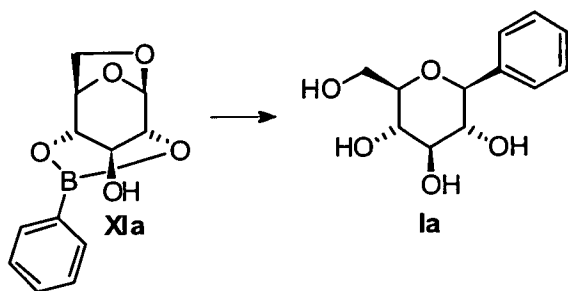
實例 42-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



在環境溫度下向 1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖 (162 mg, 1.0 mmol) 於 二噁烷 (5 mL) 中之懸浮液中添加 Ph<sub>3</sub>Al (6.0 mL, 6.0 mmol, 1.0 M 存於 Bu<sub>2</sub>O 中)。然後將混合物加熱至 135°C (外部浴溫度), 保持 150 小時。將混合物冷卻至環境溫度並用 THF (5 mL) 稀釋, 且然後依次添加水 (0.5 mL)、

15% NaOH水溶液(0.25 mL)及矽藻土。將混合物攪拌1小時並添加MgSO<sub>4</sub> (1 g)且然後過濾。向所過濾固體中添加MeOH (5 mL)及15% NaOH水溶液(0.12 mL)。將懸浮液攪拌1小時且然後再次過濾。合併濾液並濃縮。藉由管柱層析(用1:10 MeOH/DCM洗脫)來純化殘餘物，得到1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(170 mg, 71%)。

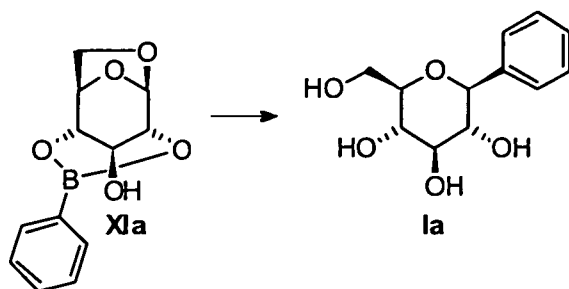
**實例 43-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷** ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



在環境溫度下向AlCl<sub>3</sub> (53 mg, 0.4 mmol)於DCM (1.5 mL)中之懸浮液中添加Ph<sub>3</sub>Al (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M存於Bu<sub>2</sub>O中)。在攪拌3小時後，添加1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖2,4-*O*-苯基酮酸酯(248 mg, 1.0 mmol)於PhCl (4.2 mL)中之溶液並在60°C至70°C及減壓(50托)下蒸發經組合之混合物以去除低沸點組份。然後在150°C下將殘餘物加熱3.5小時。添加5% TFA/乙腈溶液(3 mL)並在分離及溶劑蒸發後，藉由管柱層析(用1:9 MeOH/DCM洗脫)來純化所得粗製混合物，得到呈黃色油狀物形式之期望1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(162 mg, 67%)。

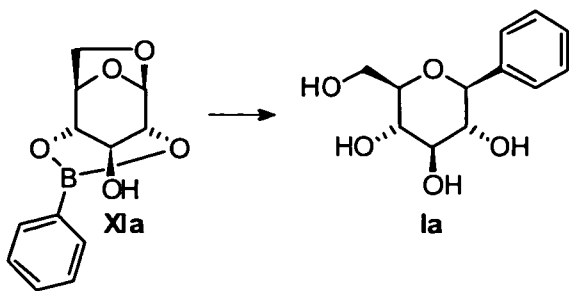
**實例 44-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷** ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-

(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-*C*-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



在環境溫度下向  $\text{AlCl}_3$  (0.8 mL, 0.4 mmol, 0.5 M 存於 THF 中) 於 PhOMe (8.0 mL) 中之溶液中添加  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中)。在環境溫度下攪拌 3 小時後，添加 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-苯基酮酸酯 (248 mg, 1.0 mmol) 並在  $100^\circ\text{C}$  至  $110^\circ\text{C}$  (內部溫度) 下加熱混合物。在 1.5 小時時取樣，此時 HPLC 分析指示反應完成。在將混合物冷卻至環境溫度後，用 MeOH (5.0 mL) 處理產物混合物並攪拌約 10 mins，且 HPLC 分析指示 1-*C*-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為 66%。

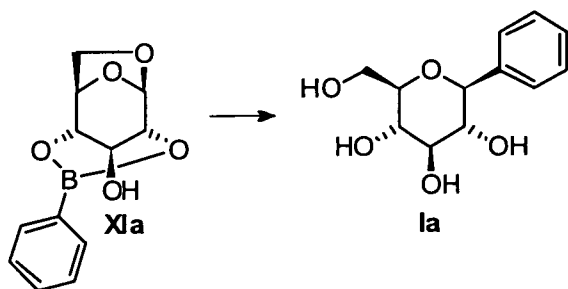
**實例 45-1-*C*-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-*C*-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成**



在環境溫度下向  $\text{AlCl}_3$  (0.4 mL, 0.8 mmol, 0.5 M 存於

THF中)於PhOMe (7.6 mL)中之溶液中添加Ph<sub>3</sub>Al (2.2 mL, 2.2 mmol, 1.0 M存於Bu<sub>2</sub>O中)。在環境溫度下攪拌3小時後，添加1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖2,4-O-苯基酮酸酯(248 mg, 1.0 mmol)並在100°C至110°C (內部溫度)下加熱混合物。在2.5小時後取樣，此時HPLC分析指示反應完成。在將混合物冷卻至環境溫度後，用MeOH (5.0 mL)處理產物混合物並攪拌約10 mins。HPLC分析指示1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為71%。

**實例 46-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2R,3S,4R,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇；(1S)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成**

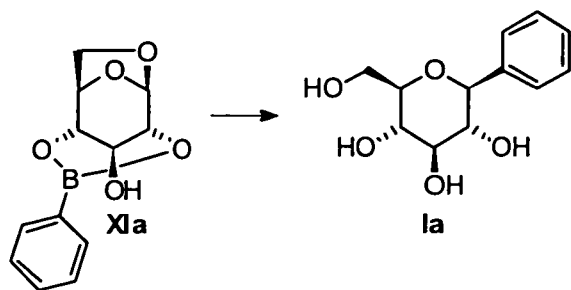


在環境溫度下將AlCl<sub>3</sub> (1.3 mL, 0.67 mmol, 0.5 M存於THF中)、Ph<sub>3</sub>Al (1.3 mL, 1.3 mmol, 1.0 M存於Bu<sub>2</sub>O中)及PhOMe (2.5 mL)混合且然後攪拌3.0小時。在另一燒瓶中，在-20°C下向1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖2,4-O-苯基酮酸酯(248 mg, 1.0 mmol)於PhOMe (2.5 mL)中之溶液中邊攪拌邊逐滴添加*n*-BuLi (0.63 mL, 1.0 mmol, 1.6 M存於己烷中)。在攪拌20 min後，在-20°C下將鋁混合物添加至所製備溶液中並使其緩慢升溫至環境溫度。然後在100°C至110°C (內部溫度)下將混合物加熱3小時，此時HPLC分析指示1-C-苯



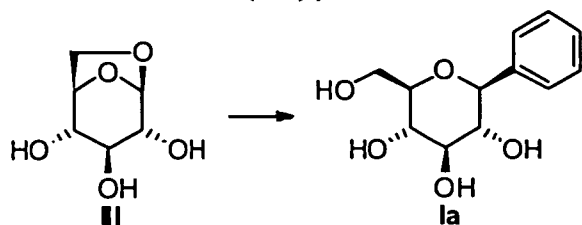
基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為33%。

實例 47-1-C- 苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



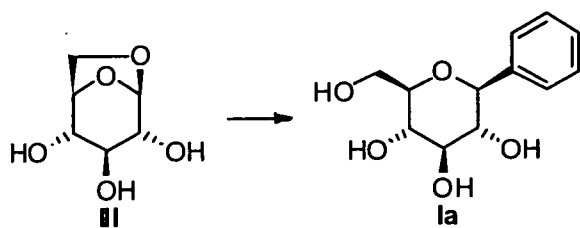
在環境溫度下將  $\text{AlCl}_3$  (1.0 mL, 0.5 mmol, 0.5 M 存於 THF 中) 與  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中) 之溶液混合並攪拌 3.0 小時。在另一燒瓶中，在  $0^\circ\text{C}$  下向 1,6-脫水-β-D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-苯基酮酸酯 (186 mg, 0.75 mmol) 於 PhOMe (8.0 mL) 中之溶液中邊攪拌邊逐滴添加 DIBAL (750  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol, 1.0 M 存於甲苯中)。在攪拌 40 min 後，在  $0^\circ\text{C}$  下將所得溶液添加至上文製備之芳基鋁混合物中並使其緩慢升溫至環境溫度。然後在  $110^\circ\text{C}$  (內部溫度) 下將混合物加熱 2.5 小時，此時 HPLC 分析指示已達成 1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷之產率為 51%。

實例 48-1-C- 苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷；(Ia))之合成



向存於 PhMe (30 mL) 中之 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (324 mg, 2.0 mmol) 中添加工 DIBAL (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M 存於 PhMe 中) 並在環境溫度下將混合物攪拌 3.5 天。然後向混合物中添加工  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (2.0 mL, 2.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中) 且然後在  $105^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將混合物攪拌 18 小時。將混合物冷卻至環境溫度且然後添加工  $\text{AlCl}_3$  (4.0 mL, 2.0 mmol, 0.5 M 存於 THF 中), 且然後在回流下將混合物加熱 24 小時。將混合物冷卻至環境溫度並添加工 MeOH (10 mL) 並攪拌 1 小時。在減壓下濃縮所得混合物並藉由管柱層析 (用 1:10 MeOH/DCM 洗脫) 來純化殘餘物, 提供 1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 (117 mg, 24%)。

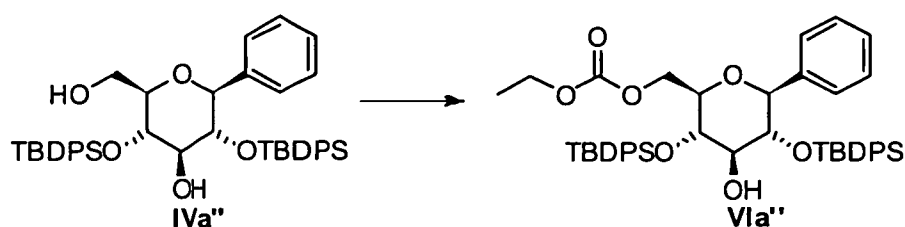
**實例 49-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇; (1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷; (Ia)) 之合成**



在環境溫度下將  $\text{Me}_3\text{Al}$  (1 mL, 2.0 mmol, 2.0 M in PhMe) 及 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (324 mg, 2 mmol) 於 PhMe (30 mL) 中之混合物攪拌 3.5 天。向所得混合物中添加工  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (2 mL, 2.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中) 且然後在  $105^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將混合物攪拌約 18 小時。將混合物冷卻至環境溫度且然後添加工  $\text{AlCl}_3$  (4.0 mL, 2.0 mmol, 0.5 M 存於 THF

中)，且然後在回流下將混合物加熱24小時。將混合物冷卻至環境溫度並添加MeOH (10 mL)並攪拌1 min。在減壓下濃縮所得混合物並藉由管柱層析(用1:10 MeOH/DCM洗脫)來純化殘餘物，提供1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(88 mg, 18%)。

**實例 50-2,4-二-O-(第三丁基二苯基)矽烷基-6-O-(乙氧基羰基)-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(VIa'')之合成**

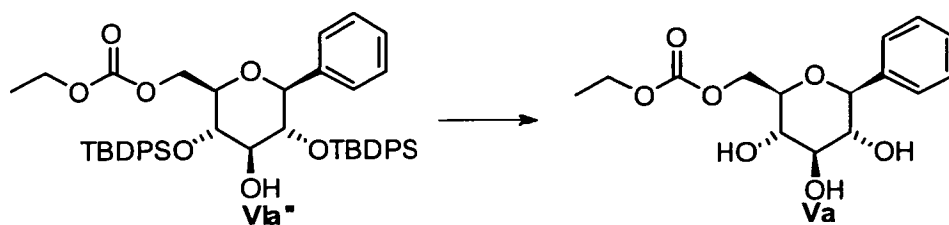


在環境溫度下將三乙基胺(23  $\mu$ L, 0.32 mmol)、氯甲酸乙基酯(20  $\mu$ L, 0.21 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(2.1 mg, 0.017 mmol)及2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(50 mg, 0.070 mmol)於DCM (0.6 mL)中之混合物攪拌2小時。在反應完成後，添加DCM (10 mL)，隨後添加HCl水溶液(10 mL, 0.5 M)。在相分離後，在減壓下濃縮有機溶液並藉由管柱層析(用1:19 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化殘餘物，得到2,4-二-O-第三丁基二苯基矽烷基-6-O-(乙氧基羰基)-1-C-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(53 mg, 96%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66-7.64 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.44-7.16 (m, 21H), 4.40 (dd,  $J=11.6, 1.6$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.11 (q,  $J=7.3$

Hz, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H, OH), 1.00 (s, 9H), 0.61 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.8 (C), 138.4 (C), 136.4 (CH $\times$ 2), 136.2 (CH $\times$ 2), 135.4 (C), 135.2 (C), 135.1 (CH $\times$ 2), 134.9 (CH $\times$ 2), 132.5 (C), 131.9 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH $\times$ 2), 128.4 (CH), 128.2 (CH $\times$ 2), 127.55 (CH $\times$ 2), 127.54 (CH $\times$ 2), 127.52 (CH $\times$ 2), 127.3 (CH $\times$ 2), 83.1 (CH), 79.4 (CH), 78.3 (CH), 76.4 (CH), 72.3 (CH), 67.2 (CH $_2$ ), 63.9 (CH $_2$ ), 27.2 (CH $_3\times$ 3), 26.6 (CH $_3\times$ 3), 19.5 (C), 19.1 (C), 14.2 (CH $_3$ ); LCMS (ESI)  $m/z$  806 (100,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 807 (85,  $[\text{M}+\text{NH}_4+1]^+$ ), 808 (62,  $[\text{M}+\text{NH}_4+2]^+$ )。

實例 51-6-*O*-(乙氧基羰基)-1-*C*-苯基- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷 (Va)之合成

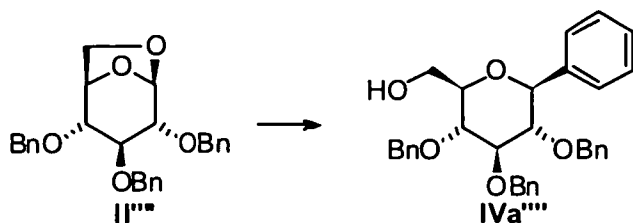


在環境溫度下將TBAF (1.87 mL, 1.87 mmol, 1.0 M存於THF中)及2,4-二-*O*-第三丁基二苯基矽烷基-6-*O*-(乙氧基羰基)-1-*C*-苯基- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷 (492 mg, 0.62 mmol)於THF (4.2 mL)中之混合物攪拌2小時。在反應完成後，添加 $\text{CaCO}_3$  (1.2 g)，隨後Dowex<sup>®</sup> 50WX8-400離子交換樹脂 (3.7 g)且然後添加MeOH (8.7 mL)。在攪拌後且然後過

濾，濃縮濾液並藉由管柱層析(用4:1 EtOAc/正庚烷洗脫)來純化殘餘物，得到6-*O*-(乙氧基羰基)-1-*C*-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(180 mg, 92%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.29 (m, 5H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.38 (dd,  $J=12.0, 4.4$  Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.25 (br, 1H), 1.29 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.6 (C), 138.1 (C), 128.49 (CH), 128.47 (CH $\times$ 2), 127.5 (CH $\times$ 2), 81.8 (CH), 77.73 (CH), 77.60 (CH), 75.0 (CH), 70.1 (CH), 66.9 (CH $_2$ ), 64.4 (CH $_2$ ), 14.2 (CH $_3$ ); LCMS (ESI)  $m/z$  313 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 314 (20,  $[\text{M}+\text{H}+1]^+$ ), 330 (100,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ), 331 (20,  $[\text{M}+\text{NH}_4+1]^+$ ), 335 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 336 (50,  $[\text{M}+\text{Na}+1]^+$ )。

實例 52-2,3,4-三-*O*-苄基-1-*C*-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷(((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-叁(苄氧基)-6-苄基四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲醇;(1*S*)-1-*C*-苄基 2,3,4-三-*O*-苄基-葡萄糖苷;(IVa''''))之合成



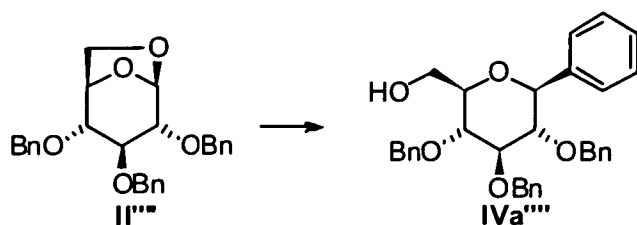
在150 $^{\circ}\text{C}$  (外部浴溫度)下將1,6-脫水-2,3,4-三-*O*-苄基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(0.43 g, 1.0 mmol, 如 *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 13132-13142 中所報導製備)及  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (2.2 mL,

2.2 mmol, 1.0 M存於Bu<sub>2</sub>O中)之Bu<sub>2</sub>O (4.0 mL)溶液加熱6小時。在冷卻至環境溫度後,將THF (10 mL)、矽藻土(1 g)、15% NaOH水溶液(1 mL)及Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 g)依次添加至產物混合物中並攪拌所得懸浮液且然後過濾。濃縮濾液,得到黃色油狀物,藉由矽膠管柱層析(用1:20 EtOAc/正庚烷洗脫)對其實施純化,得到呈白色固體形式之產物2,3,4-三-O-苄基-1-C-苄基-β-D-吡喃葡萄糖苷(0.32 g, 64%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.31 (m, 15H), 7.24-7.19 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 5.00 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 4.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.94 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J*=11.8, 6.1, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=9.0, 9.0 Hz, 1H), 3.81-3.70 (m, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 1.97 (dd, *J*=6.8, 6.8, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.0 (C), 138.6 (C), 138.0 (C), 137.6 (C), 128.54 (CH×2), 128.52 (CH), 128.47 (CH×4), 128.26 (CH×2), 128.23 (CH×2), 128.1 (CH×2), 128.0 (CH), 127.744 (CH×2), 127.735 (CH), 127.69 (CH×2), 127.67 (CH), 86.6 (CH), 84.3 (CH), 81.7 (CH), 79.4 (CH), 78.3 (CH), 75.7 (CH<sub>2</sub>), 75.2 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>); LCMS (ESI) *m/z* 528 (100, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 529 (35, [M+NH<sub>4</sub>+1]<sup>+</sup>), 533 (5, [M+Na]<sup>+</sup>)。

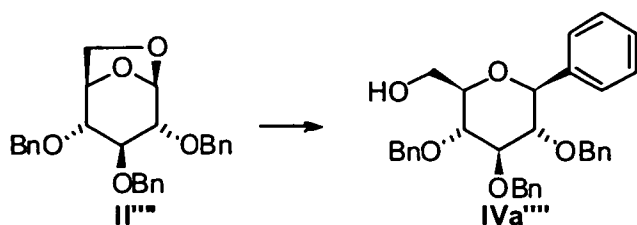
實例 53-2,3,4-三-O-苄基-1-C-苄基-β-D-吡喃葡萄糖苷  
(((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-叁(苄氧基)-6-苄基四氫-2*H*-吡喃-

2-基) 甲醇；(1*S*)-1-*C*- 苄基 2,3,4-三-*O*-苄基-葡萄糖苷 (IVa''''))之合成



在 150°C (外部浴溫度)下將 1,6-脫水-2,3,4-三-*O*-苄基-β-D-吡喃葡萄糖 (0.43 g, 1.0 mmol) 及 Ph<sub>3</sub>Al (2.2 mL, 2.2 mmol, 1.0 M 存於 Bu<sub>2</sub>O 中) 之 PhOMe (4.0 mL) 溶液加熱 6 小時。在冷卻至環境溫度後，將 THF (10 mL)、矽藻土 (1 g)、15% NaOH 水溶液 (1 mL) 及 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 g) 依次添加至產物混合物中並攪拌所得懸浮液且然後過濾並濃縮濾液，得到黃色油狀物，藉由矽膠管柱層析 (用 1:20 EtOAc/正庚烷洗脫) 對其實施純化，得到呈白色固體形式之產物 2,3,4-三-*O*-苄基-1-*C*-苄基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (0.31 g, 62%)。

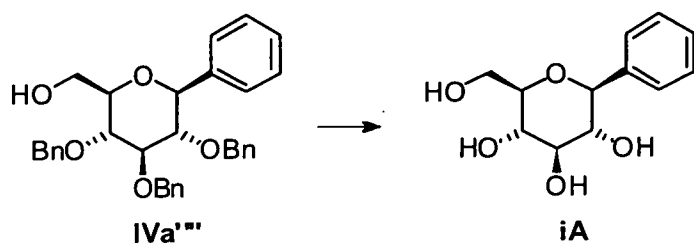
**實例 54-2,3,4-三-*O*-苄基-1-*C*-苄基-β-D-吡喃葡萄糖苷**  
(((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-叁(苄氧基)-6-苄基四氫-2*H*-吡喃-2-基) 甲醇；(1*S*)-1-*C*- 苄基 2,3,4-三-*O*-苄基-葡萄糖苷 (IVa''''))之合成



在回流下加熱 1,6-脫水-2,3,4-三-*O*-苄基-β-D-吡喃葡萄糖 (0.2 g, 0.46 mmol) 及 Ph<sub>3</sub>Al (0.9 mL, 0.90 mmol, 1.0 M 存於

Bu<sub>2</sub>O中)之PhMe (4 mL)溶液。在消耗盡起始材料後(如藉由TLC分析測定)，將反應混合物冷卻至0°C並倒在冰與水之混合物(50 mL)上。用EtOAc (20 mL)萃取所得混合物，用1 N HCl (10 mL)洗滌且然後用鹽水(10 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在減壓下濃縮。對粗製殘餘物實施管柱層析(用2:8 EtOAc/正庚烷洗脫)，得到2,3,4-三-O-苄基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(82 mg, 35%)。

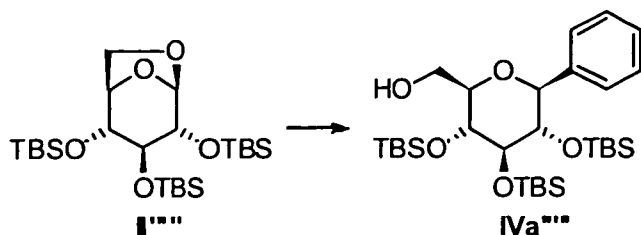
**實例 55-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷** ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-C-苯基葡萄糖苷 (Ia))之合成



在環境溫度下向2,3,4-三-O-苄基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(40 mg, 0.08 mmol)於MeOH (1.5 mL)與THF (1.5 mL)之混合物中之溶液中添加5% Pd/C (20 mg)。在環境溫度及氫氣氣氛(約1 atm)下攪拌反應混合物直至起始材料消耗盡(如藉由TLC分析測定)。過濾產物混合物以去除鈀殘餘物並濃縮濾液並藉由矽膠管柱層析(用1:10 MeOH/DCM洗脫)來純化，得到產物1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(15 mg, 80%)。

**實例 56- 2,3,4-三-O-第三丁基二甲基矽烷基-1-C-苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (IVa''''')之合成**





在環境溫度下向 1,6-脫水-2,3,4-三-O-第三丁基二甲基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 (0.51 g, 1.0 mmol) 於 PhOMe (4.0 mL) 中之溶液中添加  $\text{Ph}_3\text{Al}$  (2.0 ml, 2.0 mmol, 1.0 M 存於  $\text{Bu}_2\text{O}$  中), 得到淺黃色溶液。在  $150^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下將混合物加熱 23 小時。在冷卻至環境溫度後, 將 THF (10 mL)、矽藻土 (1 g)、15% NaOH 水溶液 (1 mL) 及  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2 g) 依次添加至產物混合物中並過濾所得懸浮液並濃縮濾液, 得到黃色油狀物。藉由矽膠管柱層析 (用 1:20 EtOAc/正庚烷洗脫) 來純化該油狀物, 得到呈淺黃色油狀物形式之產物 1-C-苯基-2,3,4-三-O-第三丁基二甲基矽烷基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 (69 mg, 12%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.66 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J=9.2, 4.4$  Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 3H), 2.34 (dd,  $J=6.0, 6.0$  Hz, 1H, OH), 0.98 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.16 (s, 6H), 0.15 (s, 3H), -0.03 (s, 6H), -0.27 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.5 (C), 128.1 ( $\text{CH}\times 2$ ), 127.7 (CH), 127.6 ( $\text{CH}\times 2$ ), 81.8 (CH), 81.3 (CH), 78.0 (CH), 77.9 (CH), 71.9 (CH), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3\times 9$ ), 17.96 (C), 17.95 (C), 17.87 (C), -4.1 (CH), -4.2 (CH), -4.3 (CH), -4.6 (CH), -4.9 (CH), -5.1 (CH);

LCMS (ESI)  $m/z$  583 (100,  $[M+H]^+$ ), 584 (44,  $[M+H+1]^+$ ), 605 (46,  $[M+Na]^+$ )。

#### 實例 57-三苯基鋁( $Ph_3Al$ )之合成

在  $0^\circ C$  至  $5^\circ C$  下向  $AlCl_3$  (1.25 g, 9.4 mmol) 於二異丙基醚 (20 mL) 中之懸浮液添加苯基溴化鎂 (10.8 mL, 27 mmol, 2.5 M 存於  $Et_2O$  中)。在室溫下將混合物攪拌 3 至 4 小時。使用高真空幫浦去除溶劑，得到白色固體。向該固體中添加  $PhMe$  (15 mL) 並將混合物攪拌 15 min，且然後在氮氣氣氛下過濾所得漿液。將透明濾液蒸發至約原始體積的  $1/3$  並過濾所得固體，得到 1.36 g 粗產物。攪拌粗產物與  $PhMe$  (15 mL) 之漿液，且然後過濾。將濾液蒸發至原始體積的約  $1/3$  並過濾所得固體，得到期望產物 (0.56 g, 18%)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71-7.74 (m, 6H), 7.23-7.26 (m, 9H), 4.05 (q,  $J=7.6$  Hz, 4H), 1.14 (t,  $J=7.6$  Hz, 6H)。

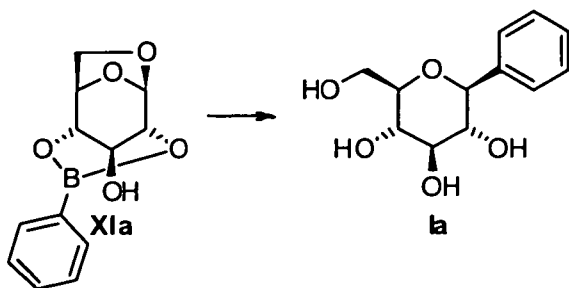
#### 實例 58-三-(4-甲基苯基)鋁( $p-Tol_3Al$ )之合成

在  $0^\circ C$  下向 4-甲基苯基溴化鎂 (9 mL, 9 mmol, 1.0 M 存於 THF 中) 之溶液中添加  $AlCl_3$  (6 mL, 3 mmol, 0.5 M 存於 THF 中) 之溶液。在室溫下將混合物攪拌 15 小時。藉由插管自固體去除溶液並在強乾燥氮氣流下蒸發溶劑。用正己烷 (每次 10 mL) 將殘餘物洗滌兩次並在密封系統中過濾 (Schlenk 過濾) 以避免水分敏感性有機金屬產物暴露於氮氣。在減壓下乾燥所過濾固體，得到標題產物 (0.81 g, 72%)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J=7.6$  Hz, 6H), 7.17

(d,  $J=7.6$  Hz, 6H), 4.01-4.11 (m, THF信號), 2.37 (s, 3H), 1.93-2.03 (m, THF信號)。

實例 59- $\text{Ph}_3\text{Al}$ 之合成及其在芳基化反應中用以提供 1-*C*-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-(羥基甲基)-6-苯基四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇；(1*S*)-1-*C*-苯基葡萄糖苷；(Ia))之用途



在環境溫度下向  $\text{AlCl}_3$  (133 mg; 1.0 mmol) 於  $\text{Bu}_2\text{O}$  (4.0 mL) 中之溶液中添加苯基溴化鎂 (1.2 mL, 3.1 mmol, 2.6 M 存於  $\text{Et}_2\text{O}$  中)。在環境溫度下攪拌過夜後，用強氮氣流吹掃產物混合物以蒸發 THF 及  $\text{Et}_2\text{O}$ 。將  $\text{Bu}_2\text{O}$  (5.0 mL) 添加至殘餘物中並將混合物攪拌過夜，然後過濾並用強氮氣流吹掃濾液以提供呈固體形式之  $\text{Ph}_3\text{Al}$ 。

向 1,6-脫水- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 2,4-*O*-苯基酮酸酯 (248 mg; 1.0 mmol) 於  $\text{PhCN}$  (3 ml) 中之溶液中添加上文獲得之  $\text{Ph}_3\text{Al}$  並在  $170^\circ\text{C}$  (外部浴溫度) 下加熱混合物。在加熱 4 小時後，HPLC 分析指示 1-*C*-苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷之產率為 65%。

### 【圖式簡單說明】

圖 1 提供本發明方法之  $\beta$ -*C*-芳基葡萄糖苷之立體選擇性合成之反應圖。

圖 2 提供多個 -O-受保護之 1,6-脫水吡喃葡萄糖之立體選擇性芳基化之反應圖。

圖 3 提供用於製備 2,4-二-O-受保護之 1,6-脫水吡喃葡萄糖及 2,3,4-三-O-受保護之 1,6-脫水吡喃葡萄糖衍生物之反應圖。

圖 4 提供用於製備本發明方法之 SGLT2 前藥之反應圖。

圖 5 提供在未保護糖部分上之羥基之情況下  $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之立體選擇性合成方法。

圖 6 提供用於芳基化 1,3-二氧戊環化合物之反應圖。

圖 7 提供用於自 1-O-葡萄糖苷製備  $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之反應圖。

圖 8 提供在無去保護步驟之情況下自 III 經由 XIa 製備  $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷之反應圖。

圖 9 顯示可用於本發明方法之一些金屬化芳基化合物  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 。

圖 10 提供用於 C-芳基葡萄糖苷化合物之去保護之反應圖。

圖 11 提供用以提供  $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷 Ia 之 XIa 之高度立體選擇性芳基化之反應圖。

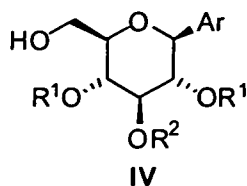
圖 12 提供用以提供  $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷 IVa'''' 之 II'''' 之立體選擇性芳基化之反應圖。

圖 13 提供用以提供  $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷 Ia 之 III 之立體選擇性芳基化之反應圖。

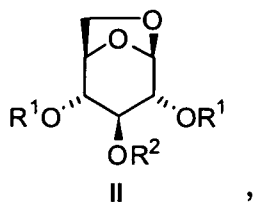
圖 14 提供用以提供  $\beta$ -C-苯基葡萄糖苷 Ia 之 III 之立體選擇性芳基化之反應圖。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種製備式IV化合物之方法，



該方法包含使式II化合物：



與金屬化芳基化合物在足以形成該式IV化合物之條件下接觸，其中

Ar係選自由下列組成之群之成員：芳族環、芳族雜環、聯芳基環系、稠合芳族環、聚芳族系、由亞甲基橋接之兩個或更多個芳族環及間位-經取代之二芳基甲烷系；

每一R<sup>1</sup>係氫或保護基團；

R<sup>2</sup>係選自由氫及與R<sup>1</sup>相同或不同之保護基團組成之群之成員。

2. 如請求項1之方法，其中該金屬化芳基化合物係由式 [Ar<sub>n</sub>M<sup>1</sup>Y<sup>1</sup><sub>p</sub>]M<sup>2</sup><sub>q</sub>代表，其中

Ar係選自由下列組成之群之成員：芳族環、芳族雜環、聯芳基環系、稠合芳族環、聚芳族系、由亞甲基橋接之兩個或更多個芳族環及間位-經取代之二芳基甲烷系；

$M^1$ 係選自由金屬、類金屬、貧金屬、鹼土金屬及鑰系元素組成之群；

$Y^1$ 不存在，或係一或多種獨立地選自由下列組成之群之陰離子：鹵離子、苯氧陰離子(phenoxide)、烷氧離子、磺酸根、硫酸根、羧酸根、碳陰離子、氰離子及氰酸根；

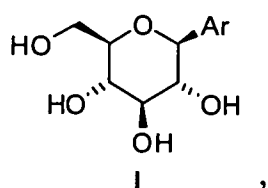
$M^2$ 不存在，或係一或多種陽離子；

下標  $n$  係 1 至 6 之整數或非整數；

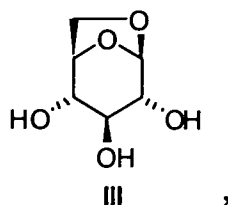
下標  $p$  係 0 至 6 之整數或非整數，且  $n+p$  係陰離子之總數；

下標  $q$  係 0 至 4 之整數或非整數，且係陽離子之總數；且其中該方法視情況係在金屬或非金屬路易斯酸(Lewis acid)  $M^3Y^2_r$  存在下進行，其中  $M^3$  係金屬、類金屬或非金屬； $Y^2$  係陰離子；且下標  $r$  係 1 至 7 之整數。

3. 一種製備式 I 化合物之方法，



該方法包含使式 III 化合物：



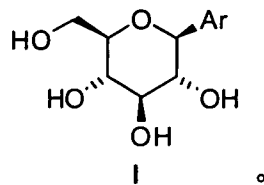
與式  $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$  之金屬化芳基化合物在足以形成該

式I化合物之條件下接觸，

其中該方法視情況係在金屬或非金屬路易斯酸 $M^3Y^2_r$ 存在下進行，

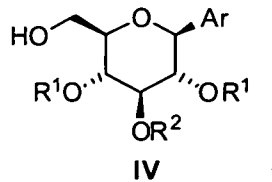
其中Ar、 $M^1$ 、 $M^2$ 、 $M^3$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 及 $r$ 係如請求項2中所定義。

4. 如請求項1之方法，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 係保護基團，該方法進一步包含自該式IV化合物去除 $R^1$ 及 $R^2$ 基團，提供該式I化合物：

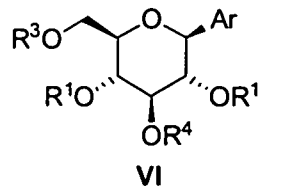


5. 一種製備式V化合物之方法，其包含：

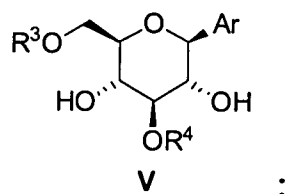
a) 使該式IV化合物：



與 $R^3X$ 、及視情況與 $R^4X$  (當 $R^4$ 不為氫且 $R^2$ 係H時)在足以提供式VI化合物之條件下接觸：



- b) 自該式VI化合物去除該等 $R^1$ 基團及該 $R^4$ 基團(當 $R^4$ 係保護基團時)，提供該式V化合物(其中 $R^4$ 係H)：



其中  $R^1$  係保護基團；

$R^2$  係 H 或與  $R^1$  相同或不同之保護基團；

X 係離去基團；

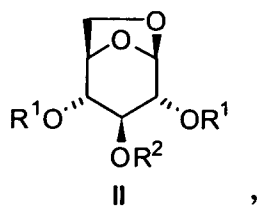
Ar 係芳族環、芳族雜環、聯芳基環系、稠合芳族環、聚芳族系、由亞甲基橋接之兩個或更多個芳族環或間位-經取代之二芳基甲烷系；

$R^3$  係  $-\text{COR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}^-$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}$ 、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{PO}_3^{2-}$ 、 $-\text{CONHR}$ 、 $-\text{CON}(\text{R})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{COR}$ 、或  $-\text{CO}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、或包含胺基酸基團之  $-\text{CONHR}$  及  $-\text{CON}(\text{R})_2$ ；

$R^4$  係  $R^2$ 、 $R^3$  或 H；且

R 係具支鏈或不具支鏈  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$  烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{20}$  環烷基或  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  環烷基  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  烷基。

6. 如請求項 5 之方法，其中該式 VI 化合物之製法係由式 II 化合物：



與金屬化芳基化合物在足以形成該式 IV 化合物之條件下接觸，其中

Ar 係選自由下列組成之群之成員：芳族環、芳族雜



環、聯芳基環系、稠合芳族環、聚芳族系、由亞甲基橋接之兩個或更多個芳族環及間位-經取代之二芳基甲烷系；

$R^1$  係氫或保護基團；

$R^2$  係選自由氫或與  $R^1$  相同或不同之保護基團組成之群之成員。

7. 如請求項6之方法，其中該金屬化芳基化合物係由式  $[Ar_n M^1 Y^1_p] M^2_q$  代表，其中

Ar 係選自由下列組成之群之成員：芳族環、芳族雜環、聯芳基環系、稠合芳族環、聚芳族系、由亞甲基橋接之兩個或更多個芳族環及間位-經取代之二芳基甲烷系；

$M^1$  係選自由金屬、類金屬、貧金屬、鹼土金屬及鏷系元素組成之群；

$Y^1$  不存在，或係一或多種獨立地選自由下列組成之群之陰離子：鹵離子、苯氧陰離子、烷氧離子、磺酸根、硫酸根、羧酸根、碳陰離子、氰離子及氰酸根

$M^2$  不存在，或係一或多種陽離子；

下標  $n$  係1至6之整數或非整數；

下標  $p$  係0至6之整數或非整數，且  $n+p$  係陰離子之總數；

下標  $q$  係0至7之整數或非整數且係陽離子之總數；且

其中該方法視情況係在金屬或非金屬路易士酸  $M^3 Y^2_r$  存在下進行，其中  $M^3$  係金屬、類金屬或非金屬； $Y^2$

係陰離子；且下標  $r$  係 1 至 7 之整數。

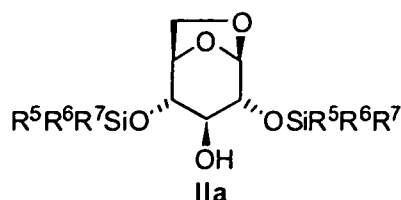
8. 如請求項 2、3 或 7 之方法，其中  $M^1$  係選自金屬、類金屬及鹼土金屬。
9. 如請求項 2、3 或 7 之方法，其中當  $M^1$  係 Al 時，下標  $n$  係 1 至 4 之數值。
10. 如請求項 9 之方法，其限制條件係當  $R^2$  不為 H 或  $R^2$  係 H 但在該芳基化反應之前用鹼使該式 II 化合物去質子化時，芳基下標  $n$  介於 1.5 至 3 之範圍內；且  $Y^1$  不存在，或  $Y^1$  係鹵離子、磺酸根、酚離子 (phenolate)、羧酸根、烷氧離子、硫酸根、碳陰離子、氰離子或氰酸根。
11. 如請求項 10 之方法，其中該芳基下標  $n$  介於 1.75 至 2.75 之範圍內且  $Y^1$  係鹵離子、磺酸根或酚離子。
12. 如請求項 9 之方法，其限制條件係當  $R^2$  係 H 且該式 II 化合物在該芳基化反應之前未經去質子化時，該芳基下標  $n$  介於 1.5 至 4 之範圍內；且  $Y^1$  不存在或  $Y^1$  係鹵離子。
13. 如請求項 12 之方法，其中該芳基下標  $n$  介於 1.75 至 3.25 之範圍內，且  $Y^1$  不存在或  $Y^1$  係鹵離子、磺酸根或酚離子。
14. 如請求項 3 之方法，其限制條件係當  $M^1$  係鋁時，該式 III 化合物係在該芳基化反應之前與鹼反應且該芳基下標  $n$  介於 1.5 至 3 之範圍內；且  $Y^1$  不存在或  $Y^1$  係鹵離子、磺酸根、苯氧陰離子、羧酸根、烷氧離子、硫酸根、碳陰離子、氰離子或氰酸根。
15. 如請求項 1、3 或 6 之方法，其中該方法係在路易斯鹼添加劑存在下或在選自醚或腈或其混合物之路易斯鹼溶劑

存在下進行。

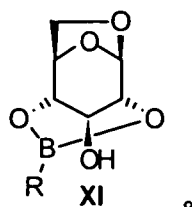
16. 如請求項1、3或6之方法，其中該方法具有立體選擇性。
17. 如請求項1、3或6之方法，其中該由式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物之製法係在與該等式II或III之化合物接觸之前，在適宜溶劑中混合式 $\text{Ar}_3\text{Al}$ 之三芳基鋁化合物與式 $\text{AlY}^1_3$ 之經三取代之鋁(III)化合物(其中 $\text{Y}^1$ 係鹵離子、酚離子或磺酸根)。
18. 如請求項1、3或6之方法，其中該由式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物之製法係在與該等式II或III之化合物接觸之前，在適宜溶劑中混合式 $\text{ArLi}$ 之芳基鋰化合物或式 $\text{ArMgY}^1$ 之芳基格林納試劑(Grignard reagent)(其中 $\text{Y}^1$ 係鹵離子)與式 $\text{AlY}^1_3$ 之經三取代之鋁(III)化合物(其中 $\text{Y}^1$ 係鹵離子、酚離子或磺酸根)。
19. 如請求項18之方法，其中在製備該由式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物時所形成之鹵化鋰或鹵化鎂鹽副產物係在藉由純化該由式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物時排除。
20. 如請求項17之方法，其中當 $\text{R}^2=\text{H}$ 時，該式II化合物係在與該由式 $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物接觸之前，使用鹼去質子化。
21. 如請求項20之方法，其中該鹼係有機鋰化合物。
22. 如請求項21之方法，其中該有機鋰化合物鹼係 $n\text{-BuLi}$ 。
23. 如請求項1或6之方法，當 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 二者均係保護基團時，

該由式  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  代表之金屬化芳基化合物係式  $\text{Ar}_3\text{Al}$  之三芳基鋁化合物。

24. 如請求項 1、3 或 6 之方法，其中該等式 II 或 III 之化合物與該由式  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  代表之金屬化芳基化合物之接觸法係在選自醚、腈或鹵代苯或其混合物之溶劑中，在高於環境溫度之溫度下進行。
25. 如請求項 24 之方法，其中該高於環境溫度之溫度係在  $80^\circ\text{C}$  至  $180^\circ\text{C}$  範圍內。
26. 如請求項 17 之方法，其中  $\text{Y}^1$  係鹵離子。
27. 如請求項 26 之方法，其中該鹵離子係氯離子。
28. 如請求項 17 之方法，其中該式  $\text{Ar}_3\text{Al}$  之三芳基鋁化合物對該式  $\text{AlY}^1_3$  之經三取代之鋁(III)化合物之莫耳比為約 1:1 至 20:1。
29. 如請求項 28 之方法，其中該式  $\text{Ar}_3\text{Al}$  之三芳基鋁化合物對該式  $\text{AlY}^1_3$  之經三取代之鋁(III)化合物之莫耳比為約 1.5:1 至 15:1。
30. 如請求項 1、3 或 6 之方法，其中該由式  $[\text{Ar}_n\text{M}^1\text{Y}^1_p]\text{M}^2_q$  代表之金屬化芳基化合物係式  $\text{Ar}_3\text{Al}$  之三芳基鋁化合物。
31. 如請求項 1 或 6 之方法，其中該式 II 化合物係經矽烷基保護之式 IIa 化合物，其中  $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  獨立地係烷基、烷氧基或芳基，

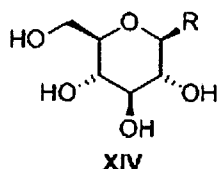


32. 如請求項31之方法，其中該矽烷基保護基團  $\text{SiR}^5\text{R}^6\text{R}^7$  係選自下列之群：第三丁基二甲基矽烷基 ( $\text{R}^5=t\text{-Bu}$ ， $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Me}$ )、第三丁基二苯基矽烷基 ( $\text{R}^5=t\text{-Bu}$ ， $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Ph}$ )、三異丙基矽烷基 ( $\text{R}^5=\text{R}^6=\text{R}^7=i\text{-Pr}$ )、二乙基異丙基矽烷基 ( $\text{R}^5=i\text{-Pr}$ ， $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Et}$ )、二甲基異丙基矽烷基 ( $\text{R}^5=i\text{-Pr}$ ， $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Me}$ )、三乙基矽烷基 ( $\text{R}^5=\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Et}$ )、二-第三丁基異丁基矽烷基 ( $\text{R}^5=\text{R}^6=t\text{-Bu}$ ， $\text{R}^7=i\text{-Bu}$ )或第三丁氧基二苯基矽烷基 ( $\text{R}^5=t\text{-BuO}$ ， $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Ph}$ )。
33. 如請求項32之方法，其中該矽烷基保護基團係第三丁基二甲基矽烷基 ( $\text{R}^5=t\text{-Bu}$ ， $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Me}$ )。
34. 如請求項32之方法，其中該矽烷基保護基團係第三丁基二苯基矽烷基 ( $\text{R}^5=t\text{-Bu}$ ， $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{Ph}$ )。
35. 如請求項1或6之方法，其中該式II化合物係式XI之硼酸酯化合物，其中R係選自烷基、芳基、胺基烷基或經取代之硼之基團



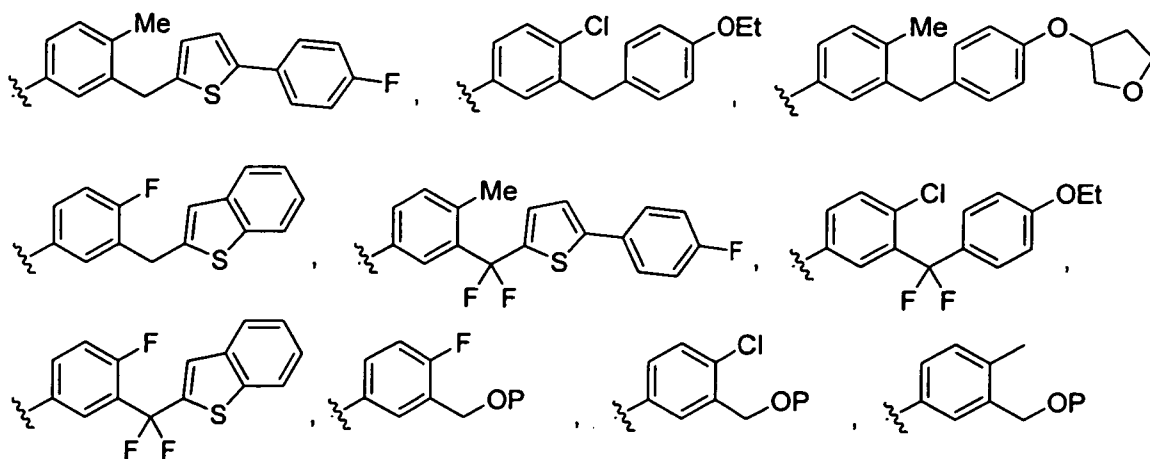
36. 如請求項35之方法，其中R係芳基。
37. 如請求項36之方法，其限制條件係該芳基實質上不會在該芳基化反應期間轉移至該式II化合物之C1而提供式

XIV化合物，



其中R係與在該式XI化合物中相同之R，其中「實質上不會」係指該式XIV化合物相對於該式IV化合物之莫耳比小於等於1:9。

38. 如請求項18之方法，其中當 $R^2=H$ 時，該式II化合物係在與該由式 $[Ar_nM^1Y^1_p]M^2_q$ 代表之金屬化芳基化合物接觸之前，使用鹼去質子化。
39. 如請求項35之方法，其中R係經取代之硼基團。
40. 如請求項1、3或6之方法，其中Ar係選自下列之群：



其中P係適宜保護基團，其選自下列之群：TBS、TBDPS、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、苄基、4-甲氧基苄基。

41. 如請求項1、3或6之方法，其進一步包含使任何未反應之金屬化芳基化合物或副產物與鹵素來源在足以將該未

反應之金屬化芳基化合物或副產物轉化成芳基鹵化物之條件下接觸的步驟。

42. 如請求項41之方法，其中該鹵素來源係選自碘、溴化物、*N*-溴琥珀醯亞胺、*N*-溴鄰苯二甲醯亞胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、*N*-碘琥珀醯亞胺及*N*-碘鄰苯二甲醯亞胺、或其混合物。

43. 如請求項41之方法，其中該使該未反應之金屬化芳基化合物或副產物與鹵素來源接觸之步驟係在氯化鋰存在下進行。

公告本

八、圖式：

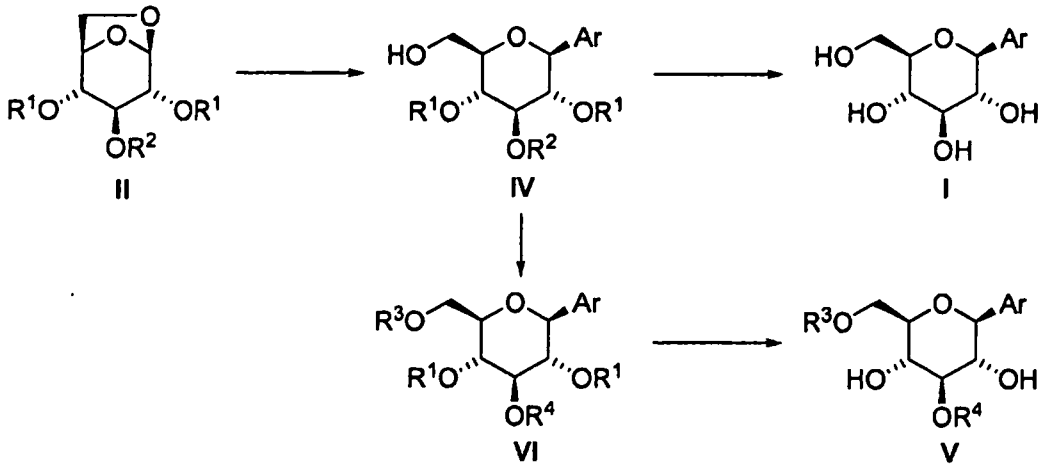


圖 1

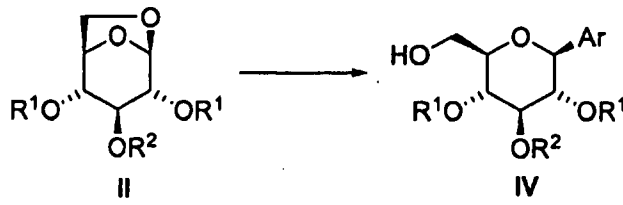


圖 2

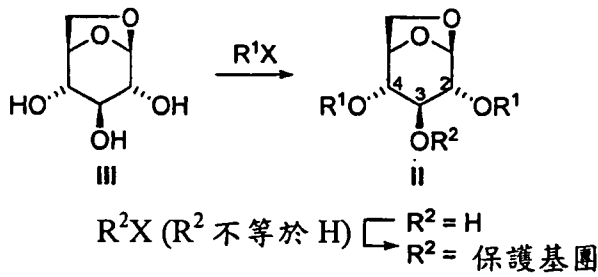


圖 3

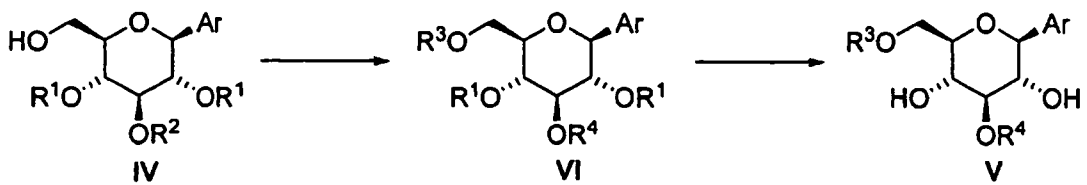


圖 4



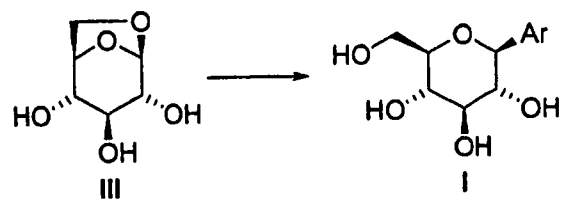


圖 5

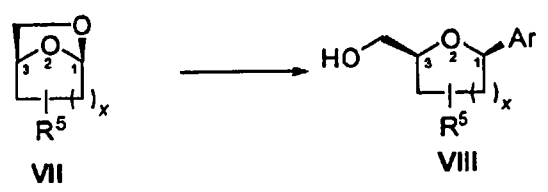


圖 6

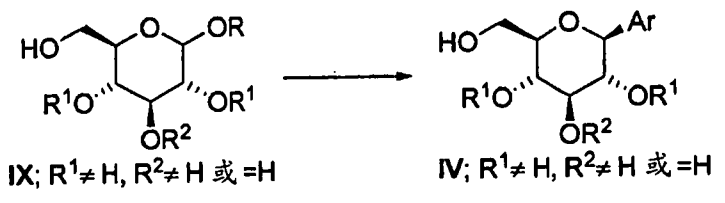


圖 7

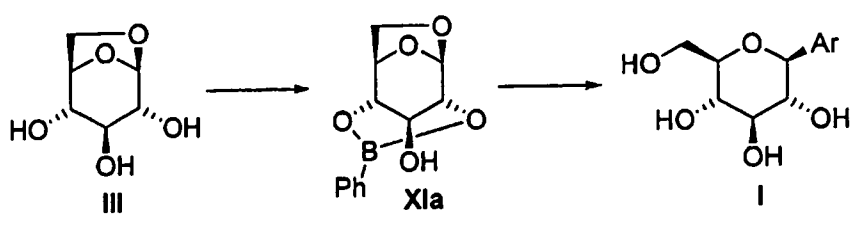


圖 8

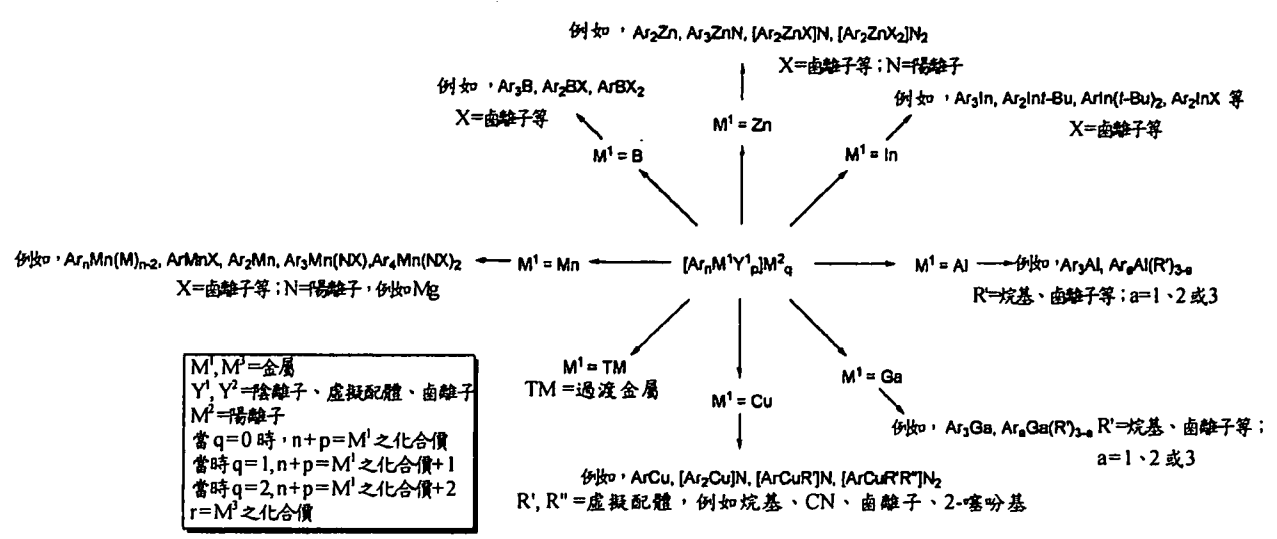


圖 9

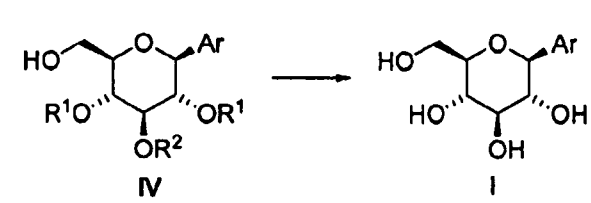


圖 10

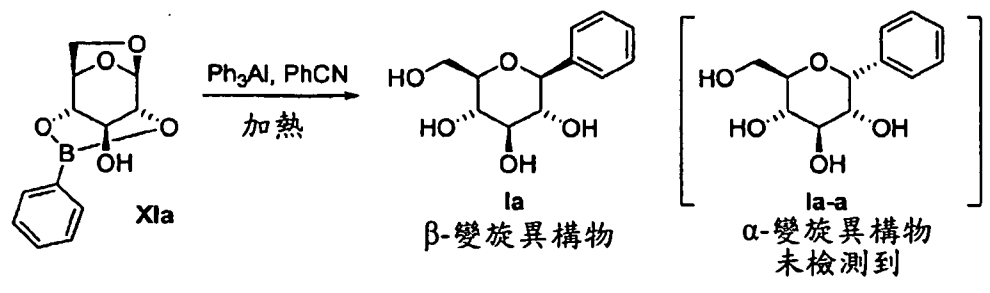


圖 11

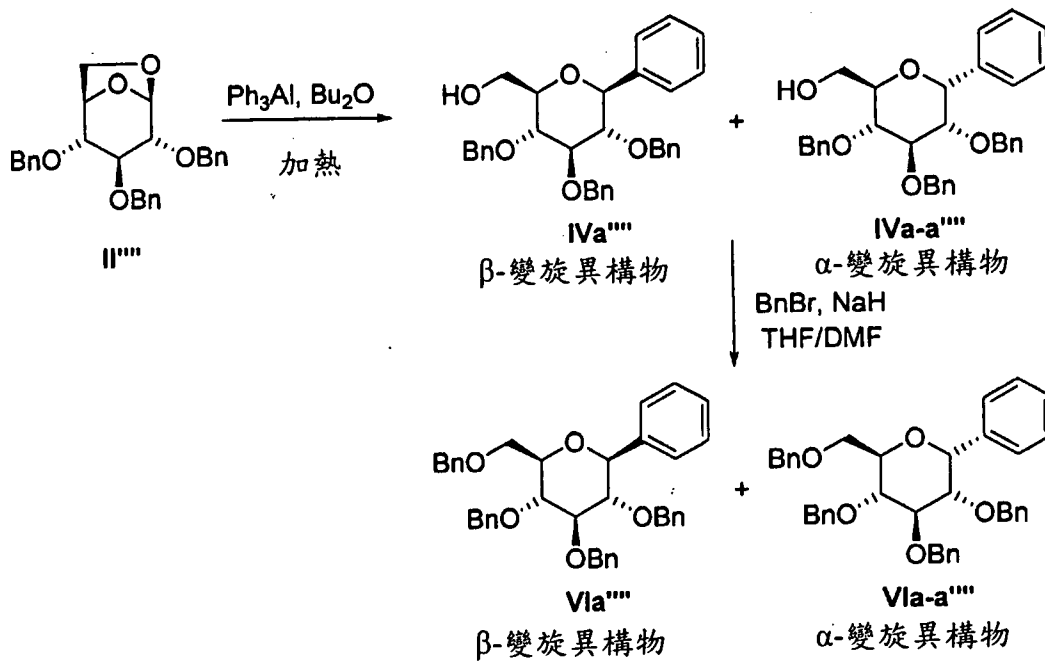


圖 12

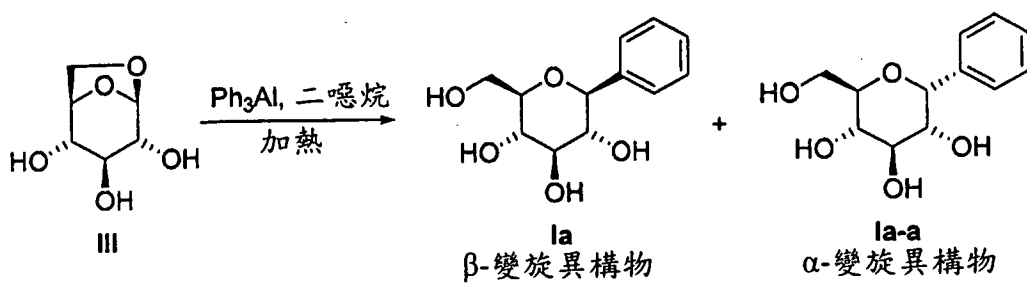


圖 13

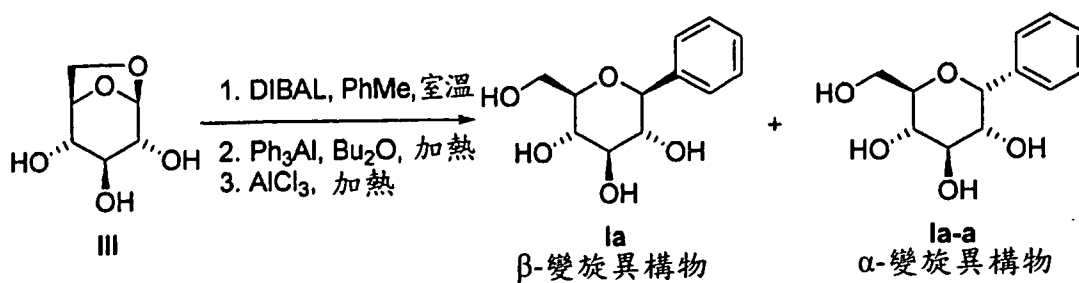


圖 14