

國立臺灣大學理學院化學研究所



博士論文

Department of Chemistry

College of Science

National Taiwan University

Doctoral Dissertation

藉由不對稱 Aza-Henry Reaction 進行抗流感試劑瑞樂沙及殺流
感之全合成

Total Synthesis of Anti-Influenza Agents Zanamivir and
Zanaphosphor via Asymmetric Aza-Henry Reaction

林隆誌

Long-Zhi Lin

指導教授：方俊民 博士

Advisor: Jim-Min Fang, Ph.D.

中華民國 106 年 3 月

March 2017



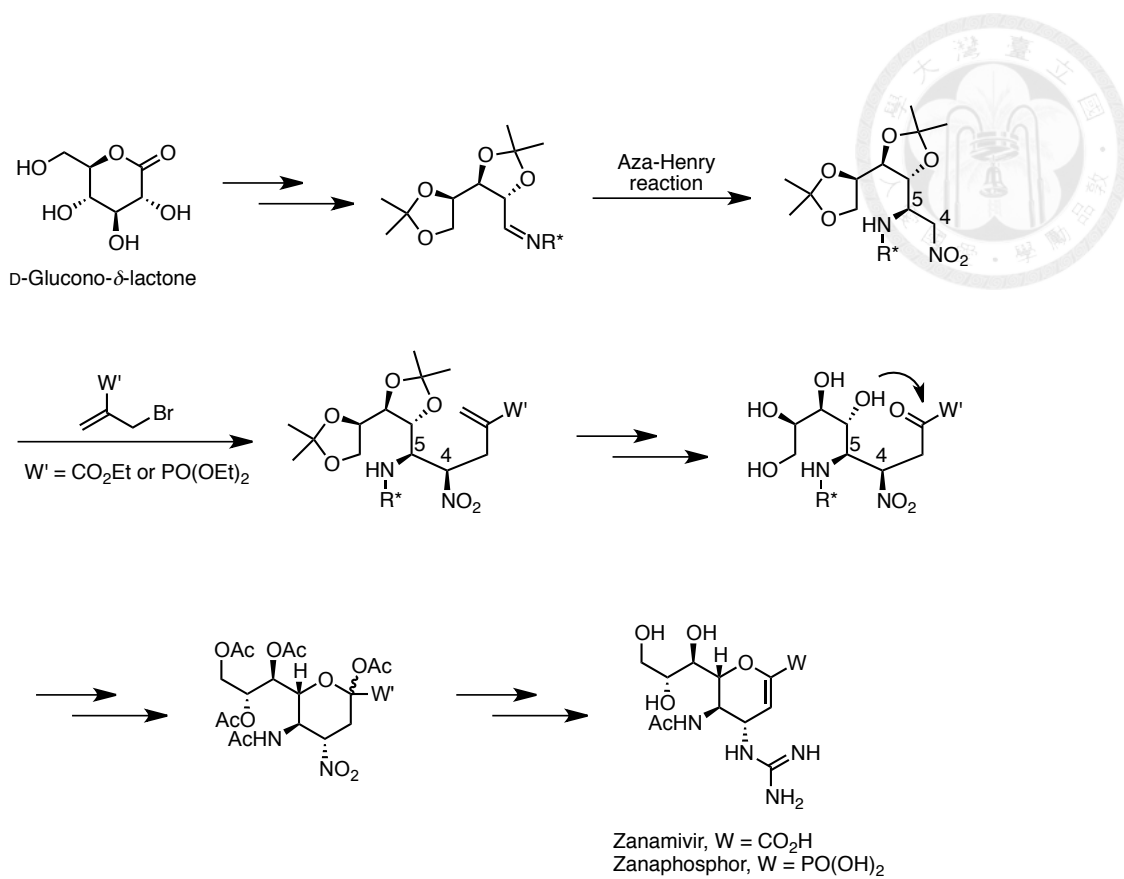
摘要

流行性感冒一直是很嚴重的健康問題，不論是區域性的或是全球性的大流行，通常都會帶走許多病患的生命以及嚴重導致經濟上的損失。神經胺酸酶(neuraminidase)為病毒表面上重要的膜蛋白，負責切斷宿主細胞與子代病毒的連結，而釋放子代病毒進行其他感染。因此神經胺酸酶抑制劑像是瑞樂沙(zanamivir)、克流感(oseltamivir)與 peramivir 都被開發出來並廣泛地使用在臨床治療上。也由於克流感的過度使用，近年來已有抗藥性的病毒株產生，因此目前抗藥性較不嚴重的瑞樂沙也成了治療流感病患所必要的藥物。

過去二十多年來，工業上生產 zanamivir 時，都是利用唾液酸(sialic acid)作為起始物進行合成，但也導致 zanamivir 的合成途徑無法有更多的改善。像是結構上四號位置的胺基，一直以來僅能藉由疊氮基團的還原來合成，而這樣的方法在進行大量生產時有爆炸的風險。

近年來也有一些新的 zanamivir 合成方法被開發出來，這些方法雖然都不再以價格較高的唾液酸作為起始物，但不可避免的在部分合成路徑中仍舊有使用到較危險的疊氮試劑。因此我們想要開發出一個不需要經由疊氮試劑的新合成路徑，同時也希望利用這方法合成出 zanaphosphor，其抑制神經胺酸酶的能力更優於 zanamivir。

因此在我們的合成工作中，我們使用價格較低的 D-glucono- δ -lactone 作為起始物，並且藉由手性亞胺化合物的不對稱 aza-Henry 反應，建構出四號及五號位置上的含氮基團。其中四號位置的胺基是利用硝基的還原來得到，進而避免了疊氮試劑的使用。最後我們成功地開發出新的合成路徑，以建構出帶有許多取代基的二氫吡喃結構，進而合成出 zanamivir 與 zanaphosphor。



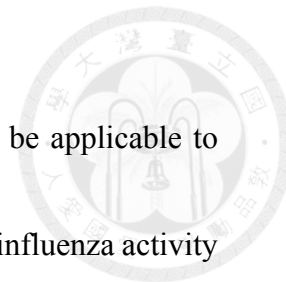


Abstract

Seasonal influenza epidemic is a serious health problem to humans. Local and global influenza infections usually claim a vast number of lives and cause huge economic losses. Neuraminidase is an essential glycoprotein on influenza virus membrane responsible for cleaving the binding between newly formed virus particles and the host cells. Neuraminidase inhibitors, such as zanamivir, oseltamivir and peramivir, are widely applied to clinical treatment of influenza patients. Owing to the emergence of oseltamivir-resistant viruses, zanamivir would be indispensable to fight against influenza epidemics.

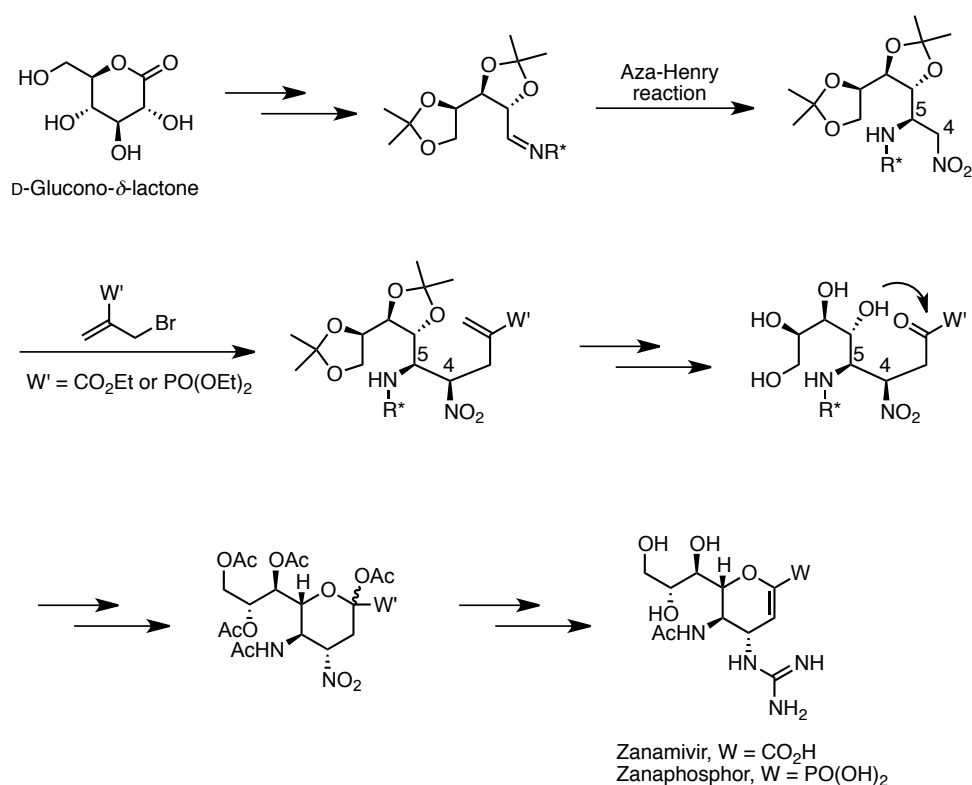
Over two decades, zanamivir has been prepared from sialic acid in manufacturing process. However, using sialic acid as the starting material also limits the variability of synthetic strategy to construct the densely substituted dihydropyran core structure of zanamivir with five consecutive stereogenic centers. Furthermore, the 4-amino group of zanamivir is only derived by reduction of azide group. Precaution must be taken when using explosive azide reagents.

Recently, some new synthetic methods without using the relatively expensive sialic acid as the starting material have been developed, but the employment of azide reagents still cannot be completely avoided. Therefore, we intended to develop a new azide-free



process for the synthesis of zanamivir. Moreover, this process should be applicable to synthesize zanaphosphor, which has been shown to possess higher anti-influenza activity than zanamivir.

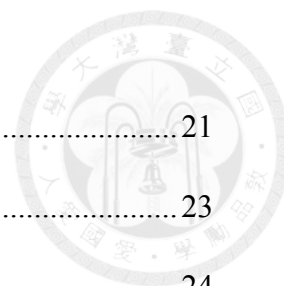
In our work, a cost-effective starting material of D-glucono- δ -lactone is employed, and the nitrogen-containing groups at the C4- and C5-positions are installed by asymmetric aza-Henry reaction of a chiral imine. Instead of using azide reagent, the key tactic is to utilize a nitro group as the latent amino group at C4-position. Finally, we successfully developed an efficient way to construct the densely substituted dihydropyran core, and achieved the syntheses of zanamivir and zanaphosphor.



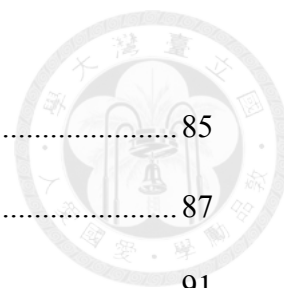


目錄

| | |
|---|------|
| 摘要..... | I |
| Abstract..... | III |
| 目錄..... | V |
| 表目錄..... | VIII |
| 圖目錄..... | X |
| 流程目錄..... | XII |
| 簡稱用語對照表..... | XIV |
| 第一章 緒論..... | 1 |
| 第一節 流行性感冒(Influenza)..... | 1 |
| 第二節 流感病毒的組成..... | 2 |
| 第三節 病毒表面重要的膜蛋白..... | 3 |
| 1-3-1 血液凝集素(Hemagglutinin , HA) | 4 |
| 1-3-2 神經胺酸酶(Neuraminidase , NA) | 5 |
| 1-3-3 離子通道蛋白 M2 (matrix protein 2)..... | 7 |
| 第四節 流感病毒的生命週期..... | 8 |
| 第五節 流感藥物的開發..... | 9 |
| 1-5-1 離子通道蛋白抑制劑..... | 9 |
| 1-5-2 神經胺酸酶抑制劑..... | 10 |
| 1-5-3 Zanamivir 的開發 | 12 |
| 1-5-4 長效型抗流感藥物 CS-8958..... | 14 |
| 1-5-5 Oseltamivir 的開發 | 15 |
| 1-5-6 Peramivir 的開發 | 18 |
| 第六節 抗藥性流感病毒的產生..... | 19 |



| | |
|--|----|
| 第七節 磷酸類神經胺酸酶抑制劑的發展..... | 21 |
| 1-7-1 零流感的開發..... | 23 |
| 1-7-2 Zanafospor 的開發..... | 24 |
| 第八節 Zanamivir 合成的相關研究..... | 26 |
| 1-8-1 唾液酸作為起始物進行合成途徑的開發..... | 27 |
| 1-8-2 D-Glucono- δ -lactone 作為起始物進行合成途徑的開發..... | 31 |
| 1-8-3 以非手性化合物作為起始物進行合成途徑的開發..... | 32 |
| 第九節 Zanafospor 合成的相關研究..... | 36 |
| 第二章 結果與討論..... | 38 |
| 第一節 研究背景..... | 38 |
| 第二節 合成策略分析..... | 40 |
| 第三節 Barbier 反應作為關鍵步驟之合成路徑..... | 44 |
| 2-3-1 亞胺(imine)與醛肟(oxime)化合物的合成..... | 44 |
| 2-3-2 利用醛肟化合物(oxime)進行 Barbier 反應..... | 49 |
| 2-3-3 利用腈類官能基進行 Barbier 反應..... | 53 |
| 第四節 Aza-Henry 反應作為關鍵步驟之合成路徑..... | 55 |
| 2-4-1 利用醛肟(oxime)化合物進行 aza-Henry 反應..... | 55 |
| 2-4-2 利用 sulfinylimine 化合物進行 aza-Henry 反應..... | 58 |
| 第五節 關鍵中間產物 113a 的合成..... | 64 |
| 第六節 4-硝基唾液酸架構化合物的合成..... | 69 |
| 第七節 Zanamivir 的合成..... | 75 |
| 第八節 4-硝基唾液酸磷酸酯衍生物的合成..... | 77 |
| 第九節 4-苄醯基唾液酸磷酸酯衍生物的合成..... | 82 |

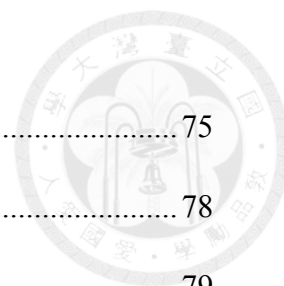


| | |
|--------------------------------|-----|
| 第十節 Zanapohsphor 的合成..... | 85 |
| 第十一節 Zanaphosphor 合成方法之改進..... | 87 |
| 第十二節 結論..... | 91 |
| 第三章 實驗部分..... | 93 |
| 第一節 一般實驗..... | 93 |
| 第二節 化學合成步驟與結構鑒定..... | 94 |
| 第四章 參考文獻..... | 121 |
| 附錄：化合物之核磁共振光譜..... | 135 |



表目錄

| | |
|--|----|
| 表一、化合物 6 之衍生物與流感神經胺酸酶的抑制活性實驗數據..... | 17 |
| 表二、Oseltamivir 與 zanamivir 對於不同神經胺酸酶突變種的抑制常數..... | 20 |
| 表三、羧酸與磷酸的解離常數(pK_{a1}) | 22 |
| 表四、各種離子對鍵結自由能的理論值與實驗值對照表..... | 22 |
| 表五、GS4071、零流感與其胍基衍生物對 H1N1/H5N1 及突變株的抑制能力..... | 24 |
| 表六、Zanaphosphor 與其胍基衍生物對 H1N1 及其突變株的抑制能力..... | 26 |
| 表七、合成 aminal (70)之反應探討..... | 45 |
| 表八、利用 aminal (71)進行 Barbier 反應之探討..... | 46 |
| 表九、合成 sulfinyl imine (75)之反應探討..... | 47 |
| 表十、醛肟化合物 78 進行 Barbier 反應之研究探討..... | 49 |
| 表十一、醛肟化合物 81 與 62a 進行 Barbier 反應之研究探討..... | 50 |
| 表十二、醛肟化合物 81 與溴化丙烯進行 Barbier 反應之研究探討..... | 51 |
| 表十三、醛肟化合物 87 與溴化丙烯進行 Barbier 反應之研究探討..... | 52 |
| 表十四、腈基化合物 82 與溴化丙烯進行 Barbier 反應之研究探討..... | 54 |
| 表十五、硝基化合物 98 之合成研究..... | 56 |
| 表十六、利用硝基甲烷合成硝基化合物 98 之研究..... | 57 |
| 表十七、化合物 113a 與 113b 之合成研究..... | 65 |
| 表十八、化合物 113a 與 113b 之選擇性合成研究..... | 67 |
| 表十九、化合物 113a 與 113b 之平衡反應研究..... | 68 |
| 表二十、化合物 113a 之水解反應研究..... | 70 |
| 表二十一、4-胺基化合物 118 之合成研究..... | 72 |
| 表二十二、化合物 117 進行 acetylation 之研究..... | 73 |

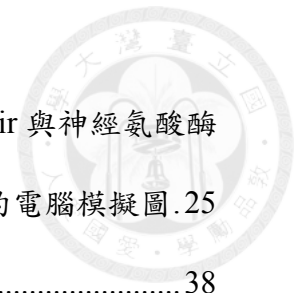


| | |
|---|----|
| 表二十三、化合物 119 進行還原反應之合成研究..... | 75 |
| 表二十四、化合物 126a 與 126b 之合成研究..... | 78 |
| 表二十五、化合物 126a 與 126b 之平衡反應研究..... | 79 |
| 表二十六、化合物 138 進行 acetylation 與脫去反應之研究..... | 83 |
| 表二十七、化合物 138 利用碘進行 acetylation 與脫去反應之研究..... | 84 |



圖目錄

| | |
|--|----|
| 圖一、A 型流感病毒的結構..... | 3 |
| 圖二、不同亞型病毒針對不同宿主的關係圖..... | 3 |
| 圖三、血液凝集素與唾液酸結晶示意圖..... | 4 |
| 圖四、宿主細胞表面的雙糖結構..... | 5 |
| 圖五、神經胺酸酶的四聚體糖蛋白結構..... | 6 |
| 圖六、神經胺酸酶中的胺基酸與唾液酸作用力示意圖..... | 6 |
| 圖七、M2 離子通道蛋白結構與組成：(a)色胺酸(tryptophan)構成之內膜區(C-terminal cytoplasmic tail)；(b)跨膜區(transmembrane domain)；(c)纈胺酸(valine)構成之胞外膜區(N-terminal extodomain)..... | 7 |
| 圖八、M2 離子蛋白通道針對不同酸鹼環境而有所變化..... | 7 |
| 圖九、流感病毒感染宿主細胞的生命週期與其相對應的抑制劑..... | 8 |
| 圖十、M2 離子通道蛋白功能示意圖..... | 9 |
| 圖十一、M2 離子通道蛋白抑制劑：(a)金剛胺；(b)金剛乙胺..... | 9 |
| 圖十二、金剛胺在離子通道內產生抑制效果的側視圖..... | 10 |
| 圖十三、神經胺酸酶水解唾液酸受體的機制..... | 12 |
| 圖十四、DANA 與神經胺酸酶的共結晶示意圖..... | 13 |
| 圖十五、神經胺酸酶與 GS4071 共結晶..... | 17 |
| 圖十六、(a) Oseltamivir 與 His274Tyr 的共結晶；(b) Zanamivir 與 His274Tyr 的共結晶；(c) Oseltamivir 與 Asn294Ser 的共結晶..... | 21 |
| 圖十七、(a) GS4071 與神經氨酸酶活性中心的電腦模擬圖；(b) 零流感與神經氨酸酶活性中心的電腦模擬圖..... | 23 |
| 圖十八、Amino-danaphosphor 與神經氨酸酶活性中心的電腦模擬圖； | |



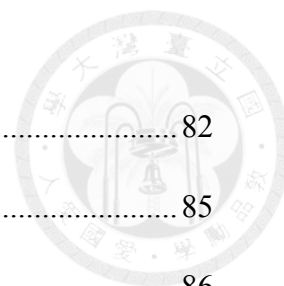
Zanaphosphor 與神經氨酸酶活性中心的電腦模擬圖；Zanamivir 與神經氨酸酶
活性中心的電腦模擬圖；Oseltamivir 與神經氨酸酶活性中心的電腦模擬圖. 25

| | |
|---|----|
| 圖十九、Zanamivir 四號位置含氮官能基的建構策略..... | 38 |
| 圖二十、以 ^1H NMR 光譜判斷立體異構物 108 之 dr 值..... | 61 |
| 圖二十一、化合物 110 的 X-ray 晶體繞射圖..... | 62 |
| 圖二十二、化合物 113b 的 X-ray 晶體繞射圖..... | 66 |
| 圖二十三、化合物 126b 的 X-ray 晶體繞射圖..... | 79 |



流程目錄

| | |
|--|----|
| 流程一、von Itsztein 與其團隊發展的 zanamivir 合成路徑..... | 28 |
| 流程二、Merck Frosst Centre 發展的 zanamivir 合成路徑..... | 29 |
| 流程三、葛蘭素公司開發能用於大量生產的 zanamivir 合成路徑..... | 30 |
| 流程四、Yao 與研究團隊發展之新穎 zanamivir 合成路徑..... | 32 |
| 流程五、Shibasaki 與研究團隊發展之新穎 zanamivir 合成路徑..... | 34 |
| 流程六、Ma 團隊針對 Zanamivir、laninamivir 與 CS-8958 開發的合成路徑..... | 35 |
| 流程七、Fang 團隊謝俊結合成 zanaphosphor 之途徑..... | 37 |
| 流程八、Whitesides 團隊藉由 Barbier 反應合成唾液酸與其磷酯衍生物..... | 41 |
| 流程九、Chan 團隊藉由 Barbier 反應合成唾液酸之磷酸衍生物..... | 42 |
| 流程十、Zanamivir 與 zanaphosphor 的合成策略..... | 43 |
| 流程十一、藉由 aminal 取代 <i>N</i> -Boc imine 進行 Mannich 反應..... | 44 |
| 流程十二、利用醛肟化合物進行 Barbier 反應的研究..... | 48 |
| 流程十三、Sulfinylimine (107) 的合成路徑..... | 59 |
| 流程十四、Sulfinylimine (109) 的合成路徑..... | 61 |
| 流程十五、化合物 109 的新合成路徑..... | 63 |
| 流程十六、4-硝基唾液酸酯衍生物之合成設計..... | 69 |
| 流程十七、4-硝基唾液酸酯衍生物之合成研究..... | 71 |
| 流程十八、化合物 119 之合成研究..... | 74 |
| 流程十九、Zanamivir 之合成路徑..... | 76 |
| 流程二十、帶有磷酯基團的 allylic bromide (62b) 之合成路徑..... | 77 |
| 流程二十一、化合物 129 之合成研究..... | 80 |
| 流程二十二、利用碘進行 acetylation 之研究..... | 81 |



| | |
|---|----|
| 流程二十三、4-苄醯基唾液酸磷脂酯衍生物的合成研究 | 82 |
| 流程二十四、化合物 140 之合成路徑 | 85 |
| 流程二十五、建構胍基化合物 142 之一鍋化反應研究 | 86 |
| 流程二十六、Zanamivir 的合成路徑 | 92 |
| 流程二十七、Zanaphosphor 的合成路徑 | 92 |



簡稱用語對照表

| | |
|---------------|--|
| Ac | acetyl |
| AIBN | 2,2'-azobisisobutyronitrile |
| Ar | aryl |
| Arg | arginine |
| Asn | asparagine |
| Asp | aspartic acid |
| Bn | benzyl |
| Boc | <i>tert</i> -butoxycarbonyl |
| Bu | butyl |
| Bz | benzoyl |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane |
| DBU | 1,8-diazabicycloundec-7-ene |
| DANA | 2-deoxy-2,3-dehydro- <i>N</i> -acetylneuraminic acid |
| DIBALH | diisobutylaluminium hydride |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropylethylamine |
| DMAP | 4-dimethylaminopyridine |
| DMF | <i>N,N</i> -dimethylformamide |
| DMSO | dimethylsulfoxide |
| DNA | deoxyribonucleic acid |
| DPPA | diphenylphosphoryl azide |
| dr | diastereomeric ratio |
| ESI | electrospray ionization |



| | |
|---------------|-----------------------------------|
| Et | ethyl |
| EtOAc | ethyl acetate |
| Fmoc | 9-fluorenylmethoxycarbonyl |
| Gal | galactose |
| Glu | glutamic acid |
| Gly | glycine |
| FDA | Food and Drug Administration |
| HA | hemagglutinin |
| His | histidine |
| HRMS | high resolution mass spectrometry |
| Ile | isoleucine |
| IPA | isopropyl alcohol |
| IR | infrared |
| LAH | lithium aluminiumhydride |
| Leu | leucine |
| M1 | matrix protein 1 |
| M2 | matrix protein 2 |
| ManNAc | <i>N</i> -acetylmannosamine |
| Me | methyl |
| NA | neuraminidase |
| NBS | <i>N</i> -bromosuccinimide |
| NEP | nuclear export protein |
| Neu5Ac | <i>N</i> -acetylneuraminic acid |



| | |
|-------------------------|--|
| NMR | nuclear magnetic resonance |
| NP | nucleoprotein |
| NS | nonstructural protein |
| Nu | nucleophile |
| PA | polymerase acidic protein |
| PB | polymerase basic protein |
| Ph | phenyl |
| PTSA | <i>p</i> -toluenesulfonic acid |
| py | pyridine |
| RNA complex | ribonucleoprotein complex |
| Ser | serine |
| SET | single electron transfer |
| TBAF | tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride |
| TEA | triethylamine |
| TFA | trifluoroacetic acid |
| THF | tetrahydrofuran |
| TLC | thin-layer chromatography |
| TMS | trimethylsilyl |
| TMSBr | trimethylsilyl bromide |
| TMSI | trimethylsilyl iodide |
| TMSN₃ | trimethylsilyl azide |
| TMSOTf | trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate |
| Trp | tryptophan |

Tyr

tyrosine





第一章 緒論


第一節 流行性感冒(Influenza)

流行性感冒是由一種正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)的 RNA 病毒所引起的呼吸道感染，此病毒被稱為流感病毒(influenza virus)。主要症狀為頭痛、乾咳、畏寒、發燒及全身酸痛，雖然臨床上的症狀與一般感冒類似，但常出現病情更嚴重的情況，甚至受到病毒嚴重感染的重症患者常伴隨其他併發的相關症狀，導致罹病者死亡率偏高。流感病毒通常透過空氣中的飛沫、人與人之間的接觸或觸碰到受污染物而傳播，也因其容易傳染的特性，每年秋冬在溫帶地區常常造成大規模的流行。

流感病毒依照核蛋白(nucleoprotein)與間質蛋白(matrix protein)分為 A、B、C 三型，其中 A 型流感能感染多種動物，且容易造成大流行，是引起人類流感的主要病毒之一。過去一百年來 A 型流感已對人類社會造成數次大規模的流行，其中較嚴重的疫情像是 1918 年爆發的西班牙流感(Spanish influenza)，由 H1N1 流感病毒所引起，短短三年間造成約四千萬人死亡，影響範圍也擴散至全球；另外於 1957 年由 H2N2 病毒引起的亞洲流感(Asian influenza)與 1968 年由 H3N2 病毒所引起的香港流感(Hong Kong influenza)，則是由於病毒基因重新組配(gene reassortment)，導致新病毒的產生進而造成大規模的流行並帶走數百萬人的生命。¹

近年則是 2009 年從墨西哥開始爆發的新型 H1N1 流感(Swine influenza)，該病毒為人類流感、豬流感與禽流感基因組合而成，其前所未見的特性受到世界衛生組織(World Health Organization)的重視，所幸最後並沒有重現過去高致死率的結果。而現今人類社會交通發達、各地區交流頻繁，想有效杜絕高傳染性的流感病毒實屬不易，再加上流感病毒具有極高的變異性，隨時都會有新型病毒對人類社會造成極大的威脅。

雖然近幾十年來，並沒有發現禽流感病毒大規模感染人類的事例，但自從 1997

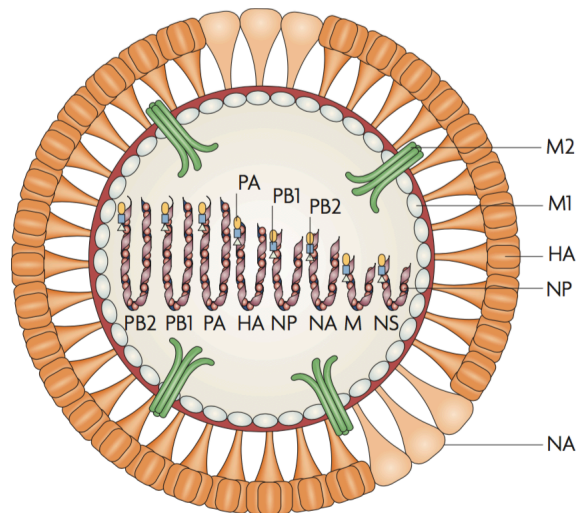


年在香港發現有人感染並死於禽流感病毒後，已有許多亞洲地區的國家爆發出人體感染禽流感致死的病例，或傳出大量雞隻感染高致命傳染性的 H5N1 禽流感病毒，因此世界各國與世界衛生組織均致力於流感疫苗的開發。但由於流感病毒的高突變性，導致疫苗往往無法發揮最大的效果；再者流感疫苗的開發需要較長的時間，所以當疫苗無法發揮預期的效用時，抑制流感病毒的藥物就成了防範流感病毒的最後一道防線，因此流感病毒藥物的開發就格外的急迫與重要。

第二節 流感病毒的組成

A 型流感病毒屬於單股 RNA 病毒，為脂質外套膜(envelope)所包覆的球形結構，直徑約為 100 nm(如圖一)。² 在病毒表面有血液凝集素(hemagglutinin, HA)與神經胺酸酶(neuraminidase, NA)兩種醣蛋白(glycoprotein)，其比例約為 4 : 1 至 5 : 1 並插於脂質外套膜上，其主要負責病毒的傳播，並辨識感染宿主的種類。此外於脂質外膜上還鑲有離子通道蛋白 M2 (matrix protein 2)，調控著細胞內外的氫離子濃度，幫助病毒釋放遺傳訊息。

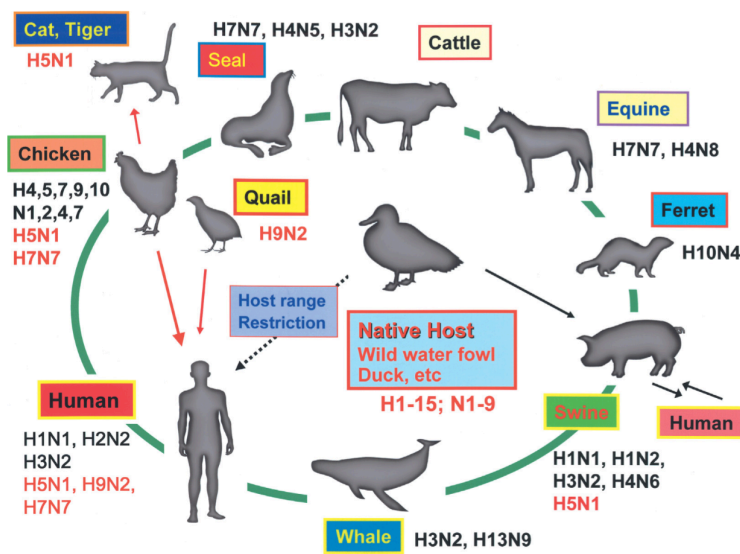
病毒內層則是由八段單股負極性 RNA 片段與間質蛋白(matrix protein 1)所構成，每一段 RNA 都由核蛋白所組成螺旋外殼保護著形成核糖核蛋白複合體(ribonucleoprotein complex, RNP complex)。RNA 上還包含三種聚合酶 polymerase basic protein 1 (PB1)、polymerase basic protein 2 (PB2)與 polymerase acidic protein (PA)，用於複製及轉錄病毒的 RNA。



圖一、A 型流感病毒的結構²

第三節 病毒表面重要的膜蛋白

目前已知病毒表面血液凝集素有 H1 至 H18 共 18 種，神經氨酸酶也分為 N1 至 N9 等 9 種，依照病毒表面血液凝集素與神經氨酸酶抗原性的不同，流感病毒又可分成許多不同的亞型(subtypes)，像是 H1N1 與 H3N2 為針對人類的流感病毒，不同型的病毒會感染不同種的宿主細胞(如圖二)。³

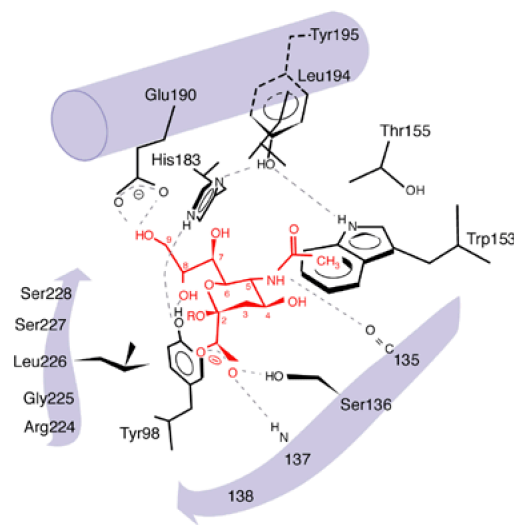


圖二、不同亞型病毒針對不同宿主的關係圖³



1-3-1 血液凝集素(Hemagglutinin, HA)

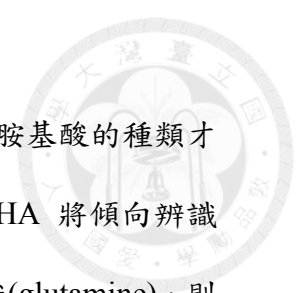
血液凝集素位於流感病毒的脂質外膜上，是一種形狀為柱狀的三聚體(trimer)醣蛋白，每個單體則是由 HA₁ 及 HA₂ 兩個片段以胜肽鍵及雙硫鍵鍵結而成。⁴HA 除了協助病毒外膜與宿主細胞進行相融之外，最重要的是能夠辨識不同宿主細胞膜上的唾液酸(sialic acid)，並藉由氫鍵作用力(hydrogen bond)及凡德瓦力(van der Waals)與其結合如圖三。⁵



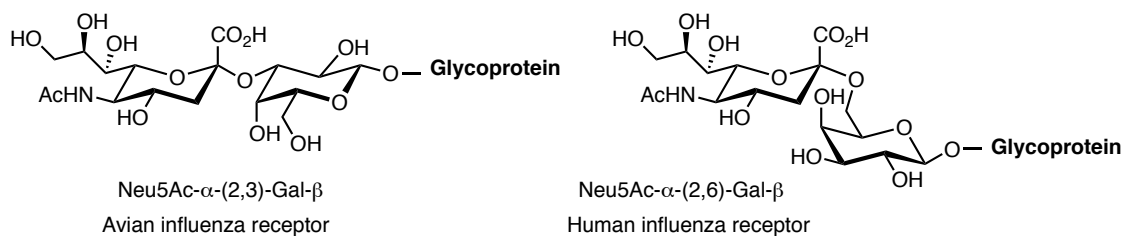
圖三、血液凝集素與唾液酸結晶示意圖⁵

HA 對宿主細胞有辨識專一性，主要是透過宿主細胞表面半乳糖(galactose)與唾液酸的鍵結方式。在自然界中此雙醣以 Neu5Ac- α -(2,3)-Gal- β 與 Neu5Ac- α -(2,6)-Gal- β 兩種形式存在(圖四)，其中在人類呼吸道上受體多為 Neu5Ac- α -(2,6)-Gal- β 的鍵結模式，而禽鳥呼吸道受體則為 Neu5Ac- α -(2,3)-Gal- β ，豬隻則是兩者都有，被視為共同宿主。³由於宿主細胞表面的雙醣鍵結方式會限制病毒感染的對象，因此過往流感病毒被認為不會跨越物種進行感染。

這樣的觀點直到 1997 年香港禽流感爆發後，人類被雞隻感染 H5N1 禽流感病毒之後才有所改變。進一步研究具有辨識 Neu5Ac- α -(2,3)-Gal- β 與 Neu5Ac- α -(2,6)-



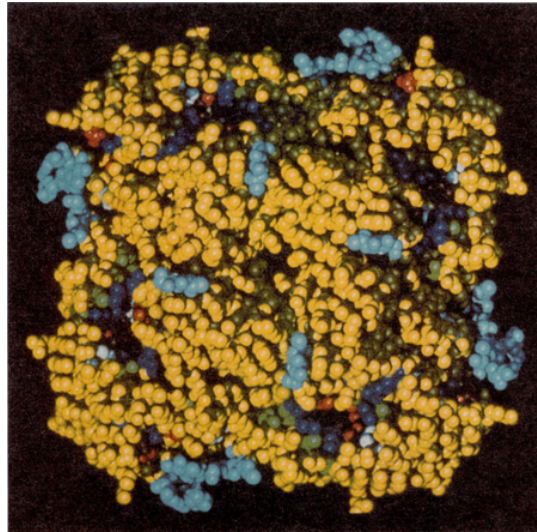
Gal- β 專一性的 HA 胺基酸序列之後，發現在胺基酸序列第 226 個胺基酸的種類才是造成專一性差異的根本原因。³ 若此胺基酸是白胺酸(leucine)，HA 將傾向辨識 Neu5Ac- α -(2,6)-Gal- β ，即為人類流感病毒；若此胺基酸為麩醯胺酸(glutamine)，則為禽流感病毒，傾向辨識 Neu5Ac- α -(2,3)-Gal- β 。從圖三我們可以發現，第 226 個胺基酸並沒有直接參與與唾液酸進行的鍵結，而是藉由不同的胺基酸導致鍵結區域構型有所差異，進而對不同宿主有專一性的表現。目前已發現 18 種 HA，其中能夠辨識人類宿主細胞的有 H1、H2、H3、H5 與 H9 等五種之多。



圖四、宿主細胞表面的雙糖結構

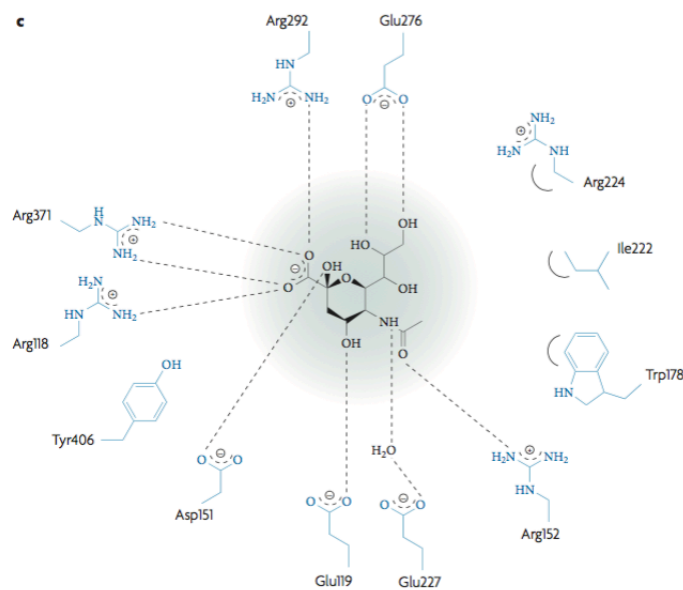
1-3-2 神經胺酸酶(Neuraminidase, NA)

神經胺酸酶又稱作唾液酸酶(sialidase)，也位於病毒表面的脂質外膜上，是一種四聚體(tetramer)醣蛋白(圖五)，⁶ 具有催化水解唾液酸受體的活性，負責切斷新生的成熟病毒細胞與宿主的連結。活性中心(active site)位於每個單體的頂端，因此每個單體都能與唾液酸做結合。



圖五、神經胺酸酶的四聚體醣蛋白結構⁶

活性中心約有 18 個守恆的胺基酸，其中 10 個負責穩定活化中心的結構，另外 8 個胺基酸如圖六所示，⁷ 用來與唾液酸做結合，這些作用力分別有氫鍵作用力、離子作用力與疏水性作用力。值得注意的是唾液酸一號位置的羧酸基與三組精胺酸 Arg118、Arg292、Arg371 正電荷所形成的離子作用力最具影響力，而位於七號位置的羥基則與 NA 的胺基酸沒有任何作用力。

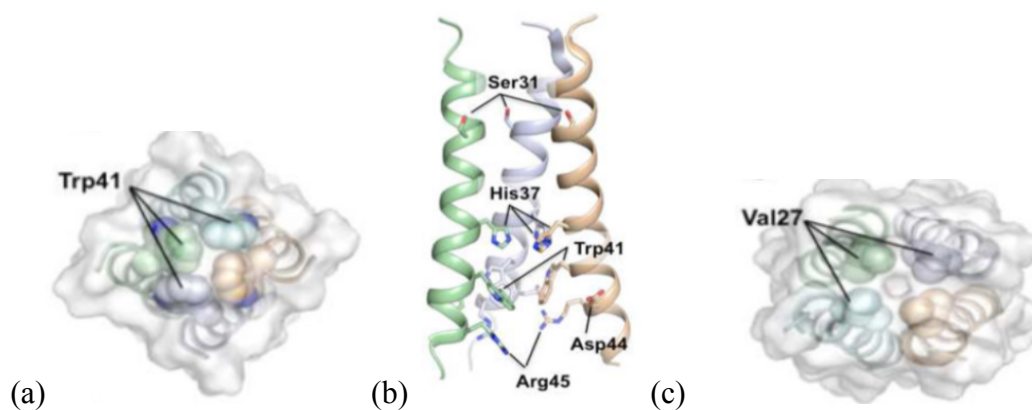


圖六、神經胺酸酶中的胺基酸與唾液酸作用力示意圖⁷



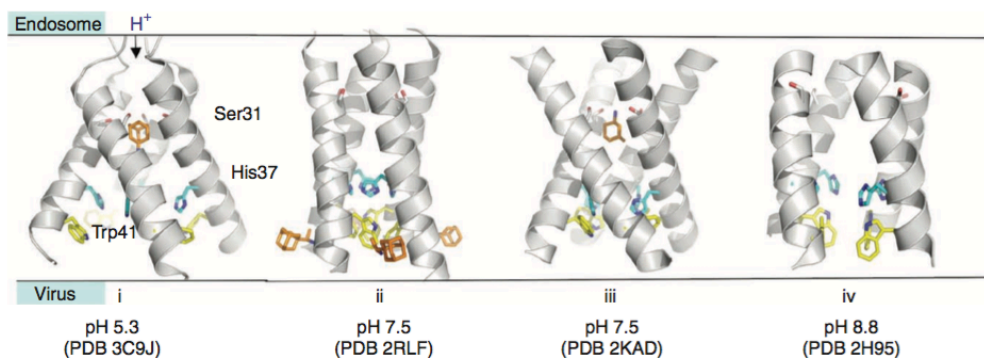
1-3-3 離子通道蛋白 M2 (matrix protein 2)

A 型流感上的 M2 離子通道蛋白由 97 個胺基酸所組成，屬於同質四聚體蛋白，其組成可分為膜外由胺基為末端官能基的胞外區域(N-terminal ectodomain)、跨膜區 (transmembrane domain) 以及由羧基為末端官能基組成的內膜區 (C-terminal cytoplasmic tail) 如圖七所示。⁸ 其主要功能在於當病毒進入宿主細胞進行複製時，在病毒外膜上形成一離子通道(ion channel)，以利於遺傳物質的釋放與表現。



圖七、M2 離子通道蛋白結構與組成：(a)色胺酸(tryptophan)構成之內膜區(C-terminal cytoplasmic tail)；(b)跨膜區(transmembrane domain)；(c)纈胺酸(valine)構成之胞外膜區(N-terminal extodomain)。⁸

當病毒感染進入宿主細胞時，由於核內體(endosome)為較酸性的環境，導致通道內 His37 質子化後帶有電荷而產生相斥的靜電作用力，使得 Trp41 旋轉成平行，最後四聚體構型發生改變形成通道如圖八。⁴

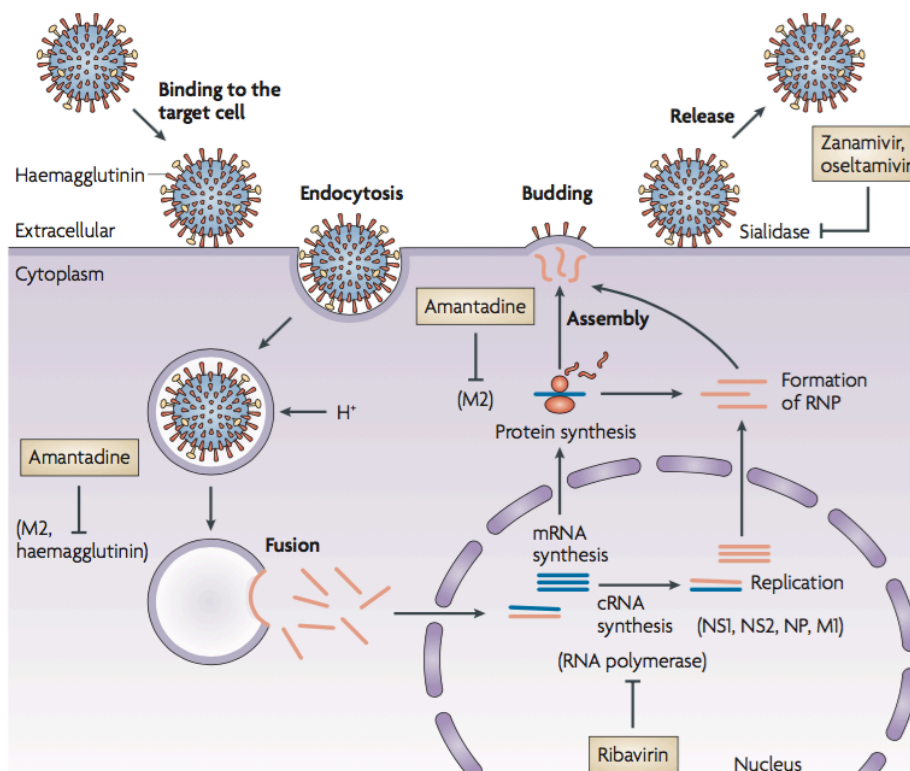


圖八、M2 離子蛋白通道針對不同酸鹼環境而有所變化⁴



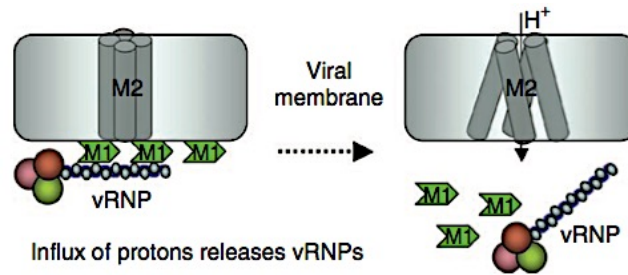
第四節 流感病毒的生命週期

流感病毒藉由感染宿主細胞進行自我複製，圖九以 A 型流感為例，簡述流感病毒如何經由宿主的細胞系統進行複製並釋放新的子代病毒。⁷ 當流感病毒靠近宿主細胞時，會藉由 HA 辨識出宿主細胞表面的唾液酸並吸附(absorption)在細胞表面。之後細胞表面會進行內吞作用(endocytosis)，將流感病毒包覆在宿主細胞內的核內體(endosome)，又因處於弱酸性環境(pH 值約為 5 至 6)使得病毒外套膜上的 HA 構型發生變化，導致病毒的外套膜與核內體進行融合(fusion)。



圖九、流感病毒感染宿主細胞的生命週期與其相對應的抑制劑⁷

此時病毒外套膜上的 M2 離子通道蛋白也受到酸性環境的影響而活化，讓質子能夠藉由通道進入病毒內層，再去除間質細胞(matrix protein 1)與核糖核蛋白複合體(vRNPs)之間的作用力之後，便能將 vRNPs 釋放到宿主細胞的細胞質(cytoplasm)內而完成脫殼(uncoating)如圖十。⁴



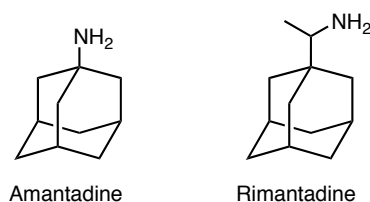
圖十、M2 離子通道蛋白功能示意圖⁴

vRNPs 入到宿主細胞核之後，會進行遺傳物質複製的過程。病毒的 RNA 與聚合酶將會進行轉錄與轉譯產生新的 RNA 聚合酶與構造蛋白，待完成 RNA 片段的複製，這些新生成的零件將再度組成 vRNPs，並離開細胞核至細胞膜表面。當子代病毒在宿主細胞膜完成組裝之後，將以出芽(budding)的方式突出於細胞表面，最後藉由 NA 切斷子代病毒與宿主細胞表面唾液酸的連結，便完成整個生命週期。

第五節 流感藥物的開發

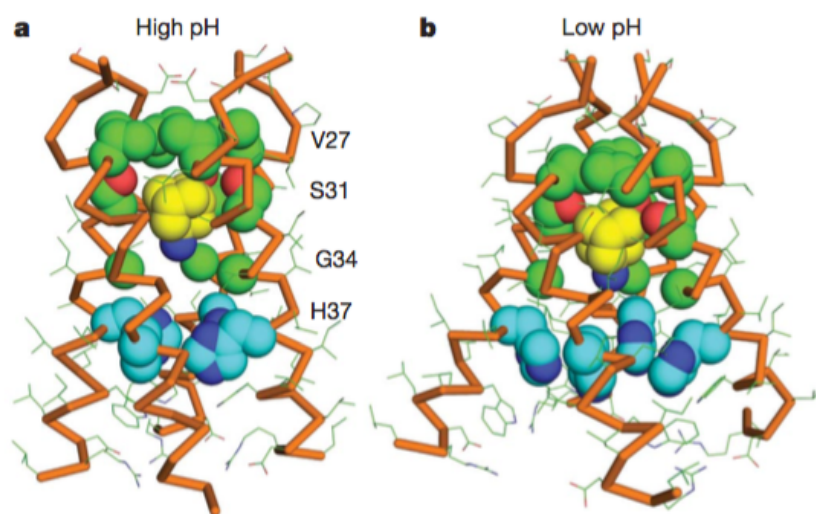
1-5-1 離子通道蛋白抑制劑

金剛胺(amantadine)與金剛乙胺(rimantadine)是早期用來治療 A 型流感的藥物(圖十一)，其作用如圖十二所示，能夠阻塞 M2 離子蛋白通道，使得病毒無法釋放遺傳物質到宿主的細胞核內。例如金剛胺會與離子通道內的絲胺酸 Ser31 產生氫鍵，阻擋質子進入，進而使離子通道失去功用。此外金剛胺類的化合物是鹼性物質，也能夠影響新生醣蛋白的運輸。⁹



圖十一、M2 離子通道蛋白抑制劑：(a)金剛胺；(b)金剛乙胺

但近年來這類藥物在臨床上已經大幅減少使用，除了強烈的中樞神經系統的副作用之外，A 型流感病毒對於該類藥物抗藥性的增加也非常嚴重。抗藥性的產生主要是因為絲胺酸 Ser31 突變成 Asn31(S31N)，使得金剛胺與金剛乙胺無法有效阻礙 M2 離子通道的產生，因而失去抑制的效果。再者還有其他胺基酸也發生突變，如 L26F、V27A、A30T、G34E 與 L38F，這都造成更嚴重的抗藥性問題。¹⁰



圖十二、金剛胺在離子通道內產生抑制效果的側視圖⁹

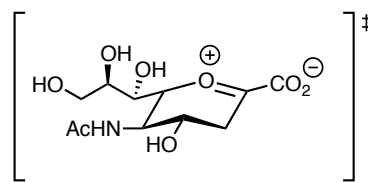
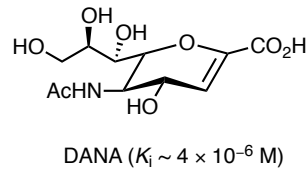
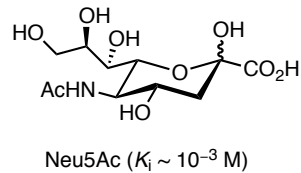
雖然仍有許多研究團隊不斷的嘗試修改金剛胺類化合物的結構，寄望新的衍生物能夠有不錯的效果，但這類化合物仍舊只針對 A 型流感病毒產生抑制活性，對於缺少 M2 離子蛋白的 B 型流感病毒產生不了作用。¹¹

1-5-2 神經胺酶抑制劑

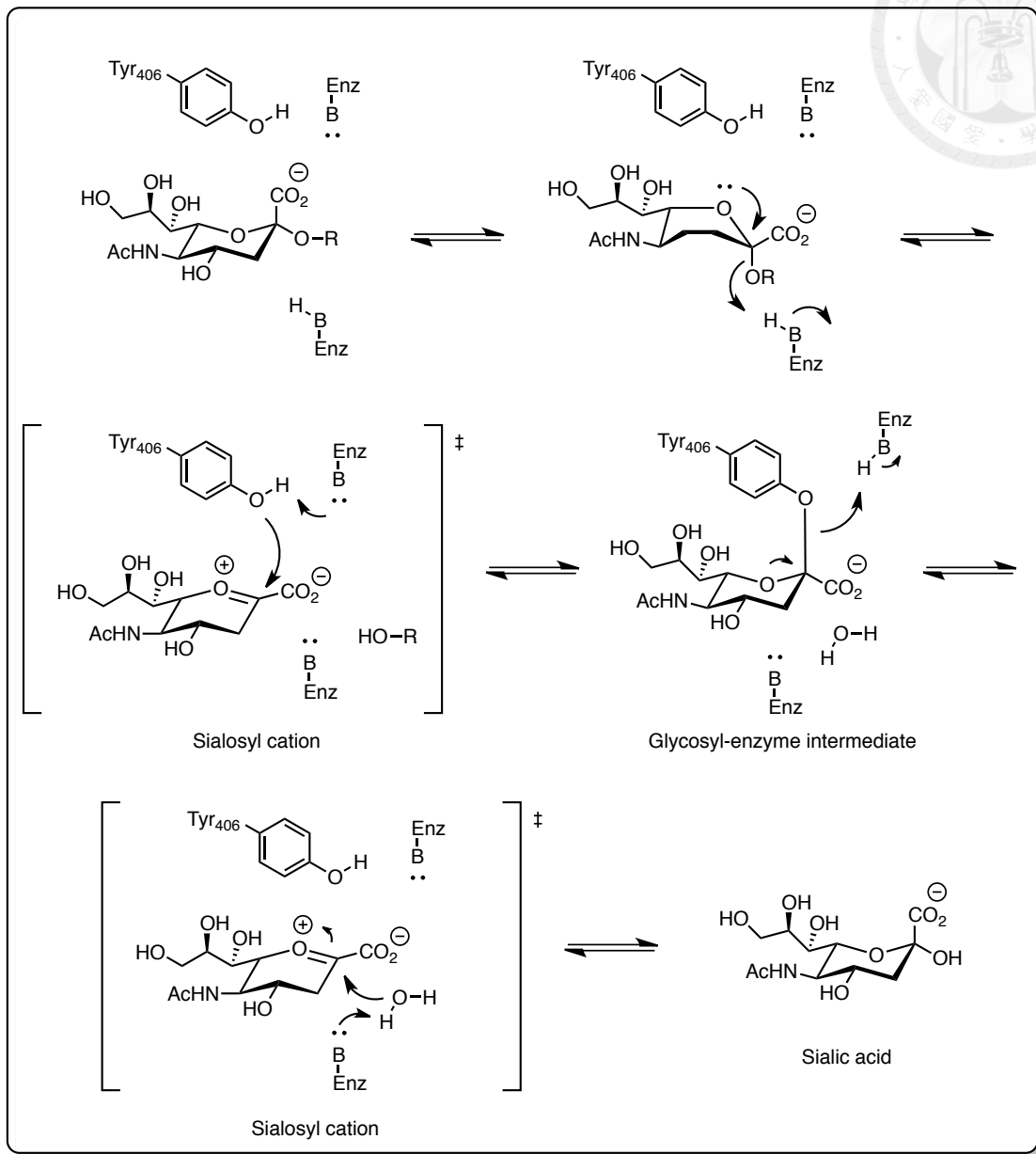
當子代病毒突出於宿主細胞膜時，血液凝集素(HA)仍舊與細胞膜上的唾液酸連結在一起，此時神經胺酶(NA)負責水解最後一個糖苷鍵，並釋出子代病毒去感染其他細胞。在 1980 年代第一個神經胺酶結晶被發現之前，¹²對於抑制劑的發展都圍繞在唾液酸受體的修飾，像是 DANA(2-deoxy-2,3-dehydro-N-



acetylneuraminic acid)對 NA 就有非常好的抑制效果($K_i = 4 \times 10^{-6} \text{ M}$)，此外以 DANA 的結構為基礎，也有不少相關衍生物被開發出來，只可惜這類化合物在動物體內都很容易被代謝掉而達不到預期的效果。¹³



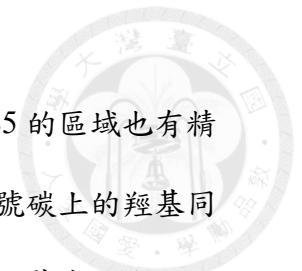
DANA 所展現出來的抑制效果，也在 NA 水解唾液酸受體的機制中得到驗證，如圖十三所示，DANA 非常符合唾液酸在水解時所展現的過渡態(transition state)構型。¹⁴可惜當時對於 NA 與唾液酸的作用力關係了解並不夠透徹，導致在藥物結構的改進上沒有太多突破性的發展。



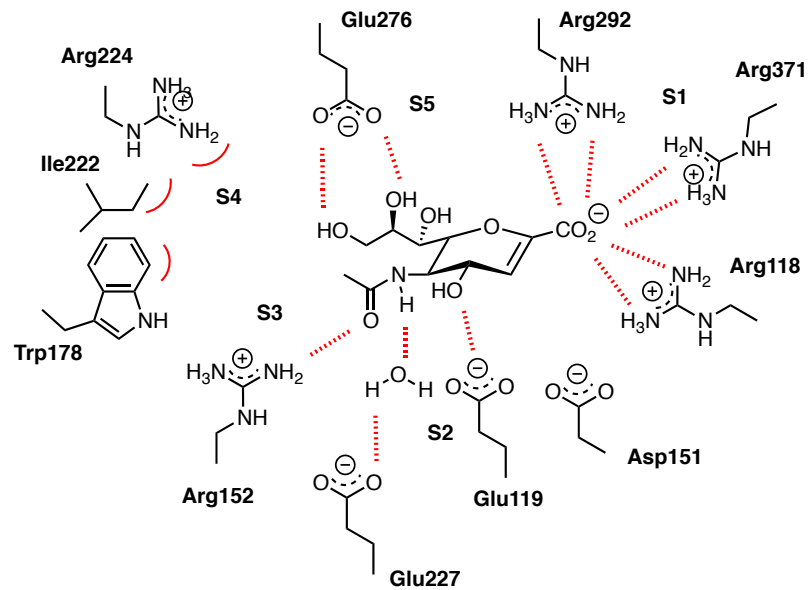
圖十三、神經胺酸酶水解唾液酸受體的機制¹⁴

1-5-3 Zanamivir 的開發

流感藥物發展上所遇到的困境，在 1983 年 Colman 教授與其研究團隊利用 X-ray 解出 NA 的晶體結構並找到活性中心之後得到突破性的發展。^{12, 15} 圖十四為 NA 與 DANA 作用力示意圖，S1 區域內有三個帶正電荷的精氨酸分別為 Arg118、Arg292 與 Arg371，它們與 DANA 上的羧基產生靜電吸引力；在 S2 的區域則有一

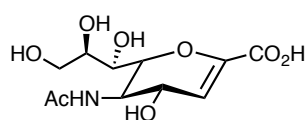


組麩胺酸 Glu119 與四號位置的羥基有氫鍵作用力；此外在 S3 及 S5 的區域也有精胺酸 Arg152 與麩胺酸 Glu276，分別和五號位置的乙醯胺基與八九號碳上的羥基同樣有氫鍵作用力；而在 S4 區域則是色胺酸 Trp178 與乙醯胺基的甲基有疏水性的吸引力。

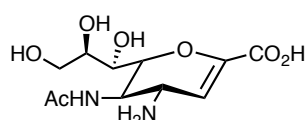


圖十四、DANA 與神經胺酸酶的共結晶示意圖^{6, 12, 15}

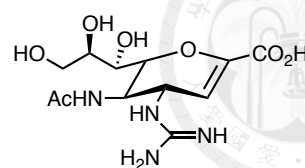
在 NA 與 DANA 的共結晶被發現及了解受體與蛋白酶的作用力之後，1992 年 von Itzstein 與其團隊利用電腦進行模擬計算(program GRID)，發現改用鹼性的胺基取代 DANA 四號位置的羥基，可以用來加強 S2 區域中與麩胺酸 Glu119 的氫鍵作用力，化合物 4-amino-4-deoxy-Neu5Ac2en 因此被設計出來，而活性測試結果 K_i 值為 4×10^{-8} M 確實比 DANA ($K_i = 4 \times 10^{-6}$ M) 好上許多。另外該團隊再進一步的將四號位置的羥基置換成鹼性更強且分子更大的胍基(guanidino group)，也獲得了更有效的抑制結果 ($K_i = 3 \times 10^{-11}$ M)，該藥物就是 zanamivir。¹⁶⁻¹⁸



DANA
($K_i \sim 4 \times 10^{-6}$ M)



4-amino-4-dexoy-Neu5Ac2en
($K_i \sim 4 \times 10^{-8}$ M)



Zanamivir (1)
($K_i \sim 3 \times 10^{-11}$ M)

這兩個化合物在活體內外(in vitro 及 in vivo)的測試中都能抑制 A 型及 B 型流感病毒，也避免了金剛烷類藥物抗藥性的問題，因此就被英國葛蘭素公司 (GlaxoSmithKline) 選定為藥物開發的候選化合物之一。在經過一系列臨床測試之後，於 1999 在美國食品暨藥物管理局(FDA)的批准下正式上市，商品名稱為瑞樂沙 (Relenza™)。^{19, 20}

1-5-4 長效型抗流感藥物 CS-8958

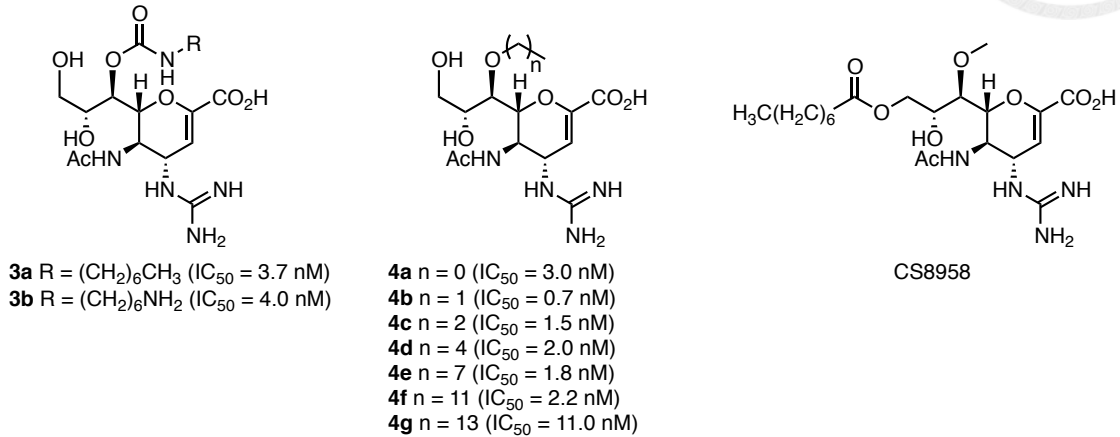
由於 zanamivir 結構為高極性化合物，以口服的方式進入生物體容易被代謝掉，導致其生體利用率(bioavailability)過低(5%)，因此改以吸入粉末的方式給藥，但所提高的生體可用率仍然有限(4–17%)。為了改善口服上的困難，勢必得增加化合物的疏水性，由於 zanamivir 七號位置的羥基不參與作用，因此如何在這個位置引進疏水性基團也成為了大家研究的目標。

Andrew 博士與其研究團隊於 1999 年發表了一系列 zanamivir 的衍生物，他們主要在七號位置上進行 carbamate 的修飾，其中化合物 **3a**、**3b** 與 zanamivir 的抑制效果相差無幾。²¹ 另一方面日本三共製藥(Sankyo Co. Ltd)的 Honda 研究團隊則是在七號位置上的羥基接上不同長度的碳鏈，從其研究成果化合物 **4a–4g** 我們可以發現，只要碳鏈長度小於 12 個碳的衍生物都能與 zanamivier 有相似的效果。^{22, 23}

2009 年，三共製藥以化合物 **4a** 作為基礎進行衍生物的開發，分別在化合物 **4a** 的一號羧基與九號羥基修飾成具有疏水性的烷基酯，在與 zanamivir 的比較下，在九號位置羥基延伸疏水鏈的 CS-8958 展現出延長藥效時間的能力。而後三共製藥



與合作對象 Biota 也共同發表聲明，CS-8958 為長效型神經胺酸酶抑制劑(LANI, long-acting NA inhibitor)，此藥目前也已進入第三期臨床試驗。^{24, 25}



1-5-5 Oseltamivir 的開發

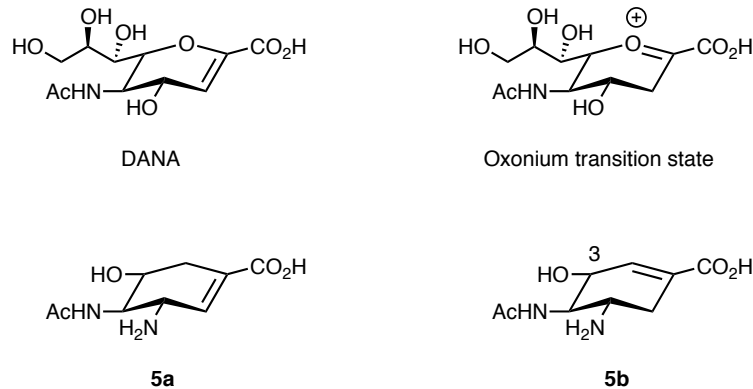
Zanamivir 的成功為流感藥物開啟了一條新的道路，且為了克服疏水性不佳導致無法口服的問題，大家相繼以 zanamivir 為骨架進行結構上的修改。1999 年 Kim 與其研究團針對 NA 與 DANA 的共結晶圖提出新的看法，他們認為 DANA 結構中六員環上的氧原子對於活性中心並沒有顯著的作用力，若能拿掉氧原子也許能增加整個結構的穩定性，合成方法也會變得比較容易。^{26, 27}

此外六員環上雙鍵的位置也是值得注意的地方，DANA 雖然是模擬過渡態 (oxonium transition state) 結構所設計出來，但其雙鍵位置卻不相同，只是 DANA 結構上的雙鍵緊鄰氧原子屬於一種烯醚官能基，因此能夠藉由電子轉移改變雙鍵位置來模擬機制中的過渡態，一旦將氧原子由碳原子取代，這個共振能力就會消失。因此具有不同雙鍵位置的環己烯化合物 **5a** 與 **5b** 便被設計出來，以探討雙鍵位置對於 NA 抑制活性使否有顯著的影響。

在與 NA 進行活性測試之後，發現模擬過渡態雙鍵位置的化合物 **5b** 效果較好，與 DANA 有差不多的抑制能力 (IC₅₀ = 6.3 μM)，而化合物 **5a** 的抑制效果則是差了



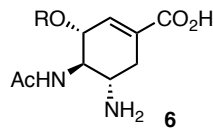
不少($IC_{50} \sim 200 \mu M$)。由此可以了解雙鍵位置對於 NA 抑制活性的重要性，後續化合物 **5b** 也被作為新型抑制劑的骨架進行官能基的修飾。



有了化合物 **5b** 的結果, Kim 與其研究團隊嘗試著在三號位置放上烷類官能基, 與 DANA 相比雖然少了甘油鏈上兩組羥基在 S5 區域與穀胺酸 Glu276 的氫鍵作用力, 但希望能藉由這些烷類官能基增加與非極性 S4 區域的疏水性作用力, 另外也能增加化合物的脂溶性(lipophilicity)。如表一中化合物 **6a–6d** 所示, 當烷類直鏈上碳數增加, 其抑制能力也跟著上升, 直到正丙基(**6c**)時, 其效果約是甲基(**6a**)的 20 倍, 這樣的結果說明了烷類官能基能夠與活性中心的胺基酸產生疏水性作用力, 用以取代原本甘油鏈上的氫鍵作用力(圖十五)。而在這樣一系列衍生物活性測試的結果中, 當引入 3-戊烷氧基(GS4071、**6h**)時其抑制活性能夠達到與 zanamivir 相同的水準。

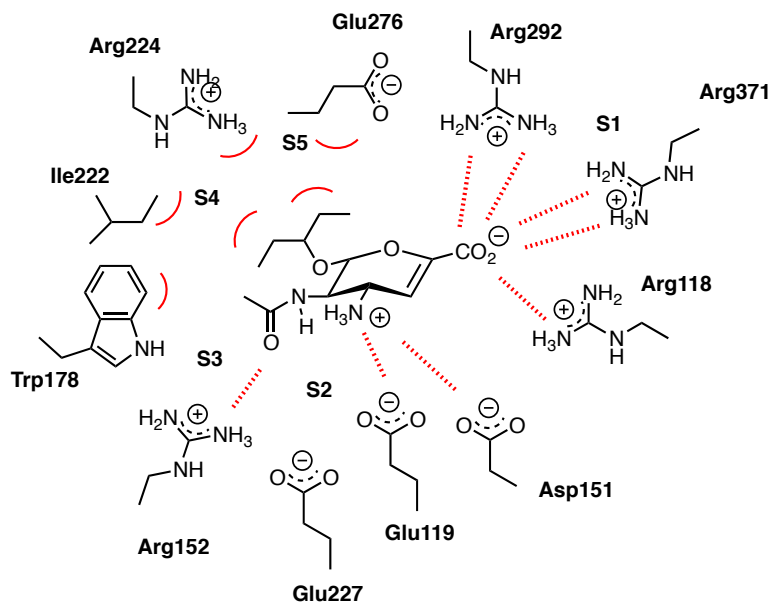


表一、化合物 **6** 之衍生物與流感神經胺酸酶的抑制活性實驗數據²⁶

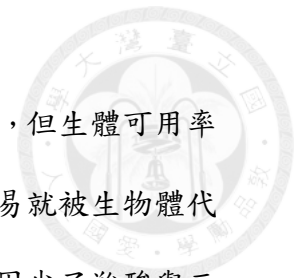


| Compound | R | IC ₅₀ (nM) ^a |
|-----------|--|------------------------------------|
| 1 | zanamivir | 1 |
| 5a | H | 6300 |
| 6a | CH ₃ | 3700 |
| 6b | CH ₃ CH ₂ | 2000 |
| 6c | CH ₃ CH ₂ CH ₂ | 180 |
| 6d | CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ | 300 |
| 6e | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ | 200 |
| 6f | (<i>R</i>)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH | 10 |
| 6g | (<i>S</i>)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH | 9 |
| 6h | (CH ₃ CH ₂) ₂ CH | 1 |
| 6i | (CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ CH | 16 |

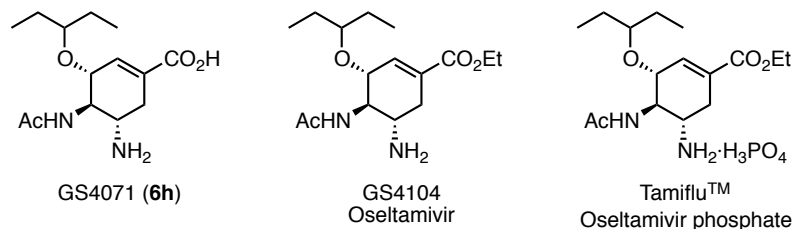
^a Influenza A (H1N1) strain.



圖十五、神經胺酸酶與 GS4071 共結晶²⁶



GS4071 雖然在環己烯上加入了 3-戊烷氧基作為疏水性官能基，但生體可用率仍然不高，主要原因是 C1 的羧酸基極性太大，導致 GS4071 很容易就被生物體代謝掉。而後衍生出帶有乙基酯的 GS4104 雖然在 *in vitro* 的實驗中因少了羧酸與三組精胺酸的作用力使得活性較差，但在動物的口服實驗中卻表現出優於 GS4071 與 zanamivir 的效果，並且在生物體代謝的實驗中證明體內的酯基水解酶會將乙基酯水解成羧酸態的 GS4071。⁷ 在經過一系列臨床試驗之後，於 1999 年羅氏藥廠(Roche) 正式將此 GS4104 上市，並命名為 oseltamivir，其磷酸鹽型式則命名為克流感 (TamifluTM)，成為第一個口服的神經胺酸酶抑制劑。



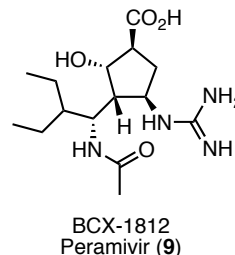
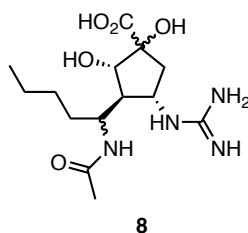
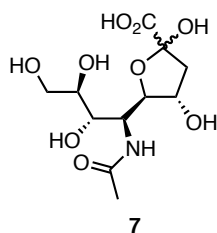
1-5-6 Peramivir 的開發

相較於 zanamivir 與 oseltamivir 的六員環結構，peramivir 是以環戊烷為骨架的第三種神經胺酸酶抑制劑。早在 1990 年代就有研究團隊針對結構相似於唾液酸的含氧五員環化合物(7)進行研究，²⁸ 雖然抑制效果不夠顯著，但也引起藥廠注意並對該結構著手加以修飾。隨著前兩種神經胺酸酶抑制劑的發展，除了含氧五員環的架構被修飾為環戊烷之外，化合物 7 的甘油鏈也被多種烷基側鏈進行取代並測試活性，最後發現 3-戊烷氧基是最佳的側鏈選擇，此化合物(peramivir)對於不同流感病毒株的抑制效果也非常顯著($IC_{50} = 1.1 \text{ nM}$)。²⁹

由於 peramivir (9) 結構包含許多高極性官能基，以至於在第三期臨床測試中出現生體可用率差與無法充分進入血液的問題，而後在藥廠改變用藥方式，改以靜脈注射方式投藥才解決問題。該藥由日本鹽野義藥廠研發，已完成第三期臨床試驗，



目前只在日本核准上市，商品名為 Rapiacta™。在 2009 年 H1N1 流感爆發時，美國 FDA 曾發布緊急使用授權(Emergency Use Authorization ; EUA)，允許此藥使用於有生命危險的患者身上，台灣也在 2010 年 6 月以專案方式核准進口該藥給各醫院儲備使用。



第六節 抗藥性流感病毒的產生

隨著臨床上口服藥物克流感的大量使用，近年來在服用克流感患者的檢體中已經發現抗藥性 H1N1 的病毒突變種，³⁰ 此外於 2005 年爆發的 H5N1 禽流感病毒也對克流感出現抗藥性的問題，³¹ 不過抗藥性的問題多發生在克流感，結構與唾液酸較相似的瑞樂沙對於這些突變種仍然有不錯的抑制效果。為找出這兩種藥物的差異性與解決抗藥性問題，於 2008 年時 Collins 等人分別解出了抗藥性神經胺酸酶與 oseltamivir 及 zanamivir 的共結晶，希望能藉此了解發生突變的活性位置。³²

表二為 oseltamivir 與 zanamivir 對於不同神經胺酸酶突變種的抑制常數(K_i)，所列舉的 His274Tyr、Asn294Ser 和 Tyr252His 為發生抗藥性的突變位置。其中 His274Tyr 與 Asn294Ser 都是服用克流感的病人檢體中常見的突變種，從表中我們也清楚得知 oseltamivir 對於這兩種突變病毒株的抑制能力有所下滑，分別下降了 265 倍與 81 倍，相較之下 zanamivir 仍保有不錯的抑制效果。

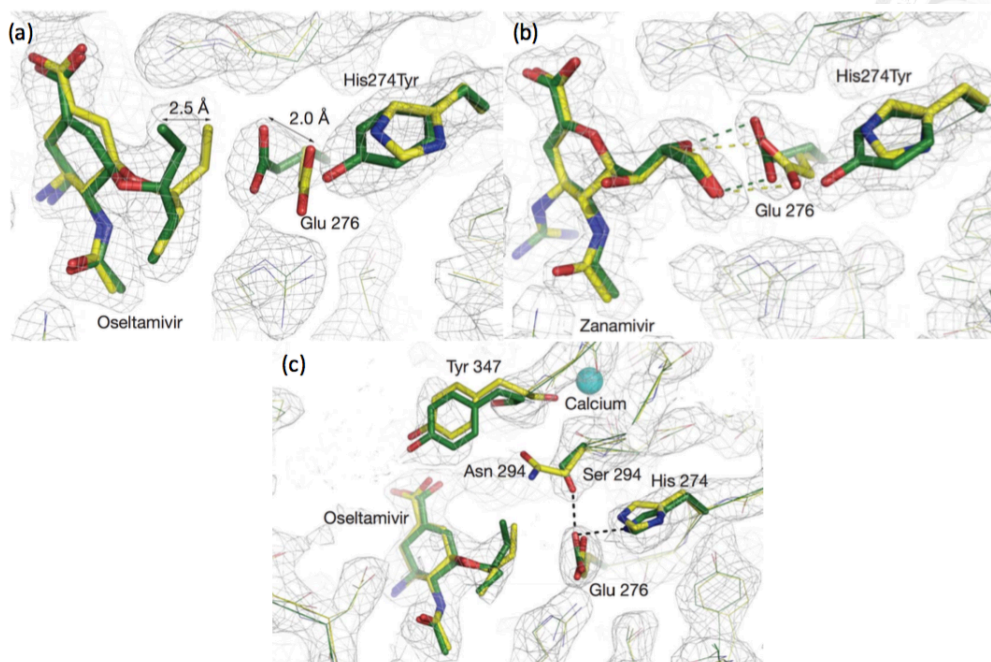
表二、Oseltamivir 與 zanamivir 對於不同神經胺酸酶突變種的抑制常數³²

| NA type | Oseltamivir relative K_i^a | Zanamivir relative K_i^b |
|-----------|------------------------------|----------------------------|
| Wild type | 1.0 | 1.0 |
| His274Tyr | 265 | 1.9 |
| Asn294Ser | 81 | 7.2 |
| Tyr252His | 0.1 | 1.2 |

^a Oseltamivir relative K_i is $K_i(\text{mutant})/ K_i(\text{wild type})$, where K_i of wild type = 0.32 nM.

^b Zanamivir relative K_i is $K_i(\text{mutant})/ K_i(\text{wild type})$, where K_i of wild type = 0.1 nM.

先前討論的神經胺酸酶與 GS4071 共結晶圖中，GS4071 的烷基側鏈與 Glu276 會有疏水性的吸引力，但在 His274Tyr 突變結晶圖十六中可以發現，Tyr274 上的芳香環會以分子排斥力將 Glu276 推向活性中心約 2.0 Å，導致 GS4071 的烷基側鏈也偏移了 2.5 Å，使得原先與 Glu276 側鏈的疏水性吸引力下降；而這樣的突變卻不會影響 zanamivir 利用甘油鏈羥基與 Glu276 產生的氫鍵作用力。至於在另外一個突變株 Asn294Ser 的突變結晶圖中，突變後 Ser294 的羥基會與 Glu276 的羧基產生一組新的氫鍵作用力，使得 Glu276 往活性中心靠近迫使 GS4071 的烷基側鏈發生偏移而降低疏水性作用力；此外 Ser294 也會造成 Tyr374 的位置改變，導致 Tyr374 與 GS4071 羧酸基之間的氫鍵作用力有所下滑，這也是 zanamivir 的抑制活性稍微下降的原因。

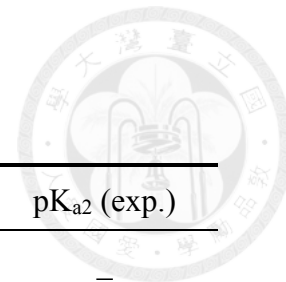


圖十六、(a) Oseltamivir 與 His274Tyr 的共結晶；(b) Zanamivir 與 His274Tyr 的共結晶；(c) Oseltamivir 與 Asn294Ser 的共結晶³²

第七節 磷酸類神經胺酸酶抑制劑的發展

目前所有的神經胺酸酶抑制劑都必須藉由羧酸與神經胺酸酶的三個精胺酸 (Arg118、292、371) 產生氫鍵作用力，若能夠加強此類氫鍵的作用力，或許就能增加這些抑制劑的能力，另一方面也能抵銷因其他活性位置突變而造成的抗藥性。由於精胺酸側鏈為帶正電荷的胍基陽離子 (guanidinium ion)，因此將羧酸置換成其他更強的陰離子基團也是種不錯的想法。

磷酸根在藥物設計上常作為羧酸的生物等配物 (bioisostere)，在酸鹼度的比較上，從表三也能看出不論是 phosphate 或是 phosphonate 的 pK_{a1} (1.52、2.38) 都比羧酸 ($pK_a = 4.74$) 來得低，另外磷酸更能進一步地解離，形成帶兩個負電荷的陰離子，因此磷酸根離子就能對陽離子有更好的親和力。³³

表三、羧酸與磷酸的解離常數(pK_{a1})³³

| Structure | pK _{a1} (calc.) | pK _{a2} (calc.) | pK _{a1} (exp.) | pK _{a2} (exp.) |
|-----------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 4.79 | – | 4.79 | – |
| | 1.81 | 6.22 | 1.52 | 6.31 |
| | 2.41 | 8.07 | 2.38 | 7.74 |

於 1999 年，Gilson 與其研究團隊利用理論計算的方式針對羧酸陰離子與磷酸陰離子對胍基陽離子的鍵結自由能進行一系列的探討。^{34,35} 從表四我們能發現，不論是理論值或是實驗值，磷酸根陰離子對於胍基陽離子都表現出比較好的親和力。因此台大化學系與中研院基因體中心於 2007 年開始陸續發表了新的磷酸類神經胺酸酶抑制劑的成果。

表四、各種離子對鍵結自由能的理論值與實驗值對照表^{34,35}

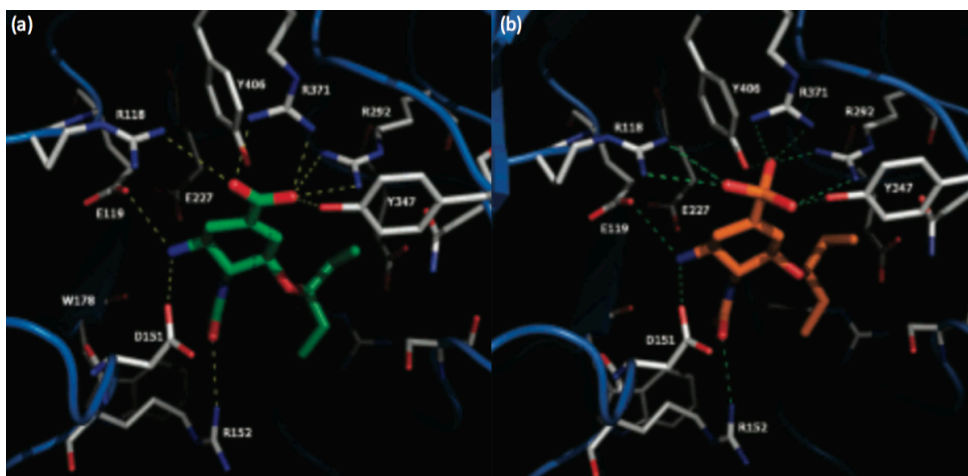
| Ion pair | $\Delta G^{\circ}_{\text{calcd}}$ (KJ/mol) | $\Delta G^{\circ}_{\text{expt}}$ (KJ/mol) |
|------------------------------------|--|---|
| Guanidinium-phosphate ^a | -4.10 | -2.38 |
| Butylamine-phosphate ^a | -4.01 | -1.76 |
| Guanidinium-acetate | -3.26 | 2.51 |

^a Phosphate is dianionic here.



1-7-1 零流感的開發

台大化學系與中研院基因體中心的研究團隊利用電腦模擬計算發現，若將 GS4071 上的羧基置換成磷酸基，將能夠增加抑制劑分子與 NA 之間的作用力。如圖十七所示，原先在 S1 區域中，羧基與精胺酸之間的六組靜電作用力會在取代成磷酸基之後增加至八組，如此一來便能有效的增加抑制能力。³⁶



圖十七、(a) GS4071 與神經胺酸酶活性中心的電腦模擬圖；(b) 零流感與神經胺酸酶活性中心的電腦模擬圖

在 2007 年本實驗室謝俊結博士合成出零流感(tamiphosphor，化合物 10)並進行活性測試之後，發現零流感對 NA 的抑制活性表現非常突出。³⁶如表五所示，在對 H1N1 及 H5N1 的 NA 抑制實驗當中，零流感的抑制效果都比 GS4071 高出許多。雖然在對其突變病毒株(H274Y)的抑制表現較為普通，但若將零流感環己烯上的胺基衍生成胍基，則抑制效果都成長了約 50 倍。另一方面也進行了細胞抗病毒實驗，發現這些磷酸抑制劑對細胞都能有較好的保護效果，更進一步的小鼠實驗也證實，零流感對於感染 H1N1 的老鼠也都有較好的治癒率，以及能夠延長老鼠的平均存活時間。

表五、GS4071、零流感與其胍基衍生物對 H1N1/H5N1 及突變株的抑制能力³⁶

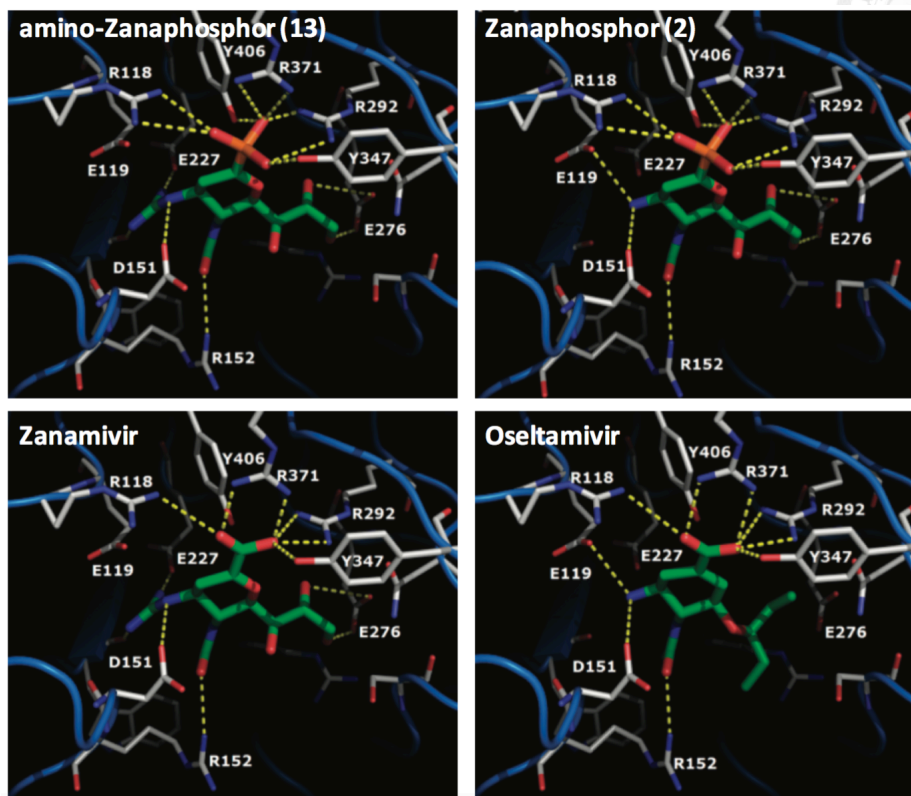
The image shows four chemical structures: GS4071 (6h) with a carboxylic acid group, Tamiphosphor (10) with a phosphate group, Guanidino-GS4071 (11) with a guanidino group and a carboxylic acid group, and Guanidino-Tamiphosphor (12) with a guanidino group and a phosphate group. Each structure features a central benzene ring with an acetamido group (AcHN), an amino group (NH₂), and a side chain with a diethylamino group.

| Neuraminidase inhibition, IC ₅₀ (nM) | | | | |
|---|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| Compd | Wt(WSN) ^a | Mut(WSN) ^b | Wt(Hanoi) ^c | Mut(Hanoi) ^b |
| 6h | 5.90 (± 0.62) | 295 (± 31) | 62.9 (± 5.7) | 971 (± 54) |
| 10^e | 0.30 (± 0.05) | 526 (± 44) | 13.3 (± 1.0) | 1210 (± 490) |
| 11 | 4.10 (± 0.51) | 252 (± 31) | 160 (± 32) | 1150 (± 380) |
| 12^e | 0.12 (± 0.02) | 7.39 (± 0.67) | 1.82 (± 0.11) | 19.5 (± 1.4) |

^a NA from influenza virus A/WSN/1933 (H1N1). ^b NA (H274Y) from influenza virus A/WSN/1933 (H1N1). ^c NA from influenza virus A/Hanoi/30408/2005 (H5N1). ^d NA (H274Y) from influenza virus A/Hanoi/30408/2005 (H5N1). as the ammonium salt.

1-7-2 Zanamivir 的開發

鑑於新穎 NA 抑制劑零流感取得不錯的成果，台大化學系與中研院基因體中心的研究團隊也打算對 zanamivir 的磷酸衍生物進行探討。在電腦軟體的模擬分析下，發現在 zanamivir 上的磷酸基團同樣能增加分子與 NA 的氫鍵作用力，效果相較於 zanamivir 的羧基也比較好(圖十八)。³⁷



圖十八、Amino-danaphosphor 與神經胺酸酶活性中心的電腦模擬圖；
Zanaphosphor 與神經胺酸酶活性中心的電腦模擬圖；Zanamivir 與神經胺酸酶活性
中心的電腦模擬圖；Oseltamivir 與神經胺酸酶活性中心的電腦模擬圖。

Zanaphosphor(2)與其胺基衍生物(13)於 2009 年由謝俊結博士所合成出來，在
做完與 NA 的抑制活性實驗之後，其結果如表六發現不論四號位置是否為胍基(2)
或是胺基(13)，其抑制能力相較於 zanamivir 與 oseltamivir 都比較好，甚至在對抗
藥性病毒株時也能表現出非常優異的抑制結果。³⁷

表六、Zanaphosphor 與其胍基衍生物對 H1N1 及其突變株的抑制能力³⁷

Zanaphosphor (2) Amino-danaphosphor (13) Zanamivir (1) Oseltamivir (7)

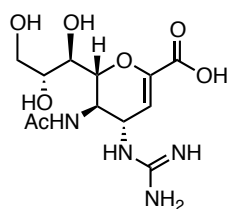
| Neuraminidase inhibition, IC ₅₀ (nM) | | | |
|---|------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Compd | WSN(H1N1) ^a | WSN 274Y(H1N1) ^b | pandemic ^c |
| 2 | 1.0 (± 0.6) | 0.3 (± 0.2) | 0.7 (± 0.1) |
| 13 | 0.6 (± 0.1) | 0.5 (± 0.0) | 0.8 (± 0.2) |
| 1 | 5.3 (± 2.9) | 2.0 (± 0.9) | 3.7 (± 0.9) |
| 7 | 3.1 (± 1.6) | 559 (± 90) | 1.5 (± 0.4) |

^a Influenza virus A/WSN/1933 (H1N1). ^b H274Y neuraminidase mutant from A/WSN/1933 (H1N1). ^c A/California/2009 (pandemic H1N1).

第八節 Zanamivir 合成的相關研究

雖然瑞樂沙在治療流感病人的使用上不如克流感普及，但在遇到抗藥性病毒株時，zanamivir 仍是不可或缺的主力抑制劑。此外，近年來新型流感病毒 H1N1 與禽流感病毒 H5N1 蔓延在世界各國，為防範下一波大流行的到來，克流感與瑞樂沙都必須達到一定的儲存劑量。因此利用快速且方便的合成方法來得到 zanamivir 是非常重要的，也使得許多合成實驗室與研究團隊不斷地對於 zanamivir 的合成方法進行改進與新開發。

Zanamivir 是一個九碳醣化合物，嚴格來說結構並不複雜，但其主要架構為具有連續不對稱中心的吡喃環(pyran ring)，環上更帶有許多取代基團，如此一來限縮了許多合成路徑，也為其合成帶來不小的挑戰。因此在 1990 年代對於 zanamivir 的合成大多選擇主要架構相同的唾液酸作為起始物，並想辦法在吡喃環四號位置上引進必要的含氮原子官能基。

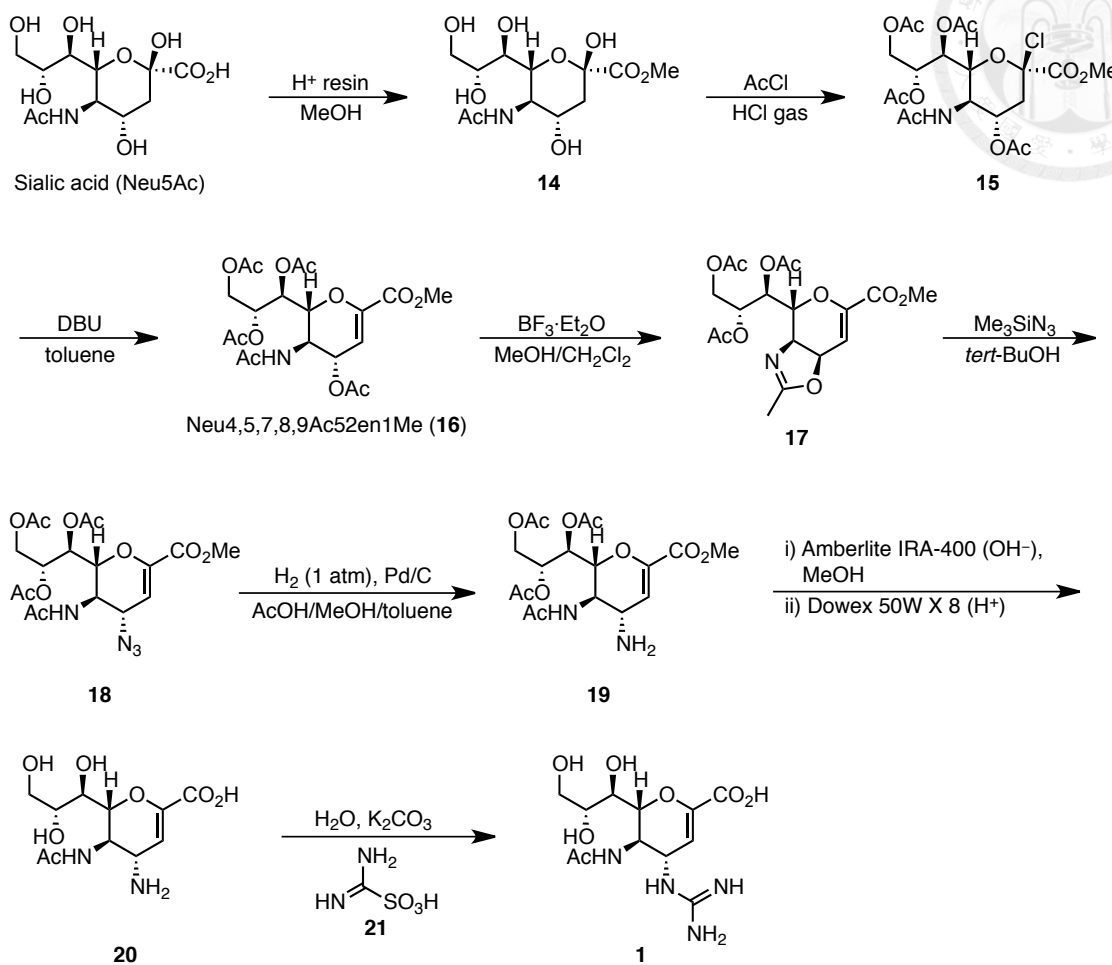


Zanamivir (Relenza™), 1

1-8-1 唾液酸作為起始物進行合成途徑的開發

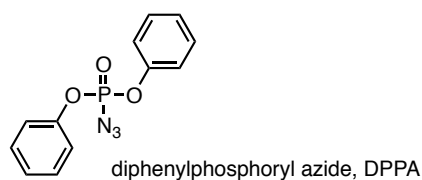
1994 年澳洲 Monash 大學的研究團隊發表了第一個關於 zanamivir 的合成路徑，他們使用唾液酸作為起始物進行合成，如此一來可以省去建構 zanamivir 的許多不對稱中心。³⁸ 如流程一所示，首先他們為了要進行脫去反應(elimination)建構吡喃環上的雙鍵，因此先將羧基在酸性條件下進行酯化反應，再利用乙醯氯(acetyl chloride)對五組羥基保護成 acetate，接著藉由氯化氫氣體產生的氯離子將變旋碳(anomeric carbon)上的 acetate 置換成離去效果較好的氯原子，最後再由鹼試劑 DBU 拔走 β 位置的質子進行脫去反應得到具有環內雙鍵的化合物 **16**。³⁹

得到 DANA 架構之後，進一步在路易士酸 BF_3 的作用下，化合物 **16** 脫去四號位置的 acetate 並進行分子內合環反應得到 oxazoline (**17**)。隨後利用疊氮試劑 (TMSN_3) 進行開環反應，成功地在四號位置上引進相反位向的疊氮基(azido group)，得到化合物 **18**。如此一來在鈀金屬催化與氫氣作用的條件下，就可以將疊氮基進行氫化反應(hydrogenation)還原成胺基，最後再分別使用鹼、酸性樹脂移除酯類官能基上的保護基並引進胍基就完成 zanamivir 的合成。von Itzstein 與其研究團隊利用這樣的合成策略成功的得到 zanamivir，也開啟了之後神經胺酸酶抑制劑的發展。

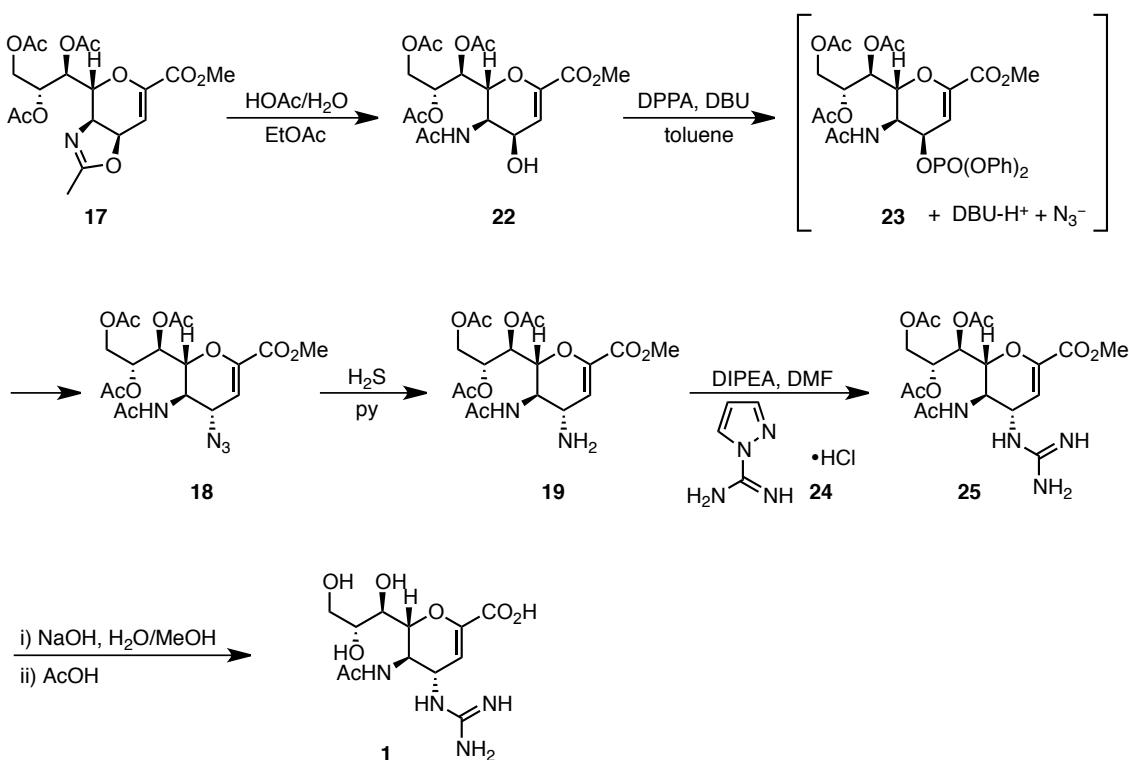


流程一、von Itsztein 與其團隊發展的 zanamivir 合成路徑³⁸

隨後 Merck Frosst Centre 的研究團隊也發表了類似的合成路徑，⁴⁰ 主要的差別是他們改進了引進疊氮基團的步驟，將較危險且容易產生爆炸的 TMSN_3 換成反應性較溫和的疊氮磷酸二苯酯(DPPA、diphenylphosphoryl azide)。⁴¹



流程二為他們發展的合成路徑，在得到化合物 oxazoline(17)之前都與 von Itsztein 團隊的方法無異。之後則是先在酸性條件下對 oxazoline 環進行水解得到四號位為羥基的化合物 22，接著進行以 DPPA 取代 TMSN₃ 的光延反應得到疊氮化合物 18。接下來改採用硫化氫在鹼性條件下對疊氮基團進行還原反應，得到胺基化合物 19 之後，再與胍基試劑 24 進行胍基化反應，最後去掉所有酯類保護基便完成 zanamivir 的合成。這個途徑雖然成功避免了危險試劑的使用，但只能實現在小量的合成上，距離工業級的大量製備尚有一段距離。



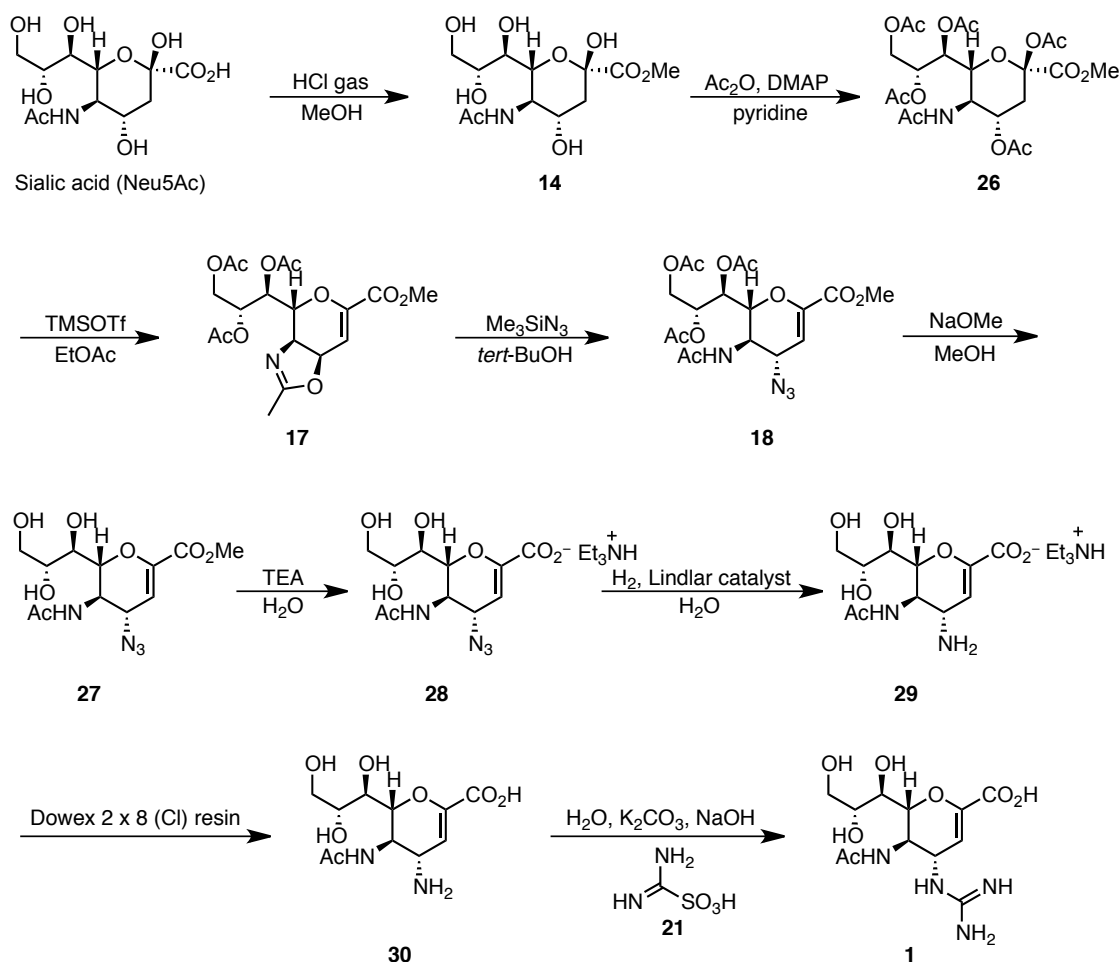
流程二、Merck Frosst Centre 發展的 zanamivir 合成路徑⁴⁰

為了在工業上大量生產 zanamivir，英國葛蘭素公司針對上述兩個合成路徑中所使用的化學反應進行修改以及嘗試放量，於 1995 年發表了能夠進行於”克”級的合成路徑。⁴² 如流程三所示，葛蘭素公司的研究團隊依舊使用唾液酸作為起始物，並且一開始就在酸性條件下將羧酸轉換成 methyl ester。之後使用醋酸酐與催化劑



DMAP 在吡啶作為溶劑的環境下保護所有羥基，接著在 TMSOTf 作為路易士酸的反應中，成功地建構出吡喃環上的雙鍵與 oxazoline 環得到化合物 17。

得到化合物 17 之後，四號位置上的疊氮基團則是沿用 TMSN₃ 的方法來引進。再利用甲醇鈉與三乙胺分別去掉 acetyl group 與 methyl ester 的保護基後，得到可以溶於水的鹽類中間產物 28，接著便以水溶液的狀態下加入 Lindlar catalyst 並通入氫氣來還原疊氮基團，最後再接上胍基就完成了 zanamivir 的合成。整個路徑共經過九個步驟，總產率為 8.3%，優點除了能夠放量製備之外，過程中也盡可能避免使用矽膠填充的管住層析方法來進行純化。



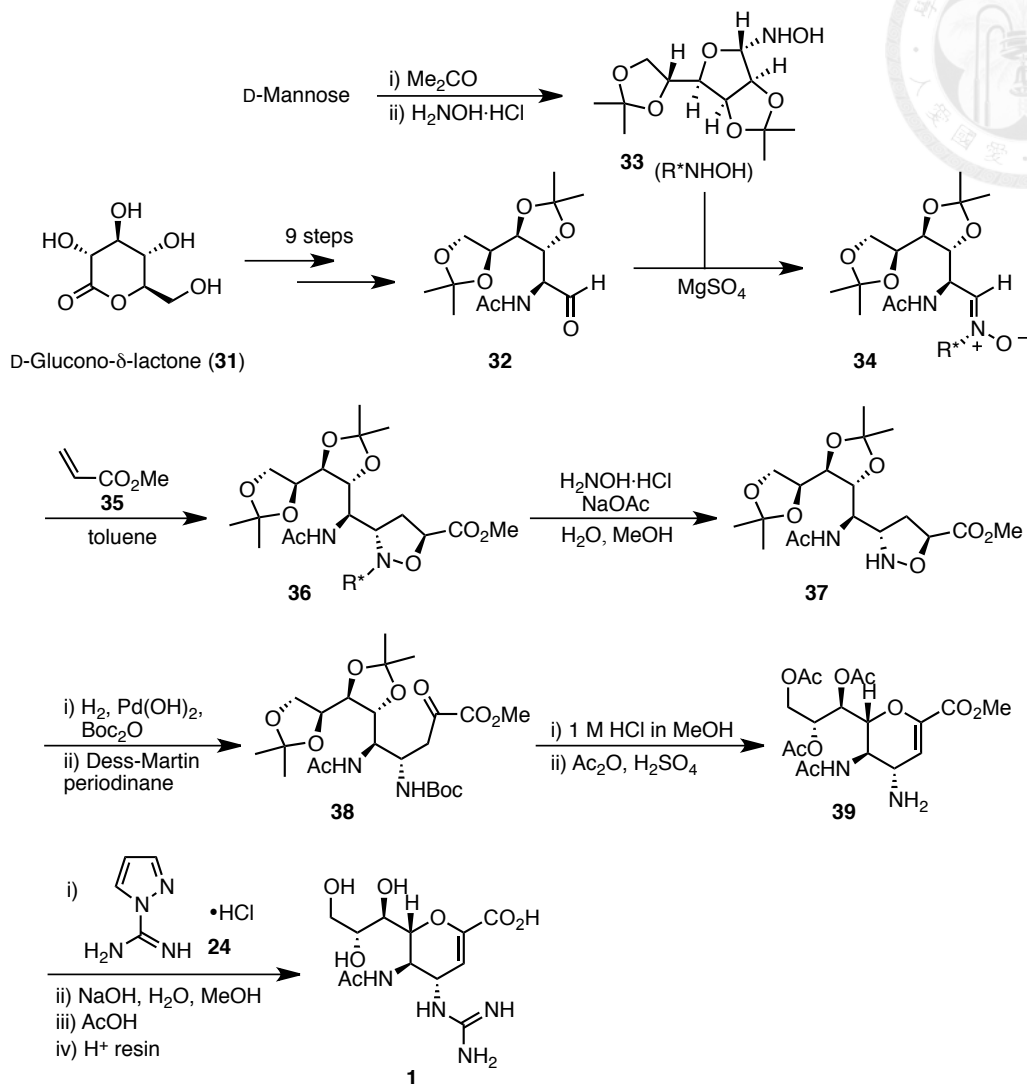
流程三、葛蘭素公司開發能用於大量生產的 zanamivir 合成路徑⁴²



1-8-2 D-Glucono- δ -lactone 作為起始物進行合成途徑的開發

有別於過去都以唾液酸作為起始物進行 zanamivir 的合成研究，在 21 世紀之後，開始有研究團隊選擇其他化合物作為起始物進行路徑的開發。但不論使用什麼化合物作為開端，如何設計及建構出結構中心的吡喃環都是整個合成路徑首要目標。從 2002 年開始，中國科學院的 Yao 團隊選定不對稱中心分佈與 zanamivir 相似的 D-Glucono- δ -lactone(**31**)作為起始物進行一系列合成研究，也陸續發表許多相關的成果。

2012 年 Yao 與其研究團隊發表了一條以 1,3-dipolar cycloaddition 作為關鍵步驟的合成路徑，⁴³ 如流程四所示，從 D-Glucono- δ -lactone (**31**)出發後，經過九個步驟得到 α 位置有 acetamide 的醛類化合物 **32**。接著與帶有不對稱基團的 hydroxylamine (**33**)進行縮合反應得到 nitron (**34**)，並與乙烯酯 **35** 進行 1,3-dipolar cycloaddition 合成出 isoxazolidine (**36**)，這個關鍵步驟也在不對稱輔助基(R*)的幫助下獲得了不錯的區位選擇性(regioselectivity)與非鏡像選擇性(diastereoselectivity)。在移除 R*基團之後經過鈀催化的氫化反應與 Dess-Martin 氧化反應得到 α -keto ester (**38**)，緊接著去掉羥基上的保護基便可以建構出重要的吡喃環結構，環內雙鍵也藉由濃硫酸進行脫水反應後形成，最後在四號位置引入胍基之後得到目標化合物 zanamivir。這個合成路徑漂亮的建構出 zanamivir 四號位置胍基的位向選擇性，但由於直線型的合成策略與過多的合成步驟，使得總產率並不高，難以應用到工業的大量製程上。

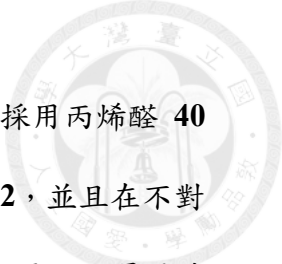


流程四、Yao 與研究團隊發展之新穎 zanamivir 合成路徑⁴³

1-8-3 以非手性化合物作為起始物進行合成途徑的開發

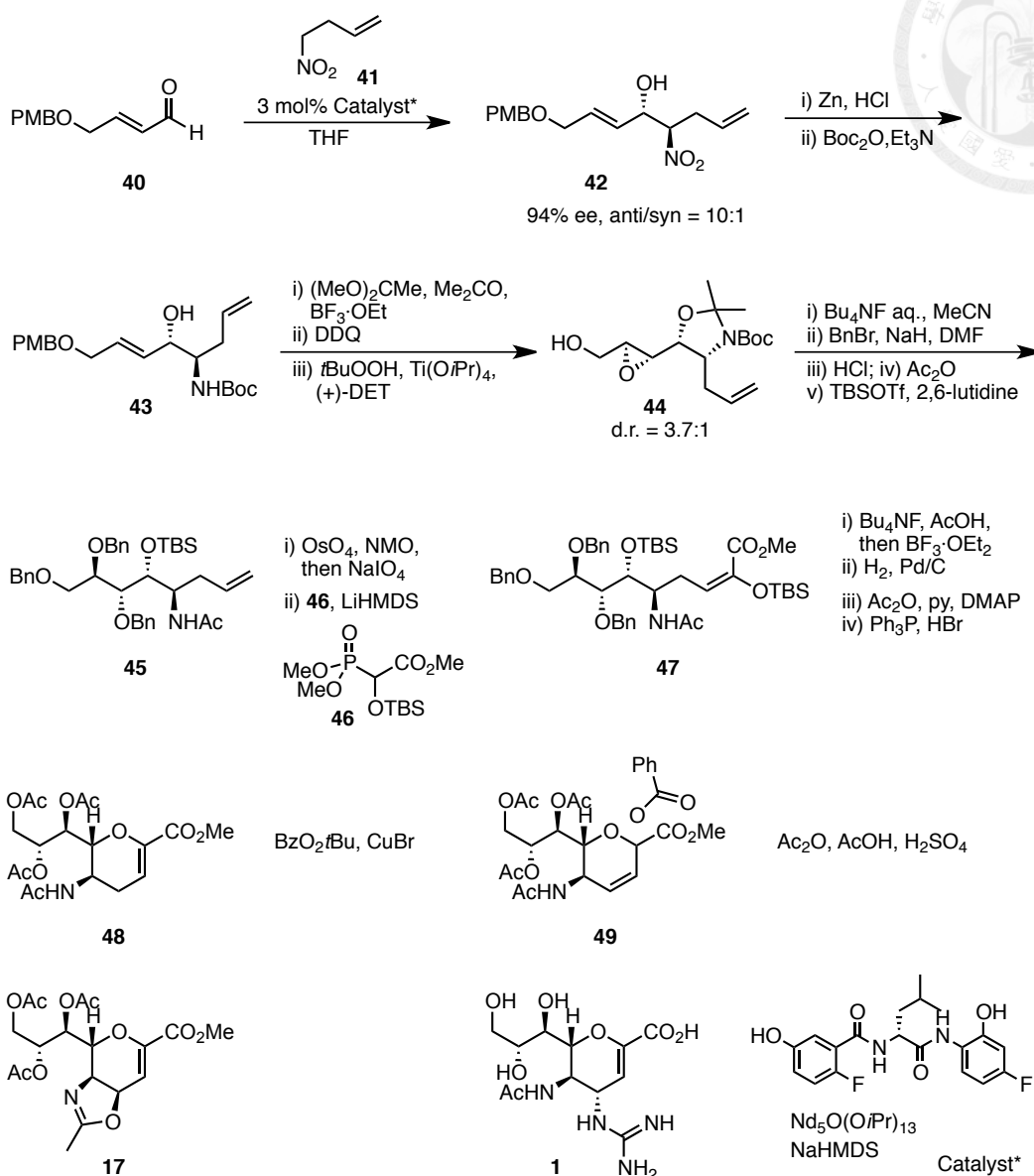
過去對於 zanamivir 合成的探討，大多從立體結構相似的醣類化合物著手，如上述的唾液酸及 D-glucono- δ -lactone，以省去開創新不對稱中心的麻煩。不過近年來也有研究團隊憑藉著優異的合成能力，使用醣類之外的非手性化合物作為起始物發展出全新的合成路徑。

2012 年 Shibasaki 與其研究團隊以具有高立體選擇性的 nitroaldol reaction 作為關鍵步驟，搭配其他不對稱的化學合成方法，依序建構出 zanamivir 結構上連續的



立體中心，開發出一條新穎的途徑。⁴⁴ 如流程五所示，該研究團隊採用丙烯醛 **40** 作為起始物，與硝基化合物 **41** 進行 nitroaldol reaction 得到化合物 **42**，並且在不對稱催化劑的作用下得到很優異的立體選擇性。之後在鋅金屬與酸性環境下還原硝基並進行 Sharpless epoxidation，成功地將分子內的雙鍵轉換成環氧基(epoxide)得到化合物 **44**，此時已建構出四個不對稱中心。接下來完成環氧基的開環反應與保護基的建構得到化合物 **45** 之後，開始對末端雙鍵進行修飾，先是利用四氧化銻(OsO₄) 作為催化劑將雙鍵氧化成雙羥基，再藉由高碘酸鈉進行氧化裂解反應得到末端醛中間體，最後與化合物進行 **46** 進行 Horner-Wadsworth-Emmons 反應產生烯醇化合物 **47**。

化合物 **47** 上的兩個矽保護基在氟離子的環境下很快的被去除，而後形成的 α -keto ester 也與六號位置的羥基進行合環反應得到關鍵的吡喃環，緊接著將其它羥基上的保護基轉換成 acetyl group，並在酸性環境下進行脫去反應建構出吡喃環上的環內雙鍵得到化合物 **48**。接下來利用銅離子作為媒介與 tert-butyl benzoate 進行反應，成功地在二號位置引進一個 benzoate 作為下一步的離去基。之後在酸性環境下，化合物 **49** 結構上的 acetamide 進行分子內合環反應，順利脫掉 benzoate 之後得到具有 oxazoline 環的化合物 **17**，接著便可依循過去文獻的方法合成出 zanamivir。這個由 Shibasaki 團隊所開發出來的合成路徑，過程中建立了許多不對稱中心，是過去少見的合成策略，但其所花費的步驟過多，且使用較多昂貴的催化劑，因此在工業上是較難被應用的。



流程五、Shibasaki 與研究團隊發展之新穎 zanamivir 合成路徑⁴⁴

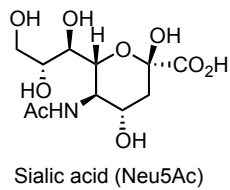
於 2014 年，中國科學院的 Ma 團隊也發表了關於 zanamivir 的新合成策略，⁴⁵ 他們發展的合成路徑中也是從結構較簡單的分子開始，此外對於核心吡喃環的合成捨棄過去的直線型合成策略，而是利用化合物 **52** 與 **54** 兩個小片段進行連續的 Henry reaction 與縮合反應來合環，並藉由不對稱的有機催化劑作為媒介來建構正確的立體結構。



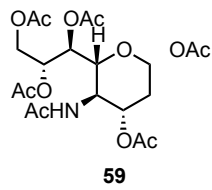
第九節 Zanaphosphor 合成的相關研究

當零流感在 NA 抑制實驗上取得不錯的成果之後，本實驗室與中研院基因體中心的研究團隊便照著相同的模式開發新的流感藥物 zanaphosphor。於 2009 年由謝俊結率先發表關於 zanaphosphor 的合成路徑，³⁷ 如流程七所示，選用唾液酸作為合成路徑的開端。一開始先對唾液酸上的羥基進行 acetyl group 的保護，並在加熱的反應條件下脫去一分子的二氧化碳得到化合物 **59**，此時縮醛上的 acetate 在路易斯酸的作用下成為不錯的離去基，因此加入親核性的矽基磷酯試劑後便可進行取代反應得到化合物 **60**。

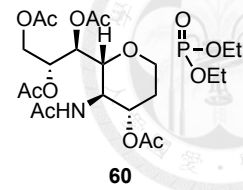
為了建構吡喃環內的雙鍵，先是藉由照光的方法進行自由基溴化反應，成功地在 α 位置引進一個溴原子之後，就可以在鹼性環境下進行脫去反應，如此一來便完成環內雙鍵的建構得到化合物 **61**。此時已經完成磷酯基團的合成，接下來在硫酸與醋酸組成的酸性環境下脫去一分子的醋酸根分子，形成分子內的 oxazoline 化合物 **62**，再引進疊氮基團後得到化合物 **63**，最後藉由一些簡單的官能基轉換後就完成 zanaphosphor (**2**)與 amino-danaphosphor (**13**)的合成。這樣的合成方法雖然花費步驟不多，但由於自由基的反應較難應用在工業量化上，因此 zanaphosphor 的合成策略還有繼續改進的空間。



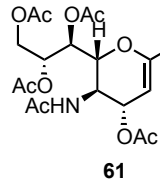
i) Ac₂O, py
 ii) heat



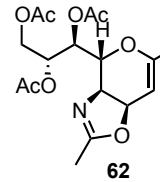
TMSOTf
 P(OEt)₂OTMS



i) NBS, CH₂Cl₂
 ii) py

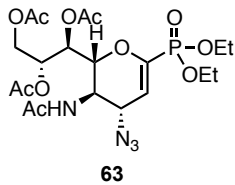
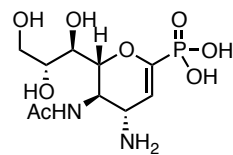


H₂SO₄/Ac₂O/AcOH

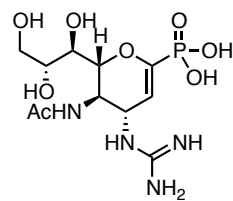


TMSN₃, *t*-BuOH

i) TMSBr, CH₂Cl₂
 ii) MeONa, MeOH
 iii) H₂, Lindlar catalyst



i) H₂, Lindlar catalyst
 ii) MeS-C(=NBoc)NHBoc
 HgCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂
 iii) TMSBr, CH₂Cl₂
 iv) MeONa, MeOH



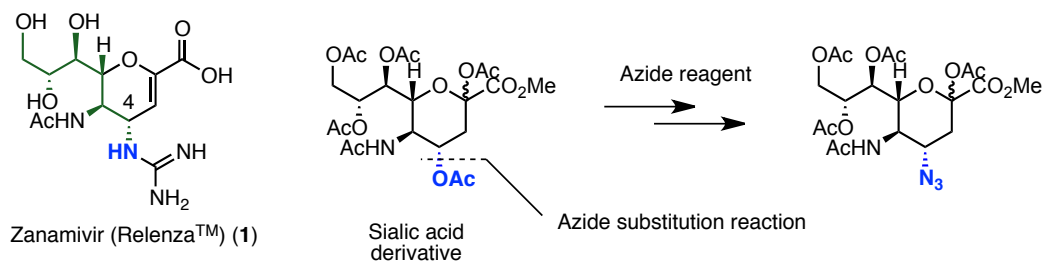
流程七、Fang 團隊謝俊結合成 zanaphosphor 之途徑³⁷



第二章 結果與討論

第一節 研究背景

由於流行性感冒有季節性爆發與高傳染力的特性，使得各國都必須維持流感病毒抑制劑的高貯量，而如何改進現有抑制劑的合成方法與提高生產效率一直都是相關研究團隊的目標。就瑞樂沙而言，工業上的做法都是使用結構相似的唾液酸 (Neu5Ac, sialic acid) 作為起始物，只需要建構出二氫吡喃(dihydropyran)環內的雙鍵與四號位上的胍基即完成 zanamivir 的合成。由於結構上有高度相似的特性，因此在工業上生產 zanamivir 時都以唾液酸作為起始物，只是使用唾液酸作為起始物雖然能有效縮短合成步驟，但過度相似的結構也導致 zanamivir 的合成途徑無法有更多的改善。以四號位上胺基的合成策略為例，二十多年來始終無法避免使用危險的疊氮試劑，而這樣的方法在進行大量生產時有爆炸的風險(圖十九)。



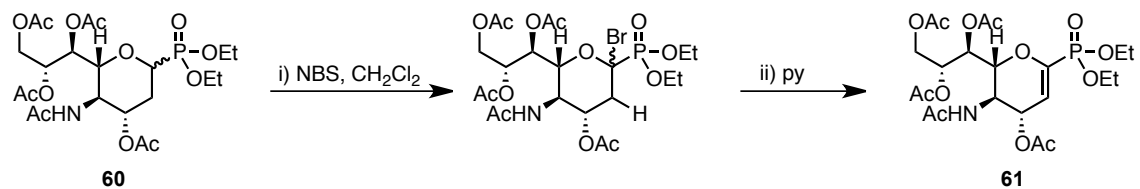
圖十九、Zanamivir 四號位置含氮官能基的建構策略

另一方面從經濟效益的角度來看，唾液酸的價格也不是非常低廉，因此近年來陸續出現選用其他醣類分子或有機小分子作為起始物的合成策略，⁴³⁻⁴⁵ 但不論合成路徑如何設計，其核心架構二氫吡喃環的合環方式都是最關鍵的環節。此外許多研究團隊也設法在進行合環反應得到四氫吡喃架構之前，先在四號位置上引進含氮官能基團以避免疊氮試劑的使用。^{43, 45}

關於磷酸衍生物 zanaphosphor 的合成研究，目前僅有由本實驗室謝俊結博士開發的方法(流程七)。在他的合成路徑中也是用唾液酸作為起始物，雖然整個合成



僅花費九個步驟，但中間經過照光的溴化反應，這樣的方法在大量操作時容易有照光不均勻導致反應不完全的問題，更增加了後續純化上的困難，因此要應用在工業上生產還需要一段努力。

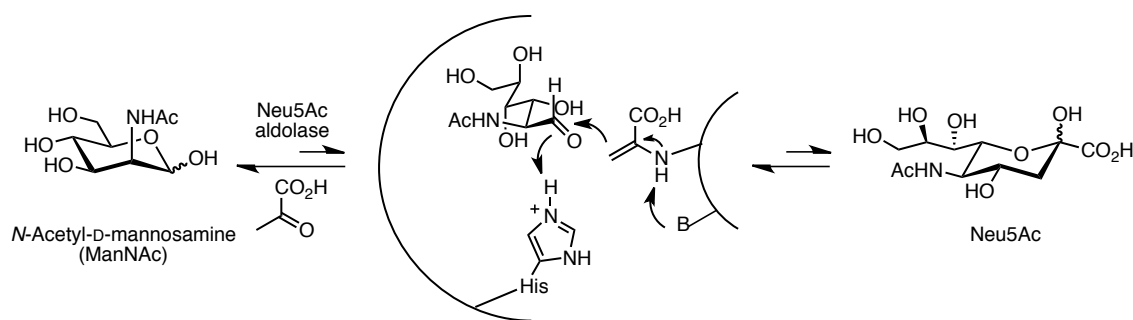


從先前研究已證實磷酸類抑制劑具有更好的神經胺酸酶抑制能力，所以開發出一個高效率與高產量的合成路徑是必須的；另一方面為因應社會對於瑞樂沙用量的需求，我們也想設計出新的合成方法來解決上述的問題。關於 zanamivir 與 zanaphosphor 合成策略的設計，對我們來說，有效地建構四號位置帶有含氮官能基的 4-amino sialic acid ester 與其磷酯衍生物(4-amino phosphono-sialic acid ester)是整個合成路徑中的首要目標。過去雖有許多文獻報導關於 sialic acid ester 的合成研究，⁴⁶ 其中也有一些關於 4-amino sialic acid ester 的合成研究，⁴⁷⁻⁴⁹ 但卻沒有 4-amino phosphono-sialic acid ester 方面的探討，因此如何針對 zanamivir 與 zanaphosphor 設計並開發出一條新的合成路徑是我們當前的研究目標。

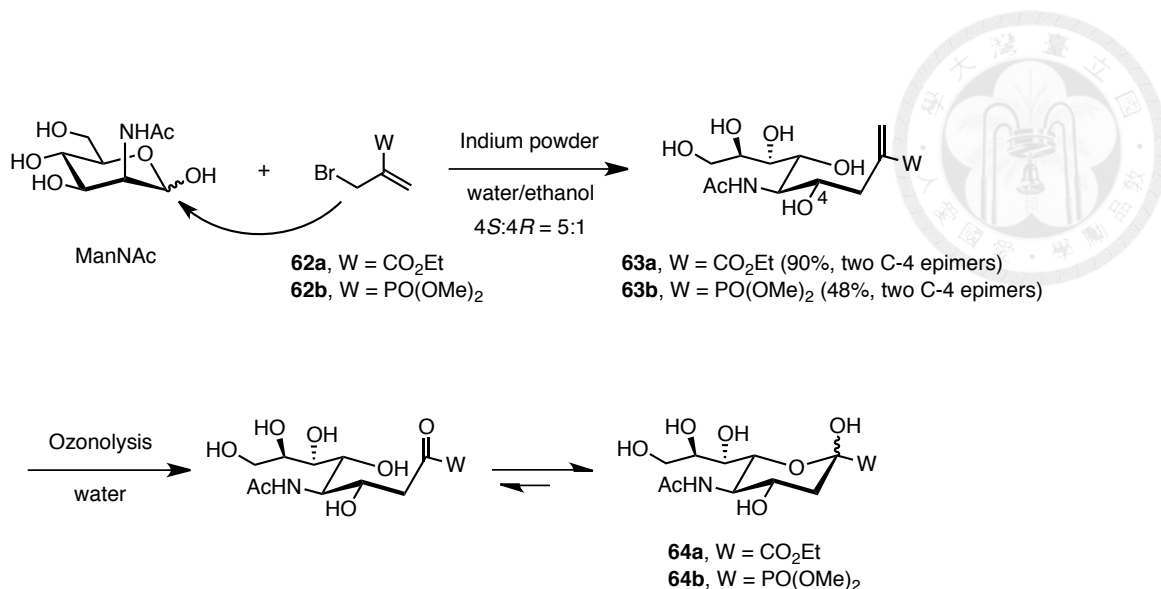


第二節 合成策略分析

在生物體內存在能夠將唾液酸水解成 ManNAc 與 pyruvate 的水解酵素 Neu5Ac aldolase (*N*-acetylneuraminic acid pyruvate lyase (E.C. 4.1.3.3))，由於該催化反應處於可逆的平衡狀態，因此能夠藉由加入過量的 pyruvate 使反應趨向唾液酸。⁵⁰ 從 1980 年代開始 Wong 與其團隊就開始進行該平衡反應的研究，並合成出一系列唾液酸的衍生物，除了六碳醣化合物之外，五碳醣與四碳醣也都能夠藉由 Neu5Ac aldolase 得到相對應的產物；⁵¹⁻⁵³ 此外他們也試著使用不同的 pyruvate 衍生物來進行反應，只可惜除了 pyruvate 與 3-fluoropyruvate 之外，⁵⁴ 如使用磷酸衍生物 acetylphosphonate 並沒有成功的例子。^{51, 55}

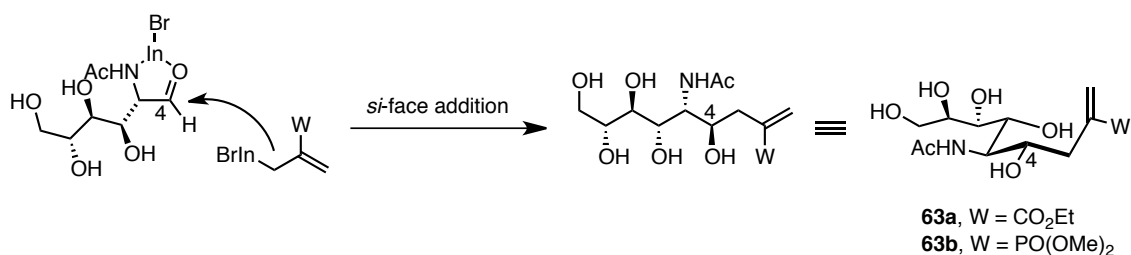


一般來說藉由酵素進行的反應大多會有高度的專一性，使得無法將該合成方法應用在更多的衍生物上，因此開始有研究團隊利用有機化學合成方法來模擬 Neu5Ac aldolase 進行唾液酸與其衍生物的合成。1993 年 Whitesides 與其團隊藉由鈹金屬作為反應媒介，利用 allylic bromide (**62a**)與 ManNAc 進行 Barbier 反應得到 homoallylic alcohol (**63a**)並且獲得不錯的立體選擇性(4*S*:4*R* = 5:1)，之後再經由臭氧裂解反應(ozonolysis)將雙鍵氧化裂解成酮基合成出 sialic acid ester (**64a**)，⁵⁶ 此外他們也使用相同的方法得磷酸衍生物 phosphono-sialic acid ester (**64b**)(流程八)。⁵⁷

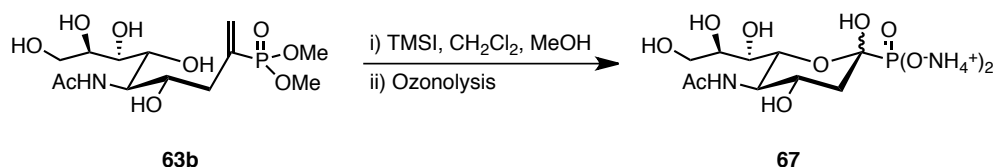
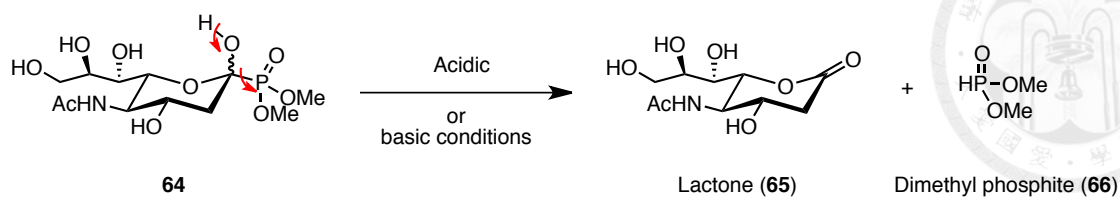


流程八、Whitesides 團隊藉由 Barbier 反應合成唾液酸與其磷酯衍生物

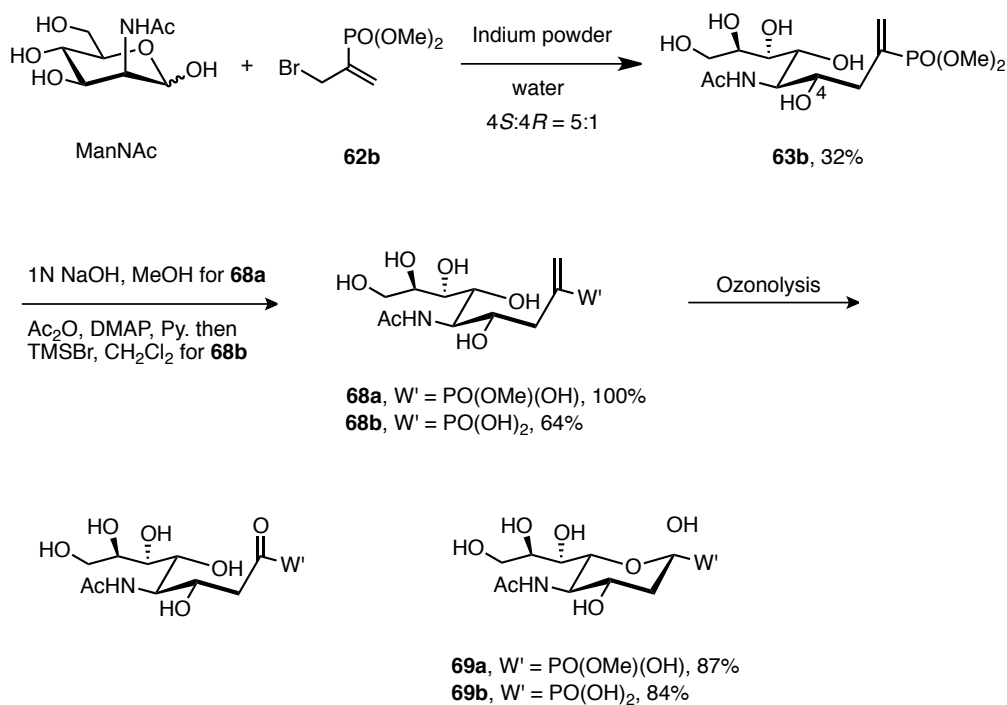
其中的立體選擇性是由於在 Barbier 反應中，allylic bromide (**62a**)會先與錮金屬進行單電子的轉移(SET)形成具有親核性的有機金屬錯合物，⁵⁸再與 ManNAc 的半縮醛(hemiacetal)進行加成反應，而過程中錮金屬離子會在 acetamide 與醛基中間形成 chelation，如此一來具親核性的有機金屬錯合物傾向由立體阻礙較小的 *si*-face 方向進行加成反應，得到較多四號位置為 *S* 組態的化合物 **63**。⁵⁶



他們除了成功合成出唾液酸的磷酯衍生物 **64b** 之外，也發現該化合物於酸性與鹼性環境下並不穩定，主要是因為在變旋位(anomeric site)上的磷酯基團有不錯的離去能力，容易進一步脫去亞磷酸二甲酯(dimethyl phosphite) **66** 形成內酯(lactone) **65**。因此他們為解決這樣的問題，先利用路易士酸(TMSI)將化合物 **63b** 的二甲基磷酯進行水解，再經由臭氧裂解反應得到性質穩定的磷酸衍生物 **67**，藉由新形成的磷酸基團增加其負電荷的密度，有效地降低其離去能力。⁵⁷

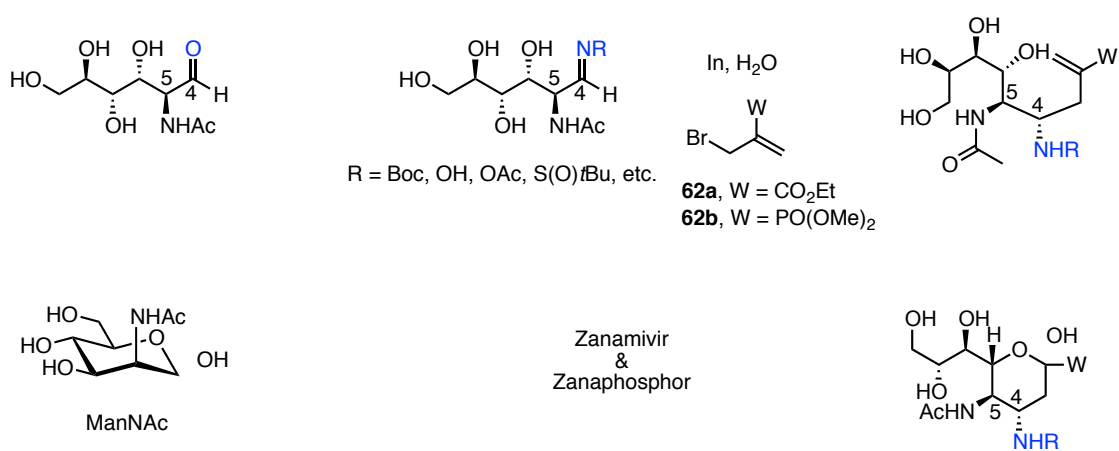


在同一時期，Chan 與其研究團隊也利用反應條件相似的 Barbier 反應針對 sialic acid ester (**64a**)^{59, 60} 與其磷酯衍生物 **64b** 進行合成研究，⁶¹ 同樣地也遇到 **64b** 於酸鹼環境下不穩定的問題，而他們的解決方法除了將磷酯基團去保護形成磷酸衍生物 **69b** 之外，也合成出單磷酯的衍生物 **69a**，並且有很好的穩定性(流程九)。



流程九、Chan 團隊藉由 Barbier 反應合成唾液酸之磷酸衍生物

Barbier 反應與 ozonolysis 的搭配使用，成功地模擬 Neu5Ac aldolase 生合成 sialic acid ester (**64a**) 的效果，更進一步的得到其磷酯衍生物(**64b**、**69a**、**69b**)，但在當時並沒有針對 zanamivir 及 zanaphosphor 繼續對此合成方法進行探討與改進。所以我們想接續這樣的想法，並將 Barbier 反應中使用的親電子基團由醛基改成亞胺基團(imine group)，藉由類似的方法得到中間產物 4-amino sialic acid ester 與 4-amino phosphono sialic acid ester，最後再合成出 zanamivir 與 zanaphosphor。(流程十)



流程十、Zanamivir 與 zanaphosphor 的合成策略

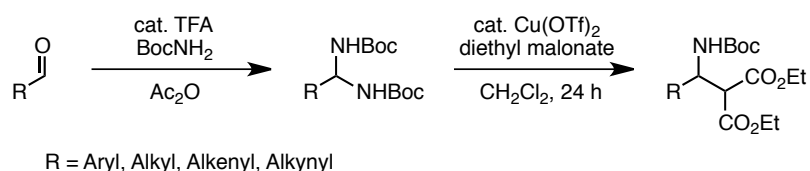


第三節 Barbier 反應作為關鍵步驟之合成路徑

2-3-1 亞胺(imine)與醛肟(oxime)化合物的合成

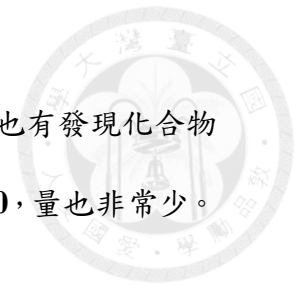
為了在碳氮雙鍵(C=N)上進行 Barbier 反應得到胺基化合物，我們必須先將 ManNAc 的醛轉換成亞胺基團，也因為亞胺基團在加成反應中的反應性不若醛類來得好，所以我們希望氮原子上能帶有拉電子基團(electron-withdrawing group)來增加親電子性(electrophilicity)，像是胺基甲酸酯(carbamate)或 sulfonamide 都是不錯的選擇，另一方面考量到這些拉電子基團在之後要去保護也比較容易。

首先我們選擇了 *N*-Boc imine 作為我們的目標，由於 *N*-Boc imine 具有較高的反應性，在水氣較多的環境下容易水解，導致並不好製備以及保存，過去也沒有在醣類分子上直接建構 *N*-Boc imine 的例子。因此我們參考了 Maruoka 與其團隊在 2013 年發表關於 *N*-Boc aminal 的製備方法與其應用，他們主要是在苯甲醛等芳香化合物上建構 *N*-Boc aminal 來替代不安定的 *N*-Boc imine，而 *N*-Boc aminal 也在接續的路易士酸催化下轉換成 *N*-Boc imine 以進行 Mannich 反應。⁶²



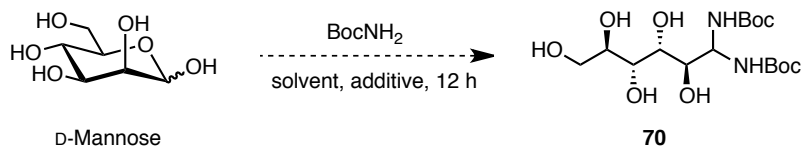
流程十一、藉由 aminal 取代 *N*-Boc imine 進行 Mannich 反應

我們想將這樣的方法應用在甘露糖(D-mannose)以及後續的 Barbier 反應上，並合成出化合物 **70**。結果如表七所示，entry 1 使用文獻上記載的反應條件，在酸性條件下以少量的醋酸酐作為脫水劑，促進 BocNH₂ 與甘露糖(D-mannose)進行縮合反應，但沒有任何產物的出現。接著我們加入甲醇作為溶劑，希望藉由增加甘露糖的溶解度使反應性上升，可惜反應依舊沒有進行(entry 2)；不過當提高反應溫度至



50°C 後，生成了許多新化合物，從高解析質譜儀(HRMS)的解析中也有發現化合物 **70** 的訊號，不過由於生成物成份複雜，我們並無法分離出化合物 **70**，量也非常少。

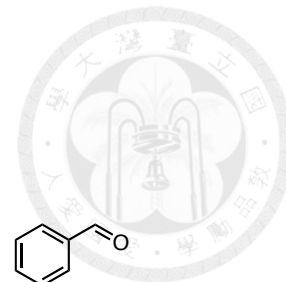
表七、合成 aminal (**70**)之反應探討



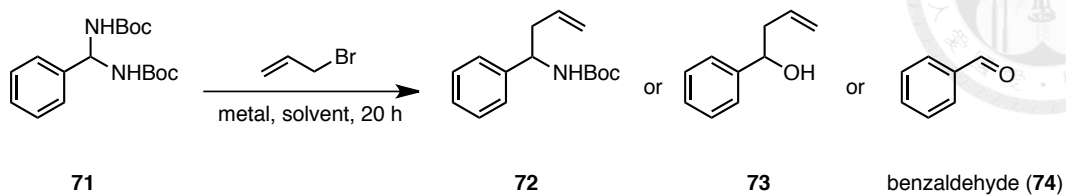
| Entry | Additive | Solvent | Temp. (°C) | Results |
|-------|----------|--------------------------------|------------|--------------------|
| 1 | TFA | Ac ₂ O ^a | rt | NR ^b |
| 2 | TFA | MeOH | rt | NR ^b |
| 3 | TFA | MeOH | 50 | Trace ^c |
| 4 | – | MeOH | 50 | NR ^b |

Conditions: D-Mannose (1.0 mmol), BocNH₂ (1.67 mmol) and TFA (0.1 mmol) in the indicated solvent (2.0 mL). ^a Ac₂O (0.5 mL) was used. ^b No reaction. ^c The [M + H]⁺ signal of aminal **70** appeared at *m/z* 397.2186 in ESI–HRMS.

在無法成功得到化合物 **70** 之後，我們試著重複 Maruoka 團隊發表的方法合成出 benzyl aminal (**71**)，之後更進一步進行 Barbier 反應，看是否能得到加成後的胺類化合物 **72**。結果如表八所示，在不額外添加 TFA 作為酸催化劑的情況下，使用銲金屬進行的 Barbier 反應並不會對化合物 **71** 進行加成反應，不過在使用水作為溶劑時，化合物 **71** 會全部水解成苯甲醛(entry 1)；若改由錫金屬進行反應，在水相環境時會得到加成後的醇類化合物 **73**，這樣的結果也代表著 aminal 的水解速率遠大於 Barbier 反應(entry 2)。為避免 aminal 的水解，我們也改用有機溶劑進行 Barbier 反應，但反應性明顯下降，也沒有胺類化合物 **72** 的生成(entries 3–5)。在 entries 6 與 7 則是加入了催化量(0.1 mmol)的 TFA 在 DMF 溶劑中參與反應，同樣地也沒有發現化合物 **72**。



表八、利用 aminor (71) 進行 Barbier 反應之探討



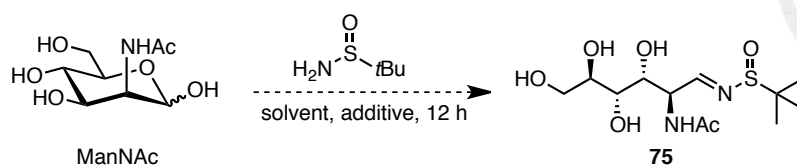
| Entry | Metal | Solvent | Additive | Results |
|-------|-------|------------------|------------------|------------------------------|
| 1 | In | H ₂ O | – | 74 |
| 2 | Sn | H ₂ O | – | 73 |
| 3 | In | DMF | – | NR ^a |
| 4 | Sn | DMF | – | NR ^a |
| 5 | Sn | EtOH | – | 71/73 = 1^b |
| 6 | In | DMF | TFA ^c | 71, 73, 74 |
| 7 | Sn | DMF | TFA ^c | 71, 73, 74 |

Conditions: Aminor **71** (0.16 mmol), metal powder (0.16 mmol) and allyl bromide (0.32 mmol) in the indicated solvent (1.0 mL) at room temperature. ^a No reaction. ^b The ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^c TFA (0.1 mmol).

一般 Barbier 反應都是在水相或是醇類溶劑中進行，如此一來 aminor 都會先水解成醛導致無法獲得預期的結果，因此我們接下來將亞胺上的拉電子基改成 sulfonamide，而所形成的 sulfinylimine 也應用於許多不對稱的 Barbier 反應中。⁶³⁻⁶⁵ 參考過去關於 sulfinylimine 的合成文獻之後，⁶⁶ 我們試著將這些反應條件應用在 ManNAc 上，其結果如表九所示。其中試了不同的酸性條件，如路易士酸(CuSO₄、Ti(OEt)₄)、磺酸(TsOH)與鹽酸水溶液(0.1 M)，也嘗試提高反應溫度，但都沒有任何產物的產生，這樣的結果也讓我們了解一般應用在醛類化合物上的亞胺製備方法並不適合用在醣類分子上。



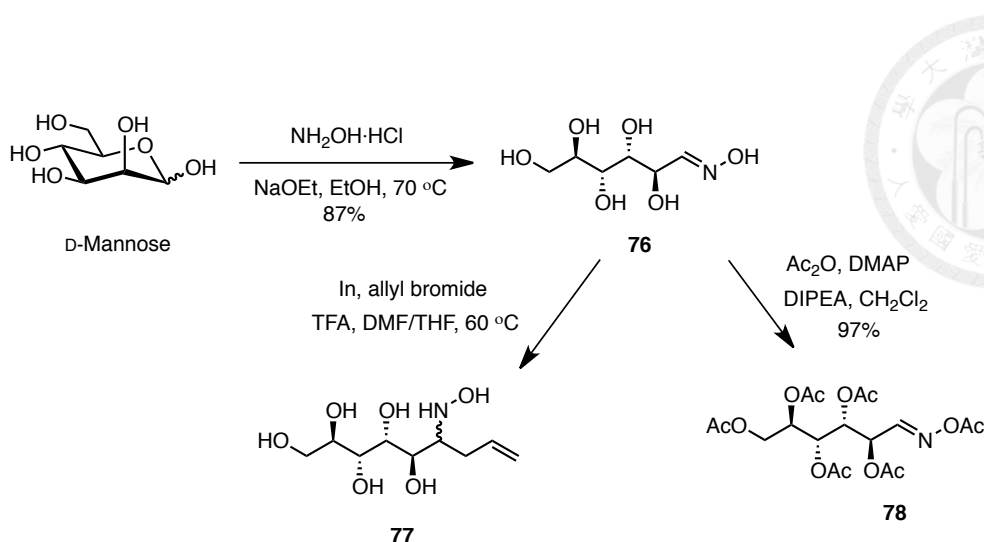
表九、合成 sulfinyl imine (**75**)之反應探討



| Entry | Additive | Solvent | Temp. (°C) | Results |
|-------|-----------------------------------|---------------------------------|------------|-----------------|
| 1 | CuSO ₄ (2.0 equiv) | MeOH | 50 | NR ^a |
| 2 | CuSO ₄ (2.0 equiv) | CH ₂ Cl ₂ | RT | NR ^a |
| 3 | 0.1 M HCl _(aq) | MeOH | 50 | NR ^a |
| 4 | TsOH·H ₂ O (0.1 equiv) | DMF | 70 | NR ^a |
| 5 | TsOH·H ₂ O (0.1 equiv) | EtOH | 70 | NR ^a |
| 6 | Ti(OEt) ₄ (1.0 equiv) | THF | 50 | NR ^a |

Conditions: ManNAc (0.44 mmol), additive and racemic *tert*-butyl sulfinate (0.49 mmol) in the indicated solvent (2.0 mL). ^a No reaction.

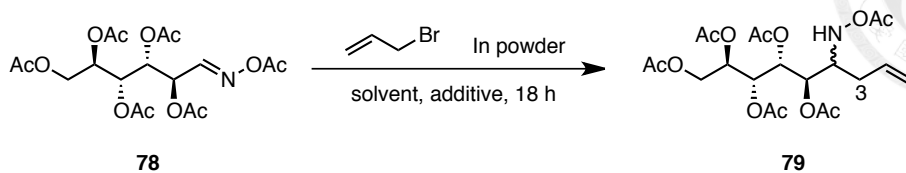
由於我們無法在 ManNAc 上建構亞胺官能基，我們想改用同樣含有碳氮雙鍵的醛肟(oxime)來代替亞胺進行 Barbier 反應，醛肟在過去也常應用在醣類分子上針對醛進行保護。⁶⁷ 實驗結果如流程十二所示，一開始我們先使用結構相較於 ManNAc 更為簡單的甘露糖(D-mannose)作為起始物進行 model test，在合成出醛肟化合物 **76** 之後，繼續與 allyl bromide 進行 Barbier 反應，也成功地得到加成後的產物 **77**。不過由於產物 **77** 與其他副產物極性都非常大，難以進行有效的純化與計算產率，因此接下來我們在得到醛肟化合物 **76** 之後都先將羥基進行 acetyl group 的保護，形成化合物 **78**。



流程十二、利用醛肟化合物進行 Barbier 反應的研究

表十是利用帶有 acetyl group 保護的醛肟化合物 **78** 與 allyl bromide 進行 Barbier 反應的結果，在 entry 2 的反應條件中，我們利用稀鹽酸水溶液作為酸性環境，合成出加成後的產物 **79**，產率為 51%，也得到 96% 的立體選擇性(dr 值)，這邊 dr 值主要是藉由 H-3 在 ^1H NMR 光譜中的積分值進行計算。同時我們也嘗試在較高溫度(40 °C)進行反應，希望能夠提高產率，但結果如 entry 3 所示，產率並沒有提升反而是 dr 值下降了許多(49%)，由於是 model test，所以也沒進一步確認主要產物的組態。

表十、醛肟化合物 **78** 進行 Barbier 反應之研究探討

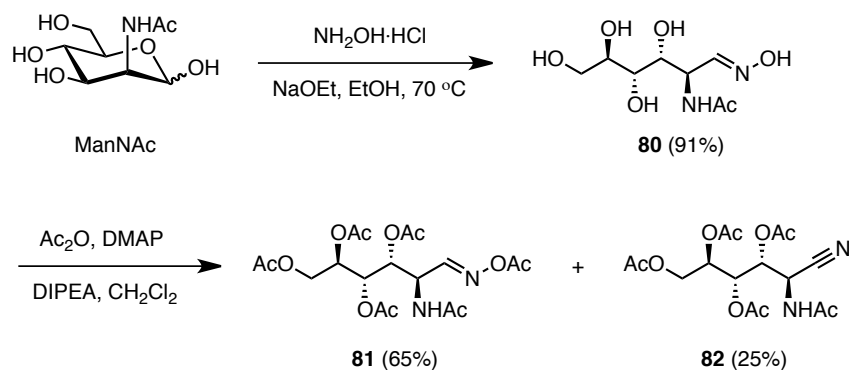


| Entry | Additive | Solvent | Temp. (°C) | Yield (%) | de (%) |
|----------------|----------|----------------|------------|-----------------|-----------------|
| 1 ^a | TFA | DMF/THF | RT | NR ^b | — |
| 2 ^c | - | 0.1 M HCl/EtOH | RT | 51 | 96 ^d |
| 3 ^c | - | 0.1 M HCl/EtOH | 40 | ND ^e | 49 ^d |

^a Oxime **78** (0.11 mmol), In powder (0.12 mmol), allyl bromide (0.34 mmol) and TFA (0.12 mmol) in DMF (1.0 mL)/THF (5.0 mL). ^b No reaction. ^c Oxime **78** (0.11 mmol), In powder (0.45 mmol) and allyl bromide (0.67 mmol) in 0.1 M HCl_(aq) (1.0 mL)/EtOH (3.0 mL). ^d The ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^e Not detected.

2-3-2 利用醛肟化合物(oxime)進行 Barbier 反應

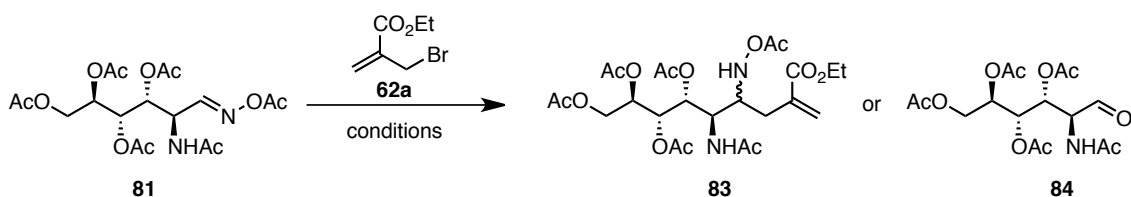
在確定 Barbier 反應能應用在醛肟例子之後，我們接著利用 ManNAc 合成出醛肟化合物 **81**，並且將上述的反應條件(表十、entry 2)應用在化合物 **81** 與 allylic bromide (**62a**)。在我們合成化合物 **81** 時，由於在鹼性環境下進行反應，因此也得到進一步脫去 acetate 的腈基化合物 **82**。



表十一整理了化合物 **81** 與 **62a** 進行 Barbier 反應的結果，entries 1 到 5 的反應條件都是使用鈿金屬與鹽酸水溶液搭配不同有機溶劑，其反應結果都很複雜，僅在

entries 3 與 5 兩個例子中利用高解析質譜儀發現加成產物 **83** 的訊號，但量非常少難以分離純化。在 entry 6 則是改用路易士酸 AlCl_3 取代鹽酸水溶液參與反應，但其結果發現大部分起始物 **81** 都還存在，而 allylic bromide (**62a**) 都已消耗完全，推測 **62a** 結構上的 ethyl ester 都遭到水解。Entries 7 與 8 的反應條件則是參考彰化師範大學林美惠教授實驗室開發出來利用氯化亞錫(SnCl_2)及碘化鉀(KI)參與烯丙基化反應(allylation)的例子，⁶⁸ 希望能有效地對 **81** 進行加成，但在氯化亞錫形成的酸性條件下得到的產物都是醛肟被水解的醛類化合物 **84**。

表十一、醛肟化合物 **81** 與 **62a** 進行 Barbier 反應之研究探討



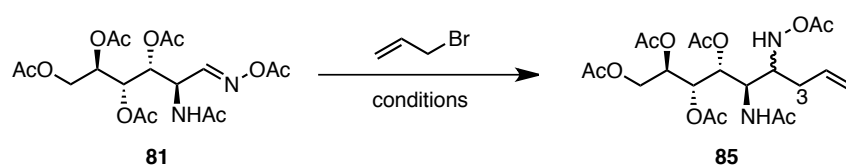
| Entry | Metal | Solvent | Temp. (°C) | Time (h) | Results |
|----------------|---------------------|-----------------------------|------------|----------|--------------------|
| 1 | In | 0.1 M HCl/EtOH ^a | RT | 18 | Messy |
| 2 | In | 0.1 M HCl/EtOH ^a | 40 | 18 | Messy |
| 3 | In | 0.1 M HCl ^b | RT | 46 | Trace ^c |
| 4 | In | 0.1 M HCl/THF ^d | RT | 46 | Messy |
| 5 | In | 0.1 M HCl/DMF ^e | 40 | 24 | Trace ^c |
| 6 ^f | In/ AlCl_3 | THF/pyridine | RT | 24 | NR ^g |
| 7 ^h | SnCl_2 /KI | H_2O | RT | 24 | 84 |
| 8 ^h | SnCl_2 /KI | H_2O /EtOH | RT | 24 | 84 |

Conditions: **81** (0.11 mmol), **62a** (0.66 mmol) and metal powder (0.44 mmol) in the indicated solvent (4.0 mL). ^a 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1.0 mL) and EtOH (3.0 mL) were used as the cosolvent. ^b 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (4.0 mL) was used as the solvent. ^c Product **83** was detected by ESI-HRMS, showing the $[\text{M} + \text{H}]^+$ signal at m/z 489.2079. ^d 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1.0 mL) and THF (3.0 mL) were used as the cosolvent. ^e 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1.0 mL) and DMF (3.0 mL) were used as the cosolvent. ^f AlCl_3 (0.11 mmol) and pyridine (0.22 mmol) were used in THF (2.0 mL) under Ar. ^g No reaction. ^h SnCl_2 (0.22 mmol) and KI (0.22 mmol) in the indicated solvent (2.0 mL).



在進行一系列失敗的反應之後，我們改選擇結構較簡單的 allyl bromide 來進行反應，其結果如表十二，在 entries 1 至 3 的條件下都能夠在粗產物的 ^1H NMR 光譜中發現產物 **85** 的特徵訊號(H-3, δ 3.05 & 2.35)，甚至也有利用管柱層析進行純化，可惜產物量太少沒辦法得到較純的產物。在 entry 4 則是試著用鋅金屬來進行反應，但結果也很複雜難以進行分析。

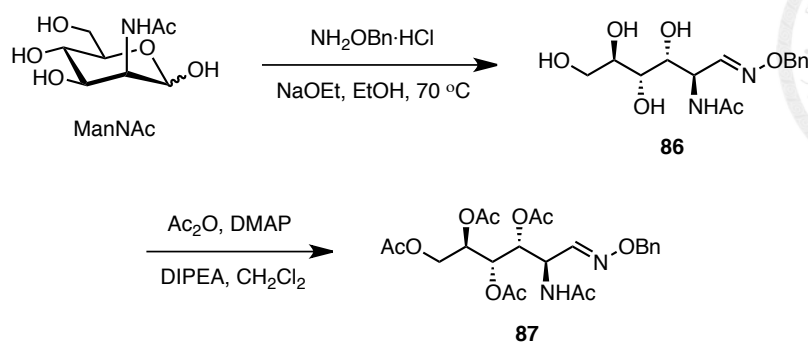
表十二、醛肟化合物 **81** 與溴化丙烯進行 Barbier 反應之研究探討



| Entry | Metal | Solvent | Temp ($^{\circ}\text{C}$) | Time (h) | Results |
|----------------|---------------------|---|-----------------------------|----------|---------|
| 1 ^a | In | 0.1 M HCl/EtOH | 40 | 42 | Trace |
| 2 ^b | In | 0.1 M HCl/DMF | 40 | 24 | Trace |
| 3 ^c | In/ AlCl_3 | THF/pyridine | RT | 24 | Trace |
| 4 ^d | Zn | THF/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ | 40 | 24 | Messy |

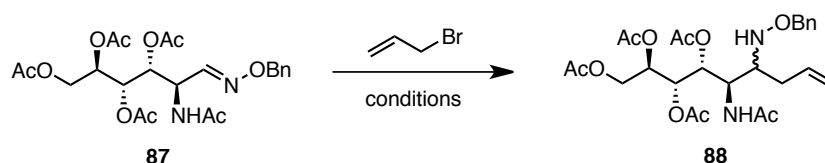
Conditions: Oxime **81** (0.11 mmol), metal powder (0.22 mmol) and allyl bromide (0.22 mmol) in the indicated solvent. ^a Allyl bromide (0.33 mmol) was used in 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1.0 mL)/EtOH (3.0 mL). ^b 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1.0 mL) and DMF (1.0 mL) were used as the cosolvent. ^c AlCl_3 (0.11 mmol) and pyridine (0.22 mmol) were used in THF (2.0 mL) under Ar. ^d THF (0.4 mL) and $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (2.0 mL) were used as the cosolvent.

從表十一與表十二的實驗結果可以發現，不論結果失敗或是有生成些許產物，在大部分的反應中連醛肟化合物 **81** 也都完全消耗，而形成其它未知的化合物，對於這樣的結果我們猜測醛肟化合物 **81** 在酸性條件下可能不穩定而容易分解，但 Barbier 反應中又需要酸性環境來加速 allyl bromide 與金屬的反應來產生 allylating 試劑，因此我們打算將化合物 **81** 醛肟基團上的 acetate 換成 benzoate，希望能增加反應物的穩定性。



在合成出醛肟上帶有 benzyl group (Bn)的化合物 **87** 之後，我們繼續與 allyl bromide 進行 Barbier 反應，其結果如表十三所示。如我們所料想，將醛肟上的 acetate 換成 benzyl group 之後確實增加了化合物的穩定性，但後續與 allyl bromide 及銅金屬進行加成反應時卻都沒有任何反應。

表十三、醛肟化合物 **87** 與溴化丙烯進行 Barbier 反應之研究探討



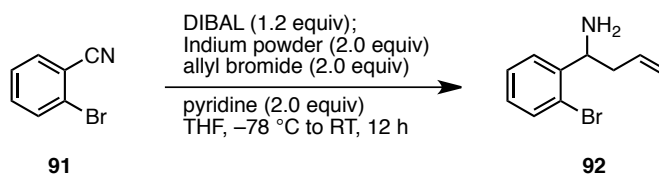
| Entry | Solvent | Temp. ($^\circ\text{C}$) | Time (h) | Yield (%) |
|-------|---|----------------------------|----------|-----------------|
| 1 | 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ ^a | RT | 42 | NR ^b |
| 2 | 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ /EtOH | 40 | 24 | NR ^b |
| 3 | 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ /THF | 40 | 24 | NR ^b |
| 4 | 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ /DMF | 40 | 24 | NR ^b |

Condition: **87** (0.10 mmol), In powder (0.40 mmol), allyl bromide (0.60 mmol) and 0.1 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1.0 mL) in solvent (3.0 mL). ^a 4.0 mL of $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ was used. ^b No reaction.



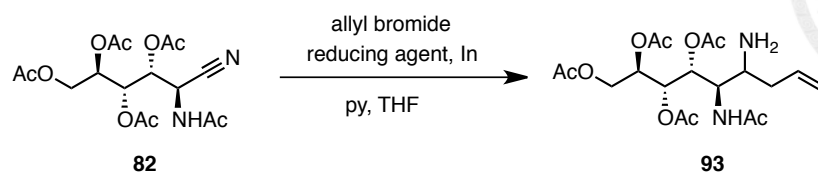
2-3-3 利用腈類官能基進行 Barbier 反應

統整上面 Barbier 反應的結果，我們無法有效利用金屬作為媒介使 allylic bromide (**62a**)對 ManNAc 衍生而得的醛肟化合物進行加成反應，猜測可能是因為醛肟的親電子能力(electrophilicity)較差，導致加成反應的效果不佳。因此我們也想到要利用製備醛肟時產生的腈類化合物 **82** 作為親電子端來進行 Barbier 反應，我們的想法是先對化合物 **82** 的腈基進行還原，接著在反應瓶中馬上進行 Barbier 加成反應。為了確認這樣的想法可行，我們先使用結構簡單的腈類化合物 **91** 來進行反應，在 DIBAL-H 的還原反應下，成功地進行 Barbier 反應得到 homoallylic amine (**92**)。



接著利用化合物 **82** 來進行相同的反應，其結果如表十四所示，在 entry 1 的例子中得到複雜的反應結果，雖然我們在高解析質譜儀的分析中發現產物的訊號，但產物太少無法有效進行純化，可能是化合物 **82** 上部分 acetate 也被還原，因此得到許多不同的加成物。接下來我們在 entry 2 的反應條件中使用了 5 當量的 DIBAL-H，希望能還原所有酯類，避免有太多酯類部分還原的產物，但其結果依舊非常複雜，難以確認是否有產物 **93** 生成。而最後在 entry 3 的條件則是將還原試劑改成 BH_3 ，希望能夠選擇還原腈類官能基而保留結構上的酯類官能基，不過結果沒有任何反應進行。

表十四、腈基化合物 **82** 與溴化丙烯進行 Barbier 反應之研究探討



| Entry | Reducing agent | Temp. (°C) | Time (h) | Results |
|-------|-----------------------------------|------------|----------|--------------------|
| 1 | DIBAL-H (1.5 equiv) | -78 | 2 | Trace ^a |
| 2 | DIBAL-H (7.5 equiv) | -78 | 12 | Messy |
| 3 | BH ₃ ·THF (0.35 equiv) | 60 | 12 | NR ^b |

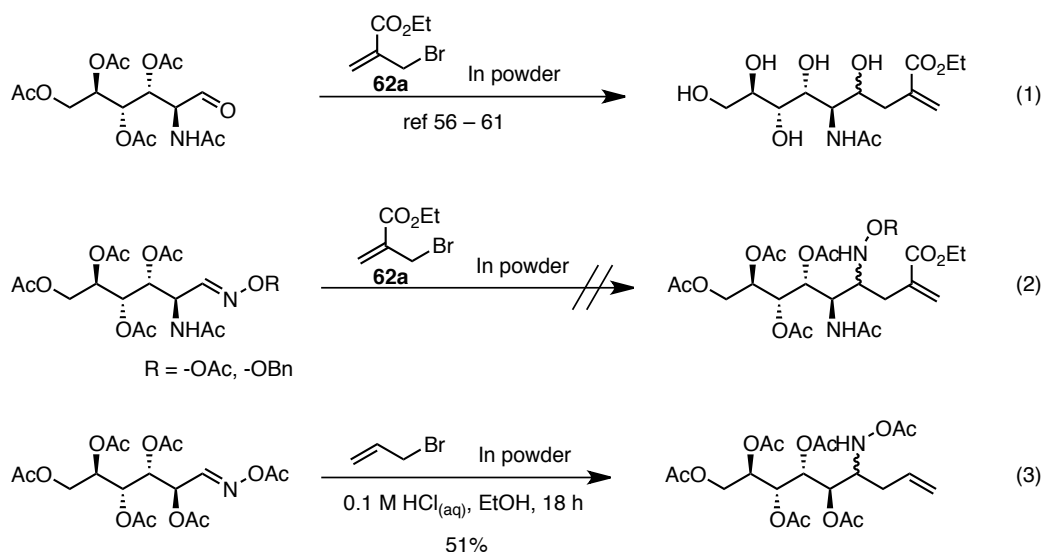
Conditions: Nitrile **82** (0.13 mmol), allyl bromide (0.26 mmol), reducing agent, indium powder (0.26 mmol) and pyridine (0.26 mmol) in THF (2.0 mL). ^a Product **93** was detected by ESI-HRMS, showing the [M + H]⁺ at *m/z* 431.2017. ^b No reaction.



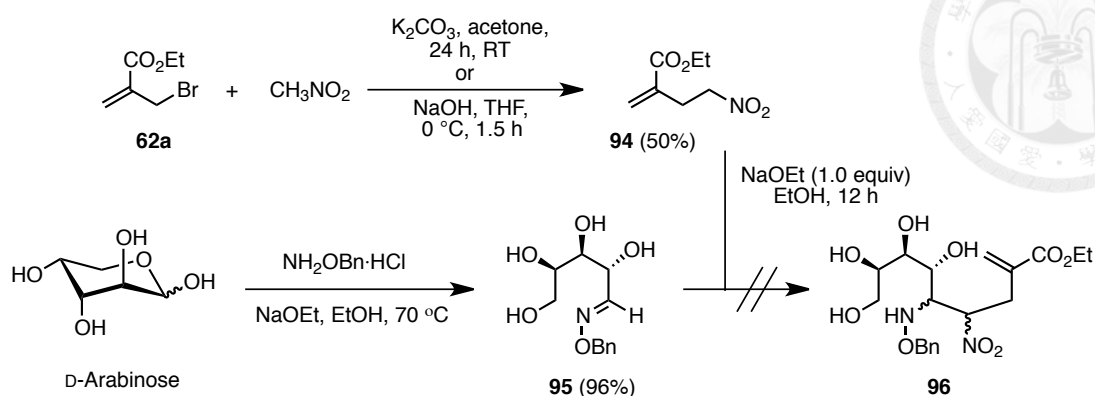
第四節 Aza-Henry 反應作為關鍵步驟之合成路徑

2-4-1 利用醛肟(oxime)化合物進行 aza-Henry 反應

比較了過去 Whitesides 與 Chan 團隊的實驗結果，對 ManNAc 進行 Barbier 反應時能得到預期的產物(式一)，而同樣條件放在 ManNAc 的醛肟衍生物上卻沒有得到相對應的產物(式二)，我們認為醛類官能基的親電子能力較醛肟強是主要原因。但是在式三的例子中，當我們將帶有乙基酯的 allylic bromide (**62a**)換成 allyl bromide 時，卻得到相對應的加成產物，產率也達到 51%。比較這樣的結果，我們認為 Barbier 反應的效果不佳，除了醛肟的反應性較差之外，在 ManNAc 結構上的 acetamide 或許也造成了一定的影響，使得反應沒有成功。

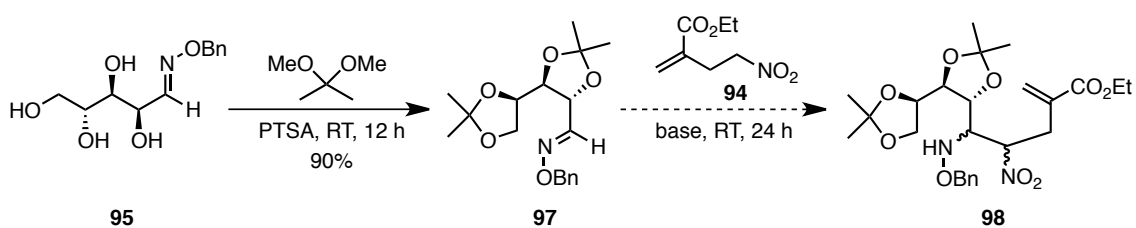


為避免上述遇到的問題，我們打算將合成路徑的起始物改成阿拉伯糖(D-arabinose)，並且設計由 aza-Henry 反應對其醛肟衍生物進行加成，如此一來便能同時建構兩個含氮官能基。於是我們先合成含有硝基的 acrylate (**94**)，接著與阿拉伯糖的醛肟衍生物 **95** 在鹼性條件下進行 aza-Henry 反應，但並沒有發現加成後的產物 **96**，而得到許多起始物 **95**，此外反應的結果並沒有發現 acrylate (**94**)殘留，我們猜測該化合物在鹼性條件下可能會分解(decomposed)。



之後我們也將醛肟衍生物 **95** 進行縮酮(ketal)的保護，並嘗試在有機相的環境中進行 aza-Henry 反應，希望能得到預期的加成產物。利用磺酸催化劑 PTSA 與 2,2-dimethoxypropane 成功地將化合物 **95** 上的鄰二羥基進行保護，得到縮酮化合物 **97**，再與 acrylate (**94**)在鹼性條件下進行加成反應，表十五記載了使用過的鹼性條件，可惜反應結果並沒有得到產物 **98**，仍舊發現許多起始物 **97** 殘留與 acrylate (**94**) 都消耗光的現象。

表十五、硝基化合物 **98** 之合成研究

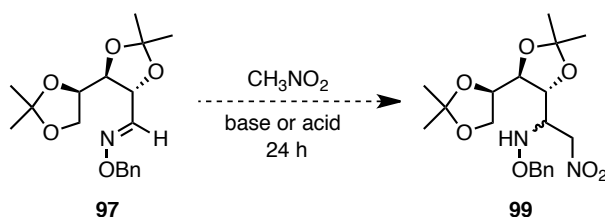


| Entry | Base | Solvent | Yield (%) |
|-------|-------------------|----------------------|-----------------|
| 1 | NaOEt (1.1 equiv) | EtOH | NR ^a |
| 2 | NaOH (1.1 equiv) | THF/H ₂ O | NR ^a |
| 3 | NaH (1.1 equiv) | THF | NR ^a |
| 4 | TBAF (0.5 equiv) | THF | NR ^a |

Conditions: Oxime **97** (0.14 mmol), acrylate **94** (0.16 mmol) and base in the indicated solvent (1.0 mL) at room temperature. ^a No addition reaction but acrylate **94** decomposed.

由於帶有硝基的 acrylate (**94**) 在鹼性環境下並不穩定，因此我們改利用硝基甲烷(nitromethane)作為親核試劑，當成功進行 aza-Henry 反應之後再藉由 S_N2 反應連接 acrylate (**62a**) 的部分。表十六為醛肟化合物 **97** 與硝基甲苯進行 aza-Henry 反應的結果，不論在酸性或鹼性條件下都沒有產物的產生，甚至在鹽酸水溶液參與反應的條件下，醛肟化合物 **97** 上的縮酮保護基也都被水解，形成化合物 **95**。在 entries 3 與 4 則是參考了過去關於 Henry 反應的文獻，^{69,70} 加入酸性樹脂(Amberlyst A21) 或是 alumina，在不需要有機溶劑的參與下進行反應，不過在我們的例子都沒有成功。

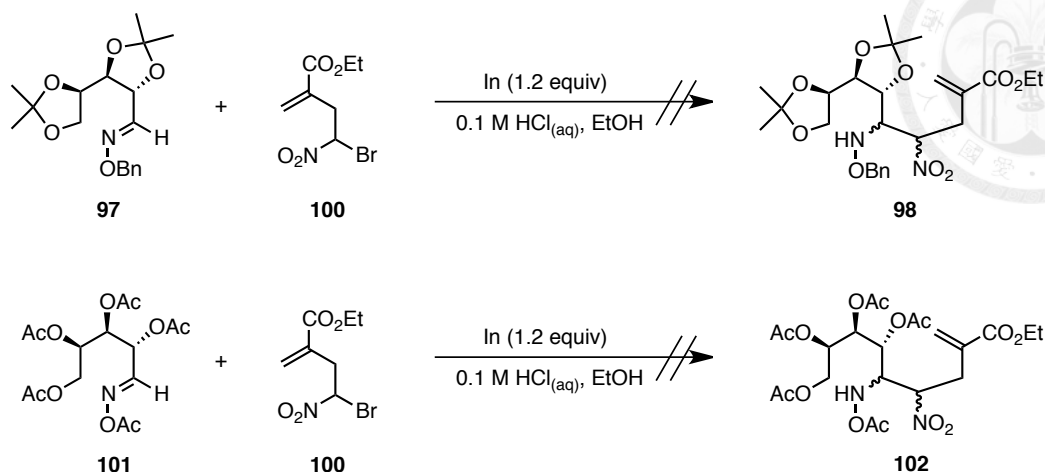
表十六、利用硝基甲烷合成硝基化合物 **98** 之研究



| Entry | Acid or Base | Solvent | Result |
|-------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 1 | Et ₃ N (1.0 equiv) | CH ₂ Cl ₂ | NR ^a |
| 2 | 0.1 M HCl _(aq) (1 mL) | EtOH | 95 |
| 3 | Amberlyst A21 (~50 mg) | - ^b | NR ^a |
| 4 | Alumina (~50 mg) | - ^b | NR ^a |

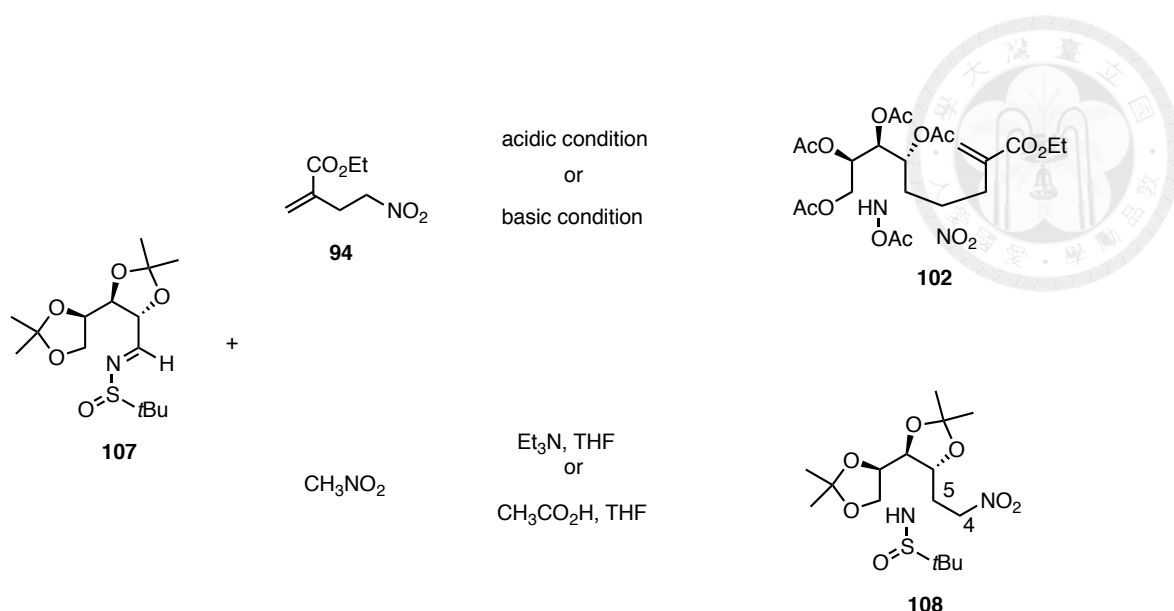
Conditions: Oxime **97** (0.14 mmol), nitromethane (0.17 mmol) and acid or base in the indicated solvent (1.0 mL) at room temperature. ^a No reaction. ^b Solvent-free reaction.

關於上述所進行 aza-Henry 反應的結果，不論在酸性或是鹼性條件下都沒有成功合成出預期的產物，我們也嘗試著利用鈿金屬來促進反應的進行，^{71,72} 因此我們先合成出 β 位置帶有溴原子與硝基的 acrylate (**100**)，接著與醛肟化合物 **97** 及 **101** 進行 barbier 加成反應，但仍舊沒有得到產物。

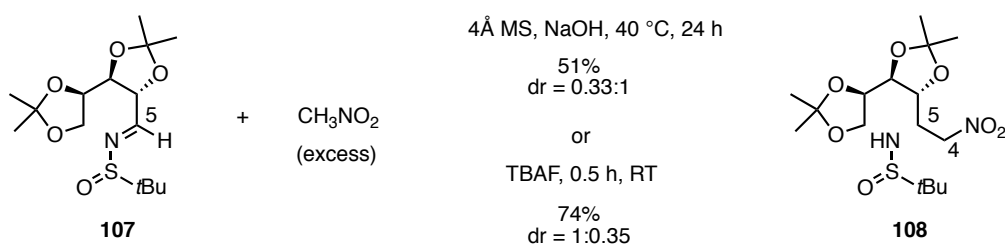


2-4-2 利用 sulfinylimine 化合物進行 aza-Henry 反應

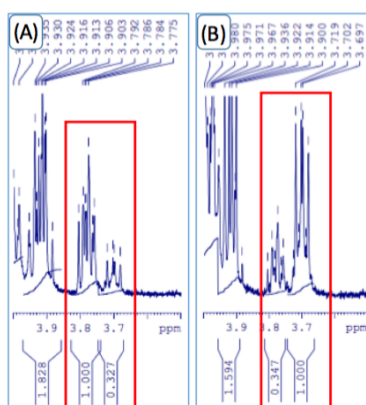
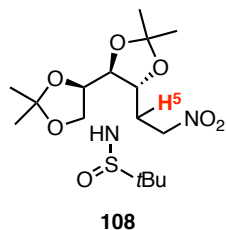
由於利用醛肟作為親電子官能基的策略一直無法成功得到加成反應的產物，因此我們改用親電子能力更好的 sulfinylimine 來進行 aza-Henry 反應，流程十三為 sulfinylimine (**107**) 的合成路徑。一樣選擇 D-arabinose 作為路徑的起始物，為了順利將糖結構上的羥基利用縮酮保護起來，首先藉由硫醇在酸性條件下將醛衍生為縮硫醛(dithioacetal)**103**，再進行縮酮保護得到化合物 **104**，接著藉由碳酸鈣與碘甲烷去掉縮硫醛的保護基得到醛化合物 **105**，最後在路易士酸 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 的作用下與 *tert*-butylsulfonamide 的外消旋混合物(**106**)反應合成出 sulfinylimine (**107**)，從化合物 **103** 至 **107** 三步產率為 49%



之後我們參考 Ruano 研究團隊利用硝基甲烷對 sulfinylimine 進行 aza-Henry 反應所使用的方法，⁷³ 在鹼性條件下將硝基甲烷作為反應溶劑，以過量的方式來促進加成反應的進行。我們試了兩種反應條件，第一種是利用氫氧化鈉作為鹼來進行反應，成功地得到產物 **108**，產率為 51%，其中包含 C-5 不對稱中心為 *S* 組態與 *R* 組態的非鏡像異構物(diastereomers)，其比值(dr)為 0.33:1；第二種則是將鹼試劑換成催化量的 TBAF，結果不但縮短反應時間為 30 分鐘，也提高產率至 74%，dr 值為 1:0.35。

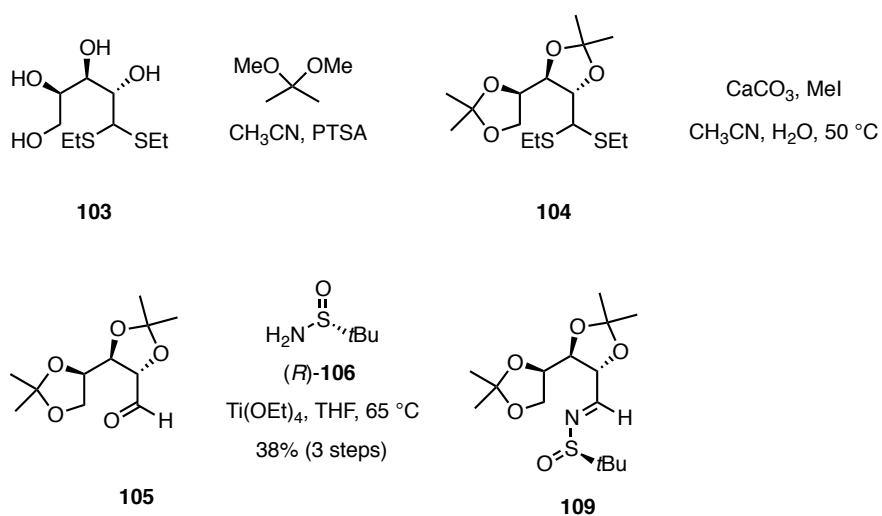


混合物 **108** 其非鏡像異構物的 dr 值主要是藉由粗產物的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中，H-5 的積分值來判斷，如圖二十所示，圖 A 為使用氫氧化鈉作為鹼的例子，在化學位移(chemical shift)約 δ 3.82–3.65 的地方有兩組訊號，比例為 0.33:1；圖 B 為使用 TBAF 的反應，比例則為 1:0.35。不過因為該混合物無法藉由簡單的管柱層析將異構物分離純化，因此無法進一步分析哪一個異構物為預期的產物(5*R*)。



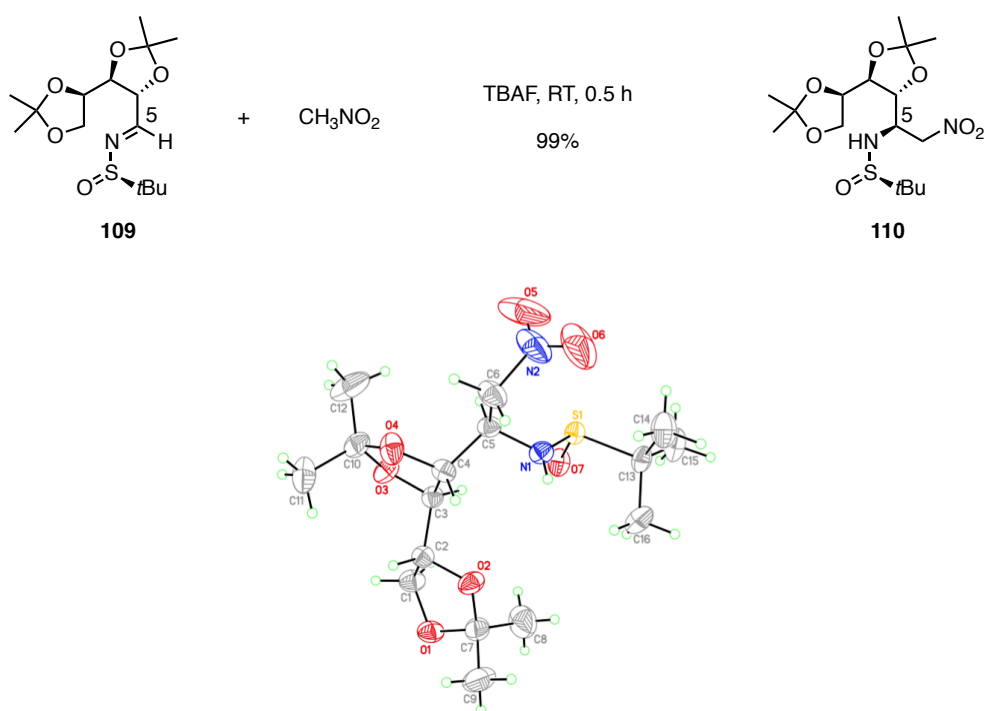
圖二十、以 ^1H NMR 光譜判斷立體異構物 **108** 之 dr 值

從上述 aza-Henry 反應結果可以發現，雖然 sulfinylimine (**107**) 結構上接著的手性輔助基(chiral auxiliary)是外消旋混合物，但依然能藉由醣類分子本身帶有的不對稱中心來產生一定的立體選擇性，因此我們接下來將利用具有單一不對稱中心的 sulfonamide 來建構 sulfinylimine，希望能在手性輔助基的作用下提高 aza-Henry 反應的立體選擇性。在流程十四的合成路徑中，我們選擇(*R*)-*tert*-butylsulfonamide 作為手性輔助基來合成出化合物 **109**，從縮硫醛化合物 **103** 開始經過三個步驟，產率為 38%。



流程十四、Sulfinylimine (**109**) 的合成路徑

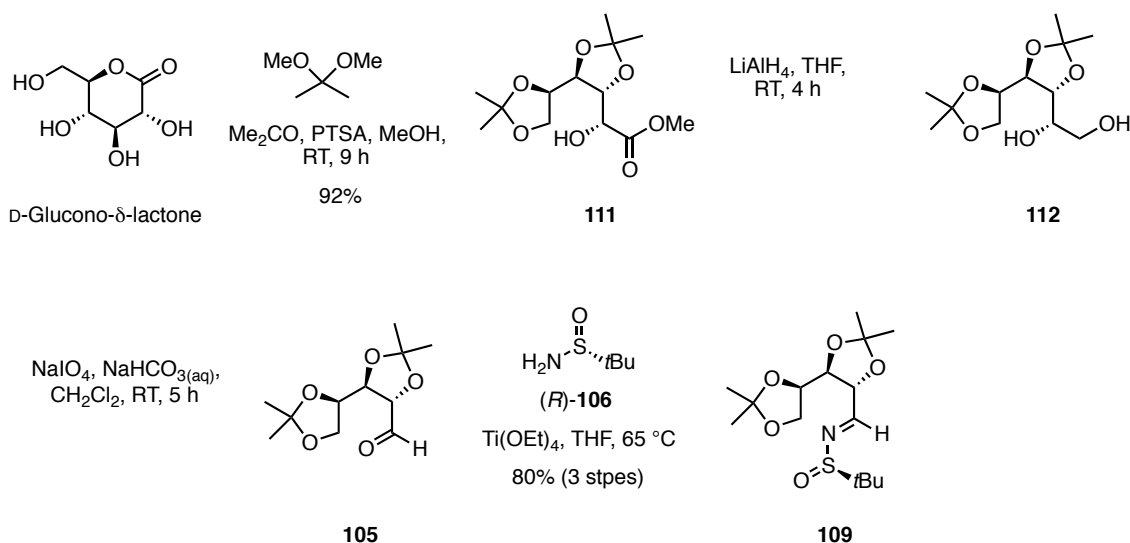
得到化合物 **109** 之後，我們選擇 TBAF 作為鹼試劑進行 aza-Henry 反應，結果此次反應的粗產物在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜中只出現一組化合物的訊號，再對照先前混合物 **108** 的光譜之後，發現其 H-5 的訊號只出現位於 δ 3.70 的那一組，之後也進一步純化出主要產物 **110**，產率達 99%，且擁有非常好的立體選擇性。由於產物為固體粉末，因此我們也進行養晶並且送到貴重儀器中心進行晶體繞射實驗，確認化合物 **110** 上 C-5 的立體位向為我們所預期的 *R* 組態(圖二十一)。



圖二十一、化合物 **110** 的 X-ray 晶體繞射圖

在我們完成 aza-Henry 反應的同時，我們也試著更改整個合成策略的起始物，主要是因為利用阿拉伯糖作為起始物時，為了建構 sulfinylimine，必須進行縮硫醛的保護與去保護。而在工業應用上，由於硫醇毒性高因此較少被使用，此外從我們先前合成化合物 **109** 的結果來看(流程十四)，產率並不高，因此我們參考了 Yadav 與其研究團隊合成醛類化合物 **105** 的方法，⁷⁴ 將起始物換成 D-glucono- δ -lactone。新的合成路徑如流程十五所示，首先將 D-glucono- δ -lactone 上的羥基利用縮酮保護

起來，並同時在酸性條件下將內酯開環形成酯類化合物 **111**，產率為 92%。接著藉由還原劑 LiAlH_4 還原酯類官能基，得到醇類化合物 **112**，之後再經由 NaIO_4 針對結構上相鄰的兩個羥基進行氧化裂解反應，得到醛類化合物 **105**，並且在未純化的情況下與 (*R*)-*tert*-butylsulfonamide 進行反應，合成出 sulfinylimine (**109**)，經過三個步驟產率為 80%。



流程十五、化合物 **109** 的新合成路徑



第五節 關鍵中間產物 113a 的合成

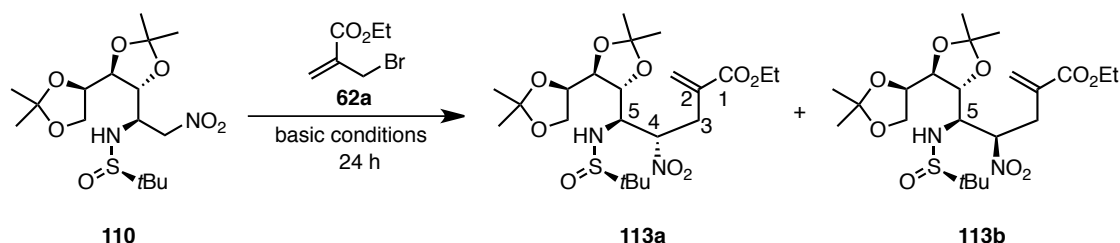
藉由 aza-Henry 反應引進硝基甲烷基(-CH₂NO₂)並建構出化合物 110 上 C-5 含氮官能基與其立體位向之後，我們接著利用 H-4 較酸的特性，在鹼性環境下與 acrylate (62a)進行 S_N2 反應，延伸出 C-1 至 C-3 的部分。反應條件如表十七所示，我們首先使用化合物 110 在氫氧化鈉水溶液中進行反應，反應結束並純化後發現有兩個產物在 ¹H-NMR 光譜中的訊號相似，猜測它們為表異構物(epimers)113a 與 113b，在 C-4 分別為 *R* 與 *S* 組態，其合併產率為 61%，兩化合物的比例則藉由 H-4 訊號在粗產物氫譜中的積分值判定為 40:60 (表十七，entry 1)。化合物 113a 與 113b 利用矽膠填充的管柱層析法進行分離之後，發現 113a 外觀為無色油狀物，而 113b 則呈現白色粉末，因此我們將化合物 113b 進行再結晶，並藉由晶體繞射實驗確定其結構上的 C-4 為 *R* 組態(圖二十二)，間接證明 113a 為我們期望得到的產物，其 C-4 為 *S* 組態。

在使用氫氧化鈉水溶液作為鹼的反應中，除了表異構物 113a 與 113b 之外，也發現 ethyl ester 遭水解的副產物，因此我們將鹼改為乙醇鈉進行反應，但結果 113a 與 113b 合併的產率只有 30%，比例為 50:50，也發現許多結構無法確定的副產物(entry 2)。在 entries 3-5 中所使用的鹼分別為氫化鈉(NaH)與加熱環境中的碳酸鉀(K₂CO₃)，反應結果中沒發現產物 113a 與 113b 的生成，反而出現許多無法判定結構的化合物，猜測可能是因為反應條件較劇烈，在化合物 110 還沒與 acrylate (62a)進行取代反應前就已經先遭到鹼性環境的影響而被破壞。因此在 entries 6-8 的反應條件雖然仍使用碳酸鉀作為鹼試劑，但反應溫度調整為室溫，也如預期般得到產物 113a 與 113b，兩者比例也維持 50:50；另外在這三個反應條件中也逐步減少碳酸鉀的用量，希望能避免副產物的出現，不過結果則發現減少碳酸鉀會導致化合物 110 無法完全消耗，反應不完全進而影響產率。除了上述的無機鹼之外，我們



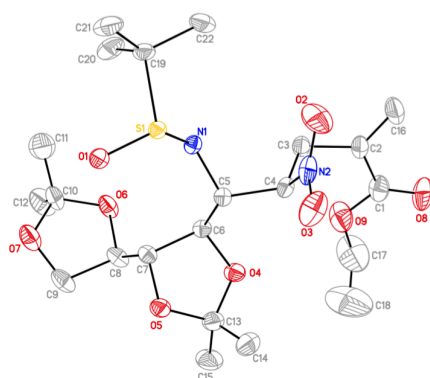
也使用三乙胺作為鹼試劑，加入過量的三乙胺並在 40 °C 的環境中進行反應，結果得到 96% 的高產率，不過表異構物的比例仍舊維持 50:50。

表十七、化合物 **113a** 與 **113b** 之合成研究



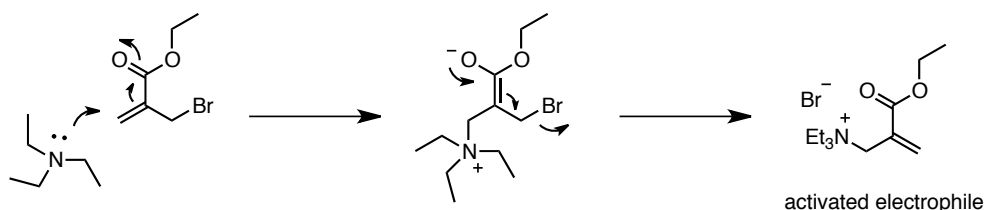
| Entry | Condition | Solvent | Temp. (°C) | Yield (%) | Ratio of a/b ^a |
|----------------|--------------------------------|--------------------|------------|-----------------|----------------------------------|
| 1 ^b | NaOH _(aq) | THF | RT | 61 | 40:60 |
| 2 ^c | NaOEt | EtOH | RT | 30 | 50:50 |
| 3 ^c | NaH | THF | RT | Messy | — |
| 4 ^d | K ₂ CO ₃ | CH ₃ CN | 65 | Messy | — |
| 5 ^d | K ₂ CO ₃ | Me ₂ CO | 55 | Messy | — |
| 6 ^d | K ₂ CO ₃ | CH ₃ CN | RT | 76 | 50:50 |
| 7 ^e | K ₂ CO ₃ | CH ₃ CN | RT | 62 | 50:50 |
| 8 ^f | K ₂ CO ₃ | CH ₃ CN | RT | ND ^g | — |
| 9 ^h | Et ₃ N | THF | 40 | 96 | 50:50 |

^a The ratio of **113a** and **113b** was determined by ¹H NMR analysis at δ 5.12 & 5.06. ^b Compound **110** (0.63 mmol) and **62a** (1.27 mmol) in 0.5 M NaOH_(aq) (0.64 mL) and THF (4.0 mL). ^c Compound **110** (0.13 mmol), **62a** (0.26 mmol) and base (0.26 mmol) in the indicated solvent (1.0 mL). ^d Compound **110** (0.25 mmol), **62a** (0.38 mmol) and K₂CO₃ (1.25 mmol) in the indicated solvent (1.0 mL). ^e K₂CO₃ (0.75 mmol) was used. ^f K₂CO₃ (0.50 mmol) was used. ^g The yield was not determined; some starting material remained. ^h Compound **110** (2.6 mmol), **62a** (5.2 mmol) and Et₃N (14.3 mmol, 2.0 mL) in THF (18 mL).



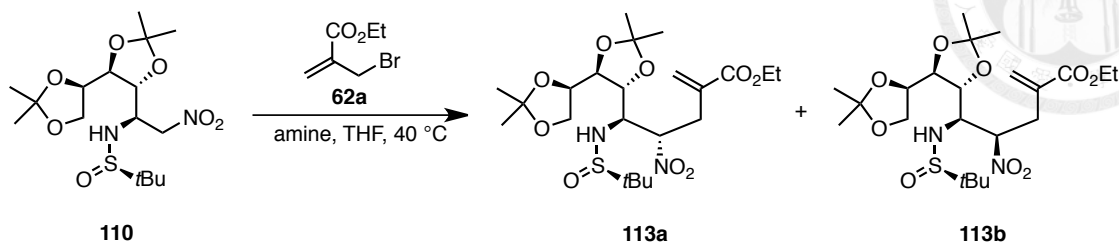
圖二十二、化合物 **113b** 的 X-ray 晶體繞射圖

表十七的實驗結果中，使用三乙胺能夠得到 96% 的產率，與其他鹼有相當大的落差，在參考了文獻之後，⁷⁵ 我們認為三乙胺並不只是單純的鹼，而是會先與 acrylate (**62a**) 進行 1,4-加成反應，之後脫去溴原子得到活化過後的 acrylate，使之有效提高取代反應的效率。



為了增加取代反應對於化合物 **113a** 與 **113b** 的選擇性，我們嘗試更換結構較大的胺類化合物作為鹼試劑，希望能藉由立體障礙的方式影響親核試劑 **110** 對 activated acrylate 進行取代的方向，進而改善最後的立體選擇性。我們所選擇的胺類化合物為實驗室現有的(-)-sparteine，在只加入一當量的情況下，不論反應時間為 24 或 48 小時，都還剩餘不少起始物 **110**，轉化率約為 50% (表十八，entries 2 & 3)。當我們將(-)-sparteine 調整為兩當量時，就能順利的消耗完所有的起始物(entries 4 & 5)，不過從結果來看雖然反應時間增加一倍(48 小時)，使得 **113a** 的比例上升，但其選擇性仍然不佳(entry 5)。

表十八、化合物 **113a** 與 **113b** 之選擇性合成研究



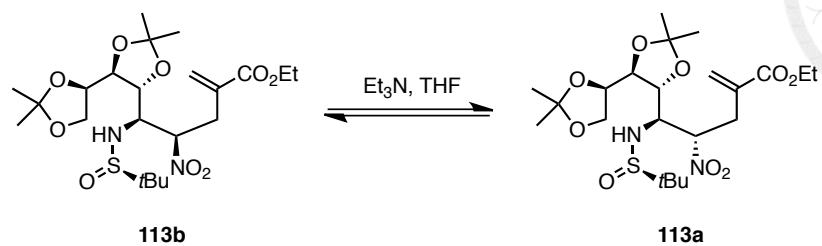
| Entry | Amine (equiv) | Time (h) | Ratio of 110 : 113a : 113b ^a |
|-------|-------------------------|----------|--|
| 1 | Et ₃ N (5.5) | 24 | 0:50:50 |
| 2 | (-)-sparteine (1.0) | 24 | 50:20:30 |
| 3 | (-)-sparteine (1.0) | 48 | 50:20:30 |
| 4 | (-)-sparteine (2.0) | 24 | 0:37:63 |
| 5 | (-)-sparteine (2.0) | 48 | 0:45:55 |

^a The ratio of **110**/**113a**/**113b** was determined by ¹H NMR analysis.

分析完這一系列取代反應的實驗數據之後，我們認為位於硝基原位(α -position)的質子其 pK_a 值約為 8，屬於弱酸性，在鹼性環境下化合物 **113a** 與 **113b** 應形成平衡反應，而無法得到完全為單一組態的化合物。為了證實這樣的猜測，我們將純化後的化合物 **113b** 溶入 THF 溶劑中，加入三乙胺並加熱至 40 °C，在定量的反應條件下，針對不同時間對 **113a** 與 **113b** 在平衡反應中的比例進行探討，結果如表十九所示。該 epimerization 在反應時間為 72 小時達到平衡，其比例為 63:37。

雖然我們無法針對產物 **113a** 開發出高立體選擇性的反應，但由於 **113a**(無色油狀物)與 **113b**(白色固體粉末)的物理性質不同，因此我們藉由正己烷能溶解油狀物的特性，將 **113a** 萃取出來，而留下 **113b** 的白色固體，之後則能利用表十八中關於 epimerization 的平衡條件再將 **113b** 轉化為預期的產物 **113a**。這樣的方法看似繁瑣，但其操作方法並不複雜，更重要的是得到化合物 **113a** 的過程中並不需要使用較昂貴的手性催化劑。

表十九、化合物 **113a** 與 **113b** 之平衡反應研究



| Entry | Et ₃ N (equiv) | Temp. (°C) | Time (h) | Ratio of 113a/113b ^a |
|----------------|---------------------------|------------|----------|--|
| 1 ^b | 7 | RT | 48 | 14:86 |
| 2 | 14 | 40 | 24 | 40:60 |
| 3 | 14 | 40 | 48 | 57:43 |
| 4 | 14 | 40 | 72 | 63:37 |
| 5 | 14 | 40 | 96 | 60:40 |

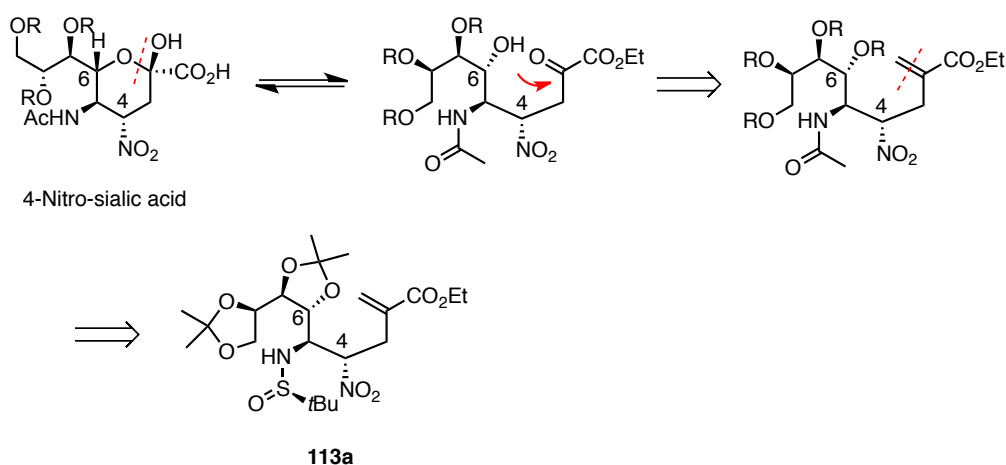
Conditions: Compound **113b** (0.1 mmol) and Et₃N (0.2 mL, 1.4 mmol) in THF (0.8 mL).

^a The ratio of **113a/113b** was determined by ¹H NMR analysis. ^b Compound **113b** (0.1 mmol) and Et₃N (0.1 mL, 0.7 mmol) in THF (0.9 mL).



第六節 4-硝基唾液酸架構化合物的合成

在我們的合成策略中，針對唾液酸架構的合成方法和 Whitesides 與 Chan 團隊的方法相同，都是利用 ozonolysis 對 acrylate 的雙鍵進行氧化得到 α -keto ester，再藉由 C-6 的羥基進行合環得到四氫吡喃結構，如流程十六。與過去文獻不同的是我們在 C-4 上接著硝基(化合物 **113a**)，只需要進行還原反應就能得到胺基，如此一來便能省去利用疊氮試劑引進含氮官能基的過程。

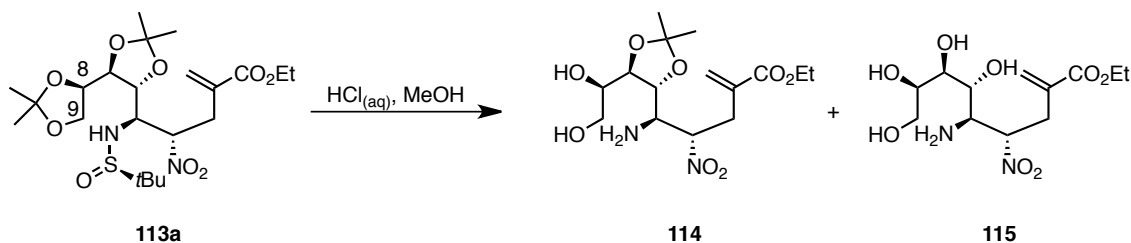


流程十六、4-硝基唾液酸酯衍生物之合成設計

首先我們要將化合物 **113a** 上的縮酮基去除，結果如表二十所示，利用 1.25M 的鹽酸水溶液在甲醇環境下進行水解時，只有末端(C-8 & 9)上活性較高的縮酮基被移除，因此我們改用高濃度的鹽酸水溶液進行反應，確實也發現化合物 **115** 的產生，但仍舊有不少只去掉一組縮酮的中間產物 **114** 存在(entry 4)。在 entry 4 的條件中，我們反覆試了不同的反應時間(0.5–6.0 h)，但都無法將 **114** 完全水解成 **115**，其中我們也發現產生 **114** 與 **115** 的比例並不會隨著反應時間而有規律的變化，這樣的結果讓我們無從修正該反應條件。後來我們發現影響該水解反應的變因在旋轉濃縮機上的操作時間，由於該反應結束後處理方法都是直接利用旋轉濃縮機將甲醇與鹽酸水溶液抽乾，而每次進行濃縮的時間都不相同，因此在 **114** 與 **115** 的

比例上得到不固定的結果，最後我們發現只要將化合物 **113a** 溶在甲醇溶液中並加入 12 M 鹽酸水溶液(4:1)，再放置在旋轉濃縮機上進行濃縮(50 °C, 100 mbar)三十分鐘，就能完全將 **113a** 水解成 **115**，這樣的方法也不會受到起始物量的多寡而有所影響。此外我們也試著將化合物 **113a** 溶在甲醇溶液，加入 12 M 鹽酸水溶液之後於 50 °C 的溫度下攪拌三十分鐘，接著利用鹼性樹脂中和並濃縮，結果該反應都只生成化合物 **114**，證實我們的推測是正確的。

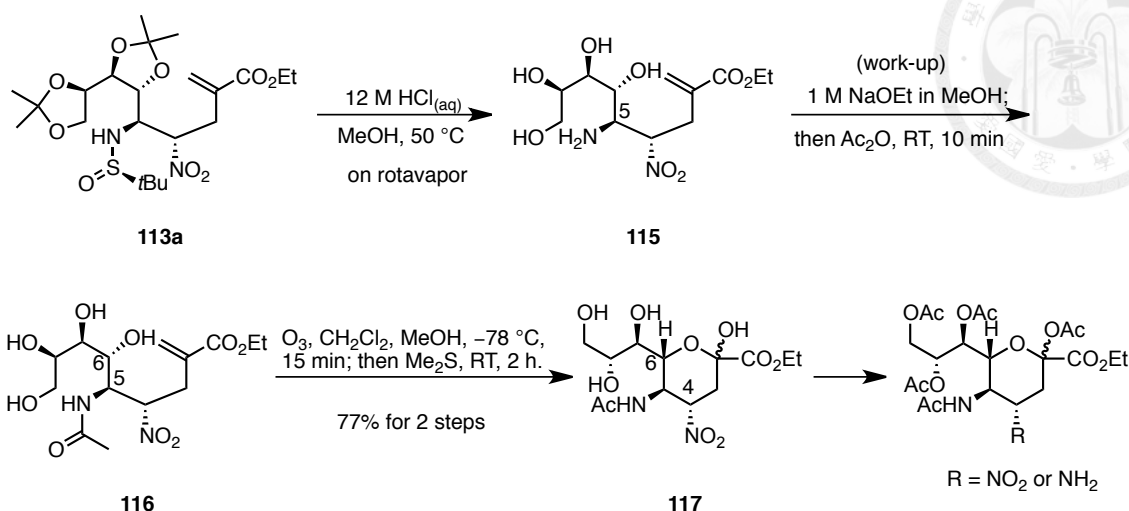
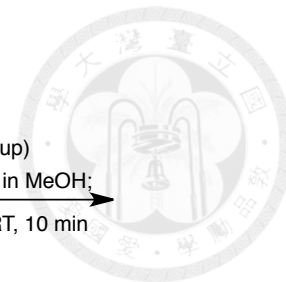
表二十、化合物 **113a** 之水解反應研究



| Entry | Concn. (M) | Temp. (°C) | Time (h) | Results |
|-------|------------|------------|----------|----------------|
| 1 | 1.25 | 0 | 2 | 114 |
| 2 | 1.25 | 25 | 2 | 114 |
| 3 | 1.25 | 50 | 2 | 114 |
| 4 | 12.0 | 50 | 0.5–6 | 114+115 |

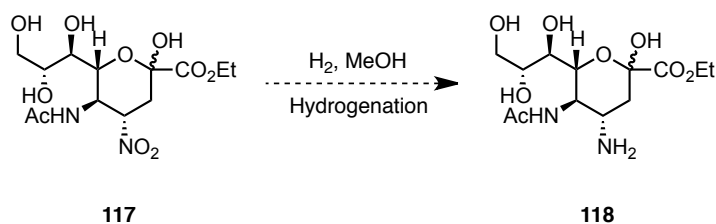
Conditions: Compound **113a** (0.10 mmol) and HCl_(aq) in MeOH.

將縮酮基水解得到化合物 **115** 後，我們利用乙醇鈉(1 M)進行中和並同時加入醋酸酐將 C-5 的胺基修飾成乙醯胺基，合成出化合物 **116**。接著在沒有經過純化的情況下進行 ozonolysis 反應，將 acrylate 的雙鍵氧化成酮基，再與 C-6 的羥基進行縮合，最後合成出 C-4 具有硝基的唾液酸酯衍生物 **117**。化合物 **117** 為微溶於甲醇溶液的白色固體而不溶於乙醇，當我們利用乙醇溶液洗掉前一步進行酸鹼中和時留下的氯化鈉固體後，得到兩步驟合併 77% 的產率。



流程十七、4-硝基唾液酸酯衍生物之合成研究

完成唾液酸酯的四氫吡喃架構之後，在四氫吡喃環上我們只剩將硝基還原成胺基及建構 C-2 上的雙鍵，表二十一中記載的實驗內容為還原硝基的結果。Entries 1 與 2 的反應條件都是利用鈀金屬與氫氣對硝基進行氫化反應，一大氣壓氫氣的環境中並沒有任何產物的生成，而將反應加壓至 6.8 大氣壓時則得到難以判斷是否有產物生成的複雜結果。為避免化合物結構上含氮官能基對鈀金屬及鉑金屬活性的影響，我們也加入等當量的濃鹽酸溶液進行反應，但也都沒有得到預期的產物 (entries 3 & 4)。除了利用氫氣對硝基進行氫化還原之外，我們也嘗試藉由 NaBH₄ 的 hydride 作為氫陰離子來源，搭配氯化鎳的作用進行反應，可惜只得到難以判斷是否有產物生成的複雜結果。Entries 6 與 7 的反應條件則是在酸性條件下利用鋅金屬對硝基進行還原反應，雖然在反應過程中將起始物 117 完全耗光，但也只發現到許多無法判斷結構的生成物，沒有化合物 118 的產生。

表二十一、4-胺基化合物 **118** 之合成研究

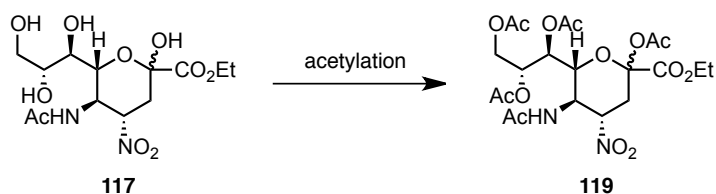
| Entry | Additive | H ₂ (atm) | Temp. (°C) | Time (h) | Results |
|----------------|--|----------------------|------------|----------|-----------------|
| 1 ^a | Pd/C (10 mol%) | 1.0 | RT | 12 | NR ^b |
| 2 ^a | Pd/C (10 mol%) | 6.8 | RT | 12 | Messy |
| 3 ^a | Pd/C (15 mol%), HCl _(aq) ^c | 6.8 | RT | 12 | NR ^b |
| 4 ^a | PtO ₂ (15 mol%), HCl _(aq) ^c | 6.8 | RT | 12 | NR ^b |
| 5 | NaBH ₄ , NiCl ₂ ^d | – | RT | 12 | Messy |
| 6 ^e | Zn powder, HOAc | – | 80 | 0.5 | Messy |
| 7 ^f | Zn dust, HCl _(aq) | – | 0 | 2 | Messy |

^a Hydrogenation conditions: Compound **117** (0.06 mmol), H₂ gas and the indicated catalyst in MeOH (1.0 mL). ^b No Reaction. ^c 12 M HCl_(aq) (4 μL) was added. ^d NaBH₄ (0.30 mmol) and NiCl₂ (0.06 mmol) were used. ^e Compound **117** (0.08 mmol), activated Zn powder (2.05 mmol) and HOAc (1.0 mL) in EtOH (1.0 mL). ^f Compound **117** (0.08 mmol) and Zn dust (2.05 mmol) in MeOH (1.0 mL) containing 1.25 M HCl.

在上表的實驗結果中，我們無法對化合物 **117** 的硝基進行氫化或還原反應來產生胺基，推測可能原因為化合物 **117** 的極性太大，使其對反應溶劑的溶解度不佳導致反應失敗，因此我們想先將化合物 **117** 上的四組羥基都藉由 acetyl group 保護起來，再來進行硝基的還原反應。表二十二為我們進行 acetylation 的實驗結果，在 entries 1 與 2 的例子中，我們是利用 HClO₄ 或 H₂SO₄ 作為催化來進行 acetylation，雖然起始物 **117** 都消耗光，但所得到的產物經由 ¹H-NMR 光譜及質譜鑑定之後都確定不是產物 **119**，我們推測在酸性環境下，硝基化合物可能進行 Nef 反應，而得到其他未知化合物。在 entry 3 中我們加入乙醯氯(AcCl)作為 acetyl group 的來源，在室溫反應 24 小時得到了預期的化合物 **119**，產率為 38%。Entries 4 至 6 的反應

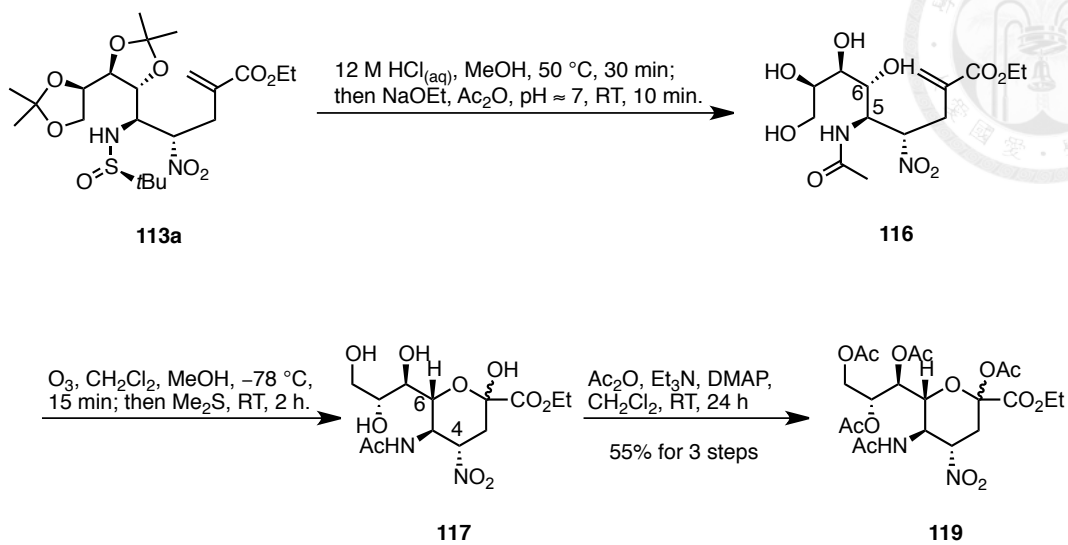
條件是利用醋酸酐、三乙胺與 DMAP 進行 acetylation，其中還沒加入活化劑 DMAP 時(entry 4)，並沒有產物的出現，而是有許多副產物的出現，我們推測應該是羥基未完全被保護的結構，隨著加入 DMAP 並且增加使用的劑量，我們可以在反應結束後得到唯一的產物 **119**，產率為 68%。一開始在乙醯基化反應中為了避免鹼對硝基造成 epimerization，所以都先嘗試在酸性環境下進行反應，但從最後結果看來，於室溫進行反應時，三乙胺並不會對 C-4 的立體位向造成影響。流程十八則是我們從化合物 **113a** 直接進行三步驟反應得到化合物 **119**，過程中只有在第三步的醯化反應利用管柱層析進行純化，三步驟的產率為 55%。

表二十二、化合物 **117** 進行 acetylation 之研究



| Entry | Conditions | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) |
|----------------|---|------------|----------|-----------|
| 1 ^a | Ac ₂ O, HClO ₄ (cat.) | 45 | 3 | Messy |
| 2 ^b | Ac ₂ O, H ₂ SO ₄ | RT | 12 | Messy |
| 3 ^c | AcCl | RT | 24 | 38 |
| 4 ^d | Ac ₂ O, Et ₃ N | RT | 24 | Messy |
| 5 ^d | Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP ^e | RT | 24 | Trace |
| 6 ^d | Ac ₂ O, Et ₃ N, DMAP ^f | RT | 24 | 68 |

^a Compound **117** (0.03 mmol) and HClO₄ (0.1 μL) in Ac₂O (1.0 mL). ^b Compound **117** (0.03 mmol) and H₂SO₄ (0.1 mL) in Ac₂O (1.0 mL). ^c Compound **117** (0.08 mmol) in AcCl (1.0 mL). ^d Compound **117** (0.08 mmol), Ac₂O (0.40 mmol) and Et₃N (0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL). ^e DMAP (0.03 mmol) was added. ^f DMAP (0.12 mmol) was added.



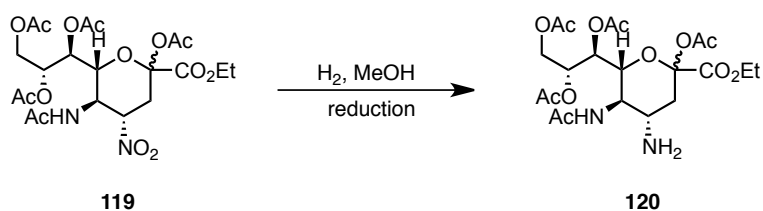
流程十八、化合物 **119** 之合成研究



第七節 Zanamivir 的合成

將所有羥基都利用 acetate 保護起來得到化合物 **119** 之後，我們繼續嘗試對 C-4 的硝基進行還原反應，結果如表二十三所示。利用鈀金屬與氧化鉑在氫氣環境的反應中仍舊沒有得到預期的產物(entries 1 & 2)，其中我們也試著將反應溫度提高至 50 °C 並在 6.8 大氣壓下進行反應，雖然起始物都消耗光，但也只得到結構未知的混合物(entry 4)。而利用鋅金屬在醋酸環境下進行的還原反應則成功地合成出胺基化合物 **120**，產率為 87%。

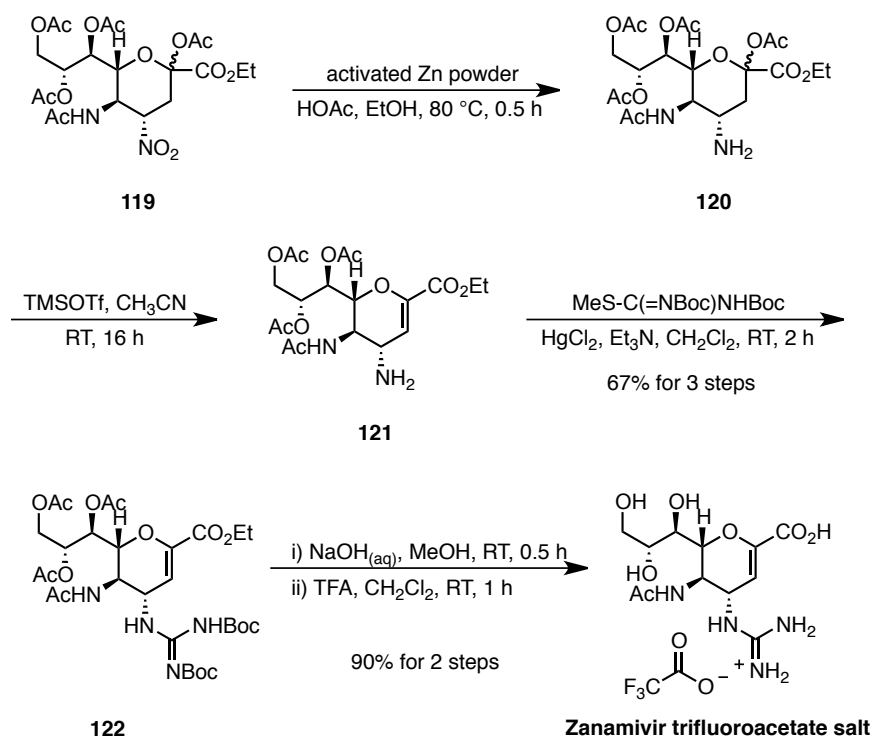
表二十三、化合物 **119** 進行還原反應之合成研究



| Entry | Additive | H ₂ (atm) | Temp. (°C) | Time (h) | Yield |
|----------------|--|----------------------|------------|----------|-----------------|
| 1 ^a | Pd/C (50 mol%) | 6.8 | RT | 16 | NR ^b |
| 2 ^a | PtO ₂ (50 mol%), HCl _(aq) ^c | 1.0 | RT | 16 | NR ^b |
| 3 ^a | PtO ₂ (50 mol%), HCl _(aq) ^c | 6.8 | RT | 16 | Messy |
| 4 ^a | PtO ₂ (50 mol%), HCl _(aq) ^c | 1.0 | 50 | 16 | Messy |
| 5 ^d | Zn powder, HOAc | – | 80 | 0.5 | 87 |
| 6 ^e | Zn dust, HCl _(aq) | – | 0 | 1.5 | Messy |

^aHydrogenation conditions: Compound **117** (0.02 mmol), H₂ gas and the indicated catalyst in MeOH (1.0 mL). ^bNo Reaction. ^c12 N HCl_(aq) (4 μL) was added. ^dCompound **117** (0.53 mmol), activated Zn powder (13.3 mmol) and HOAc (4.0 mL) in EtOH (4.0 mL). ^eCompound **117** (0.02 mmol) and Zn dust (0.40 mmol) in MeOH (1.0 mL) containing 1.25 M HCl.

接下來在路易斯酸(TBSOTf)的作用下，使化合物 **120** 脫去一分子醋酸分子，得以建構二氫吡喃結構，而合成出 DANA 化合物 **121**，並且直接在胺基上藉由三乙胺與氯化汞引進胍基基團得到化合物 **122**，合計三步驟的產率為 67%，過程中也只有第三步進行管柱層析的純化工作。從化合物 **122** 合成出 zanamivir 只剩下移除酯類及 Boc 保護基，這樣的方法已經由我們實驗室柳公政在 2011 年發表過，是先利用氫氧化鈉水溶液去掉 acetyl group 與 ethyl ester，再藉 TFA 去掉 Boc 保護基，就能夠得到最後的產物 zanamivir(流程十九)。

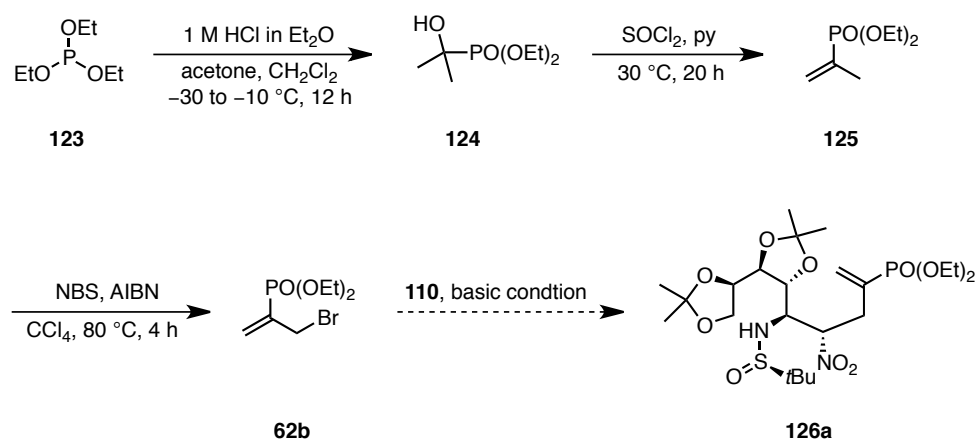


流程十九、Zanamivir 之合成路徑



第八節 4-硝基唾液酸磷酯衍生物的合成

成功發展出 zanamivir 的合成路徑之後，我們也打算利用同樣的策略合成 zanaphosphor，而首要工作就是先製備二號位置帶有二乙基磷酯的烯丙基溴 **62b**。流程二十中，我們選擇亞磷酸三乙酯(triethylphosphite)**123** 作為起始物，在酸性條件下對丙酮進行加成反應得到醇類化合物 **124**。接著將溶劑抽乾之後，油狀粗產物直接溶於吡啶中再加入 SOCl_2 進行氯化反應，當羥基被置換成氯原子之後，經由鹼性環境進行脫去反應得到具有異丙烯基結構的磷酯化合物 **125**，兩步驟的產率為 66%。得到化合物 **125** 之後，藉由 AIBN 與 NBS 進行溴化反應，得到 allylic bromide (**62b**)，產率為 71%，接下來將利用化合物 **110** 與 **62b** 進行 $\text{S}_\text{N}2$ 反應，來合成 4-硝基唾液酸磷酯的前驅物 **126a**。

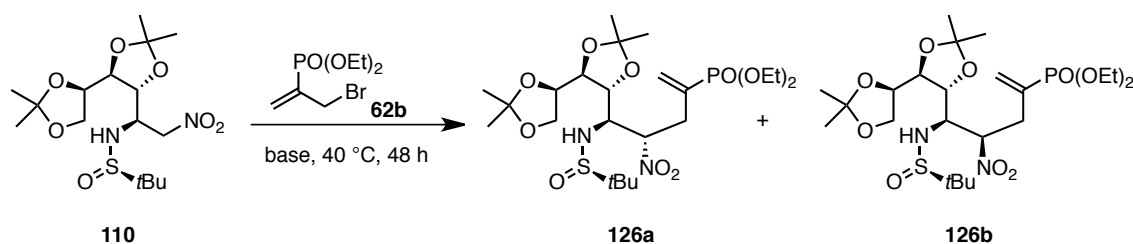


流程二十、帶有磷酯基團的 allylic bromide (**62b**)之合成路徑

表二十四記載了合成磷酯化合物 **126a** 與 **126b** 所嘗試過的反應條件，我們參考了表十七合成化合物 **113a/113b** 時的反應條件，利用三乙胺當作鹼試劑進行取代反應。在 entries 1 與 2 中我們先利用 DABCO 與 *i*-Pr₂NEt 取代之之前使用的三乙胺，希望能藉由立體障礙的方式對 **126a** 與 **126b** 產生不錯的選擇性，但其產率都不如三乙胺作為鹼試劑的例子(entries 3–8)。在比較 entries 3 與 4 的反應條件後，發現

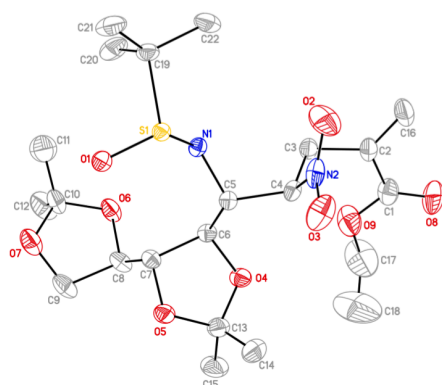
多加入一倍量的三乙胺能夠有效地提高產率；另一方面我們也逐步增加磷酯化合物 **62b** 的用量，同樣也能夠提升產率至 79% (entries 4–6)；此外我們也試著更換不同的反應溶劑如二甲基甲醯胺(DMF)與乙腈(CH₃CN)，雖然化合物 **126a** 的比例略為上升，但整體產率不算太好(entries 7 & 8)。這次取代反應的立體選擇性結果依舊不好，幸好化合物 **126a** 與 **126b** 也有油狀液體與固體的分別，我們仍然可以藉由正己烷能溶解油狀化合物 **126a** 的特性將兩個異構物進行分離純化，並且將固體化合物 **126b** 進行養晶與晶體繞射實驗(圖二十三)，因此間接證實油狀化合物為 **126a**，其結構上 C-4 之立體中心為我們所預期的 *S* 組態。

表二十四、化合物 **126a** 與 **126b** 之合成研究



| Entry | Base (equiv) | 62b (equiv) | Solvent | Yield (%) | Ratio of a/b ^a |
|----------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|----------------------------------|
| 1 ^b | DBACO (2.0) | 2.0 | THF | 26 | 45:55 |
| 2 ^c | <i>i</i> -Pr ₂ NEt (4.4) | 2.0 | THF | 0 | — |
| 3 ^c | Et ₃ N (5.5) | 2.0 | THF | 48 | 30:70 |
| 4 ^d | Et ₃ N (11) | 2.0 | THF | 57 | 29:71 |
| 5 ^d | Et ₃ N (11) | 3.0 | THF | 72 | 33:67 |
| 6 ^d | Et ₃ N (11) | 4.0 | THF | 79 | 35:65 |
| 7 ^d | Et ₃ N (11) | 4.0 | DMF | 43 | 40:60 |
| 8 ^d | Et ₃ N (11) | 4.0 | CH ₃ CN | 60 | 44:56 |

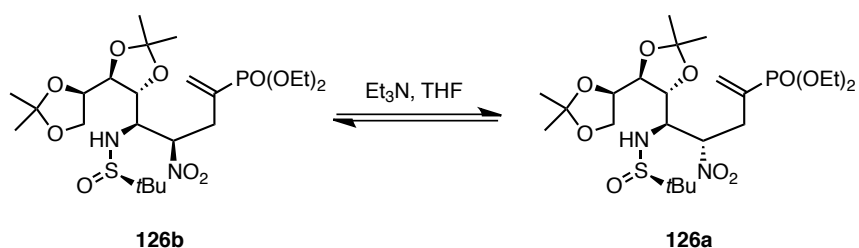
^a The ratio of **126a/126b** was determined by ³¹P NMR analysis. ^b Compound **110** (0.13 mmol), phosphonate **62b** and DABCO in THF (1.0 mL). ^c Compound **110** (0.13 mmol), phosphonate **62b** and the indicated base (0.1 mL) in THF (0.9 mL). ^d Compound **110** (0.13 mmol), phosphonate **62b** and Et₃N (0.2 mL) in the indicated solvent (0.8 mL).



圖二十三、化合物 **126b** 的 X-ray 晶體繞射圖

我們將經過正己烷洗過後得到的白色固體 **126b** 再用 THF 溶掉，並加入三乙胺進行 epimerization，實驗結果如表二十五。當溫度維持在 40 °C 攪拌 24 小時，能夠得到 **126a** 與 **126b** 的比例為 41:59 (entry 1)；而把溫度提高至 50 °C 時，則可以達到等量的平衡(entries 2、3)。利用上述簡單的分離方法，搭配 epimerization，我們能將大多數副產物 **126b** 轉化為 **126a**。

表二十五、化合物 **126a** 與 **126b** 之平衡反應研究

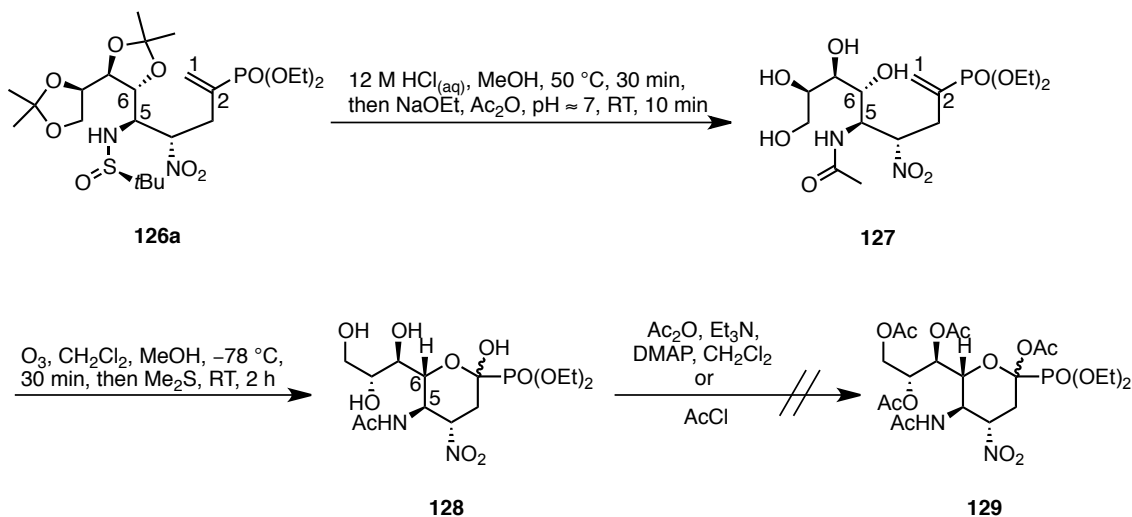


| Entry | Et ₃ N (equiv) | Temp. (°C) | Time (h) | Ratio of 126a/126b ^a |
|-------|---------------------------|------------|----------|--|
| 1 | 16 | 40 | 24 | 41:59 |
| 2 | 16 | 50 | 24 | 50:50 |
| 3 | 16 | 50 | 48 | 50:50 |

Conditions: Compound **126b** (0.09 mmol) and Et₃N (0.2 mL, 1.4 mmol) in THF (0.8 mL).

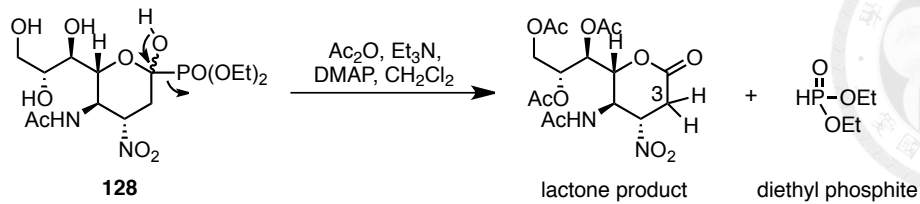
^a The ratio of **126a/126b** was determined by ¹H NMR analysis.

得到化合物 **126a** 之後，我們先利用濃鹽酸水解掉縮酮保護基與 sulfonamide，接著將反應溶液的酸鹼值藉由乙醇鈉(1M)中和至 pH 約等於 7 左右，再加入醋酸酐建構出 C-5 位置的 acetamide，而得到化合物 **127**。隨後經由酸性樹脂除掉大多數氯化鈉鹽類，再通入臭氧對碳碳雙鍵進行氧化斷裂反應得到酮基，而後 C-6 上的羥基與新生成的酮基進行加成得到具有唾液酸架構的化合物 **128**。照著我們先前合成 zanamivir 的策略，接下來則是利用三乙胺與醋酸酐對化合物 **128** 上的羥基進行 acetate 的保護，但在磷酸化合物的例子中並沒有成功得到化合物 **129** (流程二十一)。

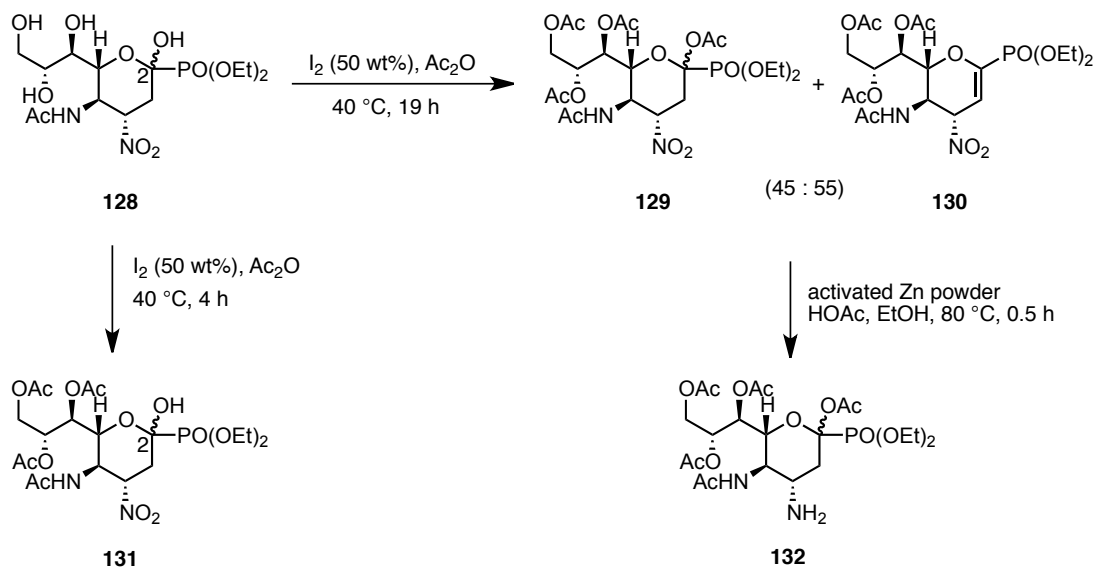


流程二十一、化合物 **129** 之合成研究

過去在 Whiteside 與 Chan 的研究團隊曾經報導過，唾液酸磷酸酯在酸性及鹼性條件下並不穩定，主要是因為磷酸基團是很好的離去基，因此在弱酸及弱鹼的環境中就會進行脫去反應得到亞磷酸二乙酯(diethyl phosphite)與副產物 lactone。在我們的例子中，我們將化合物 **128** 置入含有三乙胺的鹼性環境中，反應結束後我們發現主要產物的 ^{31}P NMR 光譜並沒有任何磷的訊號，而在粗產物的 ^{31}P NMR 光譜中則發現位於 δ 7.33 ppm 有非常強烈的訊號，經過比對後也證實與亞磷酸二乙酯相符，此外我們在粗產物的 ^1H NMR 光譜中也發現可能為 lactone 結構上 H-3 的訊號 (δ 3.41–3.29)。



從上述實驗與過去文獻報導瞭解磷酯化合物 **128** 在酸鹼環境中的不穩定，我們改使用碘作為較溫和的路易士酸試劑⁷⁴與醋酸酐進行 acetyl group 的保護反應。如流程二十二所記載，當反應時間為 4 小時，能夠將化合物 **128** 上 C-7,8,9 的羥基轉化成 acetate，而保留了 C-2 的羥基形成化合物 **131**。而再將反應時間延長至 19 小時之後，則得到所有羥基皆保護生成 acetate 的化合物 **129** 與進一步進行脫去反應形成二氫吡喃結構的化合物 **130**。接著我們也再加入等當量的碘並繼續進行反應，可惜並沒有像預料般的將所有的化合物 **129** 反應成 **130**，我們也發現化合物 **129** 與 **130** 會以固定的比例(45:55)存在於反應溶液中。接著我們也將該混合物利用醋酸與活化過的鋅粉進行還原反應，結果僅得到經由化合物 **129** 進行還原反應後的胺基產物 **132**，而具有二氫吡喃結構的化合物 **130** 則在反應中遭到破壞，我們推測二氫吡喃上的雙鍵在加热的酸性環境中並不穩定。



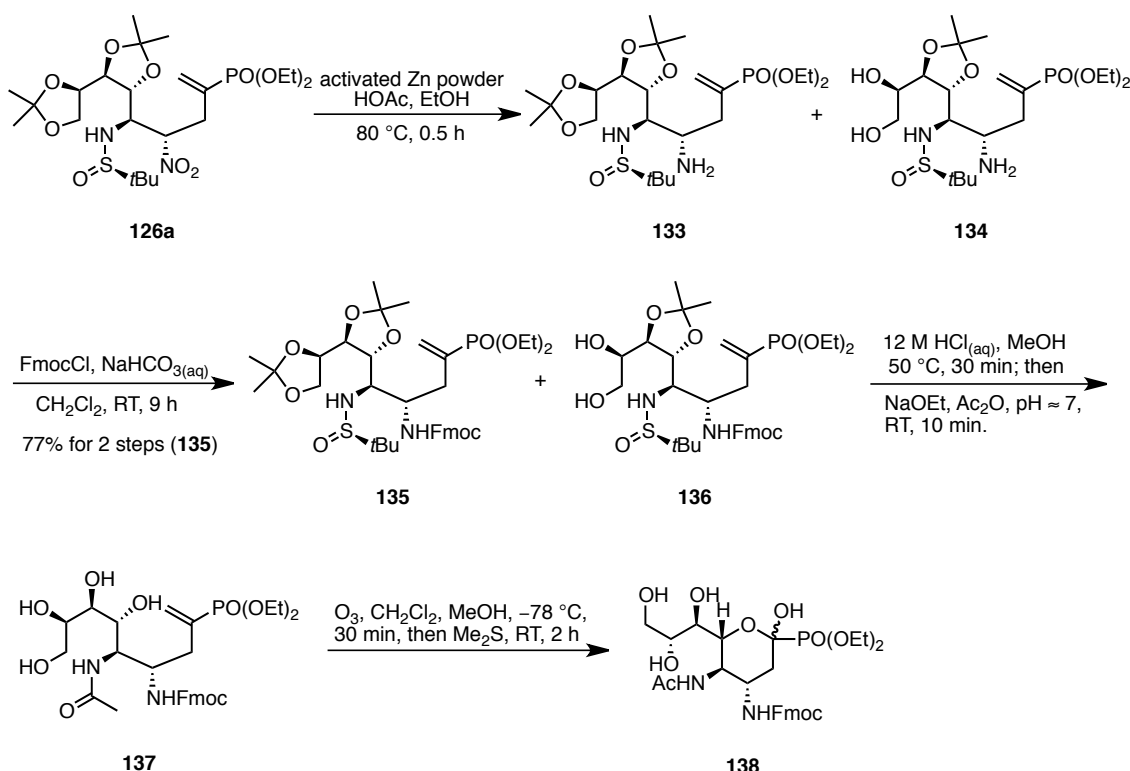
流程二十二、利用碘進行 acetylation 之研究



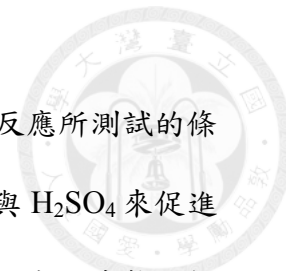
第九節 4-芴醯基唾液酸磷酯衍生物的合成

從第八節得到的實驗結果分析後，我們希望在進行合環反應得到唾液酸架構前就先將 C-4 的硝基先還原成胺基並進行保護，希望能克服上節遇到的問題。因此我們利用鋅粉及醋酸的條件對化合物 **126a** 進行還原反應，得到預期的胺基產物 **133** 及脫去一個縮酮保護的胺基化合物 **134**，接著我們將該混合物溶入二氯甲烷再加入芴醯氯(FmocCl)及碳酸氫鈉水溶液，在鹼性環境下我們將 C-4 的胺基進行保護形成芴醯基化合物 **135** 及 **136**，其中化合物 **135** 的產率為 77%(兩步驟產率)，而化合物 **135** 只是少量。我們也繼續將 **135** 與 **136** 的混合物照著先前的方法，利用濃鹽酸水解、建構 acetamide 再進行臭氧裂解反應以得到唾液酸磷酯衍生物 **138**。

(流程二十三)

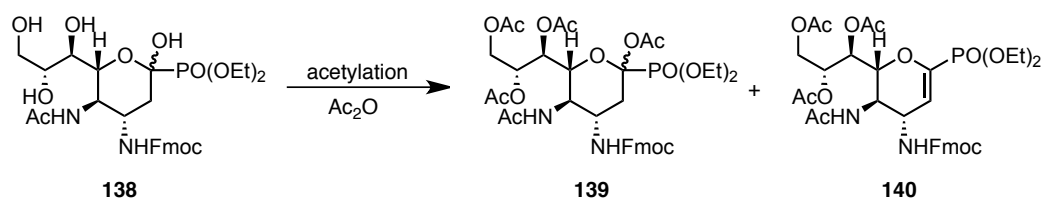


流程二十三、4-芴醯基唾液酸磷酯衍生物的合成研究



表二十六為我們利用化合物 **138** 進行 acetylation 及進一步脫去反應所測試的條件，在 entries 1 與 2 的例子中我們分別使用具有氧化力的 HClO₄ 與 H₂SO₄ 來促進 acetylation 的發生，但反應結果都非常複雜，無法確認是否有得到預期的產物。接著我們改用 TMSOTf 作為路易斯酸，在乙腈作為溶劑的環境下與醋酸酐進行反應 (entries 3–6)。當我們只加入催化量路易斯酸時，沒有任何反應發生 (entry 3)，直到我們將路易斯酸提高至等當量並攪拌 22 小時才得到預期的二氫吡喃產物 **140**，產率為 37%，其中並沒有中間產物 **139** 的存在 (當反應時間為 3 小時，中間產物 **139** 與產物 **140** 為等比例)，此外也在粗產物的 ¹H NMR 光譜中發現許多亞磷酸二乙酯 (diethyl phosphite) 與 lactone 副產物的訊號 [δ 3.08 (dd, $J = 17.8, 6.6$ Hz) & 2.55 (dd, $J = 17.6, 9.9$ Hz)]。

表二十六、化合物 **138** 進行 acetylation 與脫去反應之研究

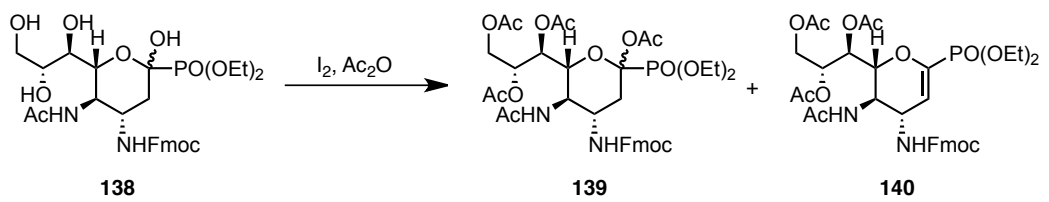


| Entry | Additive | Solvent | Temp. (°C) | Time (h) | Yield of 140 |
|-------|--|--------------------|------------|----------|---------------------|
| 1 | HClO ₄ (cat.) ^a | Ac ₂ O | 45 | 3 | Messy |
| 2 | H ₂ SO ₄ , HOAc ^b | Ac ₂ O | RT | 12 | Messy |
| 3 | TMSOTf, Ac ₂ O ^c | CH ₃ CN | RT | 18 | NR ^d |
| 4 | TMSOTf, Ac ₂ O ^e | CH ₃ CN | RT | 3 | Trace ^f |
| 5 | TMSOTf, Ac ₂ O ^e | CH ₃ CN | RT | 22 | 37% |
| 6 | TMSOTf, Ac ₂ O ^e | CH ₃ CN | RT | 40 | Trace |

Conditions: Compound **138** (0.03 mmol) and additive in the indicated solvent. ^a HClO₄ (0.1 μ L) in Ac₂O (1.0 mL). ^b H₂SO₄ (0.05 mL) and HOAc (0.50 mL) in Ac₂O (0.5 mL). ^c TMSOTf (0.003 mmol) and Ac₂O (0.13 mmol) in CH₃CN (1.0 mL). ^d No reaction. ^e TMSOTf (0.03 mmol) and Ac₂O (0.24 mmol) in CH₃CN (1.0 mL). ^f Phosphonate ester **139** was also obtained; the ratio of **139** and **140** (50:50) was determined by ³¹P NMR analysis.

由於使用 TMSOTf 作為路易士酸會導致許多 lactone 副產物的出現，我們也繼續嘗試使用碘，作為更溫和的路易士酸來進行反應，其結果如表二十七所示。只加入催化量的碘固體進行反應時，並沒有生成任何產物 (entry 1)，因此我們將碘的用量提高至 1 當量，在反應時間為 18 小時及 48 小時的例子中，都有發現中間產物 **139** 及些微的產物 **140** (entries 2 & 3)，所以我們繼續提高碘的用量至 2 當量希望能夠得到更多的產物 **140**。在 entry 4 的結果中，我們得到了產率為 55% 的產物 **140**，其中並沒有發現中間產物 **139**，而產率之所以不高，主要是因為也有部份內酯副產物的產生。因此我們在 entry 5 的反應中將溫度改為室溫，希望能降低反應性來避免磷酯的脫去，但也影響到了 acetylation 反應的進行，得到許多羥基未保護完全的化合物。

表二十七、化合物 **138** 利用碘進行 acetylation 與脫去反應之研究



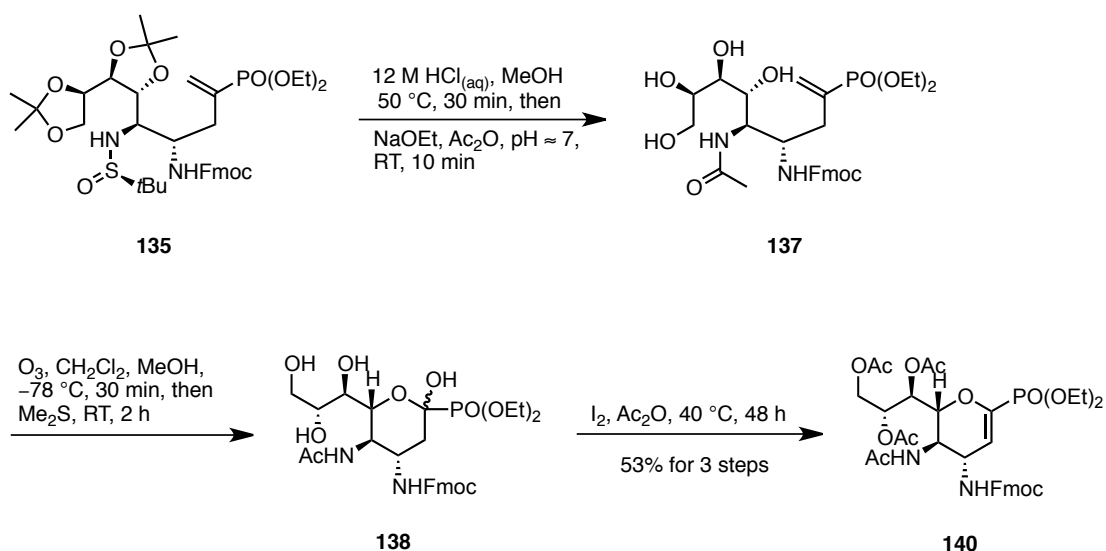
| Entry | I ₂ (equiv) | Temp. (°C) | Time (h) | Yield of 140 |
|-------|------------------------|------------|----------|---------------------|
| 1 | 0.1 | RT | 48 | NR ^a |
| 2 | 1.0 | 40 | 18 | Trace ^b |
| 3 | 1.0 | 40 | 48 | Trace ^b |
| 4 | 2.0 | 40 | 48 | 55 |
| 5 | 2.0 | RT | 48 | Messy |

Conditions: Compound **138** (0.03 mmol) and iodine in Ac₂O (1.0 mL). ^a No reaction. ^b Phosphonate ester **139** was obtained.



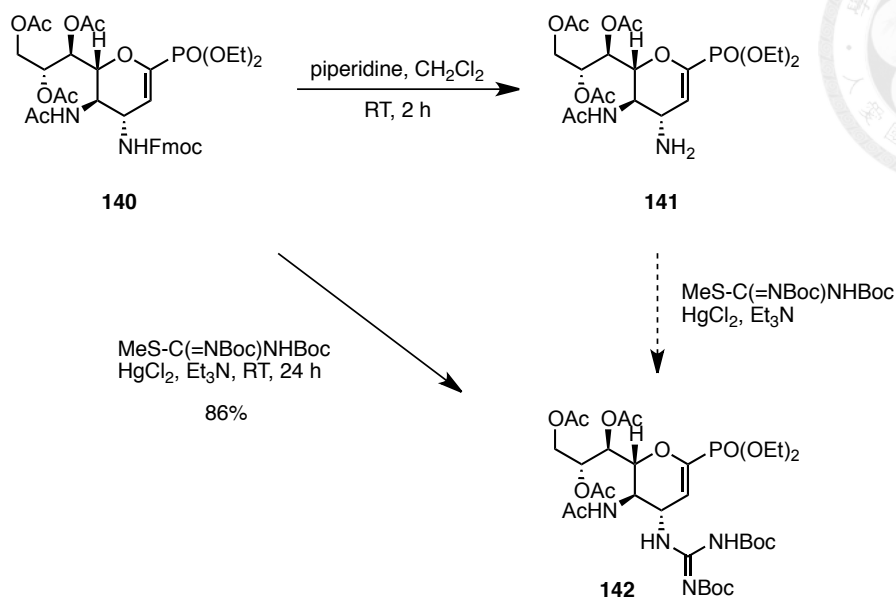
第十節 Zanapohsphor 的合成

成功利用碘作為路易斯酸合成出化合物 **140** 之後，我們也試著將化合物 **135** 進行連續三步驟的合成反應(流程二十四)，在形成化合物 **137** 與 **138** 中間體時省略純化的過程，直接進行反應最後得到化合物 **140**，合併三步驟產率為 53%。這樣的做法並沒有影響原本的反應效率，反而能夠避免過多的操作與成本的浪費，在我們所開發的合成路徑中，都儘可能的避免利用管柱層析的方法進行純化，或者是簡化管柱層析的方法，這樣的作法可以使此合成方法更具有實用性。



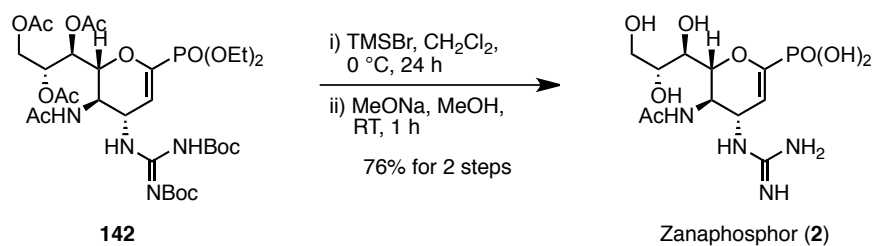
流程二十四、化合物 **140** 之合成路徑

在得到二氫吡喃化合物 **140** 之後，我們接下來要將 C-4 上的苄醯基轉換成胍基，因此我們先利用哌啶(piperidine)將苄醯基進行去保護得到胺基化合物 **141**，之後按照原先的策略要直接在三乙胺的鹼性環境下接上胍基。不過此時我們也想到應該可以利用三乙胺取代哌啶對苄醯基進行去保護，所以我們直接將化合物 **140** 放入建構胍基的反應條件[MeS-C(=NBoc)NHBoc, HgCl₂, Et₃N]中，當反應溶液攪拌 24 小時之後，成功的將 C-4 上的苄醯基轉換成胍基，得到化合物 **142**，該一鍋化反應的產率為 86%。



流程二十五、建構胍基化合物 **142** 之一鍋化反應研究

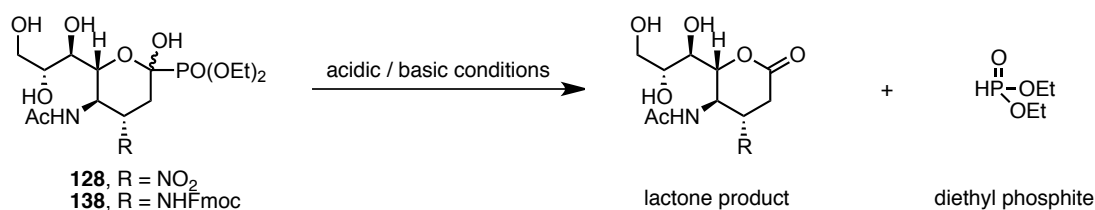
胍基化合物 **142** 已經在 2011 年已經由本實驗謝俊結博士所建構出來，更進一步地合成出 zanaphosphor，因此我們只需要按照發表過的方法，先利用 TMSBr 去掉兩組乙基磷酯與胍基上的 carbamate 保護，接著在甲醇鈉的鹼性環境下移除所有酯類保護基就可以完成 zanaphosphor 的合成，兩步驟產率為 76%。³⁷



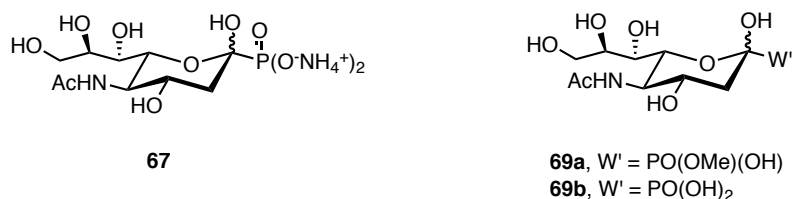


第十一節 Zanaphosphor 合成方法之改進

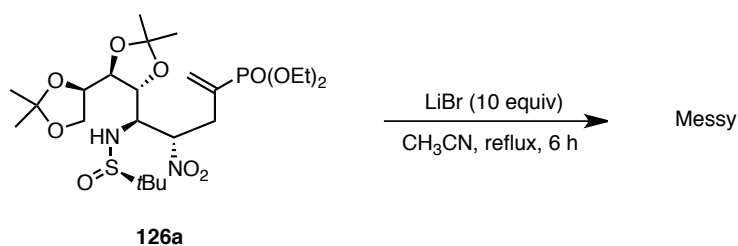
在合成 zanaphosphor 的過程中，我們遇到了與 Whitesides 和 Chan 研究團隊相同的問題，唾液酸的磷酯衍生物(**128**、**138**)在酸性或鹼性條件下進行反應時，會使磷酯基團離去而產生相對應的 lactone 副產物。雖然我們在第八節及第九節中提到能夠藉由碘作為較溫和的路易士酸，使得合成路徑可以順利地進行，但仍舊無法完全避免副產物的產生而導致合成的效率不如預期。



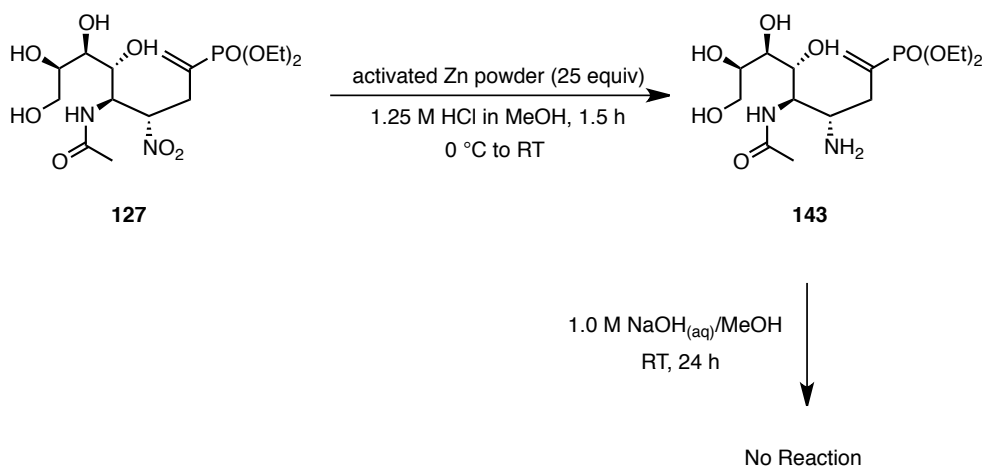
過去的文獻中，Whitesides 和 Chan 的研究團隊為了穩定唾液酸的磷酯衍生物，避免磷酯基團離去，他們不約而同地都在進行 ozonolysis 之前就將磷酯基團水解成磷酸(**67**、**69b**)或是單磷酯(**69a**)，藉此增加該基團上的電子密度以降低離去的能力，這樣的策略也都收到不錯的效果。^{57, 61} 因此我們也打算利用這樣的策略來改進 zanaphosphor 的合成路徑，提升效率。



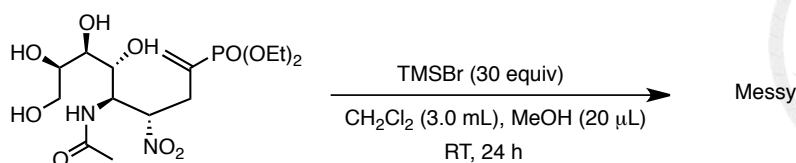
首先我們以化合物 **126a** 作為起始物，開始進行單磷酯基團的合成，為避免酸性或鹼性的環境導致 C-4 上硝基的消旋，所以我們使用溴化鋰(LiBr)作為路易士酸來進行反應，但反應結果非常複雜，從粗產物的 NMR 氫譜可以發現化合物 **126a** 結構上的雙鍵及硝基都可能參與反應。



除了利用含有鋰的鹽類作為路易斯酸以水解磷酯生成單磷酯之外，較常見的方法還有使用鹼性水溶液($\text{NaOH}_{(\text{aq})}$)來進行反應。⁶¹ 我們也改以化合物 **127** 作為起始物，為避免硝基在鹼性條件下消旋，首先藉由活化後的鋅粉在 1.25 M 鹽酸-甲醇溶液中將硝基還原成胺基，接著在參考 Chan 研究團隊的方法，將胺基化合物 **143** 溶於甲醇中，再加入氫氧化鈉水溶液(1 M)進行水解，但在經過一天後都沒有任何反應進行。

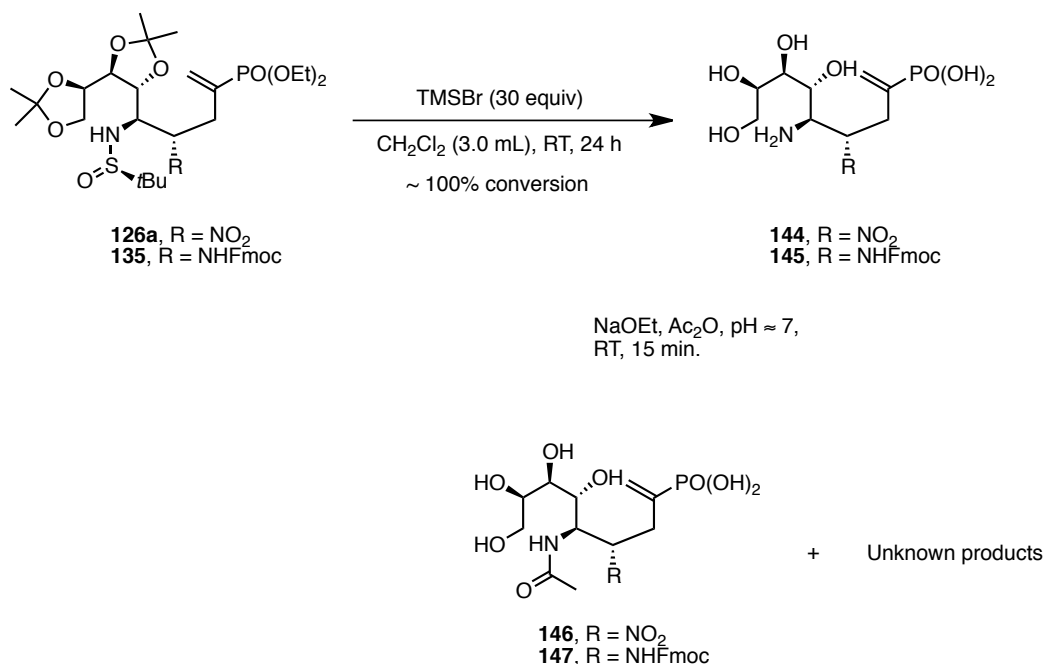


除了單磷酯之外，另一方面我們也試著將磷酯基團水解成磷酸。同樣地使用化合物 **127** 作為起始物，在過量 TMSBr 的酸性條件下，反應結果非常複雜，也在粗產物的氫譜中發現許多未水解的磷酯訊號。推測原因可能是由於反應使用的溶劑為二氯甲烷，無法均勻溶解極性較大的化合物 **127**，導致反應進行不完全。因此我們參考 Whitesides 的方法，在進行水解反應時加入些許甲醇($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 150/1$)，但反應結果仍然相同。⁵⁷



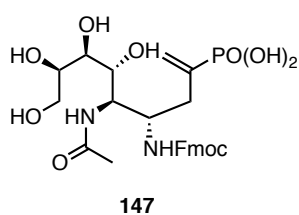
127

為了避免溶解度不佳的問題影響到反應進行，我們改用羥基都仍由縮酮保護起來的化合物 **126a** 與 **135** 作為起始物，進行磷酯基團的水解。在 TMSBr 的反應條件下，除了順利地水解磷酯基團為磷酸外，也同時將結構上的縮酮與 sulfinamide 一同去除，得到化合物 **144** 與 **145**。不過在接下來將胺基轉換成 acetamide 時，除了預期的產物(**146**、**147**)之外，也發現些許未知結構的副產物產生，且從粗產物的磷譜積分上來看，產物的轉化率也僅有 66%，合成功率與原先的路徑相比並沒有顯著的提升。

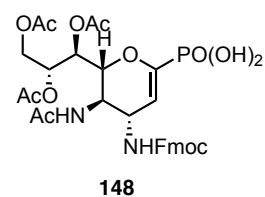


上述對胺基進行 acetylation 反應，參考過去磷酯化合物(**127**、**137**)的經驗是能夠成功的，因此推測這些副產物可能是在磷酸基團上也進行了 acetylation 而得到酸酐的產物。由於後續由碘作為路易斯酸的反應也需要對化合物上的羥基進行

acetylation, 因此不論此時得到磷酸或是酸酐化合物對結果都不會有影響。綜合這些想法, 我們就將化合物 **147** 與未知物以混合物的方式進行後續的 ozonolysis, 成功地對化合物上的雙鍵進行氧化後, 接著加入碘與醋酸酐進行反應, 但反應結束後卻發現粗產物的磷譜並沒有任何訊號, 因此推測磷酸基團在反應的過程中已經脫去。或許在 $[I_2/Ac_2O/40\text{ }^\circ\text{C}]$ 的反應條件下, 所有的磷酸都已形成酸酐, 進而導致含有磷原子的基團在反應過程中全都脫去。



i) Ozonolysis
ii) $I_2, Ac_2O, 40\text{ }^\circ\text{C}, 48\text{ h}$





第十二節 結論

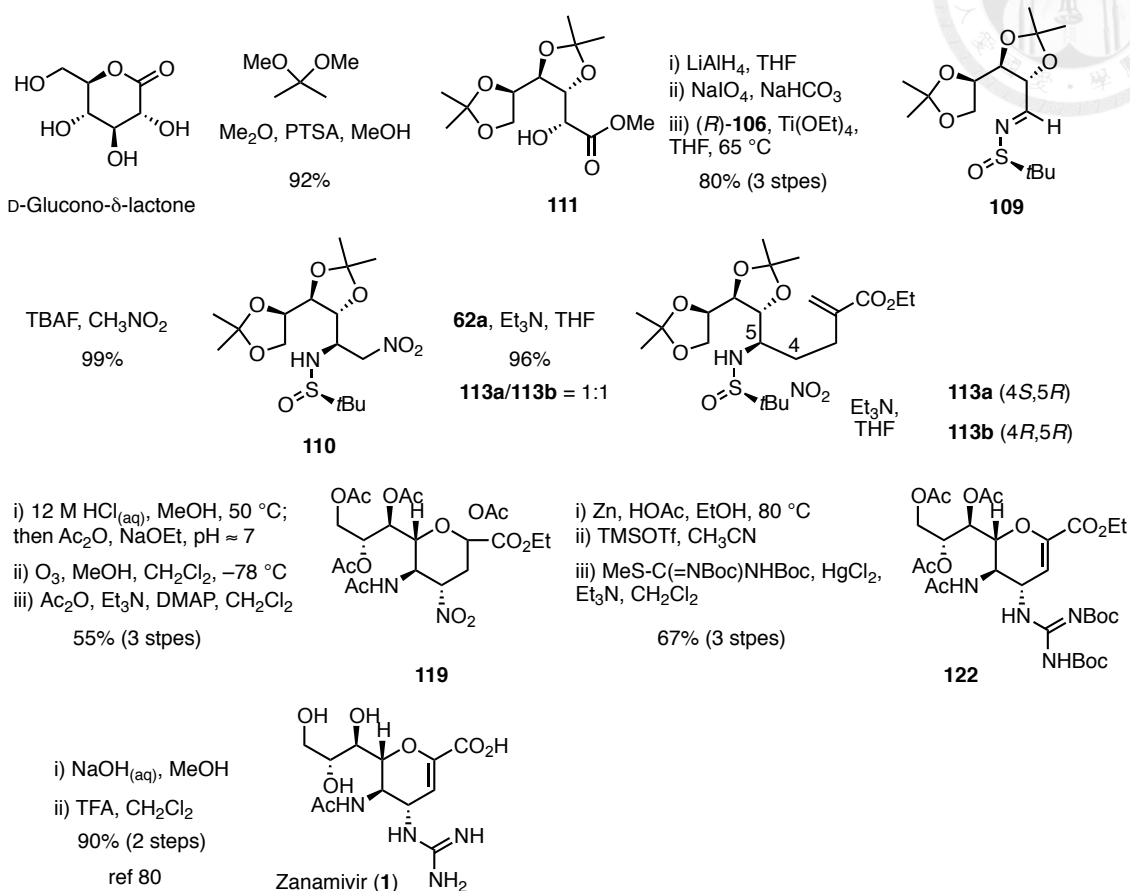
本研究針對 zanamivir 與 zanaphosphor 的合成路徑，分別歸納流程二十六和二十七。在設計上主要以化學合成的方法模擬唾液酸生合成的路徑，並且在唾液酸結構的四號位置引進帶有含氮原子的硝基，以此作為後續胺基的來源，這樣的策略成功地避免使用危險的疊氮化合物與價格較高的起始物，同時也發展出另一條關於 zanaphosphor 的合成路徑。

在合成的研究上，一開始設計 Barbier 反應對亞胺及醛肟進行加成作為主軸，雖然沒有得到預期的結果，但後續改以帶有不對稱輔助基的 sulfinylimine 搭配 Aza-Henry 反應，不但成功進行加成與引進硝基，在此反應上也創造出不錯的立體選擇性。接下來對帶有酯基與磷酯基團的 allylic bromide (**62a**、**62b**)進行 allylation，在 C-4 沒有得到好的選擇性的情況下，幸運地發現該組非鏡像異構物(**113a/b**、**126a/b**)擁有不同的物理型態，以至可以利用正己烷進行萃取來完成純化，並進一步在簡單的操作下利用鹼性溶液轉換該組非鏡像異構物。接著進行 ozonolysis 並建構出關鍵的吡喃環之後，在路易士酸的作用下便可脫去一分子醋酸，形成環內雙鍵，最後引入胍基與去除所有保護基，就可以完成 zanamivir 與 zanaphosphor 的合成。

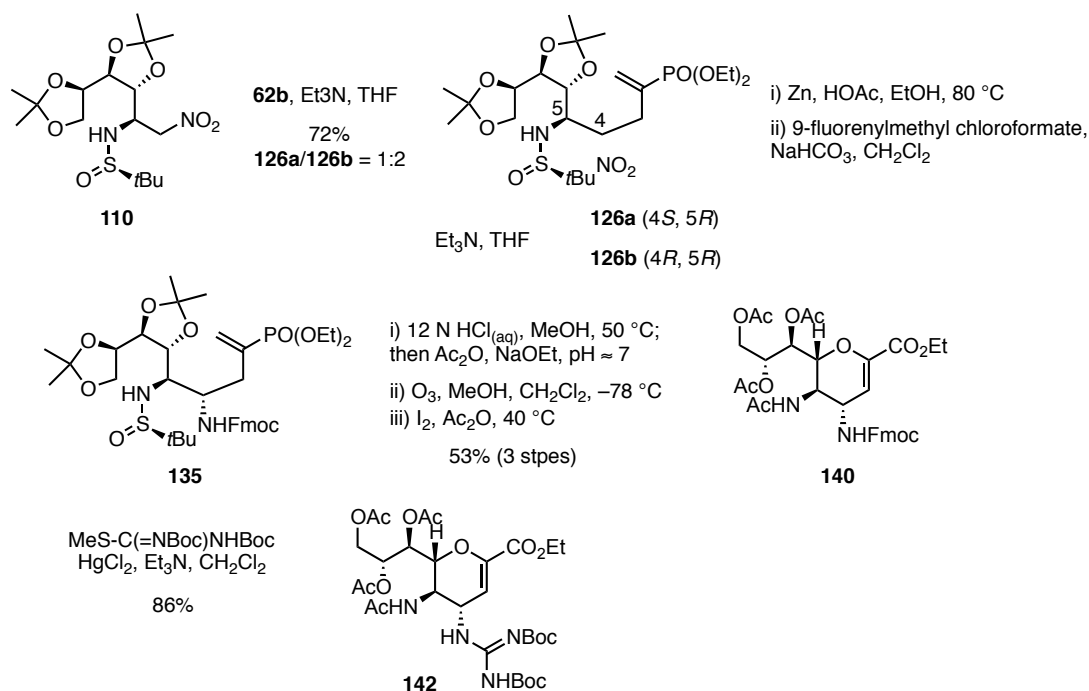
本篇論文所開發的合成路徑共經歷 14 步，大部分的合成步驟都有不錯的效率與簡便的操作及純化方法，在 zanamivir 的部分總產率為 25%，zanaphosphor 的部分則為 15%，相較於現有的方法雖然步驟稍長，但總產率卻高出不少。此外在 zanaphosphor 的合成路徑中，我們利用反應性較溫和的碘作為路易士酸，同時進行羥基的保護與二氫吡喃的建構，雖然該合成步驟的產率仍有提升的空間，但總算是克服了唾液酸的磷酯衍生物(**128**、**138**)其結構在酸性與鹼性環境下不穩定的問題。

目前現有合成 zanaphosphor 的方法僅適用於小量生產上，若未來能夠再提升此合成路徑的效率並且解決 C-4 立體選擇性不佳的問題，相信就能夠將我們所開

發出來的合成路徑應用在大量的製造、生產方面，這也是本篇論文最原始的目標。



流程二十六、Zanamivir 的合成路徑



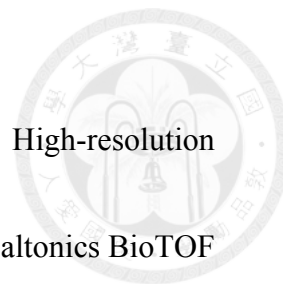
流程二十七、Zanaphosphor 的合成路徑



第三章 實驗部分

第一節 一般實驗

All the reagents were commercially available and used without further purification unless indicated otherwise. All solvents were anhydrous grade unless indicated otherwise. All nonaqueous reactions were carried out in oven-dried glassware under a slight positive pressure of argon unless noted otherwise. Reactions were magnetically stirred and monitored by thin-layer chromatography on silica gel. Flash chromatography was performed on silica gel of 60–200 μm particle size. Yields are reported for spectroscopically pure compounds. Melting points were recorded on a Yanaco melting point apparatus and are not corrected. ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectra were recorded on Bruker AVIII 500 (500 MHz), Bruker AVIII 400 (400 MHz) and DPX 400 (400 MHz) spectrometers. Chemical shifts are given in δ values relative to tetramethylsilane (TMS, $\delta\text{H} = 0$); coupling constants J are given in Hz. Internal standards were CDCl_3 ($\delta\text{H} = 7.24$), MeOH-d_4 ($\delta\text{H} = 3.31$), or D_2O ($\delta\text{H} = 4.79$) for ^1H NMR spectra, CDCl_3 ($\delta\text{C} = 77.0$, central line of triplet) or CD_3OD ($\delta\text{C} = 49.15$) for ^{13}C NMR spectra. The splitting patterns are reported as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad), and dd (double of doublets). IR spectra were recorded on a Thermo Nicolet iS5 FT-IR spectrometer. Optical rotations were recorded on a digital polarimeter of Japan JASCO

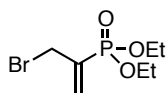


Co. DIP-1000. $[\alpha]^D$ values are given in units of 10^{-1} deg $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$. High-resolution electrospray ionization (ESI) mass spectra were recorded on a Bruker Daltonics BioTOF

III high-resolution mass spectrometer.

第二節 化學合成步驟與結構鑒定

Diethyl (3-bromoprop-1-en-2-yl)phosphonate (**62b**)⁷⁷⁻⁷⁹



To a solution of triethyl phosphite (6.6 g, 40 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) were injected acetone (4.4 mL), and then a solution of 2 M HCl in Et_2O dropwise at -30°C . The mixture was warmed to -10°C and stirred for 12 h, and then concentrated under reduced pressure to give a pure addition product of hydroxyl phosphonate **124**.

The phosphonate **124** was treated with thionyl chloride (50 mL) in pyridine (100 mL) at room temperature for 24 h, and then the resulting suspension was poured into ice water (200 mL) and extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O –hexane, 2:1) on silica gel to give the

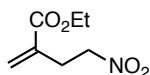


product of 2-propenyl phosphonate **125** (4.7 g, 66%).

The above-prepared vinyl phosphonate was dissolved in CCl_4 (100 mL), treated with NBS (6.1 g, 34.3 mmol) and AIBN (867 mg, 5.28 mmol) under reflux for 4 h, and then cooled to room temperature. The mixture was filtered, and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:2) on silica gel to give the bromination product **62b** (4.79 g, 71% yield from triethyl phosphite **123**). $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{BrO}_3\text{P}$; colorless liquid; TLC (EtOAc–hexane, 1:3) $R_f = 0.3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (1 H, d, $J = 21.0$ Hz), 6.15 (1 H, ddt, $J = 44.4, 1.2, 1.2$ Hz), 4.14–4.01 (6 H, m), 1.29 (6 H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 177.2$ Hz), 134.4 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz), 62.3 (2 \times), 29.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 16.9$ Hz), 16.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, 2 \times); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 15.1; ESI–HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{BrO}_3\text{P}$: 256.9942, found: m/z 256.9933 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



Ethyl 2-methylene-4-nitrobutanoate (**94**)

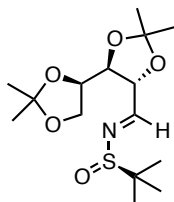


To a solution of ethyl 2-bromomethyl acrylate **62a** (500 mg, 2.51 mmol) in THF (1.0 mL) was added nitromethane (184 mg, 3.01 mmol). The mixture was stirred at 0 °C, and a solution of NaOH in H₂O (0.5 M, 5.5 mL) was added dropwise. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 9 h. The mixture was extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et₂O–hexane, 2:1) on silica gel to give the product of ethyl 2-methylene-4-nitrobutanoate **94** (260 mg, 60%). C₇H₁₁NO₂; colorless liquid; TLC (Et₂O–hexane, 1:2) *R_f* = 0.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.28 (1 H, s), 5.70 (1 H, s), 4.56 (2 H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.22 (2 H, q, *J* = 7.1), 2.98 (2 H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.30 (3 H, t, *J* = 7.1 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 134.9, 128.8, 74.2, 61.2, 30.3, 14.1.



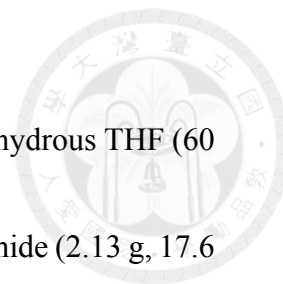
(*R_S*)-*N*-((2*R*,3*S*,4*R*)-2,3:4,5-(di-*O*-isopropylidene)pentylidene)-2-methylpropane-

2-sulfinamide (109)



Under an atmosphere of argon, a gray suspension of LiAlH_4 (1.0 g, 26.4 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was stirred in an ice bath. A solution of ester **111** (5.1 g, 17.6 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise into the above-prepared suspension. The mixture was stirred for 4 h at room temperature, quenched with MgSO_4 (1.0 g), and H_2O was added dropwise to give white suspension. The suspension was filtered through a pad of Celite, and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure to give a colorless diol product **112**, which was used in the next step without further purification.

The above-prepared diol compound **112** was dissolved in CH_2Cl_2 (40 mL), and treated with saturated aqueous NaHCO_3 (2.8 mL) and NaIO_4 (7.52 g, 35.2 mmol). The mixture was stirred for 5 h at room temperature, filtered and concentrated under reduced pressure to give colorless syrup of an aldehyde product **105**, which was used in the next step without further purification.

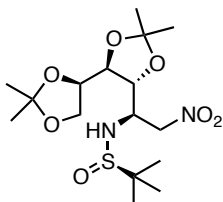


To a solution of the above-prepared aldehyde compound **105** in anhydrous THF (60 mL) were added Ti(OEt)₄ (12.3 g, 35.2 mmol) and (*R*)-*tert*-butylsulfonamide (2.13 g, 17.6 mmol). The mixture was stirred for 9 h at 65 °C, cooled to room temperature, and quenched by adding brine (30 mL). The resulting suspension was filtered and extracted with EtOAc (20 mL, 2 ×). The combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:4) on silica gel to afford the sulfonamide **109** (5.54 g, 80% yield from **111**). C₁₅H₂₇NO₅S; colorless liquid; TLC (EtOAc–hexane, 1:4) *R_f* = 0.60; [α]_D²³ = –146.9 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂); IR *v*_{max} (neat) 2987, 2896, 1556, 1373, 1215, 1071 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1 H, d, *J* = 4.5 Hz), 4.70 (1 H, dd, 6.1, 4.5 Hz), 4.15–4.11 (2 H, m), 4.07–4.04 (1 H, m), 3.95–3.90 (1 H, m), 1.44 (3 H, s), 1.38 (3 H, s), 1.35 (3 H, s), 1.31 (3 H, s), 1.20 (9 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 111.4, 110.0, 80.5, 80.2, 76.4, 67.2, 57.4, 27.1, 26.7, 26.6, 25.2, 22.5 (3 ×); ESI–HRMS calcd for C₁₅H₂₈NO₅S: 334.1688, found: *m/z* 334.1680 [M + H]⁺.



(*R_S*)-*N*-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4:5,6-(*di-O*-isopropylidene)-1-nitrohex-2-yl]-2-

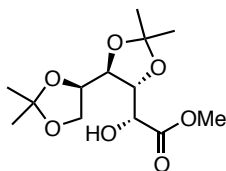
methylpropane-2-sulfinamide (110**)**



A solution of sulfinamide **109** (3.26 g, 9.79 mmol) and tetrabutylammonium fluoride (0.98 mL, 0.98 mmol) in nitromethane (50 mL) was stirred for 1 h at room temperature, and then concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:2) on silica gel to afford the desired nitro product **110** (3.81 g, 99%). A sample of **110** was recrystallized from Et₂O for the X-ray diffraction analysis. C₁₆H₃₀N₂O₇S; white solid, mp 108.7–111.2 °C; TLC (EtOAc–hexane, 1:4) $R_f = 0.40$; $[\alpha]_D^{20} = -15.6$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂); IR ν_{\max} (neat) 3278, 2986, 1714, 1634, 1557, 1372, 1212, 1155, 1072 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64–4.55 (2 H, m, H-1), 4.28–4.21 (2 H, m), 4.14 (1 H, dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, H-3), 4.05–3.99 (2 H, m), 3.91 (1 H, dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz), 3.70 (1 H, dt, $J = 8.6, 3.4$ Hz, H-2), 1.44 (3 H, s), 1.36 (3 H, s), 1.35 (3 H, s), 1.34 (3 H, s), 1.16 (9 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 110.4 (2 ×), 81.3, 79.4, 76.7, 76.1, 67.8, 56.5, 56.5, 26.9, 26.6 (2 ×), 25.2, 22.5 (3 ×); ESI–HRMS calcd for C₁₆H₃₁N₂O₇S: 395.1852, found: m/z 395.1844 [M + H]⁺.



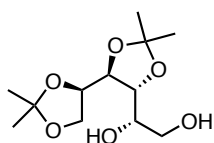
Methyl 3,4:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-gluconate (**111**)⁷⁴



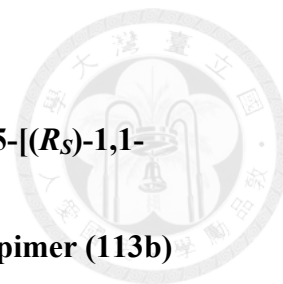
Compound **111** was prepared according to the previously reported method[ref] with slight modification. To a solution of D-glucono- δ -lactone (4.0 g, 22.5 mmol) in 2,2-dimethoxypropane (30 mL) were added *p*-TsOH (21.9 mg, 0.22 mmol), acetone (10 mL) and MeOH (3 mL). The mixture was stirred for 9 h at room temperature, and then concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:4) on silica gel to afford the desired product **111** (6.0 g, 92%). C₁₃H₂₂O₇; colorless liquid; TLC (EtOAc–hexane, 1:4) R_f = 0.33; $[\alpha]_D^{23} = +17.4$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂) [lit. [ref] $[\alpha]_D^{25} = +10.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (1 H, dd, $J = 9.0, 1.0$ Hz), 4.19 (1 H, dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 4.13–3.99 (3 H, m), 3.95 (1 H, dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz), 3.80 (3 H, s), 3.01 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz, OH), 1.39 (3 H, s), 1.35 (3 H, s), 1.33 (3 H, s), 1.31 (3 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0, 110.0, 109.8, 80.9, 77.2, 76.4, 69.4, 67.8, 52.6, 27.1, 26.6, 26.5, 25.2; ESI–HRMS calcd for C₁₃H₂₃O₇: 291.1444, found: m/z 291.1451 [M + H]⁺.



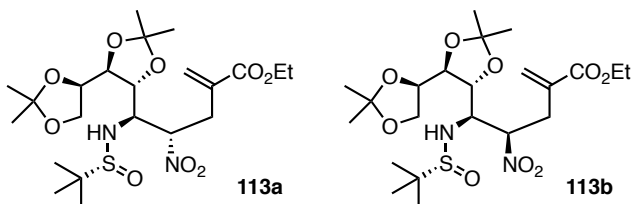
3,4:5,6-di-*O*-isopropylidene-hexan-1,2-diol (112)⁷⁴



The synthetic procedure of compound **112** is described in the experimental section for compound **109**. C₁₂H₂₂O₆; colorless liquid; TLC (EtOAc–hexane, 1:1) *R_f* = 0.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (1 H, dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz), 4.04–3.91 (4 H, m), 3.79–3.67 (3 H, m), 2.43 (2 H, br s), 1.39 (3 H, s), 1.37 (3 H, s), 1.34 (3 H, s), 1.30 (3 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 109.9, 109.8, 81.6, 77.4, 77.3, 70.4, 67.9, 64.8, 27.1, 26.8, 26.5, 25.2; ESI–HRMS calcd for C₁₂H₂₃O₆: 263.1495, found: *m/z* 263.1501 [M + H]⁺.

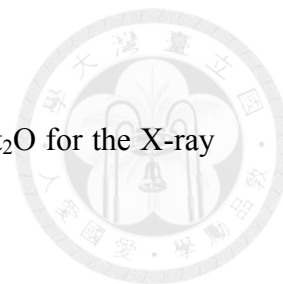


Ethyl (4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-6,7:8,9-(di-*O*-isopropylidene)-2-methylene-5-[(*R*_S)-1,1-dimethylethylsulfonamido]-4-nitro-nonanoate (113a**) and the (*4R*)-epimer (**113b**)**



To a solution of nitro compound **110** (1.0 g, 2.6 mmol) in THF (18 mL) were added ethyl 2-(bromomethyl)acrylate (1.0 g, 5.2 mmol) and Et₃N (2 mL, 14.3 mmol). The mixture was stirred for 24 h at 40 °C, and then extracted with 1 M HCl (10 mL) and CH₂Cl₂ (20 mL, 2 ×). The combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:4) on silica gel to afford the desired product **113a** and its epimer **113b** as a 1:1 mixture (1.26 g, 96%). The mixture was extracted with *n*-hexane twice, and the extracts were concentrated under reduced pressure to give **113a** (620 mg) as colorless oil.

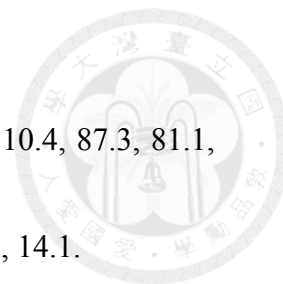
For epimerization of **113b**, the residual white solid **113b** (640 mg, 1.26 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and stirred with Et₃N (2.5 mL, 17.5 mmol) for 24 h at 40 °C. A mixture of epimers **113a** and **113b** was obtained, and **113a** was simply separated by



extraction with *n*-hexane. A sample of **113b** was recrystallized from Et₂O for the X-ray diffraction analysis.

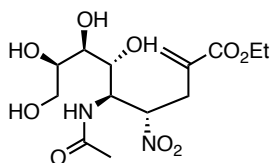
(4*S*)-Epimer **113a**: C₂₂H₃₈N₂O₉S; colorless oil; TLC (EtOAc–hexane, 1:4) *R_f* = 0.50; [α]_D²³ = –43.8 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂); IR *v*_{max} (neat) 3327, 2986, 2360, 2338, 1714, 1556, 1372, 1212, 1155 cm^{–1}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.28 (1 H, s), 5.68 (1 H, s), 5.12 (1 H, dt, *J* = 9.0, 4.4 Hz), 4.25–4.17 (3 H, m), 4.15–4.09 (2 H, m), 4.04–3.99 (2 H, m), 3.87 (1 H, dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz), 3.80 (1 H, ddd, *J* = 8.2, 6.4, 4.4 Hz), 3.05–2.88 (2 H, m), 1.42 (3 H, s), 1.35 (6 H, s), 1.33 (3 H, s), 1.28 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.23 (9 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 134.5, 129.5, 110.7, 110.2, 86.2, 81.0, 79.1, 76.9, 68.0, 61.2, 59.6, 57.1, 34.2, 27.3, 26.8, 26.6, 25.3, 22.8 (3 ×), 14.1; ESI–HRMS calcd for C₂₂H₃₉N₂O₉S: 507.2376, found: *m/z* 507.2380 [M + H]⁺.

(4*R*)-Epimer **113b**: C₂₂H₃₈N₂O₉S; white solid, mp 150.4–151.2 °C; TLC (EtOAc–hexane, 1:4) *R_f* = 0.45; [α]_D²³ = –3.6 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (1 H, s), 5.69 (1 H, s), 5.06 (1 H, dt, *J* = 10.2, 3.2 Hz), 4.24–4.09 (6 H, m), 4.02–3.97 (1 H, m), 3.89 (1 H, dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz), 3.84 (1 H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.06–2.94 (2 H, m), 1.45 (3 H, s), 1.43 (3 H, s), 1.36 (3 H, s), 1.34 (3 H, s), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.16 Hz), 1.23



(9 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 134.9, 129.0, 111.0, 110.4, 87.3, 81.1, 79.4, 76.8, 68.0, 61.2, 60.6, 56.8, 30.4, 27.4, 27.2, 26.4, 25.4, 22.8 (3 \times), 14.1.

Ethyl (4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-5-acetamido-2-methylene-4-nitro-6,7,8,9-tetrahydroxyl-nonanoate (116)

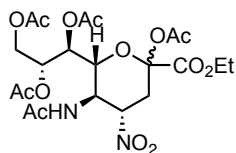


The synthetic procedure of compound **116** is described in the experimental section for compound **119**. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$; white foam; TLC (MeOH– CH_2Cl_2 , 1:4) R_f = 0.4; IR ν_{max} (neat) 3359, 2987, 2937, 1712, 1663, 1552, 1377, 1307, 1213, 1160, 1029 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.25 (1 H, d, J = 0.6 Hz), 5.73 (1 H, d, J = 0.6 Hz), 5.36 (1 H, ddd, J = 9.4, 6.3, 3.2 Hz), 4.54 (1 H, dd, J = 10.2, 3.2 Hz), 4.23 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 3.84–3.75 (2 H, m), 3.66–3.59 (2 H, m), 3.41 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 2.97–2.89 (2 H, m), 2.05 (3 H, s), 1.31 (3 H, t, J = 7.12 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 174.2, 167.5, 136.9, 129.8, 87.5, 72.6, 71.0, 70.1, 65.1, 62.4, 53.0, 35.2, 22.8, 14.6; ESI–HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_9$: 365.1560, found: m/z 365.1573 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



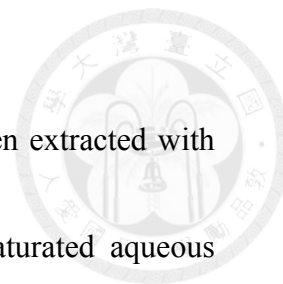
Ethyl 4-acetamido-1-acetoxy-3-nitro-5-(1,2,3-triacetoxy)propyl-

(6-oxacyclohexane)carboxylate (119)

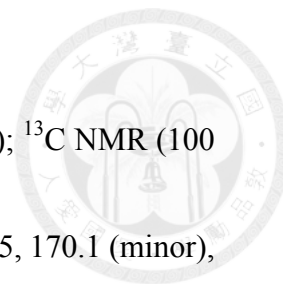


A solution of ester **113a** (1.0 g, 1.98 mmol) in MeOH (5 mL) was treated with 12 M HCl_(aq) (1 mL) and concentrated at 50 °C by rotary evaporation for 30 min under reduced pressure. The syrup was dissolved in MeOH (10 mL) and neutralized (pH \approx 7) with a solution of EtONa (1 M) in MeOH (10 mL). Acetic anhydride (0.25 mL, 2.6 mmol) was added, and the mixture was stirred for 10 min at room temperature. The mixture was filtered through a Dowex 50W \times 8 (H⁺) column, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue **116** was dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL) and MeOH (4 mL). Ozone was bubbled through the solution for 15 min at -78 °C until the solution turned to pale blue. Dimethylsulfide (3 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature, stirred for 2 h, and then concentrated by rotary evaporation under reduced pressure to afford a white solid sample, which was used in the next step without further purification.

To a suspension of the above-prepared solid sample in CH₂Cl₂ (10 mL) were added acetic anhydride (0.9 mL, 9.5 mmol), Et₃N (1.2 mL, 8.7 mmol) and DMAP (98 mg, 0.8

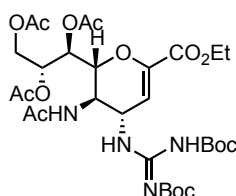


mmol). The mixture was stirred for 24 h at room temperature and then extracted with CH_2Cl_2 (10 mL, 2 \times). The combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:5) on silica gel to afford the peracetylated product **119** (581 mg, 55% from **113a**), which contained an inseparable mixture of the α - and β -isomers (23:77) as shown by the ^1H and ^{13}C NMR spectra. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{14}$; white foam; TLC (EtOAc–hexane, 1:3) $R_f = 0.33$; $[\alpha]_D^{23} = -17.2$ ($c = 1$, CH_2Cl_2); IR ν_{max} (neat) 3270, 2984, 1750, 1561, 1371, 1220, 1125, 1105 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , a mixture of α - and β -isomers (23:77)) δ 6.18 (0.23 H, d, $J = 9.9$ Hz)/ 5.78 (0.77 H, d, $J = 7.5$ Hz, NHAc), 5.70 (1 H, td, $J = 11.7$, 4.6 Hz, H-4), 5.50 (0.23 H, dd, $J = 6.2$, 2.4 Hz)/ 5.30 (0.77 H, dd, $J = 6.8$, 1.6 Hz, H-2'), 5.15 (1 H, ddd, $J = 6.8$, 5.6, 2.1 Hz, H-1'), 4.72 (0.23 H, dd, $J = 11.0$, 2.4 Hz)/ 4.66 (0.77 H, dd, $J = 11.7$, 2.1 Hz, H-5), 4.38 (0.77 H, dd, $J = 12.6$, 2.1 Hz, H-3'), 4.26–4.19 (3 H, m), 4.09 (0.23 H, dd, $J = 12.5$, 6.2 Hz, H-3'), 3.63 (1 H, td, $J = 11.1$, 7.5 Hz, H-4), 3.22 (0.23 H, dd, $J = 15.9$, 1.3 Hz)/ 2.83 (0.77 H, dd, $J = 11.1$, 4.6 Hz, H-2), 2.70 (0.23 H, dd, $J = 15.9$, 5.2 Hz)/ 2.42 (0.77 H, t, $J = 11.1$ Hz, H-2), 2.18 (2.3 H, s), 2.16 (2.3 H, s), 2.09 (0.7 H, s), 2.05 (0.7 H, s), 2.04 (2.3 H, s), 2.02 (2.3 H, s), 1.98 (0.7 H, s), 1.97 (2.3 H, s),

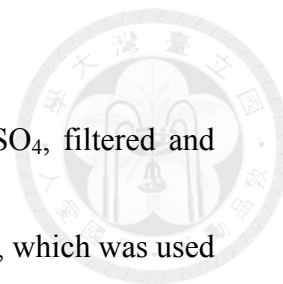


1.94 (0.7 H, s), 1.274 (2.3 H, t, $J = 7.2$ Hz)/ 1.270 (0.7 H, t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , a mixture of α - and β -isomers (23:77)) δ 171.0 (2 \times), 170.5, 170.1 (minor), 169.7, 168.1, 165.8 (minor), 165.2, 164.9 (minor), 96.3, 96.2 (minor), 80.0, 79.9 (minor), 70.1, 70.0 (minor), 69.9 (minor), 69.5, 69.4 (minor), 68.0, 67.3 (minor), 62.7, 61.8, 60.4 (minor), 53.4 (minor), 50.4, 43.7 (minor), 35.3 (minor), 35.1, 33.7 (minor), 23.4, 23.1 (minor), 20.8, 20.74, 20.67, 20.6, 20.1 (minor), 14.2 (minor), 13.8; ESI–HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_{14}$: 557.1595, found: m/z 557.1612 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Ethyl 4-acetamido-3-[2,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)guanidino]-5-(1,2,3-triacetoxy)propyl-(6-oxacyclohex-1-ene)carboxylate (122)⁸⁰



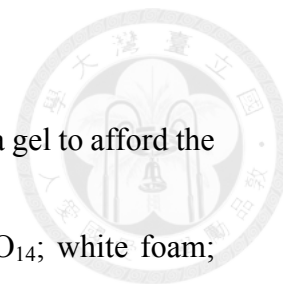
To a solution of nitro compound **119** (145 mg, 0.27 mmol) in EtOH (3 mL) was added activated Zn powder (441 mg, 6.75 mmol). The suspension was heated to 80 °C before injection of AcOH (3.0 mL). The mixture was heated at 80 °C under reflux for 30 min, cooled to room temperature, and adjusted to weakly basic (pH = 8) with 28% aqueous NH_3 . The mixture was extracted with MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9, 5 mL, 3 \times). The



combined extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to afford the white foam of crude amino product (114 mg), which was used in the next step without further purification.

The above-prepared amino compound (114 mg) was dissolved in anhydrous CH_3CN (2 mL) and treated with TMSOTf (0.29 mL, 1.62 mmol). The mixture was stirred for 16 h at room temperature, and then poured into ice-cold saturated aqueous NaHCO_3 (5 mL). The mixture was stirred for 10 min, and extracted with $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9, 5 mL, 3 \times). The combined extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the crude dihydropyran product (85 mg), which was used in the next step without further purification.

To a solution of the above-prepared dihydropyran compound (85 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) were added 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylthiopseudourea (78.4 mg, 0.27 mmol), HgCl_2 (73.3 mg, 0.27 mmol) and Et_3N (60 μL , 0.43 mmol). The mixture was stirred for 2 h at room temperature, and filtered through a pad of Celite. The filtrate was extracted with 1 M HCl (2 mL) and CH_2Cl_2 (5 mL, 3 \times). The combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was



purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:5) on silica gel to afford the guanidination product **122** (124 mg, 67% yield from **119**). $C_{30}H_{46}N_4O_{14}$; white foam;

TLC (EtOAc–hexane, 1:3) $R_f=0.5$; $[\alpha]_D^{23} = +24.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); 1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 11.32 (1 H, br s); 8.45 (1 H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.12 (1 H, br d, $J = 8.1$ Hz, NHAc),

5.85 (1 H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2), 5.41 (1 H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 5.28 (1 H, ddd, $J = 7.3, 4.8,$

2.6 Hz), 5.12 (1 H, tt, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 4.62 (1 H, dd, $J = 12.4, 2.6$ Hz), 4.28–4.15 (5 H,

m), 2.10 (3 H, s), 2.05 (3 H, s), 2.02 (3 H, s), 1.84 (3 H, s), 1.47 (9 H, s), 1.46 (9 H, s),

1.29 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 170.6, 170.3, 170.2, 162.6,

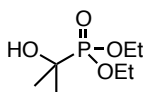
161.2, 157.0, 152.6, 145.6, 109.0, 84.1, 78.0, 71.5, 67.9, 62.3, 61.7, 52.5, 49.2, 48.1, 28.2

(3 \times), 28.0 (3 \times), 23.0, 20.92, 20.86, 20.8, 14.0; ESI–HRMS calcd for $C_{30}H_{47}N_4O_{14}$:

687.3089, found: m/z 687.3079 $[M + H]^+$.

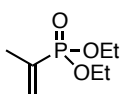


Diethyl 1-hydroxy-1-methylethylphosphonate (**124**)⁷⁷

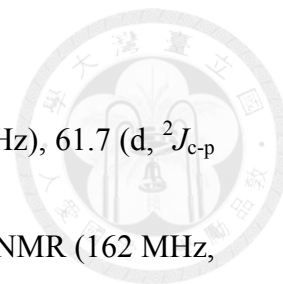


The synthetic procedure of compound **124** is described in the experimental section for compound **62b**. C₇H₁₇O₄P; colorless liquid; TLC (EtOAc) $R_f = 0.3$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15–4.06 (4 H, m), 3.73 (1 H, brs), 1.36 (6 H, d, $J = 15.3$ Hz), 1.26 (6 H, t, $J = 7.1$ Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.1 (d, $^1J_{c-p} = 162.0$ Hz), 62.7 (d, $^2J_{c-p} = 7.6$ Hz, 2 \times), 24.9 (d, $^2J_{c-p} = 5.2$ Hz, 2 \times), 16.4 (d, $^3J_{c-p} = 5.3$ Hz, 2 \times); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 19.4.

Diethyl 1-methylvinylphosphonate (**125**)⁷⁸

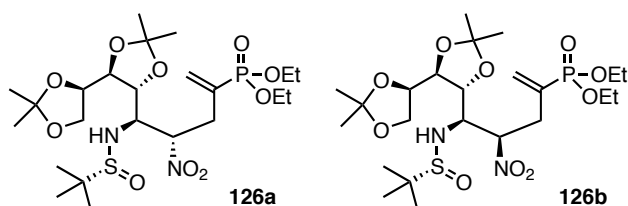


The synthetic procedure of compound **125** is described in the experimental section for compound **62b**. C₇H₁₇O₄P; colorless liquid; TLC (EtOAc) $R_f = 0.5$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (1 H, dq, $J = 22.2, 1.2$ Hz), 5.71 (1 H, dq, $J = 48.2, 1.72$ Hz), 4.09–4.00 (4 H, m), 1.90 (3 H, ddd, $J = 14.0, 1.4, 1.4$ Hz), 1.29 (6 H, t, $J = 7.1$ Hz); ¹³C NMR

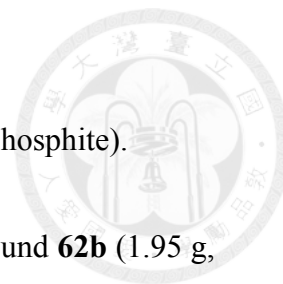


(100 MHz, CDCl₃) δ 134.9 (d, $^1J_{c-p} = 172.9$ Hz), 130.0 (d, $^2J_{c-p} = 10.0$ Hz), 61.7 (d, $^2J_{c-p} = 5.8$ Hz, 2 \times), 18.8 (d, $^2J_{c-p} = 11.6$ Hz), 16.3 (d, $^3J_{c-p} = 6.2$ Hz, 2 \times); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 19.4.

Diethyl (4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-[6,7:8,9-(di-*O*-isopropylidene)-2-methylene-5-((*R*_S)-1,1-dimethylethylsulfinamido)-4-nitro-non-1-en-2-yl]phosphonate (126a) and the (4*R*)-epimer (126b)



Diethyl (3-bromoprop-1-en-2-yl)phosphonate (**62b**) was prepared according to the previously reported procedure.⁷⁷ In brief, the addition reaction of acetone (4.4 mL) with triethyl phosphite (6.6 g, 40 mmol) was performed at -10 °C for 12 h in the presence of HCl (2 M in Et₂O, 30 mL) to give a product of diethyl (2-hydroxyprop-2-yl)phosphonate (**124**), which was treated with thionyl chloride (50 mL) in pyridine (100 mL) at room temperature for 24 h to afford diethyl 2-propenyl phosphonate (**125**, 4.7 g). The bromination with *N*-bromosuccinimide (6.1g, 34.3 mmol) in CCl₄ (100 mL) was performed by heating at 80 °C under reflux for 4 h in the presence of AIBN (867 mg, 5.28

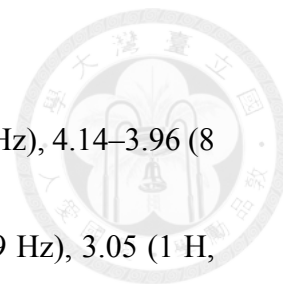


mmol) to give compound **62b** (4.79 g, 47% overall yield from triethyl phosphite).

A solution of nitro sulfinamide **110** (1.0 g, 2.54 mmol) and compound **62b** (1.95 g, 7.59 mmol) in THF (36 mL) was treated with Et₃N (4.0 mL) and stirred for 48 h at 40 °C. The mixture was extracted with 1 M HCl (20 mL) and CH₂Cl₂ (20 mL, 3 ×). The combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 2:1) on silica gel to afford the alkylation product (1.04 g, 72%) as a mixture of epimers of **126a** and **126b** (1:2). The mixture was extracted with *n*-hexane twice, and the extracts were concentrated under reduced pressure to give (4*S*)-epimer **126a** (340 mg) as colorless oil.

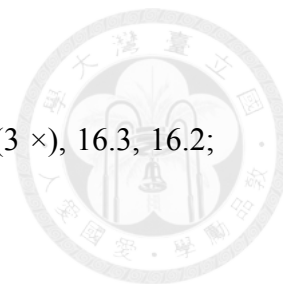
For epimerization of **126b**, the residual white solid **126b** (700 mg, 1.23 mmol) was dissolved in THF (8 mL) and stirred with Et₃N (2.0 mL, 14.3 mmol) for 24 h at 40 °C to give a mixture of epimers **126a** and **126b** (2:3). A sample of **126b** was recrystallized from Et₂O for the X-ray diffraction analysis.

(4*S*)-Epimer **126a**: C₂₃H₄₃N₂O₁₀PS; colorless oil; TLC (EtOAc–hexane, 4:1) *R_f* = 0.33; [α]_D²² = –37.0 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂); IR *v*_{max} (neat) 3472, 3228, 2986, 2936, 2906, 1644, 1556, 1373, 1237 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (1 H, d, *J* = 22.1 Hz), 5.81 (1



H, d, $J = 46.6$ Hz), 5.21 (1 H, dt, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 4.19 (1 H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.14–3.96 (8 H, m), 3.84 (1 H, dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz), 3.77 (1 H, ddd, $J = 7.7, 6.5, 3.9$ Hz), 3.05 (1 H, ddd, $J = 20.6, 15.0, 10.2$ Hz), 2.75 (1 H, ddd, $J = 15.0, 10.6, 3.9$ Hz), 1.40 (3 H, s), 1.35 (3 H, s), 1.33 (3 H, s), 1.32–1.29 (9 H, m), 1.22 (9 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.6 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 175.6$ Hz), 133.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.6$ Hz), 110.7, 110.2, 85.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz), 80.9, 79.1, 76.9, 68.0, 62.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz), 62.2 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz), 59.8, 57.0, 34.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 11.4$ Hz), 27.3, 26.8, 26.5, 25.3, 22.8 (3 \times), 16.3, 16.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 17.2; ESI–HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{PS}$: 571.2454, found: m/z 571.2446 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

(4*R*)-Epimer **126b**: $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{PS}$; white solid, mp 143.9–144.9 °C; TLC (EtOAc–hexane, 4:1) $R_f = 0.33$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -22.0$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.07 (1 H, d, $J = 22.2$ Hz), 5.82 (1 H, d, $J = 46.8$ Hz), 5.15 (1 H, dt, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 4.16 (1 H, td, $J = 6.9, 2.6$ Hz), 4.13–3.94 (8 H, m), 3.85 (1 H, dd, $J = 8.6, 6.5$ Hz), 3.77 (1 H, d, $J = 6.5$ Hz), 3.05 (1 H, ddd, $J = 21.9, 15.7, 11.5$ Hz), 2.80 (1 H, dd, $J = 15.7, 7.8$ Hz), 1.43 (3 H, s), 1.41 (3 H, s), 1.32 (3 H, s), 1.31–1.26 (9 H, m), 1.19 (9 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.7 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 169.0$ Hz), 132.8 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 111.0, 110.4, 86.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.4$ Hz), 80.9, 79.5, 76.8, 67.8, 62.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 62.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$



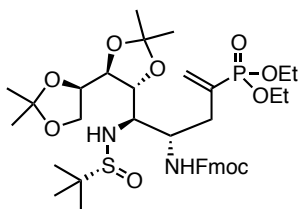
Hz), 60.6, 56.8, 30.5 (d, $^2J_{C-P} = 11.6$ Hz), 27.4, 27.3, 26.5, 25.4, 22.8 (3 ×), 16.3, 16.2;

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 17.4.

Diethyl (4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*)-[6,7:8,9-(di-*O*-isopropylidene)-2-methylene-

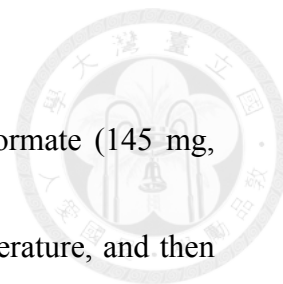
4-(9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino-5-((*R*_S)-1,1-

dimethylethylsulfonamido)-non-1-en-2-yl]phosphonate (135)

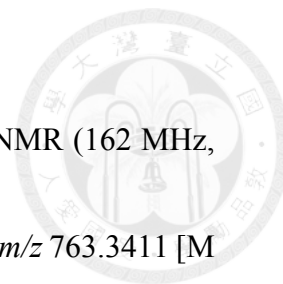


To a solution of nitro phosphonate **126a** (250 mg, 0.44 mmol) in EtOH (4 mL) was added activated Zn powder (719 mg, 11.0 mmol). The suspension was heated to 80 °C and HOAc (4 mL) was injected. The mixture was heated at 80 °C under reflux for additional 30 min, cooled to room temperature and adjusted to weakly basic (pH = 8) with 28% ammonia. The mixture was extracted with MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9, 5 mL) for three times. The combined extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to afford white foam of crude amino product, which was used in the next step without further purification.

The above-prepared amino compound was dissolved in CH_2Cl_2 (4.0 mL) and



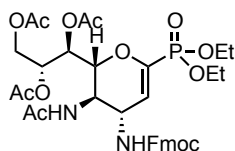
saturated aqueous NaHCO₃ (1.0 mL), and 9-fluorenylmethyl chloroformate (145 mg, 0.56 mmol) was added. The mixture was stirred for 9 h at room temperature, and then extracted with CH₂Cl₂ (5 mL, 3 ×). The combined extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:2) on silica gel to give the Fmoc-protected amino compound **135** (258 mg, 77% yield from **126a**). C₃₈H₅₅N₂O₁₀PS; white foam; TLC (EtOAc–hexane, 1:4) *R_f* = 0.4; [α]_D²² = –25.6 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂); IR *v*_{max} (neat) 3439, 3234, 2984, 2934, 1722, 1511, 1451, 1372, 1240, 1053 cm^{–1}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (2 H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.56 (2 H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.37 (2 H, dd, *J* = 7.5, 7.0 Hz), 7.28 (2 H, dd, *J* = 7.4, 7.0 Hz), 6.06 (1 H, d, *J* = 23.3 Hz), 5.92 (1 H, d, *J* = 48.6), 5.62 (1 H, d, *J* = 10.1 Hz), 4.46 (1 H, d, *J* = 1.6 Hz), 4.41–4.36 (2 H, m), 4.34–4.25 (1 H, m), 4.20–4.13 (2 H, m), 4.11–4.01 (6 H, m), 3.99–3.97 (1 H, m), 3.87–3.83 (1 H, m), 3.51 (1 H, dt, *J* = 2.2 Hz), 2.63–2.38 (2 H, m), 1.44 (3 H, s), 1.34 (6 H, s), 1.34–1.28 (9 H, m), 1.24 (9 H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 143.9, 143.8, 141.2 (2 ×), 135.2 (d, ¹*J*_{C-P} = 174.4 Hz), 130.7 (d, ²*J*_{C-P} = 7.5 Hz), 127.5 (2 ×), 126.94, 126.88, 124.9 (2 ×), 119.8 (2 ×), 110.6, 110.3, 81.3, 80.2, 68.0, 66.4, 62.1 (d, ²*J*_{C-P} = 5.3 Hz), 61.9, 61.8 (d, ²*J*_{C-P} = 5.7 Hz), 59.3, 56.1, 51.8, 47.2, 31.5, 27.4, 27.1, 26.3,



25.7, 22.8 (3 ×), 16.3 (d, $^3J_{C-P} = 6.1$ Hz), 16.2 (d, $^3J_{C-P} = 6.4$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 19.2; ESI–HRMS calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{PS}$: 763.3393, found: m/z 763.3411 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Diethyl 4-acetamido-3-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-

5-(1,2,3-triacetoxy)propyl-(6-oxacyclohex-1-ene)phosphonate (140)



Phosphonate **135** (133 mg, 0.17 mmol) was dissolved in MeOH (2 mL), 12 M HCl (0.5 mL) was added, and the mixture was directly concentrated at 50 °C by rotary evaporation under reduced pressure for 30 min. The residual syrup was dissolved in MeOH (10 mL) and neutralized by a solution of NaOEt (1 M) in MeOH. Acetic anhydride (0.25 mL) was added to the neutralized solution and stirred for 10 min at room temperature. The mixture was filtered through a pad of Dowex 50W×8 (H^+) and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 (8 mL) and MeOH (4 mL), and ozone was bubbled through the solution for 30 min at -78 °C. The pale blue solution was treated with dimethylsulfide (1 mL), warmed to room temperature and stirred for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure to

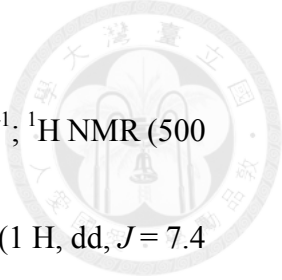


afford an Neu5Ac phosphonate derivative (**138**) as colorless syrup, which was used in the next step without further purification.

To a suspension of the above-prepared syrup of intermediate compound **138** in Ac₂O (5.0 mL) was added iodine (86.3 mg, 0.34 mmol). The mixture was heated at 40 °C for 48 h, and then concentrated under reduced pressure. The residue of dark syrup was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL), washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (5 mL) and brine (10 mL), and concentrated under reduced pressure. The residue of yellow syrup was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:1) on silica gel to give the peracetylated dihydropyran **140** (68 mg, 55% yield from **135**).

In another procedure, the intermediate compound **138** (16 mg, 0.03 mmol) in anhydrous CH₃CN (1 mL) was stirred with Ac₂O (22.6 μL, 0.24 mmol) and TMSOTf (5.48 μL, 0.03 mmol) at room temperature for 22 h. The mixture was quenched by addition of MeOH (1.0 mL), and then extracted with CH₂Cl₂ (5 mL, 3 ×). The combined extracts were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was separated on a silica gel column by elution with EtOAc–hexane (1:1) to give compound **140** (8 mg, 37%).

C₃₅H₄₃N₂O₁₃P; white foam; TLC (EtOAc) $R_f = 0.5$; $[\alpha]_D^{24} = +40.8$ ($c = 0.2$, CH₂Cl₂);

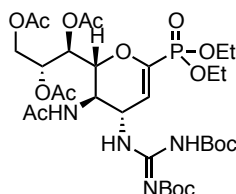


IR ν_{\max} (neat) 3306, 3068, 2983, 1746, 1531, 1450, 1371, 1224, 1032 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (2 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.52 (1 H, dd, $J = 7.4$ Hz), 7.37 (2 H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.29 (2 H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.74 (1 H, d, $J = 10.3$ Hz, NHAc), 5.73 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.43 (1 H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.23 (1 H, td, $J = 6.4, 2.7$ Hz), 5.14 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.50 (1 H, td, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 4.39 (1 H, dd, $J = 12.5, 2.7$ Hz), 4.34–4.23 (3 H, m), 4.21–4.08 (7 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.06 (3 H, s), 2.02 (3 H, s), 1.87 (3 H, s), 1.38 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.6, 170.0, 169.9, 156.7, 147.0 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 225$ Hz), 143.6, 143.5, 141.3, 141.2, 127.8 (2 \times), 127.1 (2 \times), 125.1, 125.0, 120.0 (2 \times), 115.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 22.5$ Hz), 77.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.9$ Hz), 70.2, 67.4, 67.3, 63.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz), 63.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 61.9, 50.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 15.0$ Hz), 47.5, 47.0 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 5.2$ Hz), 23.2, 20.9, 20.72, 20.68, 16.3, 16.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 6.1; ESI–HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{P}$: 731.2581, found: m/z 731.2559 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

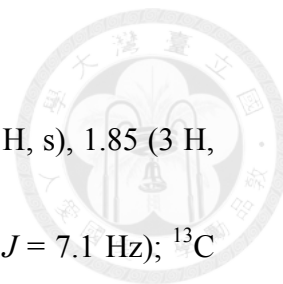


Diethyl [4-acetamido-3-[2,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)guanidino]-

5-(1,2,3-triacetoxy)propyl-(6-oxacyclohex-1-ene)] phosphonate (142**)³⁷**



To a solution of amine–Fmoc derivative **140** (28 mg, 0.04 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) were added Et₃N (0.5 mL, 3.58 mmol), 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylthiopseudourea (14.5 mg, 0.05 mmol) and HgCl₂ (13.6 mg, 0.05 mmol). The mixture was stirred for 24 h at room temperature, and filtered through a pad of Celite. The filtrate was extracted with 1 M HCl (2 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL) for three times. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc–hexane, 1:1) on silica gel to afford the guanidination product **142** (13.6 mg, 86%). C₃₁H₅₁N₄O₁₅P; white foam; TLC (EtOAc) *R_f* = 0.6; [α]_D²² = +20.7 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂) [lit.[ref] [α]_D²⁰ = +18.5 (*c* = 0.88, CH₂Cl₂)]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 6.25 (1 H, s), 5.71 (1 H, dd, *J* = 10.4, 2.1 Hz), 5.36 (1 H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.23 (1 H, td, *J* = 6.6, 2.7 Hz), 5.12 (1 H, s), 4.37 (1 H, dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz), 4.25–4.22 (2 H, m), 4.20–



4.13 (2 H, m), 4.12–4.05 (3 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.06 (3 H, s), 2.02 (3 H, s), 1.85 (3 H, s), 1.47 (9 H, s), 1.46 (9 H, s), 1.37 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 170.5, 170.0, 169.8, 162.6, 157.1, 152.6, 147.4 (d, $^1J_{\text{C-P}}$

$= 224$ Hz), 114.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 23.1$ Hz), 84.0, 79.8, 78.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.5$ Hz), 70.2, 67.5,

63.3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz), 62.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz), 62.1, 49.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 14.9$ Hz), 48.0, 28.2

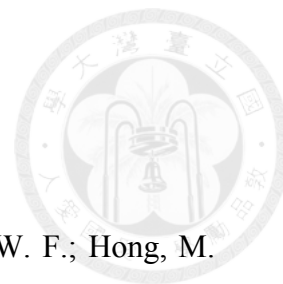
(3 \times), 28.0 (3 \times), 23.0, 20.84, 20.79, 20.7, 16.3, 16.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 6.1;

ESI–HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{15}\text{P}$: 751.3167, found: m/z 751.3162 $[\text{M} + \text{H}]^+$.



第四章 參考文獻

1. Oxford, J. S. *Rev. Med. Virol.* **2000**, *10*, 119–133. Influenza A Pandemics of the 20th Century with Special Reference to 1918: Virology, Pathology and Epidemiology.
2. Subbarao, K.; Joseph, T. *Nat. Rev. Immunol.* **2007**, *7*, 267–278. Scientific Barriers to Developing Vaccines against Avian Influenza Viruses.
3. Suzuki, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 399–408. Sialobiology of Influenza Molecular Mechanism of Host Range Variation of Influenza Viruses.
4. Das, K.; Aramini, J. M.; Ma, L. C.; Krug, R. M.; Arnold, E. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2010**, *17*, 530–538. Structures of Influenza A Proteins and Insights into Antiviral Drug Targets.
5. Skehel, J. J.; Wiley, D. C. *Annul. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 531–561. Receptor Binding and Membrane Fusion in Virus Entry: The Influenza Hemagglutinin.
6. Colman, P. M. *Protein Sci.* **1994**, *3*, 1687–1696. Influenza Virus Neuraminidase: Structure, Antibodies, and Inhibitors.
7. von Itzstein, M. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007**, *6*, 967–974. The War against Influenza: Discovery and Development of Sialidase Inhibitors.
8. Pielak, R. M.; Chou, J. J. *Biochim Biophys Acta.* **2011**, *1808*, 522–529. Influenza M2



Proton Channels.

9. Cady, S. D.; Schmidt-Rohr, K.; Wang, J.; Soto, C. S.; DeGrado, W. F.; Hong, M.

Nature **2010**, *463*, 689–693. Structure of the Amantadine Binding Site of Influenza

M2 Proton Channels in Lipid Bilayers.

10. Pielak, R. M.; Schnell, J. R.; Chou, J. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*,

7379–7384. Mechanism of Drug Inhibition and Drug Resistance of Influenza A M2

Channel.

11. Wang, J.; Wu, Y.; Ma, C.; Fiorin, G.; Wang, J.; Pinto, L. H.; Lamb, R. A.; Klein, M.

L.; DeGrado, W. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, *110*, 1315–1320. Structure

and Inhibition of the Drug-Resistant S31N Mutant of the M2 Ion Channel of

Influenza A Virus.

12. Varghese, J. N.; Laver, W. G.; Colman, P. M. *Nature* **1983**, *303*, 35–40. Structure of

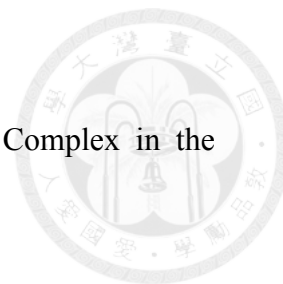
the Influenza Virus Glycoprotein Antigen Neuraminidase at 2.9 Å Resolution.

13. Meindl, P.; Bodo, G.; Palese, P.; Schulman, J.; Tuppy, H. *Virology* **1974**, *58*, 457–

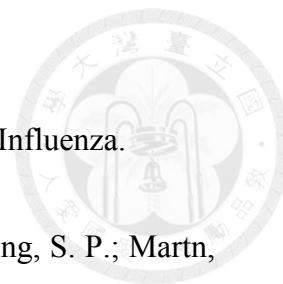
463. Inhibition of Neuraminidase Activity by Derivatives of 2-Deoxy-2,3-dehydro-

N-acetylneuraminic acid.

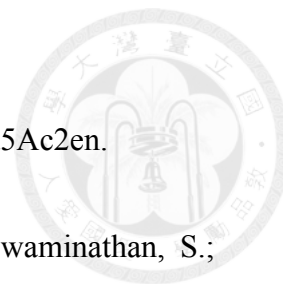
14. Chong, A. K.; Pegg, M. S.; Taylor, N. R.; von Itzstein, M. *Eur. J. Biochem.* **1992**,



- 297, 335–343. Evidence for a Sialosyl Cation Transition-State Complex in the Reaction of Sialidase from Influenza Virus.
15. Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Laver, W. G. *Nature* **1983**, *303*, 41–45. Structure of the Catalytic and Antigenic Sites in Influenza Virus Neuraminidase.
16. von Itzstein, M.; Wu, W. Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, *363*, 418–424. Rational Design of Potent Sialidase-Based Inhibitors of Influenza Virus Replication.
17. Taylor, N. R.; von, Itzstein, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 616–624. Molecular Modeling Studies on Ligand Binding to Sialidase from Influenza Virus and the Mechanism of Catalysis.
18. von Itzstein, M.; Dyason, J. C.; Oliver, S. W.; White, H. F.; Wu, W. Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 388–391. A Study of the Active Site of Influenza Virus Sialidase: An Approach to the Rational Design of Novel Anti-influenza Drugs.
19. Dunn, C. J.; Goa, K. L. *Drugs* **1999**, *58*, 761–784. Zanamivir.

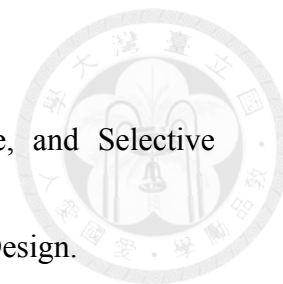


20. Schmidt, A. C. *Drugs* **2004**, *64*, 2031–2046. Antiviral Therapy for Influenza.
21. Andrews, D. M.; Cherry, P. C.; Humber, D. C.; Jones, P. S.; Keeling, S. P.; Martn, P. F.; Shaw, C. D.; Swanson, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 563–574. Synthesis and Influenza Virus Sialidase Inhibitory Activity of Analogues of 4-Guanidino-Neu5Ac2en (Zanamivir) Modified in the Glycerol Side-Chain.
22. Honda, T.; Masuda, T.; Yoshida, S.; Arai, M.; Kobayashi, Y.; Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1921–1924. Synthesis and Anti-Influenza Virus Activity of 4-Guanidino-7-substituted Neu5Ac2en Derivatives.
23. Honda, T.; Masuda, T.; Yoshida, S.; Arai, M.; Kobayashi, Y.; Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1925–1928. Synthesis and Anti-Influenza Virus Activity of 7-O-alkylated Derivatives Related to Zanamivir.
24. Yamashita, M.; Tomozawa, T.; Kakuta, M.; Tokumitsu, A.; Nasu, H.; Kubo, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 186–192. CS-8958, a Prodrug of the New Neuraminidase Inhibitor R-125489, Shows Long-Acting Anti-Influenza Virus Activity.
25. Honda, T.; Kubo, S.; Masuda, T.; Arai, M.; Kobayashi, Y.; Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2938–2940. Synthesis and in vivo Influenza Virus-



Inhibitory Effect of Ester Prodrug of 4-Guanidino-7-*O*-methyl-Neu5Ac2en.

26. Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681–690. Influenza Neuraminidase Inhibitors Possessing a Novel Hydrophobic Interaction in the Enzyme Active Site: Design, Synthesis, and Structural Analysis of Carbocyclic Sialic acid Analogues with Potent Anti-Influenza Activity.
27. Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Wu, H.; Zhang, H.; Chen, X.; Escarpe, P. A.; Mendel, D. B.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2451–2460. Structure-Activity Relationship Studies of Novel Carbocyclic Influenza Neuraminidase Inhibitors.
28. Yamamoto, T.; Kumozawa, H.; Inami, K.; Teshima, T.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5791–5794. Syntheses of Sialic acid Isomers with Inhibitory Activity against Neuraminidase.
29. Babu, Y. S.; Chand, P.; Bantia, S.; Kotian, P.; Dehghani, A.; El-Kattan, Y.; Lin, T. H.; Hutchison, T. L.; Elliott, A. J.; Parker, C. D.; Ananth, S. L.; Horn, L. L.; Laver, G. W.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3482–3486. BCX-1812 (RWJ-

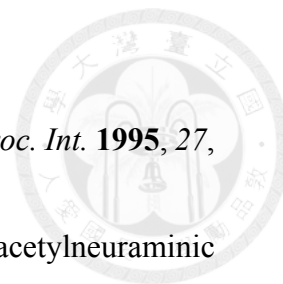


- 270201): Discovery of a Novel, Highly Potent, Orally Active, and Selective Influenza Neuraminidase Inhibitor through Structure-based Drug Design.
30. Gubareva, L. V.; Webster, R. G.; Hayden, F. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 3403–3408. Comparison of the Activities of Zanamivir, Oseltamivir, and RWJ-270201 against Clinical Isolates of Influenza Virus and Neuraminidase Inhibitor-Resistant Variants.
31. de Jong, M. D.; Thanh, T. T.; Khanh, T. H.; Hien, V. M.; Smith, G. J. D.; Chau, N. V.; Cam, B. V.; Qui, P. T.; Ha, D. Q.; Guan, Y.; Peiris, J. S. M.; Hien, T. T.; Farrar, J. N. *Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 2667–2672. Oseltamivir Resistance during Treatment of Influenza A (H5N1) Infection.
32. Collins, P. J.; Haire, L. F.; Lin, Y. P.; Liu, J.; Russell, R. J.; Walker, P. A.; Skehel, J. J.; Martin, S. R.; Hay, A. J.; Gamblin, S. J. *Nature* **2008**, *453*, 1258–1262. Crystal Structures of Oseltamivir-Resistant Influenza Virus Neuraminidase Mutants.
33. Schug, K. A.; Lindner, W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 67–113. Noncovalent Binding between Guanidinium and Anionic Groups: Focus on Biological- and Synthetic-Based Arginine/Guanidinium Interactions with Phosphonate and Sulfonate Residues.
34. Luo, R.; David, L.; Hung, H.; Devaney, J.; Gilson, M. K. *J. Phys. Chem. B* **1999**,



103, 727–736. Strength of Solvent-Exposed Salt-Bridges.

35. Springs, B.; Haake, P. *Bioorg. Chem.* **1977**, *6*, 181–190. Equilibrium Constants for Association of Guanidinium and Ammonium Ions with Oxyanions.
36. Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wang, S.-Y.; Tsai, K.-C.; Cheng, Y.-S. E.; Yang, A.-S.; Hsiao, S.-C.; Su, C.-Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11892–11893. Synthesis of Tamiflu and its Phosphonate Congeners Possessing Potent Anti-Influenza Activity.
37. Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Lai, P.-T.; Wen, W.-H.; Wang, S.-Y.; Cheng, Y.-S. E.; Tsai, K.-C.; Su, C.-Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17959–17965. A Practical Synthesis of Zanamivir Phosphonate Congeners with Potent Anti-influenza Activity.
38. von Itzstein, M.; Wu, W. Y.; Jin, B. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 310–305. The Synthesis of 2,3-Didehydro-2,4-dideoxy-4-guanidinyl-*N*-acetylneuraminic acid: a Potent Influenza Virus Sialidase Inhibitor.
39. von Itzstein, M.; Jin, B.; Wu, W. Y.; Chandler, M. *Carbohydr. Res.* **1993**, *244*, 181–185. A Convenient Method for the Introduction of Nitrogen and Sulfur at C-4 on a Sialic acid Analogue.



40. Scheigetz, J.; Zamboni, R.; Bernstein, M. A.; Roy, B. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 637–644. A Synthesis of 4- α -Guanidino-2-deoxy-2,3-didehydro *N*-acetylneuraminic acid.
41. Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888. Direct Conversion of Activated Alcohols to Azides Using Diphenyl Phosphorazidate. A Practical Alternative to Mitsunobu Conditions.
42. Chandler, M.; Bamford, M. J.; Conroy, R.; Lamont, B.; Patel, B.; Patel, V. K.; Steeples, I. P.; Storer, R.; Weir, N. G.; Wright, M.; Williamson, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, 1173–1180. Synthesis of the Potent Influenza Neuraminidaseinhibitor 4-Guanidino Neu5Ac2en. X-Ray Molecular Structure of 5-Acetamido-4-Amino-2,6-Anhydro-3,4,5-trideoxy-D-erythro-L-*gluco*-nononic acid.
43. Zhu, X. B.; Wang, M.; Wang, S.; Yao, Z. J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2041–2044. Concise Synthesis of Zanamivir and its C4-Thiocarbamido Derivatives Utilizing a [3+2]-Cycloadduct Derived from D-Glucono- δ -lactone.
44. Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1644–647. Catalytic Asymmetric Anti-Selective Nitroaldol Reaction En Route to



Zanamivir.

45. Tian, J.; Zhong, J.; Li, Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13885–13888.

Organocatalytic and Scalable Synthesis of the Anti-Influenza Drugs Zanamivir, Laninamivir, and CS-8958.

46. Hemeon, I.; Bennet, A. J. *Synthesis* **2007**, *13*, 1899–1926. Sialic Acid and Structural

Analogues: Stereoselective Syntheses

47. Mack, H.; Brossmer, R.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4539–4560. Kettenverlängerung von

1-Dexoxy-1-nitroalditolen durch Nitriloxid-Cycloaddition. Synthese von 4-*N*-substituierten 3,4-Didesoxy-2-ulosonsäuren.

48. Liu, K.-G.; Yan, S.; Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J. *Org. Lett.* **2004**, *13*, 2269–2272. Synthesis

of 4-Azido-4-deoxy-Neu5,7,8,9Ac₄2en1Me. A Key Intermediate for the Synthesis of GG167 from D-Glucono- δ -lactone.

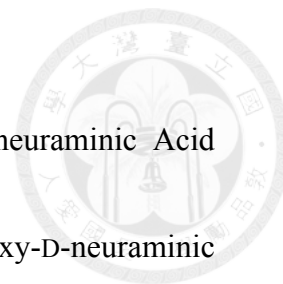
49. Hemeon, I.; Bennet, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2986–2992. Synthesis of 4-

deoxy-4-nitrosialic acid.

50. Auge, C.; David, S.; Gautheron, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4663–4664.

Synthesis with Immobilized Enzyme of the Most Important Sialic acid.

51. Kim, M.-J.; Hennen, W. J.; Sweers, H. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**,



- 110, 6481–6486. Enzyme in Carbohydrate Synthesis: *N*-Acetylneuraminic Acid Aldolase Catalyzed Reactions and Preparation of *N*-Acetyl-2-deoxy-D-neuraminic Acid Derivatives.
52. Fitz, W.; Schwark, J.-R.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3663–3670. Aldotetroses and C(3)-Modified Aldohehexoses as Substrates for *N*-Acetylneuraminic Acid Aldolase: A Model for the Explanation of the Normal and the Inversed Stereoselectivity.
53. Lin, C.-C.; Lin, C.-H.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2649–2652. Sialic Acid Aldolase-Catalyzed Condensation of Pyruvate and *N*-Substituted Mannosamine: A Useful Method for the Synthesis of *N*-Substituted Sialic Acid.
54. Watts, A. G.; Withers, S. G.; *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1581–1588. The Synthesis of Some Mechanistic Probes for Sialic Acid Processing Enzymes and the Labeling of a Sialidase from *Trypanosoma Rangeli*.
55. Uchida, Y.; Tsukada, Y.; Sugimori, T. *J. Biochem.* **1984**, *96*, 507–522. Purification and Properties of *N*-Acetylneuraminic Lyase from *Escherichia Coli*.
56. Gordon, D. M.; Whitesides, G. M.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7937–7938. Indium-Mediated Allylations of Unprotected Carbohydrates in Aqueous Mediated : A Short



Synthesis of Sialic acid.

57. Gao, J.; Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9538–9540.

Synthesis of a Phosphonate Analog of Sialic acid (Neu5Ac) Using Indium-Mediated Alkylation of Unprotected Carbohydrates in Aqueous Media.

58. Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763–2793. Catalytic Enantioselective

Addition of Allylic Organometallic Reagents to Aldehydes and Ketones.

59. Chan, T.-H.; Li, C.-J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 747–748. A Concise

Chemical Synthesis of (+)-3-Deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonic acid (KDN).

60. Chan, T.-H.; Lee, M.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4228–4232. Indium-Mediated

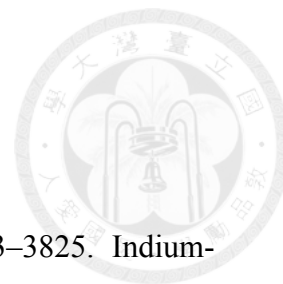
Coupling of α -(Bromomethyl)acrylic Acid with Carbonyl Compounds in Aqueous Media. Concise Syntheses of (+)-3-Deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonic Acid and *N*-Acetylneuraminic acid.

61. Chan, T.-H.; Xin, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3500–3504. Synthesis of

Phosphonic Acid Analogues of Sialic Acids (Neu5Ac and KDN) as Potential Sialidase Inhibitors.

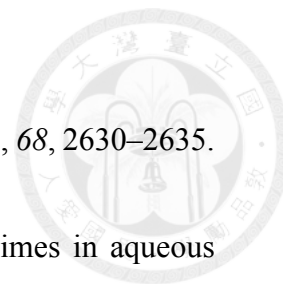
62. Kano, T.; Yurino, T.; Asakawa, D.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*,

5532–5534. Acid-Catalyzed In Situ Generation of Less Accessible or Unprecedented



N-Boc Imines from *N*-Boc Aminals.

63. Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3823–3825. Indium-Mediated Diastereoselective Addition of Allyl Bromides to Enantiomerically Pure *N*-*tert*-butylsulfinyl aldimines.
64. Foubelo, F.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 485–491. Diastereoselective Indium-Promoted Allylation of Chiral *N*-Sulfinyl Imines.
65. Sun, X.-W.; Liu, M.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1259–1262. Remarkable Salt Effect on In-Mediated Allylation of *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imines in Aqueous Media: Highly Practical Asymmetric Synthesis of Chiral Homoallylic Amines and Isoindolinones.
66. Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278–1284. Synthesis of Enantiomerically Pure *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imines (*tert*-Butanesulfinimines) by the Direct Condensation of *tert*-Butanesulfinamide with Aldehydes and Ketones.
67. Gillingham, D. G.; Stallforth, P.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H.; Hilvert, D. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 102–105. Chemoenzymatic Synthesis of Differentially Protected 3-Deoxysugars.



68. Lin, M.-H.; Lin, L.-Z.; Chuang, T.-H.; Liu, H.-J. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2630–2635.

One-pot sequential deoximation and allylation reactions of aldoximes in aqueous solution.

69. Rosini, G.; Marotta, E.; Righi, P.; Seerden, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6258–6260.

Stereocontrolled Synthesis of 3-(Ethoxycarbonyl)-4-hydroxy-2-isoxazolin-2-oxides.

A New Approach to the Synthesis of 4-Hydroxylated 2-Isoxazolines.

70. Ballini, R.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5466–5467. A New Stereoselective

Synthesis of (*E*)- α,β -Unsaturated- γ -dicarbonyl Compounds by the Henry Reaction.

71. Soengas, R. G.; Silva, S.; Estévez, A. M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; Rodríguez-

Solla, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4339–4346. Indium-Mediated Aza-Henry

Reaction of Imines: Access to 2-Nitroamines.

72. Soengas, R. G.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2156–2159. Preparation

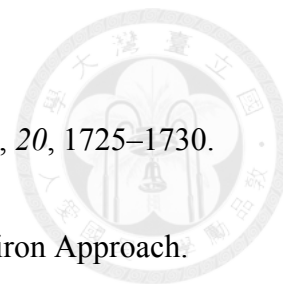
of Sugar-Derived 1,2-Diamines via Indium-Catalyzed Aza-Henry-type Reaction:

Application to the Synthesis of 6-Amino-1,6-dideoxynojirimycin.

73. Ruano, L. L. G.; Topp, M.; Lopez-Cantarero, J.; Aleman, J.; Remuinan, M. J.; Cid,

M. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4407–4410. Asymmetric Aza-Henry Reactions from N-p-

Tolylsulfonylimines.



74. Yadav, J. S.; Rao, B. M.; Rao, K. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1725–1730.

Total Synthesis of 8-Methoxygoniodiol related Compounds via Chiron Approach.

75. Xu, J.; Fu, X.; Low, R.; Goh, Y.-P.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2008**,

5526–5528. Tandem Conjugate Addition–Elimination Reaction Promoted by Chiral

Pyrrolidinyl Sulfonamide (CPS).

76. Kartha, K. P.; Field, R. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11753–11766. Iodine: A Versatile

Reagent in Carbohydrate Chemistry IV. Per-*O*-Acetylation, Regioselective

Acylation and Acetolysis.

77. Goldeman, W.; Soroka, M. *Synthesis* **2006**, *18*, 3019–3024. The Preparation of

Dialkyl 1-Hydroxyalkylphosphonates in the Reaction of Trialkyl Phosphites with

Oxonium Salts Derived from Aldehydes or Ketones.

78. Kalek, M.; Ziadi, A.; Stawinski, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4637–4640. Microwave-

Assisted Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl and Vinyl Halides with H-

Phosphonate Diesters.

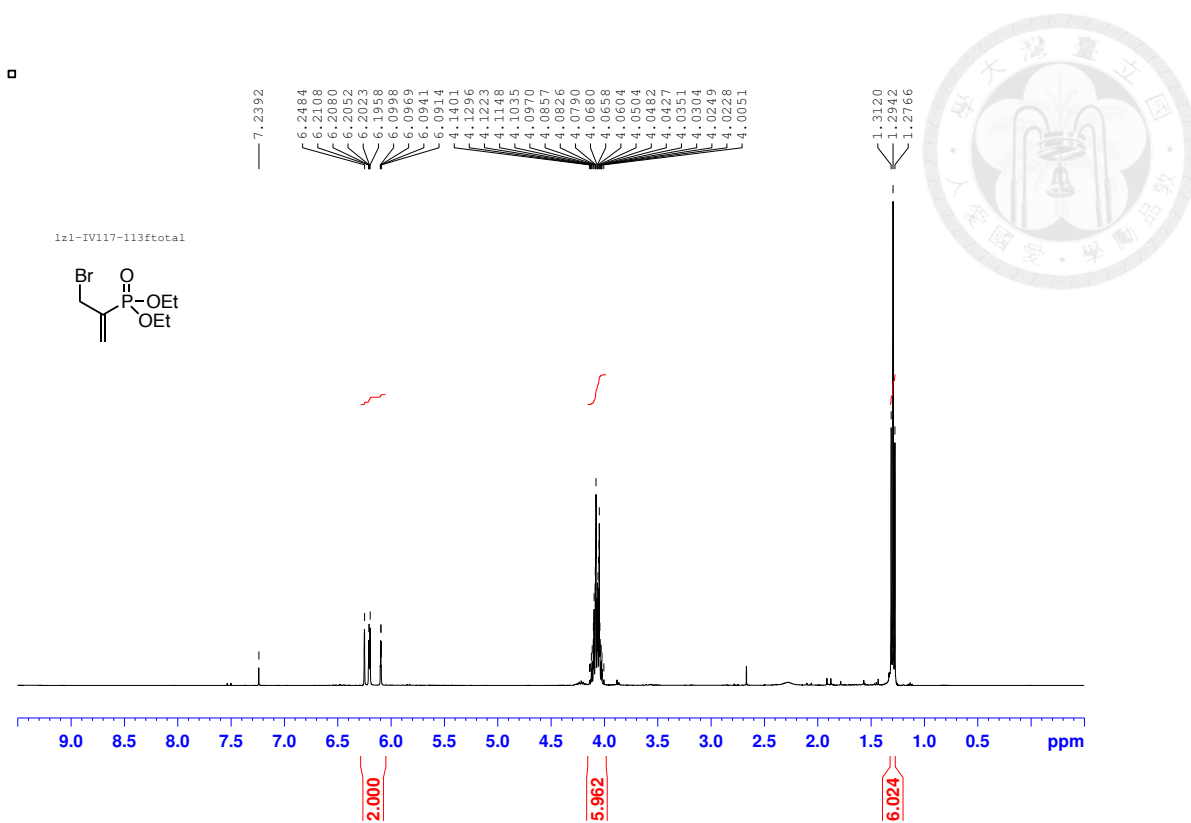
79. Knochel, P.; Normant, et J. F. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *309*, 1–23.

80. Liu, K.-C. Ph. D. Thesis, Department of Chemistry, National Taiwan University,

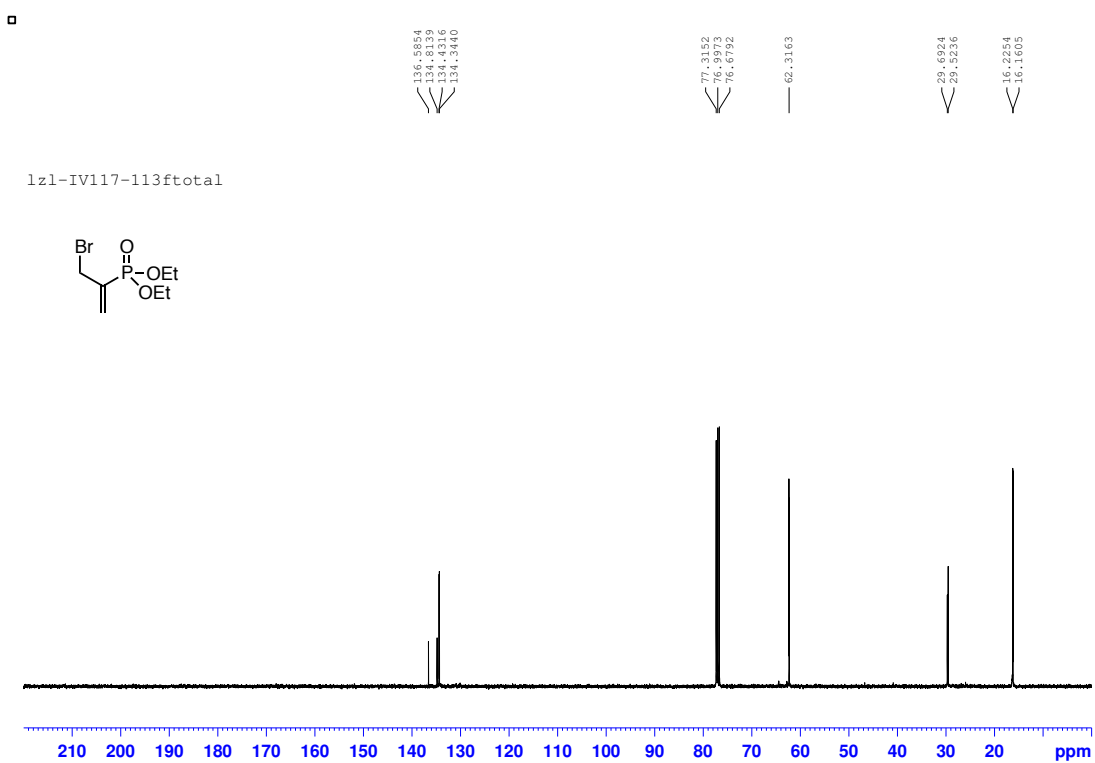
2001, 127-128.

附錄：化合物之核磁共振光譜

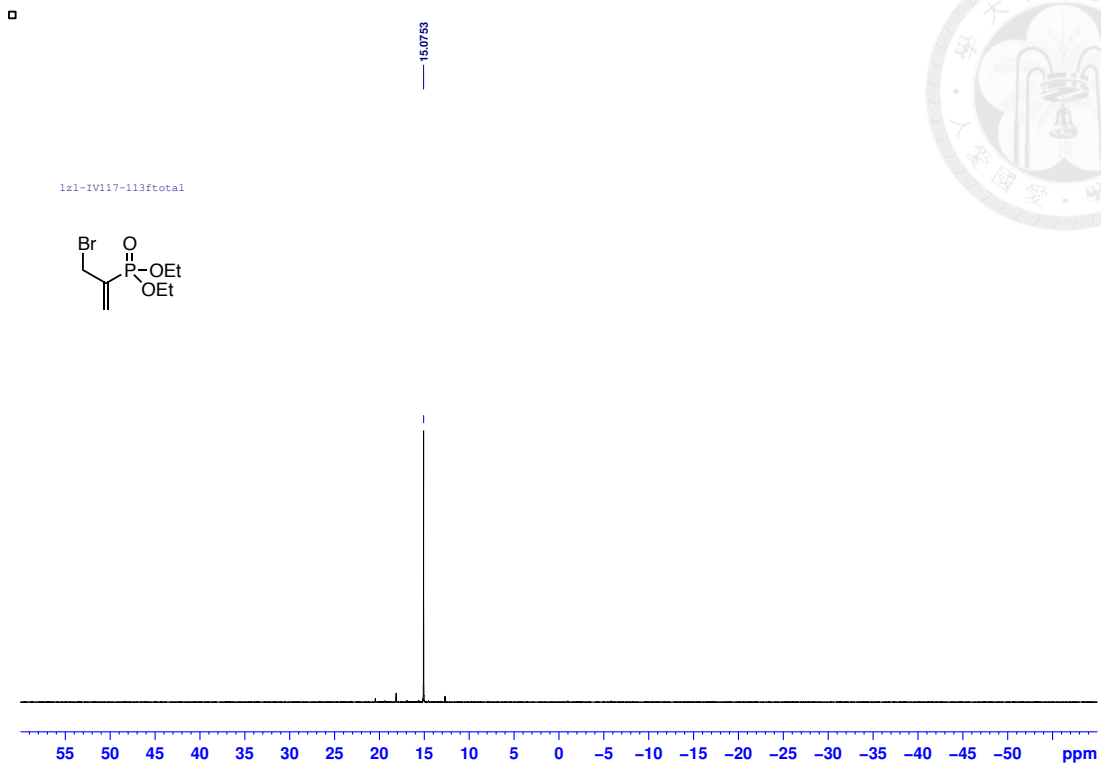




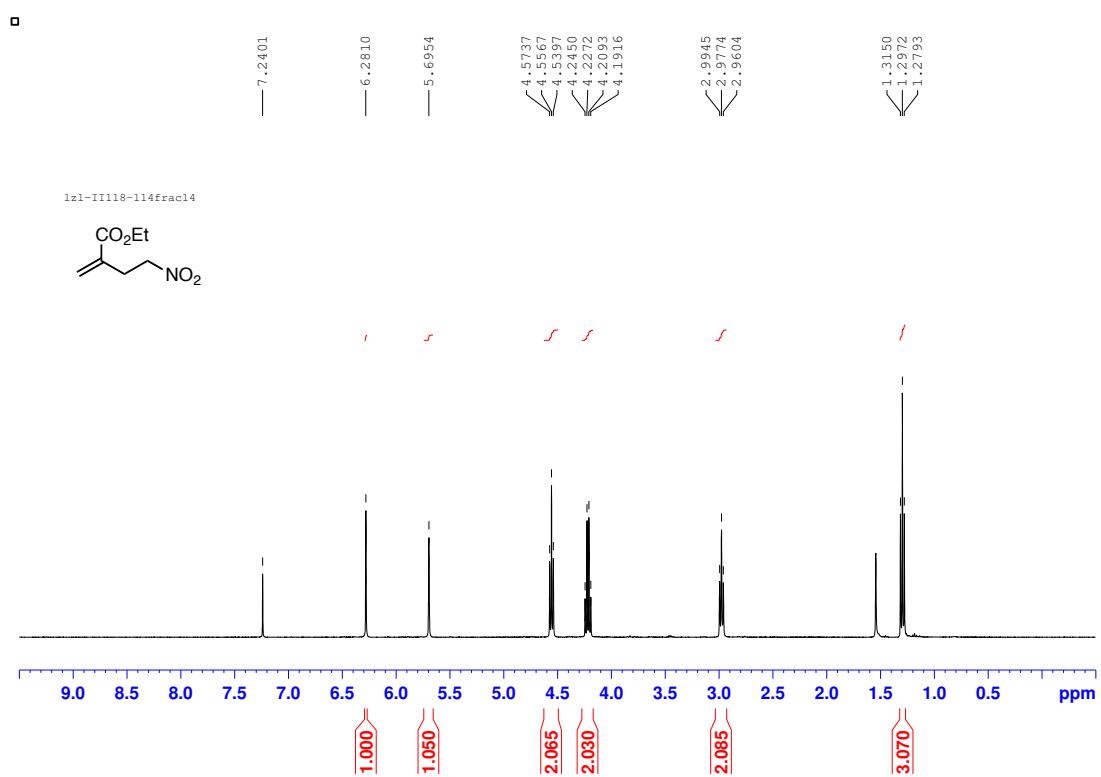
¹H NMR spectrum of compound **62b** (400 MHz, in CDCl₃)



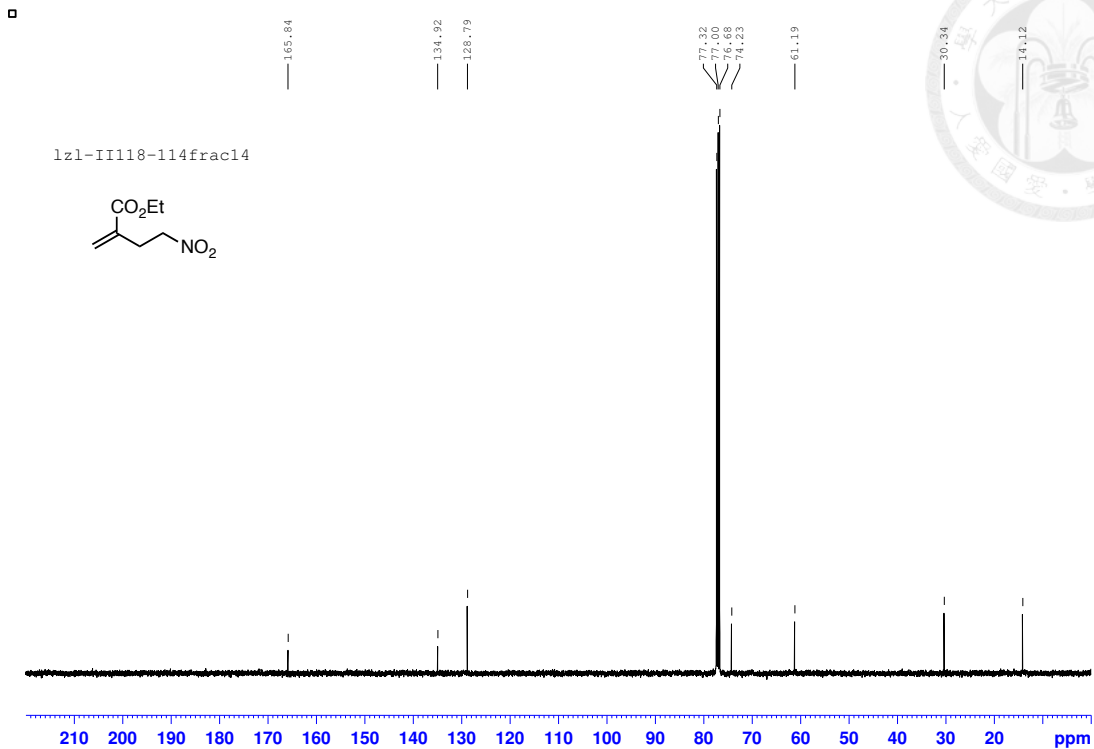
¹³C NMR spectrum of compound **62b** (100 MHz, in CDCl₃)



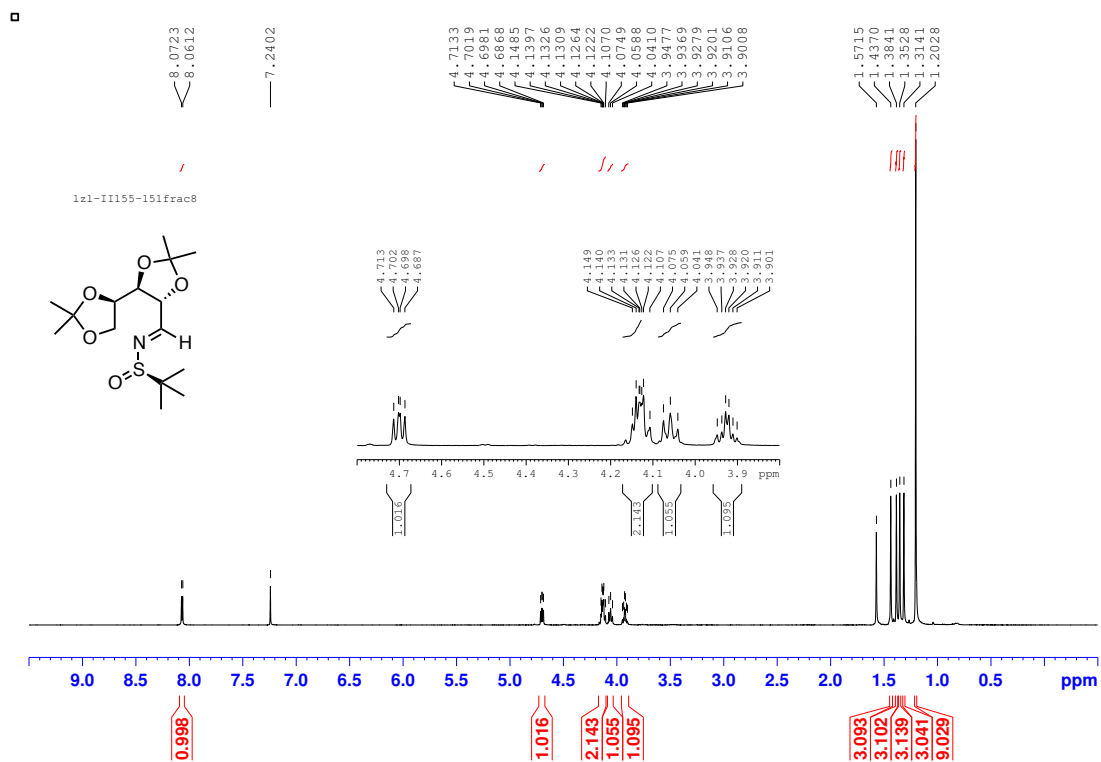
^{31}P NMR spectrum of compound **62b** (162 MHz, in CDCl_3)



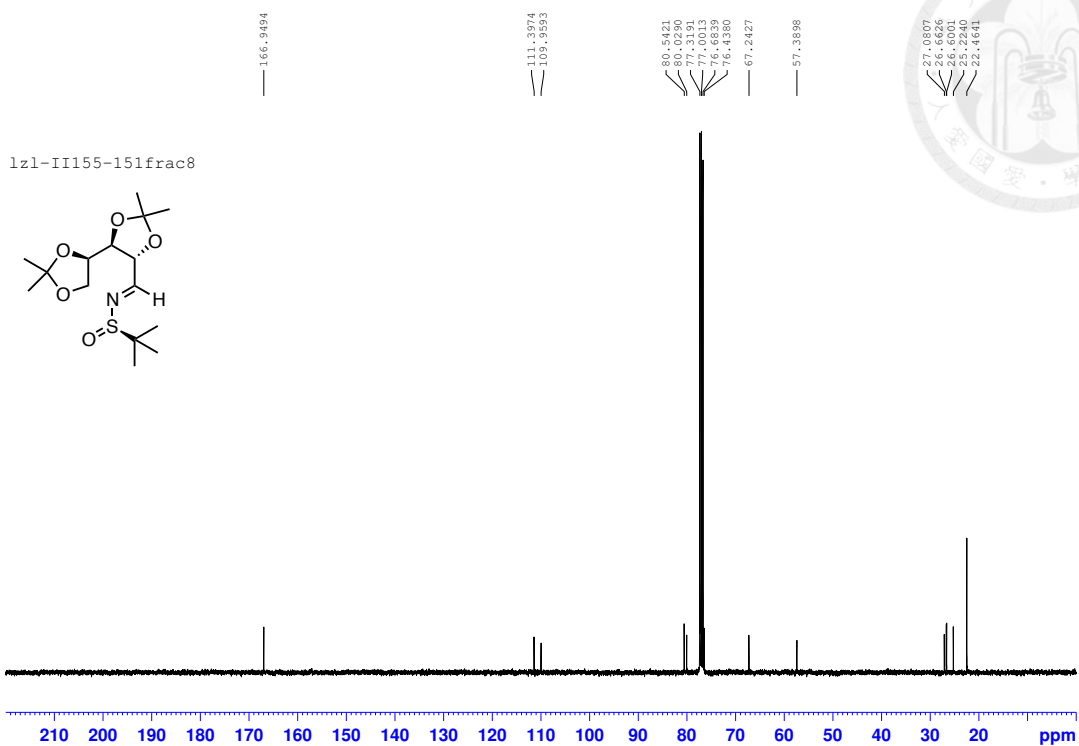
^1H NMR spectrum of compound **94** (400 MHz, in CDCl_3)



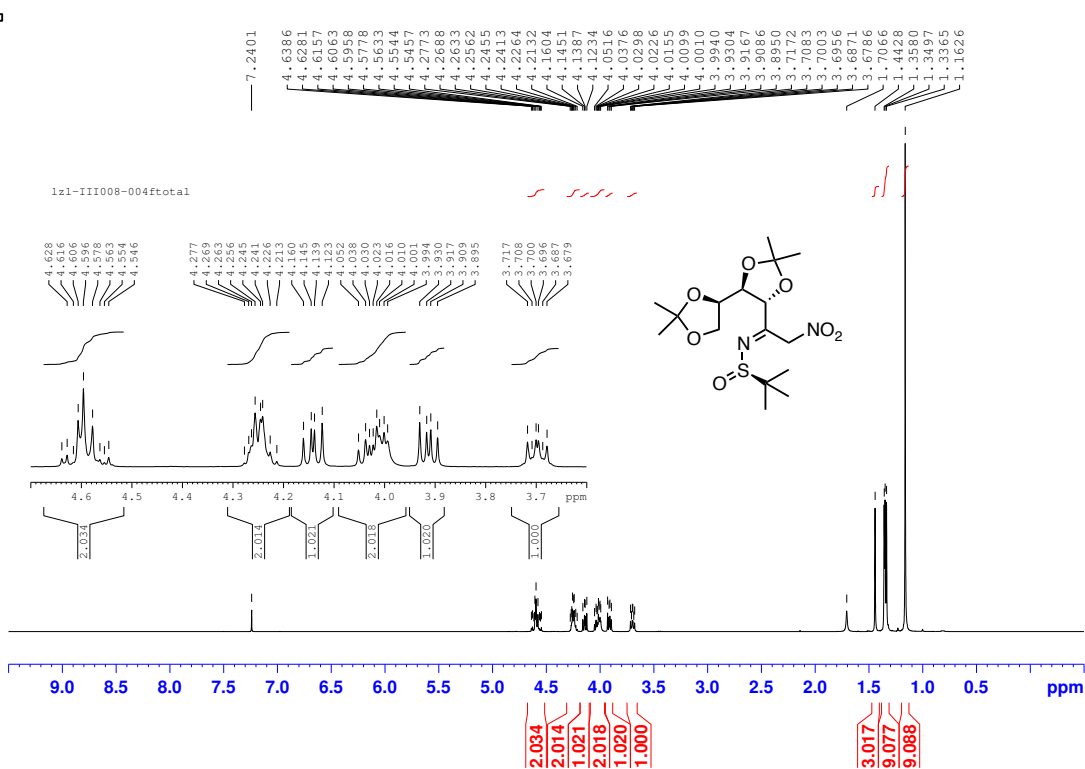
^{13}C NMR spectrum of compound **94** (100 MHz, in CDCl_3)



^1H NMR spectrum of compound **109** (400 MHz, in CDCl_3)



^{13}C NMR spectrum of compound **109** (100 MHz, in CDCl_3)

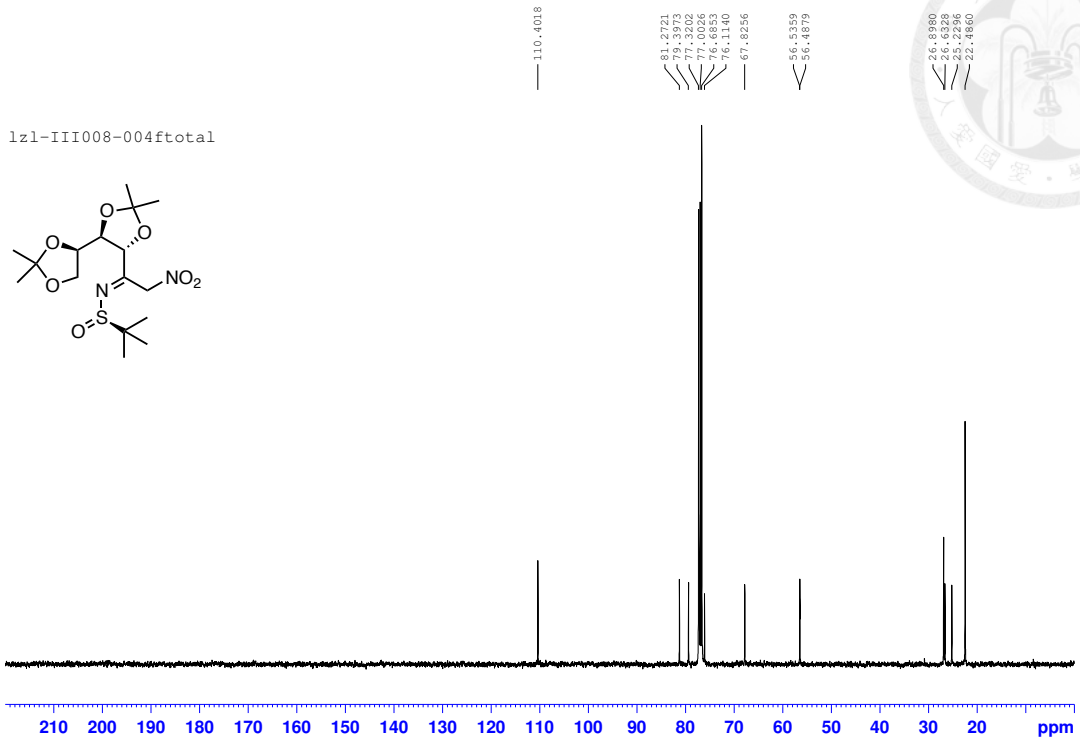
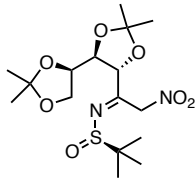


^1H NMR spectrum of compound **110** (400 MHz, in CDCl_3)



□

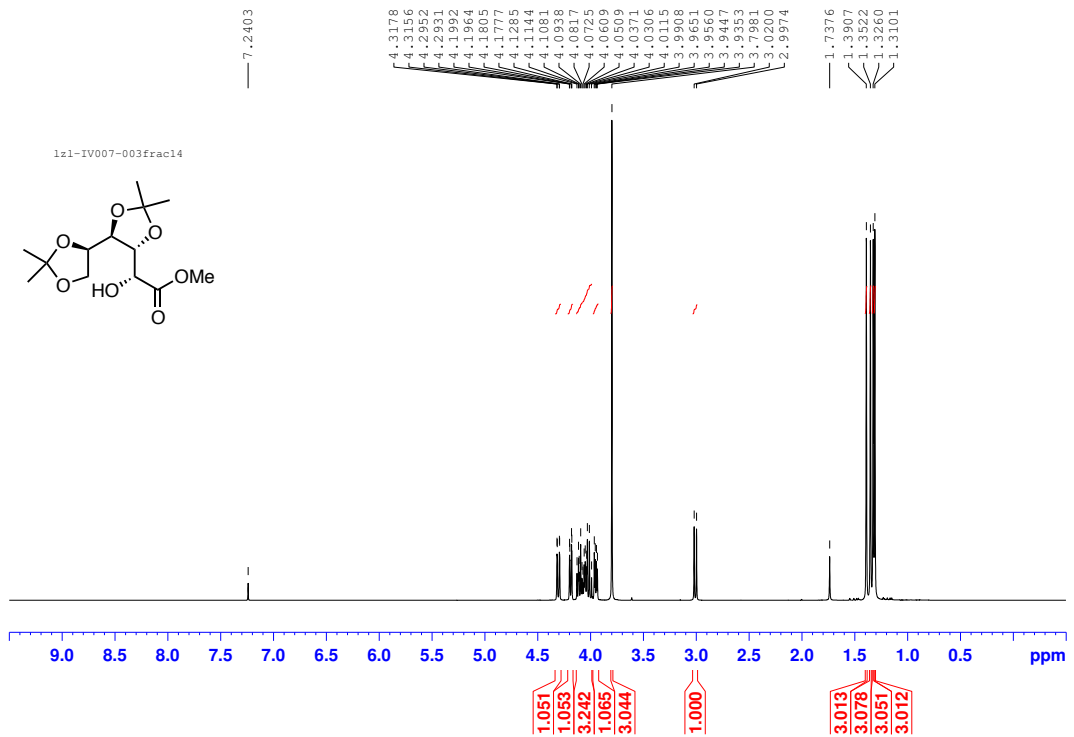
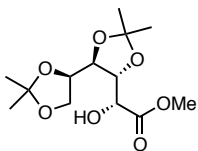
1z1-III008-004fttotal



¹³C NMR spectrum of compound **110** (100 MHz, in CDCl₃)

□

1z1-IV007-003frac14

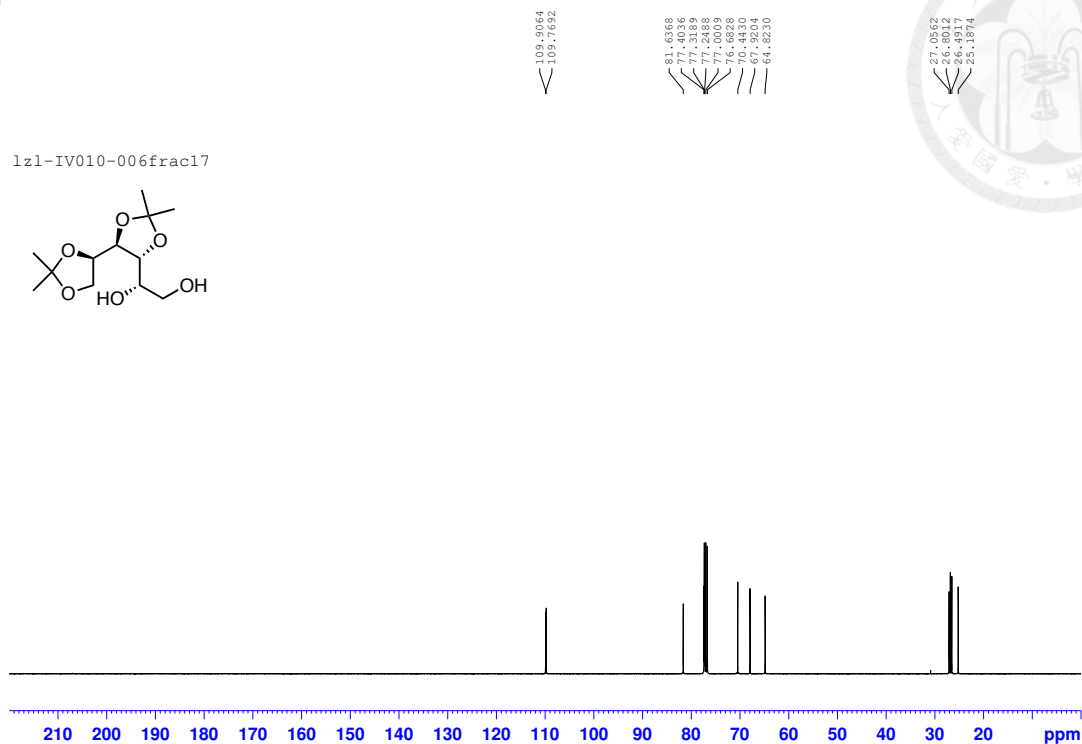
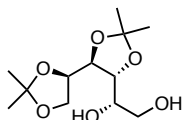


¹H NMR spectrum of compound **111** (400 MHz, in CDCl₃)



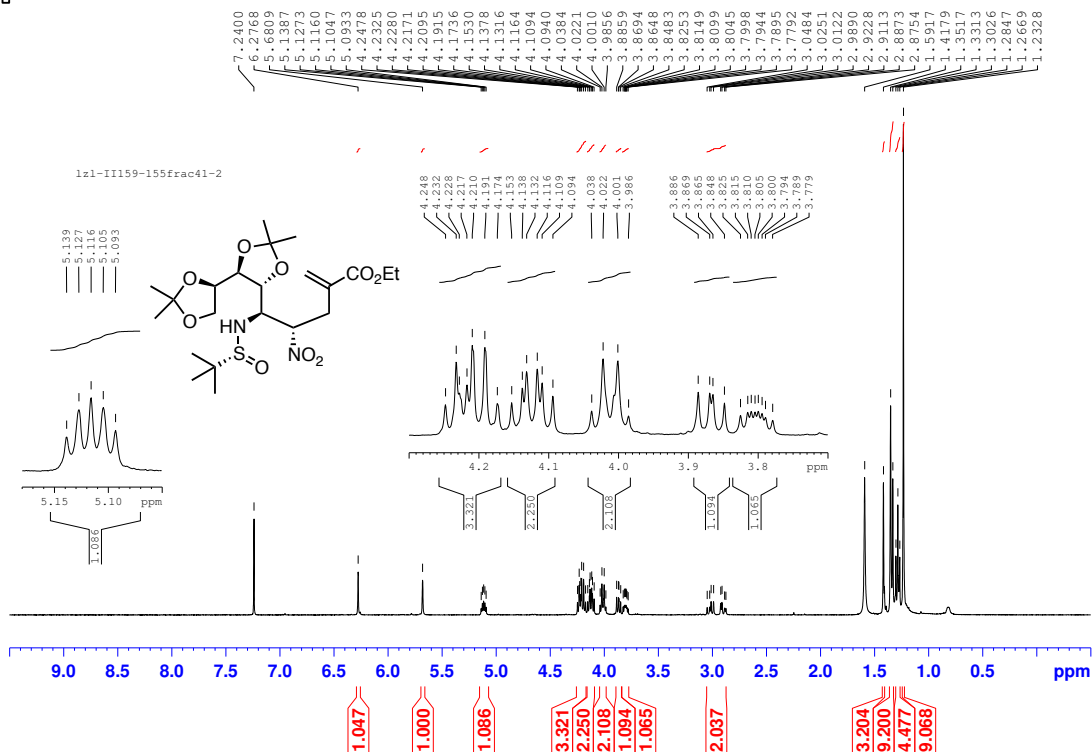
□

lzl-IV010-006frac17

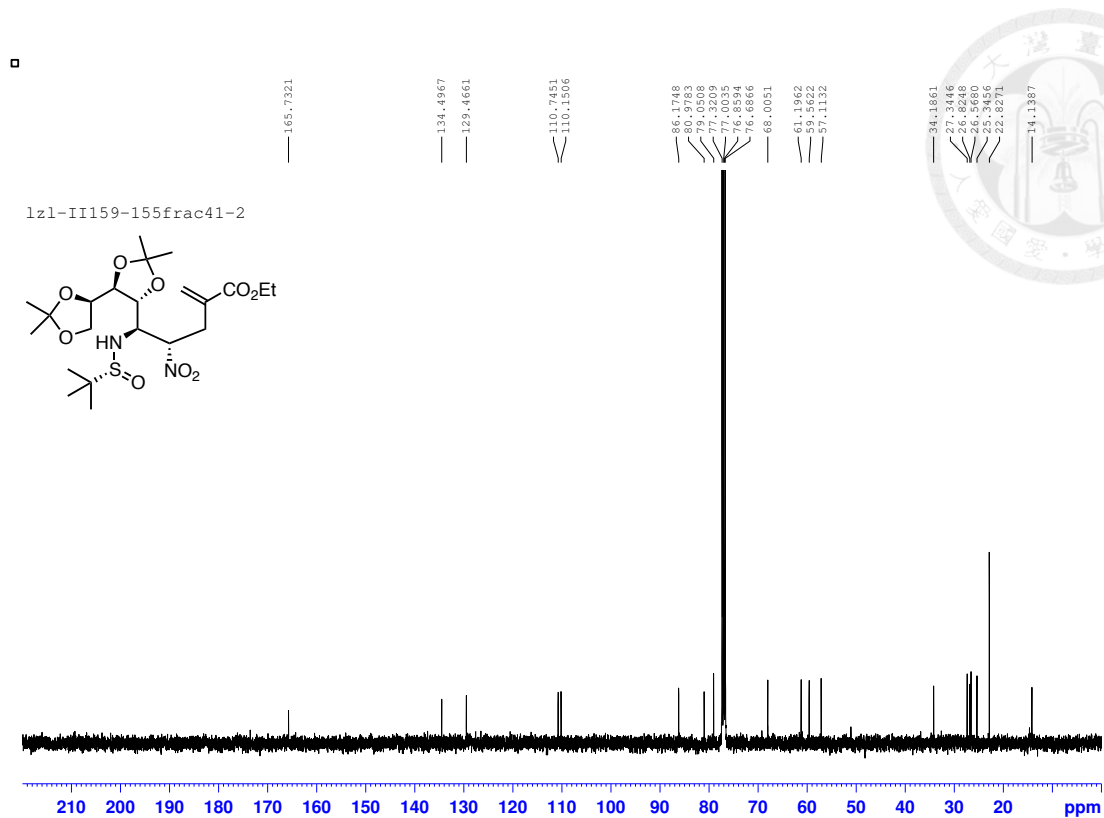


^{13}C NMR spectrum of compound **112** (100 MHz, in CDCl_3)

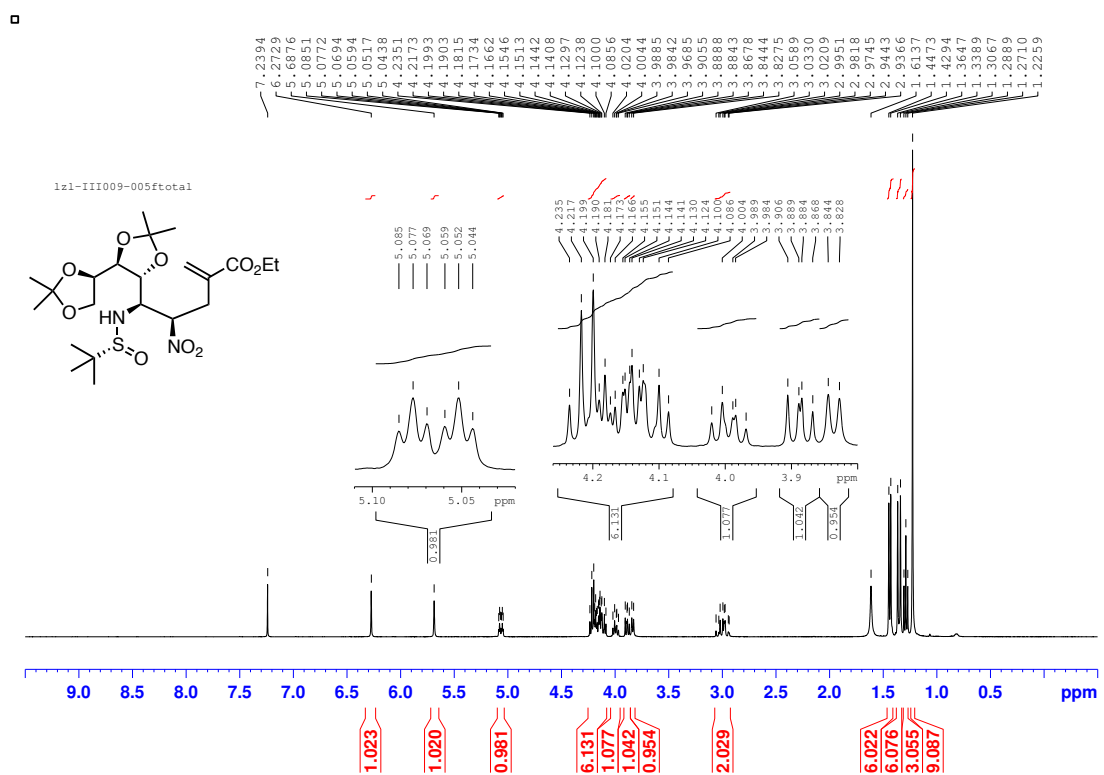
□



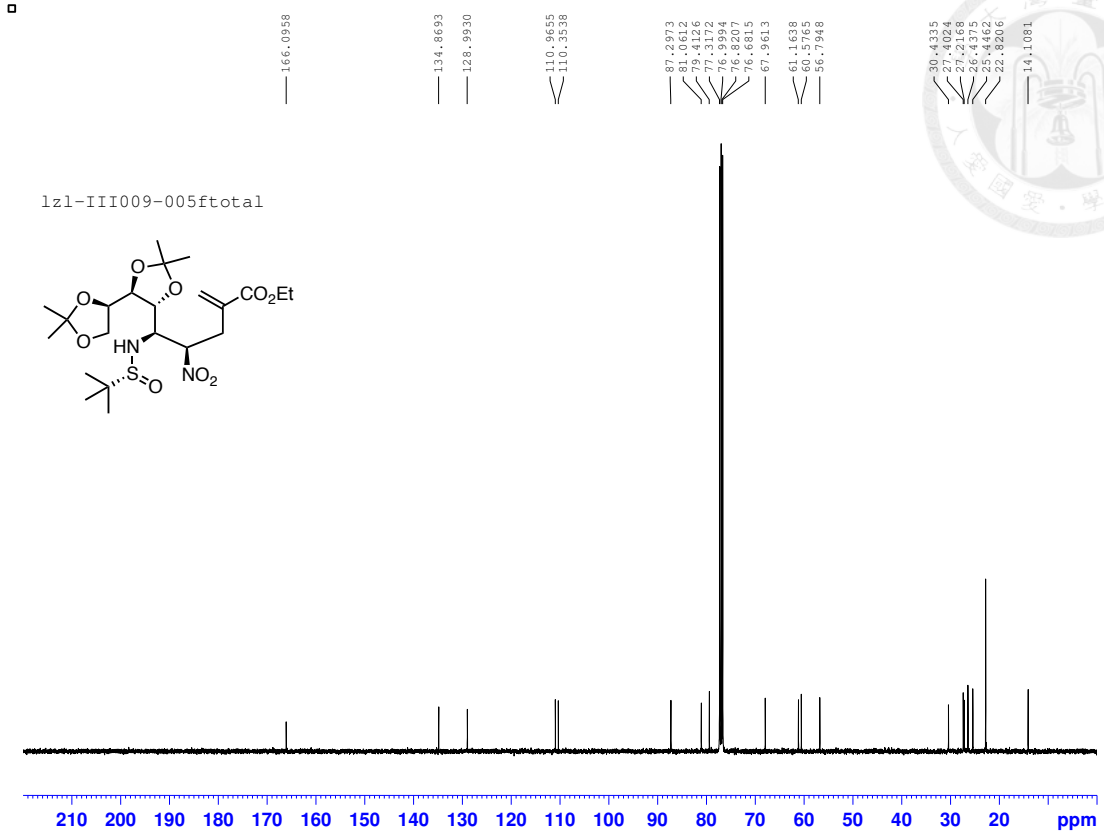
^1H NMR spectrum of compound **113a** (400 MHz, in CDCl_3)



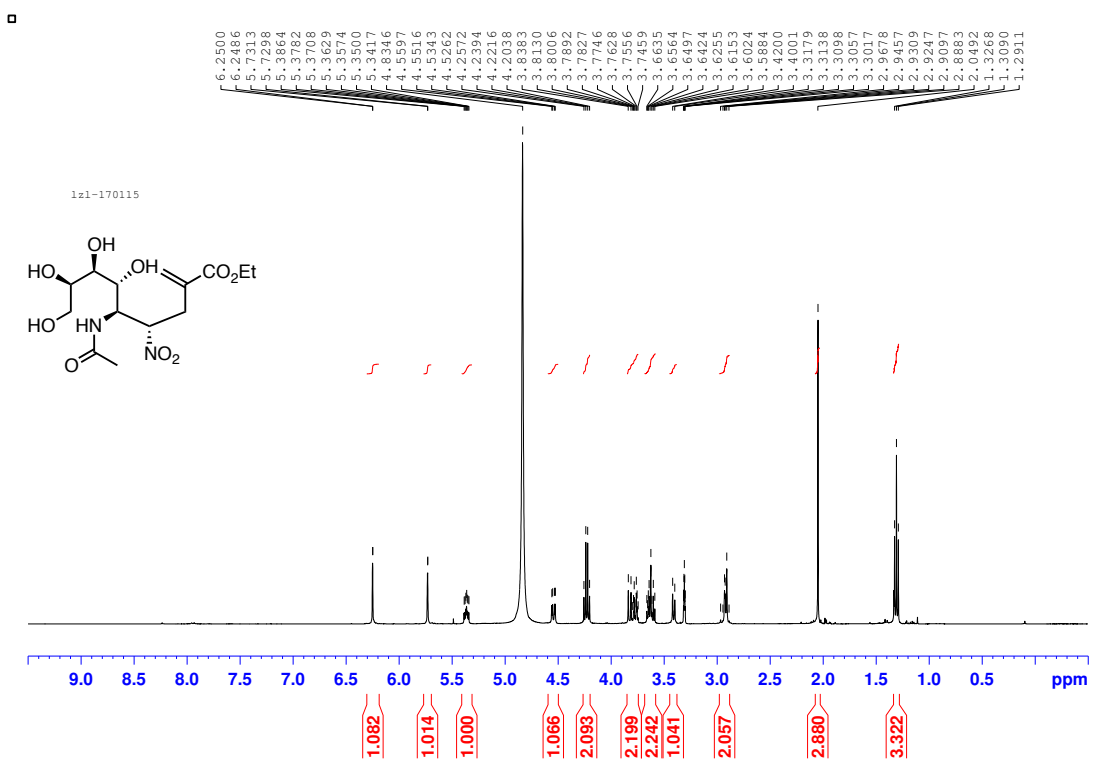
^{13}C NMR spectrum of compound **113a** (100 MHz, in CDCl_3)



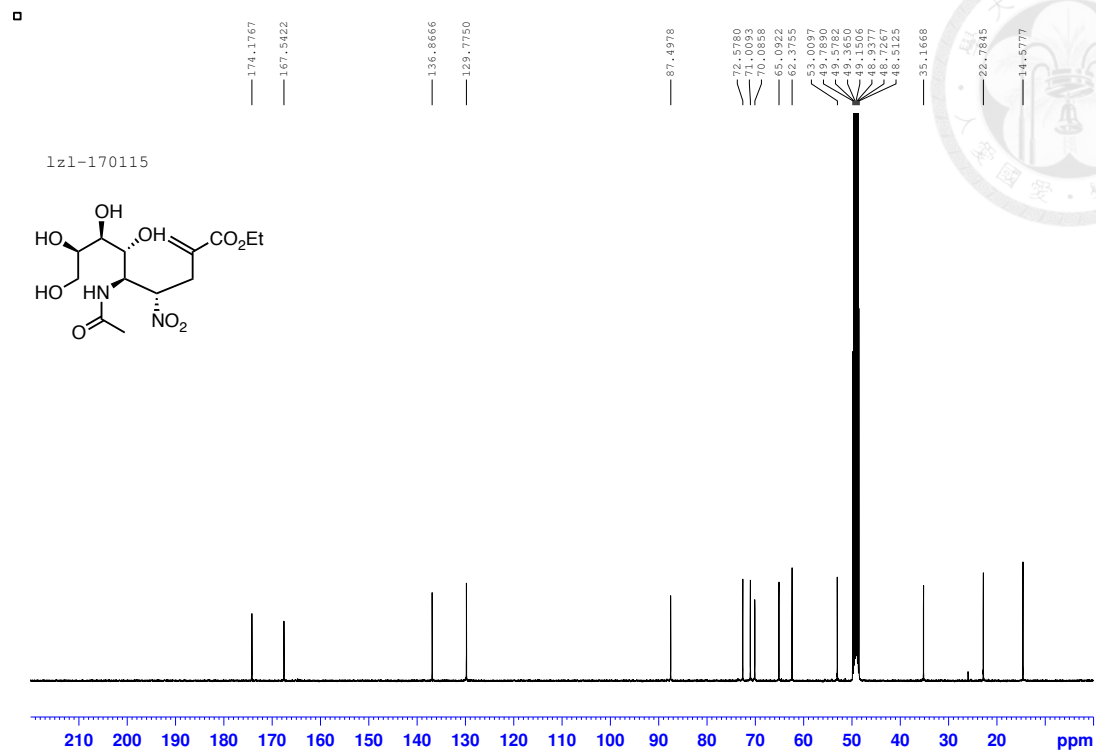
^1H NMR spectrum of compound **113b** (400 MHz, in CDCl_3)



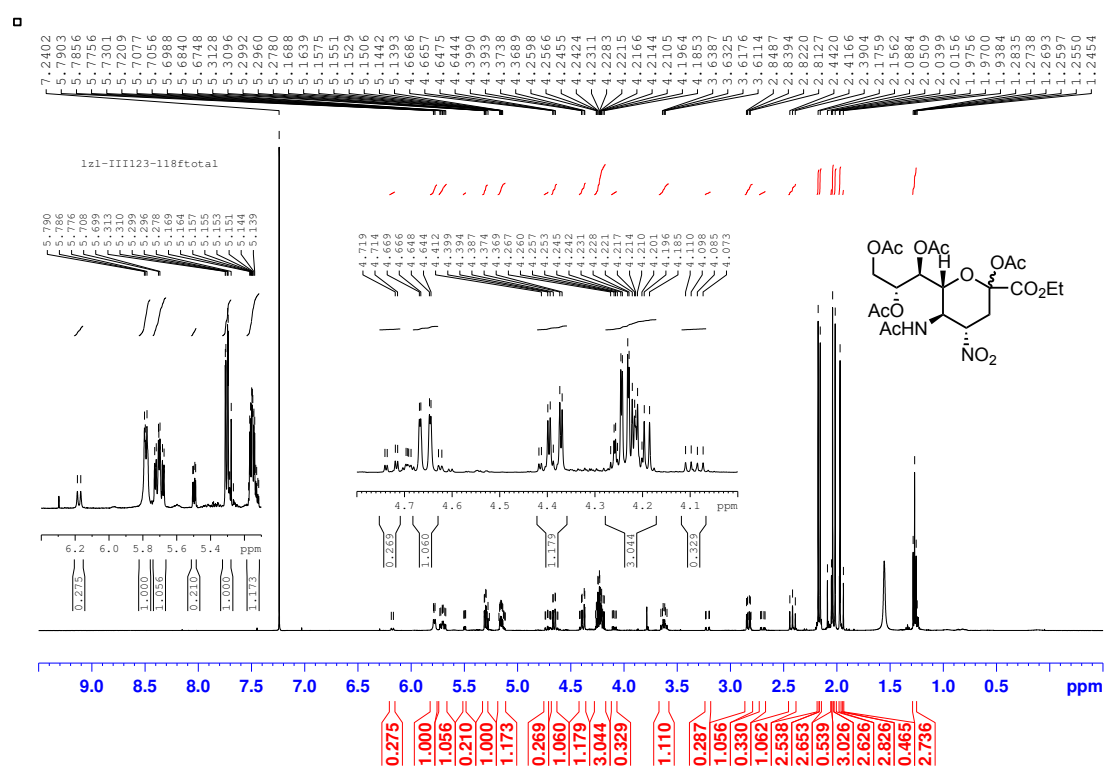
^{13}C NMR spectrum of compound **113b** (100 MHz, in CDCl_3)



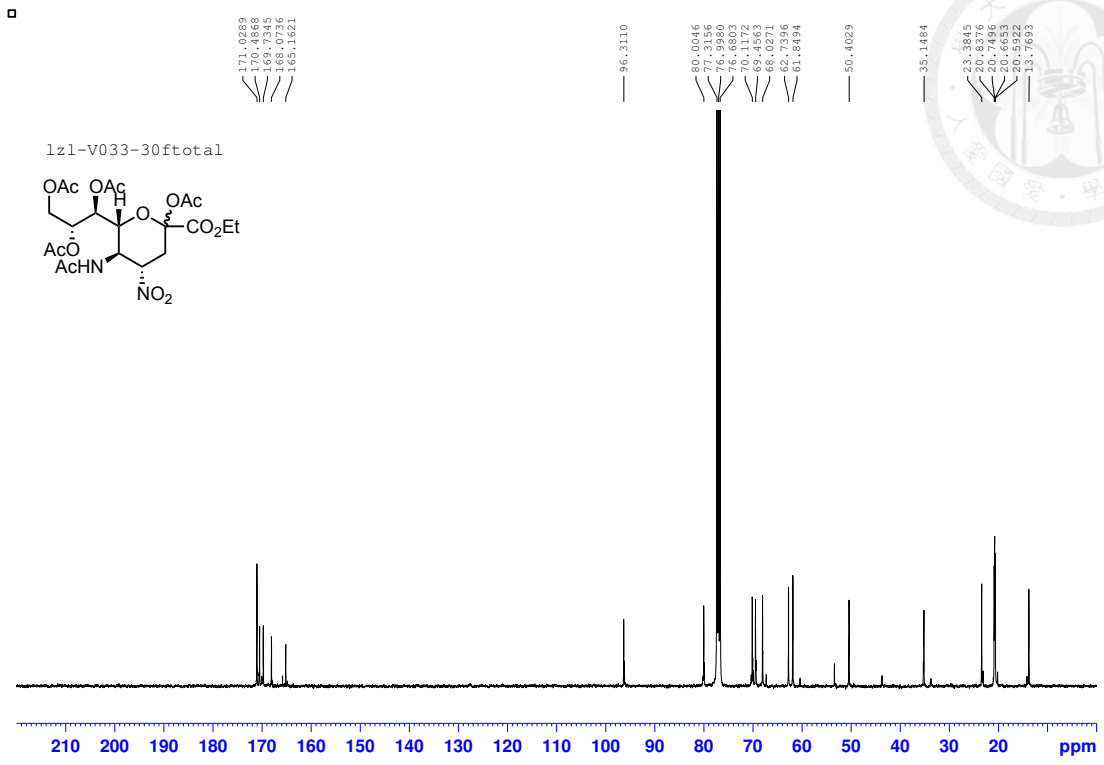
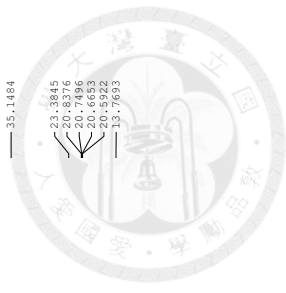
^1H NMR spectrum of compound **116** (400 MHz, in CD_3OD)



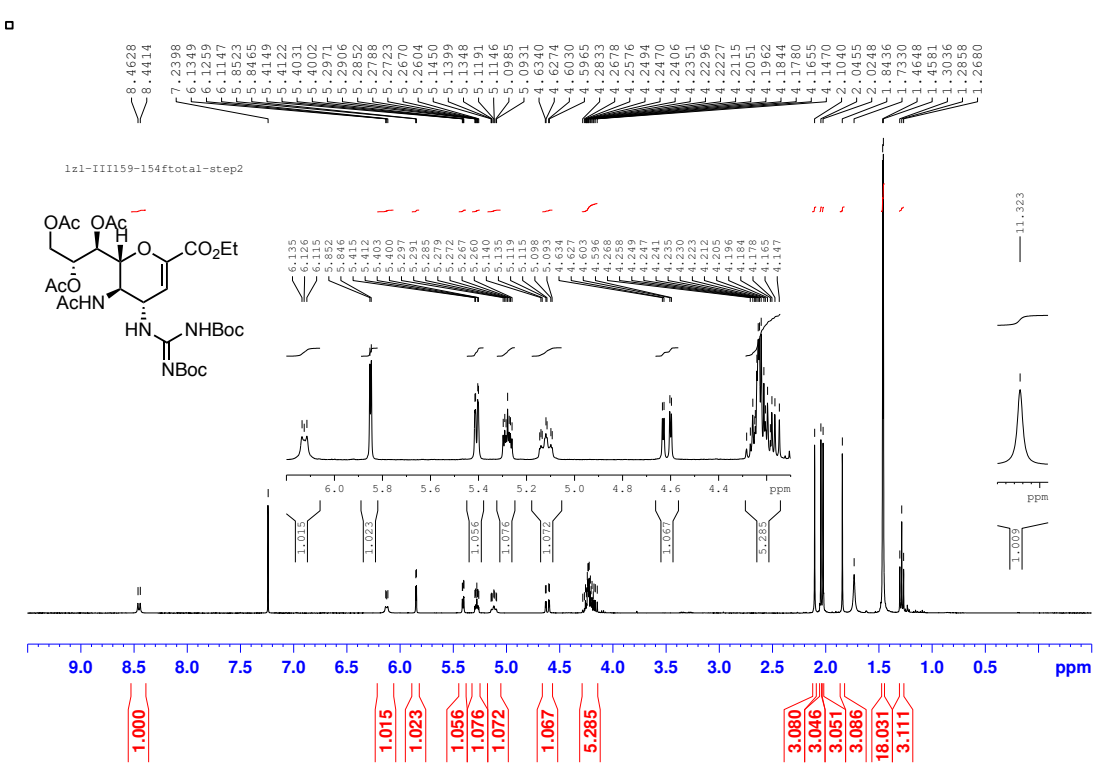
^{13}C NMR spectrum of compound **116** (100 MHz, in CD_3OD)



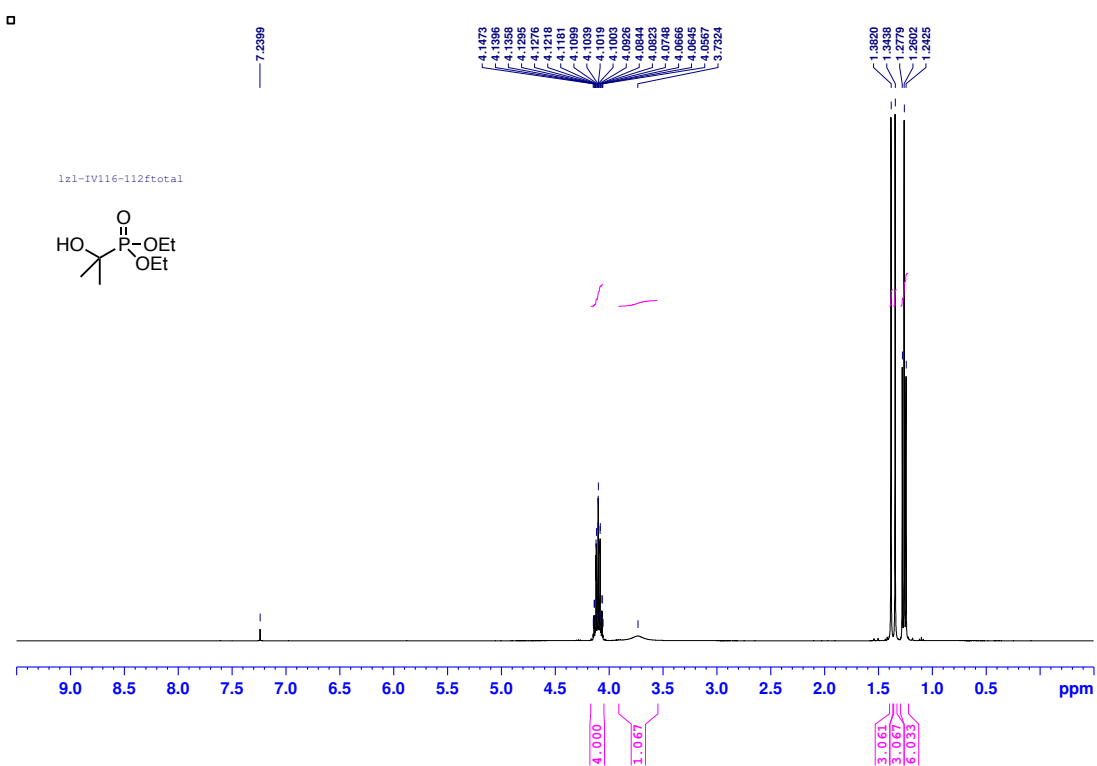
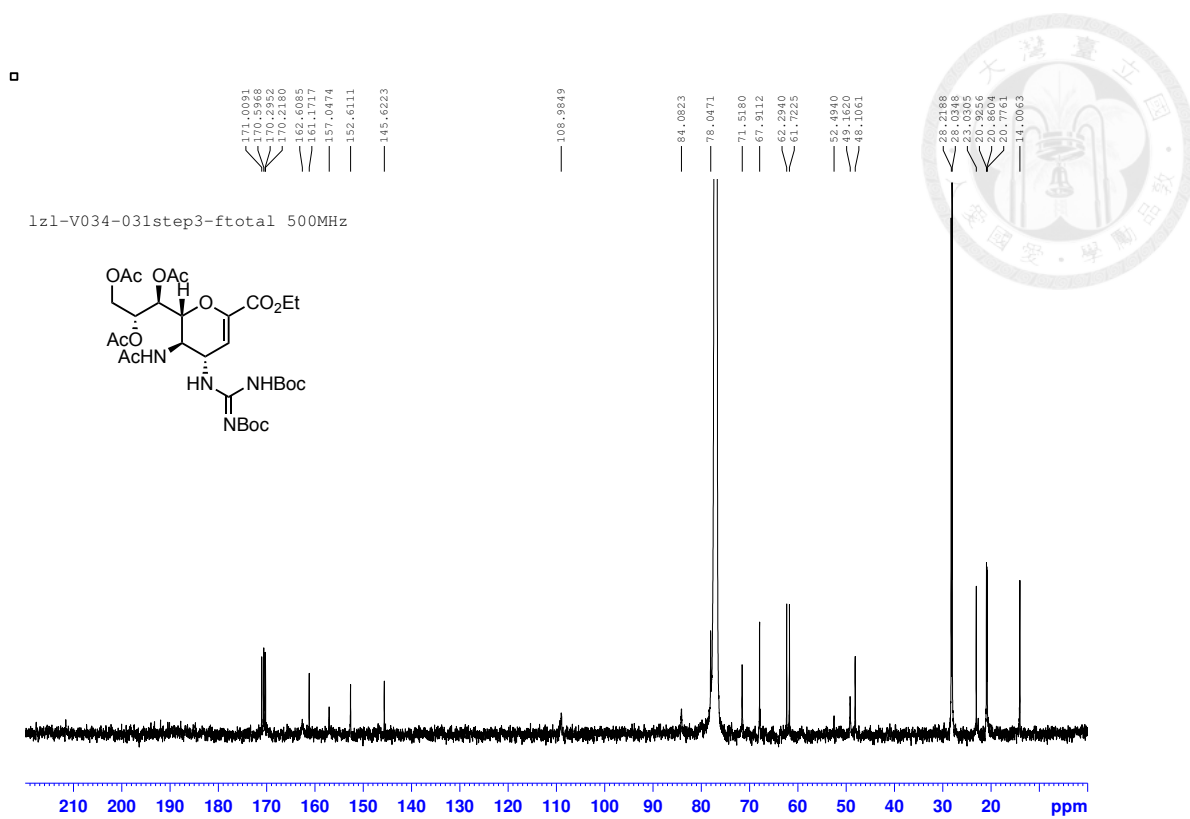
^1H NMR spectrum of compound **119** (500 MHz, in CDCl_3)

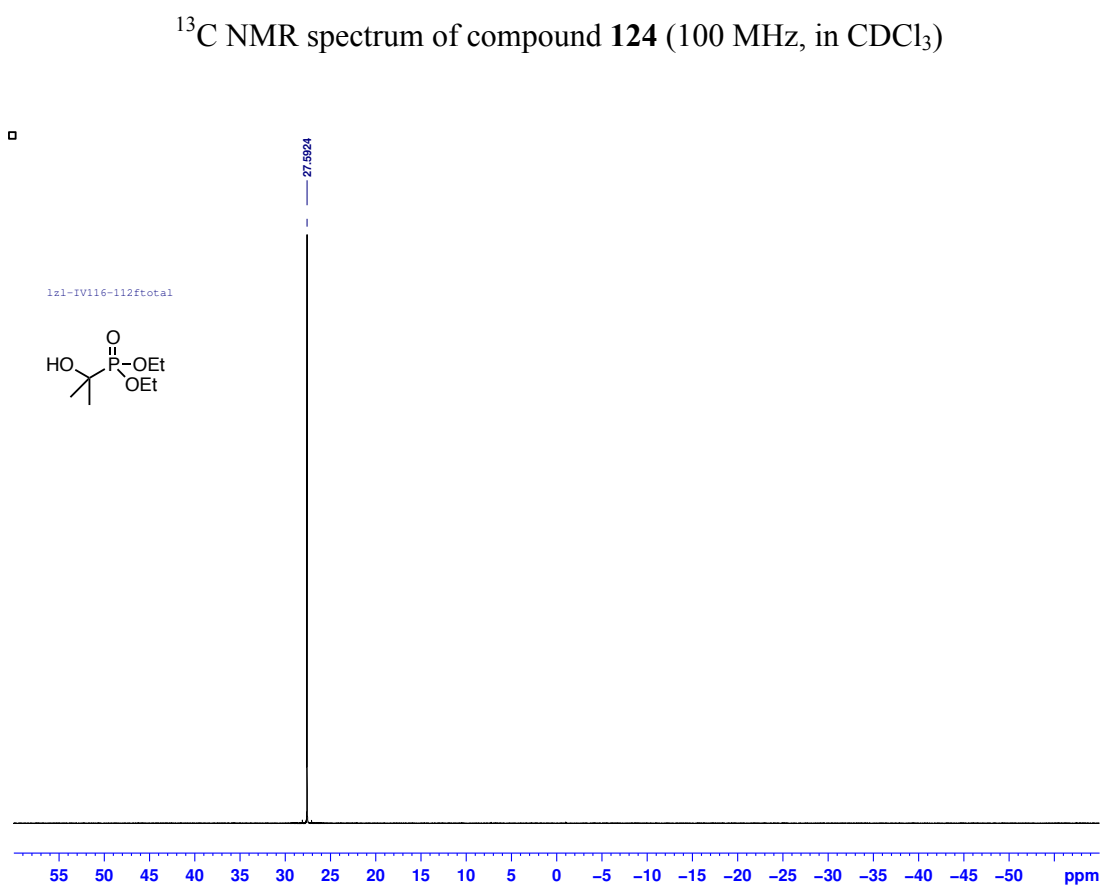
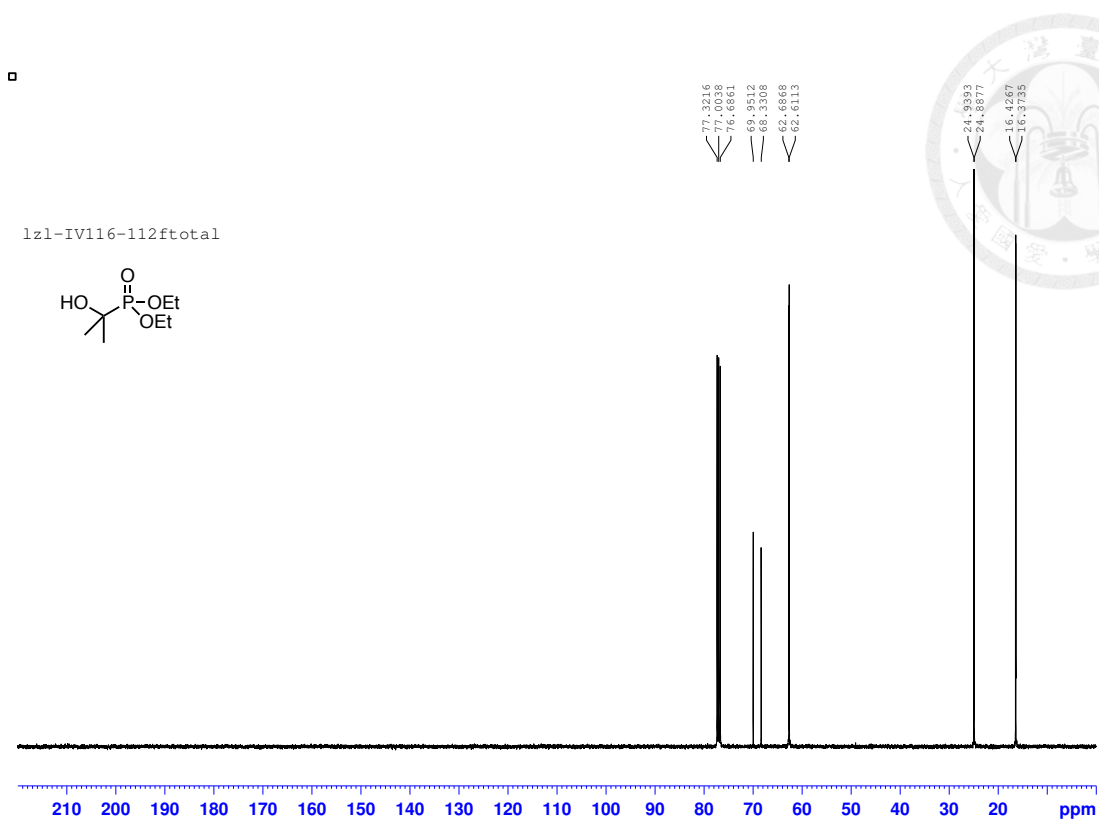


^{13}C NMR spectrum of compound **119** (100 MHz, in CDCl_3)

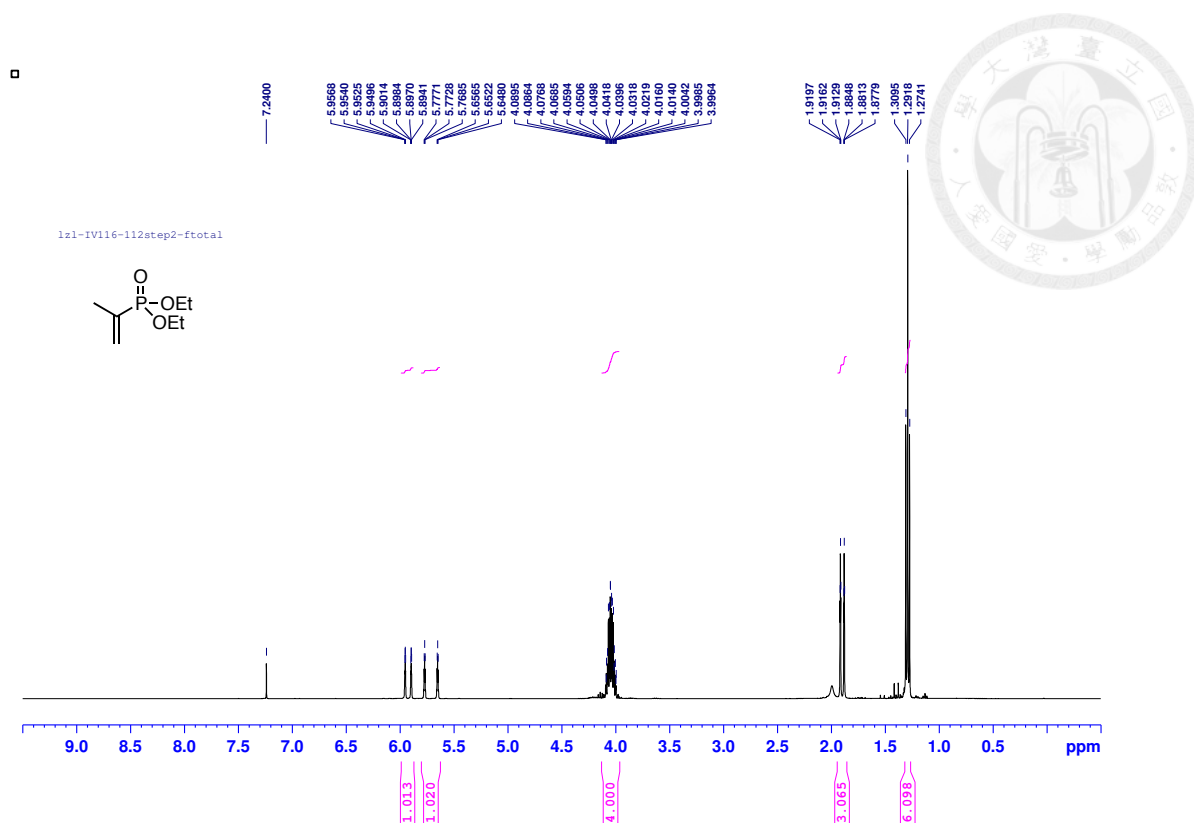


^1H NMR spectrum of compound **122** (400 MHz, in CDCl_3)

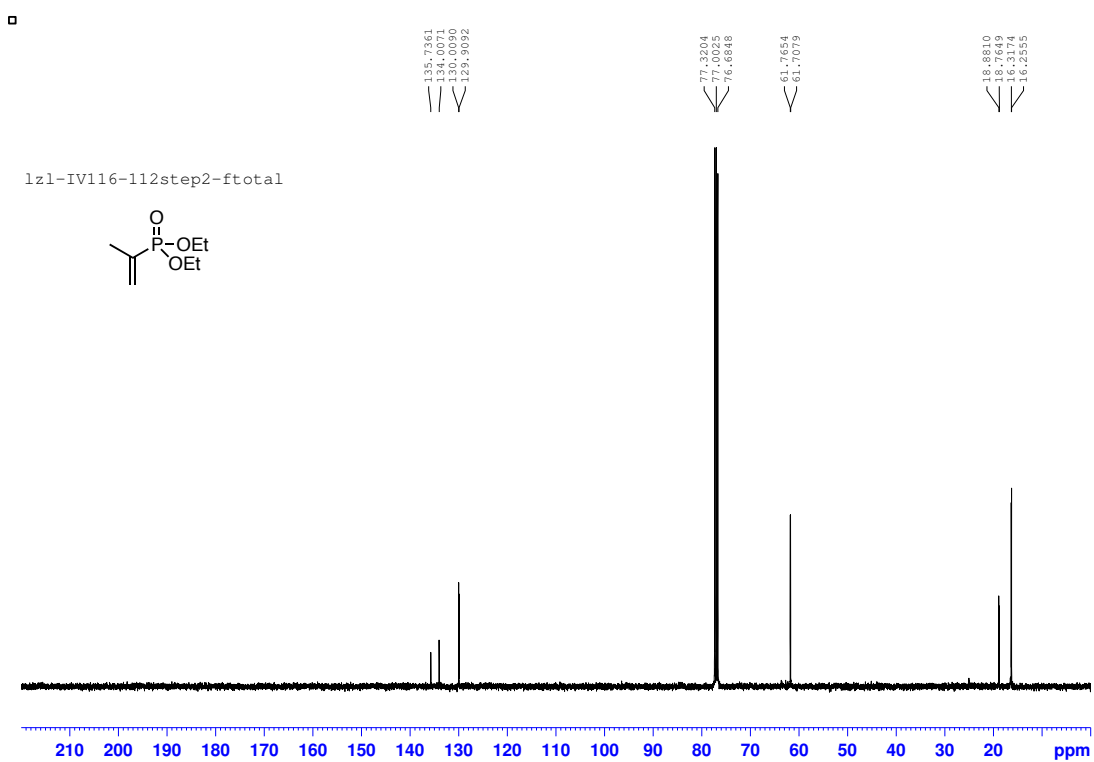




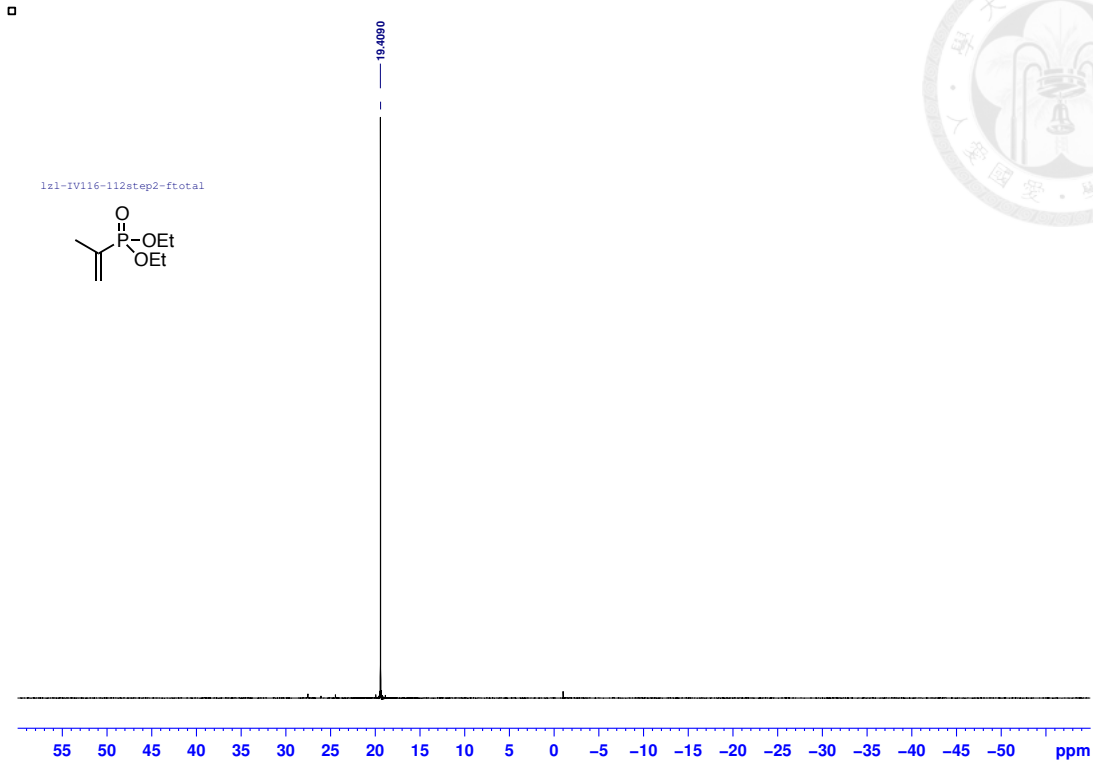
^{31}P NMR spectrum of compound **124** (162 MHz, in CDCl_3)



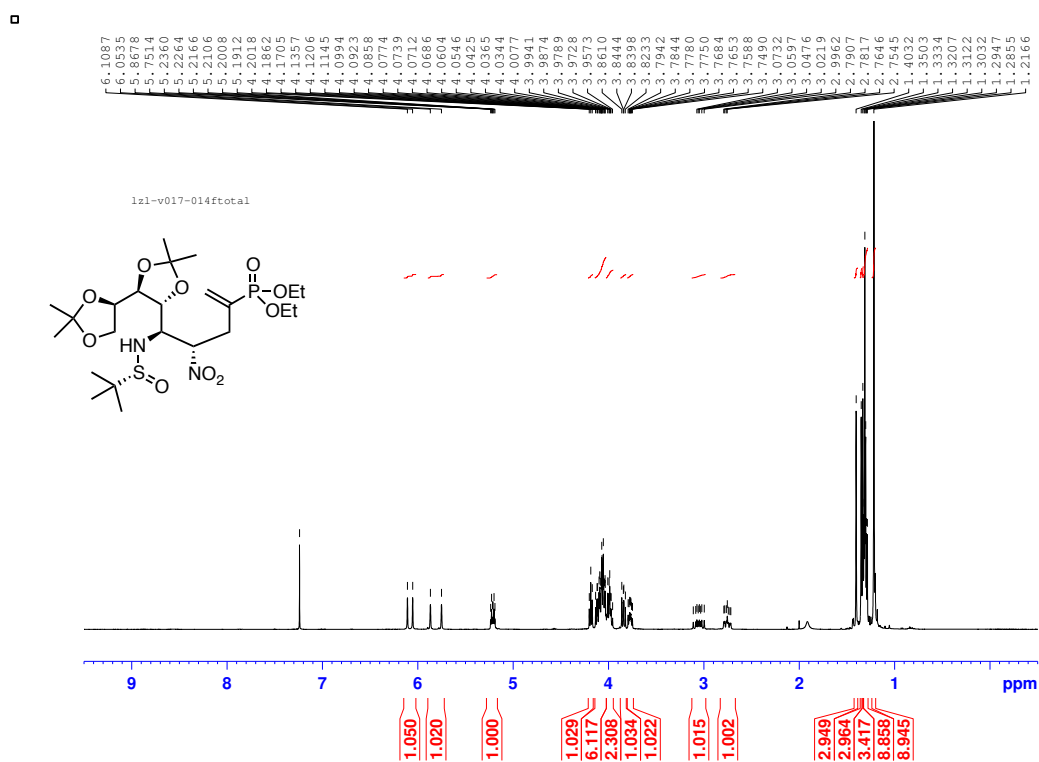
¹H NMR spectrum of compound **125** (400 MHz, in CDCl₃)



¹³C NMR spectrum of compound **125** (100 MHz, in CDCl₃)



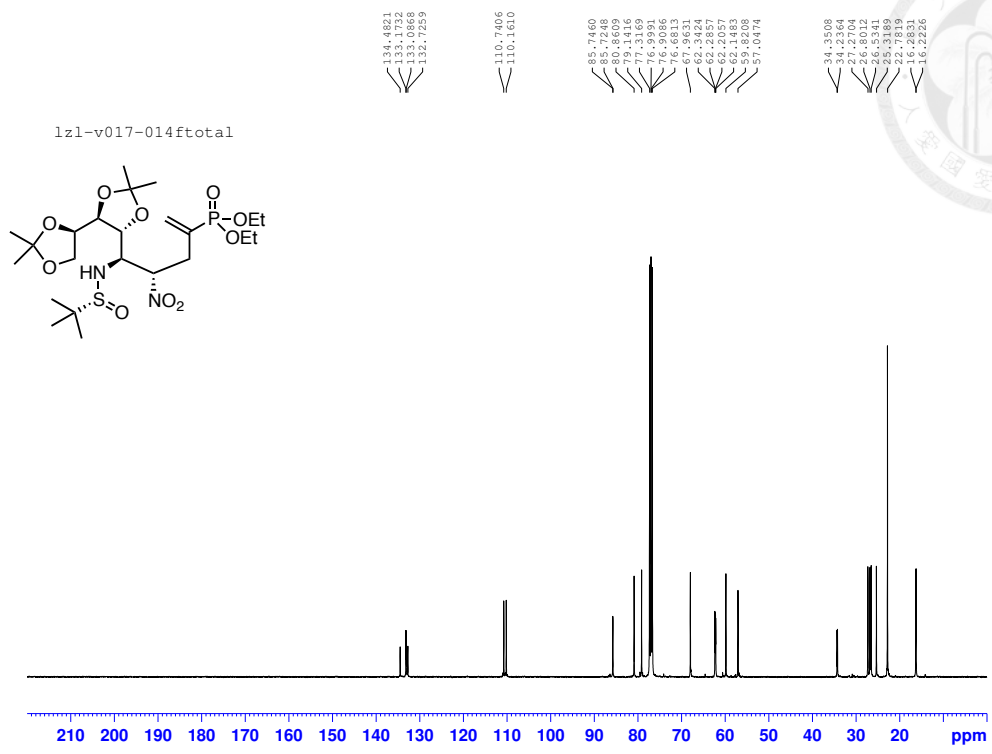
^{31}P NMR spectrum of compound **125** (162 MHz, in CDCl_3)



^1H NMR spectrum of compound **126a** (400 MHz, in CDCl_3)

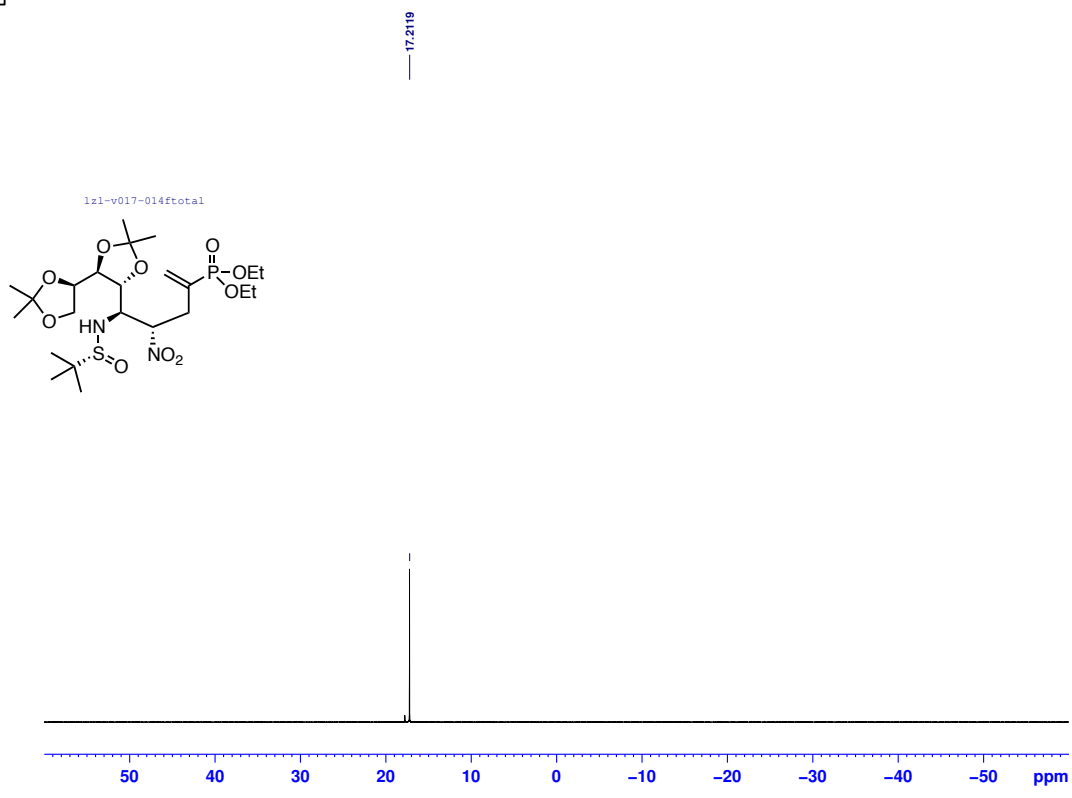


□

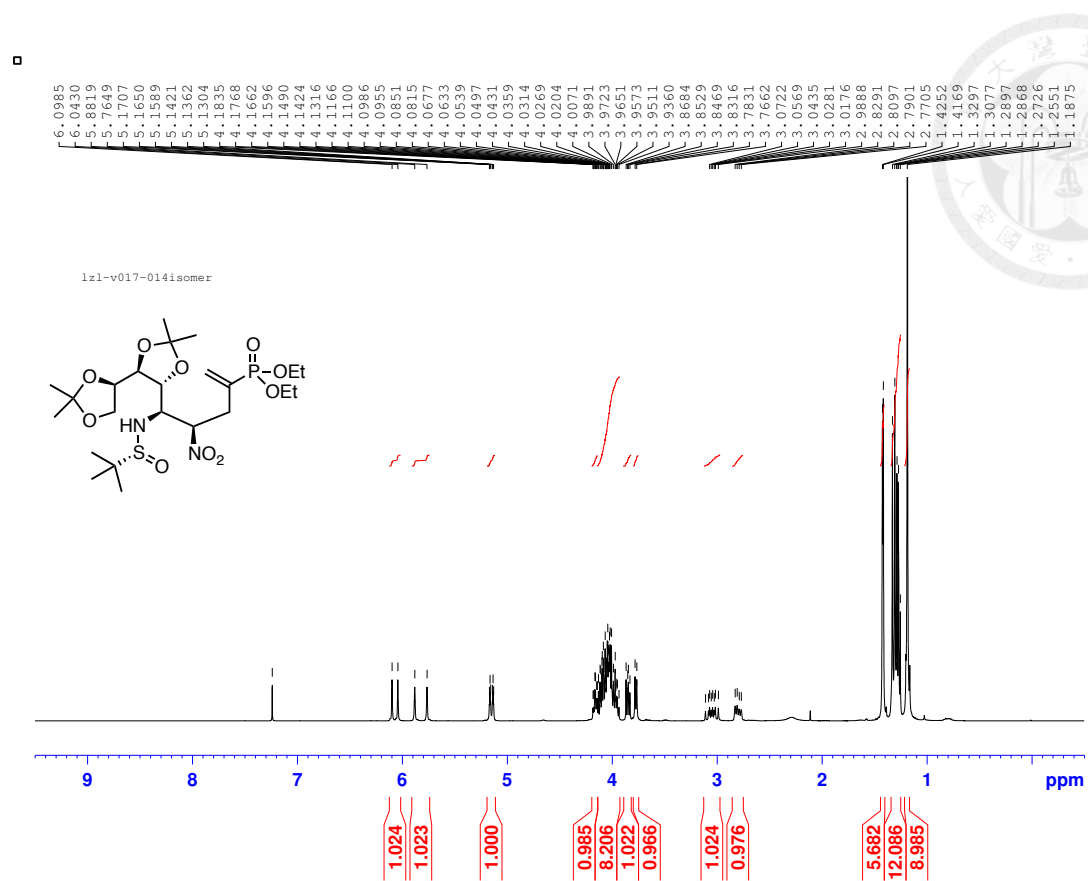


^{13}C NMR spectrum of compound **126a** (100 MHz, in CDCl_3)

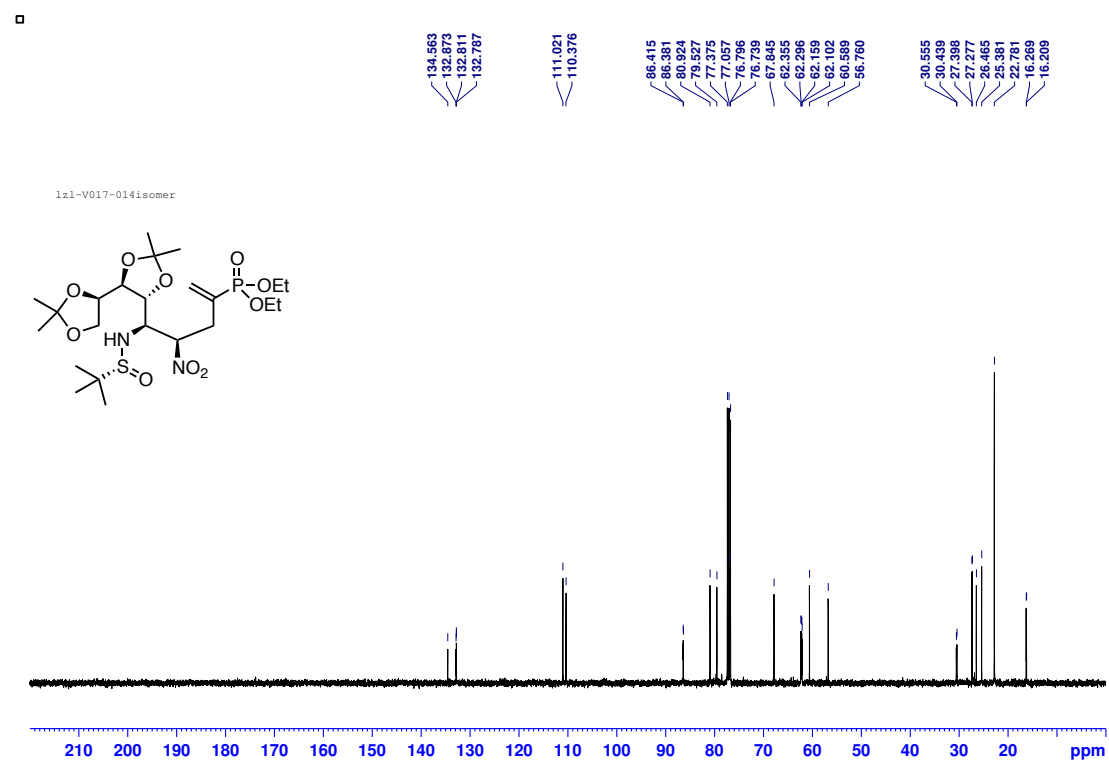
□



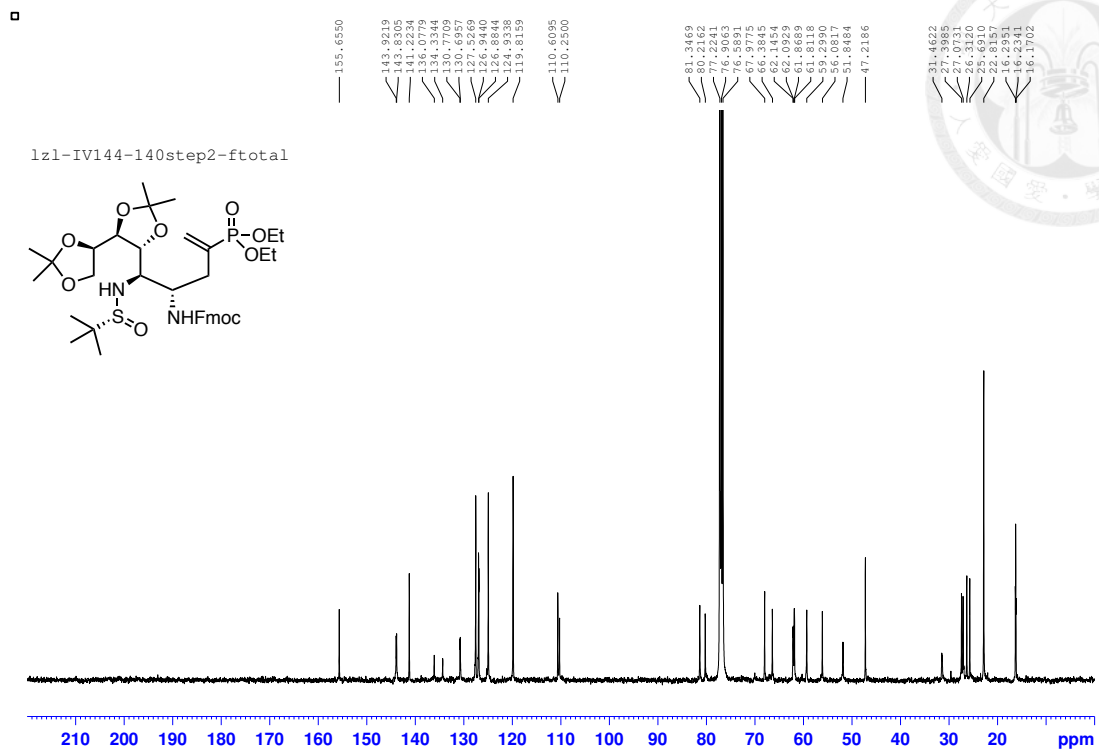
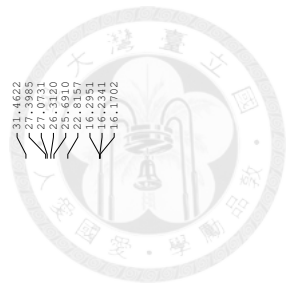
^{31}P NMR spectrum of compound **126a** (162 MHz, in CDCl_3)



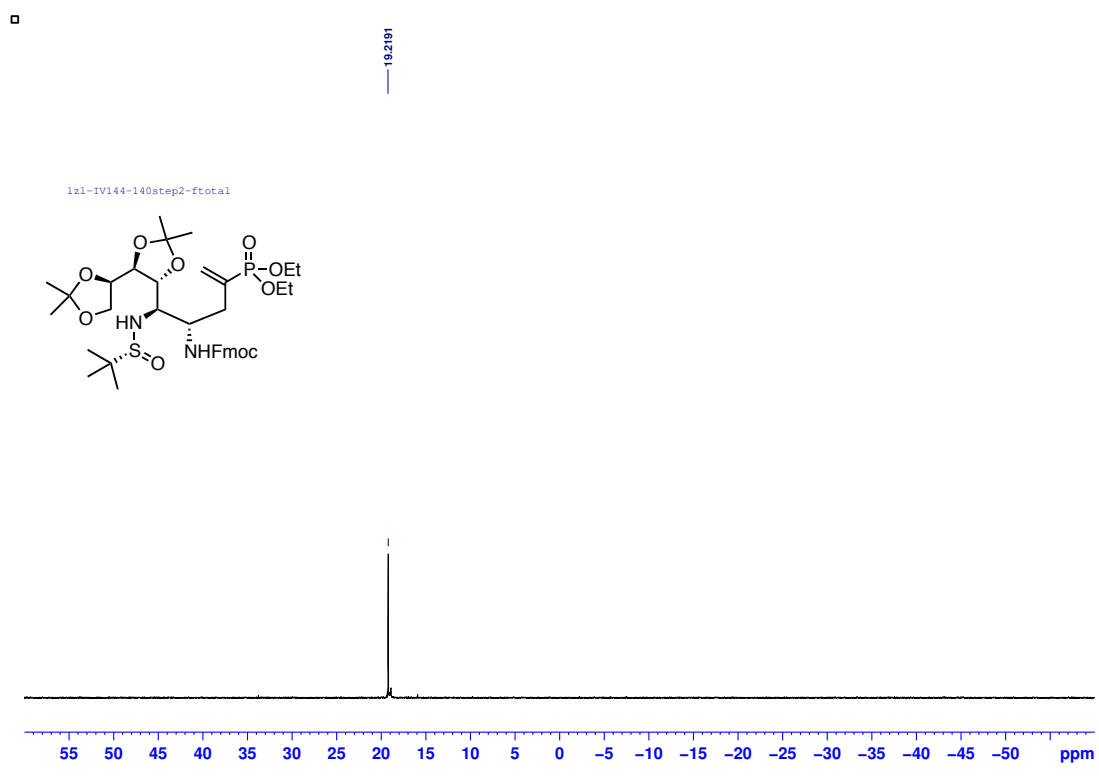
¹H NMR spectrum of compound **126b** (400 MHz, in CDCl₃)



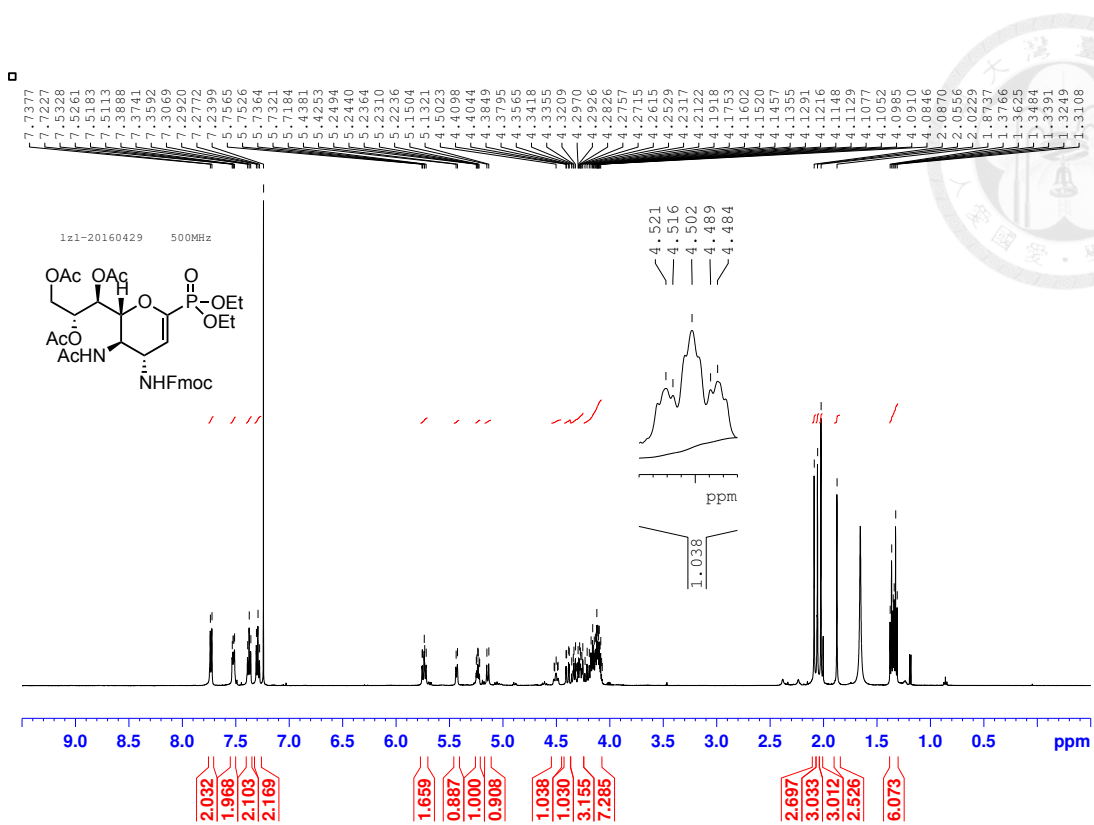
¹³C NMR spectrum of compound **126b** (100 MHz, in CDCl₃)



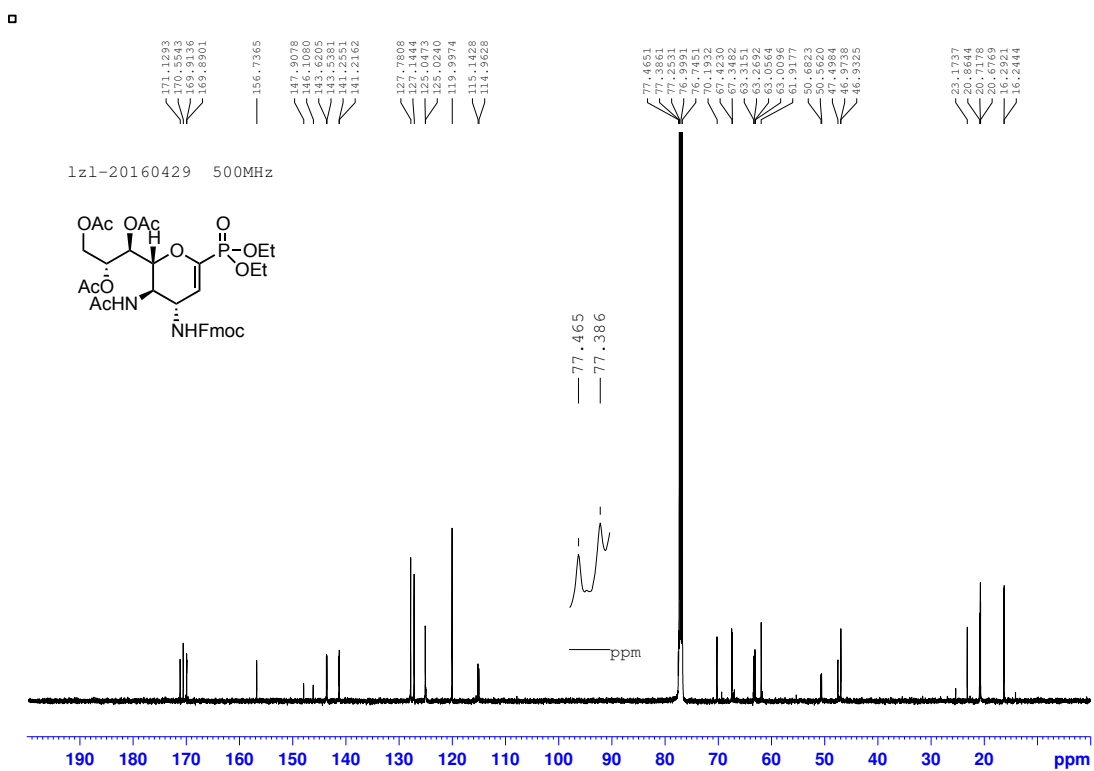
^{13}C NMR spectrum of compound **135** (100 MHz, in CDCl_3)



^{31}P NMR spectrum of compound **135** (162 MHz, in CDCl_3)



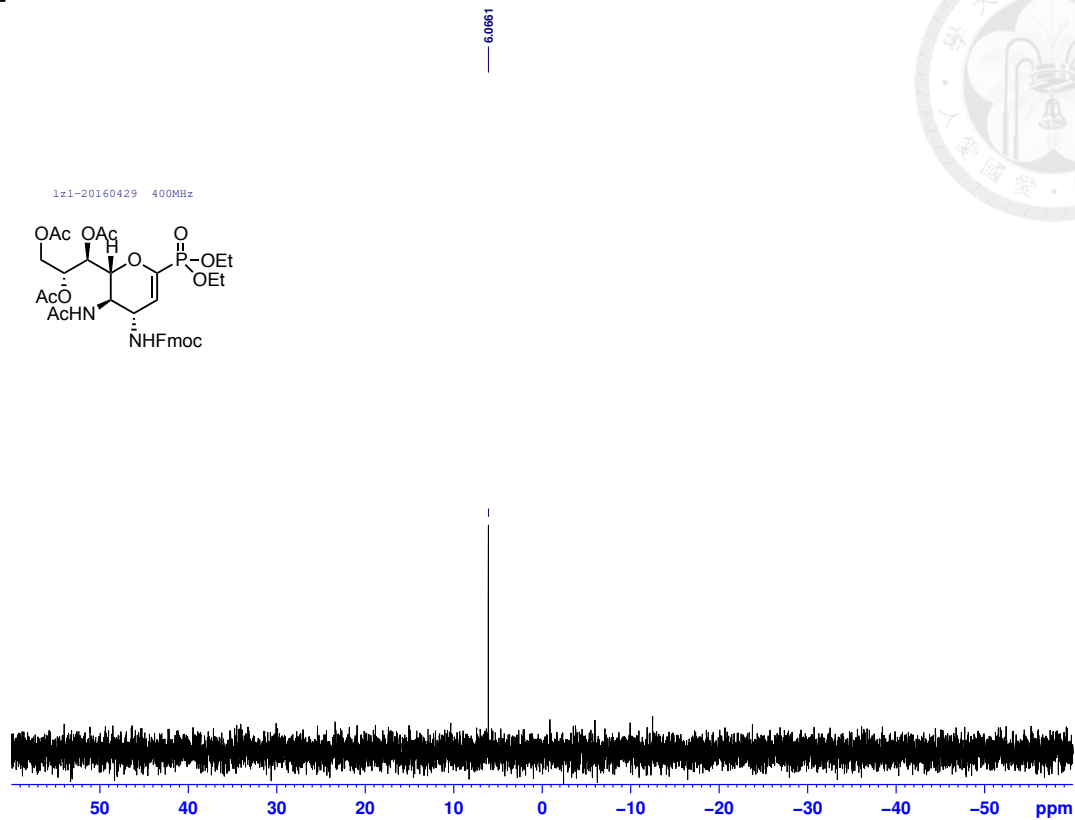
^1H NMR spectrum of compound **140** (500 MHz, in CDCl_3)



^{13}C NMR spectrum of compound **140** (125 MHz, in CDCl_3)

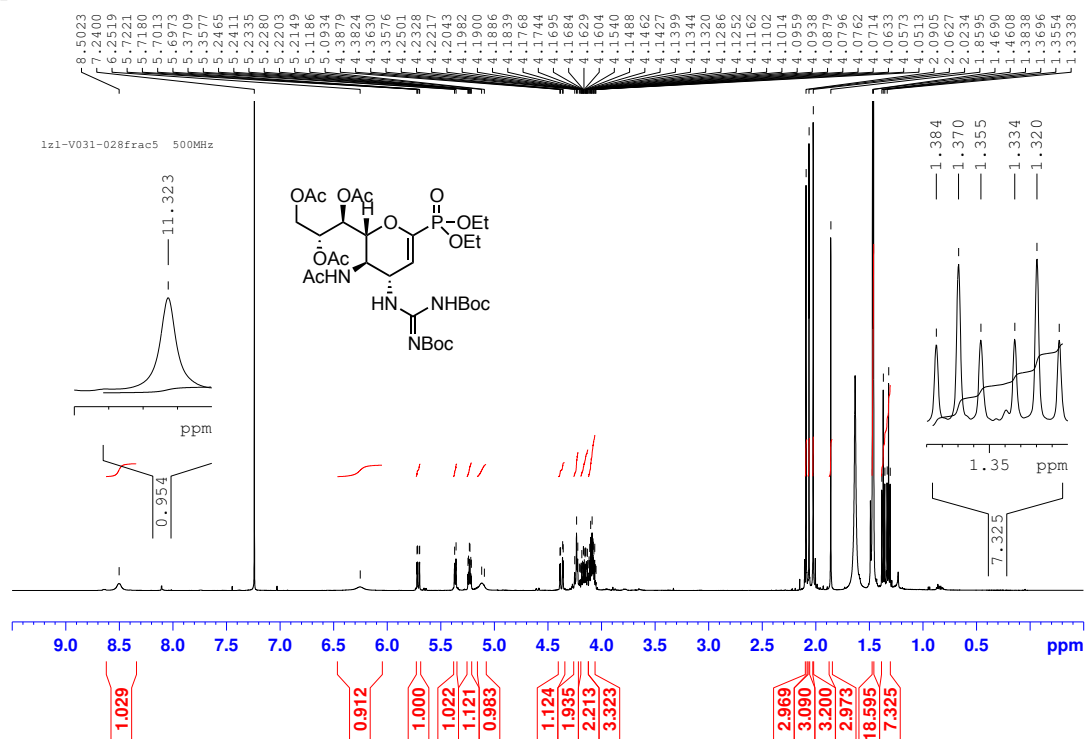


□

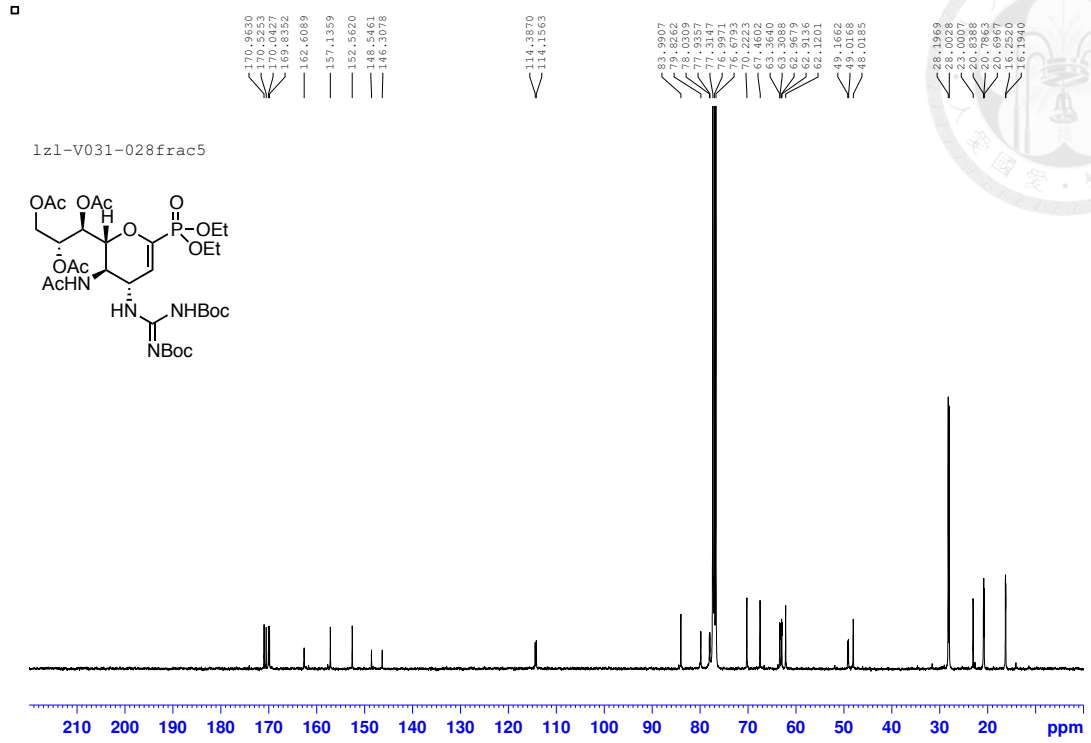


^{31}P NMR spectrum of compound **140** (162 MHz, in CDCl_3)

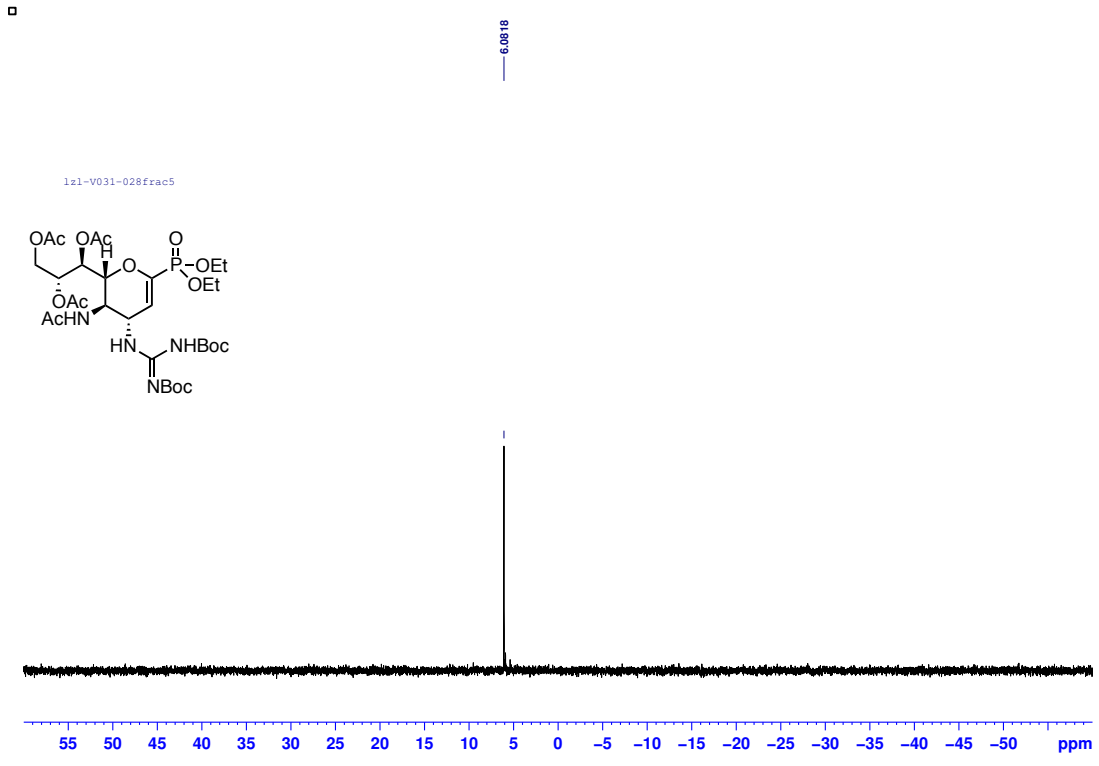
□



^1H NMR spectrum of compound **142** (500 MHz, in CDCl_3)



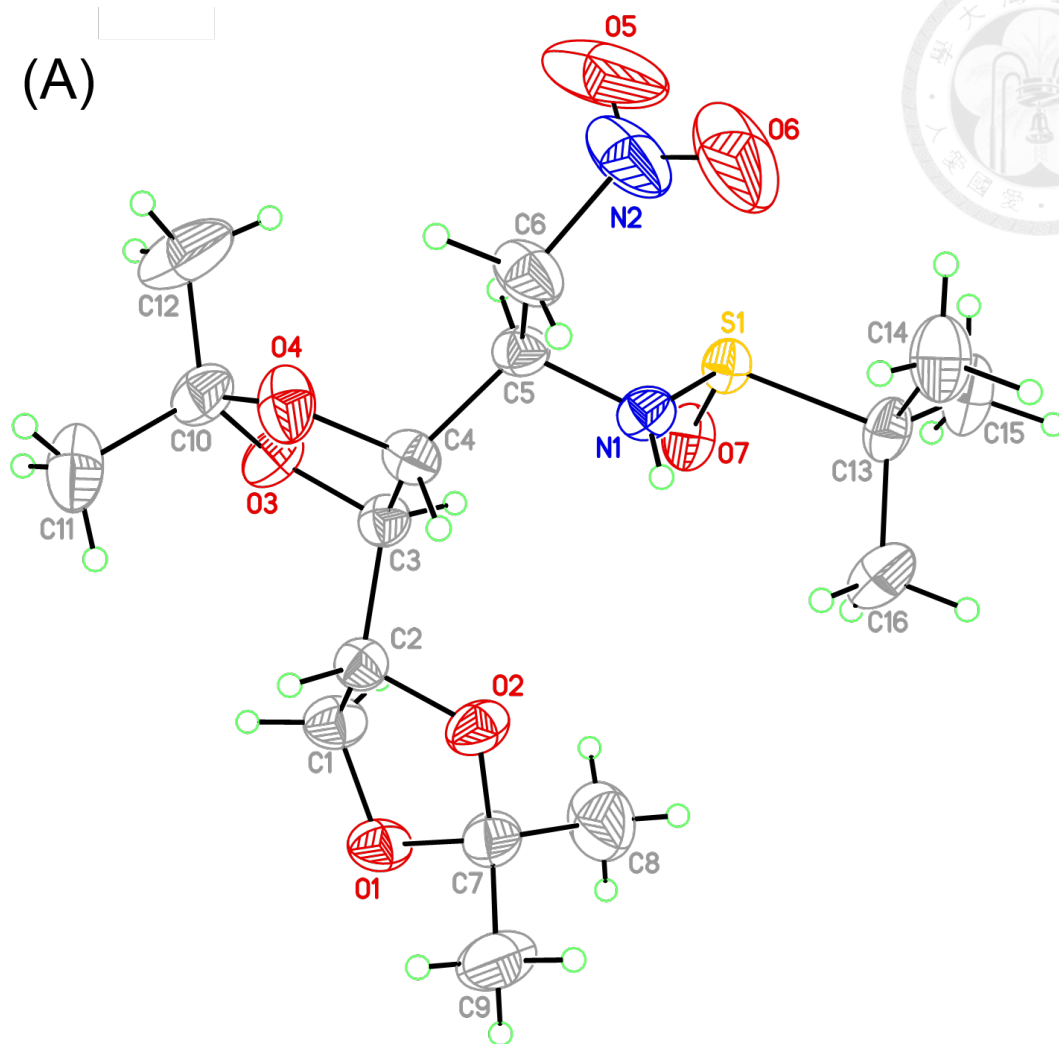
¹³C NMR spectrum of compound **142** (100 MHz, in CDCl₃)



³¹P NMR spectrum of compound **142** (162 MHz, in CDCl₃)

□

(A)



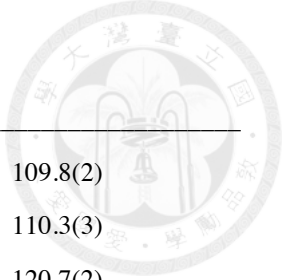
ORTEP drawing of compound **6** (ic16817, deposit CCDC 1489375); thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level.

Table S1a. Crystal data and structure refinement for compound **6** (ic16817).

| | | |
|-----------------------------------|---|----------|
| Identification code | ic16817 | |
| Empirical formula | C16 H30 N2 O7 S | |
| Formula weight | 394.48 | |
| Temperature | 295(2) K | |
| Wavelength | 1.54178 Å | |
| Crystal system | Orthorhombic | |
| Space group | P2(1)2(1)2(1) | |
| Unit cell dimensions | a = 10.1789(3) Å | a = 90°. |
| | b = 11.9132(4) Å | b = 90°. |
| | c = 18.0755(7) Å | g = 90°. |
| Volume | 2191.89(13) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.195 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 1.625 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 848 | |
| Crystal size | 0.20 x 0.15 x 0.10 mm ³ | |
| Theta range for data collection | 4.44 to 67.96°. | |
| Index ranges | -12<=h<=7, -14<=k<=14, -19<=l<=21 | |
| Reflections collected | 7403 | |
| Independent reflections | 3984 [R(int) = 0.0367] | |
| Completeness to theta = 67.96° | 100.0 % | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 1.00000 and 0.92074 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 3984 / 0 / 239 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.021 | |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0497, wR2 = 0.1257 | |
| R indices (all data) | R1 = 0.0605, wR2 = 0.1360 | |
| Absolute structure parameter | -0.05(3) | |
| Largest diff. peak and hole | 0.282 and -0.274 e.Å ⁻³ | |

Table S1b. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) of compound **6** (ic16817). U (eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|----------|--------|
| S(1) | 273(1) | 2174(1) | 9424(1) | 49(1) |
| O(1) | 1466(3) | 3500(2) | 12754(1) | 68(1) |
| O(2) | 2289(3) | 3392(2) | 11582(1) | 67(1) |
| O(3) | -2(2) | 5543(2) | 10947(2) | 65(1) |
| O(4) | 1748(3) | 5975(2) | 10201(2) | 75(1) |
| O(5) | 754(7) | 4422(6) | 7992(3) | 188(4) |
| O(6) | 2650(9) | 3638(4) | 7876(3) | 188(3) |
| O(7) | -544(2) | 1943(2) | 10088(2) | 67(1) |
| N(1) | 1503(3) | 3027(2) | 9611(2) | 54(1) |
| N(2) | 1807(8) | 4218(4) | 8210(2) | 128(2) |
| C(1) | 647(4) | 4157(4) | 12298(2) | 66(1) |
| C(2) | 1514(3) | 4385(3) | 11636(2) | 52(1) |
| C(3) | 804(3) | 4565(3) | 10908(2) | 50(1) |
| C(4) | 1728(3) | 4804(3) | 10266(2) | 52(1) |
| C(5) | 1349(3) | 4229(3) | 9541(2) | 51(1) |
| C(6) | 2237(5) | 4678(3) | 8932(2) | 75(1) |
| C(7) | 2213(4) | 2795(3) | 12267(2) | 68(1) |
| C(8) | 1522(8) | 1703(4) | 12148(3) | 120(2) |
| C(9) | 3567(5) | 2693(5) | 12590(3) | 102(2) |
| C(10) | 627(4) | 6456(3) | 10568(2) | 69(1) |
| C(11) | 1142(5) | 7306(4) | 11113(3) | 96(2) |
| C(12) | -312(7) | 6905(5) | 10002(4) | 133(2) |
| C(13) | 1265(3) | 890(3) | 9266(2) | 60(1) |
| C(14) | 2144(5) | 1090(4) | 8604(3) | 90(1) |
| C(15) | 252(4) | -21(3) | 9088(3) | 85(1) |
| C(16) | 2029(5) | 592(4) | 9961(3) | 86(1) |

Table S1c. Bond lengths [Å] and angles [°] for compound **6** (ic16817).

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|----------|
| S(1)-O(7) | 1.487(2) | C(3)-O(3)-C(10) | 109.8(2) |
| S(1)-N(1) | 1.648(3) | C(4)-O(4)-C(10) | 110.3(3) |
| S(1)-C(13) | 1.855(3) | C(5)-N(1)-S(1) | 120.7(2) |
| O(1)-C(1) | 1.410(4) | O(5)-N(2)-O(6) | 125.4(6) |
| O(1)-C(7) | 1.435(5) | O(5)-N(2)-C(6) | 119.5(8) |
| O(2)-C(2) | 1.425(4) | O(6)-N(2)-C(6) | 115.1(8) |
| O(2)-C(7) | 1.429(4) | O(1)-C(1)-C(2) | 102.6(3) |
| O(3)-C(3) | 1.427(4) | O(2)-C(2)-C(1) | 103.2(3) |
| O(3)-C(10) | 1.436(4) | O(2)-C(2)-C(3) | 108.9(3) |
| O(4)-C(4) | 1.399(4) | C(1)-C(2)-C(3) | 115.7(3) |
| O(4)-C(10) | 1.439(5) | O(3)-C(3)-C(2) | 110.4(3) |
| O(5)-N(2) | 1.168(10) | O(3)-C(3)-C(4) | 103.9(2) |
| O(6)-N(2) | 1.255(10) | C(2)-C(3)-C(4) | 113.2(3) |
| N(1)-C(5) | 1.446(4) | O(4)-C(4)-C(3) | 105.0(3) |
| N(2)-C(6) | 1.482(6) | O(4)-C(4)-C(5) | 112.3(3) |
| C(1)-C(2) | 1.512(4) | C(3)-C(4)-C(5) | 114.5(2) |
| C(2)-C(3) | 1.516(4) | N(1)-C(5)-C(6) | 110.3(3) |
| C(3)-C(4) | 1.521(4) | N(1)-C(5)-C(4) | 110.0(2) |
| C(4)-C(5) | 1.528(4) | C(6)-C(5)-C(4) | 108.2(3) |
| C(5)-C(6) | 1.521(5) | N(2)-C(6)-C(5) | 109.3(3) |
| C(7)-C(8) | 1.495(7) | O(2)-C(7)-O(1) | 105.6(3) |
| C(7)-C(9) | 1.502(6) | O(2)-C(7)-C(8) | 109.6(4) |
| C(10)-C(12) | 1.499(7) | O(1)-C(7)-C(8) | 110.4(4) |
| C(10)-C(11) | 1.507(6) | O(2)-C(7)-C(9) | 109.1(4) |
| C(13)-C(14) | 1.513(6) | O(1)-C(7)-C(9) | 107.2(3) |
| C(13)-C(16) | 1.519(6) | C(8)-C(7)-C(9) | 114.6(5) |
| C(13)-C(15) | 1.531(5) | O(3)-C(10)-O(4) | 105.7(3) |
| | | O(3)-C(10)-C(12) | 108.1(3) |
| O(7)-S(1)-N(1) | 111.95(15) | O(4)-C(10)-C(12) | 109.5(4) |
| O(7)-S(1)-C(13) | 106.03(15) | O(3)-C(10)-C(11) | 110.6(3) |
| N(1)-S(1)-C(13) | 97.25(15) | O(4)-C(10)-C(11) | 107.0(3) |
| C(1)-O(1)-C(7) | 106.2(3) | C(12)-C(10)-C(11) | 115.4(4) |
| C(2)-O(2)-C(7) | 108.9(2) | C(14)-C(13)-C(16) | 112.9(3) |

C(14)-C(13)-C(15) 110.1(3)
C(16)-C(13)-C(15) 110.6(4)
C(14)-C(13)-S(1) 108.3(3)
C(16)-C(13)-S(1) 110.1(3)

C(15)-C(13)-S(1) 104.5(2)

Symmetry transformations used to generate
equivalent atoms:

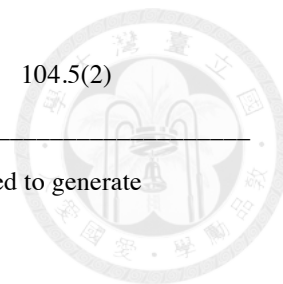


Table S1d. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for compound **6** (ic16817). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [(h a^*)^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| S(1) | 39(1) | 47(1) | 60(1) | -3(1) | 1(1) | 0(1) |
| O(1) | 73(2) | 83(2) | 47(1) | 11(1) | 4(1) | 4(1) |
| O(2) | 74(2) | 74(1) | 53(1) | 14(1) | 11(1) | 23(1) |
| O(3) | 54(1) | 56(1) | 84(2) | 20(1) | 8(1) | 4(1) |
| O(4) | 98(2) | 54(1) | 74(2) | -4(1) | 29(1) | -22(1) |
| O(5) | 264(7) | 203(6) | 97(3) | 50(4) | -89(5) | -141(6) |
| O(6) | 370(11) | 117(3) | 77(2) | -16(2) | 76(4) | -50(5) |
| O(7) | 58(1) | 61(1) | 83(2) | -5(1) | 19(1) | -1(1) |
| N(1) | 42(1) | 57(2) | 64(2) | 4(1) | -7(1) | -2(1) |
| N(2) | 238(7) | 100(3) | 46(2) | 3(2) | 23(3) | -80(4) |
| C(1) | 64(2) | 81(2) | 53(2) | 9(2) | 6(2) | 5(2) |
| C(2) | 53(2) | 54(2) | 48(2) | 3(1) | 4(1) | -1(1) |
| C(3) | 51(2) | 47(2) | 51(2) | 5(1) | 2(1) | -4(1) |
| C(4) | 49(2) | 58(2) | 49(2) | 2(1) | 0(1) | -12(1) |
| C(5) | 53(2) | 51(2) | 49(2) | 8(1) | -4(1) | -6(1) |
| C(6) | 101(3) | 75(2) | 49(2) | 0(2) | 7(2) | -31(2) |
| C(7) | 87(2) | 61(2) | 55(2) | 10(2) | 2(2) | 4(2) |
| C(8) | 179(6) | 77(3) | 104(4) | 1(3) | -1(4) | -24(4) |
| C(9) | 106(3) | 121(4) | 79(3) | 17(3) | -5(2) | 48(3) |
| C(10) | 74(2) | 53(2) | 81(2) | 20(2) | 1(2) | -6(2) |
| C(11) | 121(4) | 61(2) | 104(3) | -15(2) | 36(3) | -6(2) |
| C(12) | 123(4) | 107(4) | 168(6) | 78(4) | -35(4) | -9(4) |
| C(13) | 46(1) | 52(2) | 82(2) | -7(2) | 7(2) | 12(1) |
| C(14) | 74(3) | 88(3) | 109(3) | -21(3) | 31(3) | 11(2) |
| C(15) | 66(2) | 54(2) | 135(4) | -21(2) | 8(3) | 4(2) |
| C(16) | 75(2) | 69(2) | 113(3) | 17(2) | -9(2) | 18(2) |

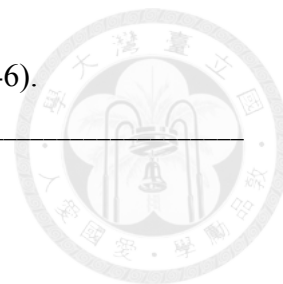


Table S2a. Crystal data and structure refinement for compound **7b** (ic16846).

| | | |
|-----------------------------------|---|----------|
| Identification code | ic16846 | |
| Empirical formula | C ₂₂ H ₃₈ N ₂ O ₉ S | |
| Formula weight | 506.60 | |
| Temperature | 200(2) K | |
| Wavelength | 1.54178 Å | |
| Crystal system | Orthorhombic | |
| Space group | P2(1)2(1)2(1) | |
| Unit cell dimensions | a = 10.2553(4) Å | a = 90°. |
| | b = 11.3826(4) Å | b = 90°. |
| | c = 23.6017(9) Å | g = 90°. |
| Volume | 2755.07(18) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.221 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 1.460 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 1088 | |
| Crystal size | 0.20 x 0.15 x 0.10 mm ³ | |
| Theta range for data collection | 3.75 to 67.99°. | |
| Index ranges | -9 ≤ h ≤ 12, -10 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 27 | |
| Reflections collected | 9400 | |
| Independent reflections | 5020 [R(int) = 0.0421] | |
| Completeness to theta = 67.99° | 100.0 % | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 1.00000 and 0.68852 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 5020 / 2 / 310 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.009 | |
| Final R indices [I > 2σ(I)] | R1 = 0.0476, wR2 = 0.1150 | |
| R indices (all data) | R1 = 0.0630, wR2 = 0.1286 | |
| Absolute structure parameter | 0.01(2) | |
| Largest diff. peak and hole | 0.245 and -0.221 e.Å ⁻³ | |

Table S2b. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) of compound **7b** (ic16846). U (eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|----------|--------|
| S(1) | 4295(1) | 6300(1) | 123(1) | 31(1) |
| O(1) | 3560(2) | 7379(2) | 286(1) | 41(1) |
| O(2) | 5558(4) | 3967(2) | -811(2) | 82(1) |
| O(3) | 4149(3) | 4682(3) | -1391(1) | 74(1) |
| O(4) | 5818(3) | 8134(2) | -1664(1) | 46(1) |
| O(5) | 4005(2) | 9085(2) | -1338(1) | 44(1) |
| O(6) | 6455(2) | 9953(2) | -297(1) | 55(1) |
| O(7) | 4808(3) | 11061(2) | 41(1) | 67(1) |
| O(8) | 8984(4) | 4717(3) | -2456(1) | 88(1) |
| O(9) | 8358(4) | 6426(3) | -2086(2) | 89(1) |
| N(1) | 5587(3) | 6623(2) | -275(1) | 32(1) |
| N(2) | 5178(3) | 4713(3) | -1145(1) | 51(1) |
| C(1) | 8518(4) | 5270(4) | -2072(2) | 59(1) |
| C(2) | 8075(3) | 4765(3) | -1525(2) | 45(1) |
| C(3) | 7422(3) | 5559(3) | -1093(2) | 42(1) |
| C(4) | 6009(3) | 5807(3) | -1234(1) | 36(1) |
| C(5) | 5349(3) | 6785(3) | -879(1) | 32(1) |
| C(6) | 5811(3) | 8011(3) | -1065(1) | 35(1) |
| C(7) | 4889(3) | 8981(2) | -872(1) | 36(1) |
| C(8) | 5595(3) | 10135(3) | -759(2) | 46(1) |
| C(9) | 4692(4) | 11111(3) | -548(2) | 60(1) |
| C(10) | 6115(4) | 10705(3) | 161(2) | 55(1) |
| C(11) | 6098(5) | 9974(5) | 692(2) | 87(2) |
| C(12) | 7051(5) | 11725(4) | 178(3) | 87(2) |
| C(13) | 4627(4) | 8685(4) | -1843(2) | 52(1) |
| C(14) | 3741(5) | 7813(5) | -2138(2) | 72(1) |
| C(15) | 4983(6) | 9723(4) | -2228(2) | 79(2) |
| C(16) | 8295(5) | 3651(4) | -1437(2) | 71(1) |
| C(17) | 8808(9) | 7054(7) | -2578(3) | 146(4) |
| C(18) | 7825(11) | 7478(10) | -2906(4) | 206(6) |

| | | | | |
|-------|---------|---------|---------|-------|
| C(19) | 5181(3) | 5813(3) | 770(1) | 44(1) |
| C(20) | 5978(5) | 6809(4) | 1005(2) | 65(1) |
| C(21) | 4116(4) | 5467(4) | 1184(2) | 61(1) |
| C(22) | 5998(5) | 4752(4) | 606(2) | 66(1) |

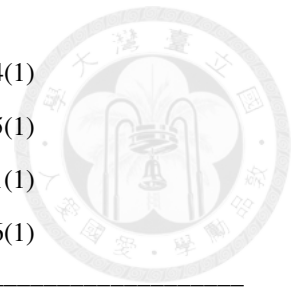
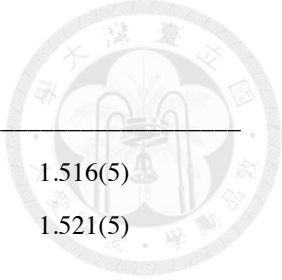


Table S2c. Bond lengths [Å] and angles [°] for compound **7b** (ic16846).

| | | | |
|-------------|-----------|-----------------|------------|
| S(1)-O(1) | 1.491(2) | C(19)-C(21) | 1.516(5) |
| S(1)-N(1) | 1.665(3) | C(19)-C(22) | 1.521(5) |
| S(1)-C(19) | 1.862(3) | | |
| O(2)-N(2) | 1.222(4) | O(1)-S(1)-N(1) | 111.45(13) |
| O(3)-N(2) | 1.206(5) | O(1)-S(1)-C(19) | 106.22(15) |
| O(4)-C(6) | 1.420(4) | N(1)-S(1)-C(19) | 98.05(15) |
| O(4)-C(13) | 1.437(4) | C(6)-O(4)-C(13) | 109.4(3) |
| O(5)-C(13) | 1.427(4) | C(13)-O(5)-C(7) | 109.4(2) |
| O(5)-C(7) | 1.432(4) | C(8)-O(6)-C(10) | 110.2(3) |
| O(6)-C(8) | 1.419(4) | C(9)-O(7)-C(10) | 106.8(3) |
| O(6)-C(10) | 1.423(5) | C(1)-O(9)-C(17) | 118.2(5) |
| O(7)-C(9) | 1.397(5) | C(5)-N(1)-S(1) | 116.5(2) |
| O(7)-C(10) | 1.429(5) | O(3)-N(2)-O(2) | 124.7(4) |
| O(8)-C(1) | 1.201(5) | O(3)-N(2)-C(4) | 116.6(3) |
| O(9)-C(1) | 1.326(5) | O(2)-N(2)-C(4) | 118.6(3) |
| O(9)-C(17) | 1.441(6) | O(8)-C(1)-O(9) | 123.4(4) |
| N(1)-C(5) | 1.457(4) | O(8)-C(1)-C(2) | 125.0(4) |
| N(2)-C(4) | 1.523(4) | O(9)-C(1)-C(2) | 111.6(3) |
| C(1)-C(2) | 1.484(6) | C(16)-C(2)-C(1) | 117.5(4) |
| C(2)-C(16) | 1.305(6) | C(16)-C(2)-C(3) | 123.2(4) |
| C(2)-C(3) | 1.518(5) | C(1)-C(2)-C(3) | 119.3(3) |
| C(3)-C(4) | 1.514(5) | C(4)-C(3)-C(2) | 112.7(3) |
| C(4)-C(5) | 1.549(4) | C(3)-C(4)-N(2) | 110.7(3) |
| C(5)-C(6) | 1.537(4) | C(3)-C(4)-C(5) | 115.7(3) |
| C(6)-C(7) | 1.524(4) | N(2)-C(4)-C(5) | 105.6(2) |
| C(7)-C(8) | 1.523(4) | N(1)-C(5)-C(6) | 110.1(2) |
| C(8)-C(9) | 1.530(5) | N(1)-C(5)-C(4) | 111.4(2) |
| C(10)-C(11) | 1.504(7) | C(6)-C(5)-C(4) | 111.3(2) |
| C(10)-C(12) | 1.507(6) | O(4)-C(6)-C(7) | 103.3(2) |
| C(13)-C(14) | 1.515(6) | O(4)-C(6)-C(5) | 112.1(3) |
| C(13)-C(15) | 1.533(6) | C(7)-C(6)-C(5) | 112.4(3) |
| C(17)-C(18) | 1.358(11) | O(5)-C(7)-C(8) | 111.3(2) |
| C(19)-C(20) | 1.503(6) | O(5)-C(7)-C(6) | 102.9(2) |

| | | | |
|-------------------|----------|-------------------|----------|
| C(8)-C(7)-C(6) | 112.5(3) | O(5)-C(13)-C(15) | 110.8(3) |
| O(6)-C(8)-C(7) | 107.7(3) | O(4)-C(13)-C(15) | 107.9(3) |
| O(6)-C(8)-C(9) | 103.4(3) | C(14)-C(13)-C(15) | 112.1(4) |
| C(7)-C(8)-C(9) | 113.3(3) | C(18)-C(17)-O(9) | 113.4(7) |
| O(7)-C(9)-C(8) | 104.0(3) | C(20)-C(19)-C(21) | 110.5(3) |
| O(6)-C(10)-O(7) | 104.4(3) | C(20)-C(19)-C(22) | 113.2(3) |
| O(6)-C(10)-C(11) | 107.7(3) | C(21)-C(19)-C(22) | 110.8(3) |
| O(7)-C(10)-C(11) | 108.2(4) | C(20)-C(19)-S(1) | 110.0(3) |
| O(6)-C(10)-C(12) | 109.1(4) | C(21)-C(19)-S(1) | 104.7(2) |
| O(7)-C(10)-C(12) | 112.6(3) | C(22)-C(19)-S(1) | 107.2(2) |
| C(11)-C(10)-C(12) | 114.3(4) | | |
| O(5)-C(13)-O(4) | 105.8(3) | | |
| O(5)-C(13)-C(14) | 109.0(3) | | |
| O(4)-C(13)-C(14) | 111.1(3) | | |

Symmetry transformations used to generate
equivalent atoms:

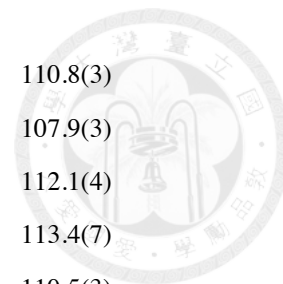
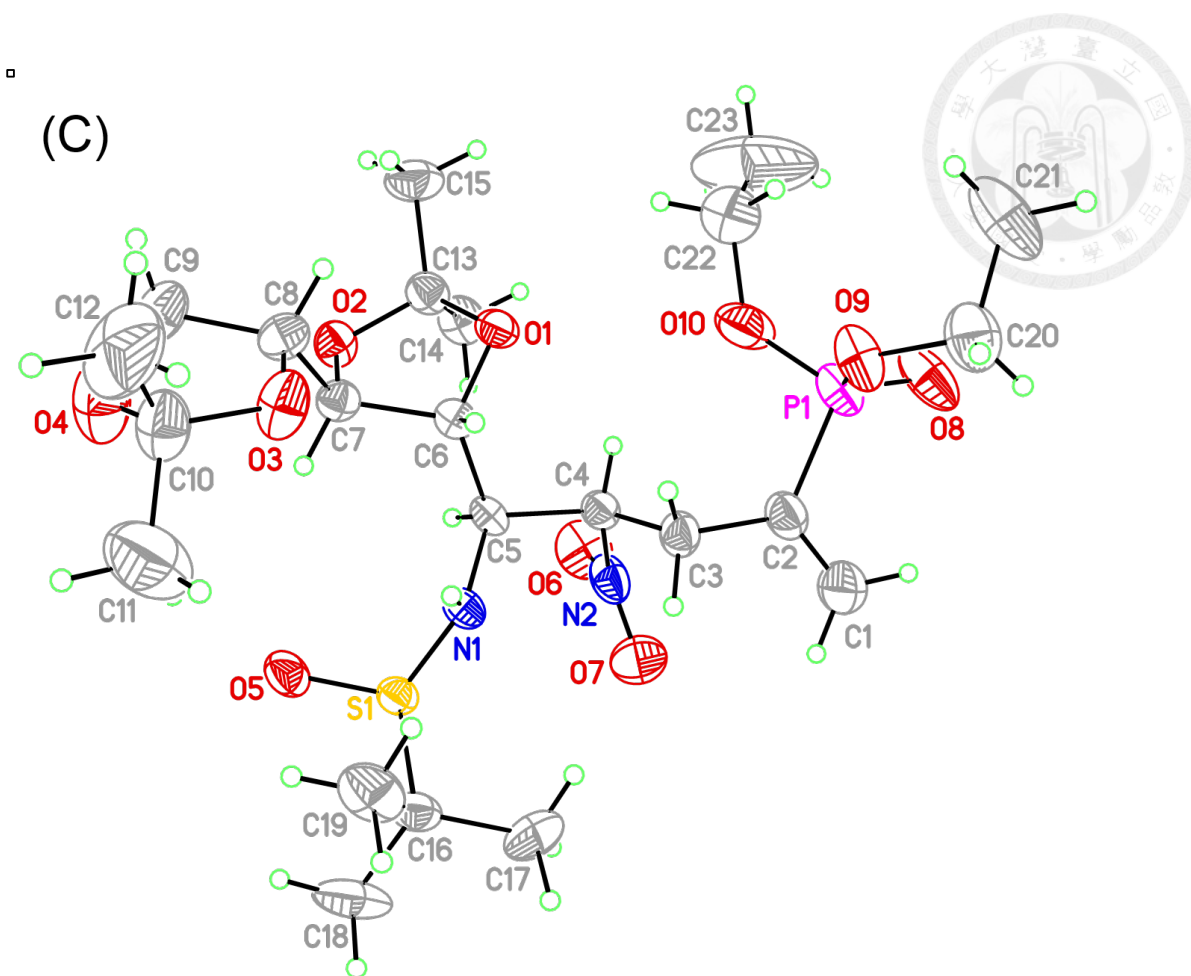


Table S2d. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for compound **7b** (ic16846). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [(h a^*)^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U^{11} | U^{22} | U^{33} | U^{23} | U^{13} | U^{12} |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| S(1) | 30(1) | 33(1) | 29(1) | 2(1) | 1(1) | 2(1) |
| O(1) | 43(1) | 44(1) | 35(1) | 3(1) | 5(1) | 7(1) |
| O(2) | 95(3) | 44(2) | 107(3) | 20(2) | 12(2) | -8(2) |
| O(3) | 62(2) | 91(2) | 70(2) | -24(2) | 2(2) | -40(2) |
| O(4) | 43(1) | 56(1) | 38(1) | 13(1) | 9(1) | 8(1) |
| O(5) | 35(1) | 53(1) | 44(1) | 1(1) | -3(1) | 7(1) |
| O(6) | 41(1) | 45(1) | 78(2) | -18(1) | -15(1) | 9(1) |
| O(7) | 50(2) | 63(2) | 89(2) | -11(2) | 1(2) | 17(1) |
| O(8) | 96(3) | 96(2) | 71(2) | -27(2) | 40(2) | 0(2) |
| O(9) | 112(3) | 72(2) | 82(2) | 7(2) | 53(2) | 8(2) |
| N(1) | 28(1) | 36(1) | 31(1) | -4(1) | -2(1) | -3(1) |
| N(2) | 58(2) | 45(2) | 51(2) | -19(2) | 16(2) | -14(2) |
| C(1) | 42(2) | 70(3) | 65(3) | -15(2) | 12(2) | 0(2) |
| C(2) | 41(2) | 46(2) | 49(2) | -15(2) | 1(2) | 2(2) |
| C(3) | 41(2) | 44(2) | 41(2) | -9(2) | -1(2) | 4(2) |
| C(4) | 43(2) | 35(2) | 30(2) | -4(1) | 6(1) | -7(1) |
| C(5) | 31(2) | 30(1) | 34(2) | 0(1) | 2(1) | -3(1) |
| C(6) | 32(2) | 37(2) | 34(2) | 4(1) | 3(1) | -3(1) |
| C(7) | 35(2) | 32(2) | 41(2) | 5(1) | 2(1) | -2(1) |
| C(8) | 35(2) | 35(2) | 68(2) | 7(2) | -2(2) | 1(2) |
| C(9) | 50(2) | 33(2) | 97(3) | -3(2) | -13(2) | 5(2) |
| C(10) | 46(2) | 43(2) | 75(3) | -15(2) | 0(2) | 8(2) |
| C(11) | 70(3) | 111(4) | 80(3) | 9(3) | 11(3) | 18(3) |
| C(12) | 76(3) | 53(2) | 133(5) | -21(3) | -32(4) | -5(2) |
| C(13) | 51(2) | 65(2) | 41(2) | 6(2) | 1(2) | 12(2) |
| C(14) | 71(3) | 95(3) | 51(2) | -14(2) | -13(2) | 20(3) |
| C(15) | 94(4) | 86(3) | 58(3) | 31(2) | 10(3) | 27(3) |
| C(16) | 86(3) | 53(2) | 73(3) | -13(2) | 13(2) | 20(2) |
| C(17) | 187(9) | 115(6) | 136(6) | 46(5) | 97(7) | 13(6) |
| C(18) | 195(11) | 281(13) | 143(7) | 137(8) | 92(7) | 97(10) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| C(19) | 38(2) | 59(2) | 34(2) | 10(2) | -3(1) | 15(2) |
| C(20) | 65(3) | 89(3) | 41(2) | -3(2) | -22(2) | -5(2) |
| C(21) | 48(2) | 95(3) | 41(2) | 24(2) | -1(2) | 12(2) |
| C(22) | 72(3) | 69(3) | 56(2) | 17(2) | -3(2) | 33(2) |





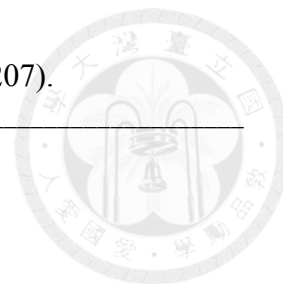


Table S3a. Crystal data and structure refinement for compound **10b** (ic17207).

| | | |
|-----------------------------------|--|----------|
| Identification code | ic17207 | |
| Empirical formula | C ₂₃ H ₄₃ N ₂ O ₁₀ P S | |
| Formula weight | 570.62 | |
| Temperature | 200(2) K | |
| Wavelength | 1.54178 Å | |
| Crystal system | Orthorhombic | |
| Space group | P2(1)2(1)2(1) | |
| Unit cell dimensions | a = 10.3757(2) Å | a = 90°. |
| | b = 11.5557(2) Å | b = 90°. |
| | c = 24.7257(4) Å | g = 90°. |
| Volume | 2964.57(9) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.278 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 1.934 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 1224 | |
| Crystal size | 0.20 x 0.15 x 0.10 mm ³ | |
| Theta range for data collection | 3.58 to 67.99°. | |
| Index ranges | -7<=h<=12, -13<=k<=9, -29<=l<=19 | |
| Reflections collected | 7466 | |
| Independent reflections | 4656 [R(int) = 0.0276] | |
| Completeness to theta = 67.99° | 99.8 % | |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents | |
| Max. and min. transmission | 1.00000 and 0.89654 | |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² | |
| Data / restraints / parameters | 4656 / 0 / 337 | |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.027 | |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0525, wR2 = 0.1386 | |
| R indices (all data) | R1 = 0.0620, wR2 = 0.1507 | |
| Absolute structure parameter | -0.03(3) | |
| Largest diff. peak and hole | 0.817 and -0.339 e.Å ⁻³ | |

Table S3b. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) of compound **10b** (ic17207). U (eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| S(1) | 9389(1) | 3558(1) | 9902(1) | 30(1) |
| P(1) | 13604(1) | 4654(1) | 12095(1) | 40(1) |
| O(1) | 10935(2) | 1685(2) | 11615(1) | 33(1) |
| O(2) | 9150(2) | 721(2) | 11313(1) | 36(1) |
| O(3) | 11541(3) | -103(2) | 10300(1) | 46(1) |
| O(4) | 9919(4) | -1258(4) | 10034(2) | 77(1) |
| O(5) | 8652(3) | 2525(3) | 9732(1) | 41(1) |
| O(6) | 9030(3) | 5008(3) | 11441(2) | 61(1) |
| O(7) | 10271(4) | 5770(3) | 10841(2) | 62(1) |
| O(8) | 13914(3) | 5528(3) | 12501(1) | 64(1) |
| O(9) | 14809(3) | 3945(3) | 11891(1) | 49(1) |
| O(10) | 12636(3) | 3677(3) | 12265(1) | 60(1) |
| N(1) | 10606(3) | 3200(3) | 10303(1) | 28(1) |
| N(2) | 10018(4) | 5018(3) | 11169(2) | 43(1) |
| C(1) | 12905(6) | 6321(4) | 11403(2) | 69(2) |
| C(2) | 12859(4) | 5200(4) | 11494(2) | 39(1) |
| C(3) | 12302(4) | 4344(3) | 11094(2) | 34(1) |
| C(4) | 10913(3) | 4001(3) | 11233(2) | 29(1) |
| C(5) | 10351(3) | 3024(3) | 10873(1) | 26(1) |
| C(6) | 10884(3) | 1832(3) | 11042(1) | 26(1) |
| C(7) | 10005(4) | 849(3) | 10866(2) | 30(1) |
| C(8) | 10739(4) | -271(3) | 10761(2) | 35(1) |
| C(9) | 9886(4) | -1286(4) | 10605(2) | 46(1) |
| C(10) | 11192(5) | -896(4) | 9894(2) | 51(1) |
| C(11) | 11034(7) | -227(8) | 9367(3) | 96(2) |
| C(12) | 12192(7) | -1826(5) | 9853(3) | 92(2) |
| C(13) | 9767(4) | 1139(4) | 11796(2) | 35(1) |
| C(14) | 8885(4) | 1995(4) | 12065(2) | 45(1) |
| C(15) | 10118(5) | 146(4) | 12169(2) | 52(1) |
| C(16) | 10364(4) | 4006(4) | 9306(2) | 39(1) |

| | | | | |
|-------|-----------|---------|----------|--------|
| C(17) | 11140(6) | 5053(5) | 9472(2) | 67(2) |
| C(18) | 9367(5) | 4307(6) | 8872(2) | 67(2) |
| C(19) | 11207(4) | 3031(5) | 9117(2) | 53(1) |
| C(20) | 16112(4) | 4290(5) | 12019(2) | 58(1) |
| C(21) | 16500(5) | 3784(6) | 12542(2) | 78(2) |
| C(22) | 12979(7) | 2653(6) | 12599(2) | 80(2) |
| C(23) | 12558(13) | 2826(9) | 13134(3) | 169(6) |



Table S3c. Bond lengths [Å] and angles [°] for compound **10b** (ic17207).

| | | | |
|-------------|----------|------------------|------------|
| S(1)-O(5) | 1.478(3) | C(16)-C(19) | 1.501(7) |
| S(1)-N(1) | 1.658(3) | C(16)-C(17) | 1.511(7) |
| S(1)-C(16) | 1.863(4) | C(16)-C(18) | 1.529(6) |
| P(1)-O(8) | 1.460(3) | C(20)-C(21) | 1.475(7) |
| P(1)-O(10) | 1.568(4) | C(22)-C(23) | 1.409(9) |
| P(1)-O(9) | 1.577(3) | | |
| P(1)-C(2) | 1.790(4) | O(5)-S(1)-N(1) | 111.26(16) |
| O(1)-C(6) | 1.428(4) | O(5)-S(1)-C(16) | 106.21(17) |
| O(1)-C(13) | 1.438(5) | N(1)-S(1)-C(16) | 97.39(17) |
| O(2)-C(7) | 1.426(4) | O(8)-P(1)-O(10) | 117.1(2) |
| O(2)-C(13) | 1.437(5) | O(8)-P(1)-O(9) | 113.85(18) |
| O(3)-C(10) | 1.408(5) | O(10)-P(1)-O(9) | 102.7(2) |
| O(3)-C(8) | 1.425(5) | O(8)-P(1)-C(2) | 114.9(2) |
| O(4)-C(9) | 1.412(6) | O(10)-P(1)-C(2) | 101.47(18) |
| O(4)-C(10) | 1.428(6) | O(9)-P(1)-C(2) | 105.06(18) |
| O(6)-N(2) | 1.227(5) | C(6)-O(1)-C(13) | 109.2(3) |
| O(7)-N(2) | 1.217(5) | C(7)-O(2)-C(13) | 109.4(3) |
| O(9)-C(20) | 1.445(5) | C(10)-O(3)-C(8) | 109.3(3) |
| O(10)-C(22) | 1.487(7) | C(9)-O(4)-C(10) | 105.8(4) |
| N(1)-C(5) | 1.449(4) | C(20)-O(9)-P(1) | 121.9(3) |
| N(2)-C(4) | 1.506(5) | C(22)-O(10)-P(1) | 124.6(3) |
| C(1)-C(2) | 1.316(7) | C(5)-N(1)-S(1) | 118.5(2) |
| C(2)-C(3) | 1.513(5) | O(7)-N(2)-O(6) | 123.5(4) |
| C(3)-C(4) | 1.533(5) | O(7)-N(2)-C(4) | 119.6(4) |
| C(4)-C(5) | 1.551(5) | O(6)-N(2)-C(4) | 116.8(4) |
| C(5)-C(6) | 1.543(5) | C(1)-C(2)-C(3) | 123.1(4) |
| C(6)-C(7) | 1.521(5) | C(1)-C(2)-P(1) | 118.2(4) |
| C(7)-C(8) | 1.524(5) | C(3)-C(2)-P(1) | 118.5(3) |
| C(8)-C(9) | 1.519(6) | C(2)-C(3)-C(4) | 112.5(3) |
| C(10)-C(12) | 1.497(7) | N(2)-C(4)-C(3) | 110.8(3) |
| C(10)-C(11) | 1.525(8) | N(2)-C(4)-C(5) | 106.1(3) |
| C(13)-C(14) | 1.503(6) | C(3)-C(4)-C(5) | 114.4(3) |
| C(13)-C(15) | 1.517(6) | N(1)-C(5)-C(6) | 108.8(3) |

| | | | |
|-------------------|----------|-------------------|----------|
| N(1)-C(5)-C(4) | 112.8(3) | O(2)-C(13)-O(1) | 105.4(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 111.1(3) | O(2)-C(13)-C(14) | 108.5(3) |
| O(1)-C(6)-C(7) | 102.6(3) | O(1)-C(13)-C(14) | 111.2(3) |
| O(1)-C(6)-C(5) | 112.8(3) | O(2)-C(13)-C(15) | 111.0(3) |
| C(7)-C(6)-C(5) | 112.0(3) | O(1)-C(13)-C(15) | 108.6(3) |
| O(2)-C(7)-C(6) | 103.2(3) | C(14)-C(13)-C(15) | 112.0(4) |
| O(2)-C(7)-C(8) | 110.8(3) | C(19)-C(16)-C(17) | 112.0(4) |
| C(6)-C(7)-C(8) | 112.5(3) | C(19)-C(16)-C(18) | 110.3(4) |
| O(3)-C(8)-C(9) | 104.0(3) | C(17)-C(16)-C(18) | 111.6(4) |
| O(3)-C(8)-C(7) | 108.2(3) | C(19)-C(16)-S(1) | 110.8(3) |
| C(9)-C(8)-C(7) | 114.0(3) | C(17)-C(16)-S(1) | 107.2(3) |
| O(4)-C(9)-C(8) | 102.9(3) | C(18)-C(16)-S(1) | 104.5(3) |
| O(3)-C(10)-O(4) | 104.8(4) | O(9)-C(20)-C(21) | 109.8(5) |
| O(3)-C(10)-C(12) | 109.7(5) | C(23)-C(22)-O(10) | 109.5(7) |
| O(4)-C(10)-C(12) | 116.6(5) | | |
| O(3)-C(10)-C(11) | 107.9(5) | | |
| O(4)-C(10)-C(11) | 104.9(5) | | |
| C(12)-C(10)-C(11) | 112.3(5) | | |

Symmetry transformations used to generate
equivalent atoms:

Table S3d. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for compound **10b** (ic17207). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [(h a^*)^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| S(1) | 26(1) | 36(1) | 26(1) | 4(1) | -2(1) | -2(1) |
| P(1) | 34(1) | 53(1) | 33(1) | -9(1) | -6(1) | 7(1) |
| O(1) | 32(1) | 39(1) | 27(1) | 6(1) | -4(1) | -1(1) |
| O(2) | 30(1) | 42(2) | 35(1) | -1(1) | 3(1) | -5(1) |
| O(3) | 45(2) | 41(2) | 52(2) | -14(1) | 18(1) | -7(1) |
| O(4) | 74(2) | 81(3) | 75(3) | -22(2) | 13(2) | -31(2) |
| O(5) | 33(1) | 56(2) | 34(1) | 3(1) | -7(1) | -10(1) |
| O(6) | 45(2) | 67(2) | 71(2) | -12(2) | 5(2) | 22(2) |
| O(7) | 73(2) | 41(2) | 73(2) | 12(2) | -14(2) | 9(2) |
| O(8) | 60(2) | 82(2) | 48(2) | -30(2) | -22(2) | 27(2) |
| O(9) | 36(2) | 60(2) | 50(2) | -20(2) | -9(1) | 5(1) |
| O(10) | 44(2) | 83(2) | 53(2) | 24(2) | -11(2) | 1(2) |
| N(1) | 24(1) | 35(2) | 25(2) | -2(1) | -2(1) | 5(1) |
| N(2) | 46(2) | 37(2) | 45(2) | -14(2) | -14(2) | 7(2) |
| C(1) | 101(4) | 46(3) | 60(3) | 1(3) | -29(3) | -19(3) |
| C(2) | 40(2) | 44(2) | 32(2) | -5(2) | -4(2) | -4(2) |
| C(3) | 37(2) | 36(2) | 29(2) | -4(2) | 1(2) | -7(2) |
| C(4) | 30(2) | 32(2) | 26(2) | -1(2) | -2(2) | -1(2) |
| C(5) | 22(2) | 35(2) | 20(2) | -3(2) | -2(1) | 3(2) |
| C(6) | 25(2) | 30(2) | 22(2) | -2(1) | 4(1) | 4(1) |
| C(7) | 29(2) | 33(2) | 29(2) | 2(2) | 3(2) | -1(2) |
| C(8) | 35(2) | 33(2) | 38(2) | 3(2) | 6(2) | 2(2) |
| C(9) | 51(2) | 35(2) | 52(3) | -6(2) | 18(2) | -4(2) |
| C(10) | 50(2) | 53(2) | 50(2) | -12(2) | 10(2) | -12(2) |
| C(11) | 97(5) | 130(6) | 61(3) | 9(4) | -7(4) | -10(5) |
| C(12) | 119(5) | 50(3) | 106(5) | -25(4) | 14(5) | 20(4) |
| C(13) | 33(2) | 42(2) | 31(2) | 2(2) | 1(2) | -3(2) |
| C(14) | 42(2) | 56(3) | 35(2) | -5(2) | 8(2) | -1(2) |
| C(15) | 57(3) | 55(3) | 44(2) | 21(2) | 1(2) | -1(2) |
| C(16) | 35(2) | 54(2) | 28(2) | 12(2) | -1(2) | -7(2) |

| | | | | | | |
|-------|---------|--------|-------|--------|--------|--------|
| C(17) | 80(4) | 65(3) | 57(3) | 20(3) | 10(3) | -32(3) |
| C(18) | 46(2) | 116(5) | 40(2) | 40(3) | 3(2) | 2(3) |
| C(19) | 46(2) | 79(3) | 34(2) | -3(2) | 14(2) | 1(2) |
| C(20) | 34(2) | 69(3) | 70(3) | -3(3) | -2(2) | 1(2) |
| C(21) | 51(3) | 117(5) | 66(3) | -28(4) | -20(3) | 29(3) |
| C(22) | 80(4) | 74(4) | 87(5) | 19(4) | -24(4) | -14(4) |
| C(23) | 303(16) | 144(8) | 61(4) | 29(5) | 33(7) | 91(11) |

