高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

泽兰素衍生*S*-糖苷的高化学和高立体选择性合成及α-葡萄糖苷酶抑制活性

赵　宇，付子帅，张　颖，李林轩，刘朝霞，姚　辉，黄年玉，王能中
（三峡大学生物与制药学院，天然产物研究与利用湖北省重点实验室，宜昌 443002）

摘要　以泽兰素为苷元设计合成了新型*S*-糖苷衍生物，采用钯催化策略，在温和反应条件下实现了22个*S*-糖苷化合物的高化学选择性、高立体选择性合成. 体外α-葡萄糖苷酶抑制活性评价结果显示，化合物**5**a，**5**d和**7**表现出高抑制活性，半数抑制浓度(IC_{50}值)分别为2.7，5.7和12.1 μmol/L. 分子对接研究结果表明，这些活性化合物通过与α-葡萄糖苷酶活性位点的ASP382，HIS326残基形成氢键，及与PHE144残基发生π-π堆积作用，稳定结合于靶酶活性口袋，结合能达−32.409 kJ/mol. 本研究建立了温和高效的泽兰素*S*-糖苷合成方法，为新型抗糖尿病药物研发提供了具有潜力的先导化合物，也为天然产物的结构修饰提供了新思路.

关键词　糖尿病；泽兰素；α-葡萄糖苷酶；*S*-糖苷；钯催化
中图分类号　O629.1　　**文献标志码**　A　　doi：10.7503/cjcu20250389

Highly Chemo- and Stereoselective Synthesis of *S*-Glycosides from Euparin and Their α-Glucosidase Inhibitory Activity

ZHAO Yu, FU Zishuai, ZHANG Ying, LI Linxuan*, LIU Zhaoxia*, YAO Hui, HUANG Nianyu, WANG Nengzhong*
(*College of Biological and Pharmaceutical Sciences*, *Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development*, *China Three Gorges University*, *Yichang* 443002, *China*)

Abstract　Herein, novel *S*-glycoside derivative was designed and synthesized using euparin as the aglycone. Employing a palladium-catalyzed strategy, 22 *S*-glycosides were efficiently synthesized under mild conditions with high chemoselectivity and stereoselectivity. Evaluation of the *in vitro* α-glucosidase inhibitory activities of these compounds showed that compounds **5**a, **5**d, and **7** exhibited potent inhibitory activity, with IC_{50} values of 2.7, 5.7 and 12.1 μmol/L, respectively. Molecular docking studies revealed that these active compounds bind to the active site of α-glucosidase through hydrogen bonds(with ASP382 and HIS326 residues) and π-π stacking interactions(with PHE144 residue), contributing to high binding affinity(docking score: −32.409 kJ/mol). This study provides a mild and efficient synthetic method for euparin-derived *S*-glycosides and identifies promising lead compounds for the

收稿日期：2025-12-22. 网络首发日期：2026-01-17.
联系人简介：李林轩，男，博士，副教授，主要从事糖化学及新药分子的设计与合成方面的研究. E-mail: lilinxuan@ctgu.edu.cn
刘朝霞，女，博士，副教授，主要从事民族民间药物开发与活性评价方面的研究. E-mail: liuzhaoxia@ctgu.edu.cn
王能中，男，博士，副教授，主要从事生物碱类天然产物的合成及应用方面的研究. E-mail: wangnz@ctgu.edu.cn
基金项目：国家自然科学基金(批准号：22207063，22501156)、湖北省中央引导地方科技发展资金(批准号：2024BSB016，2025CSA093)、湖北省自然科学基金(批准号：2025AFD262，2025AFB213)、高等学校学科创新引智计划(批准号：D20015)和天然产物研究与利用湖北省重点实验室(三峡大学)开放基金(批准号：2024NPRD03，2024NPRD04，2024NPRD05，2025NPRD01)资助.
Supported by the National Natural Science Foundation of China(Nos. 22207063, 22501156), the Hubei Provincial Central Government Guided Local Science and Technology Development Project, China(Nos. 2024BSB016, 2025CSA093), the Hubei Provincial Natural Science Foundation of China(Nos. 2025AFD262, 2025AFB213), the 111 Project, China(No. D20015) and the Opening Funding of Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development(China Three Gorges University), China(Nos. 2024NPRD03, 2024NPRD04, 2024NPRD05, 2025NPRD01).

development of novel anti-diabetic drugs.

Keywords Diabetes mellitus; Euparin; α-Glucosidase; *S*-Glycoside; Palladium catalysis

糖尿病是一类以持续性高血糖为特征的代谢性疾病，已成为全球重大公共卫生挑战[1~3]. 其发病机制主要与胰岛素分泌不足或外周组织胰岛素敏感性下降相关，长期高血糖可导致心、脑、肾和视网膜等多器官系统损伤，严重威胁患者生活质量[4,5]. 据统计，我国糖尿病患者已超1.4亿，2024年国内糖尿病用药规模已突破1000亿元，疾病防控与药物研发需求极为迫切[6,7].

在治疗糖尿病的药物中，α-葡萄糖苷酶抑制剂凭借独特作用机制占据重要地位[8]. 该类药物通过靶向抑制小肠黏膜上皮细胞中的蔗糖酶、麦芽糖酶等关键消化酶，延缓多糖向单糖的生物转化，从而有效控制餐后血糖波动[9]. 阿卡波糖、伏格列波糖等已成为Ⅱ型糖尿病的基础用药，尤其适用于以碳水化合物为主食的亚洲人群[10]. 但现有药物仍存在选择性不足、胃肠道不良反应明显及代谢稳定性有限等问题，因此亟需开发结构新颖、活性更强且安全性更高的新型抑制剂.

天然产物因结构多样性丰富、生物活性显著及毒性较低等特点，是创新药物研发的重要源泉. 泽兰素(Euparin)是从菊科泽兰属(Eupatorium)植物中分离得到的天然苯并呋喃类化合物，其核心结构兼具刚性共轭体系与可修饰官能团，不仅赋予分子良好的生物相容性，还为结构优化提供了灵活的修饰位点[11,12]. 研究[13,14]表明，泽兰素可通过抑制糖代谢关键酶活性、调节胰岛素信号通路等途径发挥抗糖尿病作用，同时表现出抗炎、抗氧化及低细胞毒性等优势，其结构中的苯并呋喃母核与α-葡萄糖苷酶活性口袋的疏水区域具有潜在适配性，为开发新型抗糖尿病先导化合物提供了优良母核. 糖基化修饰是优化先导化合物性能的常用策略[15~17]，但泽兰素衍生物的糖苷化面临三大难点：(1) 其分子含有多个反应位点(如酚羟基、硫醇基等)，传统反应易引发位点竞争，生成*O*-糖苷等副产物；(2) 糖基供体活性难调控，易发生自身聚合等副反应；(3) 立体选择性控制至关重要，单一构型产物的高效制备是后续活性筛选的基础. 本文选取泽兰素作为苷元进行糖基化修饰，以进一步提升其生物活性和成药性.

与传统*O*-糖苷相比，*S*-糖苷具有更高的代谢稳定性和抗酶解能力，在药物化学中应用广泛，如金诺芬(Auranofin)[18]和林可霉素A(Lincomycin A)[19]. 本课题组[20~28]在前期工作中已实现了不同类型糖基供体的碳糖苷、氮糖苷、氧糖苷及硫糖苷的高效构建，开发了系列高化学和高立体选择性糖苷化反应体系. 基于对硫糖苷键形成过程中催化剂与配体协同作用的理解，本文针对泽兰素硫醇的结构特点(苯并呋喃母核兼具刚性与电子效应调控潜力)优化催化体系，旨在获得温和、高效且高立体选择性的硫糖基化条件. 通过钯催化策略进行糖基化修饰，高效合成了*S*-糖苷衍生物，结合体外α-葡萄糖苷酶抑制活性筛选与分子对接分析，开发了新型抗糖尿病先导化合物，为糖尿病治疗药物研发提供了新的研究方向.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

自制磷酸二氢钠-磷酸氢二钠缓冲液(0.1 mmol/L，pH=6.8)；4-硝基苯基α-*D*-吡喃葡萄糖苷(PNPG)、阿卡波糖和碳酸钠，纯度均为98%，上海皓鸿生物医药科技有限公司；α-葡萄糖苷酶，上海源叶生物科技有限公司；*R*-(+)-1,1′-联萘-2,2′-双二苯膦(*R*-BINAP)，纯度98%，北京百灵威科技有限公司；4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)，纯度98%，上海毕得医药科技股份有限公司；四(三苯基膦)钯[$Pd(PPh_3)_4$]，纯度99%，上海麦克林生化科技有限公司；其它常用试剂均为市售分析纯，使用前未进一步纯化.

Bruker AVANCE III 400 MHz型核磁共振波谱仪(NMR)，瑞士Bruker公司；Waters Micros Q-TOF型高分辨质谱仪，美国Waters公司；SuperMax 3100型多功能酶标仪，上海闪谱生物科技公司；安东帕MCP5100型高精度智能旋光仪，上海安东帕商贸有限公司.

1.2 实验过程

1.2.1 关键中间体泽兰素硫醇的制备 参照文献[29]方法，以泽兰素为原料，经硫代反应以70%的收

率制得泽兰素硫醇(化合物**1**). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ: 12.46(s, 1H), 7.88(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.42(d, J=0.9 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.53(s, 1H), 1.81(s, 6H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$), δ: 203.9, 164.8, 161.1, 159.5, 123.4, 121.2, 116.9, 99.7, 99.5, 41.2, 31.1, 26.8; HRMS-ESI ($C_{13}H_{15}O_3S^+$理论值), m/z: 251.0739(251.0737)[M+H]$^+$.

1.2.2 半乳糖硫糖苷的合成 称取3,4-*O*-碳酸酯烯糖(61.5 mg, 0.15 mmol)、泽兰素硫醇**1**(25.1 mg, 0.1 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(11.6 mg, 0.01 mmol)和*R*-BINAP(9.3 mg, 0.015 mmol)加入Schlenck管中, 用氮气置换空气3次(每次抽真空1 min, 通氮气1 min). 在氮气氛围下加入三乙胺(22.3 mg, 0.22 mmol)和乙腈(2 mL), 于60 ℃下反应2 h. 反应结束后, 用碳酸氢钠水溶液(5 mL)淬灭反应, 并用二氯甲烷萃取(5 mL×3次), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 经减压浓缩得到粗产物. 最后, 以石油醚/乙酸乙酯或二氯甲烷为洗脱剂, 粗产物经快速硅胶柱色谱纯化得到半乳糖硫糖苷产物**3**a~**3**j. 化合物**3**a~**3**j的理化数据和核磁共振波谱数据分别列于表1和表2.

Table 1 Appearance, yields, specific rotation and HRMS data of compounds 3a—3h

Compd.	Appearance	Yield(%)	$[\alpha]_D^{25}$(c=1.0, $CHCl_3$)	HRMS, m/z[M+Na]$^+$/[M+H]$^+$(calcd.)
3a	Yellow oil	87	−94.0	[M+H]$^+$ 493.2088(493.2075)
3b	Yellow oil	76	−107.6	[M+Na]$^+$ 557.2369(557.2363)
3c	Yellow oil	74	−149.7	[M+H]$^+$ 617.2397(617.2388)
3d	Yellow oil	87	−335.8	[M+Na]$^+$ 501.1550(501.1553)
3e	Yellow oil	76	−232.4	[M+Na]$^+$ 443.1136(443.1135)
3f	Yellow oil	79	−288.6	[M+Na]$^+$ 505.1300(505.1291)
3g	Yellow oil	81	+228.2	[M+Na]$^+$ 385.1089(385.1080)
3h	Yellow oil	86	−65.1	[M+H]$^+$ 497.1640(497.1629)
3i	Yellow oil	91	−139.8	[M+Na]$^+$ 441.1344(441.1342)
3j	Yellow oil	43	+356.2	[M+Na]$^+$ 485.1249(485.1241)

Table 2 ^{1}H NMR and ^{13}C NMR data of compounds 3a—3h

Compd.	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$), δ
3a	12.45(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.01(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.54(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.05(ddd, J=10.0, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.76(dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.03(d, J=2.0 Hz, 1H), 3.87—3.76(m, 1H), 3.65(dd, J=10, 6.4 Hz, 1H), 3.44(td, J=6.4, 2.0 Hz, 1H), 3.33(dd, J=10.0, 6.0 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 1.85(s, 3H), 1.81(d, J=10.2 Hz, 1H), 1.76(s, 3H), 0.87(s, 9H), 0.02(d, J=3.6 Hz, 6H)	203.8, 161.9, 161.2, 159.6, 130.4, 129.8, 123.3, 121.0, 116.9, 102.6, 99.8, 79.6, 78.5, 62.1, 61.4, 45.7, 28.8, 28.0, 26.8, 25.8, 18.2, −5.5, −5.6
3b	12.44(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.00(d, J=0.8 Hz, 1H), 6.52(d, J=1.0 Hz, 1H), 6.06(ddd, J=10.0, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.77(dd, J=10.0 1.6 Hz, 1H), 5.06(d, J=2.0Hz, 1H), 3.89—3.84(m, 1H), 3.71(dd, J=9.6 7.0 Hz, 1H), 3.44(td, J=7.0, 6.0 2.0 Hz, 1H), 3.36(dd, J=9.6 5.6Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 1.88(d, J=9.2Hz, 1H), 1.83(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.02(d, J=2.8Hz, 21H)	203.8, 162.0, 161.2, 159.6, 130.3, 129.8, 123.2, 121.0, 116.8, 102.5, 99.8, 79.5, 78.5, 62.3, 61.4, 45.6, 28.7, 28.0, 26.7, 17.9, 17.8, 11.8
3c	12.43(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.69—7.66(m, 4H), 7.48—7.33 (m, 6H), 6.98(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.05(ddd, J=10.0, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.77(dd, J=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.10—4.99(m, 1H), 3.90—3.83(m, 1H), 3.79(dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.67(dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.58(td, J=6.0, 1.6 Hz, 1H), 2.61(s, 3H), 1.86(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.73(s, 1H), 1.07(s, 9H)	203.8, 161.8, 161.2, 159.5, 135.51, 135.49, 133.4, 133.2, 130.4, 129.8, 129.70, 129.66, 127.70, 127.68, 123.3, 120.8, 116.8, 102.7, 99.7, 79.7, 78.8, 63.2, 61.7, 45.8, 29.0, 27.9, 26.8, 26.7, 19.2
3d	12.46(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.01(d, J=0.8 Hz, 1H), 6.58(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.04(ddd, J=10.0, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.77(dd, J=10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.00(d, J=2.2 Hz, 1H), 4.19—4.07(m, 2H), 3.81(dq, J=8.2, 2.8 Hz, 1H), 3.83—3.79(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.91(d, J=10.8 Hz, 1H), 1.86(s, 3H), 1.74(s, 3H), 1.50(s, 9H)	203.9, 161.5, 161.2, 159.5, 153.3, 130.5, 129.1, 123.5, 120.9, 116.9, 103.0, 99.8, 82.3, 79.6, 76.0, 65.7, 61.5, 46.0, 29.0, 27.9, 27.8, 26.8

Continued

Compd.	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$), δ
3e	12.46(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.53(d, *J*=1.0 Hz, 1H), 6.05(ddd, *J*=10.0, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.78(dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.05(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.12(qd, *J*=11.6, 6.4 Hz, 2H), 3.80(ddd, *J*=10.6, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.64(ddd, *J*=7.6, 6.4, 2.0 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.00(d, *J*=11.2 Hz, 1H), 1.85(s, 3H), 1.75(s, 3H)	203.9, 170.7, 161.7, 161.2, 159.5, 130.5, 129.2, 123.4, 120.8, 116.9, 102.7, 99.7, 79.6, 75.8, 63.2, 61.5, 45.9, 28.7, 27.9, 26.8, 20.9
3f	12.44(s, 1H), 8.09(dd, J=8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.68(s, 1H), 7.65—7.59(m, 1H), 7.51—7.47(m, 2H), 6.97(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.39(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.08(ddd, *J*=10.0, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.80(dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.98(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.51(dd, *J*=11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.38(dd, *J*=11.6, 7.2 Hz, 1H), 3.89(dd, *J*=10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.78(ddd, *J*=7.2, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 2.01(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.86(s, 3H), 1.73(s, 3H)	203.9, 166.2, 161.4, 161.2, 159.5, 133.2, 130.5, 130.0, 129.6, 129.3, 128.4, 123.4, 120.7, 116.9, 103.0, 99.7, 79.7, 76.2, 64.0, 61.7, 46.0, 29.0, 27.9, 26.8
3g	12.45(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.00(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.52(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.03(ddd, *J*=10.0, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.75(dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.06(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 3.58—3.43(m, 2H), 2.68(s, 3H), 1.84(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.69(d, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.03(d, *J*=6.4 Hz, 3H)	203.9, 162.2, 161.1, 159.5, 130.3, 130.1, 123.3, 121.0, 116.8, 102.4, 99.8, 79.4, 74.2, 64.0, 45.6, 28.5, 28.1, 26.8, 16.6
3h	12.47(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.35(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 6.85(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 5.96(d, *J*=10.2 Hz, 1H), 5.60(dt, *J*=10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.45(s, 1H), 5.31—5.29(m, 1H), 4.24—4.17(m, 1H), 3.82—3.78(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.59(t, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.48—3.39(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.83(s, 3H), 1.77(s, 3H)	203.8, 161.8, 161.1, 160.1, 159.5, 129.7, 129.5, 127.6, 127.4, 123.3, 120.9, 116.8, 113.6, 102.5, 101.8, 99.7, 80.0, 74.2, 71.4, 68.8, 55.2, 45.6, 28.4, 27.9, 26.8
3i	12.47(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.01(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 5.82(dd, *J*=10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.56(dd, *J*=10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.25(q, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.33—4.20(m, 1H), 3.56(td, *J*=10.7, 1.9 Hz, 1H), 3.39(ddd, *J*=10.7, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 3.25(tdd, *J*=10.3, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 2.68(d, *J*=2.0 Hz, 3H), 1.81(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H)	203.8, 161.9, 161.2, 159.6, 130.3, 127.4, 123.3, 121.0, 116.8, 102.5, 99.8, 99.7, 80.0, 72.5, 66.8, 62.6, 45.6, 29.1, 28.5, 28.0, 26.8, 19.0
3j	12.46(s, 1H), 7.90(s, 1H), 6.99(d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.55(d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.79—5.75(m, 1H), 5.74—5.70(m, 1H), 5.32(dt, *J*=3.1, 1.8 Hz, 1H), 5.27(dt, *J*=9.4, 1.9 Hz, 1H), 4.24(ddd, *J*=7.0, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.16(dd, *J*=12.1, 5.2 Hz, 1H), 4.04(dd, *J*=12.1, 2.4 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.06(s, 3H), 1.84(s, 3H), 1.74(s, 3H)	203.9, 170.7, 170.2, 161.6, 161.2, 159.5, 128.6, 127.1, 123.5, 120.8, 116.9, 102.7, 99.7, 79.5, 67.1, 64.8, 62.9, 45.8, 28.6, 27.8, 26.8, 21.0, 20.7

1.2.3 2,3-不饱和-4-酮糖硫糖苷的合成 称取2,3-不饱和-4-酮糖(34.2 mg, 0.15 mmol)、泽兰素硫醇**1**(25.1 mg, 0.1 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(5.8 mg, 0.005 mmol)和Xantphos(4.3 mg, 0.0075 mmol)加入10 mL Schlenck管中，用氮气置换空气3次(每次抽真空1 min，通氮气1 min). 在氮气氛围下加入二氯甲烷(2 mL)，于室温反应2 h. 反应完全后，加入碳酸氢钠水溶液(5 mL)淬灭反应，用二氯甲烷萃取(5 mL×3次)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，经减压浓缩得到粗产物. 最后，以石油醚/乙酸乙酯或二氯甲烷为洗脱剂，粗产物经快速硅胶柱色谱纯化得到半乳糖硫糖苷产物**5**a~**5**e. 化合物**5**a~**5**e的理化数据和核磁共振波谱数据分别列于表3和表4.

Table 3 Appearance, yields, specific rotation and HRMS data of compounds 5a—5e

Compd.	Appearance	Yield(%)	$[\alpha]_D^{25}$(*c*=1.0, $CHCl_3$)	HRMS, *m/z*[M+Na]$^+$/[M+H]$^+$(calcd.)
5a	Yellow oil	86	+412.6	[M+H]$^+$ 361.1106(361.1104)
5b	Yellow oil	83	+369.0	[M+H]$^+$ 389.1409(389.1417)
5c	Colorless oil	83	+266.8	[M+Na]$^+$ 513.1751(513.1737)
5d	Yellow oil	61	+247.6	[M+Na]$^+$ 555.2200(555.2207)
5e	Colorless oil	83	+190.8	[M+Na]$^+$ 637.2060(637.2050)

1.2.4 半乳糖硫苷的双羟基化 将*S*-糖基化产物(61.6 mg, 0.1 mmol)、$K_2OsO_4\cdot 2H_2O$(3.7 mg, 0.01 mmol)和*N*-甲基吗啉-*N*-氧化物(17.6 mg, 0.15 mmol)溶解于2 mL四氢呋喃/水(体积比5∶1)混合溶剂中，室温下搅拌12 h，用薄层色谱法(TLC)监测反应进程. 反应结束后，加入碳酸氢钠水溶液(5 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(5 mL×3)，合并有机相，以无水硫酸钠干燥，经减压浓缩得到粗产物. 最后，以石油醚/乙酸乙酯或二氯甲烷为洗脱剂，粗产物经快速硅胶柱色谱纯化得到半乳糖硫糖苷产物**6**a~**6**f. 化合物**6**a~**6**f的理化数据和核磁共振波谱数据分别列于表5和表6.

Table 4 ^{1}H NMR and ^{13}C NMR data of compounds 5a—5e

Compd.	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$), δ
5a	12.46(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.00(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.81(dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 1H), 6.58(d, *J* =1.2 Hz, 1H), 5.94(dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.50(dd, *J*=4.0, 1.6 Hz, 1H), 4.65(q, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 1.85(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.19(d, *J*=6.8 Hz, 3H)	203.8, 196.3, 161.4, 161.3, 159.6, 145.4, 126.2, 123.5, 120.8, 117.0, 102.8, 99.7, 78.4, 70.6, 46.0, 28.4, 27.7, 26.8, 14.7
5b	12.45(s, 1H), 7.91(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.79(dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 5.92(dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.51(dd, *J*=4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.53(dd, *J*=8.0, 3.6 Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 1.85(s, 3H), 1.84—1.78(m, 1H), 1.77(s, 3H), 1.61—1.49(m, 1H), 1.38—1.21(m, 2H), 0.86(t, *J*=7.2 Hz, 3H)	203.8, 196.2, 161.4, 161.3, 159.6, 145.5, 126.2, 123.5, 120.8, 117.0, 102.8, 99.8, 78.5, 74.4, 46.1, 31.5, 28.4, 27.8, 26.8, 18.3, 13.9
5c	7.92(s, 1H), 6.99(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.84(dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 1H), 6.58(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.96(dd, *J*=10.0, 1.2 Hz, 1H), 5.54(dd, *J*=4.0, 1.6 Hz, 1H), 4.62(dd, *J*=5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.83(dd, *J*=11.2, 2.4 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.77(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.03(s, 3H), 0.02(s, 3H)	203.8, 194.1, 161.4, 161.3, 159.6, 145.6, 126.9, 123.5, 120.8, 117.0, 103.0, 99.7, 78.2, 76.2, 62.1, 46.2, 28.5, 27.8, 26.8, 25.9, 18.4, −5.4, −5.5
5d	12.46(s, 1H), 7.91(s, 1H), 6.99(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.85(dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 1H), 6.57(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.97(dd, *J*=10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.53(dd, *J*=4.0, 1.2 Hz, 1H), 4.63(dd, *J*=5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.02(dd, *J*=11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.88(dd, *J*=11.0, 2.4 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 1.87(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.04—0.99(m, 21H)	203.8, 194.2, 161.5, 161.3, 159.6, 145.6, 126.9, 123.5, 120.9, 117.0, 102.9, 99.7, 78.1, 76.5, 62.5, 46.1, 28.5, 27.77, 26.76, 17.9, 17.7, 12.3, 11.9
5e	12.46(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.70—7.62(m, 4H), 7.46—7.34(m, 6H), 6.98(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.88(dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 1H), 6.54(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.01(dd, *J*=10.0, 1.2 Hz, 1H), 5.60(dd, *J*=4.0, 1.6 Hz, 1H), 4.67(dd, *J*=4.8, 2.4 Hz, 1H), 4.06(dd, *J*=11.2, 5.2 Hz, 1H), 3.81(dd, *J*=11.2, 2.4 Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 1.87(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.01(s, 9H)	203.8, 193.9, 161.5, 161.3, 159.5, 145.5, 135.7, 135.6, 133.5, 133.3, 129.61, 129.56, 127.6, 127.5, 127.0, 123.6, 120.7, 116.9, 102.9, 99.7, 78.1, 76.2, 62.9, 46.2, 28.6, 27.7, 26.8, 26.7, 19.2

Table 5 Appearance, yields, specific rotation and HRMS data of compounds 6a—6f and 7

Compd.	Appearance	Yield(%)	$[\alpha]_D^{25}$(*c*=1.0, $CHCl_3$)	HRMS, *m/z*[M+Na]$^+$/[M+H]$^+$(calcd.)
6a	Colorless oil	29	−99.0	[M+Na]$^+$ 549.1957(549.1949)
6b	Colorless oil	38	−67.0	[M+Na]$^+$ 557.2369(557.2363)
6c	Colorless oil	29	−149.7	[M+H]$^+$ 617.2397(617.2388)
6d	Colorless oil	31	−335.8	[M+Na]$^+$ 501.1550(501.1553)
6e	White oil	45	−232.4	[M+Na]$^+$ 443.1136(443.1135)
6f	Yellow oil	44	−288.6	[M+Na]$^+$ 505.1300(505.1291)
7	Colorless oil	73	+190.8	[M+Na]$^+$ 637.2060(637.2050)

1.2.5 *半乳糖硫苷硅基保护的脱除* 将化合物**6**a(65.0 mg, 0.1 mmol)置于10 mL反应管中，用四氢呋喃(2 mL)溶解，加入四丁基氟化铵(TBAF)(34.7 mg, 0.11 mmol)，室温下搅拌2 h，用TLC监测反应进程. 反应结束后，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤，以无水硫酸镁干燥，经减压浓缩得到粗产品. 最后，以正己烷/乙酸乙酯为洗脱剂，粗产物经快速硅胶柱色谱纯化得到产物**7**. 化合物**7**的理化数据和核磁共振波谱数据分别列于表5和表6.

1.2.6 *α-葡萄糖苷酶体外抑制活性测试* 分别配制磷酸盐缓冲溶液(PBS, 0.1 mmol/L, pH=6.8)、底物PNPG溶液(5.0 mmol/L)、α-葡萄糖苷酶溶液(用PBS缓冲液溶解，1 U/mL)以及碳酸钠水溶液(用PBS缓冲液溶解，0.2 mol/L). 将样品与阳性药均用二甲基亚砜(DMSO)溶解，配制成0.1 mmol/L的储备液，使用时用PBS缓冲液稀释至所需浓度(DMSO终浓度≤1%，无酶抑制干扰). 采用96孔板进行活性测试，每组设置3个平行复孔. 酶活性组：50 μL α-葡萄糖苷酶溶液+20 μL PBS溶液；酶空白组：70 μL PBS缓冲溶液；样品组：50 μL α-葡萄糖苷酶溶液+20 μL样品溶液；阳性组：50 μL α-葡萄糖苷酶溶液+20 μL阳性药溶液；样品空白组：50 μL PBS溶液+20 μL样品溶液；阳性空白组：50 μL PBS溶液+20 μL阳性药溶液.

Table 6 ^{1}H NMR and ^{13}C NMR data of compounds 6a—6f and 7

Compd.	^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$), δ
6a	12.44(s, 1H), 7.90(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.55(d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.04(t, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.92—3.87(m, 1H), 3.68(dt, *J*=10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.57(t, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.47(dd, *J*=10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.39(dd, *J*=10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.16(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 2.45(s, 1H), 2.39(d, *J*=2.2 Hz, 1H), 1.81(s, 3H), 1.78(s, 3H), 0.83(s, 9H), −0.00(s, 3H), −0.03(s, 3H)	203.8, 162.0, 161.3, 159.5, 123.4, 120.9, 117.0, 102.3, 99.7, 83.0, 74.3, 70.1, 69.7, 66.4, 63.5, 45.4, 28.22, 28.16, 26.8, 25.7, 18.1, −5.6, −5.7
6b	12.44(s, 1H), 7.89(s, 1H), 6.98(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.52(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.59(d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.07(t, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.95(d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.70(dd, *J*=10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.62—3.56(m, 1H), 3.56—3.47(m, 2H), 3.28(s, 1H), 2.67(s, 3H), 2.44(s, 1H), 2.38(s, 1H), 1.79(d, *J*=7.2 Hz, 6H), 0.99(s, 21H)	203.8, 162.1, 161.3, 159.5, 123.3, 120.9, 117.0, 102.2, 99.7, 82.9, 74.3, 70.1, 69.6, 66.5, 64.0, 45.2, 28.18, 28.17, 26.8, 17.80, 17.77, 11.6
6c	12.41(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.69—7.61(m, 4H), 7.49—7.36(m, 6H), 6.79(s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.56(d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.06(t, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.95(t, *J*=3.8 Hz, 1H), 3.78—3.64(m, 2H), 3.60—3.48(m, 2H), 3.17(d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.60(s, 3H), 2.42(s, 1H), 2.39—2.36(m, 1H), 1.80(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.01(s, 9H)	203.8, 161.8, 161.2, 159.4, 135.7, 135.5, 132.6, 132.5, 129.9, 129.8, 127.82, 127.79, 123.4, 120.7, 116.9, 102.5, 99.6, 83.0, 74.4, 70.2, 69.6, 66.4, 64.6, 45.5, 28.4, 28.2, 26.8, 26.7, 19.0
6d	12.46(s, 1H), 7.91(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.52(d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.07(t, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.02(dd, *J*=11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.86—3.81(m, 1H), 3.72(dd, *J*=11.0, 4.0 Hz, 2H), 3.65(dd, *J*=10.2, 3.2 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.61(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.54—2.49(m, 1H), 2.46(s, 1H), 1.82(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.46(s, 9H)	203.9, 161.5, 161.3, 159.5, 153.5, 123.6, 120.7, 117.0, 102.7, 99.6, 82.9, 82.7, 73.0, 69.6, 68.3, 66.4, 64.2, 45.7, 28.4, 28.0, 27.7, 26.8
6e	12.47(s, 1H), 7.92(s, 1H), 6.99(d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.55(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.55(d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.10—4.02(m, 2H), 3.86(td, *J*=6.4, 1.2 Hz, 1H), 3.77(dd, *J*=11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.72(dd, *J*=4.0, 1.2 Hz, 1H), 3.65(dd, *J*=10.4, 3.2 Hz, 1H), 2.69(s, 3H), 2.32(s, 2H), 2.02(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.77(s, 3H)	204.0, 170.9, 161.6, 161.3, 159.4, 123.6, 120.7, 117.0, 102.6, 99.6, 82.9, 73.0, 69.5, 68.4, 66.4, 62.2, 45.7, 28.2, 28.0, 26.8, 20.7
6f	12.46(s, 1H), 8.05—7.96(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.61—7.53(m, 1H), 7.50—7.38(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.52(s, 1H), 4.58(d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.42—4.33(m, 1H), 4.11(t, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.05—3.94(m, 2H), 3.80(d, *J*=4 Hz, 1H), 3.69(dd, *J*=10.0, 3.2 Hz, 1H), 2.66(s, 3H), 1.80(s, 3H), 1.76(s, 3H)	203.9, 166.4, 161.6, 161.3, 159.4, 133.3, 129.63, 129.55, 128.4, 123.6, 120.7, 117.0, 102.6, 99.6, 83.0, 73.4, 69.7, 68.6, 66.5, 62.7, 45.7, 28.4, 28.0, 26.7
7	12.48(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.62(d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.04(t, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.88(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 3.71(dd, *J*=10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.63—3.55(m, 2H), 3.39(dd, *J*=11.2, 2.8 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.79(s, 3H)	203.9, 161.8, 161.3, 159.4, 123.5, 120.7, 117.0, 102.4, 99.6, 83.0, 74.4, 71.0, 69.6, 66.3, 63.7, 45.5, 28.2, 28.1, 26.8

将各组分加入96孔板后，振荡2 min混合均匀，于37 ℃反应10 min. 随后向每孔中加入25 μL PNPG溶液，振荡2 min混合均匀，于37 ℃继续反应30 min；最后加入100 μL碳酸钠水溶液终止反应，并振荡5 min混合均匀，用酶标仪在405 nm波长下测定各孔吸光度(OD值). 抑制率(Inhibitory activity，%)计算公式如下：

$$\text{Inhibitory activity}=[1-(\Delta_{sample}/\Delta_{enzyme})]\times 100\% \quad (1)$$

式中：Δ_{sample}为样品组(加酶加样品)与样品空白组(加样品不加酶)测得的平均吸光度OD值之差；Δ_{enzyme}为酶活性组(加酶不加样品)与酶空白组(不加酶不加样品)测得的平均吸光度OD值之差.

以样品浓度为横坐标，抑制率为纵坐标，采用GraphPad Prism 8.0软件进行非线性拟合，计算样品的半数抑制浓度(IC_{50}值).

1.2.7 *分子对接实验* 选取活性最优的化合物**5**a作为配体，α-葡萄糖苷酶(酿酒酵母，PDB ID：3A4A)作为靶蛋白[30]，绘制配体分子结构，经MMFF94力场优化后，保存为PDB格式[31,32]；使用PyMOL 2.5软

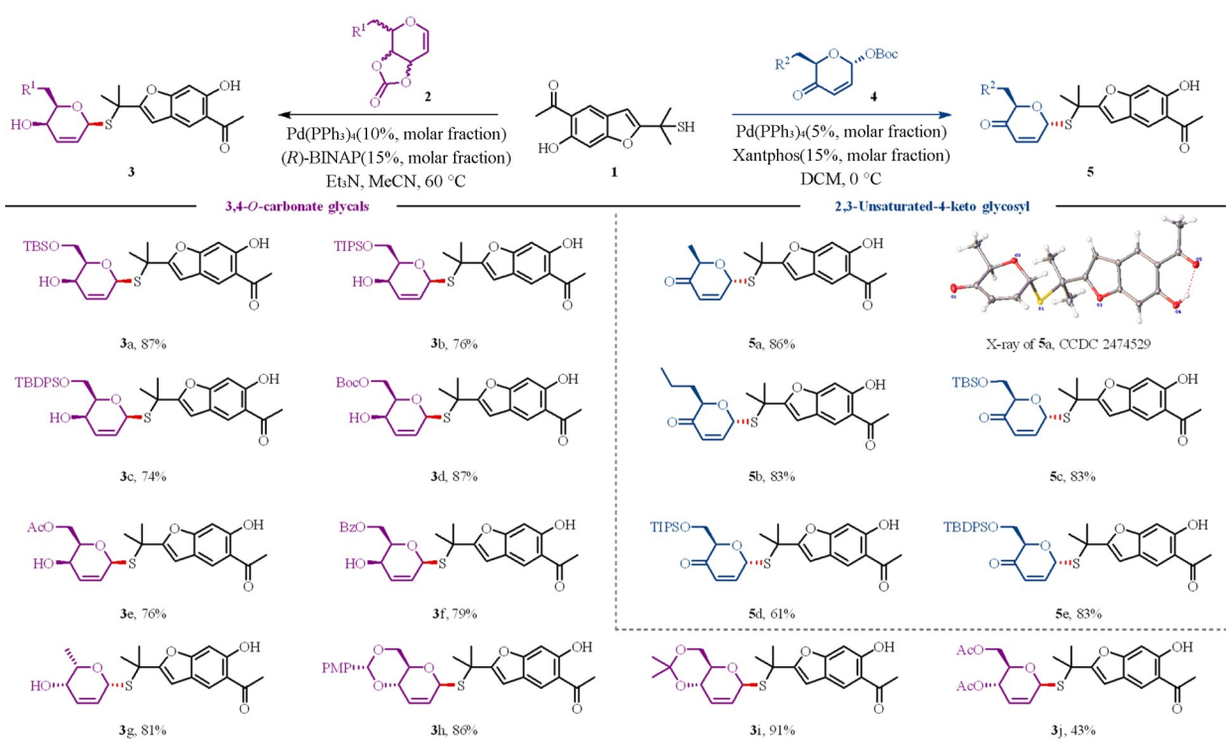
件去除靶蛋白中的水分子及配体，添加极性氢原子与Gasteiger电荷[33,34]. 采用AutoDock Vina 1.1.2软件进行分子对接[35]，设定活性口袋半径为1.0 nm，穷尽性(Exhaustiveness)参数设为300，其余参数默认. 对接完成后，选取结合能最低的构象进行相互作用分析，使用PyMOL 2.5绘制结合模式图.

2 结果与讨论

2.1 硫糖基化产物的合成

对前文[24,28]报道的高化学和高立体选择性糖苷化反应条件进行微调后，在$Pd(PPh_3)_4$催化下，分别以*R*-BINAP和Xantphos作为配体，可顺利实现3,4-*O*-碳酸酯烯糖和2,3-不饱和-4-酮糖与泽兰素硫醇反应构建硫苷键. 研究表明，泽兰素硫醇作为糖受体时，使得该反应效率极大提高(2 h *vs.* 24 h)，兼具高化学选择性和高立体选择性单一的特点.

在已有的最优反应条件下，选取具有不同C-6取代基(包括具有不同取代基的硅基保护基和酰基保护基)的3,4-*O*-碳酸酯烯糖进行反应，以43%~87%的产率获得泽兰素硫醇的糖基化修饰产物**3**a~**3**j. 同时，对2,3-不饱和-4-酮糖的C-6取代基进行调整(如甲基、正丙基以及硅氧基)，以61%~86%的收率获得相应产物**5**a~**5**e. 化合物**1**，**3**a~**3**j，**5**a~**5**e的表征谱图(包括^{1}H NMR，^{13}C NMR和NOESY谱图)见本文支持信息图S1~S35.



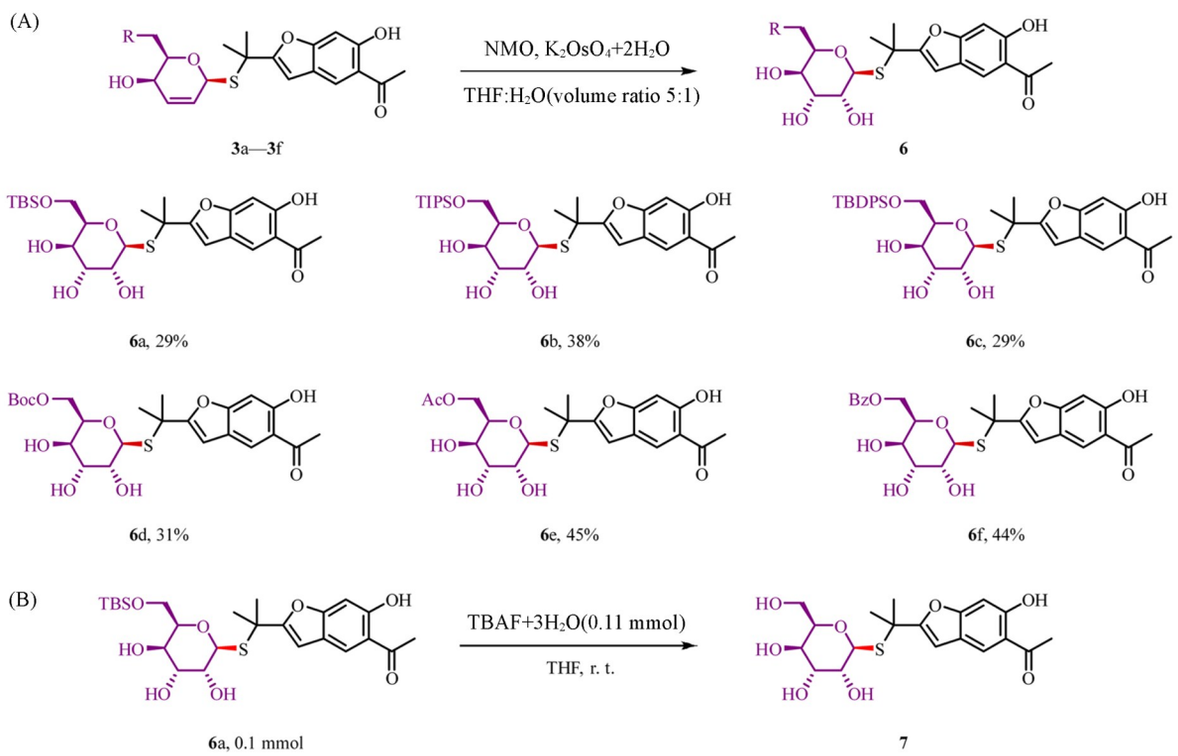
Scheme 1 Syntheses of compounds 3a—3j and 5a—5e using compound 1 as sugar acceptor

2.2 半乳糖硫苷的双羟基化

基于α-葡萄糖苷酶的活性口袋结构特征(富含亲水性氨基酸残基)，推测在硫糖苷产物的不饱和双键引入双羟基，可增加分子的亲水性与氢键供体数量，从而增强与靶酶的相互作用，提升抑制活性. 因此，以硫糖基化产物(化合物**3**a~**3**h，**5**a~**5**e)为底物，开展双羟基化衍生化反应. 如Scheme 2(A)所示，双羟基化产物**6**a~**6**f的产率为29%~45%. 化合物**6**a~**6**f的表征谱图(包括^{1}H NMR和^{13}C NMR)见本文支持信息图S36~S47.

双羟基化产物**6**a~**6**f的α-葡萄糖苷酶抑制活性未达预期(IC_{50}>100 μmol/L，表7)，推测这是由于硅基保护基的空间位阻阻碍了分子与酶活性口袋的结合所致. 因此，进一步使用TBAF对化合物**6**a进行硅基保护基脱除，得到产物**7**[Scheme 2(B)，^{1}H NMR和^{13}C NMR表征谱图见本文支持信息图S48和

S49]，其羟基暴露后可与酶活性位点形成氢键，活性得以显著恢复(IC_{50}=12.1 μmol/L)，验证了“亲水性修饰/去保护”策略的合理性.



Scheme 2　Dihydroxylation of compounds 3a—3h and 5a—5e to afford compounds 6a—6f(A), and silyl protecting group removal from compound 6a for the synthesis of compound 7(B)

Table 7　α-Glucosidase inhibitory activity(IC_{50}) of compounds 3a—7

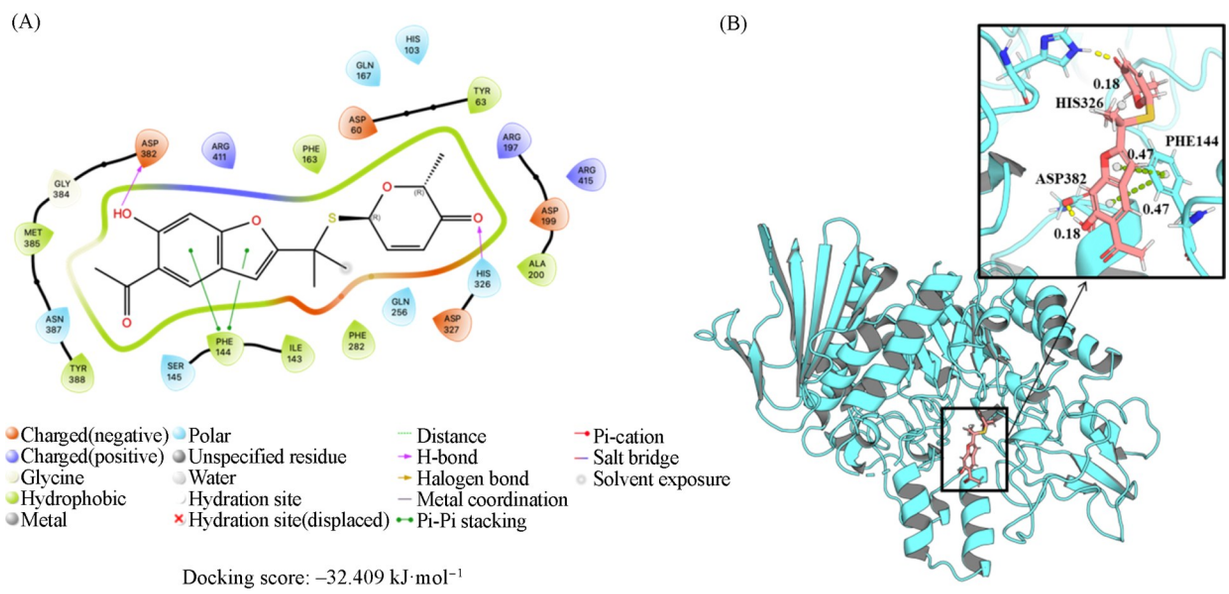
Compd.	IC_{50}/(μmol·L^{-1})	Compd.	IC_{50}/(μmol·L^{-1})
3a	17.3(16.5—18.1)	**5**c	20.5(9.2—31.8)
3b	14.0(13.0—15.0)	**5**d	5.7(1.6—9.8)
3c	98.4(98.1—99.7)	**5**e	15.2(11.3—19.1)
3d	13.9(13.5—14.3)	**6**a	>100
3e	83.3(76.4—90.2)	**6**b	>100
3f	87.8(83.9—91.7)	**6**c	>100
3g	15.1(13.5—16.7)	**6**d	>100
3h	>100	**6**e	>100
3i	17.5(14.2—20.8)	**6**f	>100
3j	20.7(14.0—27.4)	**7**	12.1(8.6—15.6)
5a	2.7(0.8—4.6)	Acarbose	51.62
5b	31.5(27.7—35.3)		

2.3　活性测试

测试了22种化合物浓度分别为3，1.5，0.5，0.25和0.125 mmol/L时的α-葡萄糖苷酶体外抑制活性，以阿卡波糖为阳性对照，采用96孔板法进行测定. 结果表明，泽兰素硫醇与半乳糖碳酸酯经硫糖基化反应得到的产物**3**a~**3**g，**3**i以及**3**j均表现出良好的抑制活性，IC_{50}值分别为17.3，14.0，98.4，13.9，83.3，87.8和15.1 μmol/L；泽兰素硫醇与酮糖形成的*S*-糖苷类产物(化合物**5**a~**5**e)也显示出优良活性，IC_{50}值分别为2.7，31.5，20.5，5.7，15.2，17.5和20.7 μmol/L. 研究表明，上述*S*-糖苷类产物具有进一步结构修饰以提升降糖活性的潜力. 然而，通过对其中双键进行双羟基修饰未能增强活性. 因此，进一步对双羟基修饰产物进行C6位脱保护，所得产物**7**表现出良好的抑制活性，IC_{50}值为12.1 μmol/L. 所有化合物的活性数据列于表7.

2.4 分子对接实验

分子对接实验以化合物**5**a作为配体，其IC_{50}值为2.7 μmol/L. 配体的最优结合构象显示，分子间形成了复杂的相互作用网络以稳定配体-蛋白复合物(Scheme 3). 配体羟基与ASP382残基侧链之间形成氢键(以黄色线条表示，键长0.18 nm)，配体羰基氧与HIS326残基主链胺基之间同样存在氢键作用(键长0.18 nm). 此外，在配体芳香环与PHE144残基咪唑环之间可观察到两处π-π堆积作用(以绿色线条表示，距离0.47 nm)，显著提升了结合特异性. 最优构象的计算结合能为−32.409 kJ/mol，处于高亲和力蛋白-配体相互作用的典型范围，表明配体与靶蛋白具有强亲和力. 这进一步证实了该结合模式的稳定性.



Scheme 3 Ligand-protein molecular docking

(A) Ligand-residue interactions in the active pocket; (B) ligand binding site in the protein tertiary structure.

以上结果表明，配体通过氢键与π-π堆积作用的协同作用实现与靶蛋白的结合，共同促成了较低的结合能. 采用MMFF94力场进行配体优化，确保了初始构象的几何合理性；AutoDock Vina中高穷尽性参数的设置提高了识别全局能量最低构象的可信度. 所观察到的特异性相互作用与结合口袋的结构特征高度契合，提示该结合模式具有生理相关性，为解释化合物**5**a的高效α-葡萄糖苷酶抑制活性提供了理论依据.

3 结　　论

建立了温和、高效且高化学/立体选择性的钯催化合成策略. 以泽兰素为苷元，制备了22个泽兰素衍生*S*-糖苷化合物，通过^{1}H NMR，^{13}C NMR及HRMS进行了结构表征. 体外α-葡萄糖苷酶抑制活性测试结果表明，化合物**5**a(IC_{50}=2.7 μmol/L)，**5**d(IC_{50}=5.7 μmol/L)和**7**(IC_{50}=12.1 μmol/L)表现出优异的抑制活性. 分子对接研究揭示了活性化合物与α-葡萄糖苷酶的特异性结合模式，氢键和π-π堆积作用是其发挥抑制活性的关键因素. 本研究不仅为抗糖尿病候选药物库提供了高活性先导化合物，也为天然产物的糖基化修饰提供了新的技术路线，具有重要的学术价值和应用前景.

支持信息见http: //www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20250389.

参　考　文　献

[1] Yang W. Y., *Scientia Sinica Vitae*, **2018**, *48*(8), 812—819(杨文英. 中国科学(生命科学), **2018**, *48*(8), 812—819)
[2] Ong K. L., Stafford L. K., Vos T., *Lancet*, **2023**, *402*(10397), 203—234

[3] Li J. S., Yang S. R., Sun S. M., Li Z. B., Zhang L. J., *Chem. J. Chinese Universities*, **2025**, *46*(5), 20240431(李劲松, 杨思蕊, 孙世民, 李中波, 张利君. 高等学校化学学报. **2025**, *46*(5), 20240431)
[4] He M, Zhai Y. H., Zhang Y. Q., Xu S., Yu S. X., Wei Y. X., Xiao H. F., Song Y. D., *Food Funct.*, **2022**, *13*(2), 857—866
[5] Ullah W., Rahim F., Hayat S., Ullah H., Taha M., Khan S., Khaliq A., Bibi S., Gohar O., Iqbal N., Shah S A. A., Khan K. M., *Chem. Data Collect.*, **2024**, *50*, 101122
[6] Han B. F., Zheng R. S., Zeng H. M., Wang S. M., Sun K. X., Chen R., Li L., Wei W. Q., He J., *J. Natl. Cancer. Ctr.*, **2024**, *4*(1), 47—53
[7] Luo C. Y., Zhou Y. Y., Li N., Luo J. H., Zhang Y. H., Lu B., Chen H. D., Dai M., *Chin. J. Epidemiol.*, **2024**, *45*(5), 621—625(骆晨雨, 周月阳, 李娜, 骆家辉, 张愉涵, 陆斌, 陈宏达, 代敏. 中华流行病学杂志, **2024**, *45*(5), 621—625)
[8] Zhang N., Deng C. X., Lin H. L., Gao Y. G., *Chem. J. Chinese Universities*, **2024**, *45*(12), 20240363(张楠, 邓昌选, 林汉琳, 高阳光. 高等学校化学学报. **2024**, *45*(12), 20240363)
[9] Deng C. X., Zhang N., Lin H. L., Lu W. T., Ding F., Gao Y. G., Zhang Y. M., *Curr. Med. Chem.*, **2025**, *32*(11), 2115—21441
[10] Li R. F., Yang J. X., Liu J., Ai G. M., Zhang H. Y., Xu L. Y., Chen S. B., Zhang H. X., Li X. L., Cao Z. R., Wang K. R., *J. Med. Chem.*, **2021**, *64*(9), 5863—5873
[11] Mohammadi M., Yousefi M., Habibi Z., Dastan D., *Nat. Prod. Res.*, **2012**, *26*(4), 291—297
[12] Ezzat M. I., Ezzat S. M., El Deeb K. S.., El Fishawy A. M., *Nat. Prod. Res.*, **2017**, *31*(11), 1325—1328
[13] Ezzatzadeh E., Hossaini Z., *Nat. Prod. Res.*, **2019**, *33*(11), 1617—1623
[14] Chen Z. Y., Wang J. Q., Xu W. J., Guo J., Zou K., Cao Y. L., Huang N. Y., *Chem. Reag.*, **2023**, *45*(6), 131—138(陈振羽, 王金强, 徐文静, 郭骥, 邹坤, 曹燕来, 黄年玉. 化学试剂, **2023**, *45*(6), 131—138)
[15] Stambasky J., Hocek M., Kocovsky P., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*(12), 6729—6764
[16] Deng L. F., Wang Y. W., Xu S. Y., Shen A., Zhu H. P., Zhang S. Y., Zhang X., Niu D. W., *Science*, **2023**, *382*(6673), 928—935
[17] Zhou S. A., Guo X. T., Li J. W., Li X. Y., Li Y. X., Cai H., Ding F. Q., *Glycosci. Therap.*, **2025**, *1*, 100009
[18] Yamashita M., *Int. Immunopharmacol.*, **2021**, *101*, 108272
[19] Yang Y., Mori T., *J. Antibiot.*, **2026**, *79*, 153—164
[20] Liu Y. X., Jiao Y., Luo H. J., Huang N.Y., Lai M. N., Zou K., Yao H., *ACS Catal.*, **2021**, *11*(9), 5287—5293
[21] Zhang Z. T., Xie J. H., Wang J. R., Zhu Y. F., Gao X. Y., Li L. X., Wang N. Z., Huang N. Y., Yao H., *Org. Lett.*, **2025**, *27*(16), 4214—4218
[22] Cao Z., Niu Y. J., Jiang X. X., Li L. X., Wang N. Z., Huang N. Y.,, Yao H., *Org. Lett.*, **2025**, *27*(20), 5230—5235
[23] Othman K. A., Xiang Y. M., Wang Y., Huang N. Y, Wang N. Z., Li L. X., Yao H., *Chem. Commun.*, **2025**, *61*(43), 7867—7870
[24] Sun Y. X., Ren K. K., Zhang Z. T., Li Y. Z., Wang N. Z., Zeng H., Huang N. Y., Li X. X., Deng W. Q., Yao H., *Org. Lett.*, **2024**, *26*(25), 5396—5401
[25] Xie R., Xu J., Shi H. L., Xiao C. Y., Wang N. Z., Huang N. Y., Yao H., *Org. Lett.*, **2024**, *26*(24), 5162—5166
[26] Xiong T., Cao Z., Gu J. R., Wang N. Z., Liu M. G., Yao H., *J. Carbohydr. Chem.*, **2024**, *43*(3), 70—89
[27] Zou F. K., Wang N. Z., Yao H., Wang H., Liu M. G., Huang N. Y., *Chin. J. Org. Chem.*, **2023**, *44*(2), 593—604(邹发凯, 王能中, 姚辉, 王慧, 刘明国, 黄年玉. 有机化学, **2024**, *44*(2), 593—604)
[28] Wang Y. Y, Cao Z., Wang N. Z., Liu M. G., Zhou H. F., Wang L., Huang N. Y., Yao H., *Adv. Synth. Catal.*, **2023**, *365*(10), 1699—1704
[29] Chauvin J. P. R., Griesser M., Pratt D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*(18), 6484—6493
[30] Yamamoto K., Miyake H., Kusunoki M., Osaki S., *FEBS J.*, **2010**, *277*(20), 4205—4214
[31] Al-Qattan M. N. M., Mordi M. N., *J. Mol. Model.*, **2023**, *29*, 281
[32] Halgren T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*(5/6), 490—519
[33] Schrödinger L. L. C., *the PyMOL Molecular Graphics System*, *Version 2.5.2.*, Schrödinger: New York, **2021**
[34] Morris G. M., Huey R., Lindstron W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J., *J. Comput. Chem.*, **2009**, *30*(16), 2785—2791
[35] Trott O., Olson A. J., *J. Comput. Chem.*, **2010**, *31*(2), 455—461

(Ed.: L, V, K)