



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Synthetic strategies for non-hydrolyzable pyrophosphate analogues

Guo, J.

Citation

Guo, J. (2026, September 17). *Synthetic strategies for non-hydrolyzable pyrophosphate analogues*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309697>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4309697>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chinese summary

中文总结

Synthetic strategies for non-hydrolyzable pyrophosphate analogues

焦磷酸非水解类似物的分子设计及合成策略研究

焦磷酸基团在多种生物过程中发挥着重要作用，例如糖基化、细胞壁生物合成、信号传导、能量代谢以及核酸生物合成等。然而，焦磷酸基团自身在化学和酶促条件下容易被水解，这给相关生物过程的研究带来了挑战。本论文所描述的研究工作主要聚焦于非水解型焦磷酸类似物的开发，并将其作为抑制剂或结构探针，用于研究以焦磷酸化合物为底物的酶的结构及其作用机制。**第一章**介绍了多种含焦磷酸基团的分子，并重点阐述了胞苷二磷酸甘油（CDP-Gro）和胞苷二磷酸核糖醇（CDP-Rbo）在壁磷壁酸（WTA）生物合成中的作用，以及核苷二磷酸（NDP）糖作为糖基转移酶供体底物的重要性。随后，本章综述了构建焦磷酸模拟物的多种策略，重点介绍了亚甲基以及二氟亚甲基双磷酸酯和磺酰氨基甲酸酯类似物的合成方法，为后续章节中类似物的设计与合成提供了理论基础。

第二章建立了一种简便高效的合成方法，用于制备一系列 CDP-Gro 和 CDP-Rbo 类似物，以作为潜在的壁磷壁酸聚合酶抑制剂。其中，引入了磺酰氨基甲酸酯和膦酰氨基甲酸酯基团作为焦磷酸的生物电子等排体，进而提升该类似物的化学稳定性，同时增强其抵抗酶促水解的能力。在所描述的合成路线中，氯磺酰异氰酸酯（CSI）和二氯膦酰异氰酸酯（dCPI）被用作多功能偶联试剂。这些试剂可通过两种不同的合成策略进行应用，既可以先与胞苷部分偶联，再连接甘油或核糖醇片段；亦可反向分步偶联，从而为不同的 CDP-Gro 和 CDP-Rbo 类似物的合成提供了灵活的路线。这些化合物将用于研究依赖 CDP-Gro 和 CDP-Rbo 的相关酶的抑制活性。

第三章描述了利用亚磷酰胺偶联策略以及新开发的正交保护的亚磷酰胺-二甲基磷酸酯试剂，制备了两种 UDP-GlcNAc 类似物作为糖基转移酶抑制剂。其中，UDP-carbaGlcNAc 的设计是在保留整体结构的基础上，以不可水解的 N-乙酰葡萄糖胺碳糖替代天然的 N-乙酰葡萄糖胺部分，关键的焦磷酸键通过 P(V)-P(III) 策略构建。而 P-CH₂-P 连接的类似物则同时引入了 N-乙酰葡萄糖胺碳糖单元和亚甲基双磷酸酯连接单元，使分子内糖苷键、焦磷酸键均无法被酶水解，从而显著提升分子整体稳定性。

第四章建立了一种新颖的正交脱保护-偶联策略，实现了二氟亚甲基双磷酸酯类似物的高效合成。该方法利用二氟亚甲基双（甲基乙基膦酸酯）试剂，基于甲酯与乙酯之间的稳定性差异，实现逐步选择性脱甲基与缩合反应。研究发现，Wada 试剂可以以良好的收率

实现二氟亚甲基双磷酸酯四丁基铵盐和伯醇底物的偶联。通过合成了一系列 ADP、ADPr、CDP-glycerol 以及 CDP-ribitol 二氟亚甲基双磷酸酯类似物，验证了该策略具有良好的底物适用性和普适性。

为了进一步拓展第四章建立的合成方法，**第五章**设计并合成了 P-CF₂-P 连接的尿苷二磷酸半乳糖 (UDP-Gal) 类似物，同时利用第三章开发的亚磷酰胺-二甲基磷酸酯试剂构建了 P-CH₂-P 连接的尿苷二磷酸半乳糖类似物。然而在 P-CF₂-P 连接的类似物的合成过程中，采用第四章开发的偶联方法无法实现二氟亚甲基双磷酸酯与仲醇的偶联。为此，研究中尝试了多种不同策略，包括采用不同缩合试剂、对甲苯磺酸酯的亲核取代反应以及 Mitsunobu 反应等，但均未获得目标产物。最终，通过仲醇的三氟甲磺酸酯与二氟亚甲基双磷酸四丁基铵盐之间的亲核取代反应，成功构建了 P-CF₂-P 连接 UDP-Gal 类似物。所合成的类似物在体外生化实验中对重组人源 A4GALT 的抑制活性进行了评估，结果表明其均表现出微摩尔级抑制活性。

第六章对本论文的研究工作进行了总结，并对未来研究方向进行了展望。本章讨论了所建立的合成策略在其他焦磷酸类分子中的潜在应用，并探讨了通过前药策略改善已合成抑制剂细胞膜通透性的可能性。这些策略有望为相关抑制剂的进一步开发提供支持。