

• 实验研究 •

磺达肝癸钠二糖中间体的合成工艺研究

韩 健, 干 浩, 周喜泽, 袁海新, 常淑梅*

天津红日药业股份有限公司, 天津 301700

摘要: 目的 设计并合成磺达肝癸钠的二糖中间体。方法 以 β -1,2,3,4,6-五乙酰基葡萄糖为起始原料, 经硫化、苄基化、TEMPO 氧化、溴化等反应得到葡萄糖醛酸供体 E; 以 3,4,6-三乙酰-D-葡萄糖烯为起始原料, 经碘化、叠氮化等反应得到内醚糖受体 F; 单糖供体 E 与受体 F 经偶联反应得到全保护二糖 EF。结果 合成了目标化合物, 并利用 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 确证了结构; HPLC 归一化法测得质量分数为 99.01%, 目标化合物的总收率为 11.1%。结论 磺达肝癸钠二糖中间体的合成可以为磺达肝癸钠和其他多糖的合成提供重要的中间体原料。

关键词: 磺达肝癸钠; β -1,2,3,4,6-五乙酰基葡萄糖; 3,4,6-三乙酰-D-葡萄糖烯; 中间体; 合成; 异构体

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)06-0605-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.001

Synthesis of disaccharide intermediate of fondaparinux sodium

HAN Jian, GAN Hao, ZHOU Xi-ze, YUAN Hai-xin, CHANG Shu-mei

Tianjin Chasesun Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 301700, China

Abstract: **Objective** To design and synthesize disaccharide intermediate of fondaparinux sodium. **Methods** β -D-(+)-Glucose pentaacetate was used as starting material to synthesize the donor compound E by sulfuration, benzylation, TEMPO oxidation and bromination reactions; 1,5-Anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enitol 3,4,6-tri-O-acetyl ether was used to synthesize the receptor compound F by iodization and azidation reactions; And the fully protected disaccharide EF was used to synthesize by coupled reaction. **Results** The target compound was synthesized and characterized by $^1\text{H-NMR}$ and MS. And the purity detected by HPLC was 99.01%. The total yield of the synthetic route was 11.1%. **Conclusion** Synthesis of disaccharide intermediate of fondaparinux sodium provides important intermediate material for synthesis of fondaparinux sodium and other polysaccharides.

Key words: fondaparinux sodium; β -D-(+)-Glucose pentaacetate; 1,5-Anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enitol 3,4,6-tri-O-acetyl ether; intermediate; synthesis; isomer

磺达肝癸钠是一种人工合成的肝素五糖类物质, 英文名为 fondaparinux sodium, 是由法国 Sanofi Winthrop Industrie 研制生产的第一个抗凝血酶依赖性的 Xa 因子的间接抑制剂^[1-2]。化学结构式见图 1 (用 D、E、F、G、H 分别代表从左至右的 5 个单糖)。

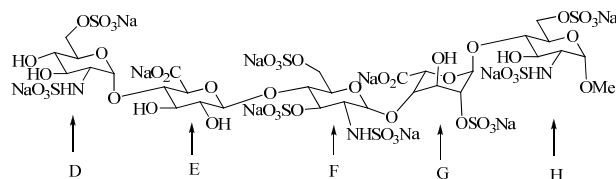


图 1 磺达肝癸钠的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of fondaparinux sodium

因磺达肝癸钠具有巨大的市场需求及广阔的市场前景, 越来越多的学者研究磺达肝癸钠的合成, 国内外有多种合成磺达肝癸钠的方法。但文献中普遍使用到一些昂贵原料以及叠氮钠等危险品, 很难达到大规模工业化生产的要求。此外, 偶联反应建立糖苷键时会产生异构体, 使收率降低, 而且不易纯化^[3]。因此, 课题组设计了磺达肝癸钠 EF 段中间体的合成, 选择相对廉价的原料和安全的合成路线, 使其能够实现工业化生产。利用 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 确证了该化合物的结构, 并通过 HPLC 检测质量分数可达 99% 以上, 可以为磺达肝癸钠和其他多糖合成提供重要的中间体原料。合成路线见图 2。

收稿日期: 2015-04-14

作者简介: 韩 健, 男, 硕士, 工作于天津红日药业股份有限公司。Tel: 13802024371 E-mail: hanjian119_2001@163.com

*通信作者 常淑梅, 工作于天津红日药业股份有限公司。



Fig. 2 Synthetic route of fondaparinux sodium intermediate EF

Waters e2695 - 2998 系列高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); Agilent 6520 Q-TOF 液质联用仪 (美国安捷伦科技公司); Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); β -1,2,3,4,6-五乙酰基葡萄糖 (质量分数 $\geq 98\%$)、3,4,6-三乙酰-D-葡萄糖烯 (质量分数 $\geq 98\%$) 均购自北京凯森莱医药科技有限公司; 酸性离子交换树脂 (天津南开和成科技有限公司); 其他试剂均为国产分析纯。

2.1 6-甲基-2,3-*O*-二苄基-4-*O*-氯乙酰基-1-溴代- β -*D*-吡喃葡萄糖醛酸 (E) 的合成

1H, $J=9.2$ 、 10.0 Hz), 5.03 (t, 1H, $J=9.6$ 、 10.0 Hz), 5.21 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J=7.6$ Hz)。

2.1.2 苯基-4,6-*O*-苯亚甲基-1-硫代-β-*D*-吡喃葡萄糖 (E-2) 的合成 反应瓶中加入化合物 **E-1** (960.0 g, 2.11 mol)、无水甲醇 4 L、二氯甲烷 1 L、甲醇钠 (35.0 g, 0.65 mol), 室温反应 3 h。加入酸性离子交换树脂 300 g, 搅拌, 滤过, 旋蒸至干, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 2.5 L、二甲氧基苯甲缩醛 (480 mL, 3.17 mol)、樟脑磺酸 (CSA, 49.1 g, 0.21 mol), 室温反应 5 h。加入蒸馏水 8 L、醋酸乙酯 4 L 萃取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干。无水乙醇 1 L 重结晶, 滤过, 干燥, 得化合物 **E-2** (476.7 g), 收率 60.2%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H), 3.42 (t, 1H, *J*=8.8、9.6 Hz), 3.49 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 3.74~3.84 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H, *J*=2.0、10.4 Hz), 4.55 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 5.51 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.35~7.38 (m, 3H), 7.42~7.48 (m, 4H)。

2.1.3 苯基-2,3-*O*-二苄基-4,6-*O*-苯亚甲基-1-硫代- β -*D*-吡喃葡萄糖 (E-3) 的合成 反应瓶中加入 **E-2** (476.7 g, 1.27 mol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 2 L, 冰浴下加入氢化钠 (203.6 g, 5.09 mol)、溴化苄 (521.2 g, 3.05 mol), 室温反应 4 h。先加入醋酸乙

酯 4 L, 再滴加蒸馏水 4 L 淬灭反应, 滤过, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干。无水乙醇打浆 (1 L×3), 干燥, 得化合物 **E-3** (646.3 g), 收率 91.7%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.34 (s, 3H), 3.44~3.50 (m, 2H), 3.38 (dd, 1H, *J*=4.8、10.4 Hz), 3.68 (t, 1H, *J*=9.2、9.6 Hz), 3.80 (m, 2H), 4.09 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 4.77 (d, 1H, *J*=11.2 Hz), 4.81 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 4.87 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 4.94 (d, 1H, *J*=11.2 Hz), 5.58 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.25~7.47 (m, 17H)。

2.1.4 苯基-2,3-*O*-二苄基-1-硫代-β-*D*-吡喃葡萄糖(E-4)的合成 反应瓶中加入 **E-3** (646.3 g, 1.16 mol)、80%醋酸水溶液 4.8 L, 80 °C 反应 5 h。旋蒸至干, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 二氯甲烷 4 L 萃取, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干。无水乙醇打浆 (1 L×2), 干燥, 得化合物 **E-4** (437.3 g), 收率 80.9%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.33 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.44 (t, 1H, *J*=9.2 Hz), 3.50 (t, 1H, *J*=8.8 Hz), 3.56 (t, 1H, *J*=9.2 Hz), 3.73 (dd, 1H, *J*=5.2、12.0 Hz), 3.85 (dd, 1H, *J*=3.2、12.0 Hz), 4.65 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 4.70~4.75 (m, 2H), 4.94 (dd, 2H, *J*=2.4、10.0 Hz), 5.58 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.29~7.43 (m, 12H)。

2.1.5 苯基-6-甲基-2,3-*O*-二苄基-1-硫代-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸(E-5)的合成 反应瓶中加入 **E-4** (437.3 g, 0.94 mol)、2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO, 29.6 g, 0.19 mol)、二乙酸碘苯 (BAIB, 756.7 g, 2.35 mol)、二氯甲烷 4 L、蒸馏水 2 L, 室温避光反应 5 h。加入饱和硫代硫酸钠溶液 8 L 淬灭反应, 再加入甲基叔丁基醚 4 L 萃取, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干, 加入无水甲醇 2 L、浓硫酸 20 mL, 加热回流反应 5 h。旋蒸至干, 硅胶色谱柱纯化, 先用石油醚-醋酸乙酯 (10:1) 洗脱, 再用石油醚-醋酸乙酯 (5:1) 洗脱, 得化合物 **E-5** (307.0 g), 收率 66.1%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.37 (s, 3H), 3.49 (t, 1H, *J*=9.2 Hz), 3.62 (t, 1H, *J*=8.4 Hz), 3.84~3.94 (m, 5H), 4.66 (d, 1H, *J*=10.0 Hz), 4.78 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 4.90 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.34~7.52 (m, 12H)。

2.1.6 苯基-6-甲基-2,3-*O*-二苄基-4-*O*-氯乙酰基-1-

硫代-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸(E-6)的合成 反应瓶中加入 **E-5** (307.0 g, 0.62 mol)、氯乙酸酐 (159.1 g, 0.93 mol)、二氯甲烷 1.5 L、4-二甲氨基吡啶 (3.7 g, 0.03 mol), 室温反应 5 h。旋蒸至干, 加入醋酸乙酯 5 L、蒸馏水 5 L 萃取, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干。无水甲醇 1 L 重结晶, 滤过, 干燥, 得化合物 **E-6** (296.7 g), 收率 83.8%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.34 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.67~3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (d, 1H, *J*=14.8 Hz), 3.90 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 4.59~4.65 (m, 2H), 4.71 (d, 1H, *J*=10.0 Hz), 4.82 (d, 1H, *J*=11.6 Hz), 4.90 (d, 1H, *J*=10.0 Hz), 5.14 (t, 1H, *J*=9.6 Hz), 7.13 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.22~7.41 (m, 10H), 7.48 (d, 2H, *J*=8.0 Hz)。

2.1.7 6-甲基-2,3-*O*-二苄基-4-*O*-氯乙酰基-1-溴代-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸(E)的合成 反应瓶中加入 **E-6** (296.7 g, 0.52 mol)、0.4 nm 分子筛 296.7 g、无水二氯甲烷 1 L, 氮气保护下滴加溴素 (37 mL, 0.73 mol), 室温反应 1 h。滤过, 加入饱和硫代硫酸钠溶液 1 L 淬灭反应, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干, 硅胶色谱柱纯化, 石油醚-醋酸乙酯 (5:1) 洗脱, 得化合物 **E** (238.0 g), 收率 86.7%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.59~3.62 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.85 (d, 1H, *J*=14.8 Hz), 4.01 (t, 1H, *J*=9.6 Hz), 4.47 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 4.65~4.76 (m, 3H), 4.90 (d, 1H, *J*=11.6 Hz), 5.13 (dd, 1H, *J*=9.6 Hz), 6.31 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 7.25~7.38 (m, 10H)。

2.2 化合物 2-*O*-乙酰基-1,6-脱水-2-叠氮-2-脱氧-4-羟基-β-*D*-吡喃葡萄糖(F)合成

2.2.1 3,4,6-三羟基-*D*-葡萄糖烯(F-1)的合成 反应瓶中加入 3,4,6-三乙酰-*D*-葡萄糖烯 (1 000.0 g, 3.68 mol)、无水甲醇 4 L、甲醇钠 (20.0 g, 0.37 mol), 室温反应 4 h。加入酸性离子交换树脂 200 g, 搅拌, 滤过, 旋蒸至干, 得化合物 **F-1** (484.2 g), 收率 90.2%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.53 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 3.72 (m, 3H), 4.08 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.65 (d, 1H, *J*=5.7 Hz), 6.26 (d, 1H, *J*=5.8 Hz)。

2.2.2 3,4,6-三羟基-*D*-葡萄糖烯(F-2)的合成 反应瓶中加入 **F-1** (484.2 g, 3.32 mol)、0.4 nm 分子筛 484.2 g、无水乙腈 4 L, 40 °C 搅拌 30 min, 氮气保护下滴加三丁基氧化锡 (1855 ml, 3.65 mol), 加

热回流反应4 h。冰浴下加入碘(1179.7 g, 4.65 mol), 升至室温搅拌过夜。滤过, 旋蒸至干。加入正己烷4 L、饱和硫代硫酸钠溶液4 L萃取, 取水层, 旋蒸至干。加入无水乙醇4 L在50℃打浆30 min, 滤过, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干, 加入*N,N*-二甲基甲酰胺2.5 L、叠氮钠(280.8 g, 4.32 mol)、蒸馏水500 mL, 加热回流反应6 h。降至室温, 无水硫酸钠干燥, 布氏漏斗加入100~200目硅胶约3 cm, 硅藻土约1 cm, 滤过, 用*N,N*-二甲基甲酰胺600 mL洗涤滤饼, 滤液浓缩剩余约2 L, 加入蒸馏水6 L, 200 g 碳酸钾, 加入正丁醇6 L萃取, 水相加入冰, 用次氯酸钠3 L处理残留的叠氮钠; 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 加入活性炭100 g脱色, 滤过, 旋蒸至干。用二氯甲烷2 L溶解, 滤过, 滤饼加冰水冲洗, 用次氯酸钠200 mL处理残留的叠氮钠; 滤液用硅胶色谱柱纯化, 先用二氯甲烷-甲醇(150:1)洗脱, 再用二氯甲烷-甲醇(50:1)洗脱, 得化合物**F-2**(224.1 g), 收率36.2%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.45 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 2.61 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 3.52 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 3.80 (dd, 1H, *J*=7.4、5.4 Hz), 3.90 (m, 1H), 4.21 (d, 1H, *J*=7.4 Hz), 4.58 (d, 1H, *J*=5.4 Hz), 5.51 (s, 1H)。

2.2.3 2-O-乙酰基-1,6-脱水-2-叠氮-2-脱氧-4-叔丁基三甲基硅烷基-β-D-吡喃葡萄糖(F-3)的合成 反应瓶中加入**F-2**(224.1 g, 1.20 mol)、*N,N*-二甲基甲酰胺1 L、咪唑(326.0 g, 4.79 mol), 冰浴下加入叔丁基二甲基氯硅烷(TBSCl, 234.8 g, 1.56 mol), 升至室温反应过夜。加入蒸馏水2.5 L、醋酸乙酯2.5 L萃取, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 加入活性炭45 g脱色, 滤过, 旋蒸至干, 加入二氯甲烷1.5 L、4-二甲氨基吡啶(14.5 g, 0.12 mol), 冰浴下加入乙酸酐(140 mL, 1.47 mol), 升至室温反应2 h。加入饱和氯化钠溶液500 mL洗涤, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干。无水乙醇打浆(300 mL×2), 干燥, 得化合物**F-3**(284.4 g), 收率69.2%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.15 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.79 (dd, 1H, *J*=5.9、7.4 Hz), 4.03 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 4.48 (d, 1H, *J*=5.4 Hz), 4.86 (s, 1H), 5.53 (s, 1H)。

2.2.4 化合物 2-O-乙酰基-1,6-脱水-2-叠氮-2-脱氧-4-羟基-β-D-吡喃葡萄糖(F)的合成 反应瓶中加入

F-3(284.4 g, 0.83 mol)、四氢呋喃1 L、冰乙酸(78 mL, 1.24 mol)、四丁基氟化铵(529.1 g, 2.03 mol), 30℃反应5 h。旋蒸至干, 加入二氯甲烷500 mL、蒸馏水300 mL萃取, 取有机层, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 旋蒸至干, 硅胶柱色谱纯化, 先用石油醚-醋酸乙酯(4:1)洗脱, 再用石油醚-醋酸乙酯(1:1)洗脱, 得化合物**F**(172.9 g), 收率91.1%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.14 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.84 (t, 1H), 4.13 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 4.61 (d, 1H, *J*=5.6 Hz), 4.87 (s, 1H), 5.45 (s, 1H)。

2.3 O-(6-甲基-2,3-O-二苄基-4-O-氯乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-2-O-乙酰基-1,6-脱水-2-叠氮-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖(EF)合成

反应瓶中加入化合物**E**(238.0 g, 0.45 mol)、0.4 nm 分子筛238.0 g、Ag₂CO₃(223.1 g, 0.81 mol)、无水二氯甲烷1 L, 氮气保护下搅拌30 min, 再加入化合物**F**(123.9 g, 0.54 mol), 室温避光反应3 d。滤过, 硅胶柱色谱纯化, 先用石油醚-醋酸乙酯(3:1)洗脱, 再用二氯甲烷-甲醇(100:1)洗脱, 得化合物EF粗品。无水甲醇1.5 L重结晶, 滤过, 干燥, 得化合物EF(191.4 g)及其少量的异构体, 收率为62.8%。该合成路线的总收率为11.1%。HPLC归一法测得质量分数为99.01%。分子式为C₃₁H₃₄ClN₃O₁₂, ESI-MS *m/z*: 693.217 2 [M+NH₄]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.13 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.67~3.71 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.80~3.87 (m, 2H), 3.98 (d, 1H, *J*=14.0 Hz), 4.03 (d, 1H, *J*=7.6 Hz), 4.60 (d, 1H, *J*=5.2 Hz), 4.65 (d, 1H, *J*=11.6 Hz), 4.70 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.81 (d, 1H, *J*=10.8 Hz), 4.87 (d, 1H, *J*=11.6 Hz), 5.03 (d, 1H, *J*=11.2 Hz), 5.21 (dd, 1H, *J*=10.0、9.2 Hz), 5.30 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 7.26~7.41 (m, 10H)。

色谱条件: 岛津 Inertsil C₈-3 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水(70:30); 体积流量为1.0 mL/min; 柱温为30℃; 检测波长为220 nm。

在上述色谱条件下, 化合物**EF**的保留时间为21.02 min, 其异构体的保留时间为23.75 min, 见图3。

3 讨论

本课题组针对磺达肝癸钠的二糖中间体进行了合成研究, 对文献中部分工艺进行优化, 使其适合

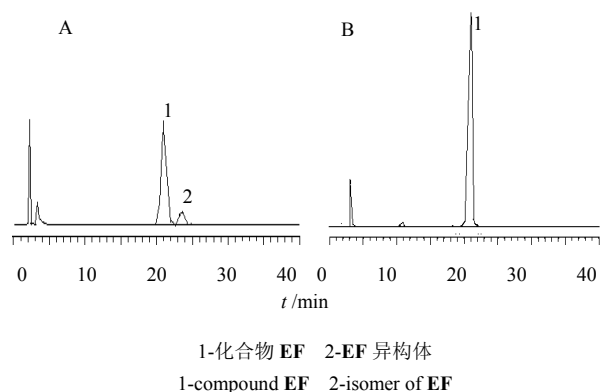


图3 化合物EF+异构体(A)和化合物EF(B)的HPLC
Fig. 3 HPLC of compound EF + isomer (A) and compound EF (B)

工业化生产。如由化合物E-4合成化合物E-5时,采用TEMPO氧化后做甲酯,而文献使用了剧毒品、危险品重氮甲烷^[4-5]或碘甲烷^[6],选用甲醇和浓硫酸回流反应,在保证收率和质量的条件下,降低了成本,提高了安全性;由化合物E-6合成化合物E做供体时,选用常规试剂溴素代替文献^[6]中的溴化碘,以及文献^[7]中的N-碘代丁二酰亚胺(NIS),降低了成本;化合物F-2合成化合物F-3上叠氮保护基时,对比文献^[8]减少了叠氮钠的用量,由10.0 mol降低到1.3 mol,且优化了后处理过程,淬灭残留的叠氮钠,保证反应的安全性,使其能够达到大规模生产的要求。

单糖E和单糖F偶联时会生成异构体杂质,若带入后面的偶联反应中,会产生更多的异构体,造

成收率降低,纯化更加困难。因此,摸索了EF粗品的重结晶工艺,且建立了HPLC分析方法,对异构体进行严格控制。

参考文献

- [1] 陈旭华, 梁 岩, 杨艳敏, 等. 新一代抗血栓药物: Fondaparinux 磺达肝癸钠 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2007, 7(5): 300-303.
- [2] 张 谦, 朱 珠. ArixtraTM [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(4): 301-302.
- [3] Bauersachs R M. Fondaparinux: an update on new study results [J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(1): 27-32.
- [4] Zhou Y, Lin F, Chen J, Yu B. Toward synthesis of the regular sequence of heparin: synthesis of two tetrasaccharide precursors [J]. *Carbohydr Res*, 2006, 341(10): 1619-1629.
- [5] van den Bos L J, Codée J D, van der Toorn J C, *et al.* Thioglycuronides: synthesis and application in the assembly of acidic oligosaccharides [J]. *Org Lett*, 2004, 6(13): 2165-2168.
- [6] Li T, Ye H, Cao X, *et al.* Total synthesis of anticoagulant pentasaccharide fondaparinux [J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(5): 1071-1080.
- [7] Arungundram S, Al-Mafraji K, Asong J, *et al.* Modular synthesis of heparan sulfate oligosaccharides for structure-activity relationship studies [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(47): 17394-17405.
- [8] Ganguli A R S, Coward J. α : β Selectivity in the synthesis of 3-substituted, 4-methyl umbelliferone glycosides of N-acetyl glucosamine and chitobiose [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2005, 16(2): 411-424.