



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102066309 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 18

(21) 申请号 200980123943. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 05. 05

C07C 59/42 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07C 57/02 (2006. 01)

P200801304 2008. 05. 06 ES

C07C 69/732 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/ES2009/070138 2009. 05. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02009/135977 ES 2009. 11. 12

(71) 申请人 西班牙高等科研理事会

地址 西班牙马德里

(72) 发明人 佩德罗·诺埃达 马林

路易斯·米格尔·洛萨诺 戈蒂洛

塞尔吉奥·马罗托 金塔纳

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 张珂珂 郭国清

权利要求书 10 页 说明书 28 页

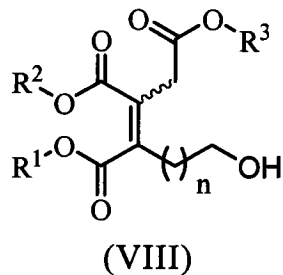
(54) 发明名称

制备奥瑞盖尼酸的方法

(57) 摘要

本发明的目的在于一种获得奥瑞盖尼酸及其衍生物的方法,涉及这种合成的中间体化合物和这些化合物在制备奥瑞盖尼酸及其衍生物中的用途。

1. 一种获得式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的方法，



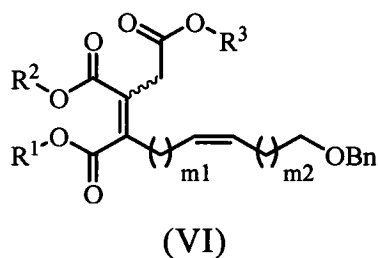
其中

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基；和

n 是 2 至 20 之间的整数；

其特征在于该方法包括如下步骤 (a)、(b) 或 (c) 中的至少一个：

(a) 使式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化反应，



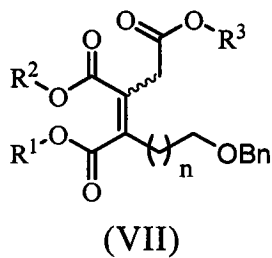
其中

R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上；

m_1 是选自 1、2、3、4 和 5 的整数；和

m_2 是 0 至 13 之间的整数；

(b) 使式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化反应，

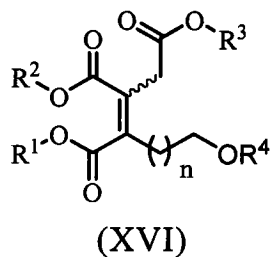


其中

n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上；

或者

(c) 除去式 (XVI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的三烷基甲硅烷基基团，



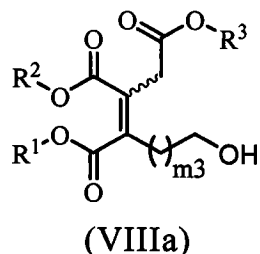
其中

n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上 ; 和

R^4 是三烷基甲硅烷基基团。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述氢化反应使用 Pd/C 作为催化剂和 1,4- 二氧六环作为溶剂。

3. 根据权利要求 1 或 2 任一项的方法, 其中式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物是式 (VIIIa) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,



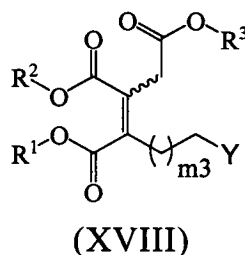
其中

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基 ; 和

m_3 是 2 至 18 之间的整数 ;

所述方法另外还包括如下步骤 :

(i) 活化作为离去基团的式 (VIIIa) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的羟基, 以形成式 (XVIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,

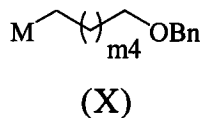


其中

m_3 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上 ; 和

Y 选自 $-OSO_3H$ 、 OMs 、 $-OTs$ 、I 和 Br ;

(ii) 使所述式 (XVIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物与式 (X) 的化合物反应, 以获得式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,

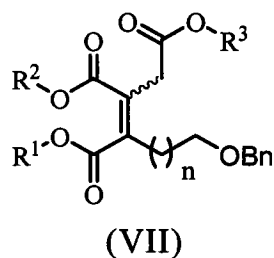


其中

M 是金属, 优选选自利用 Zn、Al 或 Cu 金属转移的或未金属转移的格氏试剂 ; 和

m_4 是 0 至 18 之间的整数 ; 且

符合 $m_3+m_4+2 = n$ 的关系 ;



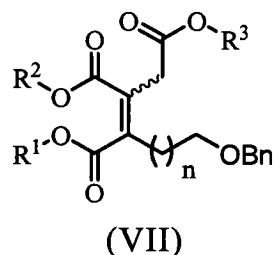
其中

n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上，

和

(iii) 使所述式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化反应。

4. 式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物，

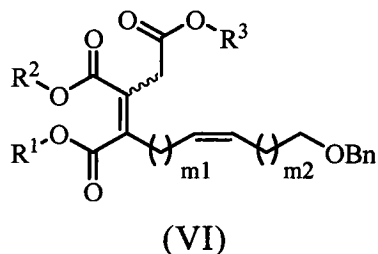


其中

n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 中的定义。

5. 一种合成权利要求 4 中定义的式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的方法，特征在于它包括选择性氢化权利要求 1 中定义的式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的双键。

6. 式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物，

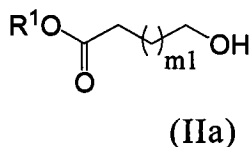
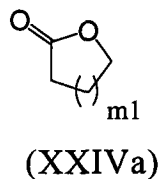
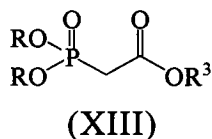
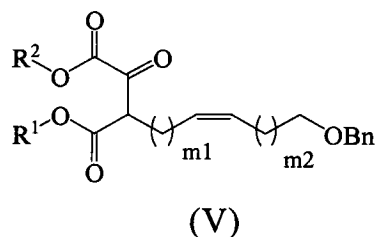
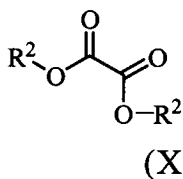
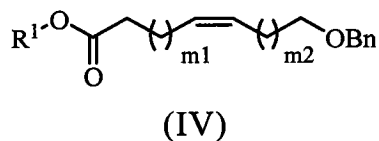
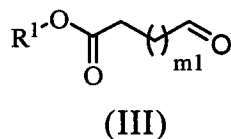


其中

m_1 、 m_2 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 中的定义。

7. 一种获得权利要求 6 中定义的式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的方法，特征在于该方法包括如下步骤：

(i) 使式 (III) 的化合物和式 (XI) 的化合物反应，以生成式 (IV) 的化合物，

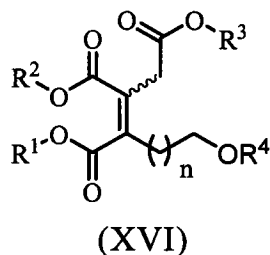


m1 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数；

和

(ii) 将式 (IIa) 的化合物的伯羟基氧化成醛。

9. 式 (XVI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,



其中

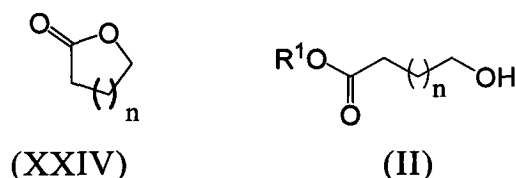
n 是 2 至 20 之间的整数 ;

R¹、R² 和 R³ 独立地选自取代或未取代的 C₁-C₂₀ 烷基 ;和

R⁴ 是三烷基甲硅烷基基团。

10. 一种合成权利要求 9 中定义的式 (XVI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的方法,其特征在于它包括如下步骤 :

(i) 在式 R¹OH 的醇存在的情况下,使式 (XXIV) 的化合物反应生成式 (II) 的化合物,

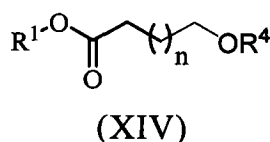


其中

R¹ 选自取代的或未取代的 C₁-C₂₀ 烷基 ;和

n 是 2 至 20 之间的整数 ;

(ii) 用三烷基甲硅烷基保护式 (II) 的化合物的自由羟基获得式 (XIV) 的化合物,



其中

R¹ 和 n 定义如上 ;和

R⁴ 是三烷基甲硅烷基基团 ;

(iii) 在碱存在的情况下,使所述式 (XIV) 的化合物和式 (XII) 的草酸酯反应获得式 (XV) 的化合物,



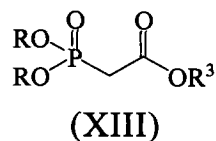
其中

R² 选自取代的或未取代的 C₁-C₂₀ 烷基 ;且

n 、 R^1 和 R^4 定义如上；

和

(iv) 在碱存在的情况下,使所述式 (XV) 的化合物与式 (XIII) 的磷酸酯反应,

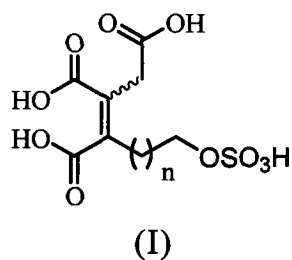


其中

R 选自被一个或多个卤素原子、苯甲基、苯基和甲苯基取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基；且

R^3 选自取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基。

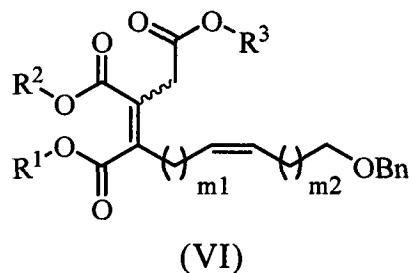
11. 一种合成式 (I) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的方法,



其中 n 是 2 至 20 之间的整数；

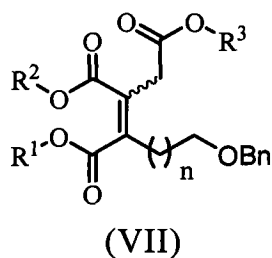
其特征在于它包括如下步骤 (ai)、(aia) 或 (aiii) 中的至少一个：

(ai) 使式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物氢化，



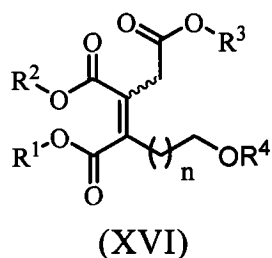
或者

(aia) 使式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物氢化，



或者

(aiii) 除去式 (XVI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的三烷基甲硅烷基基团，获得式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物，



其中

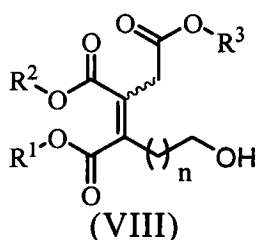
n 是 2 至 20 之间的整数；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基；

m_1 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数；

m_2 是 0 至 13 之间的整数；和

R^4 是三烷基甲硅烷基基团；

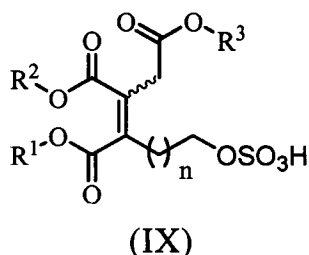


其中

n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上；

并且还包括：

(b) 使所述式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物与硫酸化剂反应产生式 (IX) 的化合物、它的立体异构体或其混合物，



其中

n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上；

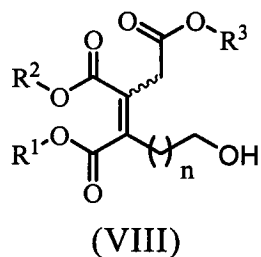
和

(c) 水解所述式 (IX) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的酯基以提供相应的酸基。

12. 根据前述权利要求的任一项的方法，其包括通过使反式-(I)、反式-(VI)、反式-(VII)、反式-(VIII)、反式-(VIIIa)、反式-(IX)、反式-(XVI)、反式-(XVIa) 或反式-(XVIII) 的通式化合物与碱性介质接触，或者通过使通式 (I)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(XVI)、(XVIa) 或 (XVIII) 的化合物的顺式-异构体和反式-异构体的混合物与碱性介质接触，获得顺式-(I)、顺式-(VI)、顺式-(VII)、顺式-(VIII)、顺式-(VIIIa)、顺式-(IX)、顺式-(XVI)、顺式-(XVIa) 或者顺式-(XVIII) 的通式化合物，或者获得富集顺式异构体的通式 (I)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(XVI)、(XVIa) 或 (XVIII) 的化

合物的顺式 - 和反式异构体的混合物。

13. 式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,

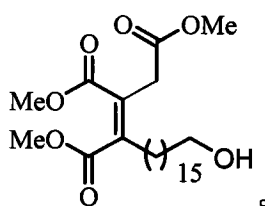


其中

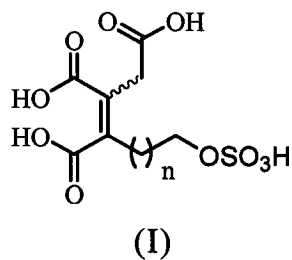
R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基 ; 和

n 是 0 至 20 之间的整数 ;

排除下式的化合物

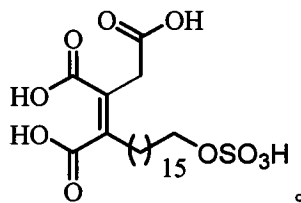


14. 式 (I) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,

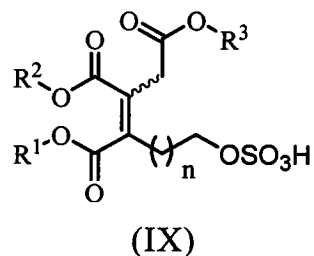


其中 n 是 2 至 20 之间的整数 ;

排除下式的化合物



15. 式 (IX) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,

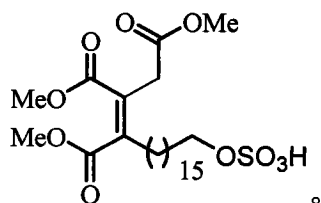


其中

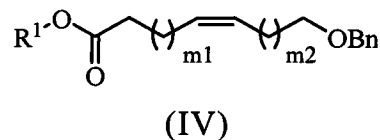
n 是 2 至 20 之间的整数 ; 和

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基 ;

排除下式的化合物



16. 式 (IV) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,



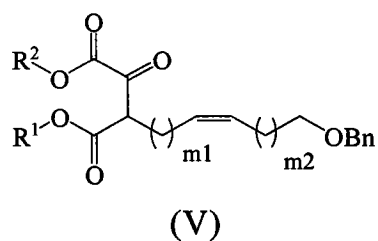
其中

R^1 选自取代的或未取代的 C_1-C_{20} 烷基,

$m1$ 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数;

$m2$ 是 0 至 13 之间的整数。

17. 式 (V) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,



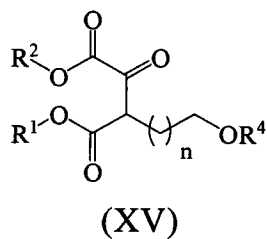
其中

R^1 和 R^2 选自取代的或未取代的 C_1-C_{20} 烷基,

$m1$ 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数;

$m2$ 是 0 至 13 之间的整数。

18. 式 (XV) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,



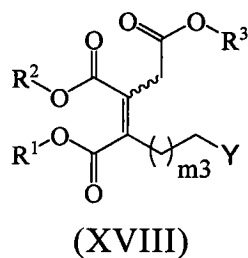
其中

n 是 2 至 20 之间的整数;

R^1 和 R^2 独立地选自取代或未取代的 C_1-C_{20} 烷基;和

R^4 是三烷基甲硅烷基基团。

19. 式 (XVIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基；

m_3 是 2 至 18 之间的整数；和

Y 选自 $-OSO_3H$ 、OTs 和 Br。

20. 至少一种选自前述的权利要求中定义的式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVIII) 和 (XXIV) 的化合物、它们的立体异构体或其混合物的化合物用于合成式 (I) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的用途。

制备奥瑞盖尼酸的方法

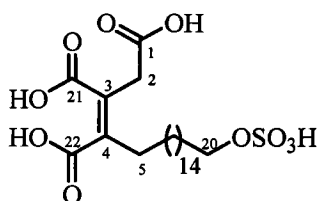
技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的合成奥瑞盖尼酸 (oreganic acid) 及其衍生物的方法, 涉及合成的中间体化合物和这些化合物在制备奥瑞盖尼酸及其衍生物中的用途。

背景技术

[0002] 式 1-Z 的化合物 (Z)-3,4-二羧基-20-磺酰氧基-3-二十碳烯酸, 也被称为奥瑞盖尼酸,

[0003]

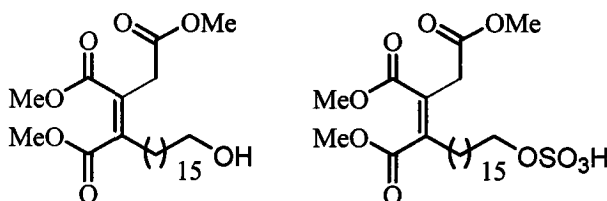


1-Z

[0004] 是属于烷基柠檬酸酯系列的天然产物和具有抑制 Ras FTase 的活性。抑制 Ras 蛋白质的法尼基化作用被认为是控制肿瘤生长的有效机理, 该肿瘤生长由变异的 Ras 蛋白质促进, 这是由于所述抑制阻止变异的 Ras 蛋白质进入细胞膜并阻止它们被活化, 使它们不能实现生物活性。对于奥瑞盖尼酸的生物活性的研究参见: Silverman, K. C.; Jayasuriya, H.; Cascales, C.; Vilella, D.; Bills, G. F.; Jenkins, R. G.; Singh, S. B.; Lingham, R. B. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 232, 478-481。

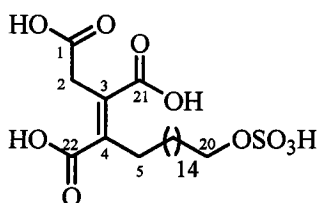
[0005] 奥瑞盖尼酸在 1996 年被 Jayasuriya 博士的课题组从未经确认的内生真菌 (MF 6046) 分离出来, 从美国加利福尼亚州 Lord Ellis Summit, Humboldt Co. 的 Berberis oregana (小檗科) 树叶的新鲜树叶分离出来。为了说明奥瑞盖尼酸的结构, 制备了三甲基化酯衍生物和其相应的脱磺衍生物。

[0006]



[0007] 然而, 当说明它们的结构时, 错误地排布为 E 同分异构性 (参考 Jayasuriya, H.; Bills, G. F.; Cascales, C.; Zink, D. L.; Goetz, M. A.; Jenkins, R. G.; Silverman, K. C.; Lingham, R. B.; Singh, S. B. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 2081-2084)。

[0008]



[0009] 1-E(错误的同分异构性)

[0010] 随后, Gibbs 博士的课题组用在 C3-C4 位置之间的四元取代的双键的 Z(正确的)几何结构表示奥瑞盖尼酸(Gibbs, R. A. ;Zahn, T. J. ;Sebolt-Leopold, J. S Curr. Med. Chem. 2001, 8, 1437-1465)。不过, 没有提供证明所述构型排布是正确的资料。

[0011] 直到现在也没有描述奥瑞盖尼酸的全合成。关于这一点, 便利的是提供一种获得奥瑞盖尼酸的方法, 其优选符合如下的特征:

- [0012] - 使用少量的保护基团;
- [0013] - 切实可行的和便宜的商业起始底物;
- [0014] - 合理数目的步骤;
- [0015] - 不复杂的实验方法;或者
- [0016] - 良好的最终产率。

发明内容

[0017] 本发明的作者已经准备了奥瑞盖尼酸及其衍生物至今的所述第一种全合成。所述合成使用简单的起始底物、包括合理数目的步骤、需要不多的保护基团而且不包括复杂的转化。因此, 该合成方法可以获得良好产率的奥瑞盖尼酸, 并且在能够在短时间内实现大规模的合成的反应条件下进行。

[0018] 因此, 本发明的第一个方面涉及获得式 (VIII) 化合物的方法, 该化合物是奥瑞盖尼酸及其衍生物的中间体, 该化合物已经包括所述分子的最终主链, 该方法包括使式 (VI) 或 (VII) 的化合物进行氢化反应; 或者脱保护式 (XVI) 的化合物的三烷基甲硅烷基。

[0019] 本发明的另外方面是作为合成中间体的所述式 (VI)、(VII) 和 (XVI) 的化合物、它们的立体异构体或其混合物, 以及获得它们的方法。

[0020] 本发明的另一方面涉及一种从式 (VI)、(VII) 或 (XVI) 的化合物、它们的立体异构体或其混合物, 经由式 (VIII) 的化合物、它们的立体异构体或其混合物, 获得式 (I) 的化合物、它们的立体异构体或其混合物的方法。

[0021] 本发明的另外的方面涉及在此定义的式 (I)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(XV)、(XVI) 和 (XVIII) 的化合物。

[0022] 本发明的另一方面涉及至少一种选自式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVIII) 和 (XXIV) 的化合物、它们的立体异构体或其混合物用于合成式 (I) 的化合物、它们的立体异构体或其混合物的用途。

具体实施方式

[0023] 定义

[0024] 为了促进理解本发明的目的, 下面列出本发明范围内使用的几个术语和词语的含义。

[0025] “烷基”是指具有由碳和氢原子组成的烃链的基团,该基团没有不饱和性并通过单键与分子的剩余部分连接。烷基的碳原子的数目在每种情况下是特定的。例如,当提到“C₁-C₄”烷基时,它指一个、两个、三个或四个碳原子的烷基,也就是,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

[0026] “芳基”是指芳族取代基,优选 C₆-C₁₈,更优选 C₆-C₁₄,更优选 C₆-C₁₀,所述芳基包括单一的芳香环或其中至少一个是芳香环的多个稠环。优选的芳基是苯基或萘基,优选苯基。

[0027] “卤素”是指 -F、-Cl、-Br 或 -I。

[0028] “三烷基甲硅烷基”理解为式 -Si(R')(R'')R''' 的基团,其中每个 R'、R'' 和 R''' 独立地选自苯基和 C₁-C₆ 烷基。三烷基甲硅烷基的非限制性例子可以是三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基叔己基甲硅烷基(dimethylhexylsilyl)、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基。

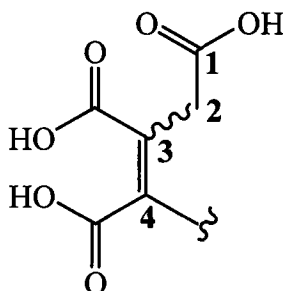
[0029] “Bn”是指苯甲基(-(CH₂)-苯基)。

[0030] “离去基团”是在亲核试剂作用下活化它们所连接的碳的原子或原子的基团,以使所述亲核试剂或者部分所述亲核试剂连接到所述分子并使离去基团从那里离开。离去基团是本领域普通技术人员所熟知的,例如 OTs(甲苯磺酰基)、OMs(甲磺酰基)或者卤素。

[0031] 本发明的化合物中的取代基在本文献内的意思是可以在一个、两个或三个有效的位置被一个、两个、三个合适的基团取代的特定部分,所述基团独立地选自氰基;烷酰基,例如 C₁-C₆ 烷酰基,例如酰基等;酰胺基(-(C=O)NH₂);三烷基甲硅烷基。作为非限制性的例子,“取代的烷基”包括如氰乙基、乙酰基甲基、酰胺基甲基(-CH₂CONH₂)、2-三甲基甲硅烷基乙基的基团。

[0032] 在本发明全文中,当提及不同的化合物的位置时,遵循的编号方式是:

[0033]



[0034] 连接至位置 4 碳的链将被称为“侧链”。如下面将讨论的,本发明中在 C3-C4 位置之间含有双键的所有化合物可具有所述 Z 构型的、E 构型的双键或者可以是 Z/E 异构体的混合物。本发明包括所述立体异构体或其混合物,它们全部在式 (I) 的化合物的合成中是有用的。所述双键的取代基之一用“波状的”键连接以强调这种可能性。

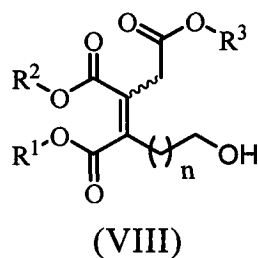
[0035] 除非另有说明,本发明的化合物还涉及包括仅有一个或多个同位素富集的原子不同的那些化合物。例如,具有本发明结构的、除用氘或氚取代氢之外或者用富集 ¹³C- 或 ¹⁴C- 的碳取代碳之外的化合物在本发明的范围内。

[0036] 如果希望,可以通过常规方法来提纯获得的反应产物,例如结晶化、色谱法和研制。

[0037] 合成

[0038] 根据第一个方面,本发明涉及一种获得式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的方法,

[0039]



[0040] 其中

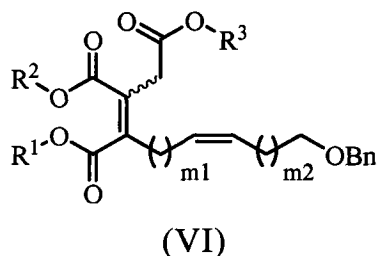
[0041] R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基 ;和

[0042] n 是 2 至 20 之间的整数 ;

[0043] 特征在于该方法包括如下步骤 (a)、(b) 或 (c) 中的至少一个 :

[0044] (a) 使式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化反应

[0045]



[0046] 其中

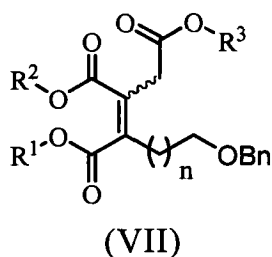
[0047] R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上 ;

[0048] m_1 是选自 1、2、3、4 和 5 的整数 ;和

[0049] m_2 是 0 至 13 之间的整数 ;

[0050] (b) 使式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化反应

[0051]



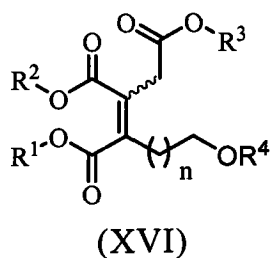
[0052] 其中

[0053] n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上 ;

[0054] 或者

[0055] (c) 除去式 (XVI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的三烷基甲硅烷基,

[0056]



[0057] 其中

[0058] n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上；和

[0059] R^4 是三烷基甲硅烷基。

[0060] 在优选的实施方案中，把金属催化剂加入式 (VI) 或者 (VII) 的三酯在适当的溶剂中的溶液内，溶剂如 1,4- 二氧六环。优选地，溶剂通过穿过惰性气流而脱气。这样制备的悬浮液在氢气气氛下搅拌 10 至 210 分钟，优选 20 至 150 分钟，更优选 25 至 80 分钟。

[0061] 进行多相氢化反应的条件是本领域普通技术人员已知的。多相氢化反应的综述参考，例如：Nishimura, S. *Heterogenous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2001。使用各种金属催化剂，其中金属选自铂、钯、铑或钌。某些用于本发明目的的氢化反应商业催化剂是，例如 Ni (Ra)、Pd/C、Rh (Al_2O_3)。其中，优选的催化剂是 Pd/C。

[0062] 如所看见的，在使用式 (VI) 化合物的情况下，可能的是减少侧链的双键而不是 C3-C4 碳之间存在的共轭双键，并且释放侧链的末端羟基。在使用式 (VII) 的化合物的情况下，释放侧链的末端羟基就足够了。可选地，可以仅仅减少式 (VI) 化合物侧链的双键来获得式 (VII) 的化合物，该式 (VII) 的化合物可以在相同的反应介质中或者在分离之后被还原，生成式 (VIII) 的化合物。换句话说，式 (VI) 的化合物还原成式 (VIII) 的化合物可以一步完成，或借助式 (VII) 的化合物在两步中完成。

[0063] 例如，在式 (VI) 化合物在反应介质中被相对稀释 (0.02–1.5M)，优选 0.07–1.5M 和 Pd/C 的浓度在 3–7% 之间，优选 5% 的条件下，证实直接地获得式 (VIII) 醇的单一产物。直接获得式 (VIII) 化合物的优选实施方案也是那些其中添加 0.01–0.1 当量，优选 0.04–0.06 当量的 Pd/C 的方案。根据另一个优选的实施方案，溶剂是 1,4- 二氧六环。反应时间优选是 50 至 70 分钟。

[0064] 从式 (VI) 化合物获得式 (VII) 化合物的优选条件是那些其中式 (VI) 化合物在反应介质中的浓度和 Pd/C 的浓度稍微高一些的条件。因此，例如根据优选的实施方案，式 (VI) 化合物在反应介质中的浓度大于 0.15M，优选 0.16–0.25M，更优选约 0.2M，和使用 Pd/C 的浓度是 8–12%，优选 10%。在获得式 (VII) 化合物的优选实施方案中，添加 0.01–0.1 当量，优选 0.04–0.06 当量的 Pd/C。根据另一个优选的实施方案，溶剂是 1,4- 二氧六环。反应时间优选是 10 至 50 分钟，优选 20 至 40 分钟，更优选约 30 分钟。

[0065] 如所观察到的，选择 (c) 包括除去三烷基甲硅烷基，也就是，把式 (XVI) 的化合物的 R^4 转换成氢。所述转换通常理解为脱保护并可以在不同的条件下进行（参考，例如，Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 2000. 187–230 页）。根据优选的实施方案，在稀释的酸性介质中，例如 1% HCl 中，从式 (XVI) 的化合物除去三烷基甲硅烷基生成式 (VIII) 的化合物。

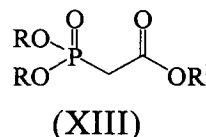
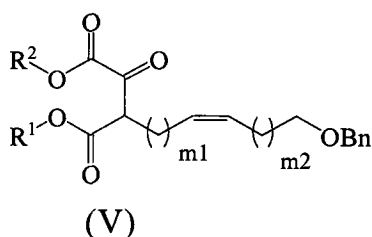
[0066] 根据另一方面，本发明涉及上述定义的式 (VI)、(VII) 或 (XVI) 的化合物，所述化

合物是式 (VIII) 化合物的直接前体。根据优选的实施方案,在式 (VII) 或 (XVI) 的化合物中, n 是 8 至 20 之间的整数, 优选 12 至 17, 更优选 13 至 16 和更优选 n 是 15。根据优选的实施方案,在式 (VI) 的化合物中, m_1 是选自 2、3、或 4 的整数, 优选 m_1 是 3。根据优选的实施方案, m_2 是选自 5-12 的整数, 优选 8-12, 更优选 m_2 是 10。

[0067] 所述 R^1 、 R^2 和 R^3 基团作为式 (I) 化合物的酸基的保护基, 以及如下所述, 它们在合成的最后步骤中被除去。因此, 与合成中所用的其它保护基 (例如, 苯甲基和三烷基甲硅烷基) 是正交的任何取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基保护基, 可用于本发明的目的。优选地, 每个 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自 C_1 - C_4 、优选 C_1 - C_3 烷基, 更优选 R^1 、 R^2 和 R^3 是甲基。

[0068] 本发明的另一方面涉及一种合成式 (VI) 化合物的方法。可以通过式 (V) 的化合物和式 (XIII) 的磷酸酯在碱存在的情况下反应制备所述式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物:

[0069]



[0070] 其中

[0071] R^1 选自取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基; 和

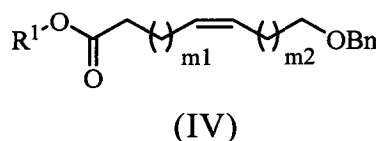
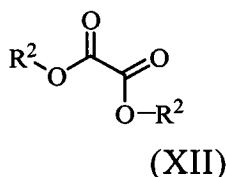
[0072] R 选自 C_1 - C_4 烷基, 该烷基是用一个或多个卤素原子、苯甲基、苯基和甲苯基取代的或未取代的。

[0073] 这种类型的反应是本领域普通技术人员已知的并在反应条件上允许一定的可变性 (例如, 参考: Maryanoff, B. E.; Reizt, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863-927)。相对于式 (V) 的化合物, 磷酸酯优选是过量的, 更优选比例是 1.5 至 3 当量, 更优选比例为 2.2 当量。如所提及的, 这个转换还需要碱的存在, 例如锂碱, 如 n -BuLi、 t -BuLi、 s -BuLi、LDA、LiHMDS; 钠碱, 如 NaH、NaHMDS; 或者钾碱, 例如 KHMDS、 t -BuOK。碱优选是 NaH。碱的量取决于所用磷酸酯的用量。因此, 碱优选相对于式 (V) 的化合物是过量的, 更优选比例为 1.5-3。在优选的实施方案中, 反应使用 THF 作为溶剂在室温下完成。

[0074] 取决于反应条件和特定的取代基, 反应产生不同比例的式 (VI) 的 C3-C4 几何异构体的混合物。如下所述, 两种异构体都在本发明的范围内并可以用于合成奥瑞盖尼酸及其衍生物。

[0075] 可以通过式 (IV) 的化合物和式 (XII) 的草酸酯在碱存在的情况下反应制备式 (V) 的化合物:

[0076]



[0077] 其中

[0078] R^1 和 R^2 独立地选自取代的或未取代的 C_1-C_{20} 烷基；

[0079] m_1 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数；和

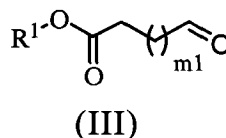
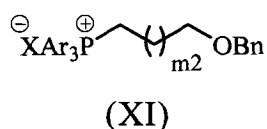
[0080] m_2 是 0 至 13 之间的整数。

[0081] 如所提及的，这个转换还需要碱，例如锂碱，如 $n\text{-BuLi}$ 、 $t\text{-BuLi}$ 、 $s\text{-BuLi}$ 、 LDA 、 LiHMDS ；钠碱，例如 NaH 、 NaHMDS ；或者钾碱，例如 KHMDS 、 $t\text{-BuOK}$ 。碱优选是 NaH 。

[0082] 根据优选的实施方案，可以在 MeOH/THF 的混合溶液中，使用约 70°C 的温度，合适地完成反应。

[0083] 可以通过式 (III) 的化合物和式 (XI) 的化合物反应制备式 (IV) 的化合物：

[0084]



[0085] 其中

[0086] R^1 选自取代的或未取代的 C_1-C_{20} 烷基，

[0087] m_1 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数；

[0088] m_2 是 0 至 13 之间的整数；

[0089] X 是卤素；和

[0090] 每个 Ar 基团独立地选自 C_6-C_{10} 芳基。

[0091] 实验上，用碱处理式 (XI) 的化合物导致形成相应的内鎓盐，该内鎓盐和式 (III) 的化合物反应获得式 (IV) 的化合物。

[0092] 优选地，所用的碱是 $n\text{-BuLi}$ ，芳基是苯基和卤素是 Br。

[0093] 因此可以通过如下的合成顺序制备式 (VI) 的化合物：

[0094] (i) 式 (III) 的化合物和式 (XI) 的化合物生成式 (IV) 的化合物

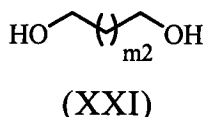
[0095] (ii) 所述式 (IV) 的化合物和式 (XII) 的草酸酯在碱存在的情况下反应生成式 (V) 的化合物；和

[0096] (iii) 所述式 (V) 的化合物和式 (XIII) 的磷酸酯反应。

[0097] 合成式 (XI) 的化合物的方法按照在 García, J. ;López, M. ;Romeo, J. *Tetrahedron :Asymmetry* 1999, 10, 2617-2626 中描述的工艺来完成，其全文引入作为参考。该方法包括如下步骤

[0098] (i) 在碱存在的情况下苄化剂和式 (XXI) 的化合物反应

[0099]

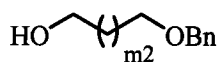


[0100] 其中

[0101] m_2 是 0 至 13 之间的整数；

[0102] 获得式 (XXII) 的化合物

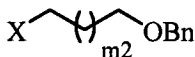
[0103]



(XXII)

[0104] (ii) 所述式 (XXII) 的化合物和卤化剂反应获得式 (XXV) 的化合物

[0105]



(XXV)

[0106] 其中

[0107] m_2 是 0 至 13 之间的整数 ; 和

[0108] X 是卤素原子 ;

[0109] 和

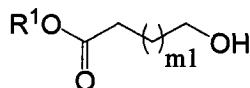
[0110] (iii) 所述式 (XXV) 的化合物在式 PAr_3 的三芳基磷存在的情况下反应获得所述式 (XI) 的化合物。

[0111] 根据特别的实施方案, 式 (XXI) 的化合物是 1,12- 十二烷二醇。优选地, 后者用碱脱保护, 例如 NaH, 然后用如 BnBr 的苄化剂处理, 生成 12- 苄氧基 -1- 十二烷醇 (6)。然后, 在化合物 (6) 中, 用卤素取代醇。卤素优选是溴。这个溴化反应可以在 PPh_3 和 CBr_4 存在的情况下进行。

[0112] 卤化的式 (X) 的化合物优选通过用三苯基磷处理转换成式 (XI) 的化合物。

[0113] 可以通过式 (IIa) 的醇的氧化反应制备式 (III) 的化合物

[0114]



(IIa)

[0115] 其中

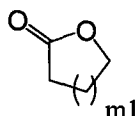
[0116] R^1 选自取代的或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基 ; 和

[0117] m_1 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数。

[0118] 把醇转换成醛的氧化剂是本领域普通技术人员已知的 (Larock, R. C. Comprehensive Organic transformations; John Wiley & Sons; New York, 1999, 1234-1249 页)。根据优选的实施方案, 所述氧化剂选自 PCC (氯铬酸吡啶盐)、 MnO_2 和 $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2/\text{Et}_3\text{N}$, 优选 PCC。

[0119] 根据在 Bosone, E. ; Farina, P. ; Guazzi, G. ; Innocenti, S. ; Marotta, V. Synthesis 1983, 942-944 中描述的方法, 在式 R^1OH 的醇存在的情况下, 其中 R^1 具有上述的意思, 可以从式 (XXIVa) 的化合物制备所述式 (IIa) 的化合物

[0120]



(XXIVa)

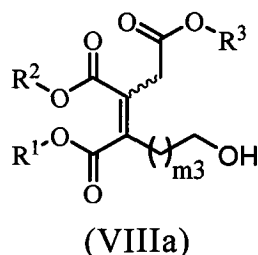
[0121] 其中

[0122] m1 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数。

[0123] 根据特别的实施方案,在酸性介质中使用式 R¹OH 的醇作为溶剂,优选其中 R¹ 是 C₁-C₃ 烷基,更优选是甲醇,处理 ε-己内酯(式 XXIVa)的化合物,其中 m1 是 3) 导致形成相应的式 (IIa) 的化合物,其中取代基 R¹ 与作为溶剂使用的醇的剩余部分一致。式 (IIa) 的醇通过氧化反应生成相应的式 (III) 的化合物。氧化剂优选是 PCC。

[0124] 可选地,可以延长式 (VIII) 的化合物的侧链提供具有更长链的式 (VIII) 的化合物。根据优选的实施方案,在本发明的方法中,式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物是式 (VIIIa) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,

[0125]



[0126] 其中

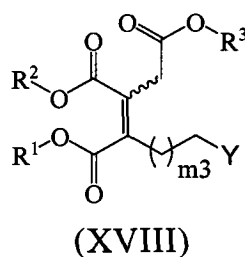
[0127] R¹、R² 和 R³ 独立地选自取代的或未取代的 C₁-C₂₀ 烷基 ;和

[0128] m3 是 2 至 18 之间的整数 ;

[0129] 此外它包括如下步骤 :

[0130] (i) 活化作为离去基团的式 (VIIIa) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的羟基,形成式 (XVIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物

[0131]



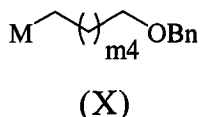
[0132] 其中

[0133] m3、R¹、R² 和 R³ 定义如上 ;和

[0134] Y 选自 -OSO₃H、OMs、-OTs、I 和 Br ;

[0135] (ii) 所述式 (XVIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物和式 (X) 的化合物反应

[0136]



[0137] 其中

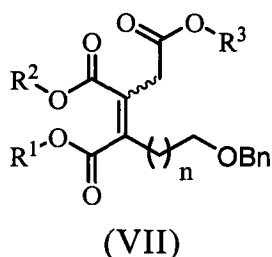
[0138] M 是金属 ;和

[0139] m4 是 0 至 18 之间的整数 ;和

[0140] 符合 m3+m4+2 = n 的关系 ;

[0141] 获得式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物,

[0142]



[0143] 其中

[0144] n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上,

[0145] 和

[0146] (iii) 所述式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化反应。

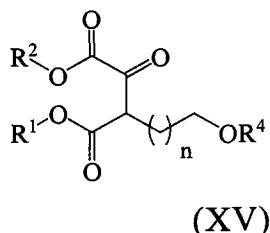
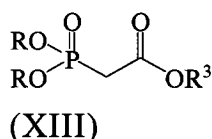
[0147] 在本发明的范围内, 优选的离去基团是那些在碳碳双键形成中使用的对于有机金属试剂为活性的基团, 优选用 Zn、Al 或 Cu 金属转移的或未金属转移的格氏试剂。优选的离去基团是 $-OTs$ 、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-SO_3H$ 。在优选的实施方案中, 离去基团选自 Br 和 OTs 。

[0148] 在优选的实施方案中, 在碱存在的情况下, 例如吡啶, 羟基被活化为相应的甲苯磺酸盐 (OTs)。

[0149] 根据另一个优选的实施方案, 用 CBr_4 和 PPh_3 处理式 (VIII) 的化合物生成式 (XVIII) 的化合物, 其中 Y 是 Br。

[0150] 可以通过式 (XV) 的化合物和式 (XIII) 的磷酸酯在碱存在的情况下反应制备式 (XVI) 的化合物,

[0151]



[0152] 其中

[0153] R 选自用一个或多个卤素原子、苯甲基、苯基和甲基取代的或未取代的 C_1 - C_4 烷基; 和

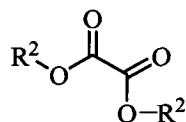
[0154] R^3 选自取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基; 和

[0155] n 、 R^1 、 R^2 和 R^4 定义如上。

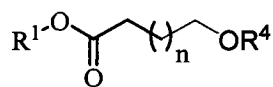
[0156] 式 (V) 或 (XV) 的化合物与式 (XIII) 的磷酸酯反应可以生成 Z(顺式)/E(反式)-异构体的混合物, 根据如下的方法, 所述混合物是可分离的, 或以混合物或者富集 Z(顺式)-异构体的方式进行如下的步骤。

[0157] 而式 (XV) 的化合物可以通过式 (XII) 的草酸酯和式 (XIV) 的化合物反应来获得,

[0158]



(XII)



(XIV)

[0159] 其中

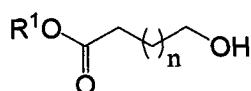
[0160] R² 选自取代的或未取代的 C₁-C₂₀ 烷基;和

[0161] n 、 R^1 和 R^4 定义如上。

[0162] 如所了解的,如下合成式 (XIV) 和 (XV) 化合物的方法与用于合成式 (V) 和 (VI) 化合物的方法类似,并且条件是相同的或类似的。

[0163] 根据特别的实施方案,通过用碱和甲硅烷基化剂处理式(II)的醇制备式(XIV)的化合物,

[0164]



(II)

[0165] 其中

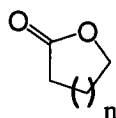
[0166] R^1 和 n 定义如上。

[0167] 可以完成用于保护羟基的转换的条件非限制例子可以在,例如 Dalla, V. ; Catteau, J. P. Tetrahedron 1999, 55, 6497-6510 中找到,这个反应可以使用的三烷基甲硅烷基基团,以及适合它们的引入和除去的试剂是本领域普通技术人员已知的,例如,参考 Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis ; John Wiley & Sons ; Hoboken, 2007。

[0168] 根据特别的实施方案,所用的碱是咪唑,和甲硅烷基化剂是 TBDMSC1。

[0169] 根据另一个特别的实施方案,可以通过在式 R^1OH 的醇存在的情况下,其中 R^1 和 n 定义如上,式 (XXIV) 的化合物反应制备式 (II) 的化合物,

[0170]

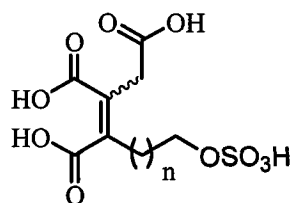


(XXIV)._o

[0171] 如所了解的,如下的合成式(II)化合物的方法与用于合成式(IIa)化合物的方法类似,并且条件是相同的或类似的。

[0172] 本发明的另一方面涉及一种合成式(I)的化合物、它的立体异构体或其混合物的方法,

[0173]



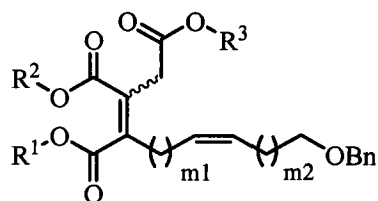
(I)

[0174] 其中 n 是 2 至 20 之间的整数；

[0175] 特征在于该方法包括至少一个如下步骤 (ai)、(aii) 或 (aiii)；

[0176] (ai) 式 (VI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化，

[0177]

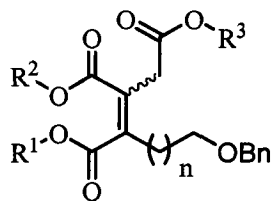


(VI)

[0178] 或者

[0179] (aii) 式 (VII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物进行氢化，

[0180]

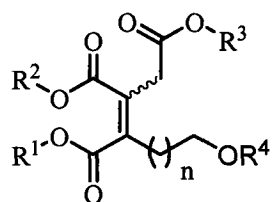


(VII)

[0181] 或者

[0182] (aiii) 除去式 (XVI) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的三烷基甲硅烷基，

[0183]



(XVI)

[0184] 其中

[0185] n 是 2 至 20 之间的整数；

[0186] R¹、R² 和 R³ 独立地选自取代的或未取代的 C₁-C₂₀ 烷基；

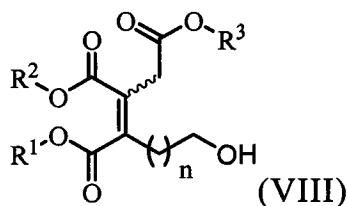
[0187] m₁ 是选自 0、1、2、3、4 和 5 的整数；

[0188] m₂ 是 0 至 13 之间的整数；和

[0189] R⁴ 是三烷基甲硅烷基；

[0190] 获得式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物

[0191]



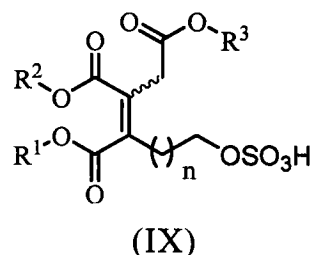
[0192] 其中

[0193] n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上；

[0194] 并且还包括

[0195] (b) 所述式 (VIII) 的化合物、它的立体异构体或其混合物和硫酸化剂反应生产式 (IX) 的化合物、它的立体异构体或其混合物，

[0196]



[0197] 其中

[0198] n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上；

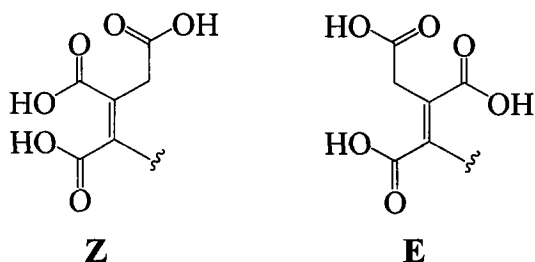
[0199] 和

[0200] (c) 式 (IX) 的化合物、它的立体异构体或其混合物的酯基水解提供相应的酸基。

[0201] 各种硫酸化剂是本领域普通技术人员已知的。最常见的是 SO_3 和 HSO_3Cl 。硫酸化剂优选是 $\text{SO}_3 \cdot \text{吡啶}$ 络合物。[0202] 酯基水解提供相应的酸基是本领域普通技术人员已知的（参考，例如，Kocienski, P. J. Protecting Groups; Thieme: Stuttgart, 2000. 393-425 页）。在这种情况下，这些反应条件对式 (IX) 化合物中的 C3-C4 双键和硫酸酯基将是惰性的。本发明目的内的非限制性条件优选是那些其中式 (IX) 的化合物在碱金属或碱土金属氢氧化物存在的条件下进行水解的条件，例如在 LiOH 、 NaOH 、 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 存在的情况下，或者在 Na_2S 存在的情况下。

[0203] 如前面所表明的，本发明中描述的化合物的 C3-C4 立体异构体，以及其混合物包括在本发明内。

[0204]



[0205] 例如，式 (VI)-Z 的化合物还原生成具有 Z 构型的产物和式 (VI)-E 的化合物还原生成具有 Z 构型的产物。

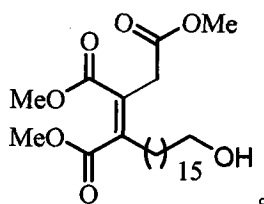
[0206] 但是,通过与碱性介质接触,E(反式)-异构体可能转变成相应的Z(顺式)异构体,或转变成富集Z(顺式)异构体的Z(顺式)/E(反式)-异构体的混合物。因此,根据优选的实施方案,本发明的方法包括通过使式反式-(I)、反式-(VI)、反式-(VII)、反式-(VIII)、反式-(VIIIa)、反式-(IX)、反式-(XVI)、反式-(XVIa)或反式-(XVIII)的化合物,或者式(I)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(XVI)、(XVIa)或(XVIII)化合物的顺式-和反式-异构体的混合物与碱性介质接触,获得顺式-(I)、顺式-(VI)、顺式-(VII)、顺式-(VIII)、顺式-(VIIIa)、顺式-(IX)、顺式-(XVI)、顺式-(XVIa)或顺式-(XVIII)的化合物,或者式(I)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(XVI)、(XVIa)或(XVIII)化合物的富集顺式异构体的顺式-和反式异构体的混合物。根据优选的实施方案,本发明的方法包括把式反式-(VI)、反式-(VII)、反式-(IX)和/或反式-(XVI)的化合物转变成相应的式反式-(VI)、反式-(VII)、反式-(IX)和/或反式-(XVI)的化合物或者相应的顺式/反式异构体的混合物。所述碱性介质优选包括 $\text{SO}_3 \cdot \text{吡啶}$ 。

[0207] 化合物

[0208] 如前面已经表明的,本发明的其它方面是上述定义的式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XV)、(XVI)和(XVIII)的化合物、它们的立体异构体或其混合物。

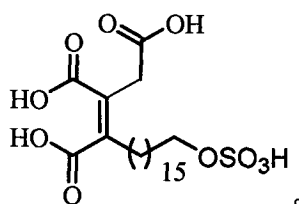
[0209] 另一方面是上述定义的式(VIII)的化合物、它的立体异构体或其混合物,排除下式化合物

[0210]



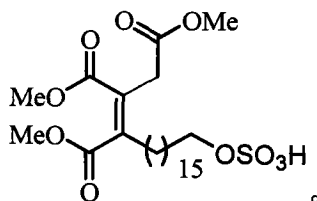
[0211] 又一方面是上述定义的式(I)的化合物、它的立体异构体或其混合物,排除下式化合物

[0212]



[0213] 另一方面是上述定义的式(IX)的化合物、它的立体异构体或其混合物,排除下式化合物

[0214]

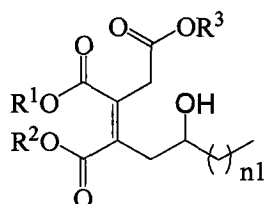


[0215] 式(VIIIb)的化合物

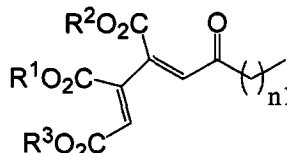
[0216] 本发明的又一方面的目的在于一种制备式(VIIIb)化合物的方法,其包括式

(XXX) 的化合物和氢化物反应, 优选 NaBH_4 (参考 Burke, S. D. ;Danheiser, R. L. Handbook of Reagents for Organic Synthesis:Oxidizing and Reducing Agents;John Wiley & Sons ;Chichester, 1999. 394-400 页)。

[0217]



(VIIIb)



(XXX)

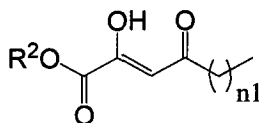
[0218] 其中

[0219] R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基 ;和

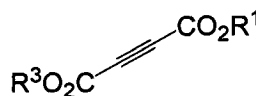
[0220] n_1 是 1 至 16 之间的整数, 优选 3 至 12 之间, 更优选 5 至 10 之间, 更优选 8 ;

[0221] 根据优选的实施方案, 所述式 (XXX) 的化合物的制备是通过式 (XXXI) 的化合物与式 (XXXII) 的化合物在式 PAr_3 的化合物, 优选三苯基磷存在的情况下反应, 其中每个 Ar 基团独立地选自 C_6 - C_{10} 芳基, 和其中 n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 定义如上。制备式 (XXX) 的化合物的条件的非限制性例子, 参考 Yavari, I. ;Samzadeh-Kermani, A. R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6343-6344。

[0222]



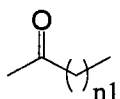
(XXXI)



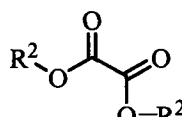
(XXXII)

[0223] 根据另一个优选的实施方案, 所述式 (XXXI) 的化合物的制备是通过式 (XXXIII) 的化合物与式 (XII) 的草酸酯在碱存在的情况下反应, 其中 n_1 和 R^2 定义如上。

[0224]



(XXXIII)



(XII)

[0225] 可以在 Seki, K. ;Isegawa, J. ;Fukuda, M. ;Ohki, M. Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 1568-1577 ;或 Ashton, W. T. ;Doss, G. A. J. Heterocycl. Chem. 1993, 30, 307-311 中描述的条件下获得式 (XXXI) 的化合物, 其全文引入作为参考。

[0226] 简而言之, 这个方法可以从商业起始材料 (式 (XXXIII) 和 (XII) 的化合物) 以较少的步骤和高的产率获得式 (VIIIb) 的奥瑞盖尼酸衍生物。

[0227] 实施例

[0228] 材料和方法

[0229] 除了那些每个情况下说明的之外, 所有的反应在氩气气氛下进行。所用的试剂和溶剂来自 Aldrich、Fluka、Merck、Sigma、Acros、Lancaster、SDS 或 Scharlau 公司, 和必要时通过常规方法提纯 [Armarego, W. L. ;Perrin, D. D. Purification of Laboratory

Chemicals ;Butterworth-Heinemann ;Oxford, 1996]。

[0230] 所用的溶剂是蒸馏过的并在氩气气氛下干燥。二氧六环在使用前穿过氩气流而脱气。

[0231] 反应产物的提纯通过压力下的柱色谱法（快速色谱法）而完成，使用 60Merck 硅胶（具有 230-400 目粒径）作为固定相和先前蒸馏过的溶剂作为流动相。使用的洗提液在每种情况下都有说明并且所用的混合溶剂比例通常是体积 / 体积。

[0232] 反应通过薄层色谱法 (TLC) 监控，使用购自 Merck 的 60 F₂₅₄ 硅胶色谱板。使用碘蒸汽、2% 的 2,4-二硝基苯肼的 EtOH 溶液（含有 0.04vol% 的 97% H₂SO₄）、10% 的磷钼酸的 EtOH 溶液和紫外光观察器（254 和 366nm）显影。

[0233] 用于产生氢化反应所必须的 H₂ 气氛的常规方法包括：在反应烧瓶抽真空后，接通 H₂ 气流。真空 / H₂ 法重复两次，最后连接装有 H₂ 的两个气球。

[0234] 高压条件下的反应在 Kimble 牌子的玻璃瓶中进行。

[0235] （完全去耦合的）¹H 和 ¹³C 核磁共振光谱在室温下和在每种情况说明的溶剂中（CDCl₃ 和 CD₃OD）使用如下装置来完成：Varian Gemini-200 (200MHz)、Varian INOVA-300 (300MHz)、Bruker Avance-300 (300MHz) 和 Varian INOVA-400 (400MHz)。化学位移值以每百万的份数表示（δ，ppm），使用溶剂的残余信号作为内标：CDCl₃，7.26ppm (¹H-NMR) 和 77.0ppm (¹³C-NMR)；CD₃OD，3.31ppm (¹H-NMR) 和 49.0ppm (¹³C-NMR)。

[0236] 使用 Reichert 牌子的 Kofler 显微镜测量熔点 (m. p.)。

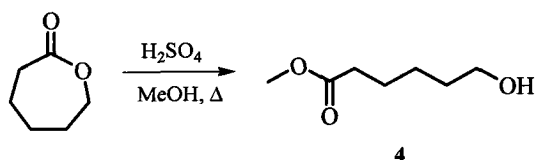
[0237] 在 Perkin-Elmer 光谱光度计型号 681 和 FT-IR Spectrum One 中记录红外 (IR) 光谱，吸收最大值的频率（ν）以 cm⁻¹ 表示。将样品制成 NaCl 晶体之间或者 KBr 片中的薄膜对其进行分析。

[0238] 记录低分辨质谱 (LRMS)：(1) 通过把样品直接注入 Hewlett Packard 5973 MSD 分光光度计使用电子冲击 (EI) 离子化技术记录，电离能为 70eV；或 (2) 使用电喷雾化学离子化技术 (API-ES) 在 Hewlett Packard LCMS 1100 MSD 分光光度计中 (HPLC-耦合的四极分析器) 以正或负的方式记录，施加 4000V 的毛细管电压，干燥温度 330℃ 和使用含有 1% 的 AcOH 的 [1 : 1] H₂O/MeOH 混合物作为载体。获得的数据以质量单位 (m/z) 表示和圆括号内的值表示对于基峰 (100%) 的相对强度。分子峰指定为 M⁺。

[0239] 使用 Perkin-Elmer 240C 和 Heraeus CHN-O-Rapid 分析器进行元素分析 (E. A.)。以百分比表示计算的和观察到的数据。

[0240] 实施例 1 制备甲基 6-羟基己酸酯 (4)

[0241]



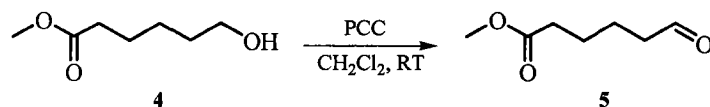
[0242] 将 ε-己内酯 (25g, 220 毫摩尔) 的 MeOH (25ml) 溶液加入到 97% H₂SO₄ (2.5ml) 的 MeOH (25ml) 溶液中。混合物加热回流 30 分钟。然后，混合物用 10% NaOH 的水溶液 (17.5ml) 中和，并用 AcOEt (3 × 25ml) 萃。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并在减压下除去溶剂，获得 (32g, 定量产率) 甲基 6-羟基己酸酯 (4)，该化合物无需提纯即可用在如下的步骤中。

[0243] ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃). δ 3.55 (3H, s, -OCH₃), 3.53 (2H, t, J = 6.2Hz, H-6),

2. 22 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$, H-2), 1.62-1.23 (6H, m, $-\text{CH}_2-$)。

[0244] **实施例 2.** 制备甲基 5- 甲酰戊酸酯 (5)

[0245]

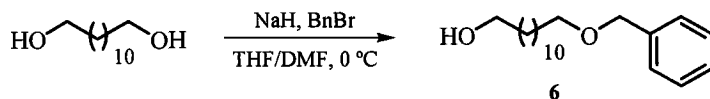


[0246] 把 PCC (2.65g, 12.3 毫摩尔) 加入到甲基 6- 羟基己酸酯 (4) (1.2g, 8.19 毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (50ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 2.5 小时。然后, 减压下除去溶剂。剩余物悬浮在 1 : 1 己烷 /AcOEt 混合物 (30ml) 中, 通过硅胶过滤除去剩余的试剂, 获得 (1.16g, 定量产率) 甲基 5- 甲酰戊酸酯 (5), 该化合物无需提纯即可用在如下的步骤中。

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3). δ 9.71 (1H, m, H-6), 3.61 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.39 (4H, m, H-2, H-5), 1.65 (4H, m, H-3, H-4)。

[0248] **实施例 3.** 制备 12- 苄氧基 -1- 十二烷醇 (6)

[0249]

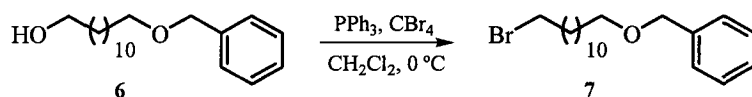


[0250] 0°C 下把在 2 : 1 的 THF/DMF 混合物 (36ml) 中的 1,12- 十二烷二醇 (5.0g, 24.7 毫摩尔) 溶液下加入 NaH (0.595g, 24.83 毫摩尔) 的 DMF (18ml) 悬浮液中。混合物在 0°C 搅拌 2 小时。然后, 在 0°C 添加 BnBr (4.42g, 25.8 毫摩尔)。得到的混合物室温下搅拌 4 小时。然后, 混合物冷却至 0°C , 并添加 H_2O (75ml)。进行相分离, 水相用 Et_2O ($5 \times 20\text{ml}$) 萃取。有机相用饱和 NaCl 溶液 (30ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥、过滤和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 /AcOEt, 10 : 1) 提纯, 获得透明油状的 (3.59g, 产率 50%) 12- 苄氧基 -1- 十二烷醇 (6)。

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3). δ 7.36-7.27 (5H, m, Ar-H), 4.51 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.60 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.60 (4H, m), 1.40 (16H, m)。

[0252] **实施例 4.** 制备 12- 苄氧基 -1- 溴代十二烷 (7)

[0253]

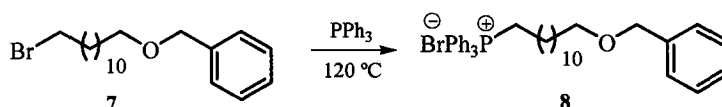


[0254] 在 0°C 下把 CBr_4 (3.34g, 10.08 毫摩尔) 加入到 12- 苄氧基 -1- 十二烷醇 (6) (2.36g, 8.06 毫摩尔) 和 PPh_3 (2.64g, 10.08 毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (40ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后, 减压下除去溶剂。剩余物悬浮在己烷 (115ml) 中, 并在室温下搅拌 30 分钟。然后, 在真空下过滤混合物和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 /AcOEt, 2 : 1) 提纯, 获得透明油状的 (2.45g, 产率 86%) 12- 苄氧基 -1- 溴代十二烷 (7)。

[0255] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3). δ 7.35 (5H, m, Ar-H), 4.48 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.45 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.35 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.85 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.58 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.36-1.15 (16H, m, $-\text{CH}_2-$)。

[0256] **实施例 5.** 制备 [12- 苄氧基十二烷 -1- 基] 三苯基溴化膦 (8)

[0257]

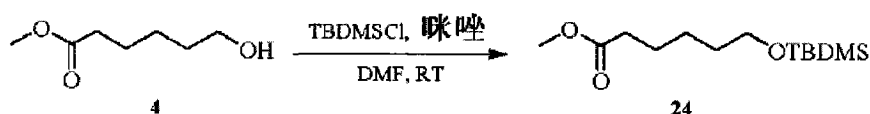


[0258] 将在 Kimble 中的 12-苄氧基-1-溴代十二烷 (7) (1.58g, 4.44 毫摩尔) 和 PPh_3 (1.28g, 4.89 毫摩尔) 的混合物在 120°C 下加热 3 小时。然后, 产物通过色谱柱 (己烷 / AcOEt , 9 : 1) 提纯, 获得透明油状的 (2.5g, 产率 91%) [12-苄氧基十二烷-1-基] 三苯基溴化磷 (8)。

[0259] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3). δ 7.70 (15H, m), 7.22 (5H, m, Ar-H), 4.52 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.80 (2H, m, H-1), 3.38 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$, H-12), 1.55 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.36-1.15 (16H, m, $-\text{CH}_2-$)。

[0260] **实施例 6.** 制备甲基 6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)己酸酯 (24)

[0261]

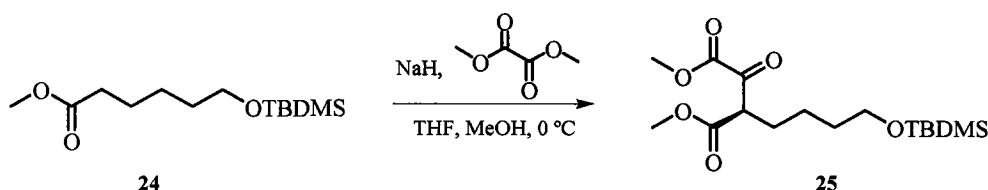


[0262] 把 TBDMSCl (7.16g, 46.08 毫摩尔) 的 DMF (10ml) 溶液在 0°C 下添加到甲基 6-羟基己酸酯 (4) (5.613g, 38.40 毫摩尔) 和咪唑 (3.13g, 46.08 毫摩尔) 的 DMF (50ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 24 小时。然后, 添加 H_2O (80ml) 和 AcOEt (40ml)。进行相分离, 水相用 AcOEt ($3 \times 20\text{ml}$) 萃。有机相用饱和 CuSO_4 溶液 ($2 \times 30\text{ml}$) 和饱和 NaCl 溶液 ($2 \times 30\text{ml}$) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥、过滤和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 / AcOEt , 25 : 1) 提纯, 获得无色油状的 (6.46g, 产率 73%) 甲基 6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)己酸酯 (24)。

[0263] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3). δ 3.56 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.49 (3H, t, $J = 6.2\text{Hz}$, H-6), 2.21 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$, H-2), 1.61-1.20 (6H, m, $-\text{CH}_2-$), 0.78 (9H, s, tert-BuSi), -0.06 (6H, s, $(\text{Me})_2\text{Si}$)。

[0264] **实施例 7.** 制备甲基 rac-(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(甲氧基羰基)-2-氧代庚酸酯 (25)

[0265]



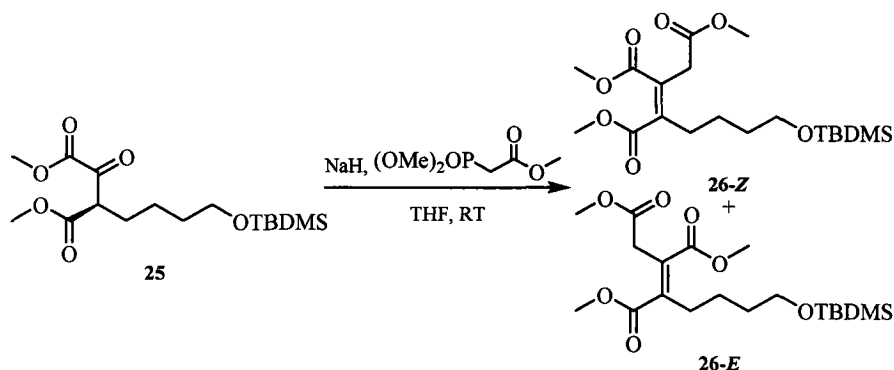
[0266] 把 MeOH (0.23ml) 在 0°C 下添加到 NaH (0.507g, 21.11 毫摩尔) 的 THF (9.2ml) 悬浮液中。搅拌混合物直到它达到室温。然后, 添加草酸二甲酯 (2.29g, 19.19 毫摩尔) 和甲基 6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)己酸酯 (24) (5.0g, 19.19 毫摩尔)。得到的混合物加热回流 3 小时。然后, 添加 H_2O (10ml) 和 10% HCl 的水溶液直达到中性 pH 值。进行相分离, 水相用 AcOEt ($3 \times 10\text{ml}$) 萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥、过滤和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 / AcOEt , 25 : 1) 提纯, 获得透明油状的甲基 rac-(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(甲氧基羰基)-2-氧代庚酸酯 (25)。

[0267] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3). δ 3.92 (1H, t, $J = 6.8\text{Hz}$, H-3), 3.78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.62 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.49 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$, H-7), 1.87-1.41 (6H, m, $-\text{CH}_2-$), 0.77 (9H, s,

tert-BuSi), -0.07 (6H, s, (Me)₂Si)。

[0268] **实施例 8.** 甲基 rac-(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(甲氧基羰基)-2-氧代庚酸酯 (25) 和甲基(二甲氧基磷酰基)乙酸酯反应

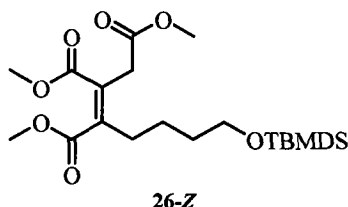
[0269]



[0270] 把甲基(二甲氧基磷酰基)乙酸酯 (0.105g, 0.57 毫摩尔) 的 THF (0.3ml) 溶液加入 NaH (0.013g, 0.57 毫摩尔) 的 THF (2.3ml) 悬浮液内。混合物在室温下搅拌直至不再释放出 H₂。然后, 添加甲基 rac-(R)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(甲氧基羰基)-2-氧代庚酸酯 (25) (0.100g, 0.29 毫摩尔) 的 THF (0.3ml) 溶液。得到的混合物在室温下搅拌 24 小时。然后, 添加硅藻土, 减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 /AcOEt, 15 : 1) 提纯, 获得均为透明油状的 (0.063g, 产率 54%) 甲基 (Z)-8-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (26-Z) 和 (0.024g, 产率 21%) 甲基 (E)-8-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (26-E)。

[0271] 甲基 (Z)-8-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (26-Z)

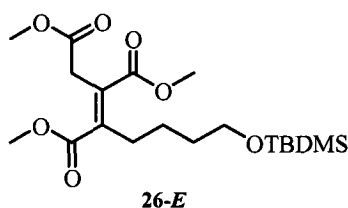
[0272]



[0273] ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃). δ 3.67 (3H, s, -OCH₃), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.57 (3H, s, -OCH₃), 3.48 (2H, m, H-8), 3.29 (2H, s, H-2), 2.26 (2H, m, H-5), 1.40 (4H, m, -CH₂-), 0.76 (9H, s, tert-BuSi), -0.08 (6H, s, (Me)₂Si)。

[0274] 甲基 (E)-8-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (26-E)

[0275]

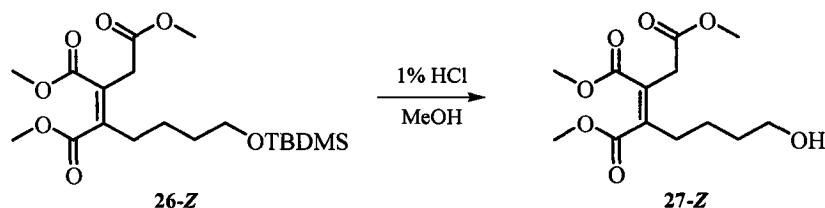


[0276] ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃). δ 3.67 (6H, s, -OCH₃), 3.57 (3H, s, -OCH₃), 3.49 (2H, m, H-8), 3.41 (2H, s, H-2), 2.53 (2H, m, H-5), 1.41 (4H, m, -CH₂-), 0.77 (9H, s,

tert-BuSi), -0.07 (6H, s, (Me)₂Si)。

[0277] **实施例 9.** 制备甲基 (Z)-8-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (27-Z)

[0278]

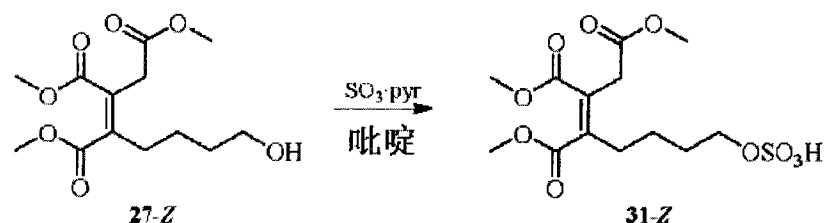


[0279] 把甲基 (Z)-8-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (26-Z) (0.100g, 0.24 毫摩尔) 的 HCl (在 MeOH 中浓度为 1%, 1ml) 溶液在室温下搅拌 2 小时。然后, 混合物用 10% NaHCO₃ 水溶液 (1ml) 中和, 添加 CH₂Cl₂ (2ml)。进行相分离, 水相用 CH₂Cl₂ (3×2ml) 萃取。有机相用饱和 NaCl 溶液 (2ml) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和减压下除去溶剂, 获得无色油状的 (0.065g, 产率 95%) 甲基 (Z)-8-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (27-Z)。

[0280] ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃). δ 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.63 (2H, t, J = 6.0Hz, H-8), 3.42 (2H, s, H-2), 2.40 (2H, t, J = 7.4Hz, H-5), 1.58 (4H, m, -CH₂-)。

[0281] **实施例 10.** 制备甲基 (Z)-3,4-二(甲氧基羰基)-8-磺氧基 (sulfooxy)-3-辛酸酯 (31-Z)

[0282]



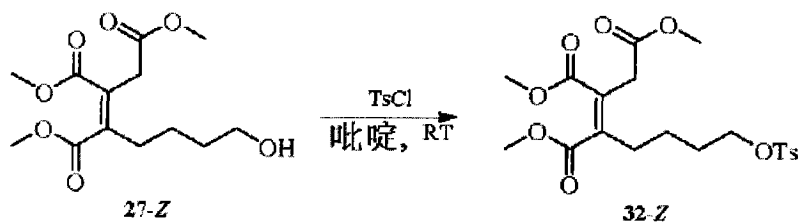
[0283] 把 SO₃ · pyr (0.276g, 1.73 毫摩尔) 分成小部分添加到甲基 (Z)-8-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (27-Z) (0.100g, 0.34 毫摩尔) 的吡啶 (6.5ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 24 小时。然后, 减压下除去溶剂。剩余物悬浮在 1 : 1 H₂O/MeOH 混合物 (2ml) 中, 用 0.5M KOH 水溶液中和, 减压下除去溶剂。产物通过用 MeOH 研制提纯, 获得白色固态的 (0.126g, 定量的产量) 甲基 (Z)-3,4-二(甲氧基羰基)-8-磺氧基-3-辛酸酯 (31-Z)。

[0284] IR (BrK) : ν 3457, 3075, 2955, 1726, 1638, 1489, 1437, 1261, 1201, 1008, 756, 683cm⁻¹。

[0285] ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃). δ 4.11 (2H, t, J = 6.0Hz, H-8), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.69 (3H, s, -OCH₃), 3.42 (2H, s, H-2), 2.40 (2H, t, J = 7.4Hz, H-5), 1.60 (4H, m, -CH₂-)。

[0286] **实施例 11.** 制备甲基 (Z)-3,4-二(甲氧基羰基)-8-(对甲苯磺酰基)-3-辛烯酸酯 (32-Z)

[0287]

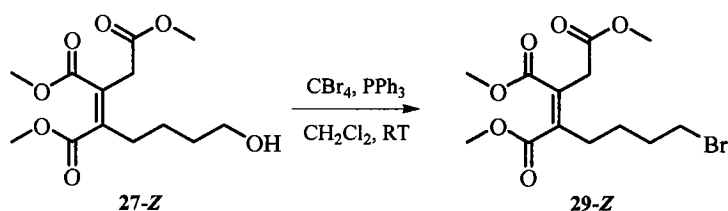


[0288] 在 0℃ 下把甲基 (Z)-8-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (27-Z) (0.100g, 0.347 毫摩尔) 的吡啶 (1ml) 溶液添加到 TsCl (0.099g, 0.52 毫摩尔) 的吡啶 (1ml) 溶液中。混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时。然后, 添加 H₂O (4ml)。进行相分离, 水相用 Et₂O (3×4ml) 萃取。有机相用 10% HCl 水溶液 (×2, 直到达到酸性 pH 值)、用水 (4ml)、用饱和 NaHCO₃ 溶液 (4ml) 和用饱和 NaCl 溶液 (4ml) 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤和减压下除去溶剂, 获得无色油状的 (0.110g, 产率 72%) 甲基 (Z)-3,4-二(甲氧基羰基)-8-(对甲苯磺酰基)-3-辛烯酸酯 (32-Z)。

[0289] ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃). δ 7.79 (2H, d, J = 8.3Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, J = 8.3Hz, Ar-H), 4.02 (2H, t, J = 6.1Hz, H-8), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.39 (2H, s, H-2), 2.47 (3H, s, -CH₃), 2.36 (2H, t, J = 7.6Hz, H-5), 1.80-1.45 (4H, m, -CH₂-)。

[0290] **实施例 12.** 制备甲基 (Z)-8-溴-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (29-Z)

[0291]

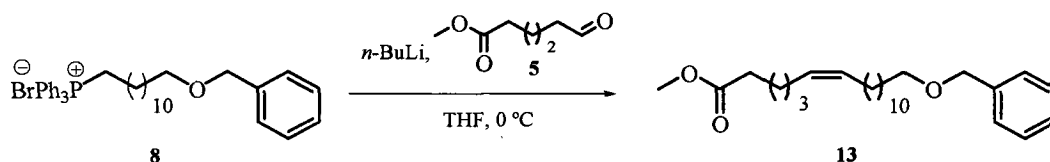


[0292] 把 PPh₃ (0.341g, 1.30 毫摩尔) 的 CH₂Cl₂ (2ml) 溶液在 0℃ 下添加到甲基 (Z)-8-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (27-Z) (0.300g, 1.04 毫摩尔) 和 CBr₄ (0.431g, 1.30 毫摩尔) 的 CH₂Cl₂ (6.5ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 2 小时。然后添加硅藻土和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 / AcOEt, 4 : 1) 提纯, 获得无色油状的 (0.218g, 产率 60%) 甲基 (Z)-8-溴-3,4-二(甲氧基羰基)-3-辛烯酸酯 (29-Z)。

[0293] ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃). δ 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 3.42 (2H, s, H-2), 3.39 (2H, t, J = 6.6Hz, H-8), 2.39 (2H, t, J = 7.9Hz, H-5), 1.88 (2H, m, -CH₂-), 1.62 (2H, m, -CH₂-)。

[0294] **实施例 13.** 制备甲基 (Z)-18-苄氧基-6-十八碳烯酸酯 (13)

[0295]



[0296] 在 0℃ 下把 n-BuLi (0.545g, 8.52 毫摩尔) 加入到 [12-苄氧基十二烷-1-基] 三苯基溴化磷 (8) (3.71g, 6.0 毫摩尔) 的 THF (85ml) 溶液中。混合物在 0℃ 下搅拌 45 分钟。然后, 在 0℃ 下添加甲基 5-甲酰戊酸酯 (5) (0.952g, 8.34 毫摩尔) 的 THF (2ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 1 小时。然后, 反应混合物冷却至 0℃, 添加饱和 NH₄Cl 溶液 (30ml)。

进行相分离,水相用 Et_2O (4×15ml) 萃取。有机相用无水 MgSO_4 干燥,过滤和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱(己烷/ AcOEt , 20 : 1) 提纯,获得透明油状的 (2.61g, 产率 53%) 甲基 (Z)-18-苄氧基-6-十八碳烯酸酯 (13)。

[0297] IR(NaCl) : ν 3004, 2926, 2854, 1741, 1496, 1454, 1435, 1362, 1204, 1170, 1102, 1028, 734, 697 cm^{-1} 。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) . δ 7.30 (5H, m, Ar-H), 5.39 (1H, dt, $J = 7.0, 10.9\text{Hz}$, H-6 or H-7), 5.30 (1H, dt, $J = 8.3, 10.9\text{Hz}$, H-7 or H-6), 4.50 (2H, s, CH_2Ph), 3.66 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.46 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$, H-18), 2.31 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, H-2), 1.96 (4H, m, H-5, H-8), 1.63 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.34 (18H, m, $-\text{CH}_2-$)。

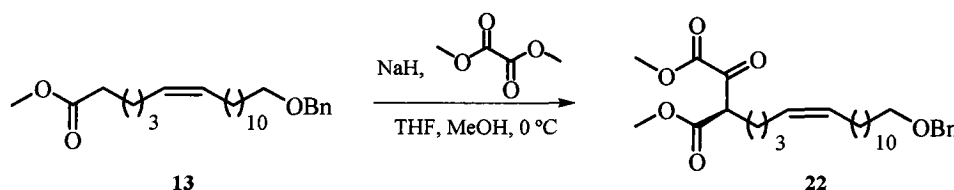
[0299] $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) . δ 174.1, 138.6, 130.9, 130.4, 129.0, 128.2, 127.5, 127.3, 72.7, 70.4, 51.3, 33.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 29.0, 27.1, 26.7, 26.1, 24.5, 24.3。

[0300] LRMS (EI) : m/z 402 (M^+ , 2), 371 (1), 342 (0), 311 (14), 279 (37), 261 (16), 195 (3), 91 (100)。

[0301] E. A. ($\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$) : 测得值 : C, 77.50, H, 10.45 ; 计算值 : C, 77.56, H, 10.51。

[0302] 实施例 14. 制备甲基 rac-(Z,R)-19-苄氧基-3-(甲氧基羰基)-2-氧代-7-十九碳烯酸酯 (22)

[0303]



[0304] 在 0°C 下把 MeOH (0.022ml) 添加到 NaH (0.044g, 1.87 毫摩尔) 的 THF (1ml) 悬浮液中。搅拌混合物直到它达到室温。然后,添加草酸二甲酯 (0.221g, 1.87 毫摩尔) 和甲基 (Z)-18-苄氧基-6-十八碳烯酸酯 (13) (0.685g, 1.70 毫摩尔)。所得到的混合物加热回流 4 小时。然后,添加 H_2O (10ml) 和 10% HCl 水溶液,直到达到中性 pH 值。进行相分离,水相用 AcOEt (3×7ml) 萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱(己烷/ AcOEt , 15 : 1) 提纯,获得透明油状的 (0.70g, 产率 85%) 甲基 rac-(Z,R)-19-苄氧基-3-(甲氧基羰基)-2-氧代-7-十九碳烯酸酯 (22)。

[0305] IR(NaCl) : ν 3454, 3005, 2926, 2853, 1735, 1657, 1495, 1454, 1436, 1361, 1249, 1100, 815, 735, 697 cm^{-1} 。

[0306] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) . δ 7.29 (5H, m, Ar-H), 5.37 (1H, dt, $J = 6.1, 10.7\text{Hz}$, H-7 or H-8), 5.31 (1H, dt, $J = 6.8, 10.7\text{Hz}$, H-8 or H-7), 4.50 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.03 (1H, t, $J = 6.8\text{Hz}$, H-3), 3.88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.72 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.46 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$, H-19), 1.97 (6H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.65-1.23 (20H, m, $-\text{CH}_2-$)。

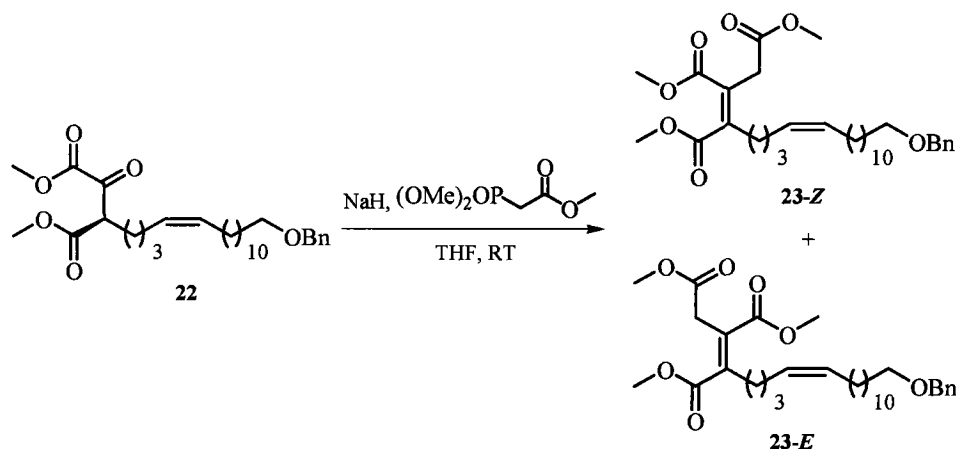
[0307] $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) . δ 188.5, 169.3, 160.7, 138.6, 130.8, 130.3, 128.2, 127.4, 127.3, 72.7, 70.4, 53.7, 53.1, 52.4, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 27.1, 27.0, 26.9, 26.7, 26.6, 26.1。

[0308] LRMS (EI) : m/z 488 (M^+ , 0), 457 (0), 397 (2), 347 (8), 287 (30), 237 (9), 91 (100)。

[0309] E. A. ($C_{29}H_{44}O_6$):测得值 :C, 71. 20, H, 9. 00 ;计算值 :C, 71. 28, H, 9. 08。

[0310] 实施例 15. 甲基 rac-(Z,R)-19- 苄氧基 -3-(甲氧基羰基)-2- 氧代 -7- 十九碳烯酸酯 (22) 和甲基 (二甲氧基磷酰基) 乙酸酯反应

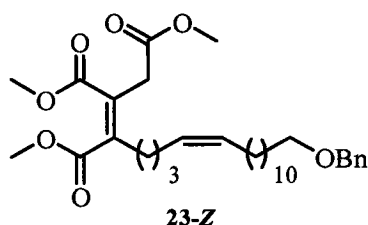
[0311]



[0312] 把甲基 (二甲氧基磷酰基) 乙酸酯 (1. 11g, 6. 12 毫摩尔) 的 THF (3. 2ml) 溶液加入到 NaH (0. 147g, 6. 12 毫摩尔) 的 THF (10. 6ml) 悬浮液中。室温下搅拌混合物直到不再释放出 H_2 。然后, 添加甲基 rac-(Z,R)-19- 苄氧基 -3-(甲氧基羰基)-2- 氧代 -7- 十九碳烯酸酯 (22) (1. 36g, 2. 78 毫摩尔) 的 THF (3. 2ml) 溶液。得到的混合物在室温下搅拌 24 小时。然后, 添加硅藻土, 和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 /AcOEt, 10 : 1) 提纯, 获得均为透明油状的 (0. 754g, 产率 50%) 甲基 (3Z,8Z)-20- 苄氧基 -3,4- 二 (甲氧基羰基)-3,8- 二十碳二烯酸酯 (23-Z) 和 (0. 261g, 产率 18%) 甲基 (3E,8Z)-20- 苄氧基 -3,4- 二 (甲氧基羰基)-3,8- 二十碳二烯酸酯 (23-E)。

[0313] 甲基 (3Z,8Z)-20- 苄氧基 -3,4- 二 (甲氧基羰基)-3,8- 二十碳二烯酸酯 (23-Z)

[0314]



[0315] IR(NaCl) : ν 3448, 3003, 2926, 2853, 1735, 1645, 1495, 1454, 1435, 1314, 1268, 1198, 1169, 1099, 1027, 797, 736, 698 cm^{-1} 。

[0316] 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$). δ 7. 29 (5H, m, Ar-H), 5. 39 (1H, dt, $J = 6. 6, 10. 5$ Hz, H-8 or H-9), 5. 35 (1H, dt, $J = 6. 8, 10. 5$ Hz, H-9 or H-8), 4. 50 (2H, s, $-OCH_2Ph$), 3. 79 (3H, s, $-OCH_3$), 3. 73 (3H, s, $-OCH_3$), 3. 69 (3H, s, $-OCH_3$), 3. 46 (2H, t, $J = 6. 5$ Hz, H-20), 3. 40 (2H, s, H-2), 2. 34 (2H, m, $-CH_2-$), 2. 02 (4H, m, $-CH_2-$), 1. 65-1. 23 (20H, m, $-CH_2-$)。

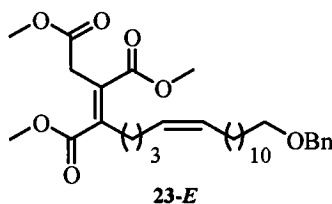
[0317] ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$). δ 169. 7, 169. 3, 166. 2, 145. 6, 138. 4, 130. 9, 128. 5, 127. 9, 127. 9, 127. 2, 125. 4, 72. 5, 70. 1, 52. 0, 51. 8, 51. 8, 33. 4, 30. 5, 29. 5, 29. 4, 29. 3, 29. 2, 29. 2, 29. 0, 27. 2, 27. 0, 26. 4, 25. 9。

[0318] LRMS(EI) : m/z 544 (M^+ , 0), 512 (2), 485 (2), 453 (2), 389 (23), 329 (8), 198 (45), 166 (50), 91 (100)。

[0319] E. A. ($C_{32}H_{48}O_7$):测得值 :C, 70.45, H, 9.00 ;计算值 :C, 70.56, H, 8.88。

[0320] 甲基 (3E, 8Z)-20- 苄氧基 -3, 4- 二 (甲氧基羰基)-3, 8- 二十碳二烯酸酯 (23-E)

[0321]



[0322] IR (NaCl) : ν 3436, 3000, 2926, 2853, 1741, 1435, 1251, 1201, 1169, 1101, 1014, 735, 697 cm^{-1} 。

[0323] 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$). δ 7.31 (5H, m, Ar-H), 5.37 (1H, dt, $J = 7.0, 10.9$ Hz, H-8 or H-9), 5.33 (1H, dt, $J = 8.3, 10.9$ Hz, H-9 or H-8), 4.50 (2H, s, $-OCH_2Ph$), 3.78 (6H, s, $-OCH_3$), 3.68 (3H, s, $-OCH_3$), 3.51 (2H, s, H-2), 3.46 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-20), 2.58 (2H, m, $-CH_2-$), 2.07 (4H, m, $-CH_2-$), 1.65-1.23 (20H, m, $-CH_2-$)。

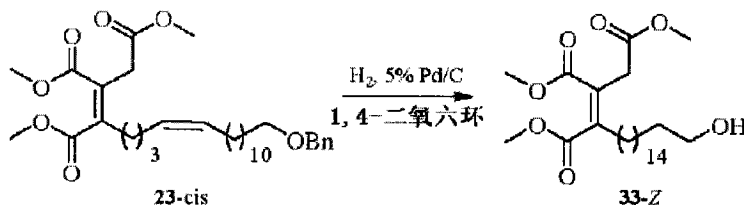
[0324] ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$). δ 170.4, 168.6, 167.4, 146.5, 143.7, 138.6, 131.0, 130.6, 128.7, 128.5, 128.1, 127.4, 127.2, 72.7, 70.3, 51.9, 51.8, 51.6, 36.4, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.5, 27.1, 26.8, 26.0。

[0325] LRMS (EI) : m/z 544 (M^+ , 0), 512 (1), 453 (3), 421 (8), 389 (26), 357 (13), 198 (21), 91 (100)。

[0326] E. A. ($C_{32}H_{48}O_7$):测得值 :C, 70.50, H, 9.05 ;计算值 :C, 70.56, H, 8.88。

[0327] 实施例 16. 制备甲基 (Z)-20- 羟基 -3, 4- 二 (甲氧基羰基)-3- 二十碳烯酸酯 (33-Z)

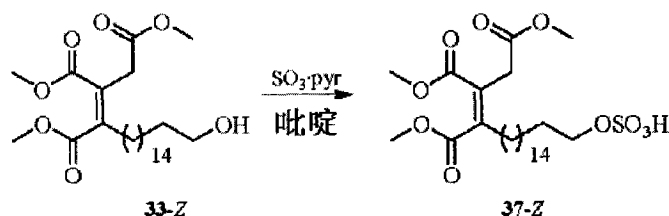
[0328]



[0329] 把 Pd/C (0.042g, 5wt %, 0.02 毫摩尔) 加入甲基 (3Z, 8Z)-20- 苄氧基 -3, 4- 二 (甲氧基羰基)-3, 8- 二十碳二烯酸酯 (23-Z) (0.217g, 0.398 毫摩尔) 的 1, 4- 二氧六环 (4.33ml) 溶液中。混合物在氩气气氛下室温下搅拌 1 小时。然后, 用 AcOEt 通过硅藻土过滤混合物, 减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 /AcOEt, 3 : 1) 提纯, 获得白色固态 (0.149g, 产率 82%) 的甲基 (Z)-20- 羟基 -3, 4- 二 (甲氧基羰基)-3- 二十碳烯酸酯 (33-Z)。

[0330] 实施例 17. 制备甲基 (Z)-3, 4- 二 (甲氧基羰基)-20- 磺氧基 -3- 二十碳烯酸酯 (37-Z)

[0331]



[0332] 把 $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ (0.181g, 1.11 毫摩尔) 分成小部分加入到甲基 (Z)-20-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-二十碳烯酸酯 (33-Z) (0.102g, 0.22 毫摩尔) 的吡啶 (4.2ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 2 小时。然后, 减压下除去溶剂。剩余物悬浮在 1 : 1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 混合物 (2ml) 中, 用 0.5M KOH 水溶液中和, 减压下除去溶剂。产物通过用 MeOH 研制提纯, 获得白色固态的 (0.119g, 定量产率) 甲基 (Z)-3,4-二(甲氧基羰基)-20-磺氧基-3-二十碳烯酸酯 (37-Z)。

[0333] m. p. : 129-130°C。

[0334] IR (BrK) : ν 3452, 2923, 2852, 1733, 1643, 1436, 1255, 1217, 1065, 1008, 773, 619, 577 cm^{-1} 。

[0335] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) . δ 4.10 (2H, m, H-20), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.41 (2H, s, H-2), 2.33 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.60-1.24 (26H, m, $-\text{CH}_2-$)。

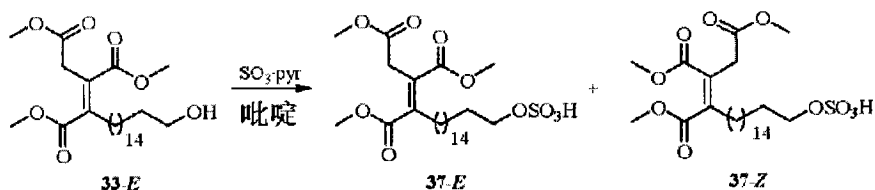
[0336] $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) . δ 170.2, 169.7, 166.7, 146.1, 125.4, 69.8, 52.3, 52.1, 33.7, 31.3, 29.9, 29.5, 29.3, 27.5, 25.8。

[0337] LRMS (EI) : m/z 536 (M^+ , 0), 518 (13), 486 (6), 458 (10), 426 (5), 346 (7), 287 (6), 198 (44), 166 (88), 55 (100)。

[0338] E. A. ($\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{S}$) : 测得值 : C, 56.00, H, 8.30 ; 计算值 : C, 55.95, H, 8.26。

[0339] 实施例 18. 甲基 (E)-20-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-二十碳烯酸酯 (33-E) 和 $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ 反应

[0340]



[0341] 把 $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ (0.181g, 1.11 毫摩尔) 分成小部分加入甲基 (E)-20-羟基-3,4-二(甲氧基羰基)-3-二十碳烯酸酯 (33-E) (0.102g, 0.22 毫摩尔) 的吡啶 (4.2ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 2 小时。然后, 减压下除去溶剂。剩余物悬浮在 1 : 1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 混合物 (2ml) 中, 用 0.5M KOH 水溶液中和, 减压下除去溶剂。产物通过用 MeOH 研制提纯, 分别获得白色固态 (0.119g, 定量产率) 2 : 3 的甲基 (E)-3,4-二(甲氧基羰基)-20-磺氧基-3-二十碳烯酸酯 (37-E) 和甲基 (Z)-3,4-二(甲氧基羰基)-20-磺氧基-3-二十碳烯酸酯 (37-Z) 的混合物。

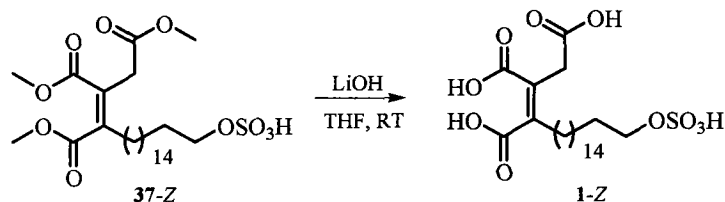
[0342] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) . δ 4.10 (2H, m, H-20 37-Z), 3.97 (2H, m, H-20 37-E), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ 37-Z), 3.78 (6H, s, $-\text{OCH}_3$ 37-E), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ 37-Z), 3.69 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ 37-Z), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ 37-E), 3.50 (2H, s, H-2 37-E), 3.41 (2H, s, H-2 37-Z),

2.60 (4H, m, $-\text{CH}_2-$ 37-E), 2.33 (4H, m, $-\text{CH}_2-$ 37-Z), 1.60-1.24 (26H, m, $-\text{CH}_2-$ 37-Z, 37-E)。

[0343] LRMS(EI) : m/z 536 (M^+ , 0), 518 (13), 486 (6), 458 (10), 426 (5), 346 (7), 287 (6), 198 (44), 166 (88), 55 (100)。

[0344] 实施例 19: 制备 (Z)-3,4-二羧基-20-磺氧基-3-二十碳烯酸 (1-Z)

[0345]



[0346] 把 1M LiOH 水溶液 (3.3ml) 添加到甲基 (Z)-3,4-二(甲氧基羰基)-20-磺氧基-3-二十碳烯酸酯 (37-Z) (0.059g, 0.11 毫摩尔) 的 THF (4.7ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 1 小时。然后, 添加 H_2O (5ml)。进行相分离。水相用 AcOEt ($2 \times 5\text{ml}$) 洗涤, 用 10% HCl 水溶液酸化和用 AcOEt ($3 \times 5\text{ml}$) 萃取。提取的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤和减压下除去溶剂, 获得白色固态的 (0.048g, 产率 88%) (Z)-3,4-二羧基-20-磺氧基-3-二十碳烯酸 (1-Z)。

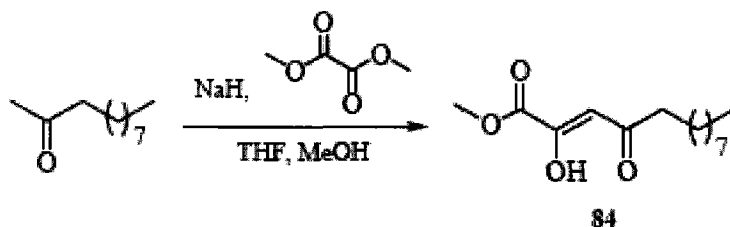
[0347] m. p. : $63-65^\circ\text{C}$ 。

[0348] IR(NaCl) : ν 3436, 2919, 2849, 1771, 1732, 1644, 1464, 1190, 1052cm^{-1} 。

[0349] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) . δ 3.88 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$, H-20), 3.61 (2H, s, H-2), 2.23 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.55-1.18 (28H, m, $-\text{CH}_2-$)。

[0350] 实施例 20: 制备甲基 (Z)-2-羟基-4-氧代-2-十三碳烯酸酯 (84)

[0351]



[0352] 0°C 下把 MeOH (0.5ml) 添加到 NaH (0.253g, 10.57 毫摩尔) 的 THF (5ml) 悬浮液中。搅拌混合物直到达到室温。然后, 添加草酸二甲酯 (1.14g, 9.69 毫摩尔) 和 2-十一烷酮 (1.5g, 8.8 毫摩尔) 的 THF (3ml) 溶液。32 得到的混合物在 60°C 下加热 5 小时。然后, 添加 AcOEt (10ml) 和 10% HCl 的水溶液 (10ml)。进行相分离, 水相用 AcOEt ($3 \times 10\text{ml}$) 萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤和减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷 / AcOEt, 100 : 1) 提纯, 获得无色油状的 (1.18g, 产率 52%) 甲基 (Z)-2-羟基-4-氧代-2-十三碳烯酸酯 (84)。

[0353] IR(NaCl) : ν 2922, 2853, 1739, 1720, 1648, 1543, 1437, 1018cm^{-1} 。

[0354] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) . δ 6.35 (1H, s, H-3), 3.88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 2.46 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$, H-5), 1.63 (2H, m, H-6), 1.25 (12H, broad s, $-\text{CH}_2-$), 0.86 (3H, m, $-\text{CH}_3$)。

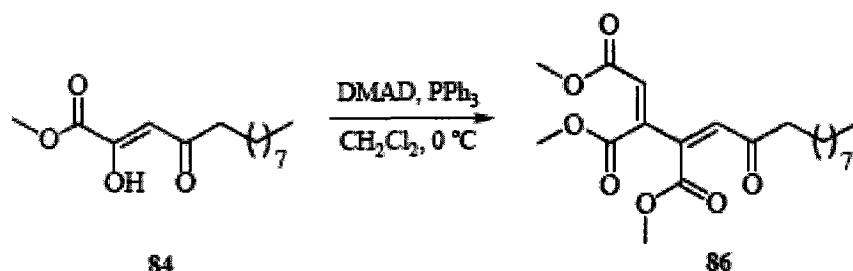
[0355] $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) . δ 203.3, 166.3, 162.6, 101.6, 53.0, 48.8, 31.7, 29.3, 29.1, 29.0, 24.8, 23.3, 20.9, 14.0。

[0356] LRMS(EI) : m/z 256 (M^+ , 0), 197 (100), 168 (1), 155 (12), 144 (12)。

[0357] E. A. ($C_{14}H_{24}O_4$):测得值 :C, 65.50, H, 9.50 ;计算值 :C, 65.60, H, 9.44。

[0358] 实施例 21:制备甲基 (2Z, 4Z)-3, 4-二 (甲氧基羰基)-6-氧代-2, 4-十五碳二烯酸酯 (86)

[0359]



[0360] 0°C下把 DMAD(0.138g, 0.97 毫摩尔)的 CH_2Cl_2 (4ml) 溶液添加到甲基 (Z)-2-羟基-4-氧代-2-十三碳烯酸酯 (84) (0.250g, 0.97 毫摩尔) 和 PPh_3 (0.255g, 0.97 毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (8ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌 24 小时。然后,减压下除去溶剂。粗反应产物溶解在甲苯 (10ml) 中,混合物加热回流 6 小时。然后,减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷/AcOEt, 6:1) 提纯,获得无色油状的 (0.240g, 产率 64%) 甲基 (2Z, 4Z)-3, 4-二 (甲氧基羰基)-6-氧代-2, 4-十五碳二烯酸酯 (86)。

[0361] IR(NaCl): ν 3428, 2952, 2928, 2851, 1727, 1695, 1436, 1254, 1029 cm^{-1} 。

[0362] 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$). δ 6.32 (1H, s, H-5), 6.11 (1H, s, H-2), 3.91 (3H, s, $-OCH_3$), 3.88 (3H, s, $-OCH_3$), 3.75 (3H, s, $-OCH_3$), 2.54 (2H, t, $J = 7.3Hz$, H-7), 1.62 (2H, m, H-8), 1.24 (12H, broad s, $-CH_2-$), 0.86 (3H, t, $J = 6.1Hz$, $-CH_3$)。

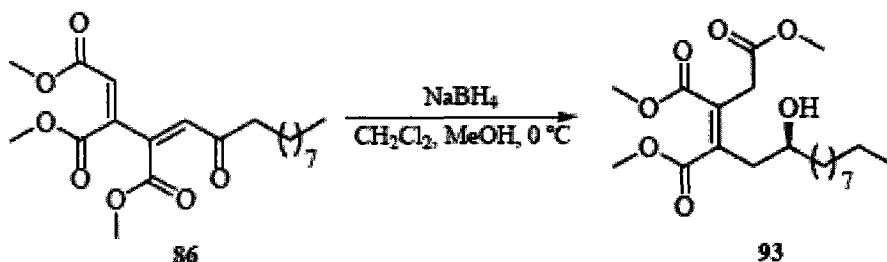
[0363] ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$). δ 198.3, 166.2, 165.9, 164.4, 142.8, 138.9, 129.9, 124.5, 53.1, 53.0, 52.4, 38.6, 31.8, 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 23.5, 22.6, 14.0。

[0364] LRMS(EI): m/z 382 (M^+ , 1), 351 (4), 323 (90), 291 (11), 265 (3), 255 (10), 227 (32), 196 (100)。

[0365] E. A. ($C_{20}H_{30}O_7$):测得值 :C, 62.90, H, 8.00 ;计算值 :C, 62.81, H, 7.91。

[0366] 实施例 22:甲基 (2Z, 4Z)-3, 4-二 (甲氧基羰基)-6-氧代-2, 4-十五碳二烯酸酯 (86) 和 $NaBH_4$ 反应

[0367]



[0368] 0°C下把 $NaBH_4$ (0.009g, 0.244 毫摩尔)添加到在 5:2 CH_2Cl_2 /MeOH 混合物 (21ml) 中的甲基 (2Z, 4Z)-3, 4-二 (甲氧基羰基)-6-氧代-2, 4-十五碳二烯酸酯 (86) (0.360g, 0.941 毫摩尔) 溶液内。混合物在 0°C下搅拌 1 小时。然后,添加饱和 NH_4Cl 溶液 (10ml)。进行相分离,水相用 CH_2Cl_2 (2×10ml) 萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下除去溶剂。产物通过色谱柱 (己烷/AcOEt, 4:1) 提纯,获得无色油状的 (0.020g, 产率 6%) 甲基 rac-(Z, R)-3, 4-二 (甲氧基羰基)-6-羟基-3-十五碳烯酸酯 (93)。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3). δ 3.80 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.74 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.66 (1H, m, H-6), 3.46 (2H, s, H-2), 2.48 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, H-5), 1.64-1.43 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.25 (16H, broad s, $-\text{CH}_2-$), 0.86 (3H, m, $-\text{CH}_3$)。

[0370] LRMS (EI) :m/z 386 (M+, 0), 353 (0), 320 (2), 295 (1), 265 (0), 235 (1), 198 (91), 166 (100), 139 (28), 111 (10)。