

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 305/14 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510064122.8

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100351246C

[22] 申请日 1998.8.17

[21] 申请号 200510064122.8

分案原申请号 98801341.X

[30] 优先权

[32] 1997.8.18 [33] US [31] 60/056,000

[32] 1998.4.9 [33] US [31] 60/081,265

[32] 1998.4.20 [33] US [31] 09/063,477

[73] 专利权人 佛罗里达州立大学

地址 美国佛罗里达

[72] 发明人 R·A·霍顿 Z·张

P·A·克拉克

[56] 参考文献

CN1145073A 1997.3.12

WO9640666A1 1996.12.19

US4924011A 1990.5.8

WO9724345A1 1997.7.10

US5578739A 1996.11.26

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 62 页

[54] 发明名称

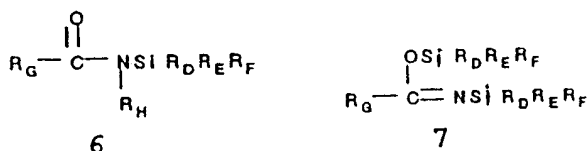
选择性衍生紫杉烷的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备紫杉醇和其它紫杉烷的方法，该方法通过 10-DAB 的 C(7) 和 C(10) 羟基的选择性衍生反应实现，本发明尤其涉及采用新步骤的新方法，在该步骤中 C(10) 羟基先于 C(7) 羟基被保护或被衍生，以及提供 C(7) 和 C(10) 衍生的 10-DAB 化合物。

1. 甲硅烷基化紫杉烷的 C(10) 羟基的方法，该方法包括用甲硅烷基酰胺或双甲硅烷基酰胺处理该紫杉烷，形成 C(10) 甲硅烷基化的紫杉烷。

2. 权利要求 1 的方法，其中甲硅烷基酰胺或双甲硅烷基酰胺分别对应于结构式 6 或 7：



其中， R_D ， R_E ， R_F ， R_G 和 R_H 分别独立地为烃基，取代的烃基或杂芳基。

3. 权利要求 2 的方法，其中紫杉烷是在碱金属碱性催化剂存在下用甲硅烷基酰胺或双甲硅烷基酰胺处理的。

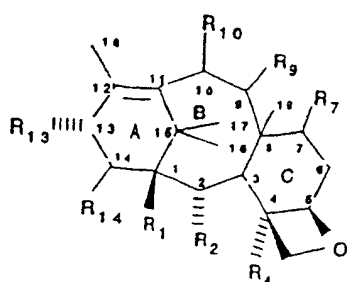
4. 权利要求 2 的方法，其中紫杉烷是在选自氨基化锂的催化剂存在下用甲硅烷基酰胺或双甲硅烷基酰胺处理的。

5. 权利要求 1 的方法，其中甲硅烷基酰胺或双甲硅烷基酰胺选自三(烃基)甲硅烷基三氟甲基乙酰胺和双三(烃基)甲硅烷基三氟甲基乙酰胺，其中烃基部分是取代的或未取代的烷基或芳基。

6. 权利要求 1 的方法，其中 C(10) 甲硅烷基化的紫杉烷还含有 C(7) 羟基，而且，该方法还包括用酰化剂处理 C(10) 甲硅烷基化的紫杉烷，将 C(7) 羟基酰化。

7. 权利要求 1 的方法，其中用甲硅烷基酰胺或双甲硅烷基酰胺处理的紫杉烷是 10-脱乙酰基紫果赤霉素 III，而且，该方法还包括用酰化剂处理 C(10) 甲硅烷基化的紫杉烷，将 C(7) 羟基酰化。

8. 权利要求 1 的方法，其中紫杉烷有下式结构：



其中

R_1 是氢, 羟基, 保护的羟基, 或与 R_{14} 或 R_2 一起形成碳酸酯;

R_2 是酮基, $-OT_2$, 或与 R_1 一起形成碳酸酯;

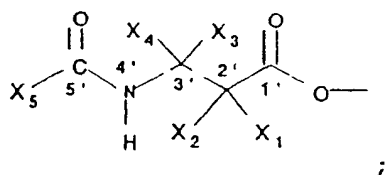
R_4 是 $-OT_4$;

R_7 是氢, 卤素或 $-OT_7$;

R_9 是氢, 酮基或 $-OT_9$;

R_{10} 是羟基;

R_{13} 是羟基, 保护的羟基, 酮基, 或



R_{14} 是氢或 $-OT_{14}$, 或与 R_1 一起形成碳酸酯;

T_2 , T_4 , T_7 , T_9 和 T_{14} 分别独立地是氢或羟基保护基;

X_1 是 $-OX_6$, $-SX_7$ 或 $-NX_8X_9$;

X_2 是氢, 烷基, 取代的烷基或杂芳基;

X_3 和 X_4 分别是氢, 烷基, 取代的烷基或杂芳基;

X_5 是 $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ 或 $-SO_2X_{11}$;

X_6 是烷基, 取代的烷基, 杂芳基, 羟基保护基或增加紫杉烷衍生物的水溶性的官能团;

X_7 是烷基, 取代的烷基, 杂芳基或巯基保护基;

X_8 是氢, 烷基或取代的烷基;

X_9 是氨基保护基;

X_{10} 是烃基, 取代的烃基或杂芳基;

X_{11} 是烃基, 取代的烃基, 杂芳基, $-OX_{10}$ 或 $-NX_8X_{14}$; 及

X_{14} 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基。

9. 权利要求 8 的方法, 其中 R_2 、 R_4 、 R_7 、 R_9 或 R_{14} 是酰氧基。

10. 权利要求 8 的方法, 其中

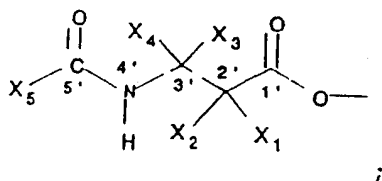
R_1 是羟基, 或与 R_{14} 或 R_2 一起形成碳酸酯;

R_2 是 $-OCOZ_2$, $-OCOOZ_2$, 或与 R_1 一起形成碳酸酯;

R_4 是 $-OCOZ_4$;

R_9 是氢或酮基;

R_{13} 是羟基, 保护的羟基, 或



R_{14} 是氢, 羟基, 保护的羟基, 或与 R_1 一起形成碳酸酯;

X_1 是 $-OX_6$ 或 $-NX_8X_9$;

X_2 是氢, 烃基或取代的烃基;

X_3 和 X_4 分别是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基;

X_5 是 $-X_{10}$, $-OX_{10}$ 或 $-NX_8X_{10}$;

X_6 是羟基保护基;

X_8 是氢, 烃基或取代的烃基;

X_9 是氨基保护基;

X_{10} 是烃基, 取代的烃基或杂芳基; 及

Z_2 和 Z_4 分别是烃基, 取代的烃基或杂芳基。

选择性衍生紫杉烷的方法

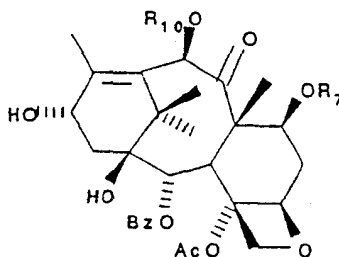
本发明是1998年8月17日递交的、申请号为98801341.X、发明名称为“选择性衍生紫杉烷的方法”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

本发明一般性涉及制备紫杉醇和其它紫杉烷的方法，特别涉及紫杉烷的C(7)或C(10)羟基被选择性地衍生的方法。

背景技术

从 *taxus baccata* L. 即英国紫杉的针叶中提取的 10-DAB(1) 已经成为生产紫杉醇和 Taxotere 的关键原料，二者都是有效的抗癌药物。将 10-DAB 转变成紫杉醇，Taxotere® 和其它有抗肿瘤活性的紫杉烷需要 C(7) 和 C(10) 羟基进行保护或衍生作用，然后酯化 C(13) 羟基，使适当的侧链连到该位置上。



- 1 $R_{10} = R_7 = H$
- 2 $R_{10} = H, R_7 = TES$

到目前为止，制备紫杉醇和紫杉醇类似物的步骤都是基于 Senilh 等人的观察 (*C. R. Acad. Sci. Paris, II*, 1981, 293, 501)，即 10-DAB 的 4 个羟基与吡啶中乙酸酐的反应性能相互之间的关系为 $C(7)-OH > C(10)-OH > C(13)-OH > C(1)-OH$ 。Denis 等人报道 (*《美国化学学会杂志》* (*J. Am. Chem. Soc.*), 1988, 110, 5917) 了用三乙基甲硅烷基氯的吡啶选择性地甲硅烷基化 10-DAB 的 C(7) 羟基，以 85% 的产率得到 7-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰基紫杉烷 (III) (2)。基于这些报道，在这些需要区分 C(7) 和 C(10) 羟基的方法 (例如，由 10-DAB 制备紫杉醇) 中，必须在 C(10) 羟基被保护或衍生之前保护 (或衍生) C(7) 羟基。例如，可以通过下列步骤制备紫杉醇：首先，用三乙基甲硅烷基氯处理 10-DAB 以保护 C(7) 羟基，然后，乙酰化 C(10) 羟基，通过酯化 C(13) 羟基

来连接侧链，最后，除去保护基。

众所周知，有多个取代基连接 C(10) 或 C(7) 氧的紫杉烷显示出抗癌活性。为了提供更有效的合成这些原料的方法，获得更有效和更高选择性的保护或衍生 C(10) 和 C(7) 羟基的方法是非常有益的。

发明内容

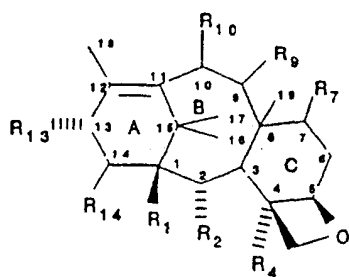
因此，本发明目的之一是提供通过 10-DAB 和其它紫杉烷的 C(7) 或 C(10) 羟基的选择性衍生作用制备紫杉醇和其它紫杉烷的高效方法，特别是在 C(7) 羟基被保护或衍生之前就将 C(10) 羟基保护或衍生的方法，以及提供 C(7) 或 C(10) 衍生的紫杉烷。

因此，简而言之，本发明涉及酰基化紫杉烷的 C(10) 羟基的方法。该方法包括形成含有紫杉烷和相对于 1 当量紫杉烷碱含量不足 1 当量的酰化剂的反应混合物，然后使紫杉烷与酰化剂反应，形成 C(10) 酰化紫杉烷。

本发明还涉及甲硅烷基化有 C(10) 羟基的紫杉烷的 C(10) 羟基的方法。该方法包括用甲硅烷酰胺或双甲硅烷酰胺处理紫杉烷，形成 C(10) 甲硅烷基化紫杉烷。

本发明还涉及将 10-酰氧基-7-羟基紫杉烷的 C(7) 羟基转变成缩醛或缩酮的方法。该方法包括在酸催化剂存在下用缩酮化剂处理 10-酰氧基-7-羟基紫杉烷，形成 C(10) 缩酮化紫杉烷。

本发明还涉及有下面结构的紫杉烷：



其中

M 是金属或含有铵；

R₁ 是氢，羟基，保护的羟基，或与 R₁₄ 或 R₂ 一起形成碳酸酯；

R₂ 是酮基，-OT₂，酰氧基，或与 R₁ 一起形成碳酸酯；

R₄ 是 -OT₄ 或酰氧基；

R₇ 是 -OSiR_JR_KR_L；

R_9 是氢, 酮基, $-OT_9$, 或酰氧基;

R_{10} 是氢, 酮基, $-OT_{10}$, 或酰氧基;

R_{13} 是羟基, 保护的羟基, 酮基, 或 $MO-$;

R_{14} 是氢, $-OT_{14}$, 酰氧基, 或与 R_1 一起形成碳酸酯;

R_J , R_K , R_L 分别是烃基, 取代的烃基或杂芳基, 但是, 条件是, 如果各 R_J , R_K 和 R_L 是烷基, 则 R_J , R_K 和 R_L 中至少有一个是有至少 4 个碳原子的碳骨架结构; 及

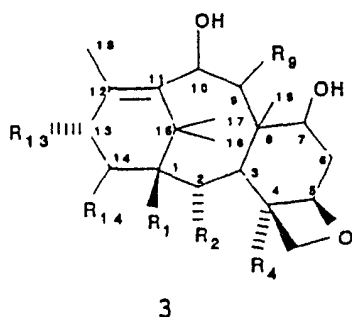
T_2 , T_4 , T_9 , T_{10} 和 T_{14} 分别是氢或羟基保护基。

本发明的其它目的和特征将在下文中陆续出现和指出。

优选具体实例详述

在其它目的中, 本发明能够选择性地衍生紫杉烷的 C(10) 羟基而不用先保护 C(7) 羟基。换句话说, 人们发现, 以前报道的关于 C(7) 和 C(10) 羟基的反应性可以颠倒, 即在某些条件下 C(10) 羟基的反应性变得比 C(7) 羟基的反应性更强。

虽然本发明可以被用来选择性地衍生在 C(7) 或 C(10) 位有羟基的紫杉烷, 但本发明的最大优点在于选择性地衍生在 C(7) 和 C(10) 位有羟基的紫杉烷, 即 7, 10-二羟基紫杉烷。总之, 可以根据本发明进行选择性地衍生的 7, 10-二羟基紫杉烷对应于下式结构:



其中

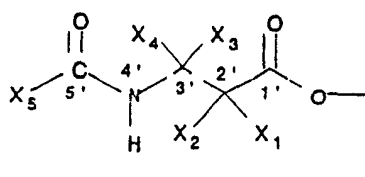
R_1 是氢, 羟基, 保护的羟基, 或与 R_{14} 或 R_2 一起形成碳酸酯;

R_2 是酮基, $-OT_2$, 酰氧基, 或与 R_1 一起形成碳酸酯;

R_4 是 $-OT_4$ 或酰氧基;

R_9 是氢, 酮基, $-OT_9$ 或酰氧基;

R_{13} 是羟基, 保护的羟基, 酮基, 或



R_{14} 是氢, $-OT_{14}$, 酰氧基, 或与 R_1 一起形成碳酸酯;

T_2 , T_4 , T_9 和 T_{14} 分别是氢或羟基保护基;

X_1 是 $-OX_6$, $-SX_7$ 或 $-NX_8X_9$;

X_2 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基;

X_3 和 X_4 分别是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基;

X_5 是 $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ 或 $-SO_2X_{11}$;

X_6 是烃基, 取代的烃基, 杂芳基, 羟基保护基或增加紫杉烷衍生物的水溶性的官能团;

X_7 是烃基, 取代的烃基, 杂芳基或巯基保护基;

X_8 是氢, 烃基或取代的烃基;

X_9 是氨基保护基;

X_{10} 是烃基, 取代的烃基或杂芳基;

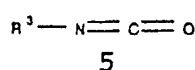
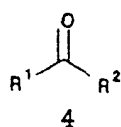
X_{11} 是烃基, 取代的烃基, 杂芳基, $-OX_{10}$ 或 $-NX_8X_{14}$; 及

X_{14} 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基。

C(10)的选择性衍生作用

根据本发明的方法, 我们已经发现, 紫杉烷的 C(10) 羟基可以在没有碱, 优选没有胺碱存在的情况下被选择性地酰化。因此, 如果已经有胺碱如吡啶, 三乙胺, 二甲氨基吡啶和 2,6-二甲基吡啶存在, 则优选它们以相对低的浓度存在于反应混合物中。换句话说, 如果在反应混合物中有碱存在, 则胺碱与紫杉烷的摩尔比最好小于 1: 1, 更优选小于 10: 1, 最优选小于 100: 1。

可用于紫杉烷的 C(10) 羟基的选择性酰化反应的酰化剂包括酸酐, 二碳酸酯, 硫代二碳酸酯和异氰酸酯。总之, 酸酐, 二碳酸酯和硫代二碳酸酯对应于结构式 4, 异氰酸酯对应于结构式 5。



其中, R^1 是 $-OR^a$, $-SR^a$ 或 R^a ; R^2 是 $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(O)SR^b$, $-OPOR^bR^c$ 或 $-OS(O)_2R^b$; R^3 是烃基, 取代的烃基或杂芳基; R^a , R^b , R^c 分别是烃基, 取代的烃基或杂芳基。例如, 合适的羧酸酐酰化剂包括乙酸酐, 氯乙酸酐, 丙酸酐, 苯甲酸酐和其它含有取代的或未取代的烃基或杂芳基部分的羧酸酐; 合适的二碳酸酯酰化剂包括二碳酸二苄酯, 二碳酸二烯丙酯, 二碳酸二丙酯和其它含有取代的或未取代的烃基或杂芳基部分的二碳酸酯; 及合适的异氰酸酯酰化剂, 包括异氰酸苯酯和其它含有取代的或未取代的烃基或杂芳基部分的异氰酸酯。另外, 虽然用作酰化剂的酸酐, 二碳酸酯和硫代二碳酸酯可以是混杂的, 但一般优选为对称的; 即选择分子对称的 R^1 和 R^2 (例如, 如果 R^1 是 R^a , 则 R^2 是 $-OC(O)R^b$, 且 R^a 与 R^b 相同)。

虽然, 对于许多酰化剂来说, 紫杉烷的 C(10)羟基的酰化反应都会以适当的速率进行, 但我们发现, 如果反应混合物中有 Lewis 酸存在, 反应速率会有所增加。显然, 对 Lewis 酸的浓度没有严格限制, 但迄今所获得的实验结果表明, 其用量既可以是化学计算量, 也可以是催化量。总之, 可用的 Lewis 酸包括元素周期表(美国化学学会格式)中 IB, IIB, IIIB, IVB, VB, VIB, VIIB, VIII, IIIA, IVA, 镧系和锕系元素的三氟甲磺酸盐和卤化物。优选的 Lewis 酸包括氯化锌, 氯化锡, 三氯化铈, 氯化亚铜, 三氯化镧, 三氯化镨和三氯化镱。如果酰化剂是酸酐或二碳酸酯, 氯化锌或三氯化铈是特别优选的。如果酰化剂是异氰酸酯, 氯化亚铜是特别优选的。

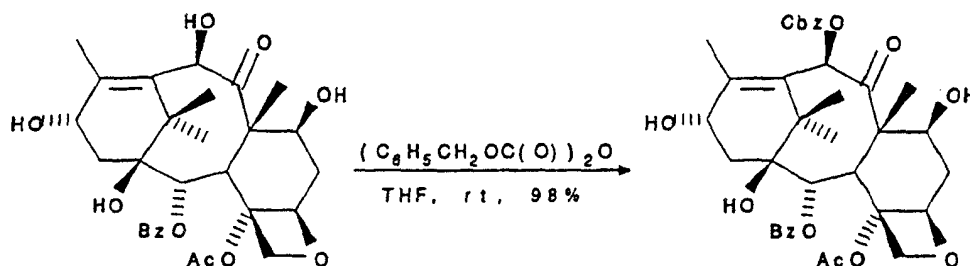
用于选择性酰化反应的溶剂优选醚溶剂, 如四氢呋喃, 但其它溶剂如乙醚或二甲氧基乙烷也可以使用。

进行 C(10)选择性酰化反应的温度没有被严格限制, 但是, 一般优选在室温或较高温度进行, 以使反应能以足够高的速率进行。

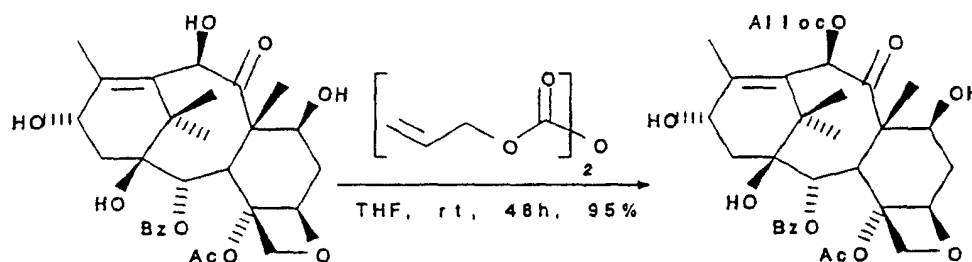
为了说明本发明, 涉及二碳酸二苄酯, 二碳酸二烯丙酯, 乙酸酐, 氯乙酸酐和异氰酸苯酯的酰化反应将在下面反应流程 1-5 中加以说明。在这一系列反应流程中, 在 C(10)位上被选择性酰化的紫杉烷是 10-脱乙酰基紫杉素 III。但是, 应该理解, 这些反应流程只是为了说明本发明,

而且，一般含有 C(10)羟基的其它紫杉烷，特别是其它 7,10-二羟基紫杉烷都可以用本发明的这些酰化剂和其它酰化剂选择性地酰化。

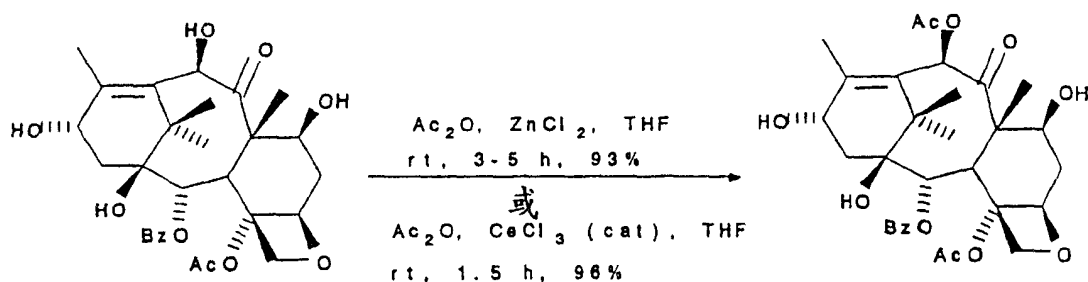
流程 1

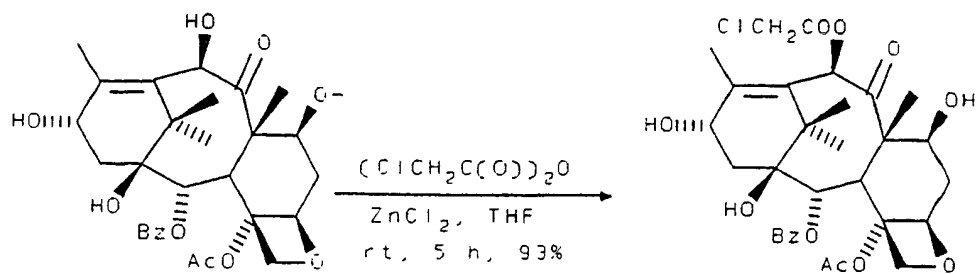
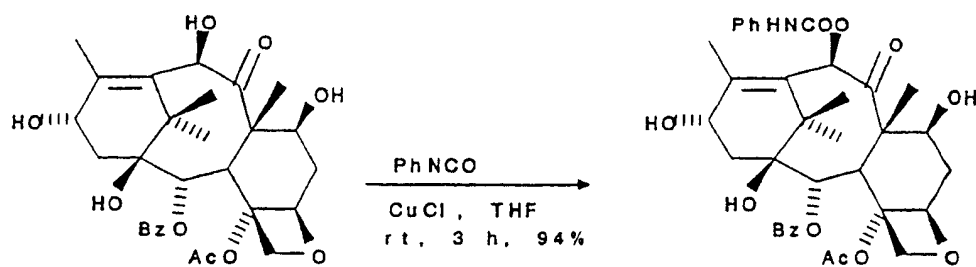


流程 2

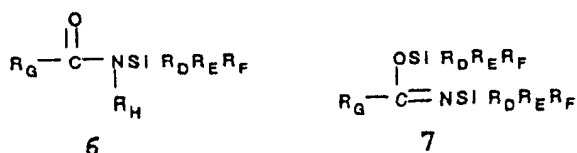


流程 3



流程 4流程 5

本发明另一方面是紫杉烷的 C(10)羟基可以被选择性地甲硅烷基化。一般来说, 甲硅烷基化剂选自甲硅烷基酰胺和双甲硅烷基酰胺。优选的甲硅烷基酰胺和双甲硅烷基酰胺分别对应于结构式 6 和 7:



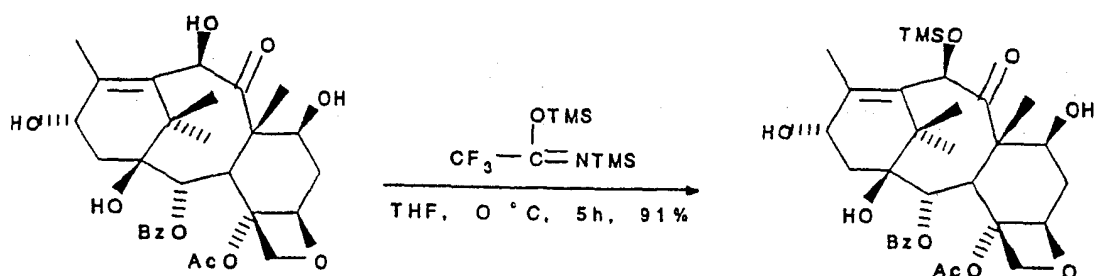
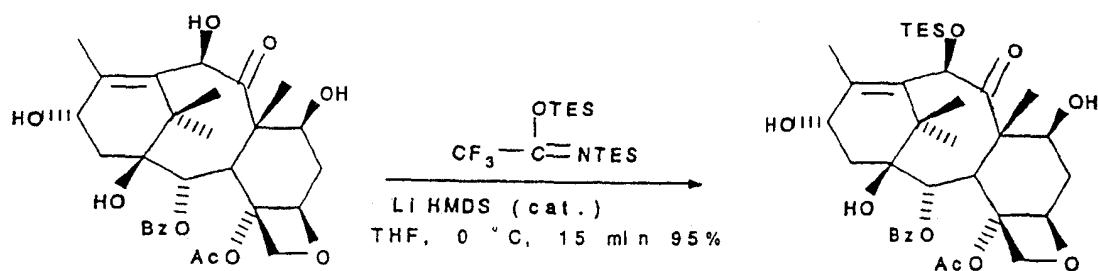
其中, R_D , R_E , R_F , R_G 和 R_H 分别为烃基, 取代的烃基或杂芳基。优选的甲硅烷基化剂选自三(烃基)甲硅烷基三氟甲基乙酰胺和双三(烃基)甲硅烷基三氟甲基乙酰胺, 其中烃基部分是取代的或未取代的烷基或芳基。例如, 优选的甲硅烷基酰胺和双甲硅烷基酰胺包括 N,0-双(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺, N,0-双(三乙基甲硅烷基)三氟乙酰胺, N-甲基-N-三乙基甲硅烷基三氟乙酰胺和 N,0-双(叔丁基二甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺。

甲硅烷基化剂既可以单独使用, 也可以与催化量的碱如碱金属碱结合使用。一般来说, 碱金属酰胺如酰化锂催化剂, 特别是六甲基乙硅叠氮化锂(lithium hexamethyldisilazide)是优选的。

用于选择性甲硅烷基化反应的溶剂优选醚溶剂, 如四氢呋喃, 但其它溶剂如乙醚或二甲氧基乙烷也可以使用。

对进行 C(10)选择性甲硅烷基化反应的温度没有严格限制, 但是, 一般优选在 0°C 或较高温度进行。

涉及 N,0-双(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺和 N,0-双(三乙基甲硅烷基)三氟乙酰胺的 C(10)选择性甲硅烷基化反应将在下面反应流程 6-7 中加以说明。在这些反应流程中, 在 C(10)位被选择性甲硅烷基化的紫杉烷是 10-脱乙酰基紫果赤霉素 III。但是, 应该理解, 这些反应流程只是为了说明本发明, 而且, 一般含有 C(10)羟基的其它紫杉烷, 特别是其它 7,10-二羟基紫杉烷都可以用本发明的这些甲硅烷基化剂和其它的甲硅烷基化剂选择性地甲硅烷基化。

流程 6流程 7

按照本文所述方法衍生 7,10-二羟基紫杉烷的 C(10)羟基之后,可以迅速保护 C(7)羟基,或者在 C(1)和 C(13)羟基(如果 C(14)存在,也包括 C(14)羟基)存在下选择性地衍生 C(7)羟基。

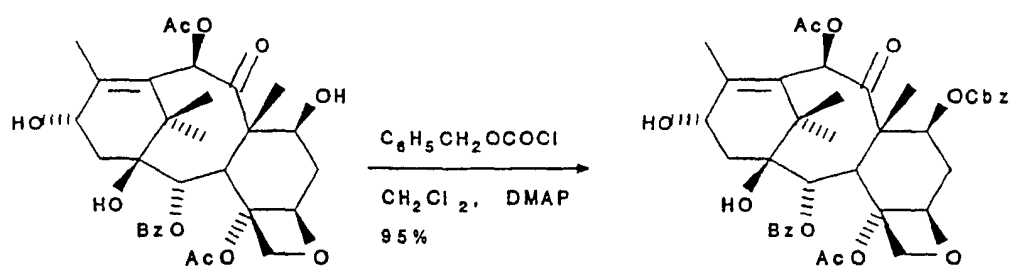
C(7)的选择性衍生作用

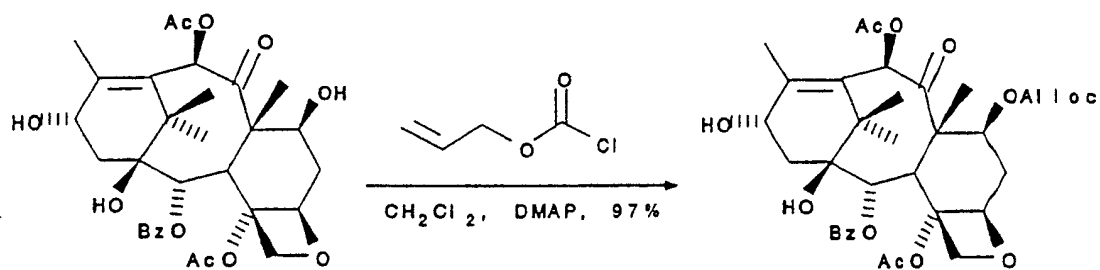
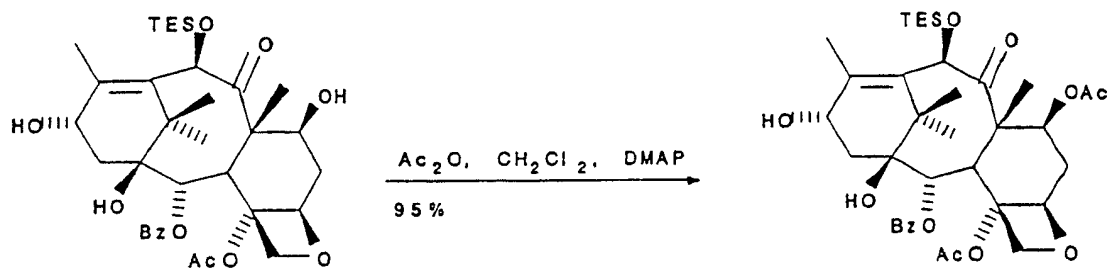
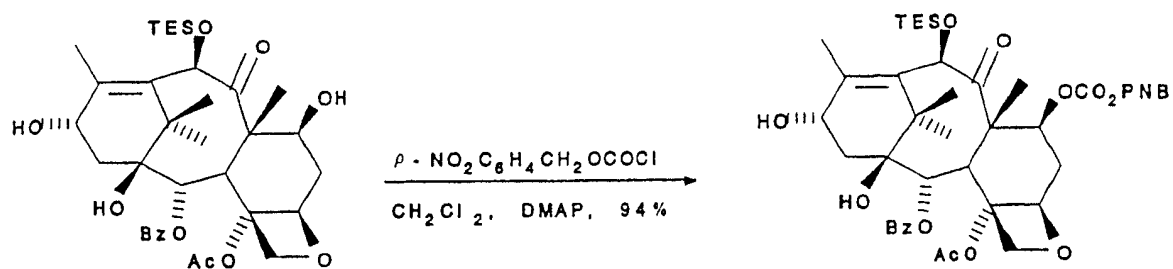
C(10)酰化或甲硅烷基化的紫杉烷的 C(7)羟基的选择性酰化反应可以用任何一种常规酰化剂实现,所说酰化剂包括(但不限于)取代的或未取代的羧酸衍生物,例如,羧酸卤化物,酸酐,二碳酸酯,异氰酸酯和卤代甲酸酯。例如,紫果赤霉素 III, 10-酰基-10-脱乙酰基紫果赤霉素 III 或 10-三羟基甲硅烷基-10-脱乙酰基紫果赤霉素 III 的 C(7)羟基可以用二碳酸二苄酯,二碳酸二烯丙酯,氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯,氯甲酸苄酯或其它常用酰化剂选择性酰化。

C(10)酰化或甲硅烷基化的紫杉烷的 C(7) 羟基的酰化反应一般比 7, 10-二羟基紫杉烷 (如 10-DAB) 的 C(7) 的酰化反应更有效和更具选择性, 也就是说, 一旦 C(10) 羟基被酰化或甲硅烷基化, 剩下的 C(7), C(13) 和 C(1) 羟基 (如果 C(14) 存在, 也包括 C(14) 羟基) 的反应性就会明显不同。这些酰化反应可以任意在有或没有碱存在下进行。

C(10) 羟基已经被酰化或甲硅烷基化的紫杉烷的 C(7) 羟基的选择性酰化反应的实例示于反应流程 8-11。在这些反应流程中, 在 C(7) 位被选择性酰化的紫杉烷是浆果赤霉素 III 或 10-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III。但是, 应该理解, 这些反应流程仅为了说明本发明, 而且, 在 C(10) 位有其它酰基和甲硅烷基部分的紫杉烷以及在其它紫杉烷环位的其它取代基都可以用本发明的这些或其它酰化剂对 C(7) 羟基进行选择性酰化。

流程 8



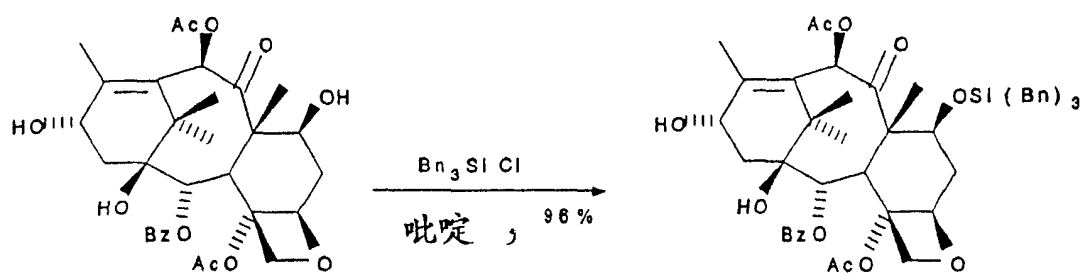
流程 9流程 10流程 11

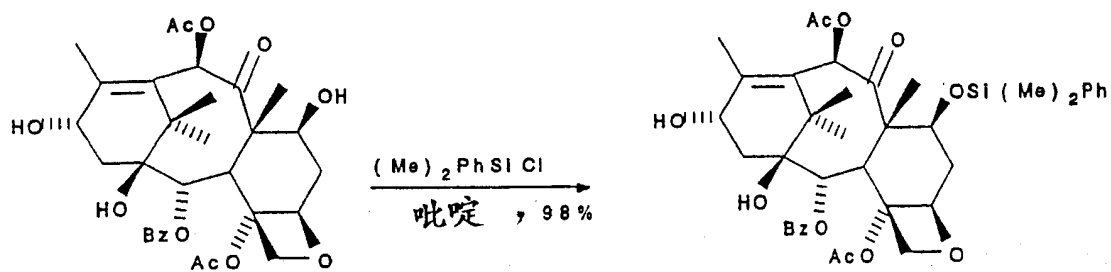
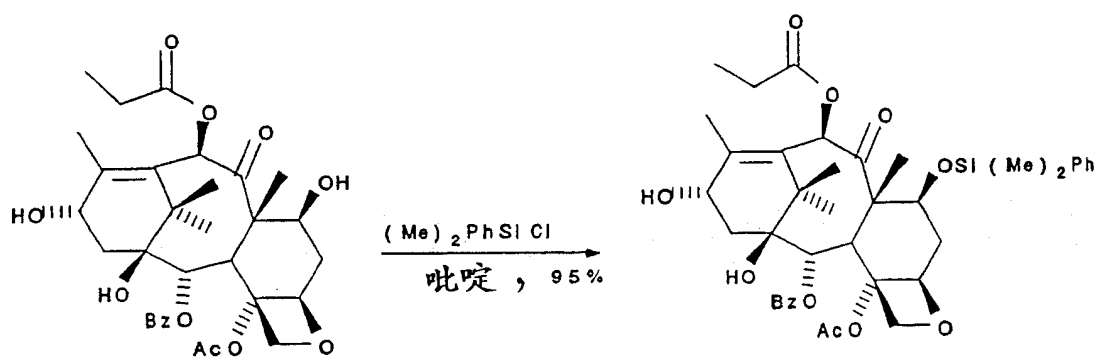
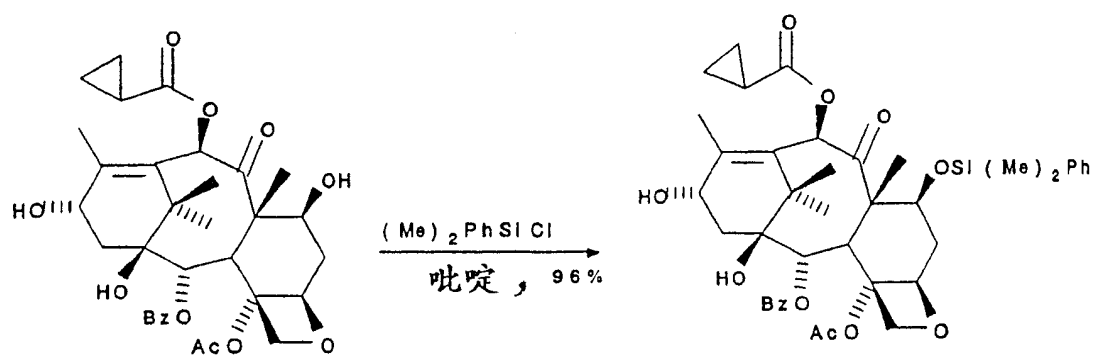
或者, C(10)酰化的紫杉烷衍生物的 C(7)羟基可以用任何一种羟基保护基如缩醛, 缩酮, 甲硅烷基和可除去的酰基保护基有选择地保护。例如, C(7)羟基可以用任何一种常用甲硅烷基化剂甲硅烷基化, 所说的甲硅烷基化剂包括(但不限于)三(烷基)甲硅烷基卤化物和三(烷基)甲硅烷基三氟甲磺酸酯。这些化合物的烷基部分可以是取代的或未取代的, 优选取代的或未取代的烷基或芳基。例如, 浆果赤霉素 III 的 C(7)羟基可以用甲硅烷基化剂如三苄基甲硅烷基氯化物, 三甲基甲硅烷基氯化物, 三乙基甲硅烷基氯化物, 二甲基异丙基甲硅烷基氯化物, 二甲基苯基甲硅烷基氯化物等有选择地甲硅烷基化。

C(10)酰化的紫杉烷的 C(7)羟基的甲硅烷基化反应一般比 7, 10-二羟基紫杉烷(如 10-DAB)的甲硅烷基化反应更有效和更具选择性, 也就是说, 一旦 C(10)羟基被酰化, 剩下的 C(7), C(13)和 C(1)羟基(如果 C(14)存在, 也包括 C(14)羟基)的反应性就会明显不同。C(7)的甲硅烷基化反应可以在很宽的条件范围下进行, 包括在有或没有胺碱存在下进行。

C(10)已经被酰化的紫杉烷的 C(7)羟基的选择性甲硅烷基化反应的实例示于反应流程 12-15。在这些反应流程中, 在 C(7)位被选择性甲硅烷基化的紫杉烷是浆果赤霉素 III 或 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 的另一种 C(10)-酰氧基衍生物。但是, 应该理解, 这些反应流程仅为了说明本发明, 而且, 其它紫杉烷可以用本发明的这些或其它甲硅烷基化剂进行选择性甲硅烷基化。

流程 12



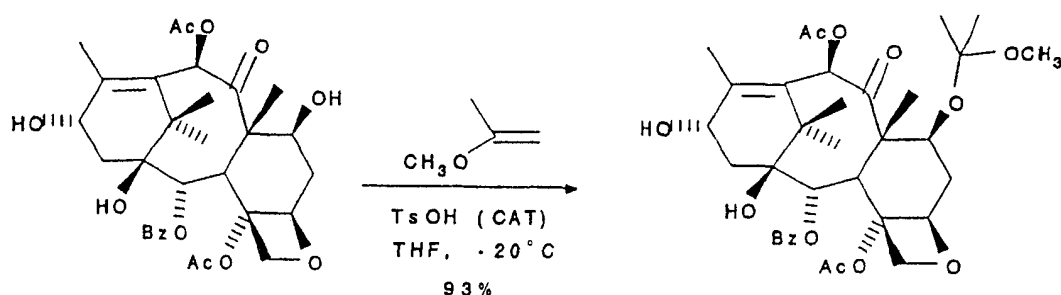
流程 13流程 14流程 15

或者, C(10)酰化的紫杉烷的 C(7)羟基可以用任何一种常用试剂有选择地保护, 所说试剂包括 (但不限于) 普通缩醛, 缩酮, 乙烯醚, 并在酸性催化剂存在下进行。这些试剂 (无论是缩醛, 缩酮, 乙烯醚, 还是其它) 在本文中都被称作“缩酮化剂”, 在 T. W. Greene 的《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons, 1981 中有所论述。所用的酸催化剂可以是有机酸或无机酸, 如甲苯磺酸或樟脑磺酸, 用量至少是催化量。例如, 浆果赤霉素 III 的 C(7)羟基可以用 2-甲氧基丙烯有选择地缩酮化。制备缩醛和缩酮的其它适当试剂包括甲基乙烯醚, 乙基乙烯醚, 四氢吡喃等。

C(10)酰化的紫杉烷的 C(7)取代基的选择性缩酮化反应一般比 10-DAB 的缩酮化反应更有效和更具选择性, 也就是说, 一旦 C(10)羟基被酰化, 剩下的 C(7), C(13)和 C(1)羟基 (如果 C(14)存在, 也包括 C(14)羟基) 的反应性将会极为不同。

浆果赤霉素 III 的 C(7)缩酮的选择性形成反应的实例在反应流程 16 中说明。但是, 应该理解, 该反应流程仅为了说明本发明, 而且, 其它紫杉烷可以用本发明的这些或其它缩酮化剂进行选择性的缩酮化。

流程 16



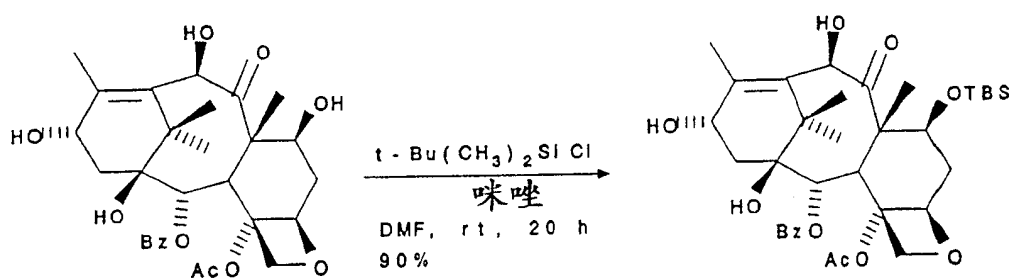
在适当的条件下, 含有 C(10)羟基的紫杉烷的 C(7)羟基可以被选择性地甲硅烷基化。显然, 这些甲硅烷基化反应不限于带有烷基 (有 3 个或更少碳原子) 的甲硅烷基。

紫杉烷的 C(7)羟基一般可以用甲硅烷基化剂选择性地甲硅烷基化, 所说的甲硅烷基化剂含有 $-\text{SiR}_j\text{R}_k\text{R}_l$ 部分, 其中 R_j , R_k 和 R_l 分别是取代的或

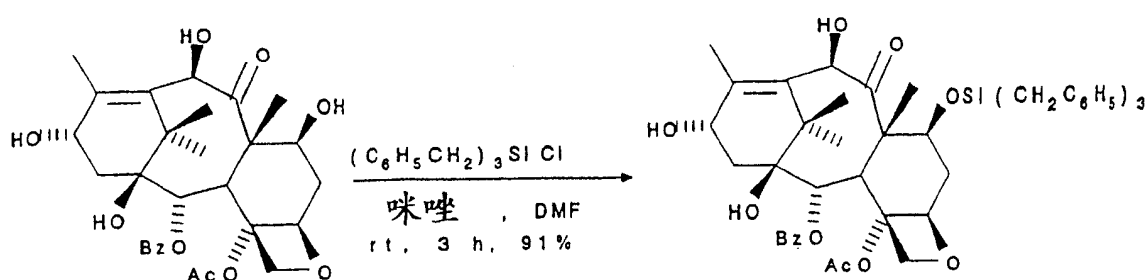
未取代的烃基或杂芳基，条件是什么取代基都不是羟基。在本发明一个具体实例中，如果各 R_J , R_K 和 R_L 均为烷基，则至少 R_J , R_K 和 R_L 之一包括一个至少有 4 个碳原子的碳骨架结构（即碳链或碳环）。合适的甲硅烷基化剂包括甲硅烷基卤化物和甲硅烷基三氟甲磺酸酯，例如，三（烃基）甲硅烷基卤化物和三（烃基）甲硅烷基三氟甲磺酸酯。这些甲硅烷基化剂的烃基取代基部分可以是取代的或未取代的，优选取代的或未取代的烷基或芳基。

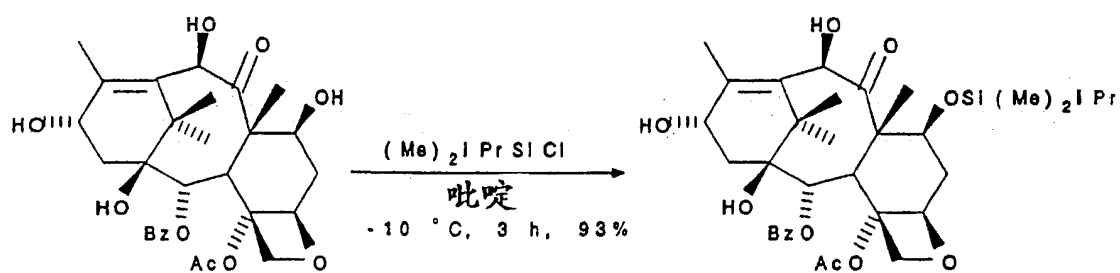
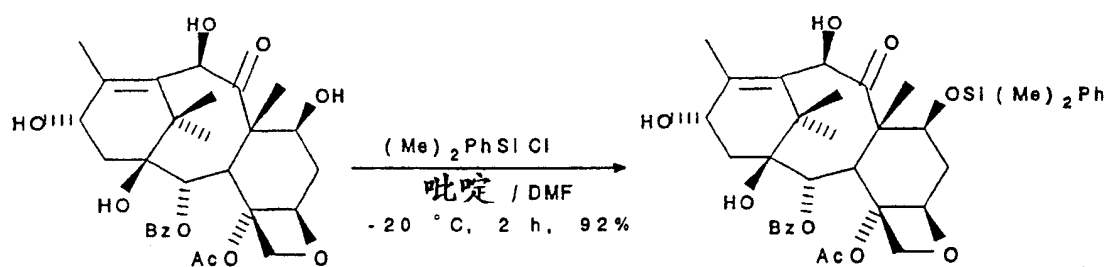
C(7) 羟基的选择性甲硅烷基化反应可以在溶剂如二甲基甲酰胺（“DMF”）或吡啶中并在胺碱如咪唑或吡啶存在下进行。反应流程 17-20 描述了 10-DAB 的 C(7) 羟基的甲硅烷基化反应过程，即分别用叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物，三苄基甲硅烷基氯化物，二甲基-异丙基甲硅烷基氯化物和二甲基苯基甲硅烷基氯化物处理 10-DAB，以高产率甲硅烷基化 C(7) 羟基。令人惊讶的是，Denis 等人（《美国化学学会杂志》（*J. Am. Chem. Soc.*），1988，110）的报告认为在这些条件下的甲硅烷基化反应不可能选择性地形成 7-TBS-10-DAB。

流程 17



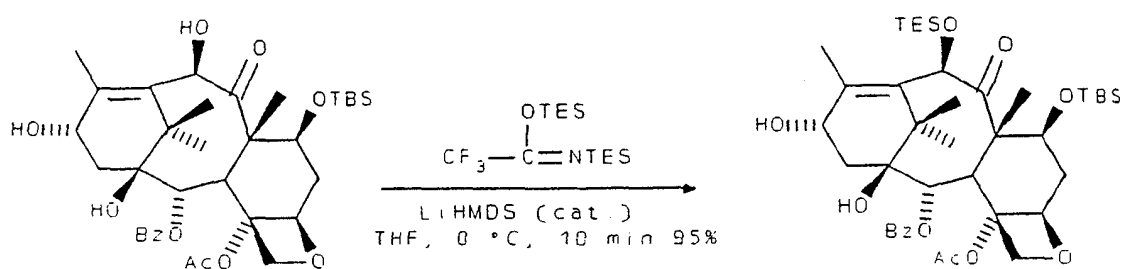
流程 18



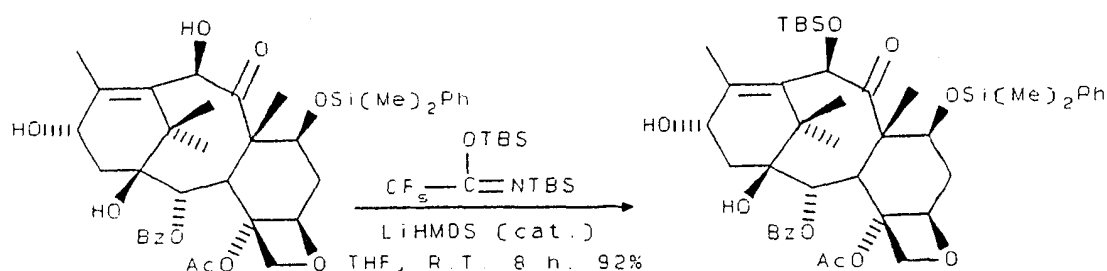
流程 19流程 20

本发明的方法可还被用于用不同的甲硅烷基保护基保护 7, 10-二羟基紫杉烷的 C(7)和 C(10)羟基。通过选择在不同的条件下可以除去的基团可以对 C(7)和 C(10)羟基进行衍生反应。因此, 这些反应增加了整个方法的灵活性, 并使许多单个保护反应的产率比当前使用的方法的产率高。例如, 从 C(10)除去三乙基甲硅烷基保护基比从 C(7)除去叔丁基二甲基甲硅烷基保护基更容易, 而从 C(7)除去二甲基苯基甲硅烷基保护基比从 C(10)除去叔丁基二甲基甲硅烷基保护基更容易。7-叔丁基二甲基甲硅烷基-10-三乙基甲硅烷基-10-DAB 和 7-二甲基苯基甲硅烷基-10-叔丁基二甲基甲硅烷基-10-DAB 的制备如反应流程 21 和 22 所示。

流程 21



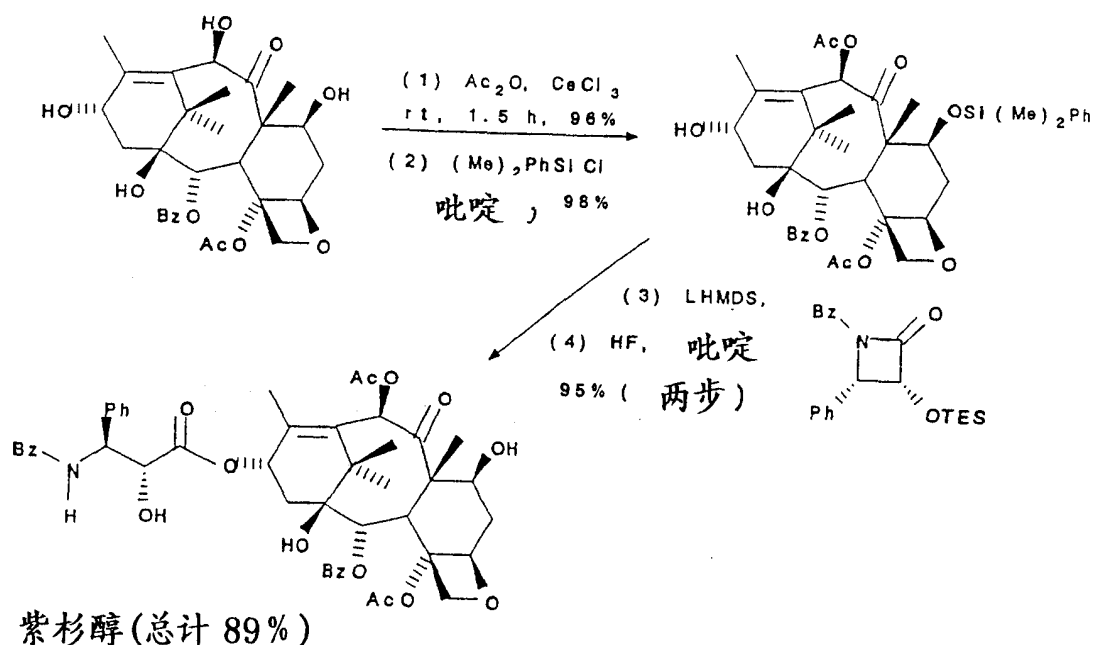
流程 22



本文公开的方法可用于大量源自天然或合成材料的不同的紫杉烷，用来制备多种多样可进一步衍生的紫杉烷中间体。例如，本发明方法可有效地用来在引入 C(13) β -酰氨基酯的 C(13)侧链前体与紫杉烷的偶合反应之前，以及在紫杉烷的核心上的多个位置有可变取代基的紫杉烷的制备反应之前保护 C(7)和 C(10)羟基官能团。

C(13)侧链前体与紫杉烷的连接反应可以用多种已知技术进行。例如，可以将适当取代的 β -内酰胺，噁唑啉，噁唑烷羧酸，噁唑烷羧酸酐或异丝氨酸衍生物与有 C(13)羟基，金属氧化物或氧化铵取代基的三环-或四环紫杉烷反应，形成如《紫杉醇：科学与应用》，编者：M. Suffness, CRC 出版社 (Boca Rotan, FL), 1995, 第 V 章, 97-121 页, 所述的在 C(13)位有 β -酰氨基酯取代基的化合物。例如，从 10-DAB 合成紫杉醇的反应如反应流程 23 所示。应该注意到，虽然 β -内酰胺和 10-DAB 被用于该反应流程，但其它侧链前体和其它紫杉烷被取代也不背离本发明精神。

流程 23

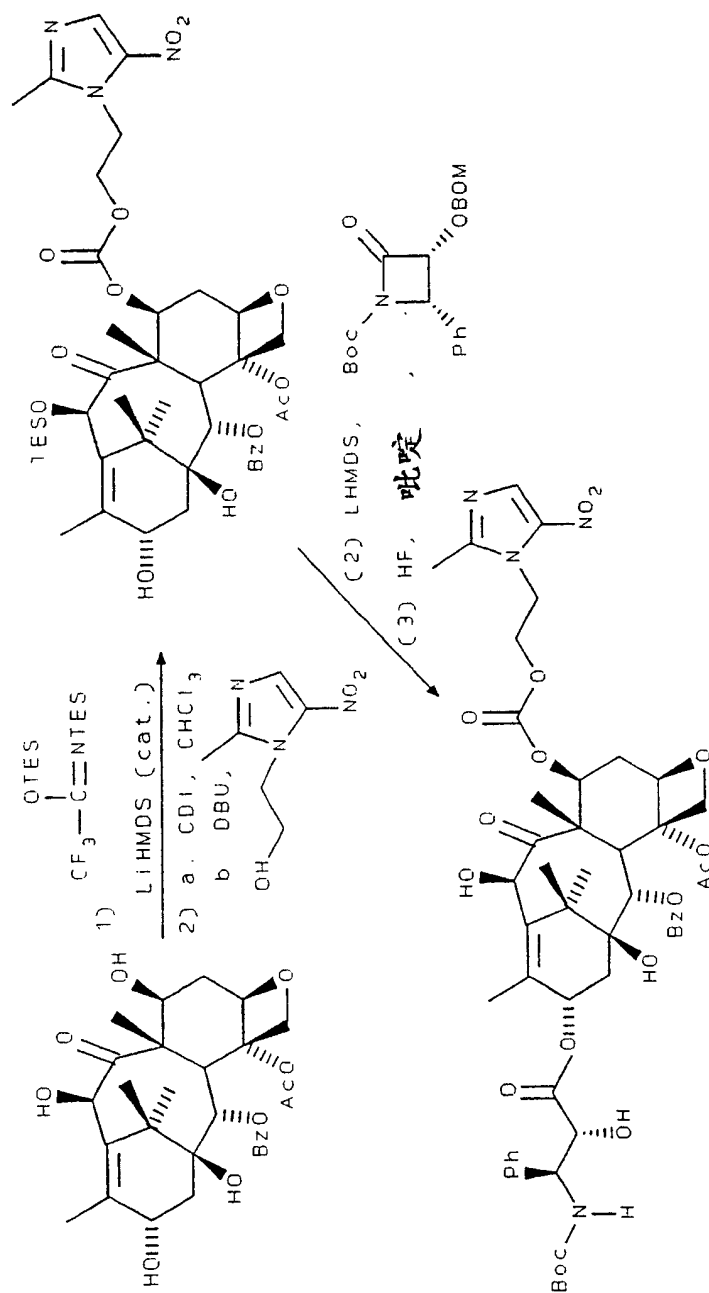


反应流程 23 所示方法比目前已知的任何其它方法都有效得多, 这是因为 10-DAB 的 C(10)羟基的三氯化铈催化的乙酰化反应和接下来进行的 C(7)羟基的甲硅烷基化反应的高产率和高选择性。该合成反应分为 4 步, 总产率 89%。

反应流程 24 和 25 用来说明带有附带取代基的 C(7)羟基和游离 C(10)羟基的紫杉烷的制备方法。本发明方法提供了很大的灵活性, 使得连接 C(7)羟基的取代基既可以在连接 C(13)侧链之前也可以在其之后就位。

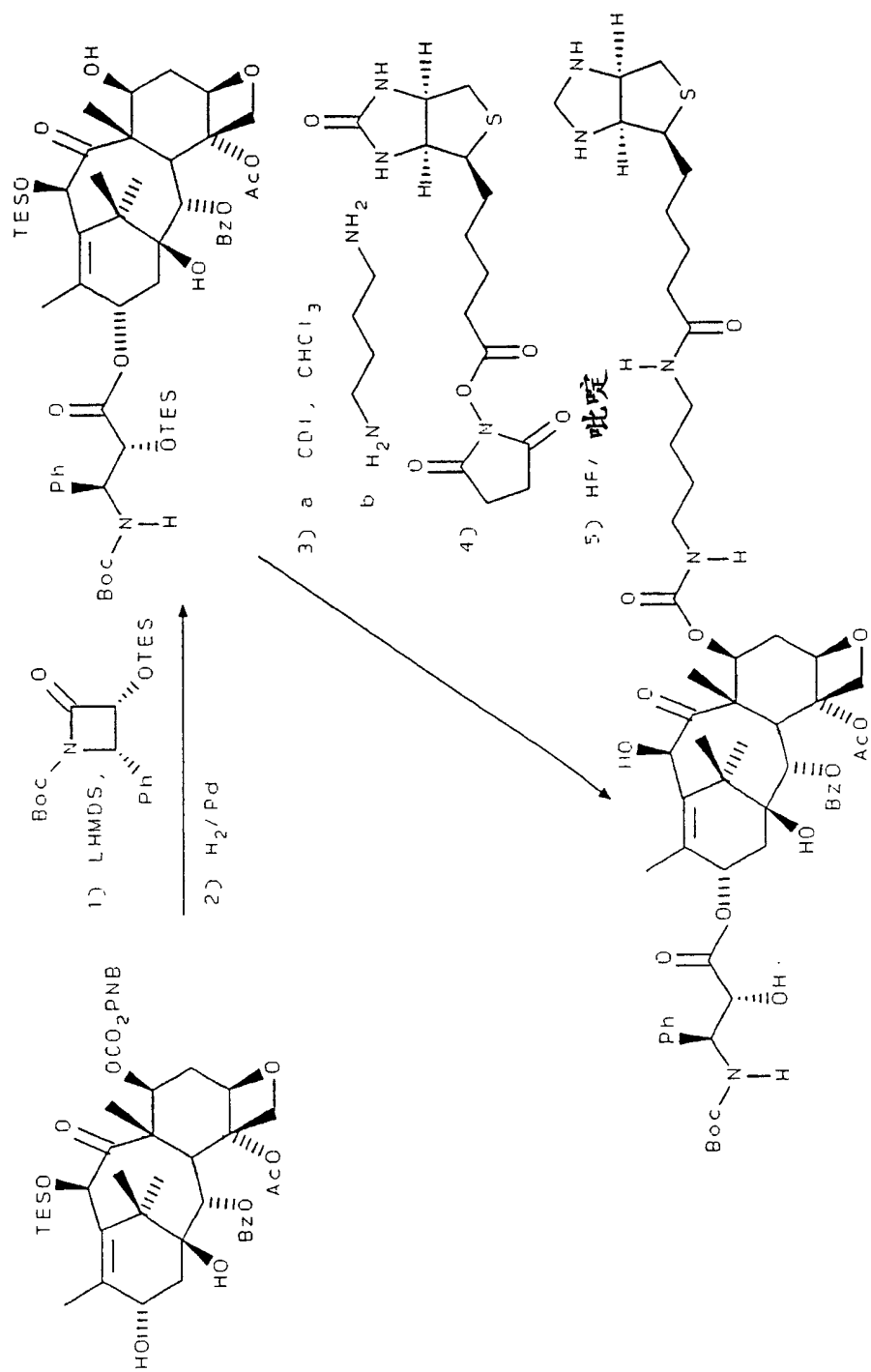
反应流程 24 概括了紫杉烷的制备方法, 已经发现所说紫杉烷是极好的化疗用放射致敏剂, 而且该反应流程对在引入 C(13)侧链之前将取代基连接到 C(7)羟基作了说明。根据反应流程 7 的方法, 10-DAB 首先被转化成 10-TES-10-DAB。然后, 通过用羰基二咪唑处理将 C(7)羟基转化为中间体咪唑化物。然后, 不用分离, 将咪唑化物中间体与甲硝唑醇反应, 得到 7-metro-10-TES-10-DAB。将 7-metro-10-TES-10-DAB 与要在 C(13)位引入侧链的 β -内酰胺偶合, 然后通过用 HF 和吡啶处理除去 C(10)和 C(2')位的 TES 基团。

流程 24



反应流程 25 概括了用于识别蛋白质的紫杉烷的制备方法，该蛋白质与紫杉烷形成生物缀合物。它说明了在引入 C(13) 侧链之后取代基在 C(7) 羟基上连接的方案。根据反应流程 7 和 11 的方法，10-DAB 首先被转化成 7-对硝基苄氧羰基-10-TES-10-DAB。用 TES 保护的 β -内酰胺连接 C(13) 侧链，然后，通过用氢和钯催化剂处理选择性地除去对硝基苄氧羰基保护基，生成 2',10-(双)-TES-紫杉醇。然后，将 C(7) 羟基与羰基二咪唑反应，并将所得咪唑化物与 1,4-二氨基丁烷反应，得到伯胺。伯胺与生物素的羟基琥珀酰亚胺酯的反应完成了生物素酰胺基团在 C(7) 基团上的连接。最后，用 HF 的吡啶溶液处理除去 C(10) 和 C(2') 上的 TES 保护基。

流程 25



保护的紫杉烷衍生物或用于这种保护的紫杉烷衍生物制备的中间体或原料可以进一步被修饰以提供在紫杉烷的各位置上的可取代基。

分别具有 C(2)和/或 C(4)取代基而非苯甲酰氧基和乙酰氧基的紫杉烷可以从浆果赤霉素 III, 10-DAB 和在 PCT 专利申请 WO 94/01223 中更全面论述的其它紫杉烷制备。一般来说, C(2)和 C(4)酰氧基取代基用氢化铝锂或其它合适的还原剂处理, 在 C(2)和 C(4)位形成羟基, 然后将其, 例如, 与羧酸卤化物(任选在用 1,2-碳酸酯保护基与 C(1)羟基一起保护 C(2)羟基之后进行)反应, 得到所要的 C(2)和 C(4)衍生物。

具有 C(7)取代基而非上述羟基和酰氧基的紫杉烷可以从浆果赤霉素 III, 10-DAB 和在 PCT 专利申请 WO 94/17050 中更全面论述的其它紫杉烷制备。例如, 可以进行 C(7)黄原酸酯的氢化锡还原反应, 生成相应的 C(7)二氢紫杉烷。或者, 通过在室温下和 THF 溶液中用 2-氯-1,1,2-三氯三乙胺处理 C(13)-三乙基甲硅烷基保护的浆果赤霉素 III 来制备 C(7)氟取代的紫杉烷。其它带有游离 C(7)羟基的浆果赤霉素衍生物的行为类似。或者, 通过用含有过量三乙胺盐酸盐的甲磺酰氯和三乙胺的二氯甲烷溶液处理浆果赤霉素 III 可以制备 7-氯浆果赤霉素 III。

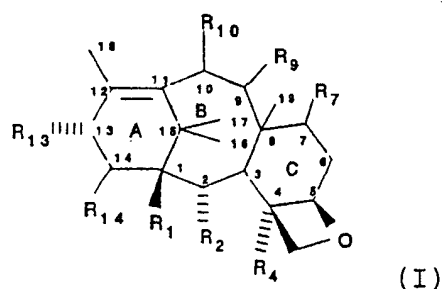
具有 C(9)取代基而非酮基的紫杉烷可以从浆果赤霉素 III, 10-DAB 和在 PCT 专利申请 WO 94/20088 中更全面论述的其它紫杉烷制备。紫杉烷的 C(9)酮基取代基一般被选择性还原, 生成相应的带有硼氢化物(优选四丁基硼氢化铵(Bu_4NBH_4)或三乙氧基硼氢化物)的 C(9) β -羟基衍生物。然后, 可以用羟基保护基在 C(7)位保护 C(9) β -羟基衍生物, 用本文所述的酰化 C(7)羟基的方法可以酰化 C(9)羟基。或者, 7-保护的-9 β -羟基衍生物与 KH 的反应引起乙酸酯基团(或其它酰氧基)从 C(10)向 C(9)迁移和羟基基团从 C(9)向 C(10)迁移, 从而得到 10-脱乙酰基衍生物, 可以根据本文其它部分所述的方法将其酰化。

具有 C(10)取代基而非本文所述羟基, 酰氧基或保护羟基的紫杉烷可以按照 PCT 专利申请 WO 94/15599 和其它文献中更全面论述的方法制备。例如, 具有 C(10)酮基取代基的紫杉烷可以通过 10-脱乙酰基紫杉烷的氧化反应制备。在 C(10)位被二氢取代的紫杉烷通过 C(10)羟基或酰氧基

取代的紫杉烷与二碘化钐反应制备。

具有 C(14)取代基而非氢的紫杉烷也可以制备。用于这些化合物制备的原料可以是, 例如, 羟基化紫杉烷(14-羟基-10-脱乙酰基紫杉烷 III), 已经发现可以从紫杉针叶中提取它(C&EN, 36-37 页, 1993 年 4 月 12 日)。这种有上述各种 C(2), C(4), C(7), C(9), C(10), C3' 和 C5'官能团的羟基化紫杉烷的衍生物也可以用这种羟基化紫杉烷制备。另外, 如 C&EN 中所述 10-DAB 的 C(14)羟基可以与 C(1)羟基一起被转化成 1,2-碳酸酯, 或者, 可以将其转化成本文所述与 C(2), C(4), C(9) 和 C(10)取代基有关的各种酯或其它官能团。

因此, 本发明方法能够制备有下式结构的紫杉烷:



其中

M 含有铵或是金属;

R₁ 是氢, 羟基, 保护的羟基, 或与 R₁₄ 或 R₂ 一起形成碳酸酯;

R₂ 是酮基, -OT₂, 酰氧基, 或与 R₁ 一起形成碳酸酯;

R₄ 是-OT₄或酰氧基;

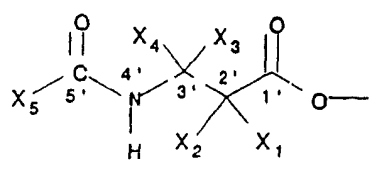
R₇ 是氢, 卤素, -OT₇, 或酰氧基;

R₉ 是氢, 酮基, -OT₉, 或酰氧基;

R₁₀ 是氢, 酮基, -OT₁₀, 或酰氧基;

R₇, R₉ 和 R₁₀ 分别有 α 或 β 立体化学构型;

R₁₃ 是羟基, 保护的羟基, 酮基, MO-或



R₁₄ 是氢, -OT₁₄, 酰氧基, 或与 R₁ 一起形成碳酸酯;

T_2 , T_4 , T_7 , T_9 , T_{10} 和 T_{14} 分别是氢或羟基保护基。

X_1 是 $-OX_6$, $-SX_7$ 或 $-NX_8X_9$;

X_2 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基;

X_3 和 X_4 分别是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基;

X_5 是 $-X_{10}$, $-OX_{10}$, $-SX_{10}$, $-NX_8X_{10}$ 或 $-SO_2X_{11}$;

X_6 是氢, 烃基, 取代的烃基, 杂芳基, 羟基保护基或增加紫杉烷衍生物的水溶性的官能团;

X_7 是烃基, 取代的烃基, 杂芳基或巯基保护基;

X_8 是氢, 烃基或取代的烃基;

X_9 是氨基保护基;

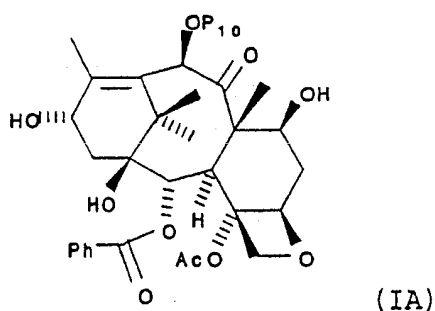
X_{10} 是烃基, 取代的烃基或杂芳基;

X_{11} 是烃基, 取代的烃基, 杂芳基, $-OX_{10}$ 或 $-NX_8X_{14}$; 及

X_{14} 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基。

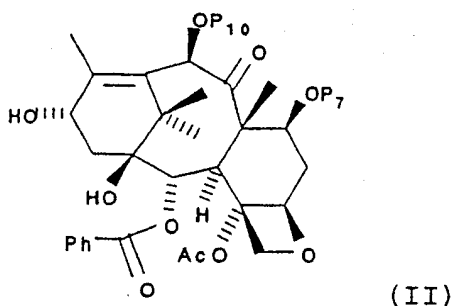
在本发明一个具体实例中, 紫杉烷的取代基 (非 C(7), C(10) 和 C(13) 取代基) 对应于紫果赤霉素 III 或 10-DAB 上的取代基。即 R_{14} 是氢, R_9 是酮基, R_4 是酰氧基, R_2 是苯甲酰氧基, R_1 是羟基。在本发明另一具体实例中, 相对于 C(13) 侧链紫杉烷有不同于紫杉醇或 Taxotere® 的结构, 并且至少有一个其它取代基。例如, R_{14} 可以是羟基; R_2 可以是羟基, $-OCOZ_2$ 或 $-OCOOZ_{22}$, 其中 Z_2 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基, 而 Z_{22} 是烃基, 取代的烃基或杂芳基; R_4 可以是羟基, $-OCOZ_4$ 或 $-OCOOZ_{44}$, 其中 Z_4 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基, 而 Z_{44} 是烃基, 取代的烃基或杂芳基; R_7 可以是氢, 羟基, $-OCOZ_7$ 或 $-OCOOZ_{77}$, 其中 Z_7 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基, 而 Z_{77} 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基; R_9 可以是氢, 羟基, $-OCOZ_9$ 或 $-OCOOZ_{99}$, 其中 Z_9 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基, 而 Z_{99} 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基; 及 R_{10} 可以是氢, 羟基, $-OCOZ_{10}$ 或 $-OCOOZ_{1010}$, 其中 Z_{10} 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基, 而 Z_{1010} 是氢, 烃基, 取代的烃基或杂芳基。

在优选的具体实例中, 紫杉烷有下式结构:



其中, P_{10} 是酰基, 该酰基至少含有 3 个碳原子或 2 个碳原子和 1 个氮原子、氧原子或硫原子。换句话说, $-OP_{10}$ 不同于乙酰氧基。优选地, P_{10} 是 $-(C=O)R_A$, $-(C=O)OR_B$, 或 $-(C=O)NR_C$, 其中, R_A 是取代的或未取代的烃基或杂芳基, 所说的未取代的烃基含有至少 2 个碳原子; R_B 和 R_C 分别是取代的或未取代的烃基。更优选地, R_A 是取代的或未取代的烷基或芳基, 所说的未取代的烷基含有至少 2 个碳原子; R_B 和 R_C 分别是取代的或未取代的烷基或芳基。

在本发明另一具体实例中, 紫杉烷有下式结构:



其中, P_7 和 P_{10} 分别是取代的或未取代的酰基。在此具体实例中, 优选 R_7 与 R_{10} 不同。

定义

本文所用术语“选择性”和“选择性衍生反应”是指所要产物形成的量远远超过其它任何副产物。优选地, 所要产物与其它任何副产物的摩尔比至少为 9: 1, 更优选地, 所要产物与其它任何副产物的摩尔比至少为 20: 1。

此外, “Ph”指苯基; “Bz”指苯甲酰基; “Bn”指苄基; “Me”指甲基; “Et”指乙基; “iPr”指异丙基; “tBu”指叔丁基; “Ac”指乙酰基; “TES”指三乙基甲硅烷基; “TMS”指三甲基甲硅烷基; “TBS”指 $Me_2t-BuSi-$;

“CDI”指羰基二咪唑;“BOM”指苄氧基甲基;“DBU”指二氮杂双环十一烷;“DMAP”指对二甲氨基吡啶;“LHMDS”或“LiHMDS”指六甲基乙硅叠氮化锂;“DMF”指二甲基甲酰胺;“10-DAB”指10-脱乙酰基聚果赤霉素III;“Cbz”指苄氧羰基;“Alloc”指烯丙氧羰基;“THF”指四氢呋喃;“BOC”指苄氧羰基;“PNB”指对硝基苄基;“Troc”指2,2,2-三氯乙氧羰基;“EtOAc”指乙酸乙酯;“THF”指四氢呋喃;“保护的羟基”指-OP,其中P是羟基保护基;及“羟基保护基”包括(但不限于)有2-10个碳原子的缩醛,有2-10个碳原子的缩酮,以及醚类,如甲醚,叔丁醚,苄醚,对甲氧基苄醚,对硝基苄醚,烯丙醚,三苯甲基醚,甲氧基甲醚,甲氧基乙氧基甲醚,乙氧基乙醚,甲氧基丙醚,四氢吡喃基醚,四氢硫代吡喃基醚;及三烷基甲硅烷基醚如三甲基甲硅烷基醚,三乙基甲硅烷基醚,二甲基芳基甲硅烷基醚,三异丙基甲硅烷基醚和叔丁基二甲基甲硅烷基醚;酯类如苯甲酰酯,乙酰酯,苯基乙酰酯,甲酰酯,单-,二-和三卤代乙酰酯如氯乙酰酯,二氯乙酰酯,三氯乙酰酯,三氟乙酰酯;及碳酸酯,包括(但不限于)有1-6个碳原子的烷基碳酸酯,如碳酸甲酯,碳酸乙酯,碳酸正丙酯,碳酸异丙酯,碳酸正丁酯,碳酸叔丁酯,碳酸异丁酯和碳酸正戊酯;有1-6个碳原子并被一个或多个卤原子取代的烷基碳酸酯,如2,2,2-三氯乙氧基甲基碳酸酯和2,2,2-三氯乙基碳酸酯;有2-6个碳原子的链烯基碳酸酯,如乙烯碳酸酯和烯丙基碳酸酯;有3-6个碳原子的环烷基碳酸酯,如环丙基碳酸酯,环丁基碳酸酯,环戊基碳酸酯和环己基碳酸酯;任意在苯环上被一个或多个C₁₋₆烷氧基或硝基取代的苯基或苄基碳酸酯。另一些羟基保护基可在T.W. Greene的《有机合成中的保护基》,John Wiley and Sons, 1981,和第2版,1991,中查到。

本文所述“烃”和“烃基”部分是元素碳和氢构成的有机化合物或基团。这些部分包括烷基,链烯基,炔基和芳基部分。这些部分还包括被其它脂肪烃或环烃取代的烷基,链烯基,炔基和芳基部分,并包括烷芳基,链烯芳基和炔芳基。优选这些部分含有1-20个碳原子。

本文所述烷基优选主链上含有1-6个碳原子且至多20个碳原子的低

级烷基。它们可以是直链，支链或环烷基，包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，己基等。它们可以被脂肪烃或环烃基团取代。

本文所述链烯基优选主链上含有 2-6 个碳原子且至多 20 个碳原子的低级链烯基。它们可以是直链或支链链烯基，包括乙烯基，丙烯基，异丙烯基，丁烯基，异丁烯基，己烯基等。它们可以被脂肪烃或环烃基团取代。

本文所述炔基优选主链上含有 2-6 个碳原子且至多 20 个碳原子的低级炔基。它们可以是直链或支链炔基，包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，异丁炔基，己炔基等。它们可以被脂肪烃或环烃基团取代。

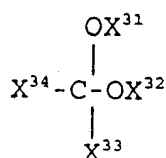
本文所述芳基部分含有 6-20 个碳原子并包括苯基。它们可以是被本文定义的各种取代基取代的烃基。苯基是较优选的芳基。

本文所述杂芳基部分是类似于芳香化合物或基团并总共含有 5-20 个原子，通常有 5 或 6 个环原子，并至少有 1 个非碳原子的杂环化合物或基团，例如，呋喃基，噻吩基，吡啶基等。杂芳基部分可以被烃基，杂原子取代的烃基或含有选自氮，氧，硅，磷，硼，硫和卤素的杂原子的取代基取代。这些取代基包括羟基；低级烷氧基如甲氧基，乙氧基，丁氧基；卤素如氯或氟；醚类；缩醛；缩酮；酯类；杂芳基如呋喃基或噻吩基；烷酰氧基 (alkanoxy)；酰基；酰氧基；硝基；氨基；及酰氨基。

本文所述取代的烃基部分是至少被 1 个非碳和非氢原子取代的烃基部分。在所说部分中碳链原子被氮，氧，硅，磷，硼，硫和卤素等杂原子取代。这些取代基包括羟基；低级烷氧基如甲氧基，乙氧基，丁氧基；卤素如氯或氟；醚类；缩醛；缩酮；酯类；杂芳基如呋喃基或噻吩基；烷酰氧基 (alkanoxy)；酰基；酰氧基；硝基；氨基；及酰氨基。

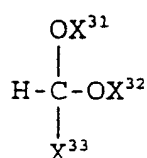
本文所述酰基部分和酰氧基部分包括烃基，取代的烃基或杂芳基部分。它们一般分别有结构式 $-C(O)G$ 和 $-C(O)G$ ，其中 G 是取代的或未取代的烃基，烃基氧基，烃基氨基，烃基硫基或杂芳基。

本文所述缩酮部分具有结构式



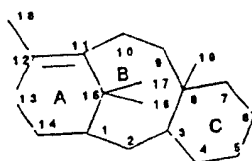
其中 X^{31} , X^{32} , X^{33} 和 X^{34} 分别是烃基, 取代的烃基或杂芳基部分。它们可以任意被本文所定义的各种取代基取代。优选的缩酮部分是取代的或未取代的烷基或链烯基, 更优选取代的或未取代的低级 ($C_1 - C_6$) 烷基。另外, 这些缩酮可以包括糖类或取代的糖类, 并且包括从糖类或取代的糖类如葡萄糖和木糖制成的缩酮部分。当缩酮部分被当作 C(7) 羟基保护基而掺入本发明的紫杉烷时, X^{31} 或 X^{32} 代表紫杉烷部分。

本文所述缩醛部分具有结构式



其中 X^{31} , X^{32} 和 X^{33} 分别是烃基, 取代的烃基或杂芳基部分。它们可以任意被本文定义的各种非羟基取代基取代。优选的缩醛部分是取代的或未取代的烷基或链烯基, 更优选取代的或未取代的低级 ($C_1 - C_6$) 烷基。另外, 这些缩醛部分可以包括糖类或取代的糖类, 并且包括从糖类或取代的糖类如葡萄糖和木糖制成的缩醛部分。当缩醛部分被当作 C(7) 羟基保护基而掺入本发明的紫杉烷时, X^{31} 或 X^{32} 代表紫杉烷部分。

本文所用术语“紫杉烷”指含有 A, B 和 C 环 (环位编号如图所示) 的化合物:



具体实施方式

下列实施例用于说明本发明。

实施例 1

A. C(10) 羟基的选择性酰化反应

10-Cbz-10-DAB

室温和 N_2 下向 10-DAB (30mg, 0.055mmol) 的 THF (1mL) 溶液中加入焦碳酸二苄酯 (dibenzyl pyrocarbonate) (320mg, 1.1mmol, 20 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 24h。加入 EtOAc (10mL), 然后用短硅胶柱

快速过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱，减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化，用 EtOAc: 己烷 (1: 1) 洗脱，并真空干燥过夜，得到 37mg (产率 98%) 10-Cbz-10-DAB 为无色固体。

mp 205-206 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -63° (CHCl₃, c =

0.41); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11(s, 3 H, Me17), 1.13(s, 3 H, Me16), 1.58(s, 1 H, 1-OH), 1.71(s, 3 H, Me19), 1.89(ddd, J = 14.7, 10.9, 2.3 Hz, 1 H, H6b), 2.00(d, J = 5.1 Hz, 1 H, 13-OH), 2.08(d, J = 1.0, 3 H, Me18), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.30(m, 2 H, H14a, H14b), 2.43(d, J = 4.1 Hz, 1 H, 7-OH), 2.58(ddd, J = 14.7, 9.6, 6.6 Hz, 1 H, H6a), 3.88(d, J = 6.9 Hz, 1 H, H3), 4.19(d, J = 8.6 Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, J = 8.6 Hz, 1 H, H20a), 4.44(ddd, J = 10.9, 6.6, 4.1 Hz, 1 H, H7), 4.89(m, 1 H, H13), 4.98(dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1 H, H5), 5.23(d, J = 12.1, 1 H, CHH'OC(O)), 5.26(d, J = 12.1, 1 H, CHH'OC(O)), 5.65(d, J = 6.9 Hz, 1 H, H2), 6.19(s, 1 H, H10), 7.35-7.44(m, 5 H, PhCH₂O), 7.48(dd, J = 8.1, 7.6 Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60(tt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(d, J = 8.1, 1.0 Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 9.1(Me(19)), 15.3(Me(18)), 20.7(4-Ac), 22.3, 26.7(Me16, Me17), 35.5(C(6)), 38.6(C(14)), 42.5(C(15)), 46.1(C(3)), 58.7(C(8)), 67.9(C(13)), 70.5(OCH₂Ph), 72.2, 75.0, 76.5(C(7), C(2), C(20)), 79.0, 79.1 (C(1), C(10)), 80.9(C(4)), 84.5(C(5)), 128.6, 128.8, 129.7, 130.3, 131.9, 133.8(OCH₂Ph, 苯甲酸酯), 135.1(C(11)), 147.5(C(12)), 155.6(OC(O)O), 167.4(苯甲酸酯), 171.0(4-Ac), 204.7(C(9)) ppm.

C₃₇H₄₂O₁₂ · 1/2H₂O 元素分析:

计算值: C, 64.62; H, 6.30;

实测值: C, 64.34; H, 6.31.

10-Alloc-10-DAB

室温和 N_2 下向 10-DAB (30mg, 0.055mmol) 的 THF (1mL) 溶液中加入焦碳酸二烯丙酯 (366mL, 2.2mmol, 40 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 48h。TLC 分析结果表明有未反应的原料伴随所要的产物存在。加入 EtOAc (20mL), 然后用短硅胶柱快速过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱, 并浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1: 1) 洗脱, 并真空干燥过夜, 得到 23mg 10-Alloc-10-DAB 为无色固体, 产率为 67% (由转换 70% 产率为 95% 换算而来)。回收的 10-DAB 9mg (30%)。

10-alloc-10-DAB: mp 201-203 °C; $[\alpha]_{D}^{25} -81^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0.53$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11(s, 3 H, Me17), 1.12(s, 3 H, Me16), 1.60(s, 1 H, 1-OH), 1.69(s, 3 H, Me19), 1.87(ddd, $J = 14.7, 11.0, 2.1$ Hz, 1 H, H6b), 2.05(d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.08(d, $J = 1.2, 3$ H, Me18), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.29(m, 2 H, H14a, H14b), 2.47(d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, 7-OH), 2.57(ddd, $J = 14.7, 9.6, 6.7$ Hz, 1 H, H6a), 3.86(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H3), 4.16(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H20a), 4.44(ddd, $J = 11.0, 6.7, 4.2$ Hz, 1 H, H7), 4.70(br d, $J = 5.9$ Hz, 2 H, $CHH' = CHCH_2O$), 4.90(m, 1 H, H13), 4.97(dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1 H, H5), 5.32(dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1 H, $CHH' = CHCH_2O$), 5.42(dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1 H, $CHH' = CHCH_2O$), 5.63(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H2), 5.98(ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.9$ Hz, 1 H, $CHH' = CHCH_2O$), 6.16(s, 1 H, H10), 7.48(dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60(tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(d, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 9.1(Me(19)), 15.3(Me(18)), 20.7(4-Ac), 22.3, 26.7(Me16, Me17), 35.5(C(6)), 38.6(C(14)), 42.5(C(15)), 46.1(C(3)), 58.7(C(8)), 67.9(C(13)), 69.3($CH_2 = CHCH_2O$), 72.1, 75.0,

76.5 (C(7), C(2), C(20)), 79.0, 79.1 (C(1), C(10)),
80.9 (C(4)), 84.5 (C(5)), 119.6 (CH₂=CHCH₂O), 128.8, 129.7,
130.3, 133.8 (苯甲酸酯), 131.4, 131.9 (CH₂=CHCH₂O, C(11)),
147.5 (C(12)), 155.4 (OC(O)O), 167.4 (苯甲酸酯),
170.9 (4-Ac), 204.7 (C(9)) ppm.

C₃₃H₄₀O₁₂ 元素分析:

计算值: C, 63.05; H, 6.41;

实测值: C, 62.77; H, 6.48.

B. 用 ZnCl₂ 进行 C(10) 羟基的选择性酰化反应

浆果赤霉素 III

室温和 N₂ 下向 10-DAB (100mg, 0.184mmol) 的 THF (6mL) 溶液中加入乙酸酐 (6.5mL) 和 ZnCl₂/THF 溶液 (0.5M, 726mL, 0.368mmol, 2 当量) 的混合物。将反应混合物在室温下搅拌 4h。反应混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 并先后用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (40mL × 3) 和盐水洗涤。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1: 1) 洗脱, 并真空干燥, 得到 100mg (产率 93%) 浆果赤霉素 III 为无色固体。

mp 237-238°C 分解 (参考值 236-238°C 分解)。[α]_D²⁰ -63° (CH₃OH, c

= 0.45) (ref [α]_D²⁰ -54°, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
1.11(s, 6 H, Me16, Me17), 1.61(s, 1 H, 1-OH), 1.67(s, 3
H, Me19), 1.87(ddd, J = 14.7, 10.9, 2.1 Hz, 1 H, H6b),
2.05(d, J = 3.8 Hz, 1 H, 13-OH), 2.05(s, 3 H, Me18),
2.24(s, 3 H, 10-Ac), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.30(m, 2 H,
H14a, H14b), 2.47(d, J = 4.2 Hz, 1 H, 7-OH), 2.57(ddd, J
= 14.7, 9.4, 6.7 Hz, 1 H, H6a), 3.89(d, J = 7.0 Hz, 1 H,
H3), 4.16(d, J = 8.4 Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, J = 8.4 Hz,
1 H, H20a), 4.47(ddd, J = 10.9, 6.7, 4.2 Hz, 1 H, H7),

4.90(m, 1 H, H13), 4.99(dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 1 H, H5),
 5.63(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H2), 6.33(s, 1 H, H10), 7.48(dd,
 $J = 7.8, 7.8$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.61(dd, $J = 7.8, 7.4$
 Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯,
 o) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 9.4(Me(19)),
 15.6(Me(18)), 20.9(4-Ac, 10-Ac), 22.6, 27.0(Me16, Me17),
 35.6(C(6)), 38.6(C(14)), 42.7(C(15)), 46.1(C(3)),
 58.8(C(8)), 68.0(C(13)), 72.3, 75.0, 76.2, 76.4(C(7),
 C(2), C(10), C(20)), 79.1(C(1)), 80.9(C(4)), 84.5(C(5)),
 128.6, 129.4, 130.1, 133.7(苯甲酸酯), 132.0(C(11)),
 146.3(C(12)), 167.1(苯甲酸酯), 170.7, 171.3(10-Ac, 4-Ac),
 204.1(C(9)) ppm.

10-氯乙酰基-10-DAB

室温和 N_2 下用注射器向 10-DAB (116mg, 0.21mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入氯乙酸酐(2.8g, 16.3mmol, 78 当量)和 ZnCl_2/THF 溶液(0.5M, 0.85L, 0.42mmol, 2 当量)的混合物。将反应混合物在室温下搅拌 5h。将反应混合物倒入 EtOAc (200mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液(100mL)的混合物。分离有机相, 水相用 EtOAc (100mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1: 1) 洗脱, 并真空干燥过夜, 得到 123mg (产率 93%) 10-氯乙酰基-10-DAB 为无色固体。mp 231-233 $^\circ\text{C}$ 分解。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -66^\circ$ (EtOAc,

$c = 0.45$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11(s, 3 H, Me17),
 1.12(s, 3 H, Me16), 1.63(s, 1 H, 1-OH), 1.69(s, 3 H,
 Me19), 1.89(ddd, $J = 14.6, 10.9, 2.1$ Hz, 1 H, H6b),
 2.07(d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.09(d, $J = 1.2, 3$ H,
 Me18), 2.12(d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 7-OH), 2.29(s, 3 H,
 4-Ac), 2.30(m, 2 H, H14a, H14b), 2.58(ddd, $J = 14.6, 9.7,$
 6.7 Hz, 1 H, H6a), 3.88(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H3), 4.16(d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, H20b), 4.27(br s, 2 H, ClCH_2), 4.31(d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H, H20a), 4.44(ddd, $J = 10.9, 6.7, 4.5 \text{ Hz}$, 1 H, H7), 4.90(m, 1 H, H13), 4.98(dd, $J = 9.7, 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, H5), 5.64(d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, H2), 6.41(s, 1 H, H10), 7.49(dd, $J = 7.9, 7.4 \text{ Hz}$, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.61(tt, $J = 7.4, 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(d, $J = 7.9, 1.3 \text{ Hz}$, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9.3(Me(19)), 15.3(Me(18)), 20.6(4-Ac), 22.3, 26.7(Me16, Me17), 35.8(C(6)), 38.6(C(14)), 40.5(ClCH_2), 42.6(C(15)), 46.2(C(3)), 58.8(C(8)), 68.0(C(13)), 72.0, 75.0, 75.9(C(7), C(2), C(10), C(20)), 79.0(C(1)), 80.9(C(4)), 84.4(C(5)), 128.8, 129.7, 130.3, 133.9(苯甲酸酯), 131.8(C(11)), 147.1(C(12)), 167.4, 167.7($\text{ClCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$, 苯甲酸酯), 171.0(4-Ac), 203.7(C(9)) ppm.

$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClO}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

计算值: C, 58.26; H, 6.15;

实测值: C, 58.26; H, 6.07.

10-丙酰基-10-DAB

室温和 N_2 下向 10-DAB (47mg, 0.086mmol) 的 THF (2mL) 溶液中加入丙酸酐(4mL)和 ZnCl_2/THF 溶液(0.5M, 350mL, 0.173mmol, 2 当量)的混合物。将反应混合物在室温下搅拌 14h。反应混合物用 EtOAc (150mL) 稀释, 并先后用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL $\times$ 3) 和盐水彻底洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1:1) 洗脱, 并真空干燥, 得到 48mg (产率 93%) 10-丙酰基-10-DAB 为白色固体。mp 212-213 $^\circ\text{C}$ 分解。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -96^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.78$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11(s, 6 H, Me16, Me17), 1.24(t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3CH_2), 1.60(s, 1 H, 1-OH), 1.67(s, 3 H, Me19), 1.87(ddd, $J = 14.7, 10.9, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, H6b), 2.05(d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H, 13-OH), 2.06(d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3 H, Me18), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.30(d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, H14a, H14b), 2.51(d, $J =$

4.1 Hz, 1 H, 7-OH), 2.55(q, $J = 7.6$ Hz, 2 H, CH_3CH_2), 2.57(ddd, $J = 14.7, 9.5, 6.7$ Hz, 1 H, H6a), 3.90(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H3), 4.16(dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H20a), 4.48(ddd, $J = 10.9, 6.7, 4.1$ Hz, 1 H, H7), 4.90(m, 1 H, H13), 4.99(dd, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1 H, H5), 5.63(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H2), 6.34(s, 1 H, H10), 7.48(dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.61(tt, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8.8(CH_3CH_2), 9.2(Me(19)), 15.2(Me(18)), 20.7(4-Ac), 22.3, 26.8, 27.4(Me16, Me17, CH_3CH_2), 35.5(C(6)), 38.7(C(14)), 42.6(C(15)), 46.1(C(3)), 58.7(C(8)), 67.9(C(13)), 72.3, 75.1, 76.1, 76.5(C(7), C(2), C(10), C(20)), 79.1(C(1)), 80.9(C(4)), 84.5(C(5)), 128.7, 129.7, 130.3, 133.8(苯甲酸酯), 132.3(C(11)), 146.5(C(12)), 167.4(苯甲酸酯), 170.9, 174.9(4-Ac, 10-C(O)O), 204.6(C(9)) ppm.

$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$ 元素分析:

计算值: C, 63.99; H, 6.71;

实测值: C, 63.81; H, 6.80.

C. 用 CeCl_3 进行 C(10) 羟基的选择性酰化反应

总过程

N_2 下向 10-DAB 的 THF (每毫摩尔 10-DAB 20mL) 溶液中加入 CeCl_3 和适当的酸酐或焦碳酸酯 (用量如表 1 所示)。将反应混合物在 25°C 搅拌并用 TLC 分析监测。当分析结果显示反应已完成 (反应时间见表 1) 时, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤 3 次。合并的碳酸氢盐洗液用 EtOAc 萃取 3 次。合并有机相并用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发溶剂。粗产物经快速柱色谱纯化。如果需要, 可以通过从 EtOAc/己烷重结晶进一步纯化。

表 1 CeCl_3 催化的 10-DAB 酰化反应

$10\text{-DAB} \xrightarrow[\text{THF, RT}]{(\text{RCO})_2\text{O, CeCl}_3} 10\text{-酰基-10-DAB}$				
序号	R (eq)	CeCl_3 (eq)	时间 (hr)	产率 (%)
1	Me (10)	0.1	1.5	91
2	Pr (10)	0.1	3	100
3	iPr (10)	0.1	4.5	100
4	Ph (10)	0.1	21	94
5	环丙基 (10)	0.1	20.5	94
6	MeCH=CH (10)	0.1	20	91
7	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$ (5)	0.1	1	96
8	EtO (5)	0.1	3	99
9	MeO (5)	0.1	3	98
10	tBuO (10)	0.7	24	94
11	BnO (3)	0.7	1	98

10-丁酰基-10-DAB mp 145-149 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -86.6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.11 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.51-7.48 (2H, m), 6.35 (1H, s), 5.64 (1H, d, J 7.0Hz), 4.99 (1H, d, J 7.7Hz), 4.90 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.31 (1H, d, J 8.3Hz), 4.18 (1H, d, J 8.3Hz), 3.91 (1H, d, J 7.0Hz), 2.60-2.42 (4H, m), 2.36-2.26 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.06 (3H, d, J 1.0Hz), 1.88 (1H, ddd, J 1.9, 10.9, 13.0Hz), 1.76 (2H, hex, J 7.4Hz), 1.68 (3H, s), 1.12 (6H, s) 和 1.04 (3H, t, J 7.4Hz); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 204.2, 173.9, 170.6, 167.1, 146.2, 133.7, 132.0, 130.1, 129.4, 128.6, 84.5, 88.9, 79.1, 76.5, 76.0, 75.0, 72.3, 68.0, 58.8, 46.2, 42.7, 38.7, 37.1, 36.2, 35.6, 30.6, 27.0, 22.6, 20.9, 18.4, 17.8, 15.5 和 9.4;

$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$ 元素分析:

计算值: C, 64.48; H, 6.89;

实测值: C, 63.67; H, 7.01.

10-异丁酰基-10-DAB mp 143 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -62.6^\circ$

(CHCl₃, c=0.075); ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 8.12 (2H, d, J 7.3Hz), 7.62 (1H, m), 7.51-7.48 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.65 (1H, d, J 7.3Hz), 5.00 (1H, d, J 7.9Hz), 4.91 (1H, m), 4.48 (1H, ddd, J 4.3, 6.7, 11.0Hz), 4.31 (1H, d, J 8.6Hz), 4.18 (1H, d, J 8.6Hz), 3.91 (1H, d, J 7.3Hz), 2.74 (1H, pent, J 6.7Hz), 2.57 (1H, m), 2.51 (1H, d, J 4.3Hz), 2.31 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.01 (1H, d, J 5.5Hz), 1.90 (1H, ddd, J 2.3, 11.0, 14.6Hz), 1.68 (3H, s), 1.60 (1H, s), 1.51 (3H, s), 1.33 (3H, d, J 6.7Hz), 1.26 (3H, d, J 6.7Hz), 1.13 (3H, s) 和 1.12 (3H, s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 204.1, 177.2, 170.6, 167.1, 146.2, 133.7, 132.1, 130.1, 129.4, 128.6, 95.5, 84.5, 80.9, 79.1, 76.5, 75.8, 74.9, 72.3, 68.0, 58.8, 46.2, 42.7, 38.7, 35.6, 34.1, 27.0, 22.6, 20.9, 19.2, 18.7, 15.5 和 9.4;

C₃₃H₄₂O₁₁ · 0.5H₂O 元素分析:

计算值: C, 64.48; H, 6.89;

实测值: C, 63.05; H, 6.70.

10-苯甲酰基-10-DAB ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 8.15-8.11 (4H, m), 7.64-7.6 (2H, m), 7.52-7.48 (4H, m), 6.62 (1H, s), 5.7 (1H, d, J 7.1Hz), 5.02 (1H, d, J 7.7Hz), 4.94 (1H, m), 4.57 (1H, ddd, J 4.4, 7.1, 11.0Hz), 4.33 (1H, d, J 8.2Hz), 4.20 (1H, d, J 8.3Hz), 3.99 (1H, d, J 6.6Hz), 2.62 (1H, ddd, J 6.6, 9.3, 14.8), 2.55 (1H, d, J 4.4Hz), 2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.13 (3H, d, J 1.1Hz), 2.03 (1H, d, J 4.9Hz), 1.91 (1H, ddd, J 2.2, 11.0, 13.2Hz), 1.71 (3H, s), 1.65 (1H, s), 1.25 (3H, s)

和 1.21 (3H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 204.0, 170.7, 167.1, 166.5, 146.5, 133.7, 133.6, 132.0, 130.1, 129.9, 129.4, 129.3, 128.7, 128.5, 84.5, 80.9, 79.1, 76.5, 75.0, 72.4, 68.1, 58.8, 46.3, 42.8, 38.7, 35.8, 29.7, 27.2, 22.6, 21.2, 15.6 和 9.5;

$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$ 元素分析:

计算值: C, 66.66; H, 6.22;

实测值: C, 66.46; H, 6.19.

10-反巴豆酰基-10-DAB ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 8.13 (2H, d, J 7.1Hz), 7.62 (1H, m), 7.51-7.48 (2H, m), 7.11 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.02 (1H, dq, J 1.7, 15.4Hz), 5.66 (1H, d, J 7.1Hz), 4.99 (1H, dd, J 2.0, 9.6Hz), 4.91 (1H, t, J 7.6Hz), 4.50 (1H, dd, J 7.1, 10.8Hz), 4.31 (1H, d, J 8.3Hz), 4.19 (1H, d, J 8.3Hz), 3.93 (1H, d, J 7.1Hz), 2.61-2.55 (2H, m), 2.33-2.31 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.07 (3H, d, J 1.5Hz), 1.95 (3H, dd, J 1.6, 6.8Hz), 1.89 (1H, ddd, J 2.3, 11.0, 13.4Hz), 1.68 (3H, s), 1.15 (3H, s) 和 1.14 (3H, s); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 212.4, 181.0, 170.8, 167.3, 166.5, 146.4, 133.8, 132.3, 130.2, 129.5, 128.7, 121.9, 116.0, 84.7, 84.6, 80.9, 79.2, 77.2, 75.9, 75.1, 72.4, 68.1, 58.8, 46.1, 42.7, 38.6, 35.6, 27.0, 20.9, 18.0, 15.4 和 9.3;

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$ 元素分析:

计算值: C, 64.69; H, 6.58;

实测值: C, 63.93; H, 6.61.

10-环丙酰基-10-DAB ^1H (CDCl_3 , 500MHz): δ

8.12 (2H, d, J 7.3Hz), 7.62 (1H, t, J 7.5Hz), 7.49 (2H, t, J 7.7Hz), 6.35 (1H, s), 5.65 (1H, d, J 7.0Hz), 4.99 (1H, app-d, J 8.2Hz), 4.91 (1H, m), 4.46 (1H, ddd, J 4.1, 6.8, 10.8Hz), 4.31 (1H, d, J 8.1Hz), 4.18 (1H, d, J 8.1Hz), 3.90 (1H, d, J 7.0Hz), 2.56 (1H, m), 2.51 (1H, d, J 4.1Hz), 2.31 (2H, m), 2.07 (3H, d, J 1.0Hz), 2.00 (1H, d, J 4.9Hz), 1.87 (1H, ddd, J 2.1, 10.8, 14.6Hz), 1.79 (1H, ddd, J 3.4, 7.9, 12.4Hz), 1.68 (3H, s), 1.60 (1H, s), 1.16-1.14 (2H, m), 1.13 (6H, s) 和 1.01-0.97 (2H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 204.3, 175.2, 170.6, 167.1, 146.4, 133.7, 132.0, 130.1, 129.4, 128.6, 84.5, 80.9, 79.1, 76.5, 76.0, 74.9, 72.4, 68.0, 58.8, 46.2, 42.7, 38.6, 35.6, 34.0, 27.0, 25.6, 24.9, 22.6, 21.0, 15.6, 13.1, 9.4 和 9.1;

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$ 元素分析:

计算值: C, 64.69; H, 6.58;

实测值: C, 64.47; H, 6.66.

10- 乙氧羰基 -10-DAB. mp 214-215 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -81^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.35$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13(s, 3 H, Me17), 1.14(s, 3 H, Me16), 1.38(t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.59(s, 1 H, 1-OH), 1.70(s, 3 H, Me19), 1.88(dd, $J = 14.6, 10.5, 2.1$ Hz, 1 H, H6b), 2.00(d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.10(d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, Me18), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.30(m, 2 H, H14a, H14b), 2.46(d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, 7-OH), 2.57(dd, $J = 14.6, 9.6, 6.7$ Hz, 1 H, H6a), 3.88(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H3), 4.18(d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H20a), 4.23-4.33(m, 2 H, CH_3CH_2), 4.44(dd, $J = 10.5, 6.7, 4.2$ Hz, 1 H, H7), 4.90(m, 1 H, H13), 4.98(dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1 H, H5), 5.65(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H2), 6.17(s, 1 H, H10), 7.48(dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60(tt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(d, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9.2, 14.0, 15.5, 20.8, 22.4, 26.7, 35.4, 38.5, 42.4, 46.0, 58.6, 65.0, 67.7, 72.2, 74.9, 76.4, 78.7, 79.0, 80.6, 84.4, 128.7, 129.4, 130.1, 131.5, 133.7, 147.5, 155.4, 167.1, 170.8, 204.7 ppm.

10-甲氧羰基 -10-DAB. mp 218-219 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -83^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.58$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.12(s, 3 H, Me17), 1.13(s, 3 H, Me16), 1.59(s, 1 H, 1-OH), 1.70(s, 3 H, Me19), 1.88(ddd, $J = 14.7, 10.8, 1.8$ Hz, 1 H, H6b), 2.00(d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.10(d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, Me18), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.30(m, 2 H, H14a, H14b), 2.40(d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, 7-OH), 2.57(ddd, $J = 14.7, 9.7, 6.6$ Hz, 1 H, H6a), 3.87(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H3), 3.88(s, 3 H, MeOC(O)), 4.18(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H20a), 4.44(ddd, $J = 10.8, 6.6, 4.1$ Hz, 1 H, H7), 4.90(m, 1 H, H13), 4.98(dd, $J = 9.7, 1.8$ Hz, 1 H, H5), 5.65(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H2), 6.17(s, 1 H, H10), 7.48(t, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.61(tt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(d, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9.2, 15.5, 20.7, 22.4, 26.7, 35.5, 38.5, 42.4, 46.0, 55.4, 58.6, 65.0, 67.7, 72.1, 74.8, 76.4, 78.9, 79.0, 80.6, 84.4, 128.7, 129.4, 130.1, 131.4, 133.7, 147.5, 155.9, 167.1, 170.8, 204.6 ppm.

10-tBoc-10-DAB. mp 193-194 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -82^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.33$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13(s, 6 H, Me17, Me16), 1.48(s, 9 H, tBuO), 1.58(s, 1 H, 1-OH), 1.69(s, 3 H, Me19), 1.88(ddd, $J = 14.9, 11.0, 2.2$ Hz, 1 H, H6b), 1.99(d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.08(d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, Me18), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.30(m, 2 H, H14a, H14b), 2.56(ddd, $J = 14.9, 9.6, 6.9$ Hz, 1 H, H6a), 2.68(d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, 7-OH), 3.88(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H3), 4.19(d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H20a), 4.46(ddd, $J = 11.0, 6.9, 3.6$ Hz, 1 H, H7), 4.90(m, 1 H, H13), 4.99(dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1 H, H5), 5.64(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H2), 6.11(s, 1 H, H10), 7.48(t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60(tt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9.2, 15.6, 20.9, 22.4, 26.8, 27.5, 35.3, 38.5, 42.5, 45.9, 58.7, 67.9, 72.3, 74.7, 76.4, 78.0, 79.2, 80.8, 83.8, 84.5, 128.7, 129.4, 130.1, 131.8, 133.7, 147.3, 154.0, 167.2, 170.8, 205.0 ppm.

D. C(10)羟基的选择性氨基甲酰基化反应

10-DAB 的 C(10)羟基的选择性氨基甲酰基化反应的总过程

在 0℃ 和 N₂ 下将 0.061mmol (1.1 摩尔当量) 异氰酸酯的 2mL THF 溶液加到 10-DAB (30mg, 0.055mmol) 和 CuCl (5.5mg, 0.055mmol) 的混合物中。将反应混合物按表 2 所示时间搅拌。之后, 将反应升至 25℃, 并按表 2 所示时间继续搅拌。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 反应混合物用 EtOAc 萃取 3 次。合并有机相并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 蒸发溶剂, 得到白色固体。粗产物用快速柱色谱纯化, EtOAc/己烷 (2: 1) 洗脱剂洗脱。

表 2 10-DAB 的氨基甲酰基化反应

10-DAB $\xrightarrow{\text{RNCO, CuCl, THF}}$ 10-氨基甲酰基-10-DAB				
序号	R (eq)	Temp (°C)	时间 (hr)	产率 (%)
1	Et (1.1)	0	7.5	88
		rt	0.5	
2	烯丙基 (1.1)	0	6	88
		rt	0.5	
3	Bu (1.1)	0	6.5	87
		rt	0.5	
4	Ph (1.1)	rt	3	94

10-乙基氨基甲酰基-10-DAB mp 241-243 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -92.0^\circ$ (CHCl₃, c=0.5); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.13 (2H, d, *J* 7.1Hz), 7.63 (1H, m), 7.52-7.48 (2H, m), 6.27 (1H, s), 5.63 (1H, d, *J* 6.9Hz), 5.01 (1H, dd, *J* 1.9, 9.6Hz), 4.97 (1H, m), 4.91 (1H, m), 4.50 (1H, ddd, *J* 3.7, 6.5, 10.5Hz), 4.31 (1H, d, *J* 8.3Hz), 4.17 (1H, d, *J* 8.3Hz), 3.88 (1H, d, *J* 7.0Hz), 3.32- 3.25 (2H, m), 3.10 (1H, d, *J* 3.7Hz), 2.56 (1H, ddd, *J* 6.8, 9.8, 14.8Hz), 2.31 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.88 (1H, ddd, *J* 2.2, 11.0, 13.3Hz), 1.67 (3H, s), 1.60 (1H, s), 1.19 (3H, t, *J* 7.2Hz) 和 1.10 (6H, s);

C₃₂H₄₀NO₁₁ 元素分析:

计算值: C, 62.43; H, 6.71;

实测值: C, 61.90; H, 6.77.

10-丁基氨基甲酰基-10-DAB $[\alpha]_{\text{Hg}} -89.6^\circ$ (CHCl₃, c=0.25); ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.12 (2H, d, *J* 7.3Hz), 7.61 (1H, m), 7.51- 7.45 (2H, m), 6.27 (1H, s), 5.64 (1H, d, *J* 6.7Hz), 5.00 (1H, d, *J* 8.0Hz), 4.91 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.31 (1H, d, *J* 8.5Hz), 4.19 (1H, d, *J* 8.5Hz), 3.89 (1H, d, *J* 6.7Hz), 3.25- 3.23 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.56 (1H, ddd, *J* 6.7, 9.7, 14.7Hz), 2.30 (1H, d, *J* 7.9Hz), 2.28 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.99 (1H, d, *J* 4.9Hz), 1.88 (1H, ddd, *J* 2.5, 11.0, 13.4Hz), 1.68 (3H, s), 1.59 (1H, s), 1.55 (2H, b), 1.42- 1.37 (2H, m), 1.11 (6H, s) 和 0.95 (3H, t, *J* 7.6Hz);

C₃₄H₄₄NO₁₁ 元素分析:

计算值: C, 63.44; H, 7.05;

实测值: C, 62.64; H, 7.01.

10-苯基氨基甲酰基-10-DAB mp 178-180 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -93.0^\circ$ (CHCl₃, c=0.5); ¹H NMR (400Hz, CDCl₃) δ 8.13 (2H, d, *J* 6.9Hz), 7.63 (1H, t, *J* 7.4Hz), 7.51 (2H, t, *J* 7.6Hz), 7.42 (1H, d, *J* 7.8Hz), 7.36- 7.32 (2H, m), 7.12 (1H, t, *J* 7.4Hz), 6.87 (1H, b), 6.38 (1H, s), 5.66 (1H, d, *J* 7.0Hz), 5.02 (1H, app d, *J* 7.8Hz), 5.93 (1H, m), 4.52 (1H, ddd, *J* 3.8, 6.5, 10.5Hz), 4.33 (1H, d, *J* 8.3Hz), 4.18 (1H, d, *J* 8.3Hz), 3.91 (1H, d, *J* 7.0Hz), 2.83 (1H, d, *J* 4.0Hz), 2.59 (1H, ddd, *J* 6.5, 9.4, 14.5Hz), 2.33 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.12 (3H, d, *J* 1.4Hz), 2.04 (1H, d, *J* 5.1Hz), 1.89 (1H, ddd, *J* 2.2, 11.0, 14.4Hz), 1.69 (3H, s), 1.62 (1H, s), 1.15 (3H, s) 和 1.13 (3H, s).

10-烯丙基氨基甲酰基-10-DAB mp 165-170 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}}$ -80.0° (CHCl₃, c=0.25); ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.12 (2H, d, J 7.3Hz), 7.62 (1H, m), 7.51- 7.48 (2H, m), 6.27 (1H, s), 5.89 (1H, m), 5.62 (1H, d, J 6.7Hz), 5.31 (1H, s), 5.19 (1H, d, J 9.8Hz), 5.08 (1H, m), 5.00 (1H, d, J 7.9Hz), 4.90 (1H, m), 4.49 (1H, ddd, J, 3.7, 6.1, 10.4Hz), 4.31 (1H, d, J 8.5Hz), 4.17 (1H, d, J 8.5Hz), 3.88- 3.86 (2H, m), 3.03 (1H, d, J 3.7Hz), 2.55 (1H, ddd, J 6.7, 9.8, 15.9Hz), 2.30 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.06 (1H, app d, J 4.9Hz), 1.87 (1H, ddd, J 1.8, 11.0, 14.0Hz), 1.67 (3H, s), 1.58 (1H, s) 和 1.09 (6H, s);

C₃₃H₄₀NO₁₁ 元素分析:

计算值: C, 63.15; H, 6.58;

实测值: C, 61.73; H, 6.45.

E. C(10)羟基的选择性甲硅烷基化反应

10-TMS-10-DAB

在 0°C 和 N₂ 下向 10-DAB (100mg, 0.18mmol) 的 THF (10mL) 溶液中慢慢加入 N,O-双(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺(1.0mL, 3.7mmol, 20 当量)。将反应混合物在 0°C 搅拌 5h。加入 EtOAc (20mL), 然后用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱, 减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷 (1: 1) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 103mg (产率 91%) 10-TMS-10-DAB 为白色固体。

mp 189-191 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}}$ -70° (CHCl₃, c =0.55); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.18(s, 9 H, Me₃Si), 1.06(s, 3 H, Me17), 1.16(s, 3 H, Me16), 1.31(d, J = 8.6 Hz, 1 H, 7-OH), 1.56(s, 1 H, 1-OH), 1.68(s, 3 H, Me19),

1.79(ddd, $J = 14.4, 11.1, 2.1$ Hz, 1 H, H6b), 1.97(d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.03(d, $J = 1.3$ Hz, 3 H, Me18), 2.27(m, 2 H, H14a, H14b), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.58(ddd, $J = 14.4, 9.6, 7.5$ Hz, 1 H, H6a), 4.01(d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H3), 4.16(d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H20b), 4.25(ddd, $J = 11.1, 8.6, 7.5$ Hz, 1 H, H7), 4.30(d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H20a), 4.84(m, 1 H, H13), 4.97(dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1 H, H5), 5.27(s, 1 H, H10), 5.64(d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H2), 7.47(dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60(tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 0.2(Me₃S), 9.7(Me(19)), 14.4(Me(18)), 19.6(4-Ac), 22.4, 26.6(Me16, Me17), 37.1(C(6)), 38.6(C(14)), 42.6(C(15)), 47.2(C(3)), 57.8(C(8)), 68.0(C(13)), 72.0, 75.1, 76.1, 76.8(C(7), C(2), C(10), C(20)), 78.9(C(1)), 81.2(C(4)), 84.3(C(5)), 128.8, 130.3, 133.7(苯甲酸酯), 137.0(C(11)), 139.0(C(12)), 167.4(苯甲酸酯), 171.0(4-Ac), 209.5(C(9)) ppm.

$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

计算值: C, 61.42; H, 7.25;

实测值: C, 61.61; H, 7.12.

10-TES-10-DAB

在 0℃ 和 N_2 下向 10-DAB (85mg, 0.16mmol) 的 THF (3mL) 溶液中分别慢慢加入 N,O-双(三乙基甲硅烷基)三氟乙酰胺(484μL, 1.56mmol, 10 当量)和催化量的 LiHMDS/THF 溶液(1M, 5mL, 0.005mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 5 分钟。加入 EtOAc (10mL), 然后用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱, 减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc/己烷 (1: 2) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 98mg (产率 95%) 10-TES-10-DAB 为白色固体。 mp

234-235 °C dec; $[\alpha]_{\text{H}_2\text{O}} -69^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.95$); IR 3690, 2958,

1714, 1602 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.68(m, 6 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 1.00(t, $J = 7.9$, 9 H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 1.08(s, 3 H, Me17), 1.19(s, 3 H, Me16), 1.29(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-OH), 1.55(s, 1 H, 1-OH), 1.69(s, 3 H, Me19), 1.79(ddd, $J = 14.4, 11.0, 2.0$ Hz, 1 H, H6b), 1.92(d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.03(d, $J = 1.0$ Hz, 3 H, Me18), 2.27(s, 3 H, 4-Ac), 2.29(m, 2 H, H14a, H14b), 2.59(ddd, $J = 14.4, 9.5, 6.7$ Hz, 1 H, H6a), 4.02(d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H3), 4.18(d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H20b), 4.23(ddd, $J = 11.0, 8.4, 6.7$ Hz, 1 H, H7), 4.30(d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H20a), 4.86(m, 1 H, H13), 4.97(dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1 H, H5), 5.28(s, 1 H, H10), 5.66(d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, H2), 7.47(dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.59(tt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 4.9, 6.5(TES), 9.7(Me(19)), 14.3(Me(18)), 19.6(4-Ac), 22.4, 26.6(Me16, Me17), 37.1(C(6)), 38.6(C(14)), 42.6(C(15)), 47.3(C(3)), 57.9(C(8)), 67.9(C(13)), 71.9, 75.1, 76.1, 76.7(C(7), C(2), C(10), C(20)), 78.9(C(1)), 81.2(C(4)), 84.3(C(5)), 128.7, 129.9, 130.3, 133.7(苯甲酸酯), 137.0(C(11)), 138.8(C(12)), 167.4(苯甲酸酯), 171.0(4-Ac), 209.5(C(9)) ppm.

$\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

计算值: C, 62.11; H, 7.74;

实测值: C, 62.45; H, 7.74.

实施例 2

制备 7-甲硅烷基-10-TES-10-DAB 的总过程

在 0°C 和 N_2 下向 7-三乙基甲硅烷基-10-DAB, 7-叔丁基二甲基甲硅烷基-10-DAB 或 7-二甲基异丙基甲硅烷基-10-DAB 的 THF 溶液中分别慢慢加入 N,0-双(三乙基甲硅烷基)三氟乙酰胺(5 当量)和催化量

的 LiHMDS/THF 溶液 (5mol %)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。加入 EtOAc (10mL)，然后用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱，减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化，用 EtOAc/己烷 (1: 2) 洗脱并真空干燥过夜，分别得到 7, 10-双(三乙基甲硅烷基)-10-DAB (产率 95%)，7-叔丁基二甲基甲硅烷基-10-三乙基甲硅烷基-10-DAB (产率 98%) 或 7-二甲基异丙基甲硅烷基-10-三乙基甲硅烷基-10-DAB (产率 94%)。

7-二甲基苯基甲硅烷基-10-TBS-10-DAB

在 0℃ 和 N₂ 下向 7-二甲基苯基甲硅烷基-10-DAB (35mg, 0.052mmol) 的 THF (2mL) 溶液中分别慢慢加入 N, O-双(叔丁基二甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺 (337μL, 1.09mmol, 20 当量) 和催化量的 LiHMDS/THF 溶液 (1M, 6μL, 0.006mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 4h，然后在室温再搅拌 4h。加入 EtOAc (10mL)，然后用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱，减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化，用 EtOAc/己烷 (1: 2) 洗脱并真空干燥过夜，得到 39mg (产率 92%) 7-二甲基苯基甲硅烷基-10-叔丁基二甲基甲硅烷基-10-DAB。

实施例 3

C(7)羟基的选择性甲硅烷基化反应

7-TBS-10-DAB

在室温和 N₂ 下向 10-DAB (38mg, 0.070mmol)，咪唑 (190mg, 2.79mmol, 40 当量) 和叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (210mg, 1.40mmol, 20 当量) 的混合物中加入 DMF (0.1mL)。将反应混合物在室温剧烈搅拌 24h。加入 EtOAc (20mL)，然后用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (200mL) 洗涤硅胶柱，减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化，用 10% EtOAc-CH₂Cl₂ 洗脱并真空干燥过夜，得到 41mg (产率 90%) 7-TBS-10-DAB 为白色固体。

mp 222-223 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -51^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.36$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05, 0.06 (2 s, 6 H, Me_2Si), 0.83 (s, 9 H, Me_3C), 1.09 (s, 6 H, Me16, Me17), 1.57 (s, 1 H, 1-OH), 1.75 (s, 3 H, Me19), 1.87 (ddd, $J = 14.4, 10.6, 2.0$ Hz, 1 H, H6b), 2.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.09 (d, $J = 1.3$, 3 H, Me18), 2.28 (m, 2 H, H14a, H14b), 2.29 (s, 3 H, 4-Ac), 2.46 (ddd, $J = 14.4, 9.6, 6.7$ Hz, 1 H, H6a), 3.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H3), 4.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H20b), 4.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 10-OH), 4.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H20a), 4.38 (dd, $J = 10.6, 6.7$ Hz, 1 H, H7), 4.88 (m, 1 H, H13), 4.96 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1 H, H5), 5.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H10), 5.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H2), 7.47 (dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60 (tt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.10 (d, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.8, -3.8 (Me_2Si), 9.7 (Me(19)), 14.8 (Me(18)), 17.6 (Me_3C), 19.3 (4-Ac), 22.4, 26.7 (Me16, Me17), 25.4 (Me_3C), 37.4 (C(6)), 38.7 (C(14)), 42.7 (C(15)), 47.0 (C(3)), 58.0 (C(8)), 68.0 (C(13)), 73.1, 74.7, 75.0 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78.9 (C(1)), 80.9 (C(4)), 84.3 (C(5)), 128.8, 129.8, 130.3, 133.8 (苯甲酸酯), 135.7 (C(11)), 141.9 (C(12)), 167.4 (苯甲酸酯), 171.2 (4-Ac), 210.8 (C(9)) ppm.

$\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Si}$ 元素分析:

计算值: C, 63.80; H, 7.65;

实测值: C, 63.72; H, 7.70.

7-二甲基苯基甲硅烷基-10-DAB

在 -20°C 和 N_2 下向 10-DAB (54mg, 0.099mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入吡啶 (0.6mL) 和二甲基苯基甲硅烷基氯 (250mL, 1.49mmol, 15 当量)。将反应混合物在 -20°C 搅拌 2h。加入 EtOAc (10mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (0.5mL), 然后迅速用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱, 减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: CH_2Cl_2 (1: 10) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 62mg (产率 92%) 7-二甲基苯基甲硅烷基-10

- DAB 为白色固体。mp

219-220 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -28^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.27$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.35, 0.37 (2 s, 6 H, Me_2Si), 1.05 (s, 3 H, Me17), 1.06 (s, 3 H, Me16), 1.54 (s, 1 H, 1-OH), 1.73 (d, $J = 1.1$, 3 H, Me18), 1.76 (s, 3 H, Me19), 1.90 (ddd, $J = 14.4, 10.6, 2.1$ Hz, 1 H, H6b), 1.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.23 (m, 2 H, H14a, H14b), 2.25 (s, 3 H, 4-Ac), 2.43 (ddd, $J = 14.4, 9.6, 6.8$ Hz, 1 H, H6a), 3.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H3), 4.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 10-OH), 4.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H20b), 4.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H20a), 4.31 (dd, $J = 10.6, 6.8$ Hz, 1 H, H7), 4.81 (m, 1 H, H13), 4.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, H10), 4.90 (dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1 H, H5), 5.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H2), 7.41, 7.53 (2 m, 5 H, C_6H_5), 7.46 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.55 (tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.09 (d, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -1.8, -1.1 (Me_2Si), 9.8 (Me(19)), 14.4 (Me(18)), 19.4 (4-Ac), 22.3, 26.7 (Me16, Me17), 37.2 (C(6)), 38.6 (C(14)), 42.6 (C(15)), 46.7 (C(3)), 58.0 (C(8)), 68.0 (C(13)), 73.2, 74.7, 75.0 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78.8 (C(1)), 80.8 (C(4)), 84.3 (C(5)), 128.3, 128.8, 129.8, 130.2, 130.3, 133.65, 133.74 (PhSi, 苯甲酸酯), 135.4 (C(11)), 142.1 (C(12)), 167.4 (苯甲酸酯), 171.0 (4-Ac), 210.9 (C(9)) ppm.

$\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

计算值: C, 64.61; H, 6.89;

实测值: C, 64.72; H, 6.81.

7-二甲基异丙基甲硅烷基-10-DAB

在-10°C 和 N_2 下向 10-DAB (97mg, 0.18mmol) 的吡啶(1mL)溶液中加入二甲基异丙基甲硅烷基氯(580mL, 3.57mmol, 20 当量)。将反应混合物

在-10℃搅拌 3h。加入 EtOAc (10mL)，然后迅速用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (150mL)洗涤硅胶柱，减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化，用 EtOAc: 己烷 (1: 2) 洗脱并真空干燥过夜，得到 107mg (产率 93%) 7-二甲基异丙基-10-DAB 为白色固体。

mp 229-230 °C; $[\alpha]_{\text{Hg}} -56^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0.62$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05, 0.06 (2 s, 6 H, Me_2Si), 0.70 (m, 1 H, CHSi), 0.90, 0.92 (2 dd, $J = 7.4, 1.7$, 6 H, Me_2CH), 1.09 (s, 6 H, Me16, Me17), 1.56 (s, 1 H, 1-OH), 1.74 (s, 3 H, Me19), 1.89 (ddd, $J = 14.4, 10.6, 2.1$ Hz, 1 H, H6b), 1.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.09 (d, $J = 1.4$, 3 H, Me18), 2.28 (d, $J = 7.9$, 2 H, H14a, H14b), 2.29 (s, 3 H, 4-Ac), 2.44 (ddd, $J = 14.4, 9.7, 6.7$ Hz, 1 H, H6a), 3.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H3), 4.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H20b), 4.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 10-OH), 4.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H20a), 4.38 (dd, $J = 10.6, 6.7$ Hz, 1 H, H7), 4.85 (m, 1 H, H13), 4.95 (dd, $J = 9.7, 2.1$ Hz, 1 H, H5), 5.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H10), 5.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H2), 7.47 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60 (tt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.10 (d, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.6, -3.3 (Me_2Si), 9.7 (Me(19)), 14.8, 14.9 (CHSi , Me(18)), 16.4, 16.5 (Me_2CH), 19.4 (4-Ac), 22.4, 26.7 (Me16, Me17), 37.3 (C(6)), 38.7 (C(14)), 42.7 (C(15)), 47.0 (C(3)), 58.0 (C(8)), 68.0 (C(13)), 73.1, 74.7, 75.0 (C(7), C(2), C(10), C(20)), 78.9 (C(1)), 80.9 (C(4)), 84.3 (C(5)), 128.8, 129.8, 130.3, 133.7 (苯甲酸酯), 135.7 (C(11)), 142.0 (C(12)), 167.4 (苯甲酸酯), 171.1 (4-Ac), 210.8 (C(9)) ppm.

$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 元素分析:

计算值: C, 61.61; H, 7.60;

实测值: C, 61.30; H, 7.35.

7-三苄基甲硅烷基-10-DAB

N_2 下向 10-DAB (62mg, 0.11mmol), 咪唑 (280mg, 4.11mmol, 36 当量) 和三苄基甲硅烷基氯 (364mg, 1.14mmol, 10 当量) 的混合物中加入 DMF (0.4mL)。将反应混合物在室温搅拌 3h。加入 EtOAc (30mL), 然后用短硅胶柱过滤溶液。用 EtOAc (150mL) 洗涤硅胶柱, 减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化两次, 第一次用 EtOAc: 己烷 (1: 2) 洗脱, 第二次用 EtOAc: CH_2Cl_2 洗脱, 并真空干燥过夜, 得到 88mg (产率 91%) 7-三苄基甲硅烷基-10-DAB 为白色固体。

mp 161-163 °C; IR 3690, 2928, 2890, 1712, 1600 cm^{-1} ; $[\alpha]_{Hg} -46^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0.46$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10(s, 3 H, Me17, Me16), 1.56(s, 1 H, 1-OH), 1.71(ddd, $J = 14.2, 10.9, 2.0$ Hz, 1 H, H6b), 1.74(s, 3 H, Me19), 2.00(d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.07(ddd, $J = 14.2, 9.6, 6.6$ Hz, 1 H, H6a), 2.10(d, $J = 1.2, 3$ H, Me18), 2.12(s, 6 H, $(PhCH_2)_3Si$), 2.27(d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, H14a, H14b), 2.27(s, 3 H, 4-Ac), 3.99(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H3), 4.16(d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H20b), 4.18(d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 10-OH), 4.28(d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H20a), 4.58(dd, $J = 10.9, 6.6$ Hz, 1 H, H7), 4.81(dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1 H, H5), 4.89(m, 1 H, H13), 5.21(d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, H10), 5.61(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H2), 6.93, 7.09, 7.20(3 m, 15 H, $(PhCH_2)_3Si$), 7.48(dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.61(tt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.10(d, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 9.9(Me(19)), 15.0(Me(18)), 19.5(4-Ac), 22.4, 26.7(Me16, Me17), 23.6($Si(CH_2Ph)_3$), 36.9(C(6)), 38.7(C(14)), 42.7(C(15)), 46.8(C(3)), 58.0(C(8)), 68.0(C(13)), 74.4, 74.9, 75.0(C(7), C(2), C(10), C(20)), 78.8(C(1)),

80.8(C(4)), 84.1(C(5)), 124.9, 128.7, 128.8, 129.1,
129.8, 130.3, 133.8, 137.8(Si(CH₂Ph)₃, 苯甲酸酯),
135.5(C(11)), 142.2(C(12)), 167.4(苯甲酸酯), 170.9(4-Ac),
210.8(C(9))ppm.

C₅₀H₅₆O₁₀Si · 1/2H₂O 元素分析:

计算值: C, 70.32; H, 6.73;

实测值: C, 70.11; H, 6.57.

实施例 4

10-酰基-10-DAB 的选择性酰化反应

10-Alloc-7-对硝基苄氧羰基-10-DAB

在 0℃ 和 N₂ 下向 10-Alloc-10-DAB (33mg, 0.053mmol) 和 DMAP (19.3mg, 0.16mmol, 3 当量) 的二氯甲烷(4mL) 混合物中加入氯甲酸对硝基苄酯(23mL, 0.11mmol, 2 当量)的二氯甲烷溶液(1mL)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 4h。加入 EtOAc (10mL), 然后用短硅胶柱迅速过滤溶液。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱并减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1: 2) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 34mg (产率 92%) 10-Alloc-7-对硝基苄氧羰基-10-DAB 为无色固体。

7-苄氧羰基聚果赤霉素 III

在室温和 N₂ 下向搅拌的聚果赤霉素 III (100mg, 0.168mmol) 的二氯甲烷溶液中先后加入 4-二甲氨基吡啶(204mg, 1.68mmol) 和氯甲酸苄酯(240mL, 1.68mmol)。将反应混合物在室温搅拌, 并用 TLC 监视反应的进展情况。约 4h 后反应结束。加入 EtOAc (10mL) 稀释混合物, 然后将溶液转移到装有 50mL 50% EtOAc/己烷的分液漏斗中。用饱和 NaHCO₃ 洗涤混合物, 然后分离有机相。用 20mL 50% EtOAc/己烷洗涤水相, 合并的有机相用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 然后减压浓缩。粗产物通过短硅胶柱后得到 115mg (产率 95%) 白色固体。 m.p. 245-248° C; [α]_D²⁵ -60.5°

c (C=0.007, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10(d, J=9.6 Hz, 2H, o- 苯甲酸酯), 7.60-6.8 (m, 8H, 苯甲酸酯, Bn),

6.45(s, 1H, H10), 5.63(d, J=6.9 Hz, 1H, H2b), 5.56 (dd, J=10.6, 7.2 Hz, 1H H7), 5.56(dd, J=18.5, 12.0 Hz, 2H, Bn), 4.97(d, J=10.6, 1H, H5), 4.87(m, 1H, H13), 4.31(d, J=10.5, 1H, H20a), 4.15 (d, J=10.5, 1H, H20b), 4.02(d, J=6.9, 1H, H3), 2.61(m, 1H, H6a), 2.30(m, 2H, H14's), 2.29(s, 3H, 4Ac), 2.18(s, 3H, 10Ac), 2.15(br s, 3H, Me18), 2.08(d, J=5.2 Hz, 13OH), 1.94(m, 1H, 6b), 1.79(s, 3H, Me19), 1.58(s, 1H, 10H), 1.14(s, 3H, Me16), 1.09(s, 3H, Me17).

7-烯丙氧羰基浆果赤霉素 III

在室温和 N_2 下向搅拌的浆果赤霉素 III (30mg, 0.051mmol) 的二氯甲烷溶液 (1mL) 中先后加入 4-二甲氨基吡啶 (62.3mg, 0.51mmol) 和氯甲酸烯丙酯 (54mL, 0.51mmol)。将反应混合物在室温搅拌, 并用 TLC 监视反应的进展情况。约 1.5h 后反应结束。加入 EtOAc (5mL) 稀释混合物, 然后将溶液转移到装有 50mL 50% EtOAc/己烷的分液漏斗中。用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤混合物, 然后分离有机相。用 10mL 50% EtOAc/己烷洗涤水相, 合并的有机相用盐水洗涤, $MgSO_4$ 干燥, 然后减压浓缩。粗产物通过短硅胶柱后得到 33.1mg (产率 97%) 白色固体。 m.p.

239-244 °C; $[\alpha]^{25}_D -61.5$ c (0.01, $CHCl_3$) 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.12(d, J=8.3 Hz, 2H, o-- 苯甲酸酯), 7.66-7.45 (m, 3H, 苯甲酸酯), 6.43(s, 1H, H10), 5.97(m, 1H, int. 烯丙基), 5.64(d, J=7.0 Hz, 1H, H2b), 5.54 (dd, J=10.5, 7.0 Hz, 1H, H7), 5.28(m, 2H, ext. allyl), 4.97(d, J=9.6 Hz, 1H, H5), 4.87(m, 1H, H13), 4.67(m, 2H, CH_2 烯丙基), 4.31(d, J=8.5 Hz, 1H, H20a), 4.17(d, J=8.5, 1H, H20b), 4.02(d, J=7.0, 1H, H3), 2.64(m, 1H, H6a), 2.30(d, J=8.0 Hz, 2H, H14's), 2.29(s, 3H, 4Ac), 2.16(s, 3H, 10Ac), 2.15(br s, 3H, Me18), 2.01(d, J=5 Hz, 13OH), 1.96(m, 1H, 6b), 1.81(s, 3H, Me19), 1.58(s, 1H, 10H), 1.15(s, 3H, Me16), 1.02(s, 3H, Me17).

实施例 5

10-酰基-10-DAB 的选择性缩酮化反应

7-MOP 浆果赤霉素 III

在-20℃和 N₂ 下向浆果赤霉素 III (101mg, 0.172mmol) 的 THF (8mL) 溶液中先后加入 2-甲氧基丙烯(0.66mL, 6.89mmol, 40 当量)和催化量 甲苯磺酸(0.1M 的 THF 溶液, 43μL, 0.004mmol, 0.025 当量)。将反应混合物在-20℃搅拌 3h。TLC 分析结果显示原料耗尽, 形成唯一的主要产物是所要物质的产物。加入三乙胺(0.5mL), 将溶液暖至室温, 用 EtOAc (100mL) 稀释, 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。剩余物经真空干燥过夜, 得到 112mg (产率 99%) 粗产物。将粗产物从 EtOAc/己烷重结晶, 得到 105mg (产率 93%) 7-MOP 浆果赤霉素 III 为白色晶体。

mp 181-183 °C; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ

1.01 (s, 3 H, Me17), 1.11(br s, 1 H, 13-OH), 1.28(s, 3 H, Me16), 1.39, 1.78(2 s, 6 H, Me₂CO), 1.62(s, 1 H, 1-OH), 1.78(s, 3 H, 10-Ac), 1.92(s, 3 H, 4-Ac), 2.09(s, 3 H, Me18), 2.12(s, 3 H, Me19), 2.14(ddd, J = 15.0, 10.9, 2.2 Hz, 1 H, H6b), 2.18(dd, J = 15.6, 9.4 Hz, 1 H, H14b), 2.31(dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1 H, H14b), 2.97(s, 3 H, MeO), 3.15(ddd, J = 15.0, 9.9, 6.7 Hz, 1 H, H6a), 4.08(d, J = 7.0 Hz, 1 H, H3), 4.24(m, 1 H, H13), 4.33(d, J = 8.3 Hz, 1 H, H20b), 4.41(d, J = 8.3 Hz, 1 H, H20a), 4.78(dd, J = 10.9, 6.7 Hz, 1 H, H7), 4.97(dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1 H, H5), 5.95(d, J = 7.0 Hz, 1 H, H2), 6.79(s, 1 H, H10), 7.15(m, 3 H, 苯甲酸酯, m, p), 8.28(d, J = 8.0 Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm;

C₃₅H₄₆O₁₂ 元素分析:

计算值: C, 63.82; H, 7.04;

实测值: C, 63.72; H, 7.07。

实施例 6

10- 甲硅烷基 - 10 - DAB 的选择性酰化反应

7- 乙酰基 - 10 - TES - 10 - DAB

在 0℃ 和 N₂ 下向搅拌的 10- TES - 10 - DAB (65mg, 0.098 mmol) 的二氯甲烷(4mL)溶液中先后加入 DMAP (36mg, 0.296mmol, 3 当量)和乙酸酐(14mL, 0.148mmol, 1.5 当量)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 4.5h, 这时, TLC 分析结果显示原料已完全耗尽。然后将反应混合物用短硅胶柱过滤, 硅胶用 EtOAc (100mL)洗涤, 并减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1: 2) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 65.7mg (产率 95%)

7- 乙酰基 - 10 - TES - 10 - DAB.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 0.60 (m, 6 H, (CH₃CH₂)₃Si), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9 H, (CH₃CH₂)₃Si), 1.05 (s, 3 H, Me17), 1.18 (s, 3 H, Me16), 1.56 (s, 1 H, 1-OH), 1.79 (s, 3 H, Me19), 1.83 (ddd, J = 14.5, 10.3, 2.0 Hz, 1 H, H6b), 1.97 (m, 1 H, 13-OH), 2.00 (s, 3 H, 7-Ac), 2.07 (d, J = 1.3 Hz, 3 H, Me18), 2.26 (m, 2 H, H14a, H14b), 2.29 (s, 3 H, 4-Ac), 2.57 (ddd, J = 14.5, 9.5, 7.3 Hz, 1 H, H6a), 4.06 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, H3), 4.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, H20b), 4.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, H20a), 4.84 (m, 1 H, H13), 4.94 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1 H, H5), 5.29 (s, 1 H, H10), 5.46 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1 H, H7), 5.65 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, H2), 7.47 (m, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60 (m, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm.

7- Troc - 10 - TES - 10 - DAB

N₂ 下向 10- TES - 10 - DAB (40mg, 0.061mmol) 和 DMAP (72mg, 0.61mmol, 10 当量) 的二氯甲烷(2mL)混合物中加入氯甲酸三氯乙酯(24mL, 0.184mmol, 3 当量)。将反应混合物在室温搅拌, 并通过 TLC 分析监视反应的进展情况。0.5h 后, TLC 分析显示 10- TES - 10 - DAB 几乎完全耗尽, 并形成作为唯一主要斑点的产物。加入甲醇(5mL), 溶液迅速通过短硅胶柱进行过滤。用 EtOAc (100mL)洗涤硅胶柱并减压浓缩溶液。剩余物经快速色谱纯

化, 用 EtOAc: CH₂Cl₂ (1: 10) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 49mg (产率 97%) 7-Troc-10-TES-10-DAB 为白色固体。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.61(m, 6 H, (CH₃CH₂)₃Si), 0.99(t, J = 7.9, 9 H, (CH₃CH₂)₃Si), 1.08(s, 3 H, Me17), 1.20(s, 3 H, Me16), 1.56(s, 1 H, 1-OH), 1.84(s, 3 H, Me19), 1.96(d, J = 4.9 Hz, 1 H, 13-OH), 2.01(ddd, J = 14.4, 10.5, 2.0 Hz, 1 H, H6b), 2.08(d, J = 1.2, 3 H, Me18), 2.29(m, 2 H, H14a, H14b), 2.29(s, 3 H, 4-Ac), 2.68(ddd, J = 14.4, 9.5, 7.3 Hz, 1 H, H6a), 4.08(d, J = 6.7 Hz, 1 H, H3), 4.18(d, J = 8.5 Hz, 1 H, H20b), 4.32(d, J = 8.5 Hz, 1 H, H20a), 4.43(d, J = 11.9 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 4.86(m, 1 H, H13), 4.95(dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1 H, H5), 4.98(d, J = 11.9 Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5.33(s, 1 H, H10), 5.37(dd, J = 10.5, 7.3 Hz, 1 H, H7), 5.67(d, J = 6.7 Hz, 1 H, H2), 7.48(dd, J = 7.9, 7.3 Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.60(tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.11(dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm.

7-对硝基苄氧羰基-10-TES-10-DAB

N₂下向 10-TES-10-DAB (40mg, 0.061mmol) 和 DMAP (72mg, 0.61mmol, 10 当量) 的无水氯仿 (2mL) 混合物中加入氯甲酸对硝基苄酯 (131mg, 0.61mmol, 10 当量)。将反应混合物在室温搅拌, 并通过 TLC 分析监视反应的进展情况。45 分钟后, TLC 分析显示 10-TES-10-DAB 几乎完全耗尽, 并形成作为唯一主要斑点的产物。加入甲醇 (10mL), 溶液迅速通过短硅胶柱进行过滤。用 EtOAc (100mL) 洗涤硅胶柱并减压浓缩溶液。剩余物经快速色谱纯化, 用 EtOAc: CH₂Cl₂ (1: 10) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 48.3mg (产率 95%) 7-对硝基苄氧羰基-10-TES-10-DAB 为白色固体。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.60(m, 6 H, (CH₃CH₂)₃Si), 0.95(t, J = 7.9, 9 H, (CH₃CH₂)₃Si), 1.08(s, 3 H, Me17), 1.19(s, 3 H, Me16), 1.55(s, 1 H, 1-OH), 1.83(s, 3 H, Me19), 1.93(ddd, J =

14.3, 10.4, 2.2 Hz, 1 H, H6b), 1.96(d, $J = 4.9$ Hz, 1 H, 13-OH), 2.09(d, $J = 1.2$, 3 H, Me18), 2.29(m, 2 H, H14a, H14b), 2.29(s, 3 H, 4-Ac), 2.65(ddd, $J = 14.3, 9.3, 7.3$ Hz, 1 H, H6a), 4.08(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H3), 4.18(d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, H20b), 4.31(d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, H20a), 4.86(m, 1 H, H13), 4.95(dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1 H, H5), 5.06(d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5.31(d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5.33(s, 1 H, H10), 5.36(dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1 H, H7), 5.66(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H2), 7.48(dd, $J = 7.4, 7.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.53(d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, NO₂C₆H₄), 7.59(tt, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.12(dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o), 8.23(d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, NO₂C₆H₄) ppm.

7-Cbz-10-TES-10-DAB

N₂ 下向 10-TES-10-DAB (40mg, 0.061mmol) 和 DMAP (440mg, 3.64mmol, 60 当量) 的无水氯仿 (2mL) 混合物中每隔 10 分钟用注射器慢慢加入四等份氯甲酸苄酯 (4 × 130mL, 3.64mmol, 60 当量)。将反应混合物在室温搅拌, 并通过 TLC 分析监视反应的进展情况。2h 后, TLC 分析显示 10-TES-10-DAB 几乎完全耗尽, 并形成作为唯一主要斑点的产物。加入甲醇 (10mL), 将溶液倒入乙酸乙酯 (100mL), 并依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液, H₂O 和盐水洗涤。溶液用 Na₂SO₄ 干燥, 然后减压浓缩。剩余物经快速色谱纯化, 用 EtOAc: CH₂Cl₂ (1: 10) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 45mg (产率 93%) 7-Cbz-10-TES-10-DAB 为白色固体。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.62(m, 6 H, (CH₃CH₂)₃Si), 0.97(t, $J = 7.9$, 9 H, (CH₃CH₂)₃Si), 1.07(s, 3 H, Me17), 1.20(s, 3 H, Me16), 1.55(s, 1 H, 1-OH), 1.81(s, 3 H, Me19), 1.91(ddd, $J = 14.3, 10.5, 2.1$ Hz, 1 H, H6b), 1.96(d, $J = 4.9$ Hz, 1 H,

13-OH), 2.10(d, $J = 1.2$, 3 H, Me18), 2.28(m, 2 H, H14a, H14b), 2.28(s, 3 H, 4-Ac), 2.64(ddd, $J = 14.3, 9.5, 7.3$ Hz, 1 H, H6a), 4.08(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H3), 4.17(d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H20b), 4.30(d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H20a), 4.86(m, 1 H, H13), 4.95(dd, $J = 9.5, 2.1$ Hz, 1 H, H5), 5.01(d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5.24(d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, CHH'OC(O)), 5.34(s, 1 H, H10), 5.37(dd, $J = 10.5, 7.3$ Hz, 1 H, H7), 5.65(d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, H2), 7.32-7.37(m, 5 H, PhCH₂O), 7.47(dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.59(tt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.12(dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm.

实施例 7

10-酰基-10-DAB 的选择性甲硅烷基化反应

7-二甲基异丙基甲硅烷基浆果赤霉素 III

在 0℃ 和 N₂ 下向搅拌的浆果赤霉素 III (30mg, 0.051mmol) 的吡啶 (0.6mL) 溶液中加入氯二甲基异丙基硅烷 (160μL, 1.02mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌, 并用 TLC 监视反应的进展情况。约 1.5h 后反应结束。加入 EtOAc (5mL), 然后将溶液转移到装有 50mL 50% EtOAc/己烷的分液漏斗中。用饱和 NaHCO₃ 洗涤混合物, 然后分离有机相。用 10mL 50% EtOAc/己烷洗涤水相, 合并的有机相用饱和氯化钠洗涤, MgSO₄ 干燥, 然后减压浓缩。粗产物通过短硅胶柱后得到 33.9mg (产率 97%) 白色固体。

m.p. 204-207 °C; $[\alpha]^{25}_D -58.6^\circ$ c (0.009, CHCl₃). ¹HNMR (CDCl₃, 500MHz), δ 8.10(d, $J=8.4$ Hz, 2H, o-苯甲酸酯), 7.60-7.20 (m, 3H, 苯甲酸酯), 6.4 (s, 1H, H10), 5.64(d, $J=7.1$ Hz, 1H, H2b), 4.95(d, $J=4.9$ Hz, 1H, H5), 4.84(m, 1H, H13), 4.44(dd, $J=10.4, 6.8$ Hz, 1H, H7), 4.30(d, $J=8.3$ Hz, 1H, H20a), 4.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H20b), 4.15(d, $J=7.2$ Hz, 1H, H3), 2.49(m, 1H, H6a), 2.23(m, 2H, H14's), 2.28(s, 3H, 4Ac), 2.18(br s, 3H, Me 18), 2.17(s, 3H, 10Ac), 2.01(d, $J=5.0$ Hz, 13 OH), 1.86(m, 1H, 6b), 1.69(s, 3H, Me19), 1.61(s, 1H, 10H), 1.20(s, 3H, Me16), 1.05(s, 3H, Me17), 0.87(d, $J=7.1$ Hz, 6H, i-pr), 0.73(m, 1H, i-pr), 0.09(s, 6H, Me2Si).

7-二甲基苯基甲硅烷基浆果赤霉素 III

在-10℃和 N₂ 下向搅拌的浆果赤霉素 III (20mg, 0.034mmol) 的 THF (1.25mL) 溶液中先后加入氯二甲基苯基硅烷 (68μL, 0.41mmol) 和吡啶 (250mL, 3.1mmol)。将反应混合物在℃搅拌, 并用 TLC 监视反应的进展情况。约 1 h 后反应结束。加入 EtOAc (5mL), 然后将溶液转移到装有 30mL 50% EtOAc/己烷的分液漏斗中。用饱和 NaHCO₃ 洗涤混合物, 然后分离有机相。用 10mL 50% EtOAc/己烷萃取水相, 合并的有机相用饱和氯化钠洗涤, MgSO₄ 干燥, 然后减压浓缩。粗产物通过短硅胶柱后得到 24.1mg (产率 98%) 白色固体。m.p.

210-213° C; $[\alpha]_D^{25}$ -58.3.5° c (0.005, CHCl₃) ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.35(d, J=8.5 Hz, 2H, o- 苯甲酸酯), 7.627.25(m, 8H, 苯甲酸酯, 苯基), 6.42 (s, 1H, H10), 5.64 (d, J=6.9Hz, 1H, H2b), 4.84 (m, 1H, H5), 4.81 (m, 1H, H13), 4.46 (dd, J=10.6, 6.9 Hz, 1H, H7), 4.21 (d, J=8.5 Hz, 1H, H20a), 4.14 (d, J=8.5 Hz, 1H, H20b), 3.85 (d, J=6.9 Hz, 1H, H3), 2.34 (m, 1H, H6a), 2.26 (d, J=8 Hz, 2H, H14's), 2.24 (s, 3H, 4Ac), 2.15 (s, 3H, 10Ac), 2.02 (br d, J=1 Hz, 3H, Me 18), 1.93 (d, J=5 Hz, 1H, 13OH), 1.77 (m, 1H, 6b), 1.72 (s, 3H, Me19), 1.59 (s, 1H, 10H), 1.20 (s, 3H, Me16), 1.05 (s, 3H, Me17), 0.446 (s, 3H, Me Si), 0.335 (s, 3H, Me Si).

7-二甲基苯基甲硅烷基-10-丙酰基-10-DAB

在-10℃向搅拌的 10-丙酰基-10-DAB (0.200g, 0.333mmol) 的 THF (12mL) 溶液中加入氯二甲基苯基硅烷 (0.688mL, 4.00mmol), 然后滴加吡啶 (2.48mL, 30.64mmol)。将反应混合物搅拌 90 分钟。加入 EtOAc (20mL), 然后将溶液转移到装有 100mL 50% EtOAc/己烷的分液漏斗中。用饱和 NaHCO₃ 洗涤混合物, 然后分离有机相。用 30mL 50% EtOAc/己烷萃取水相,

合并的有机相用饱和氯化钠洗涤, Na_2SO_4 干燥, 然后真空浓缩。粗固体产物经快速柱色谱纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 得到 0.242g (产率 99%)

7-二甲基苯基甲硅烷基-10-丙酰基-10-DAB 为固体。 ^1H NMR

(CDCl_3 , 500 MHz), δ 0.34, 0.45 (2 s, 6 H, Me_2Si), 1.05 (s, 3 H, Me17), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.21 (s, 3 H, Me16), 1.60 (s, 1 H, 1-OH), 1.72 (s, 3 H, Me19), 1.78 (ddd, $J = 14.5, 10.0, 2.0$ Hz, 1 H, H6b), 2.04 (m, 1 H, 13-OH), 2.05 (s, 3 H, Me18), 2.27 (m, 2 H, H14a, H14b), 2.25 (s, 3 H, 4-Ac), 2.34 (ddd, $J = 14.5, 9.5, 7.0$ Hz, 1 H, H6a), 2.42, 2.49 (2 dq, $J = 16.5, 7.5$ Hz, 6 H, CH_3CH_2), 3.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H3), 4.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H20b), 4.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, H20a), 4.47 (dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 1 H, H7), 4.82 (m, 1 H, H13), 4.85 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1 H, H5), 5.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, H2), 6.44 (s, 1 H, H10), 7.32-7.36, 7.55-7.57 (2 m, 5 H, PhSi), 7.46 (m, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.59 (m, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm.

7-二甲基苯基甲硅烷基-10-环丙羰基-10-DAB

在 -10°C 和 N_2 下向 10-环丙羰基-10-DAB (680mg, 1.1mmol) 的 THF (25mL) 溶液中加入搅拌的吡啶 (3.5mL), 然后加入氯二甲基苯基硅烷 (1.8mL, 11mmol)。搅拌溶液直到反应完成。然后用饱和 NaHCO_3 (20mL) 淬灭。用 EtOAc ($2 \times 250\text{mL}$) 萃取混合物。合并的有机相用盐水 ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤, 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 剩余物经快速色谱纯化, 用 EtOAc:己烷 (1: 4) 洗脱, 得到 816mg (产率约 100%) 7-二甲基苯基甲硅烷基-10-环丙羰基-10-DAB。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ 0.32, 0.43 (2

s, 6 H, Me₂Si), 0.91, 1.00, 1.17(3 m, 5 H, 环丙基), 1.07(s, 3 H, Me17), 1.21(s, 3 H, Me16), 1.73(s, 3 H, Me19), 1.74(s, 1 H, 1-OH), 1.78(ddd, J = 14.4, 10.5, 2.1 Hz, 1 H, H6b), 2.04(m, 1 H, 13-OH), 2.05(d, J = 1.5 Hz, 3 H, Me18), 2.24(s, 3 H, 4-Ac), 2.26(m, 2 H, H14a, H14b), 2.34(ddd, J = 14.4, 9.5, 6.7 Hz, 1 H, H6a), 3.87(d, J = 7.0 Hz, 1 H, H3), 4.15(d, J = 8.2 Hz, 1 H, H20b), 4.26(d, J = 8.2 Hz, 1 H, H20a), 4.46(dd, J = 10.5, 6.7 Hz, 1 H, H7), 4.82(m, 1 H, H13), 4.85(dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1 H, H5), 5.65(d, J = 7.0 Hz, 1 H, H2), 6.44(s, 1 H, H10), 7.32-7.36, 7.55-7.57(2 m, 5 H, PhSi), 7.46(m, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.59(m, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.10(d, J = 8.0 Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o) ppm.

实施例 8

7-对硝基苄氧羰基-10-DAB

在室温和 N₂ 下向 10-Alloc-7-对硝基苄氧羰基-10-DAB (34mg, 0.048 mmol) 的 THF (1mL) 溶液中先后加入甲酸(19mL, 0.48mmol, 10 当量)和丁胺(47mL, 0.48mmol, 10 当量)的 THF (1mL) 溶液和 Pd(PPh₃)₄。将反应混合物在室温搅拌 0.5h。加入 EtOAc (10mL), 将溶液快速通过短硅胶柱过滤。硅胶用 EtOAc (100mL) 洗涤, 并减压浓缩溶液。剩余物经快速柱色谱纯化, 用 EtOAc: 己烷 (1: 2) 洗脱并真空干燥过夜, 得到 28mg (产率 93%) 7-对硝基苄氧羰基-10-DAB 为无色固体。

$[\alpha]_{\text{Hg}} -38^\circ$ (CHCl₃, c = 0.48); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06(s, 3 H, Me16), 1.09(s, 3 H, Me17), 1.55(s, 1 H, 1-OH), 1.86(s, 3 H, Me19), 2.01(ddd, J = 14.4, 10.7, 2.0 Hz, 1 H, H6b), 2.03(d, J = 5.1 Hz, 1 H, 13-OH), 2.09(d, J = 1.3, 3 H, Me18), 2.28(m, 2 H, H14a, H14b), 2.30(s, 3 H, 4-Ac), 2.62(ddd, J = 14.4, 9.5,

7.3 Hz, 1 H, H6a), 3.89(d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 10-OH), 4.08(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H3), 4.20(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H20b), 4.34(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, H20a), 4.88(m, 1 H, H13), 4.96(dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1 H, H5), 5.19(d, $J = 13.3$, 1 H, CHH'OC(O)), 5.26(d, $J = 13.3$, 1 H, CHH'OC(O)), 5.36(dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1 H, H7), 5.40(d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, H10), 5.64(d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H2), 7.48(dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, m), 7.52(d, $J = 8.7$, 2 H, NO₂C₆H₄), 7.61(ttt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1 H, 苯甲酸酯, p), 8.10(d, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 2 H, 苯甲酸酯, o), 8.26(d, $J = 8.7$, 2 H, NO₂C₆H₄) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10.5(Me(19)), 14.6(Me(18)), 19.4(4-Ac), 22.2, 26.4(Me16, Me17), 33.2(C(6)), 38.7(C(14)), 42.4(C(15)), 46.5(C(3)), 56.5(C(8)), 67.9, 68.3(C(13), OCH₂Ph-NO₂-p), 74.7, 75.2, 76.8(C(7), C(2), C(10), C(20)), 78.8(C(1)), 80.4(C(4)), 83.6(C(5)), 124.1, 128.4, 128.9, 130.3, 133.9 (OCH₂Ph-NO₂-p, 苯甲酸酯), 135.0(C(11)), 142.4, 143.0 (OCH₂Ph-NO₂-p, C(12)), 154.2(OC(O)O), 167.3(苯甲酸酯), 171.1(4-Ac), 211.6(C(9)) ppm.

实施例 9

用 CyCl₃ 催化 10-DAB 的 C(10) 羟基的选择性酯化反应

N₂ 下向 10-DAB (30mg, 0.055mmol) 和 DyCl₃ (1.3mg, 相对于 10-DAB 为 10 mol%) 的固体混合物中加入丁酸酐 (0.55mmol) 的 THF (1.32mL) 溶液。将所得悬浮液在室温搅拌直到 TLC 分析 (2: 1 EtOAc/己烷) 结果断定反应完成。加入 EtOAc 稀释反应混合物, 并用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤 3 次。将碳酸氢盐洗涤液合并, 用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 然后蒸发溶剂。粗产物用己烷研磨, 离心母液。从 EtOAc/己烷结晶后得到 10-丁酰基-10-DAB, 与从 CeCl₃ 催化的反应中分离的一致。

实施例 10

用 YbCl₃ 催化 10-DAB 的 C(10) 羟基的选择性酯化反应

N₂ 下向 10-DAB (30mg, 0.055mmol) 和 YbCl₃ (1.3mg, 相对于 10-DAB 为 10 mol%) 的固体混合物中加入丁酸酐 (0.55mmol) 的 THF (1.32mL) 溶液。

将所得悬浮液在室温搅拌直到 TLC 分析 (2: 1 EtOAc/己烷) 结果断定反应完成。加入 EtOAc 稀释反应混合物, 并用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 3 次。将碳酸氢盐洗涤液合并, 用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 然后蒸发溶剂。粗产物用己烷研磨, 离心母液。从 EtOAc/己烷结晶后得到 10-丁酰基-10-DAB, 与从 CeCl_3 催化的反应中分离的一致。

从上面所述可以看出, 本发明的几个目的都实现了。

不脱离本发明范围下可以在上述组合中进行各种变化, 也就是说, 包括在本文描述中的所有事物都应被理解为是为了说明本发明而非限制本发明。