

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07C 45/27

C07C 49/21

C07C 49/203 C07D305/14

C07D307/93 C07D317/70

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94192841.1

[45]授权公告日 1999 年 11 月 10 日

[11]授权公告号 CN 1046261C

[22]申请日 94.7.20 [24]颁证日 99.8.21

[21]申请号 94192841.1

[30]优先权

[32]93.7.20 [33]US [31]095,161

[32]93.10.15 [33]US [31]138,229

[32]94.1.27 [33]US [31]189,058

[86]国际申请 PCT/US94/08350 94.7.20

[87]国际公布 WO95/03265 英 95.2.2

[85]进入国家阶段日期 96.1.22

[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·霍尔顿 C·索莫萨

H·B·吉姆 M·辛多

R·J·比迪格 P·D·伯特曼

C·史密斯 F·良 K·穆尔希

[56]参考文献

JOURNAL OF AMERICAN CHEMICAL SOCIETY
V116 NO4 1994. 1. 1 ROBERT HOLTON FIRST
TOTAL SYNTHESIS OF TAXOL 2.
COMPLRTION OF THE CAND D RI

审查员 刘广新

[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 唐伟杰

权利要求书 17 页 说明书 116 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 紫杉醇及其衍生物的合成

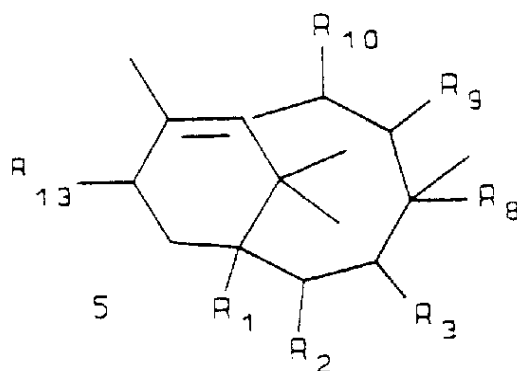
[57]摘要

合成紫杉醇和其它三环和四环紫杉烷的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 在制备三环或四环紫杉烷中所采用的具有下列通式的中间体



其中

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$ 或与 R_1 一同构成碳酸酯;

R_3 为氢, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{32}$, 或氧代;

R_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

R_9 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{33}$, 或与 R_{10} 一同构成碳酸酯;

R_{10} 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{29}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{13} 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{35}$ 或 $MO-$;

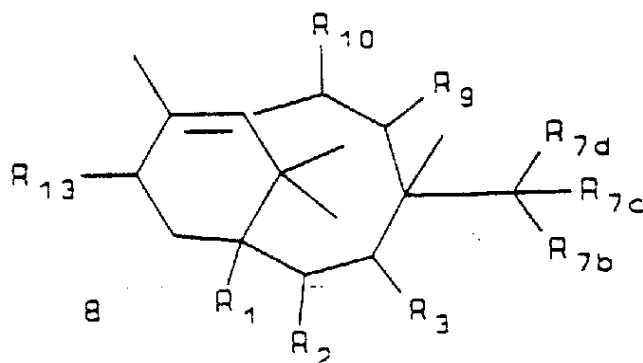
R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} 及 R_{35} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基; 且

M 包括铵或为金属。

2. 在制备三环或四环紫杉烷中所采用的具有下列通式的中间体



其中

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$ 或与 R_1 一同构成碳酸酯;

R_3 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{32}$, 或氧代, 或与 R_{7b} 一同

构成碳酸酯；

R_{7b} 为氢，烷基，氧基，羟基，保护的羟基，或 $-OCOR_{36}$ ，或与 R_3 或 R_9 一同构成碳酸酯；

R_{7c} 和 R_{7d} 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

R_9 为氢，羟基，保护的羟基，氧代，或 $-OCOR_{33}$ ，或与 R_{7b} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯；

R_{10} 为氢，烷基，保护的羟基，氧代，或 $-OCOR_{29}$ ，或与 R_9 一同构成碳酸酯；

R_{13} 为氢，羟基，保护的羟基， $-OCOR_{35}$ 或 $MO-$ ；

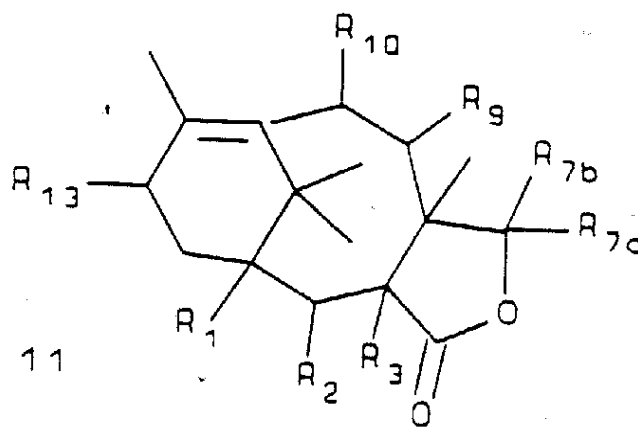
R_{29} ， R_{30} ， R_{31} ， R_{32} ， R_{33} ， R_{35} 和 R_{36} 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，芳氧基， $-NX_8X_{10}$ ， $-SX_{10}$ ，单环芳基或单环杂芳基；

X_8 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

X_{10} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；且

M 包括铵或为金属。

3. 在制备三环或四环紫杉烷中所采用的具有下列通式的中间体



其中

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$ 或与 R_1 一同构成碳酸酯;

R_3 为氢, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{32}$;

R_{7b} 为氢, 烷基, 氧基, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{36}$;

R_{7c} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

R_9 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{33}$, 或与 R_{10} 一同构成碳酸酯;

R_{10} 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{29}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{13} 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{35}$ 或 $MO-$;

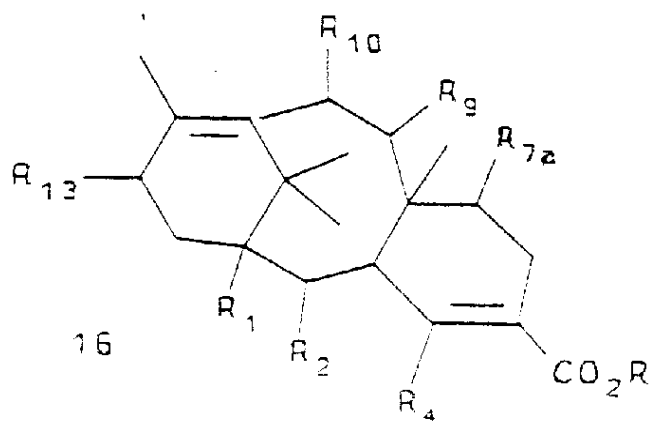
R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} 和 R_{35} 为独立的氧, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基; 且

M 包括铵或为金属。

4. 在制备三环或四环紫杉烷中所采用的具有下列通式的中间体



其中

R 为 C_1-C_8 烷基

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$ 或与 R_1 一同构成碳酸酯, 或与 R_{4a} 一同构成碳酸酯;

R_{4a} 为氢, 烷基, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{27}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_{7a} 为氢, 卤素, 羟基, 保护的羟基, OR_{28} , 或 $-OCOR_{34}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_9 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, $-OR_{28}$, 或 $-OCOR_{33}$, 或与 R_{7a} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯;

R_{10} 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, $-OR_{28}$, 或 $-OCOR_{29}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{13} 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{35}$ 或 $MO-$;

R_{28} 为功能基, 其可增加紫杉烷衍生物的溶解度;

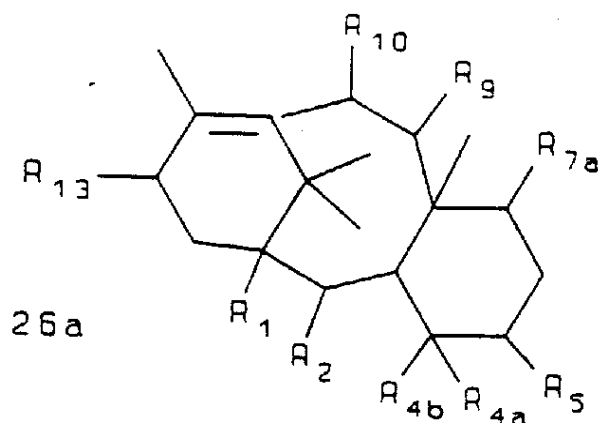
R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} , R_{34} 和 R_{35} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 烷氧基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基;

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基; 且

M 包括铵或为金属。

5. 在制备三环或四环紫杉烷中所采用的具有下列通式的中间体



其中

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$ 或与 R_1 或 R_{4a} 一同构成碳酸酯;

R_{4a} 为氢, 烷基, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{27}$, 与 R_{4b} 一同构成氧代物, 或与 R_2 , R_{4b} 或 R_5 一同构成碳酸酯;

R_{4b} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 或氰基, 与 R_{4a} 一同构成氧代物, 与 R_{4a} 或 R_5 一同构成的碳酸酯, 或与 R_5 及其相连的碳原子一起形成螺[4,4]二氧己烷;

R_5 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{37}$, 氧代, 与 R_{4a} 或 R_{4b} 一同

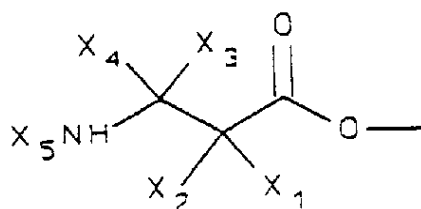
构成碳酸酯，或与 R_{10} 及其相连接的碳原子一起形成螺[4.4]二氧己烷；

R_{7a} 为氢，卤素，羟基，保护的羟基， $-OR_{28}$ ， OR_{28} ，或 $-OCOR_{34}$ ，或与 R_9 一同构成碳酸酯；

R_9 为氢，氧代，羟基，保护的羟基，氧代， OR_{28} ，或 $-OCOR_{33}$ ，或与 R_{7a} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯；

R_{10} 为氢，氧代，羟基，保护的羟基， $-OR_{28}$ ，或 $-OCOR_{29}$ ，或与 R_9 一同构成碳酸酯；

R_{13} 为氢，羟基，保护的羟基， $-OCOR_{35}$ ， $MO-$ 或



R_{28} 为功能基，其增加紫杉烷衍生物的溶解度；

R_{27} ， R_{29} ， R_{30} ， R_{31} ， R_{33} ， R_{34} ， R_{35} 和 R_{37} 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，烷氧基，芳氧基， $-NX_8X_{10}$ ， $-SX_{10}$ ，单环芳基或单环杂芳基；

X_1 为 $-OX_6$ ， $-SX_7$ ，或 $-NX_8X_9$ ；

X_2 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_3 和 X_4 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_5 为 $-COX_{10}$ ， $-COOX_{10}$ ， $COSX_{10}$ ， $-COX_8X_{10}$ 或 $-SO_2X_{11}$ ；

X_6 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，杂芳基，羟基保护基或

增加紫杉烷衍生物的溶解度的功能基；

X_7 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，杂环芳基或巯基保护基；

X_8 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_9 为氨基保护基；

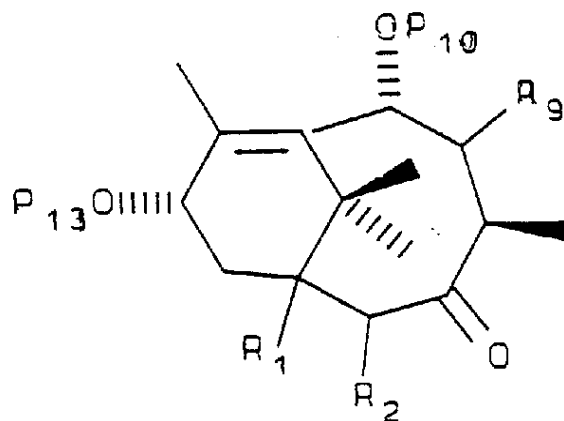
X_{10} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_{11} 为为烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基， $-OX_{10}$ ，或
 $-NX_8X_{14}$ ；

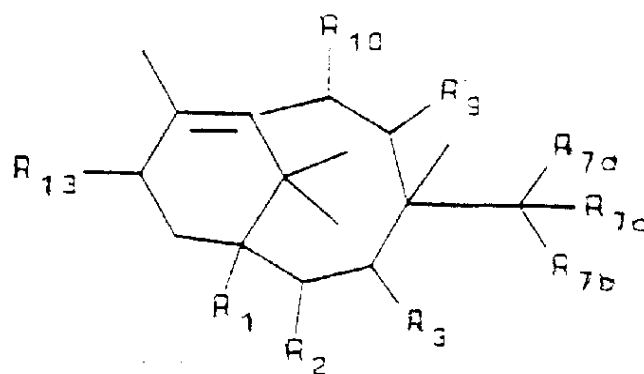
X_{14} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；且

M 包括铵或为金属。

6. 合成三环或四环紫杉烷中间体的制备方法，其包括用 $BrMg$
 $(iPr)_2$ 和一种醛(或酮)与具下列结构通式的化合物反应，



随后，用光气和一种醇处理，形成具下列结构通式的化合物：



其中

R_1 为氢或保护的羟基; R_2 为氢或保护的羟基;

R_3 为氧代;

R_{7b} 为氢, 烷基, 氰基, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{36}$, 或与 R_3 或 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{7c} 和 R_{7a} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

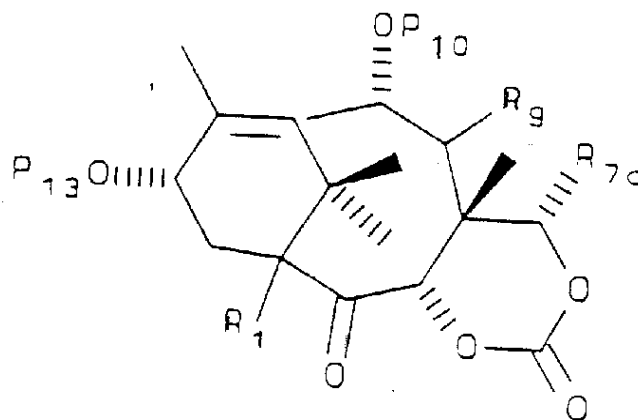
R_9 为氢, 保护的羟基, 或氧代;

R_{10} 为 $-OP_{10}$;

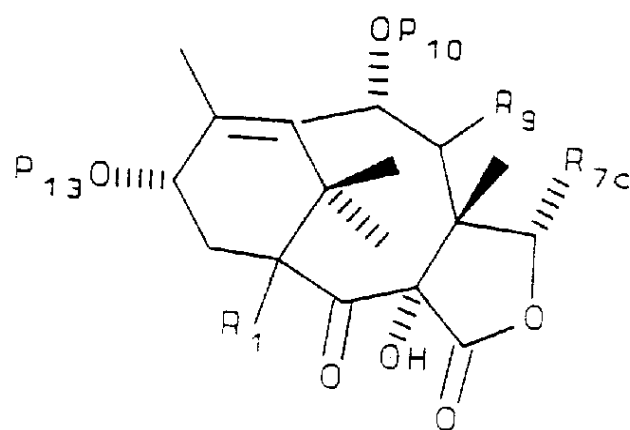
R_{13} 为 $-OP_{13}$; 且

P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

7. 合成三环或四环紫杉烷中间体的制备方法, 其包括用四甲基哌啶锂与具下列结构通式的化合物反应,



形成具下列结构通式的化合物：



其中

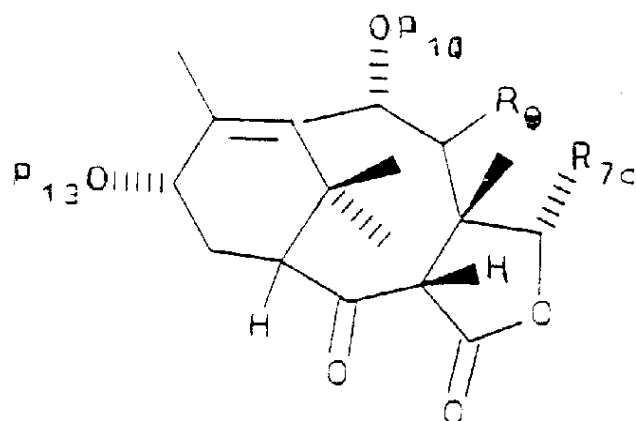
R_1 为氢或保护的羟基；

R_{7c} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

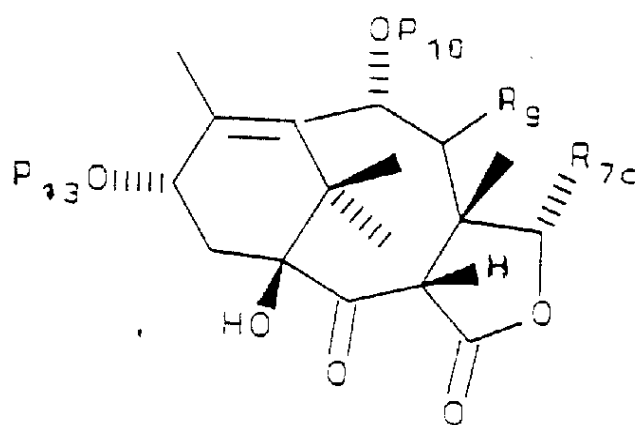
R_9 为氢，保护的羟基，或氧代；且

P_{10} 及 P_{13} 为羟基保护基。

8. 合成三环或四环紫杉烷中间体的制备方法，其包括用四甲基哌啶锂和樟脑磺酰基氧杂氮丙啶与具下列结构通式的化合物反应，



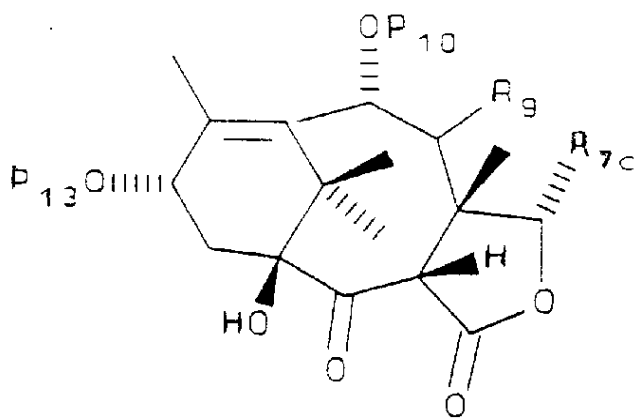
形成具下列结构通式的化合物：



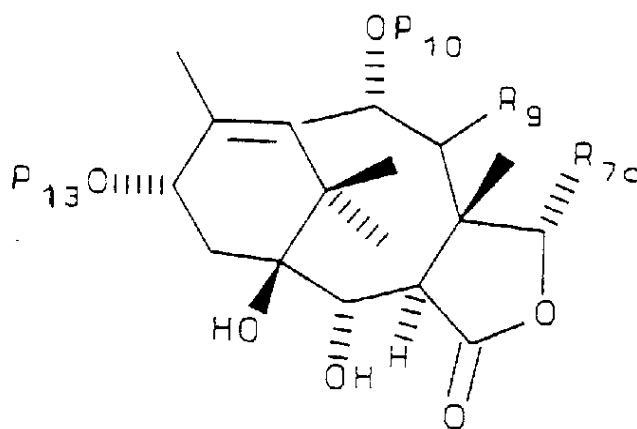
其中

R_9 为氢，保护的羟基，或氧代； R_{7c} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；且 P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

9. 合成三环或四环紫杉烷中间体的制备方法，其包括用氢化物还原剂，与具下列结构通式的化合物反应，

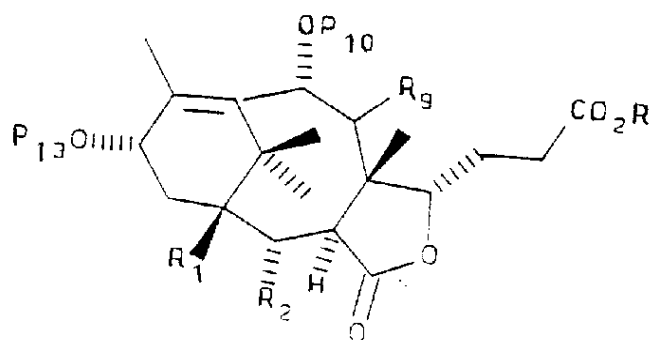


形成具下列结构通式的化合物：

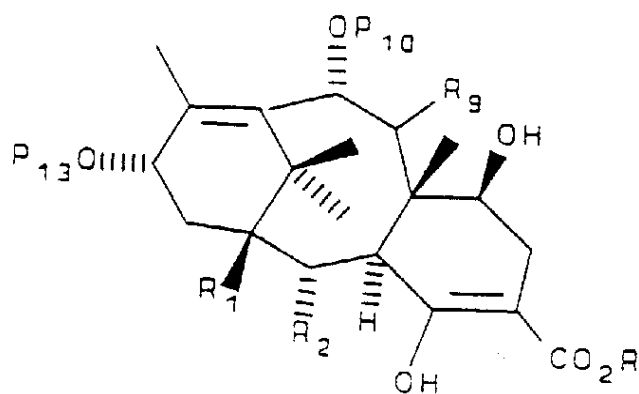


其中 R_9 为氢，保护的羟基，或氧代； R_{7c} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；且 P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

10. 合成三环或四环紫杉烷中间体的制备方法，其包括用二异丙基酰胺锂与具下列结构通式的化合物反应，

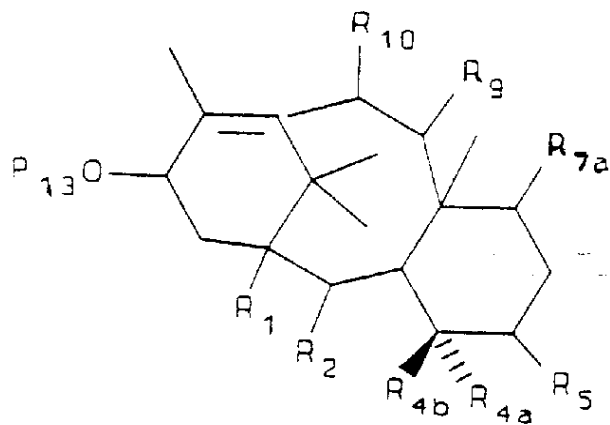


形成具下列结构通式的化合物：

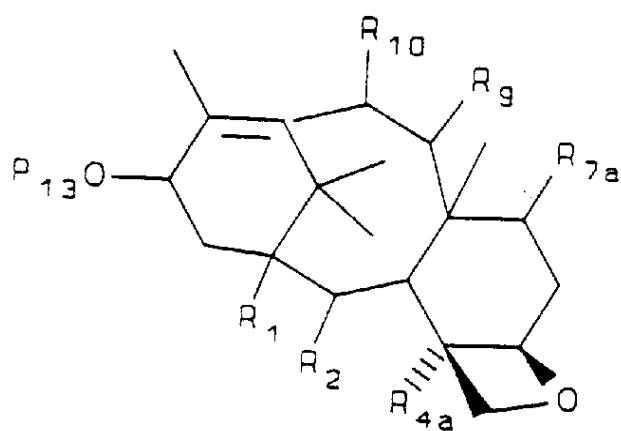


其中 R 为低级烷基， R_1 为氢，保护的羟基或 R_1 和 R_2 一同构成碳酸酯， R_2 为氢，保护的羟基或 R_1 和 R_2 一同构成碳酸酯， R_9 为氢，保护的羟基或氧代，且 P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

11. 用于合成三环或四环紫杉烷中间体的制备方法，其包括用 DBU 与具下列结构通式的化合物反应，



形成具下列结构通式的化合物：



其中

R_1 为氢，羟基，保护的羟基或 $-OCOR_{30}$ ，或与 R_2 一同构成碳酸酯；

R_2 为氢，羟基，保护的羟基，氧代，或 $-OCOR_{31}$ ，或与 R_1 一同

构成碳酸酯；

R_{1a} 为氢，烷基，羟基，或保护的羟基，或与 R_2 一同构成碳酸酯；

R_{4b} 为羟基亚甲基；

R_5 为 $-\text{OMs}$ ， $-\text{OTs}$ 或溴化物；

R_{7a} 为氢，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{34}$ ，或与 R_9 一同构成碳酸酯；

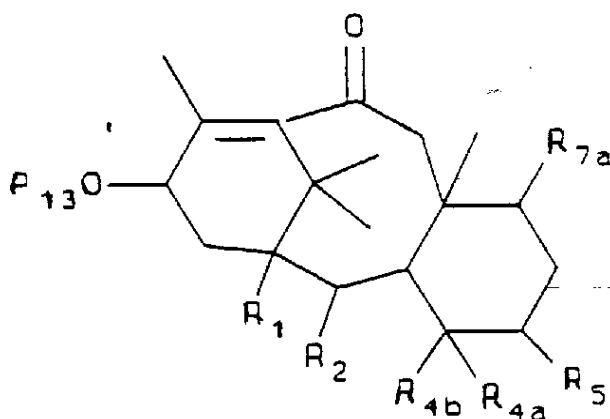
R_9 为氢，氧代，羟基，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{33}$ ，或与 R_{7a} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯；

R_{10} 为氢，氧代，羟基，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{29}$ ，或与 R_9 一同构成碳酸酯；

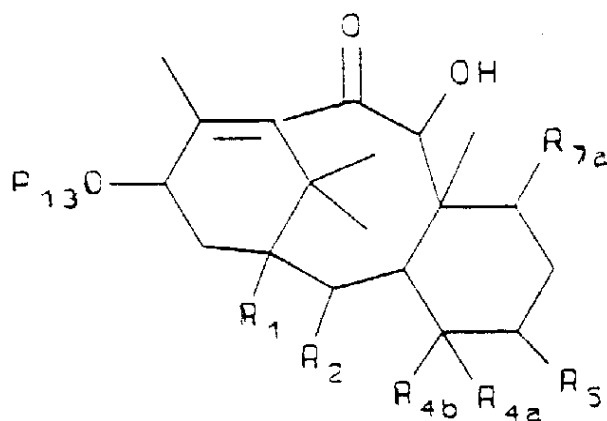
R_{13} 为氢，羟基，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{35}$ ；

R_{29} ， R_{33} ， R_{34} 和 R_{35} 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，烷氧基，芳氧基， $-\text{NX}_8\text{X}_{10}$ ， $-\text{SX}_{10}$ ，单环芳基或单环杂芳基。

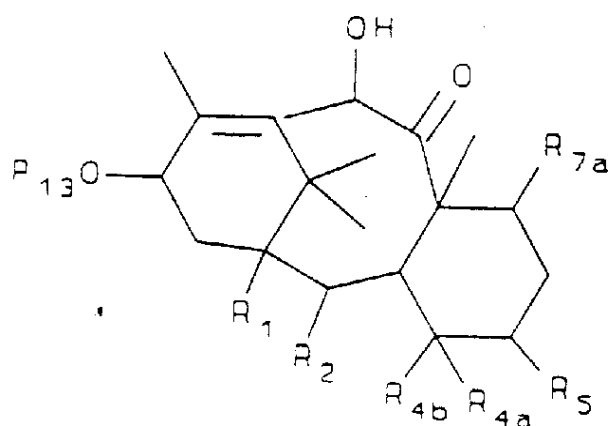
12. 合成三环或四环紫杉烷中间体的制备方法，其包括用 KOt-Bu 和 $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ 与具下列结构通式的化合物反应，



形成具下列结构通式的化合物：



并且该反应产和受到外加的 KOtBu ，硅胶或其它酸或碱的影响，或加热使反应产物重排，成为具下列结构通式的化合物：



其中

R_1 为氢，羟基，保护的羟基，或与 R_2 一同构成碳酸酯；

R_2 为氢, 保护的羟基或 $-OCOR_{31}$, 或与 R_1 或 R_{4a} 一同构成碳酸酯;

R_{4a} 为氢, 烷基, 羟基, 或保护的羟基, 或 $-OCOR_{27}$, 与 R_{4b} 一同构成氧代物, 或与 R_2 , R_{4b} , 或 R_5 一同构成碳酸酯;

R_{4b} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 或氰基, 与 R_{4a} 一同构成氧代物, 或与 R_{4a} 或 R_5 一同构成碳酸酯, 或与 R_5 及其相连接的碳原子一起形成螺[4,4]二氧己烷;

R_5 为氢, 保护的羟基, $-OCOR_{37}$, 与 R_{4a} 或 R_{4b} 一同构成碳酸酯, 或与 R_{4b} 及其相连接的碳原子一起形成螺[4,4]二氧己烷;

R_{7a} 为氢, 卤素, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{34}$;

P_{13} 是羟基保护基;

R_{27} , R_{30} , R_{31} , R_{34} , 和 R_{37} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 烷氧基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 或杂原子取代的烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基, 且

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 或杂原子取代的烷基, 链烯基, 链炔基或杂芳基。

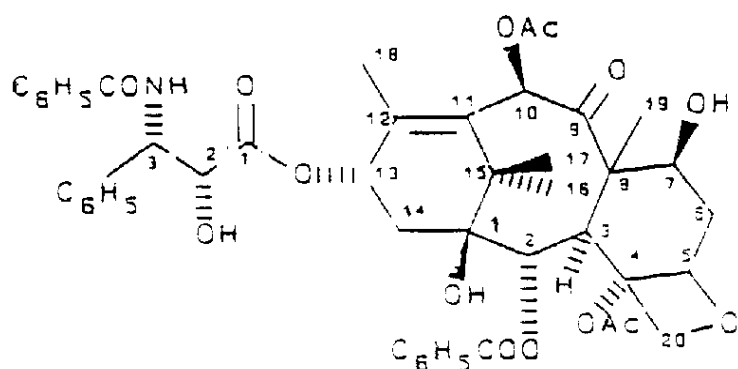
说明书

紫杉醇及其衍生物的合成

本发明是在国家健康研究所提供的 #CA42031 号政府资助的支持下完成的。美国政府在本发明中享有一定的权利。

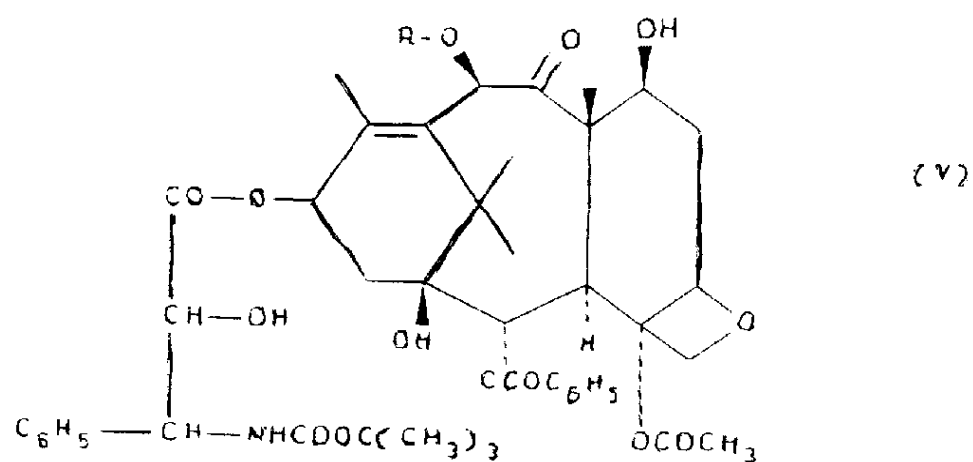
本发明涉及紫杉醇及其他的三环和四环紫杉烷、以及它们的新的中间体的合成方法。

萜烯族的紫杉烷类，其中包括紫杉醇，已在生物和化学领域中引起了广泛的兴趣。紫杉醇是有效的肿瘤化疗药物，它具有广谱的抗白血病和肿瘤抑制活性。紫杉醇具有如下结构：

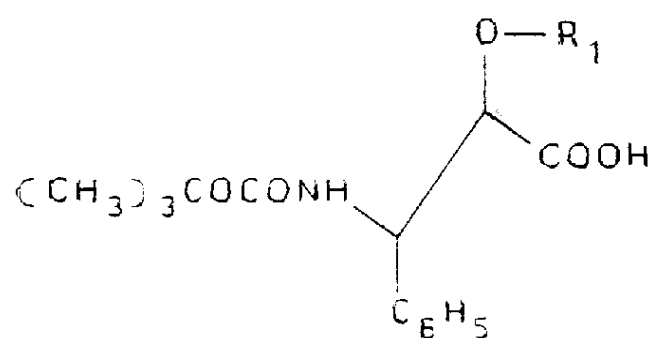


其中 AC 为乙酰基。

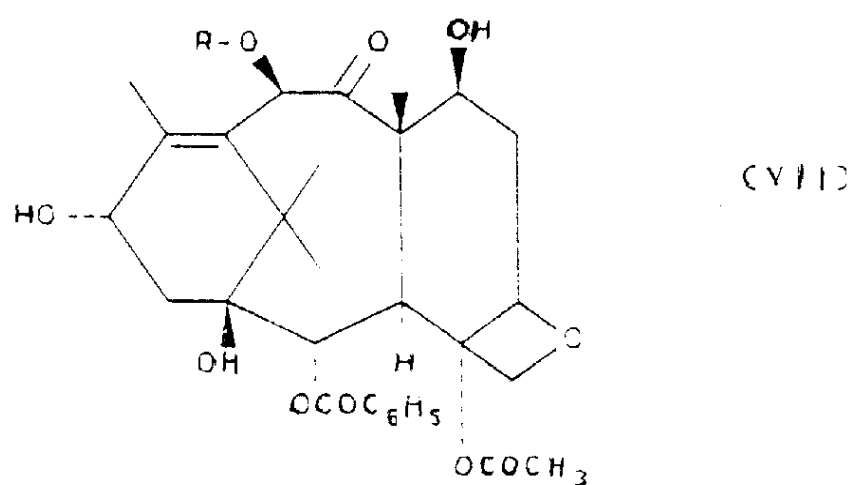
目前紫杉醇主要来源是 *Taxus brevifolia* (西部紫杉属树木) 的树



其中 R' 为氢或乙酰基。在该专利中，具下列通式的酸：



其中 R_1 为羟基保护基，与具下列通式的紫杉烷衍生物进行缩合



其中 R_2 为乙酰基羟基保护基且 R_3 为羟基保护基，且保护基 R_1 , R_3 以及 R_2 可适当地随后被氢所取代。

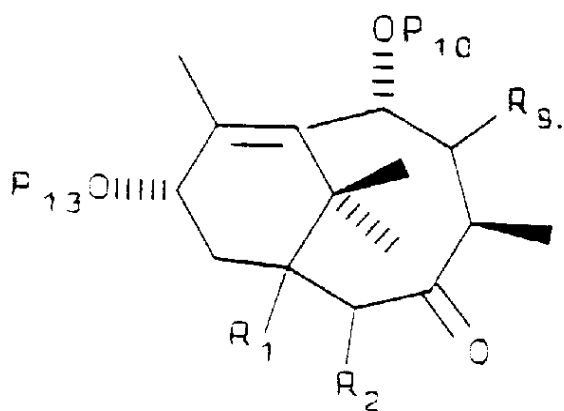
近年来还报导了一些其它的制备紫杉醇及具有抗肿瘤活性的其它紫杉烷的半合成的方法，但所有这些方法都需要用 10-DAB 或浆果赤霉素 III 作为起始物。在这种情况下，紫杉醇及其他的紫杉烷衍生物的来源至少一定程度上取决于从世界偏僻的角落中生长的植物的各个部位所能收集到的叶子粗树皮等以及从中提取到的 10-DAB 和/或浆果赤霉素的量。

本发明的目的是提供合成紫杉醇及其它四环紫杉烷的方法，所提供的方法具有高度的非对映异构选择性，及相对高的收率；并且提供了关键的中间体以及制备这些中间体的方法。

简单地讲，本发明涉及制备紫杉醇以及其他的三环和四环紫杉烷的方法。

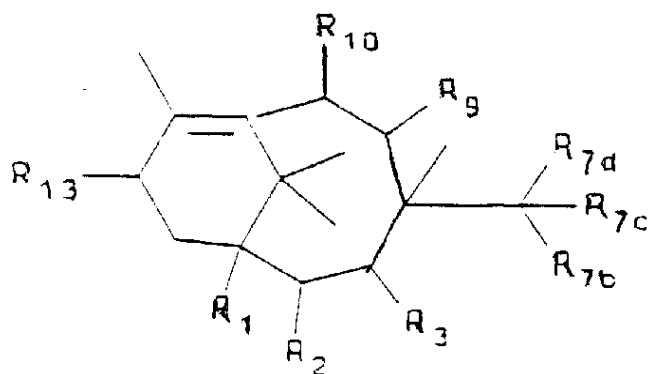
根据本发明，该方法包括如下步骤：

将具下列通式化合物：



与 $\text{BrMgN}(\text{ipr})_2$, 醛(或酮)进行反应，随后用光气和醇处理，

成具有如下结构的化合物：



其中

R_1 为氢或保护的羟基； R_2 为氢或保护的羟基；

R_3 为氧代，

R_{7b} 为氢，烷基、氟基，羟基，保护的羟基，或 $-OCOR_{36}$ ，

R_{7c} 及 R_{7d} 各自独立地表示氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

R_9 为氢，保护的羟基或氧代；

R_{10} 为 $-OP_{10}$ ；

R_{13} 为 $-OP_{13}$ ；且

R_{36} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，烷氧基，芳氧基， $-NX_8X_{10}$ ， $-SX_{10}$ ，单环芳基或单环杂芳基，

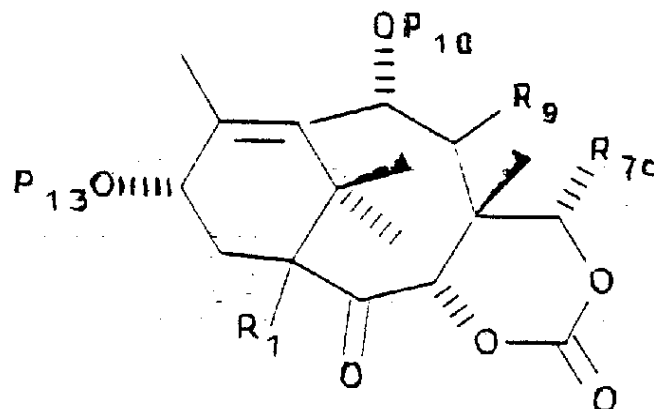
X_8 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

X_{10} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

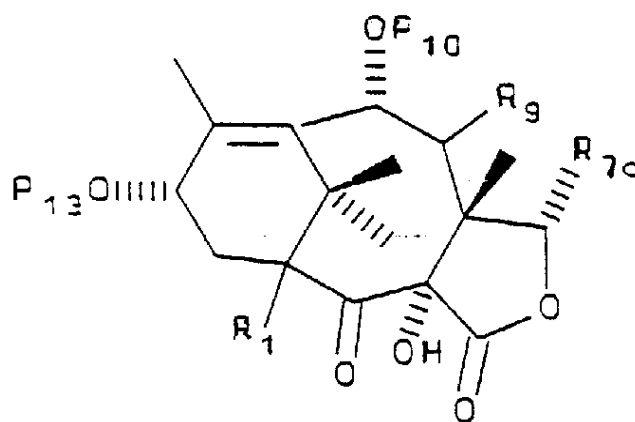
P_{10} 及 P_{13} 为羟基保护基。

根据本发明，该方法还可以包括下列步骤：

将下列通式的化合物：



与四甲基哌啶锂反应成具下列通式的化合物：



其中

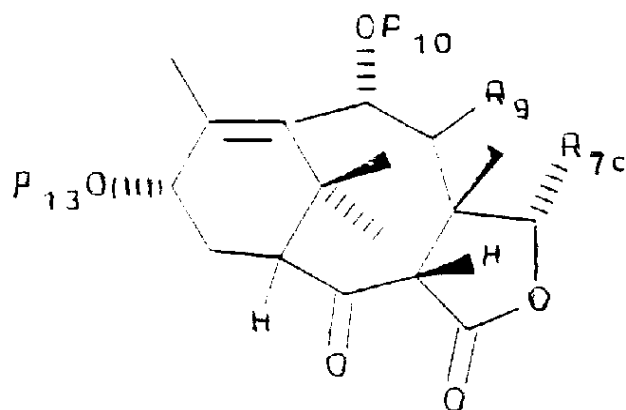
R_1 为氢或保护的羟基；

R_{7c} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

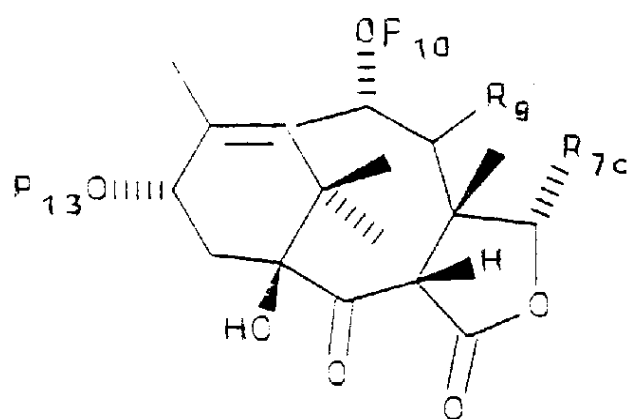
R_9 为氢，保护的羟基，或氧代；且

P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

根据本发明，该方法还可包括如下步骤，将下列通式的化合

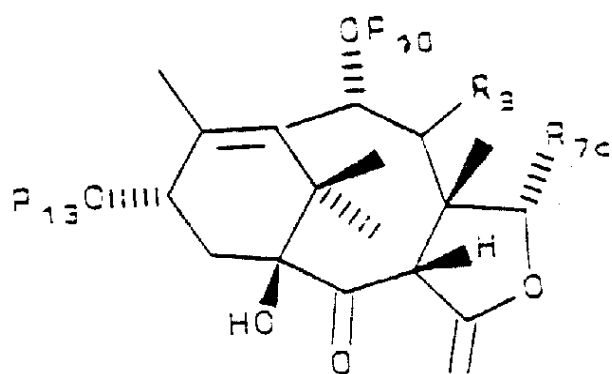


与四甲基哌啶锂和樟脑磺酰氧杂氮丙啶反应，形成具下列通式的化合物：

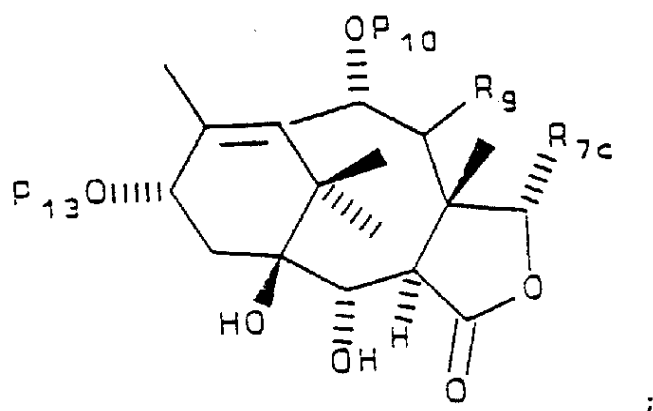


其中 R_9 为氢，保护的羟基，或氧化； R_{7c} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；且 P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

根据本发明，该方法可由如下步骤构成：将具有下列通式的化合物：

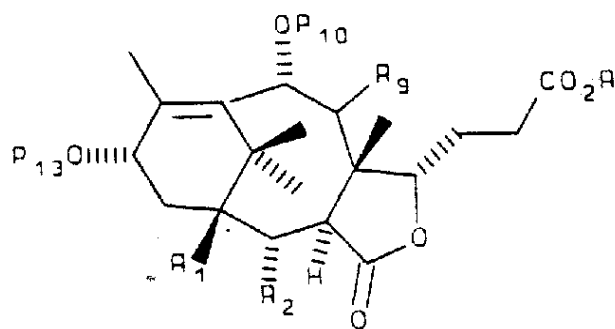


与氢化物还原剂反应，较可取的为 Red-AL，形成具下列通式的化合物：

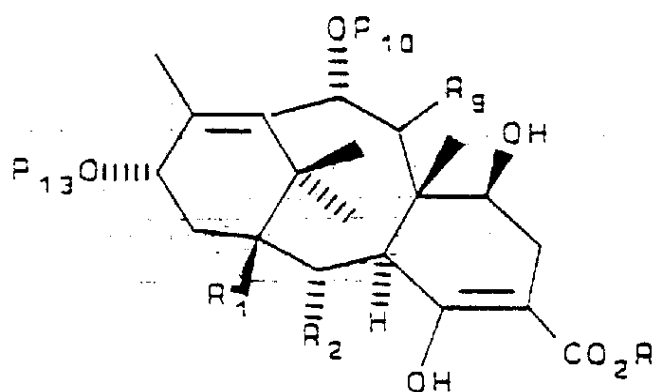


其中 R_9 为氢，保护的羟基，或氧代； R_{7c} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；且 P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

根据本发明，该方法可由如下步骤构成，将具有下列通式的化合物：

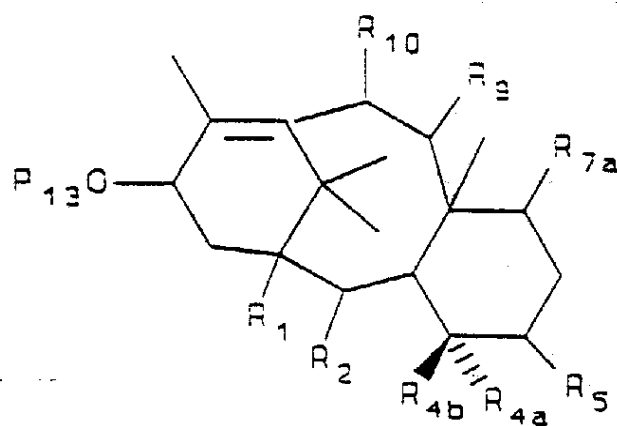


与二异丙基酰胺锂反应，生成具有下列通式的化合物：



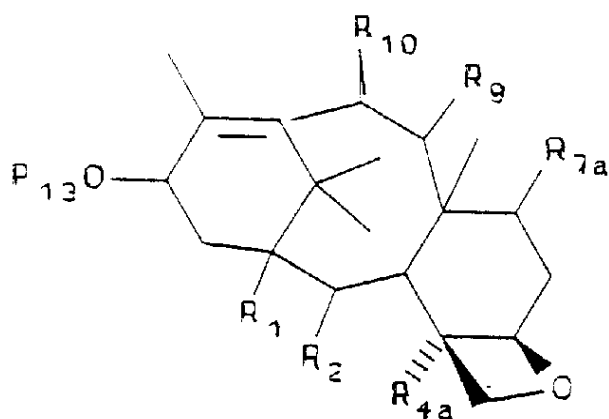
其中 R 为低级烷基， R_1 为氢，保护的羟基，或 R_1 和 R_2 一起构成碳酸酯， R_2 为氢，保护的羟基，或 R_1 和 R_2 一起构成碳酸酯； R_9 为氢，保护的羟基，或氧代； P_{10} 和 P_{13} 为羟基保护基。

根据本发明，该方法包括如下步骤，将具下列通式的化合物：



与 DBU 反应，生成具下列通式的化合物：

与 DBU 反应, 生成具下列通式的化合物:



其中

R_1 为氢, 羟基; 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$, 或与 R_1 一同构成碳酸酯;

R_{4a} 为氢, 烷基, 羟基, 或保护的羟基, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_{4b} 为羟亚甲基;

R_5 为 $-OMs$, OTs 或溴;

R_{7a} 为氢, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{34}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_9 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{33}$, 或与 R_{7a} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯;

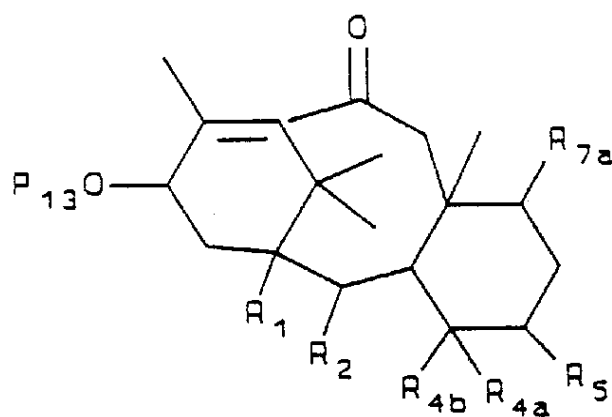
R_{10} 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{29}$, 或与 R_9 一同

R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{33} 及 R_{34} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 烷氧基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

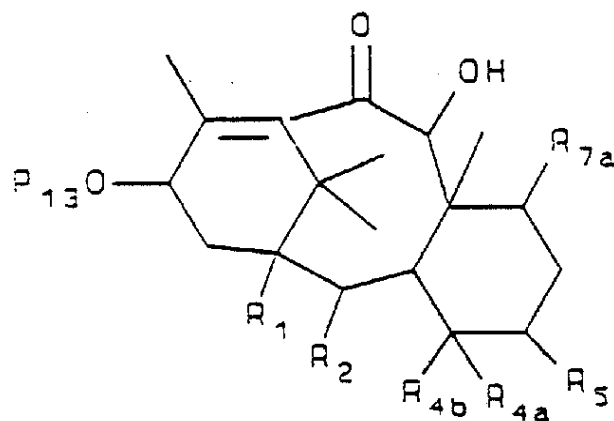
X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基; 和

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基。

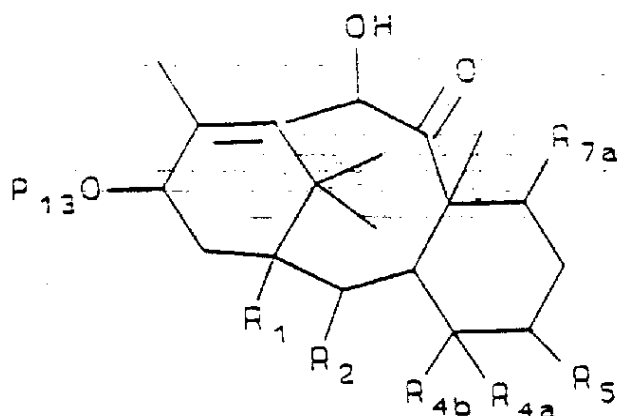
根据本发明, 该方法包括下列步骤, 将具有下列通式的化合物:



与 $KOtBu$ 和 $(phs.O)_2O$ 反应形成具有下列通式的化合物:



在另外加入 KOtBu ，并有硅胶，或其它的酸或碱存在下，或加热后，上述化合物重排，得到具有如下通式的化合物：



其中，

R_1 为氢，羟基，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{30}$ 或与 R_2 一同构成碳酸酯；

R_2 为氢，羟基，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{31}$ ，或与 R_1 或 R_{4a} 一同构成碳酸酯；

R_{4a} 为氢，烷基，羟基，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{27}$ ，与 R_{4b} 构成氧代，或与 R_2 ， R_{4b} 或 R_5 一同构成碳酸酯；

R_{4b} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，杂芳基，或氟基，与 R_{4a} 构成氧代，与 R_{4a} 或 R_5 一同构成碳酸酯，或与 R_5 及它们所接的碳一同构成螺[4,4]二氧乙烷(oxetane)。

R_5 为氢，保护的羟基， $-\text{OCOR}_{37}$ ，为 R_{4a} 或 R_{4b} 一同构成碳酸酯，或与 R_{4b} 及所连的碳一起构成螺[4,4]二氧己烷；

R_{7a} 为氢，卤素，保护的羟基，或 $-\text{OCOR}_{34}$ ；

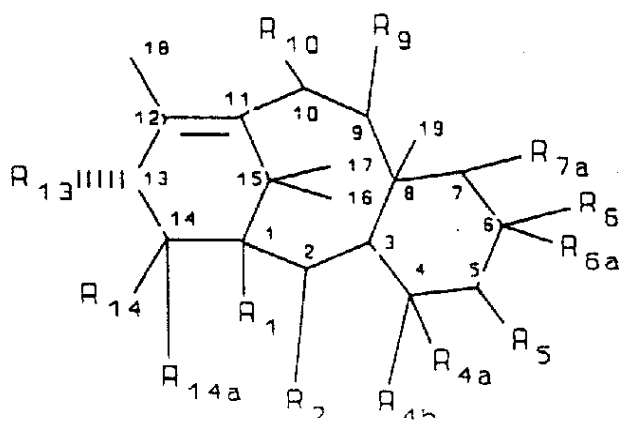
P_{13} 为羟基保护基,

R_{27} , R_{30} , R_{31} , R_{34} , 及 R_{37} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 烷氧基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 或杂原子取代的烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基; 和

X_{10} 为烷基, 链基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 或杂原子取代的烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基。

通常, 本发明中的方法可用于制备具有下列通式的紫杉烷类:



其中:

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{30}$;

R_2 为氢, 羟基, $-OCOR_{31}$, 或氧代;

R_{4a} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 氰基, 羟基, $-OCOR_{27}$, 或与 R_{4b} 一同构成氧代, 环氧乙烷或亚甲基;

R_{4b} 为氢, 与 R_{4a} 一同构成氧代, 环氧乙烷或亚甲基, 或与 R_5 及

所连的碳一同构成螺[4,4]二氧乙烷。

R_5 为氢, 卤素, 羟基, 保护的羟基, $-\text{OCOR}_{37}$, 氧代, 或与 R_{4b} 及所连的碳一同构成螺[4,4]二氧己烷:

R_6 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基, 羟基, 保护羟基或与 R_{6a} 一起形成氧代;

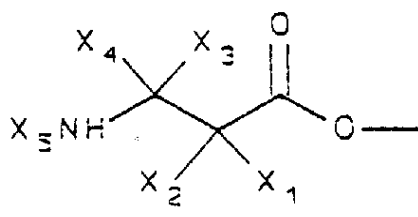
R_{6a} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基, 羟基, 保护羟基或与 R_6 一起形成氧代;

R_{7a} 为氢, 卤素, 羟基, 保护的羟基, $-\text{OCOR}_{34}$, 氧代或 $-\text{OR}_{28}$;

R_9 为氢, 羟基, 保护的羟基, 酰氧基, 或氧代;

R_{10} 为氢, $-\text{OCOR}_{29}$, 羟基, 保护的羟基, 或氧代;

R_{13} 为羟基, 保护的羟基, $\text{MO}-$ 或



R_{14} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

R_{14a} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基, 羟基, 保护羟基或与 R_1 一起形成碳酸酯;

R_{28} 为增加紫杉烷溶解度的功能基;

$R_{27}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{34}$ 及 R_{37} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 单环芳基或单环杂芳基;

X_1 为 $-\text{OX}_6$, $-\text{SX}_7$ 或 $-\text{NX}_8\text{X}_9$;

X_2 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基;

X_3 和 X_4 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

X_9 为氨基保护基；

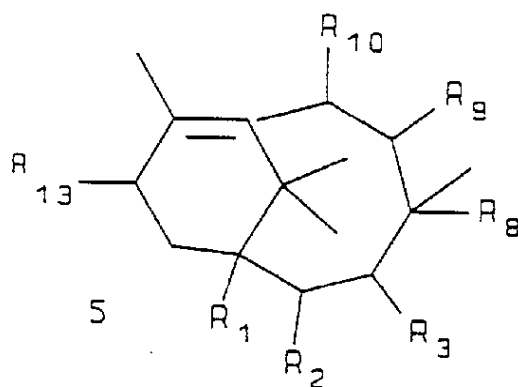
X_{10} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，杂芳基，或杂原子取代的烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

X_{11} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，杂芳基， $-OX_{10}$ ，或 $-NX_8X_{14}$ ；

X_{14} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；且

M 包括铵或金属，

另外本发明还涉及制备三环或四环紫杉烷中所用的具有下列通式的中间体：



其中

R_1 为氢，羟基，保护的羟基或 $-OCOR_{30}$ ，或与 R_2 一同构成碳酸酯；

R_2 为氢，羟基，保护的羟基，氧代，或 $-OCOR_{31}$ ，或与 R_1 一同构成碳酸酯；

R_3 为氢，羟基，保护的羟基， $-OCOR_{32}$ 或氧代；

R_8 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

R_9 为氢, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{33}$, 或与 R_{10} 一同构成碳酸酯;

R_{10} 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{29}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{13} 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{35}$ 或 $MO-$;

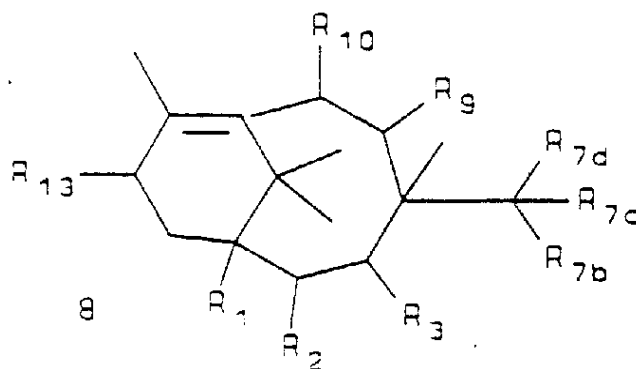
$R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}$, 及 R_{35} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 烷氧基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基;

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基; 且

M 包括铵或金属。

本发明进一步涉及制备三环四环紫杉烷中所用的具有下列通式的中间体:



其中

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-\text{OCOR}_{31}$, 或与 R_1 一同构成碳酸酯;

R_3 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-\text{OCOR}_{32}$, 或氧代或与 R_{7b} 一同构成碳酸酯;

R_{7b} 为氢, 烷基, 氧基, 羟基, 保护的羟基, 或 $-\text{OCOR}_{36}$, 或与 R_3 或 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{7c} 及 R_{7d} 为独立氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基或杂芳基;

R_9 为氢, 保护的羟基, 氧代, 或 $-\text{OCOR}_{33}$, 或与 R_{7b} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯;

R_{10} 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-\text{OCOR}_{29}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{13} 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-\text{OCOR}_{35}$ 或 $\text{MO}-$;

R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{35} 及 R_{35} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 烷氧基, 芳氧基, $-\text{NX}_8\text{X}_{10}$, $-\text{SX}_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

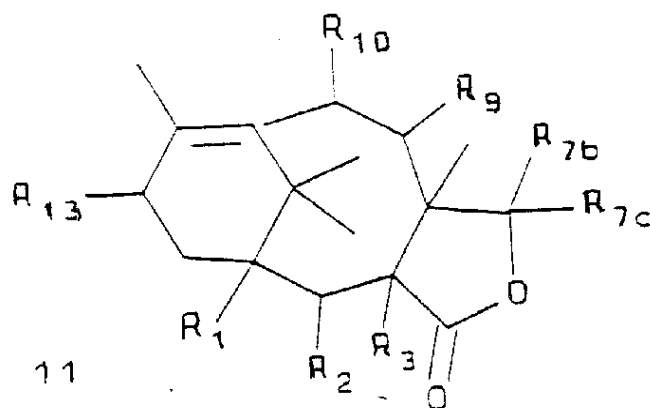
X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基;

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基; 且

M 包括铵或金属。

本发明进一步涉及制备三环四或环紫杉烷中所用的具有下列通式的中间体:

本发明进一步涉及制备三环四或环紫杉烷中所用的具有下列通式的中间体：



其中

R₁ 为氢，羟基，保护的羟基或—OCOR₃₀，或与 R₂ 一同构成碳酸酯；

R₂ 为氢，羟基，保护的羟基，氧代，或—OCOR₃₁，或与 R₁ 一同构成碳酸酯；

R₃ 为氢，羟基，保护的羟基，—OCOR₃₂；

R_{7b} 为氢，烷基，氰基，羟基，保护的羟基，或—OCOR₃₆，或与 R₃ 或 R₉ 一同构成碳酸酯；

R_{7c} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基；

R₉ 为氢，保护的羟基，氧代，或—OCOR₃₃，或与 R₁₀ 一同构成碳酸酯；

R₁₀ 为氢，羟基，保护的羟基，氧代，或—OCOR₂₉，或与 R₉ 一同

构成碳酸酯；

R_{13} 为氢，羟基，保护的羟基， $-\text{OCOR}_{35}$ 或 $\text{MO}-$ ；

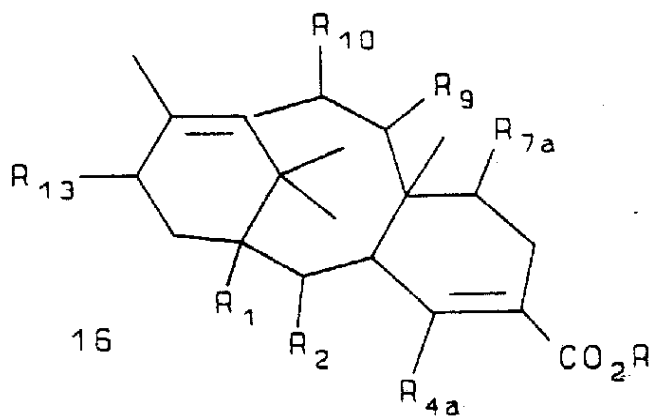
R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{35} 及 R_{36} 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，烷氧基，芳氧基， $-\text{NX}_8\text{X}_{10}$ ， $-\text{SX}_{10}$ ，单环芳基或单环杂芳基；

X_8 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_{10} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；且

M 包括铵或金属。

本发明进一步涉及制备三环四环紫杉烷中所用的具有下列通式的中间体：



其中

R 为 C_1-C_8 烷基，

R_1 为氢，羟基，保护的羟基或 $-\text{OCOR}_{30}$ ，或与 R_2 一同构成碳酸酯；

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$, 或与 R_1 一同构成碳酸酯; 或与 R_4 一同构成碳酸酯;

R_{4a} 为氢, 烷基, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{27}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_{7a} 为氢, 卤素, 羟基, 保护的羟基, OR_{28} , $-OCOR_{34}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_9 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, $-OR_{28}$, 或 $-OCOR_{33}$, 或与 R_{7a} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯;

R_{10} 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, $-OR_{28}$, 或 $-OCOR_{29}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{13} 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{35}$ 或 $MO-$;

R_{28} 为增加紫杉烷衍生物溶解度的功能基;

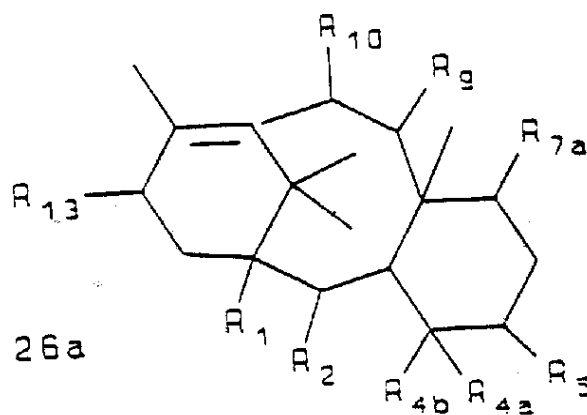
R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , 及 R_{35} 为独立的氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 烷氧基, 芳氧基, $-NX_8X_{10}$, $-SX_{10}$, 单环芳基或单环杂芳基;

X_8 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基;

X_{10} 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 或杂芳基; 且

M 包括铵或金属。

本发明进一步涉及制备三环四环紫杉烷中所用的具有下列通式的中间体:



其中

R_1 为氢, 羟基, 保护的羟基或 $-OCOR_{30}$, 或与 R_2 一同构成碳酸酯;

R_2 为氢, 羟基, 保护的羟基, 氧代, 或 $-OCOR_{31}$, 或与 R_1 一同构成碳酸酯; 或与 R_4 一同构成碳酸酯;

R_{4a} 为氢, 烷基, 羟基, 保护的羟基, 或 $-OCOR_{27}$, 与 R_{4b} 构成氧代, 或与 R_2 , R_{4b} 或 R_5 一同构成碳酸酯;

R_{4b} 为氢, 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 杂芳基, 或氰基, 与 R_{4a} 一同构成氧代, 与 R_{4a} 或 R_5 一同构成碳酸酯, 与 R_5 及所连的碳一同构成螺[4,4]二氧乙烷;

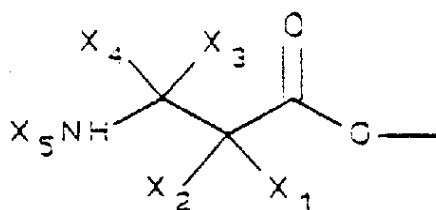
R_5 为氢, 保护的羟基, $-OCOR_{37}$, 氧代, 与 R_{4a} 或 R_{4b} 一起构成碳酸酯, 或与 R_{4b} 及所连的碳一同构成螺[4,4]二氧乙烷;

R_{7a} 为氢, 卤素, 羟基, 保护的羟基, $-OR_{28}$, 或 $-OCOR_{34}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_9 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, $-OR_{28}$, 或 $-OCOR_{33}$, 或与 R_{7a} 或 R_{10} 一同构成碳酸酯;

R_{10} 为氢, 氧代, 羟基, 保护的羟基, $-OR_{28}$, 或 $-OCOR_{29}$, 或与 R_9 一同构成碳酸酯;

R_{13} 为氢, 羟基, 保护的羟基, $-OCOR_{35}$ 或 $MO-$; 或



R_{28} 为增加紫杉烷衍生物溶解度的功能基；

$R_{27}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}$ 及 R_{37} 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，烷氧基，芳氧基， $-NX_8X_{10}$ ， $-SX_{10}$ 单环芳基或单环杂芳基；

X_1 为 $-OX_6$ ， $-SX_7$ ，或 $-NX_8X_9$ ；

X_2 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_3 和 X_4 为独立的氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_5 为 $-COX_{10}$ ， $-COOX_{10}$ ， $-COSX_{10}$ ， $-CONX_8X_{10}$ ，或 $-SO_2X_{11}$ ；

X_6 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，杂芳基，羟基保护基，或增加紫杉烷衍生物水溶解度的功能基；

X_7 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，杂芳基或巯基保护基；

X_8 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_9 为氨基保护基；

X_{10} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基；

X_{11} 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基， $-OX_{10}$ 或 $-NX_8X_{14}$ ；

X_{14} 为氢，烷基，链烯基，链炔基，芳基，或杂芳基，且

指乙基；“ipr”系指异丙基；“tBu”及“t-Bu”系指叔丁基；“R”系指低级烷基，有特殊注明时例外；“Ac”系指乙酰基；“Py”系指吡啶；“TES”系指三乙基甲硅烷基；“TMS”系指三甲基甲硅烷基；“TBS”系指 $\text{Me}_2\text{t-BuSi-}$ ；“Tf”系指 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ；“BMDA”系指 BrMg Ni Pr_3 ；“Swern”系指 $(\text{COCl})_2$, Et_3N ；“LTMP”系指四甲基吡啶锂；“MOP”系指 2-甲氧基-2-丙基；“BOM”系指苄氧甲基；“LDA”系指二异丙酰胺锂；“LAH”系指氢化铝锂；“Red-Al”系指双(2-甲氧乙氧基)氢化铝锂；“Ms”系指“ CH_3SO_2 ”；“TASF”系指三(二乙氧基)铈二氟三甲基硅酸盐；“Ts”系指甲苯磺酰基；“TBAF”系指氢化四丁基铵；“TPAP”系指四丙基-铵过钨酸盐；“DBU”系指二偶氮双环十一烷；“DMAP”系指对-二甲氨基吡啶；“LHMDS”系指六甲基二硅叠氮化锂；“DMF”系指二甲基甲酰胺；“AIBN”系指偶氮- (双)-异丁腈；“10-DAB”系指 10-去乙酰基紫果赤霉素Ⅲ；“FAR”系指 2-氯-1.1.2-三氟三乙胺；“mCPBA”系指间氯过苯甲酸；“DDQ”系指二氧基二氯醌；“巯基保护基”包括(但不局限于)硫代半缩醛，例如 1-乙氧乙基及甲氧甲基，硫代酯或硫代碳酸酯；“氨基保护基”包括(但不局限于)氨基甲酸酯，例如，2.2.2.-三氯乙基氨基甲酸酯或氨基甲酸叔丁酯；“保护的羟基”系指 $-\text{OP}$ ，其中 P 为羟基保护基；且“羟基保护基”包括(但不局限于)具有 2-10 个碳原子的缩醛，具有 2-10 个碳原子的缩酮，醚类，如甲基，叔丁基，苄基，对甲氧苄基，对硝基苄基，烯丙基，三苯甲基，甲氧甲基，甲氧乙氧甲基，乙氧乙基，四氢吡喃基，四氢硫代吡喃基，及三烷基甲硅醚，如，三甲基甲硅醚，三乙基甲硅醚，二甲芳基甲硅醚，三异丙基甲硅醚，及叔丁基二甲基甲硅醚；酯类，例如，苯甲酰

基,乙酰基,苯乙酰基,甲酰基,一,二及三卤代乙酰基,如氯乙酰基,二氯乙酰基,三氯乙酰基,三氟乙酰基;以及碳酸酯,包括(但不局限于)具有1—6个碳原子的烷基的碳酸酯,例如,甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,叔丁基,异丁基及正戊基;具有1—6个碳原子且被一或多个卤原子取代的烷基碳酸酯,例如2,2,2,—三氯乙氧甲基和2,2,2,—三氯乙基;具有2—6个碳原子的链烯基碳酸酯,如乙烯基和烯丙基;具有3—6个碳原子的环烷基碳酸酯,如,环丙基,环丁基,环戊基和环己基;以及任意地在环上有一或多个 C_{1-6} 烷氧基,或硝基取代基的苯基或苄基碳酸酯。其它的羟基,巯基及氨基的保护基参见由 T. W. Greene 所著, John Wiley and Sons 公司 1981 年出版的“Protection Groups in Organic Synthesis”。

本文中所述的烷基较可取的是主链在1—6碳原子内,且15个碳原子以内的低级烷基。它们可以是直链的或支链的,包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,己基等等。它们可以是烃或被杂原子取代的烃(在本文所定义的各种取代基的范围内,包括杂取代的烷基,链烯基,杂取代的链烯基,链炔基,杂原子取代的链炔基,芳基,杂原子芳基及杂原子取代的杂芳基)。

本文中所述的链烯基较可取的是主链在2—6个碳原子内,且15个碳原子以内的低级链烯基。它们可以是直链的或支链的,包括乙烯基,丙烯基,异丙烯基,丁烯基,异丁烯基,己烯基等等。它们可以是被烃或杂原子取代的(在本文所定义的各种取代基的范围内,包括烷基,杂原子取代的烷基,杂原子取代的链烯基,炔基,杂原子取代的链炔基,芳基,杂芳基,及杂原子取代的杂芳基)。

本文中所定义的链炔基较可取的是主链在 2—6 碳原子内，且 15 个碳原子以内的低级烷基。它们可以是直链的或支链的，包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，己基等等。它们可以是炔或被杂原子取代的炔（在本文所定义的各种取代基的范围内，包括烷基，杂原子取代的烷基，链烯基，杂原子取代的链烯基，杂原子取代的链炔基，芳基，杂芳基及杂原子取代的杂芳基）。

本文中所述的杂芳基片断含有 6—15 碳原子且包括苯基，它们可以是炔或杂原子取代的炔（在本文定义的各种取代基的范围内，包括烷基，杂原子取代的烷基，链烯基，杂原子取代的链烯基，链炔基，杂原子取代的链炔基，杂芳基，以及杂原子取代的杂芳基）。苯为最可取的芳基。

本文中所述的芳基片断含有 5—15 碳原子且包括呋喃基，噻吩基，吡啶基等等。它们可以是炔或杂原子取代的炔。各种取代基的定义见本文所述，且包括烷基，杂取代的烷基，链烯基，杂原子取代的链烯基，链炔基，杂原子取代的链炔基，杂芳基，以及杂原子取代的杂芳基）。

本文中的酰基片断包括烷基，链烯基，链炔基，芳基或杂芳基。

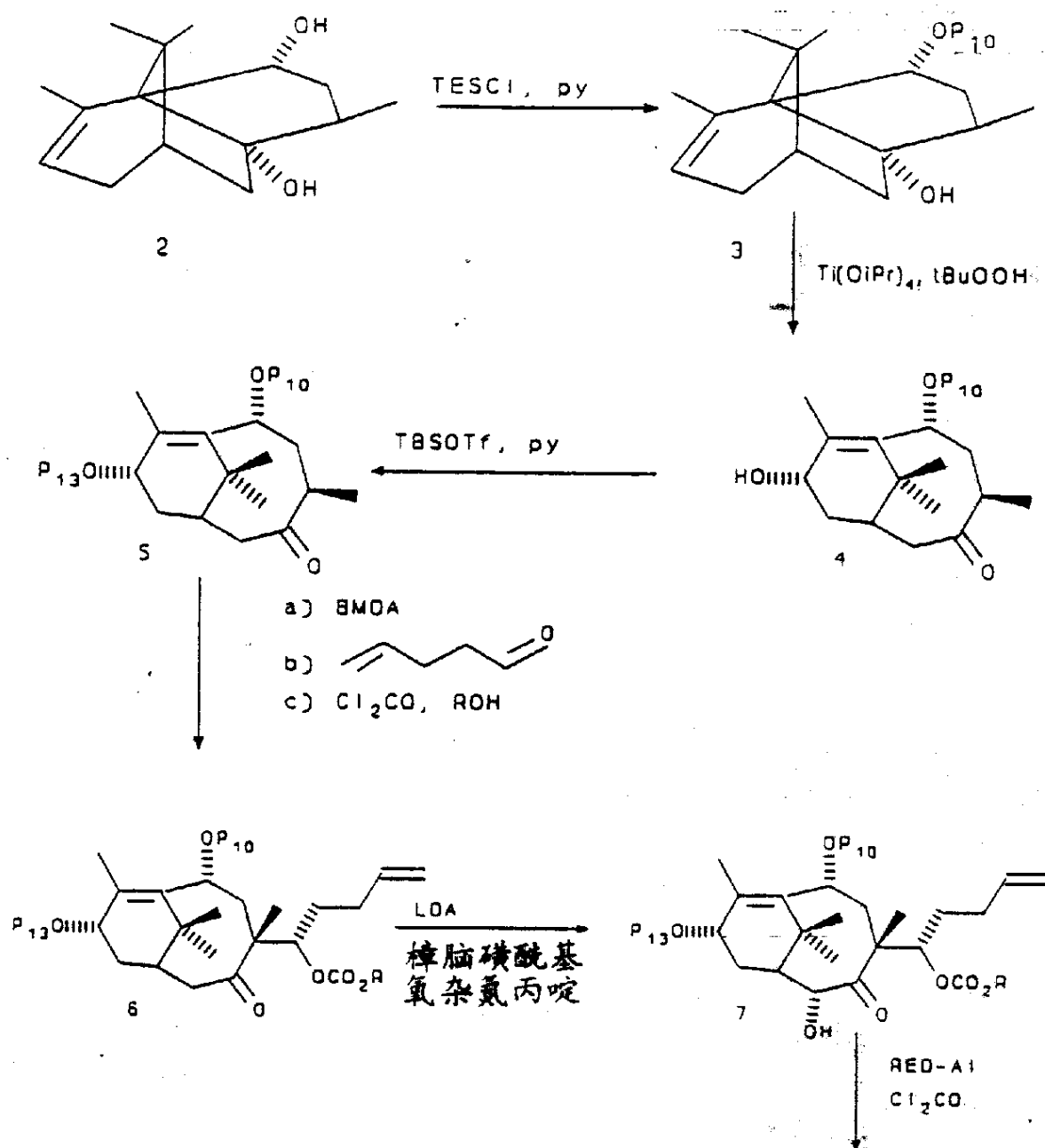
本文中的烷基羰氧片断包括有低级烷基，链烯基，链炔基或芳基。

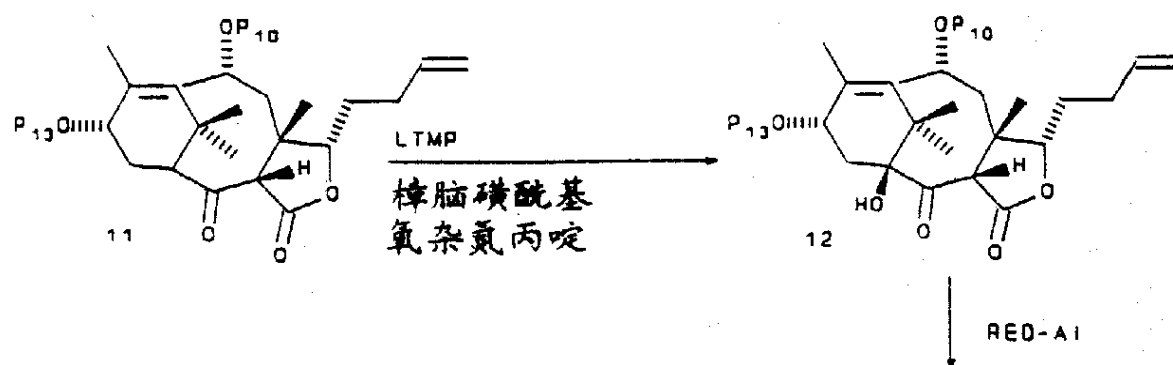
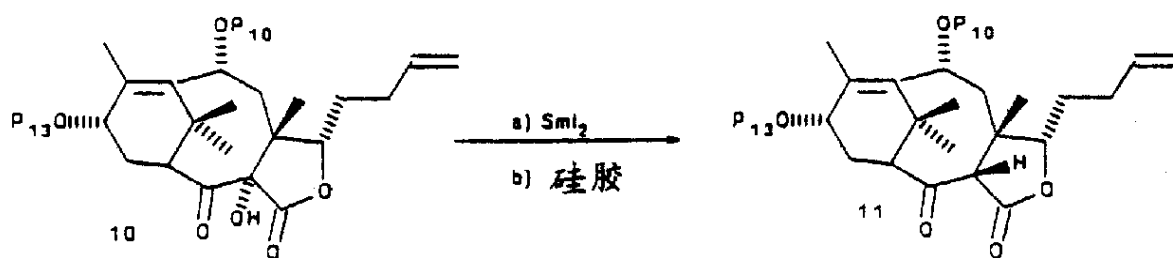
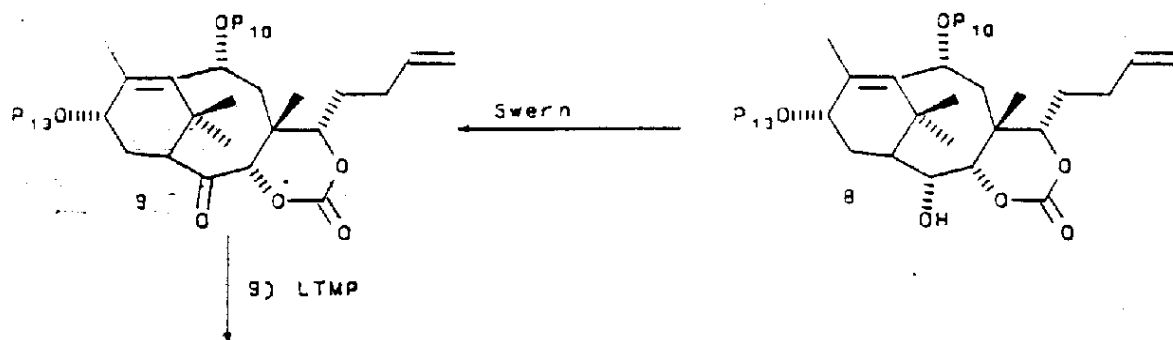
本文中所述的炔取代基可以是烷基，链烯基，链炔基，或芳基，以及本文中所述的杂原子取代的烷基，链烯基，链炔基，芳基的杂原子取代基及杂芳基片断的杂原子取代基含有氮，氧，硫，卤素和/或 1—6 个碳原子，且包括低级烷氧基如甲氧基，乙氧基，丁氧基，卤素，如氯或氟，及硝基，杂芳基如，呋喃基或噻吩基，羰基，羟

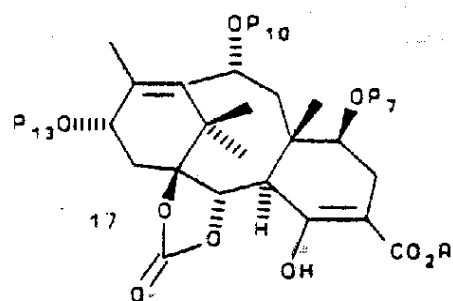
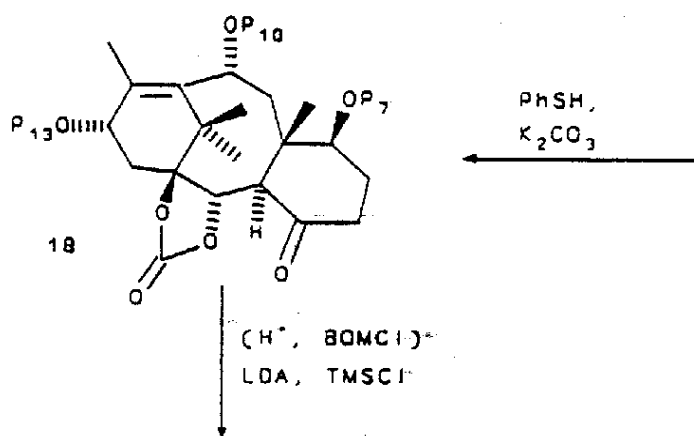
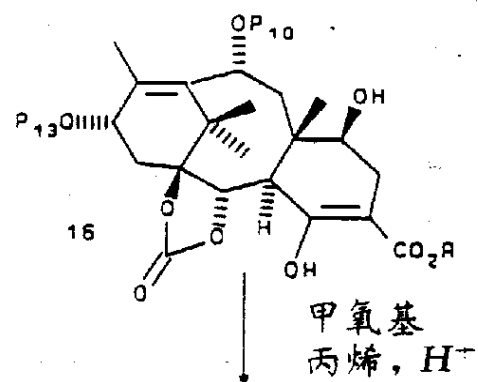
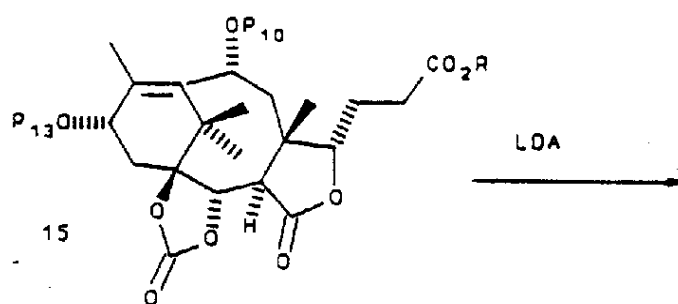
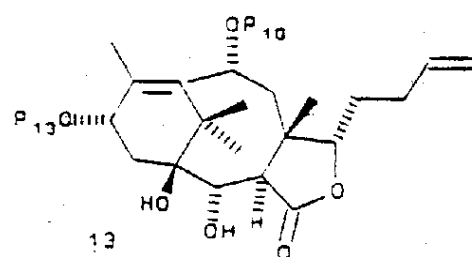
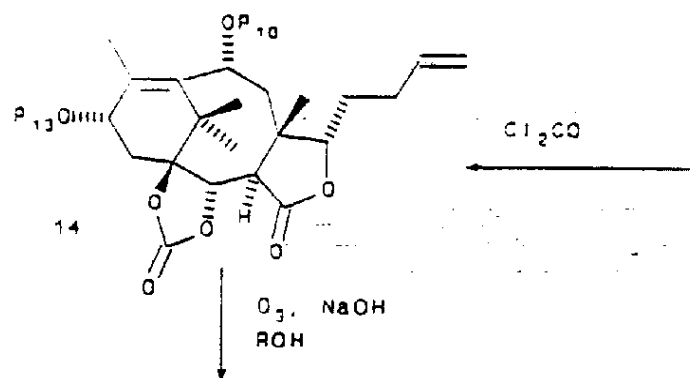
基，保护的羟基，酰基，酰氧基，硝基，氨基和酰胺基。

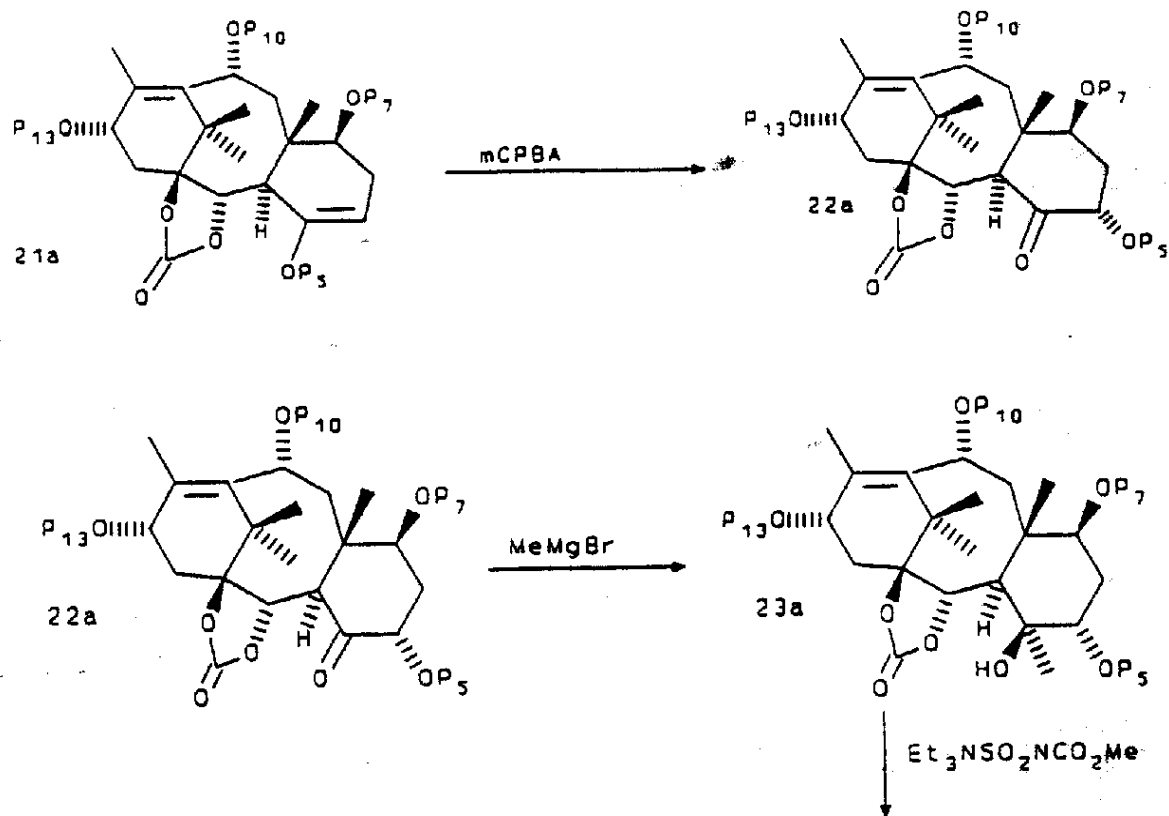
在下列反应路线 A 中叙述了合成紫果赤霉素Ⅲ或 10-DAB 的实例。可以从 Patchino[此商品名为 B-经绿叶灵环氧化物(B-Patchouline epoxide)]制备起始物二醇 2，Patchino 可从市场上买到。Patchino 首先与有机金属物，如叔丁锂反应，而后用有机过氧化物，如叔丁基过氧化物，在四异丙氧化钛存在下进行氧化后生成叔醇。然后，将该叔醇与 Lewis 酸，如三氟化硼在低温下，如 40℃至-100℃下，在酸存在下，如三氟甲磺酸，进行反应。二醇 2 的反应路线图及实验条件，见美国专利 4,876,399。

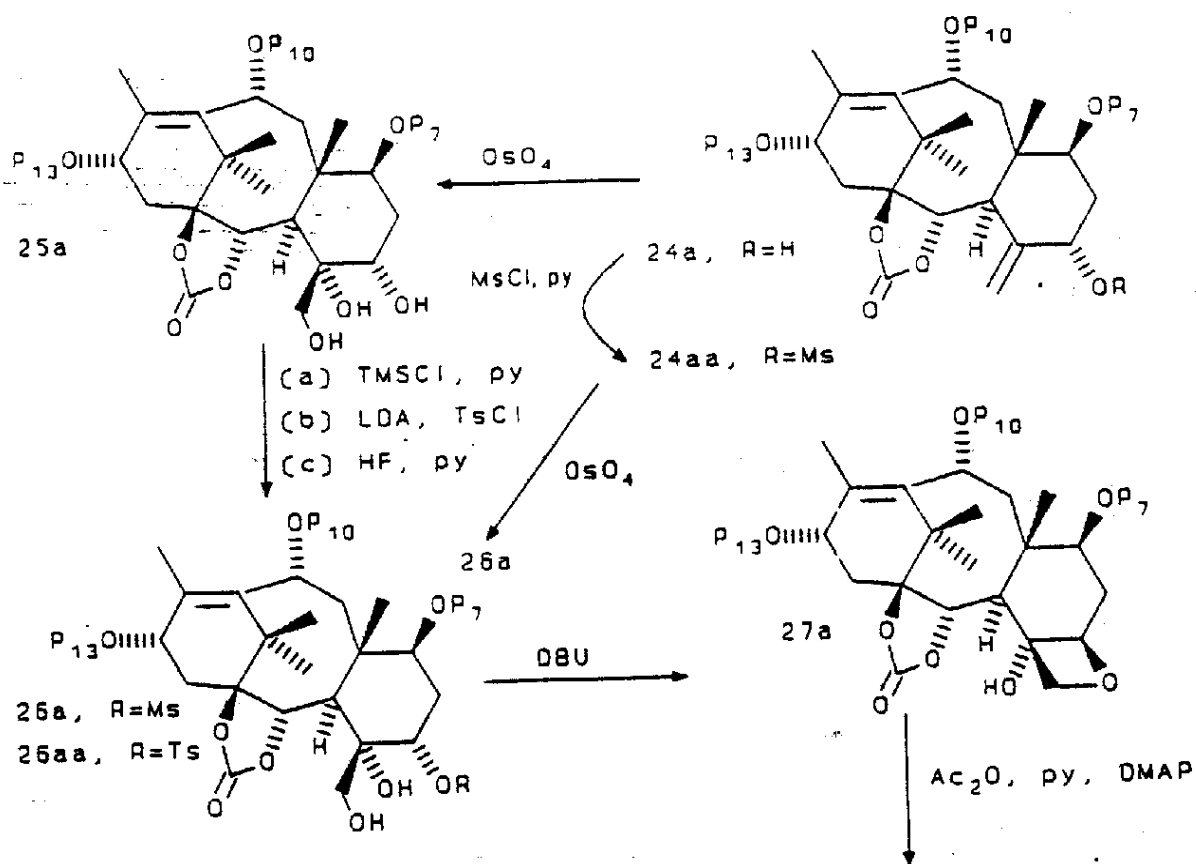
反应路线 A

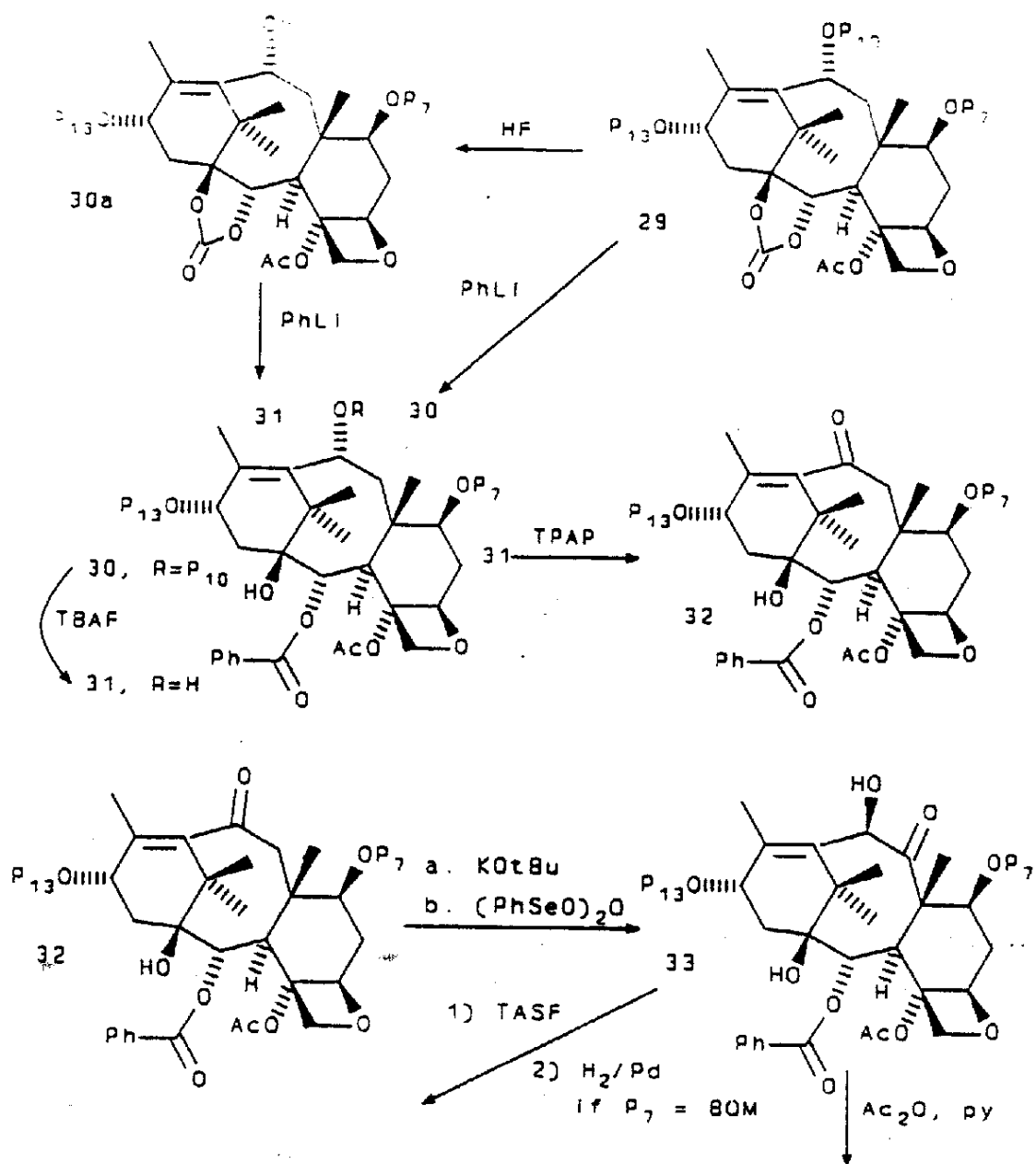


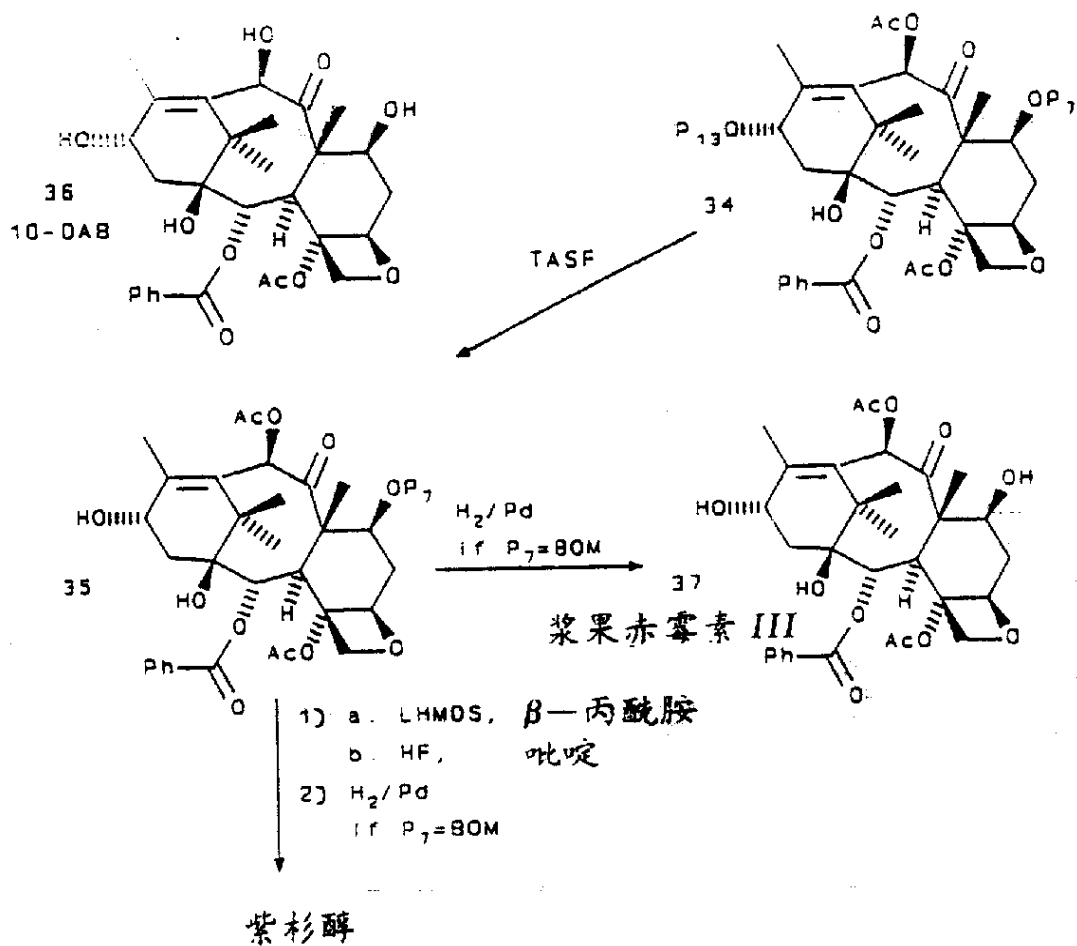








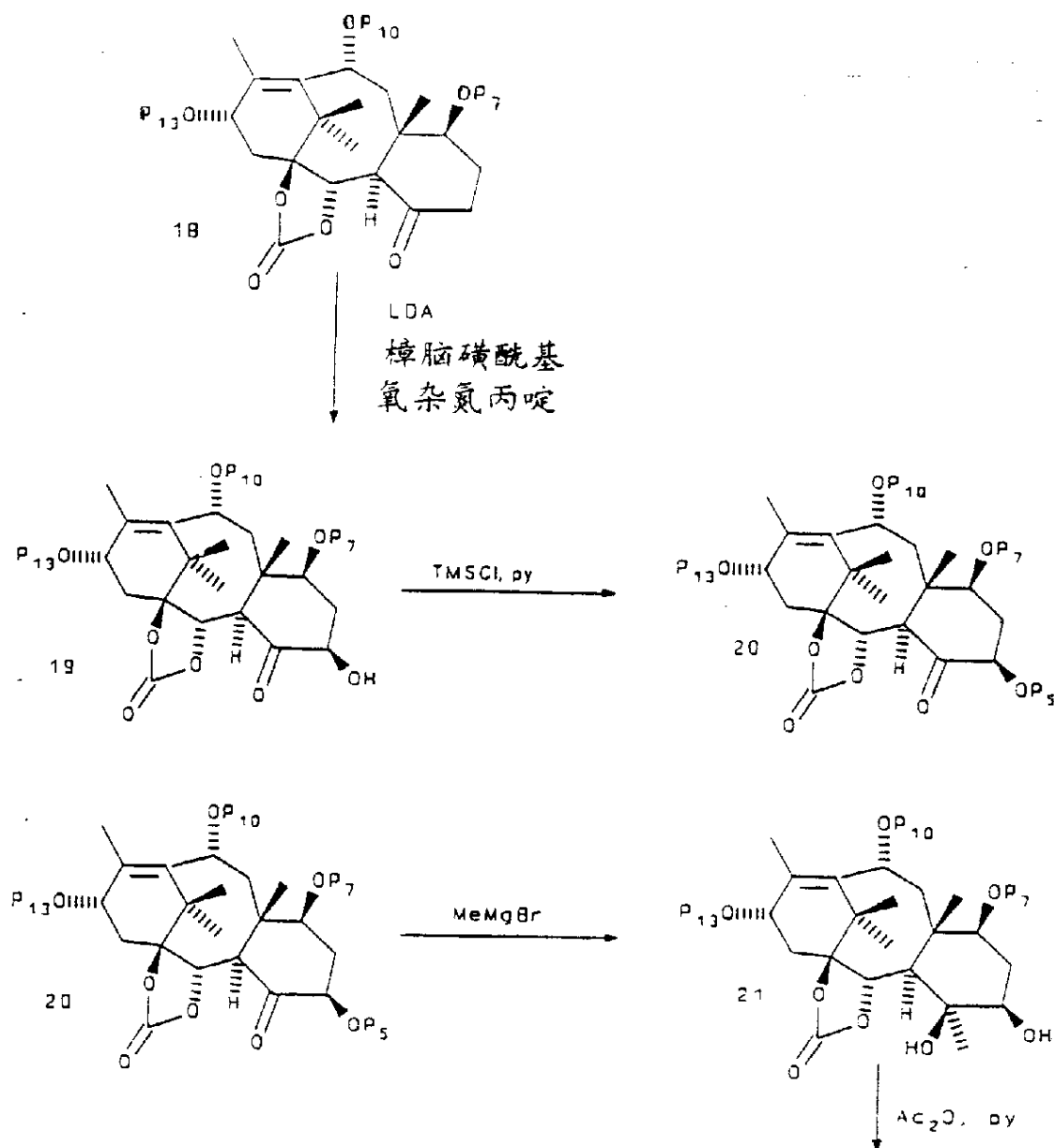


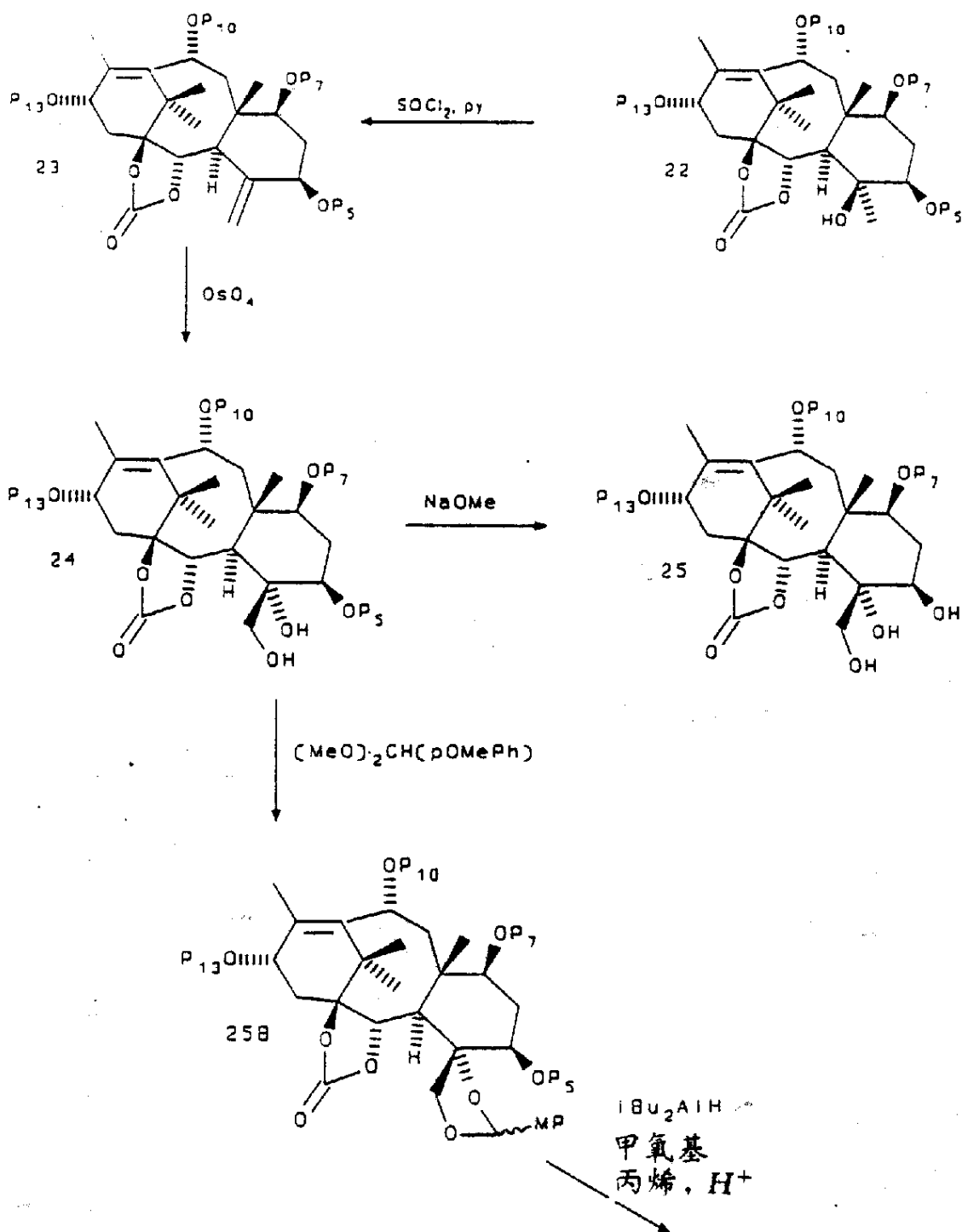


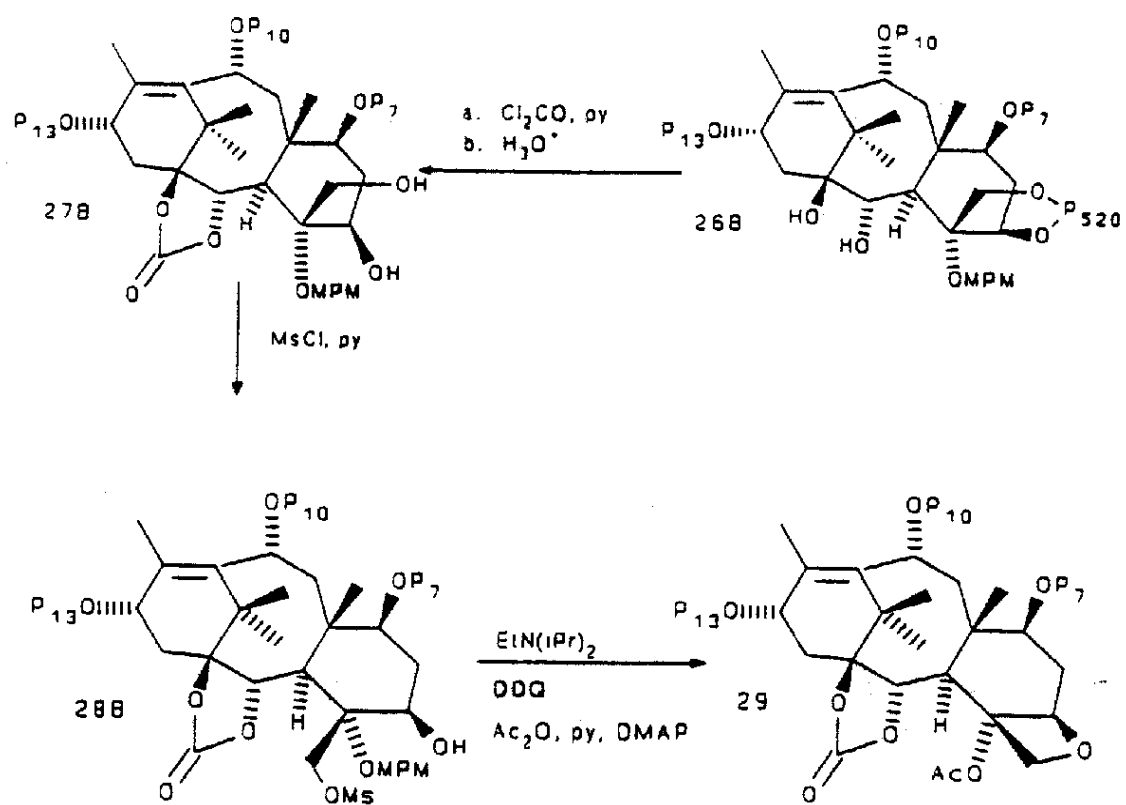
在反应路线 A 中, P_5 是 TMS, P_7 是 MOP 或 BOM, P_{10} 为 TES, P_{13} 为 TBS, 且在化合物 6 和 7 中, R 是乙基, 在化合物 15, 16 及 17 中 R 为甲基, 在化合物 24aa 及 26a 中 R 为 Ms, 以及在化合物 26aa 中 R 为 Ts。然而, 同样可以认为 P_5 , P_7 , P_{10} 及 P_{13} 也可以是其它的羟基保护基, 而且在化合物 6, 7, 15, 16 和 17 中的 R 可包括其它的低级烷基取代基。

可在生成化合物 18 和 29 之间对反应路线 A 进行修改, 得到如下反应路线 A'。

反应路线 A

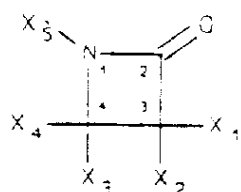




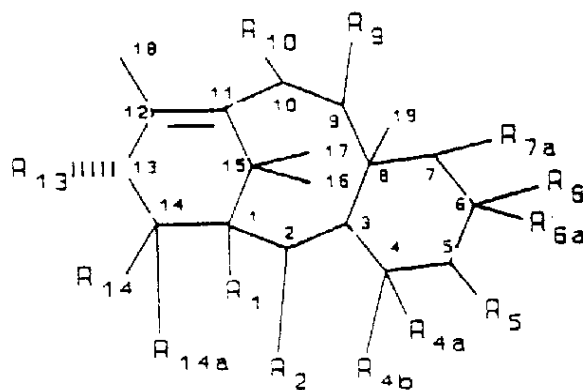


在反应路线 A' 中, P_5 为 TMS 或 Ac, Pa_7 为 MOP 或 BOM, P_{10} 为 TES, P_{13} 为 TBS 且 P_{520} 为缩醛或缩酮, 较可取的为丙酮化合物。然而, 同样可以认为 P_5 , P_7 , P_{10} 及 P_{520} 可以是其它的羟基保护基。

通常, 带有 C_{13} 侧链的三环或四环紫杉烷可经下列步骤制备: 将 β -内酰胺与具有紫杉烷的三环或四环核以及 C-13 位有金属氧化物取代基的烷氧化物进行反应, 生成在 C13 上有 β -内酰胺酯取代基的化合物, 该 β -内酰胺具有如下结构式:

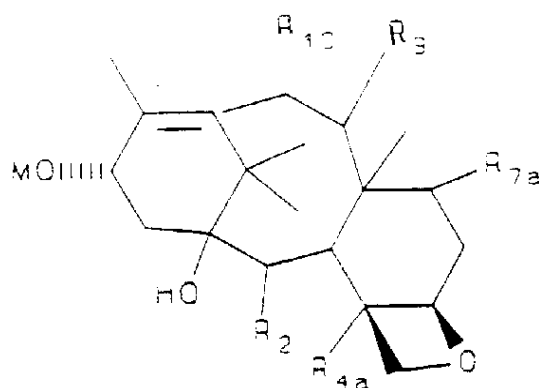


其中 X_1-X_5 同上定义。具有紫杉烷的三环或四环核以及 C-13 有金属氧化取代基或铵氧化物取代基的烷基化物具有如下结构式:



其中 $R_1, R_2, R_{4a}, R_{4b}, R_5, R_6, R_{6a}, R_{7a}, R_9$ 及 R_{10} 同前定义,

R_{13} 为一OM。M代表铵或金属，该金属可任意选自IA，IIA，过渡元素(包括镧系元素和锕系元素)，IB，IIIA，IVA，VA或VIA族金属(CAS定义)。如果M包括铵，四烷基铵较为可取，且四烷基铵中的烷基较可取的为 C_1-C_{10} 烷基，如甲基或丁基。更可取的是烷氧化物具有四环紫杉烷核，且符合如下结构式：



其中M, R_2 , R_{4a} , R_{7a} , R_9 及 R_{10} 同前定义。

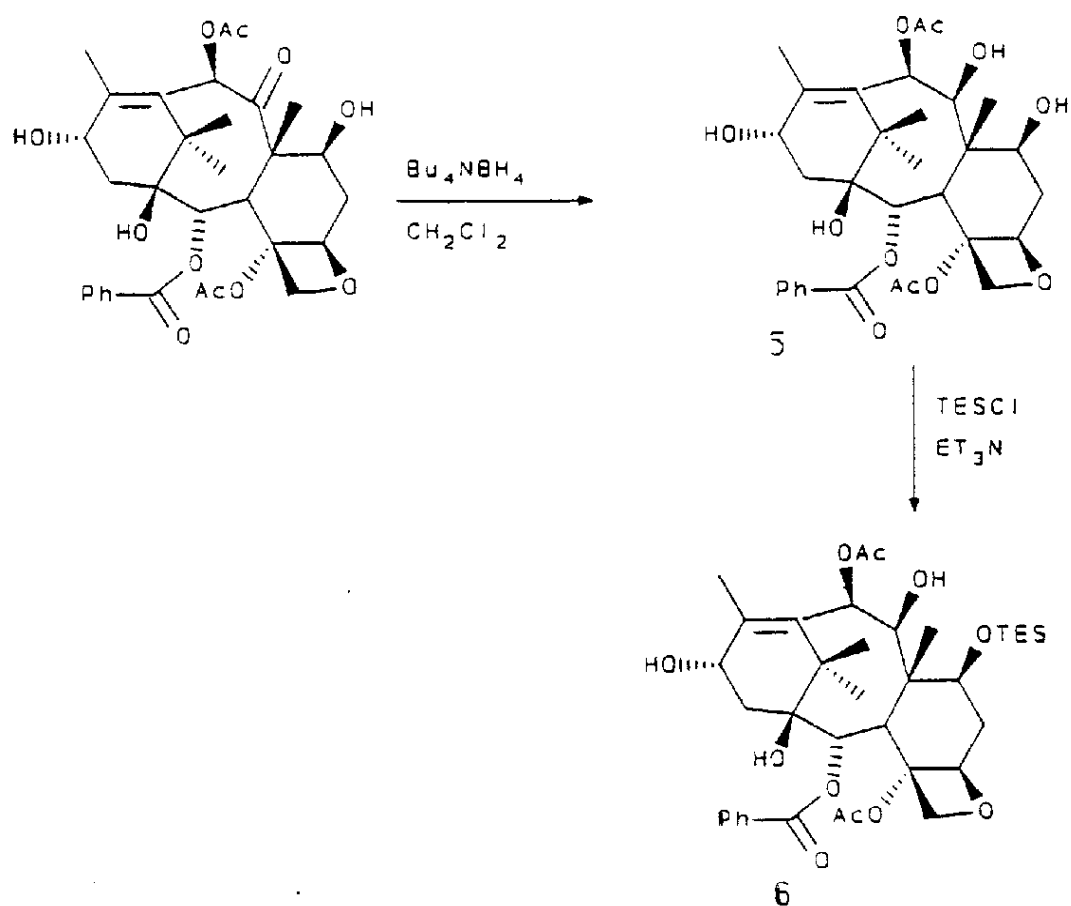
像在反应路线A中所阐述，可按如下步骤制备紫杉醇，将7-保护的紫果赤霉素III 35转化为相应的烷氧化物，将该烷氧化物与 β -内酰胺(其中 X_1 为保护的羟基， X_3 为苯基，且 X_5 为苯甲酰基)进行反应。较可取的保护基有2-甲氧丙基(“MOP”)，1-乙氧乙基(“EE”)，但也可用其它各种标准的保护基，如三乙基甲硅烷基或其它的三烷基(或芳基)甲硅烷基。具有可供选择的侧链取代基的紫杉烷可经具有可供选择的取代基的 β -内酰胺来制备。

具有可供选择的 C_9 取代基的紫杉烷类，可经选择性地还原紫杉醇，10-DAB，紫果赤霉素III或本文中公开的其它中间体之一的 C_9 酮取代基，而后得到相应的 $C_9\beta$ -羟基衍生物。可取的还原剂为

硼氢化物，且最可取的为四丁基铵硼氢化物(Bu_4NBH_4)或三乙酰氧基硼氢化物。

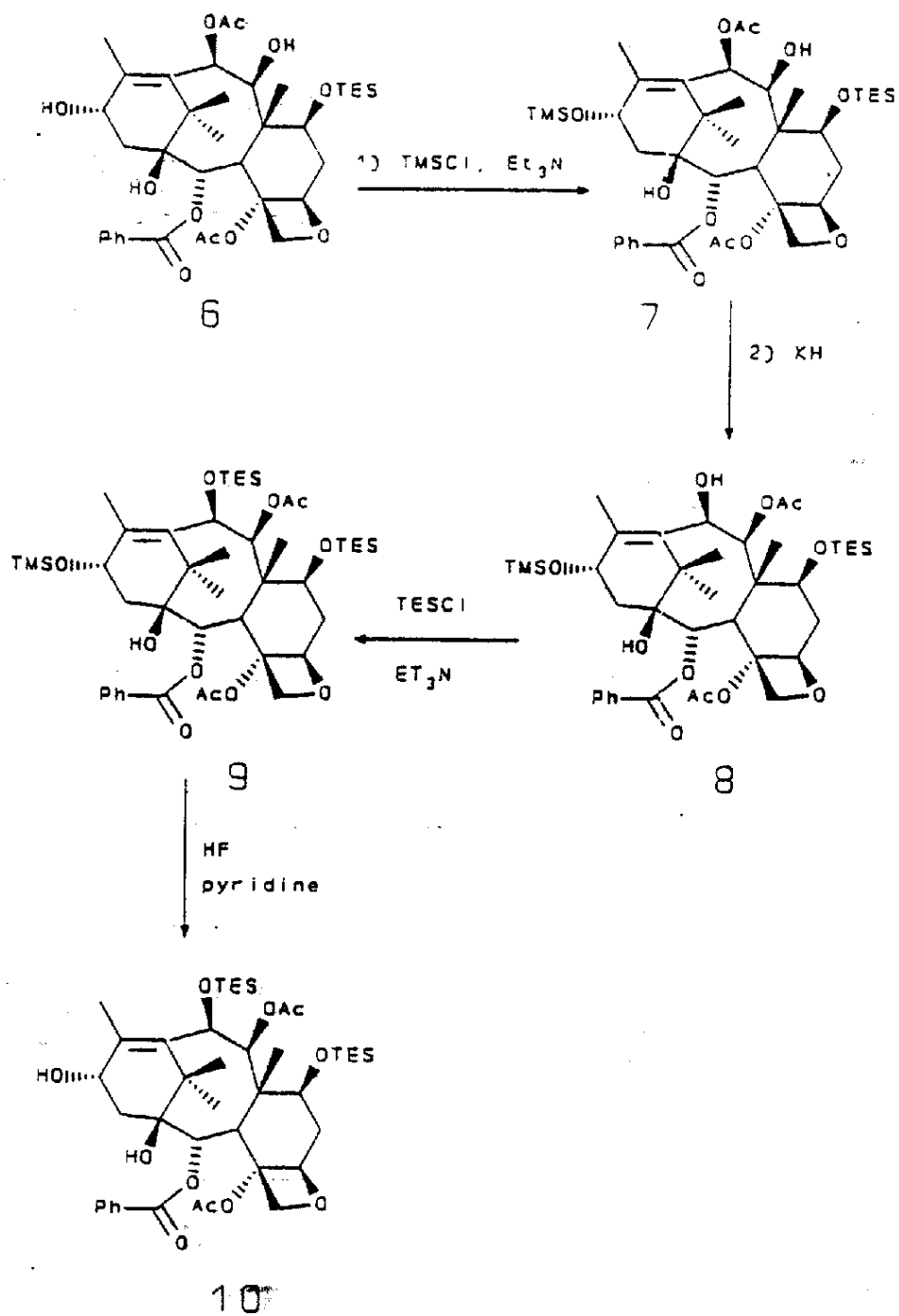
如反应路线 1 中所示，浆果赤霉素 **1** 与 Bu_4NBH_4 在二氯甲烷中反应，生成 9-去氧-9 β -羟基浆果赤霉素 **5**。在 C_7 羟基用三乙基甲硅烷保护后，可按本文别的地方描述的那样，将 7-保护-9 β -羟基衍生物 **6** 中引入合适的侧链。除去剩余的保护基后，得到具有 C_{13} 侧链的 9 β -羟基-去氧紫杉醇，或具有 C_{13} 侧链的 9 β -羟基四环紫杉烷。

反应路线 1



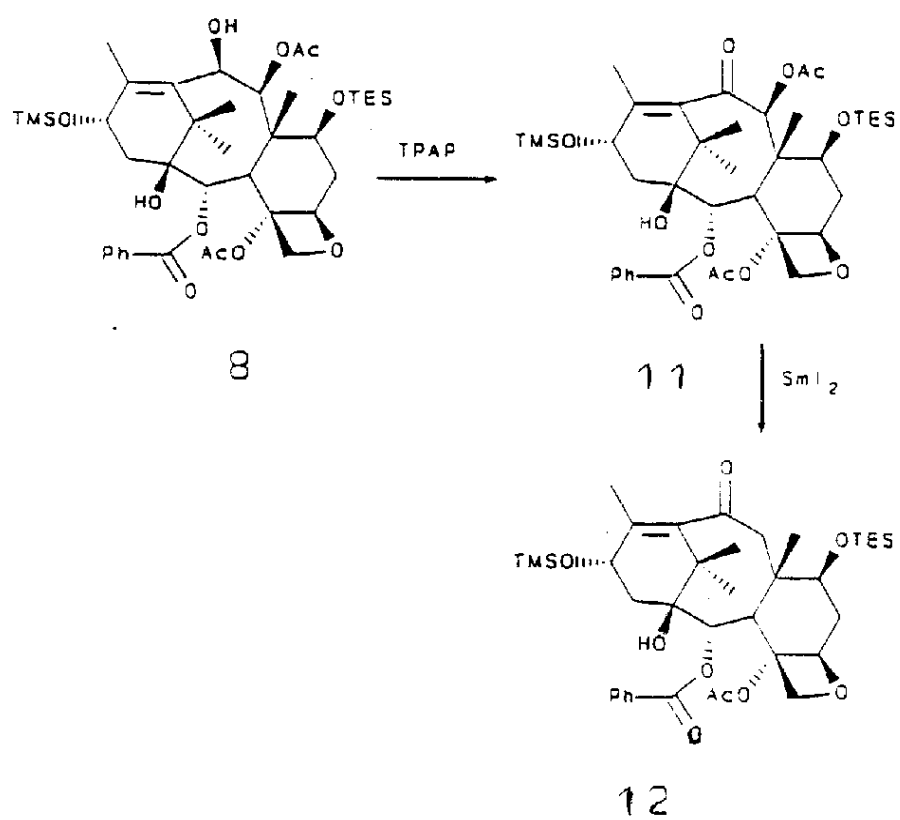
另外, 7-保护-9 β -羟基衍生物 6 中的 C13 羟基也可被三甲基甲硅烷或者其它的保护基保护, 其相关于 C₇ 羟基保护基, 能被选择性地除去。如下面的反应路线 2 所示, 从而能够进一步选择性地控制紫杉烷结构上不同的取代基。例如, 将 7,13-保护的 9 β -羟基衍生物 7 与 KH 反应, 使得乙酰基从 C₁₀ 移到 C₉, 同时羟基从 C₉ 移动到 C₁₀, 从而产生 10-去乙酰基衍生物 8。将 10-去乙酰基衍生物 8 上的 C₁₀ 羟基用三乙基甲硅烷保护, 得到衍生物 9。从衍生物 9 选择性地除去 C13 保护基, 得到衍生物 10, 衍生物 10 可按上述方法接上合适的侧链。

反应路线 2



如反应路线 3 所示, 10-氧化衍生物 11 可通过 10-去乙酰基衍生物 8 提供。此后, C13 羟基保护基能被选择性地除去, 接着连接上述侧链, 便产生 9-乙酰氧基-10-氧化-紫杉醇或其它的具有 C13 侧链的 9-乙酰氧基-10-氧代四环紫杉烷类。另外, 使用还原剂碘代亚钐还原 10-氧化衍生物 11, C₉ 乙酸酯基团能被选择性地除去, 生成 9-去氧化-10-氧代衍生物 12, 从后者 C13 羟基保护基能被选择性地除去, 接着连接上述侧链, 便产生 9-去氧化-10-氧代紫杉醇或其它具有 C13 侧链的 9-去氧化-10-氧代四环紫杉烷类。

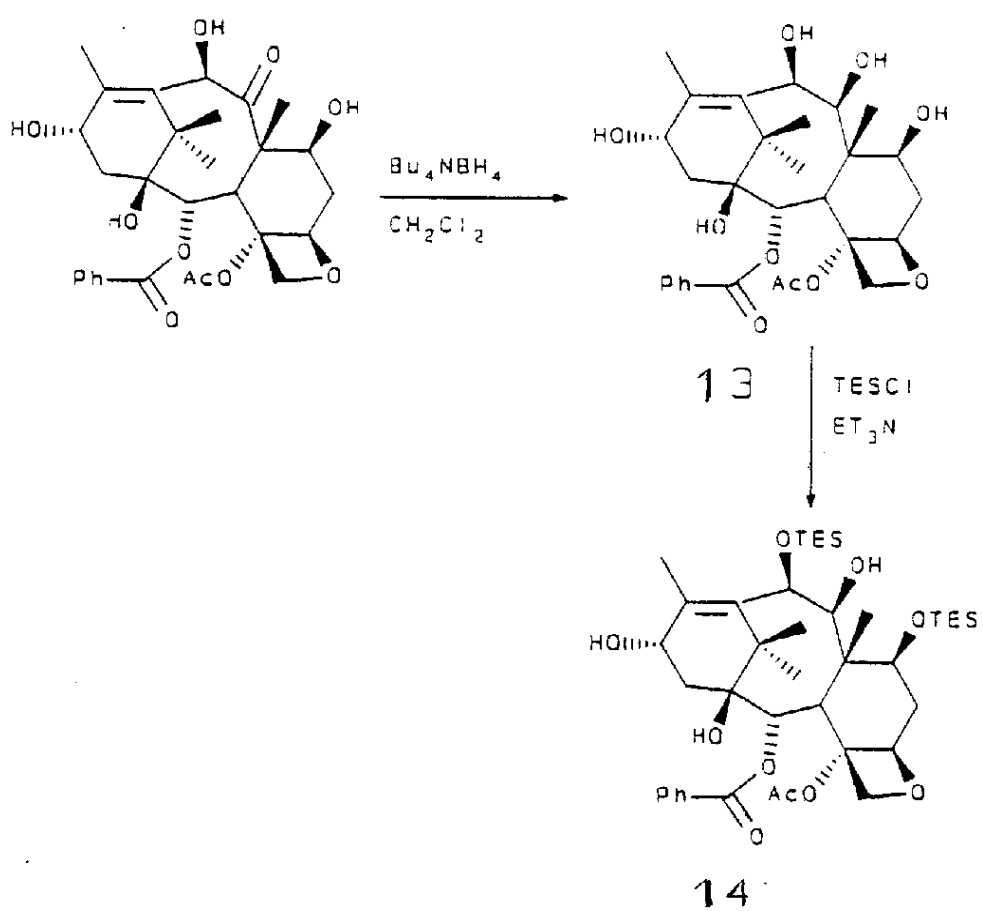
反应路线 3



在反应路线 4 中叙述了一个反应, 10-DAM 被还原, 生成五醇 13(Pentaol)。五醇 13 的 C₇ 和 C₁₀ 羟基可选择性地被三乙基甲硅烷基或其它保护基保护, 生成三醇 14, C13 侧链可与其相连接或在四环取代化合物经进一步修饰后与其相连。

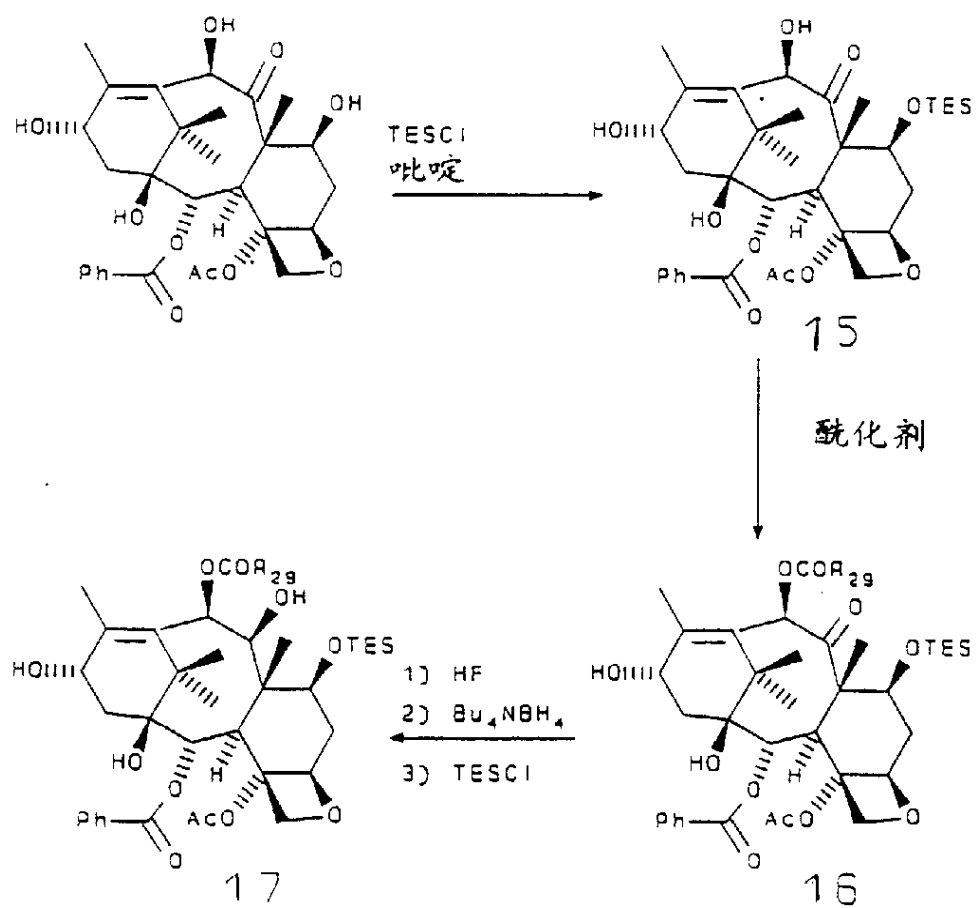
反应路线 4

反应路线 4



具有 C_9 和/或 C_{10} 酰氧基取代基而不是乙酸酯基的紫杉烷可按反应路线 5 所述的以 10-DAM 作起始原料来制备。10-DAB 与三乙基甲硅烷基氯化物在吡啶中的反应，产生 7 位保护的 10-DAB15。7 位保护的 10-DAB15 的 C_{10} 羟基取代基可以与任何标准的酰化剂容易地进行酰化反应，生成具有新的 C_{10} 酰氧取代基的衍生物 16。衍生物 16 C_9 酮取代基的选择性还原，生成 9β -羟基衍生物 17， C_{13} 侧链可与其相连。另外， C_{10} 和 C_9 基团可按上述反应路线 2 中所述的过程被引起迁移。

反应路线 5



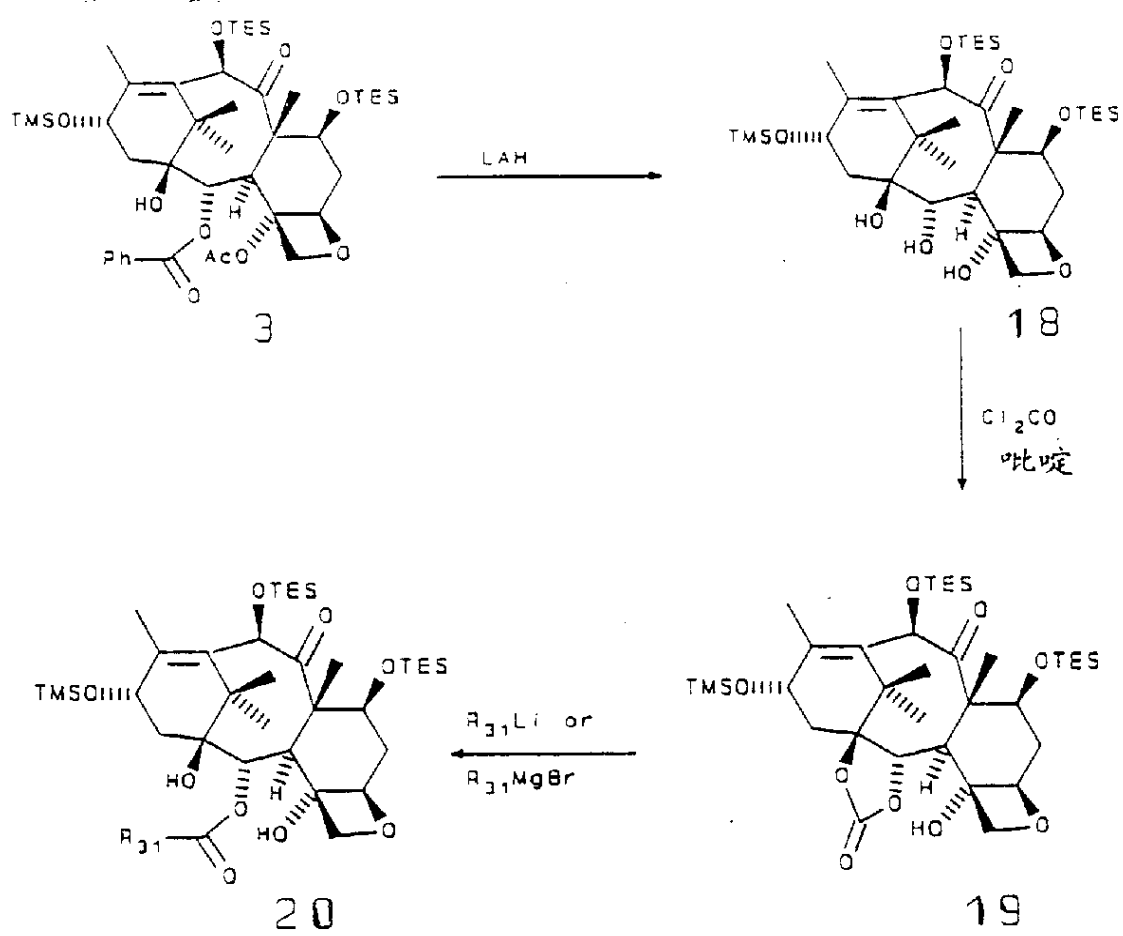
具有 C₂ 和/或 C₄ 酯的紫杉烷可用浆果赤霉素 III 和 10-DAB 作起始原料来制备。浆果赤霉素 III 和 10-DAB 的 C₂ 和/或 C₄ 酯可使用如 LAH 或 Red-Al 之类的还原剂,被选择性地还原成相应的醇,使用标准的酰化剂,如酸酐和酰氯(与胺如吡啶,三乙胺,DMAP,或二异丙基乙基胺相结合的)可取代新酯。另外,通过用合适的碱,如 LDA 处理醇,然后用酰化剂如酰氯处理之形成相应的烷氧化物,可使 C₂ 和/或 C₄ 醇转化成新的 C₂ 和/或 C₄ 酯。

在 C₂ 和/或 C₄ 上具有不同取代基的浆果赤霉素 III 和 10-DAB 同类物可按所述的反应路线 6-10 来制备。为简化描述,以 10-DA 作起始原料。然而应该懂得浆果赤霉素 III 衍生物或其同类物可用相同的反应体系(除 C₁₀ 羟基基团的保护)来制备,所不同的仅仅是用浆果赤霉素 III 代替 10-DAB 来作起始原料。在 C₂ 和/或 C₄ 上,具有不同取代基的浆果赤霉素 III 9-脱氧衍生物和 10-DAB 同类物可通过还原这些同类物的 C₉ 酮取代基以及进行上述其它反应来制备。

在反应路线 6 中,用氢化铝锂可使保护的 10-DAB₃ 转化成三醇 18。使用溶于吡啶中的 CL₂CO 以及随后的亲核试剂(例如 Grignard 试剂或烷基锂试剂)可使三醇 18 转化可相应的 C₄ 酯。

反应路线 6

反应路线 6.

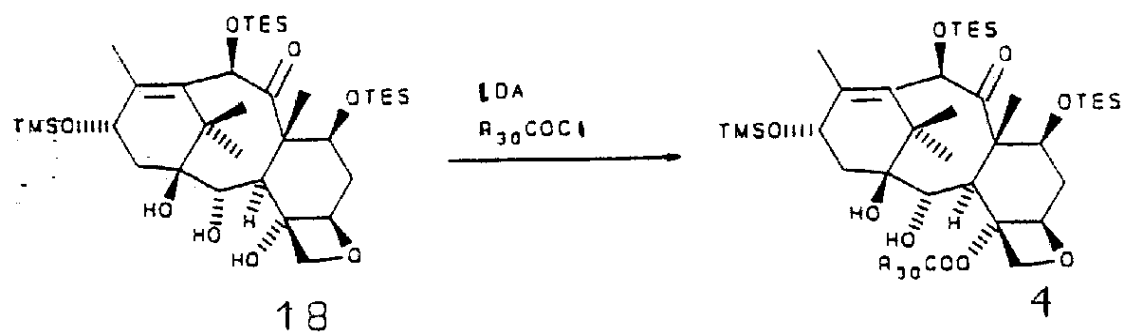


用 LDA，再引入酰氯使三醇 18 去质子化可以选择性地给出 C4 酯。例如，使用乙酰氯，按反应路线 7 可使三醇 18 转化成 1,2-二醇 4。

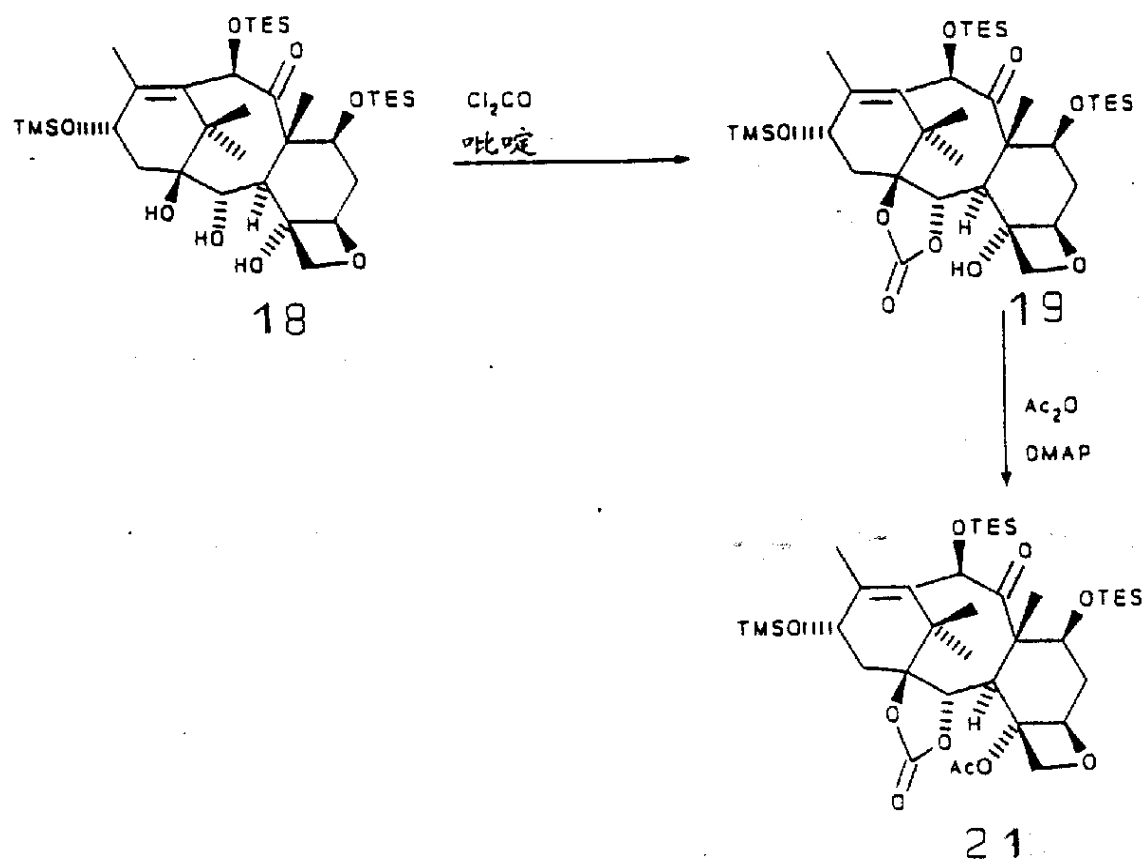
三醇 18 可以很容易地转化成 1,2 碳酸酯 19。按反应路线 8 所述的在活泼的标准条件下，碳酸酯 19 的乙酰化反应可提供碳酸酯 21；如向反应路线 6 所述，向碳酸酯 19 中加入烷基锂或 Grignard 试剂可以给出 C2 酯，其在 C4 位上具有游离羟基。

反应路线 7 和反应路线 8

反应路线 7



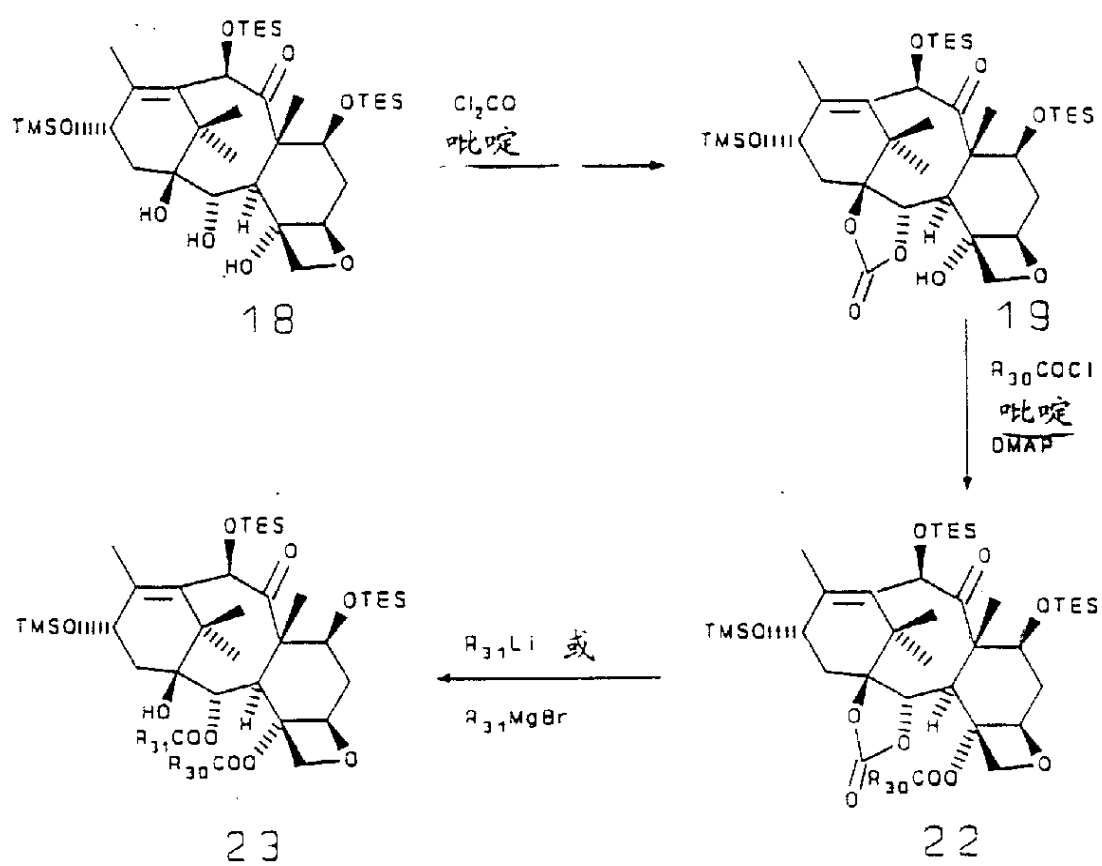
反应路线 8



如反应路线 9 所示, 其它 C4 取代基能被提供其是通过碳酸酯 19 与酰氯和叔胺反应, 生成碳酸酯 22, 然后可进一步与烷基锂或 Grignard 试剂反应生成 C2 上具有新取代基的 10-DAB 衍生物。

反应路线 9

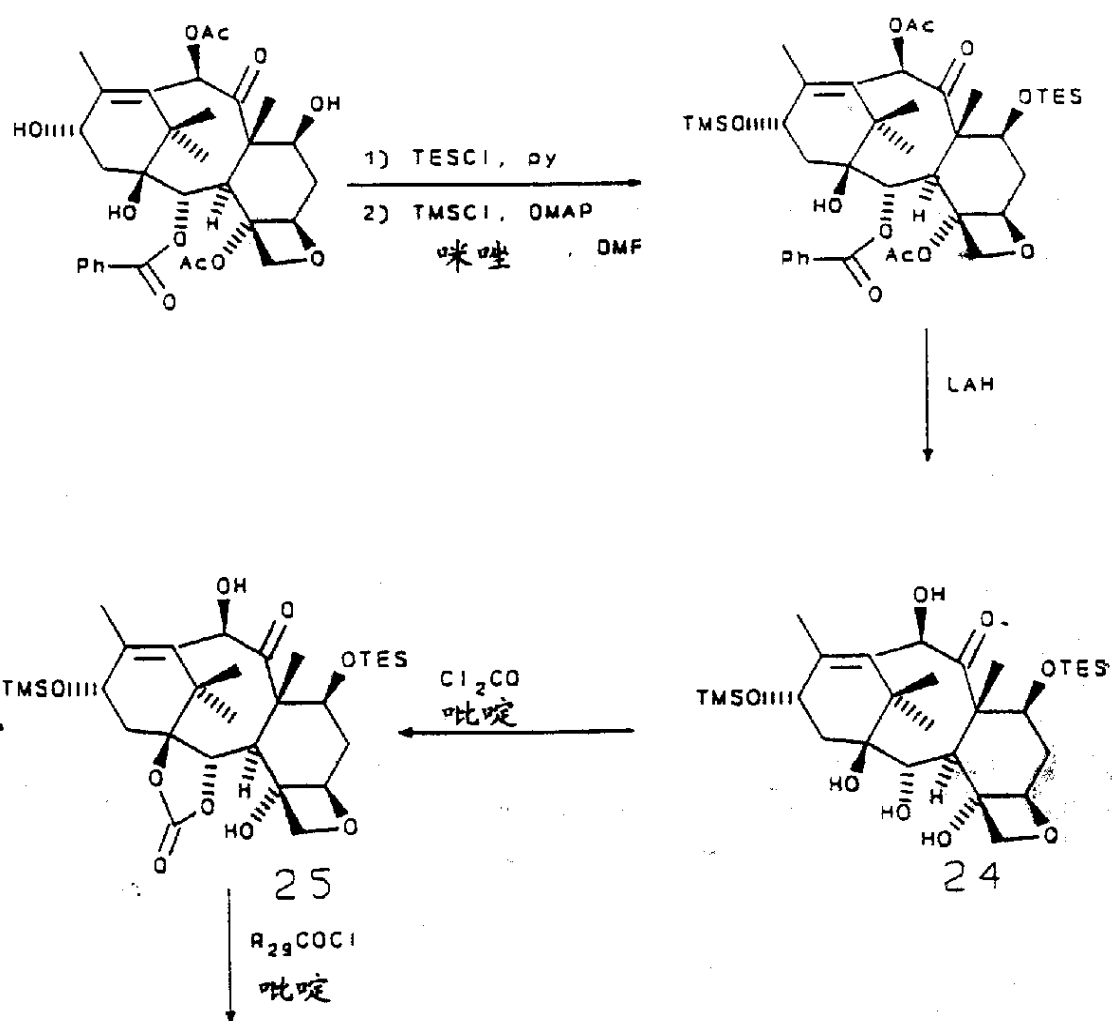
反应路线 9

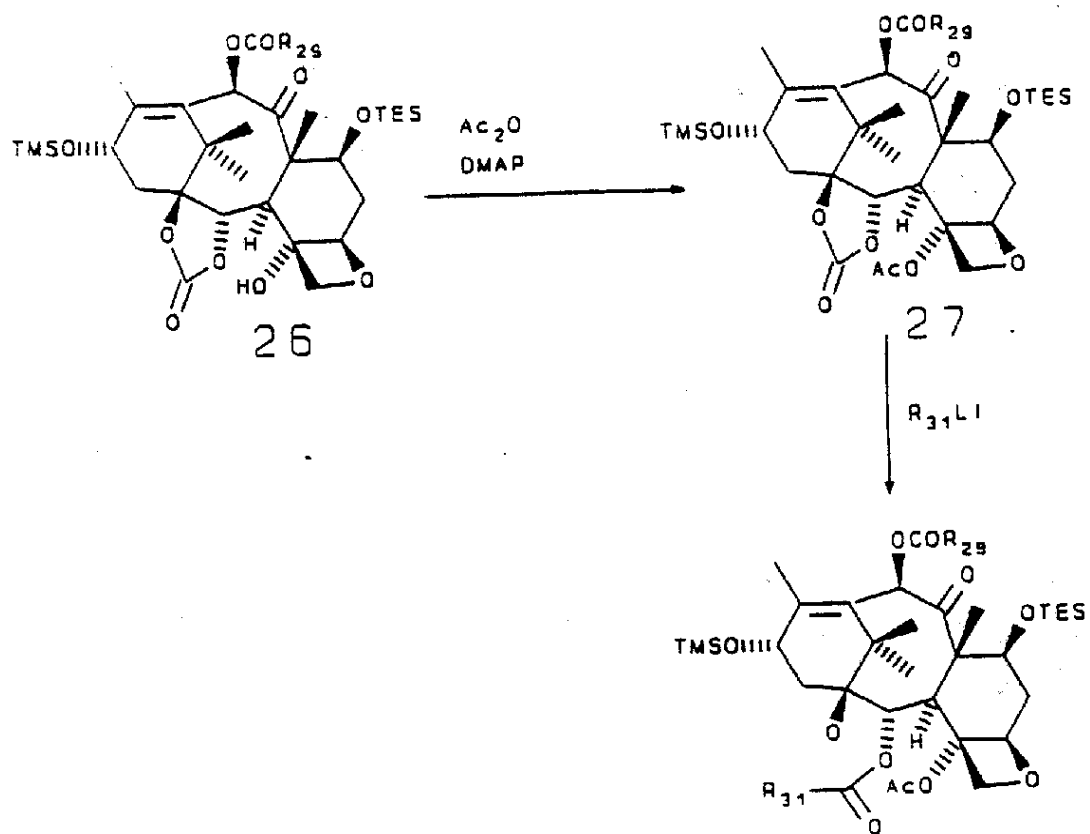


另外，浆果赤霉素Ⅲ可以用作起始原料，并按反应路线 10 所示进行反应。在 C7 和 C13 被保护后，浆果赤霉素Ⅲ可用 LAH 还原成 1,2,4,10 四醇 24。用 CL_2CO 和吡啶使四醇 24 转化成碳酸酯 15，然后用酰氯和吡啶使碳酸酯 25 在 C10 上进行酰化，生成碳酸酯 26(如图所示)，或者也可以用醋酸酐和吡啶作酰化剂(在此未显示)。在活泼的标准条件下进行的碳酸酯 26 的乙酰化给出碳酸酯 27，其可进一步与烷基锂反应，生成 C2 和 C10 上具有新取代基的浆果赤霉素Ⅲ衍生物。

反应路线 10

反应路线 10



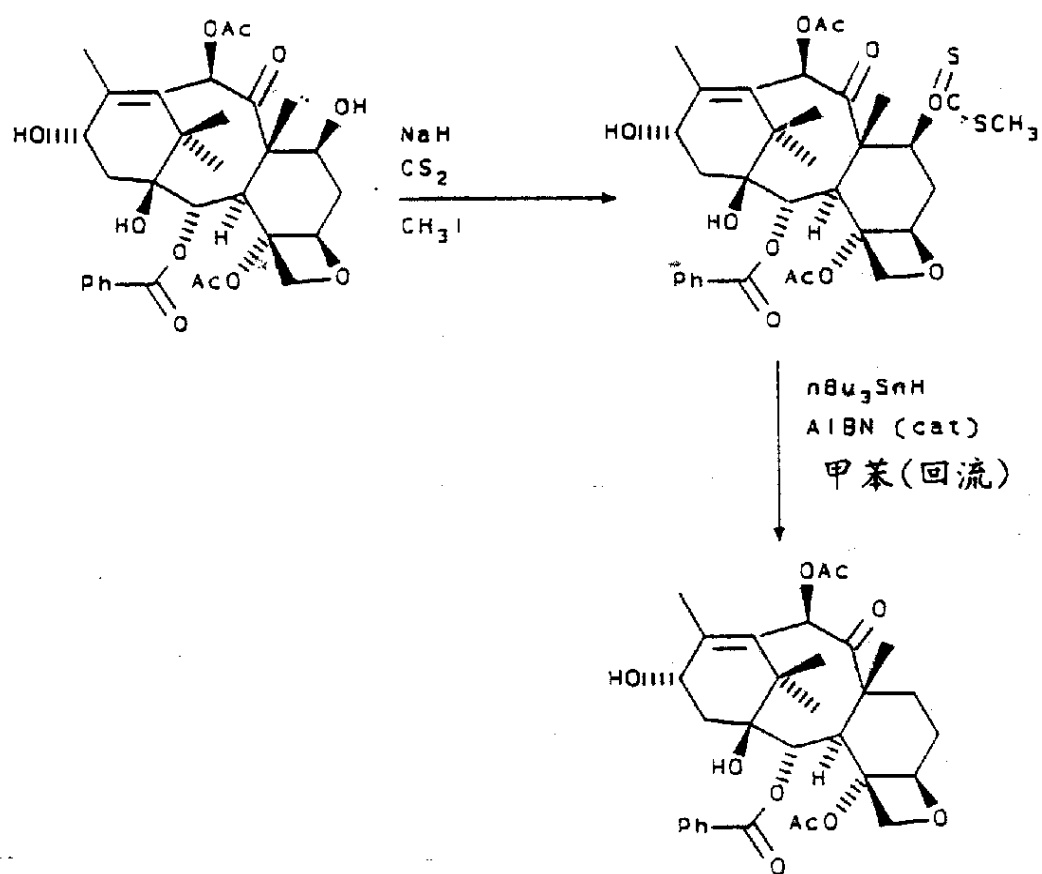


使浆果赤霉素Ⅲ或 10-DAB(或其衍生物)与碘化亚钐进行反应可以制得浆果赤霉素Ⅲ的 10-去乙酰氧基衍生物和 10-DAB 的 10-脱氧衍生物。在具有 C10 离去基团的四环紫杉烷与碘化亚钐之间的反应可在 0℃下,于 THF 等溶剂中进行。碘化亚钐占优势地选择性进攻 C10 离去基团;四环核上的 C13 侧链和其它取代基保持不变。因此,正如所述的 C9 酮取代基可被还原生成相应的 9-脱氧-9 β -羟基-10-脱乙酰氧基或 10-脱氧衍生物。

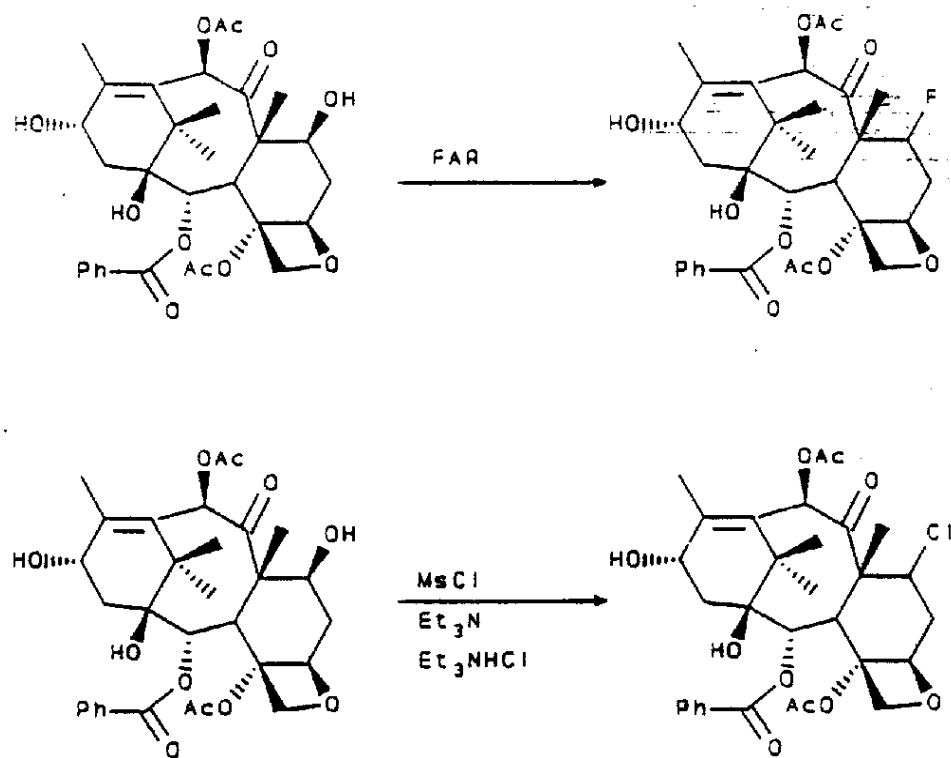
C7 二氢或其它 C7 取代的紫杉烷可按反应路线 11, 12 和 12a 所述方法来制备。

反应路线 11

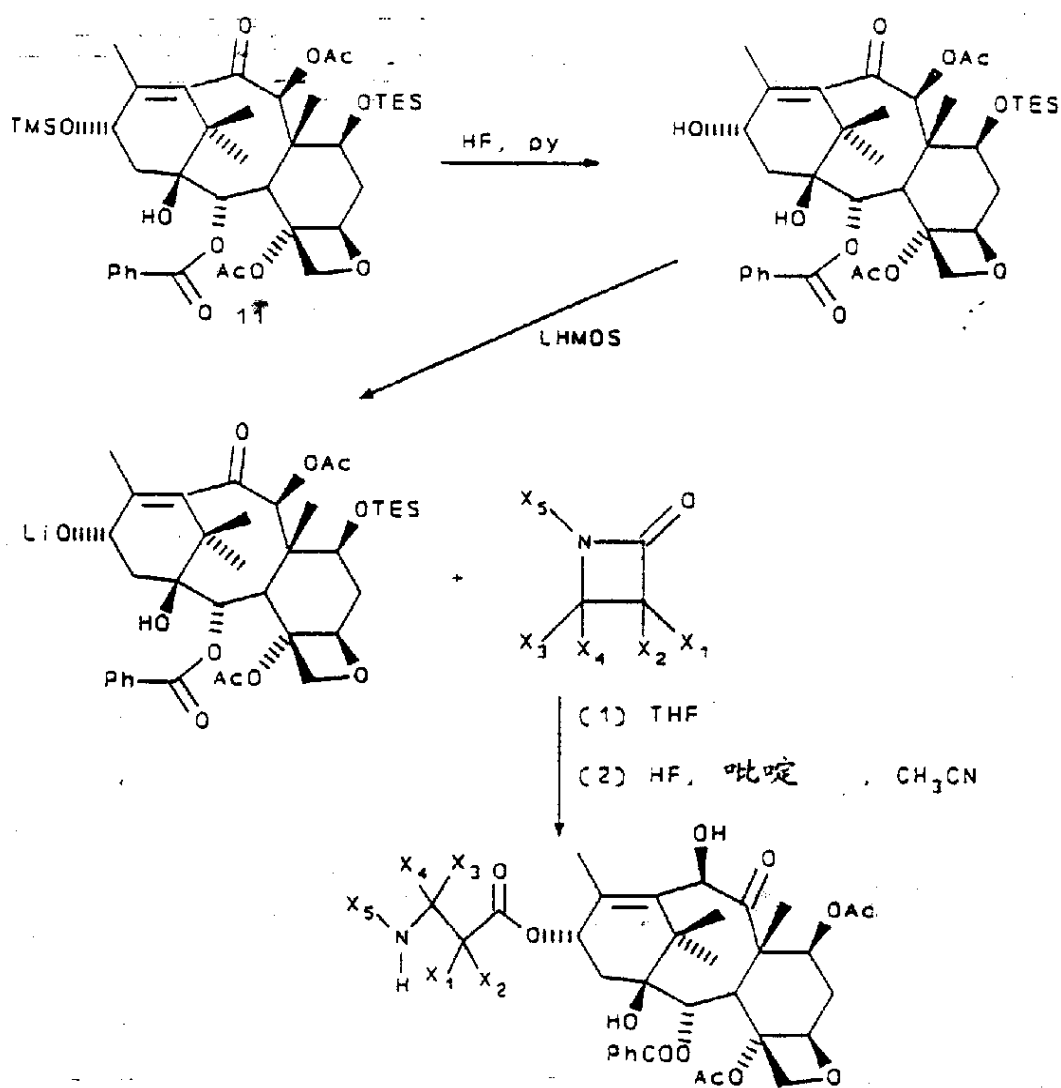
反应路线 11



反应路线 12



反应路线 12a



反应路线 13

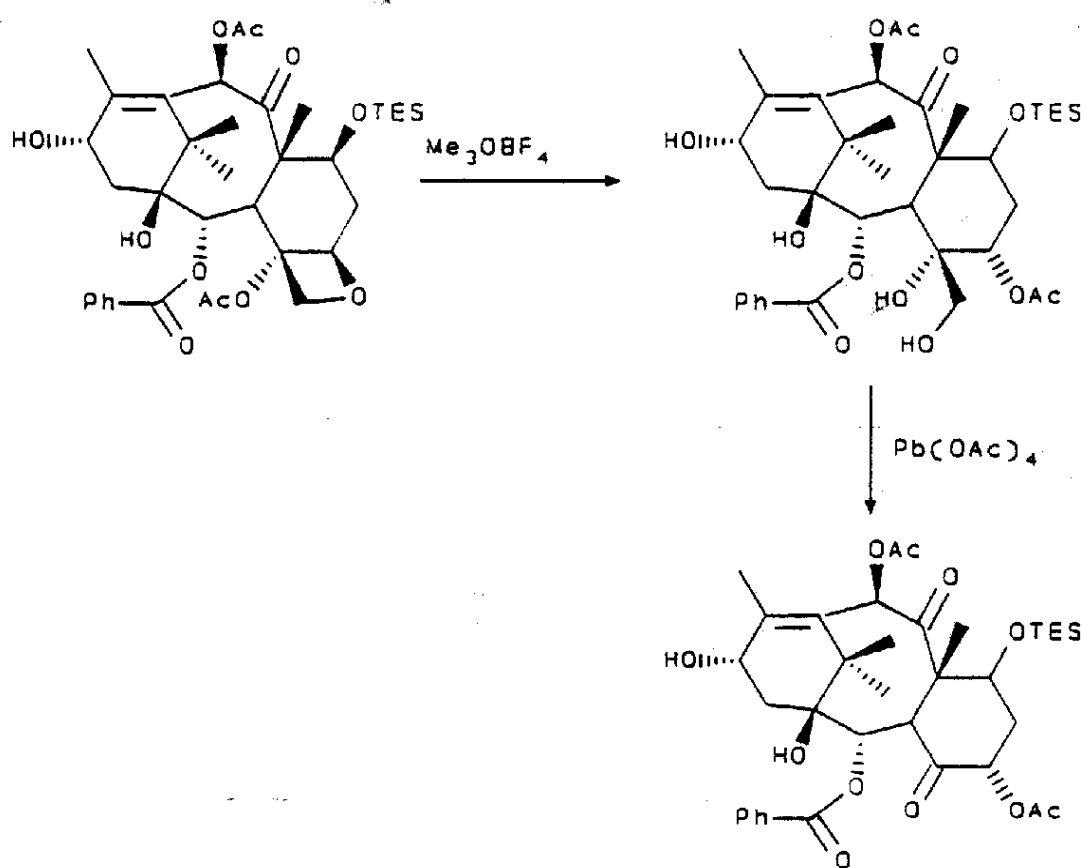
如反应路线 12 所述, 在室温下, 于 THF 溶液中用 FAR 对浆果赤霉素Ⅲ进行处理, 可使之转化成 7-氟浆果赤霉素Ⅲ。其它具有游离 C7 羟基基团的浆果赤霉素衍生物具有相似的性质。另外, 在含有过量三乙胺盐酸盐的 CH_2Cl_2 中, 用甲磺酰氯和三乙胺处理浆果赤霉素Ⅲ, 可以制得 7-氯浆果赤霉素Ⅲ。

按反应路线 12a 所述, 可制得具有 C7 酰氧取代基的紫杉烷。通过选择性地除去 C13 保护基团并用金属, 如锂来取代之, 可使 7,13-保护的 10-氧代-衍生物 11 转化成其相应的 C13 烷氧化物。然后此烷氧化物与 β -内酰胺或其它侧链前体进行反应。随后, C7 保护基团的水解可引起 C7 羟基取代基向 C10 的迁移, C10 氧化取代基向 C9 的迁移, 以及 C9 酰氧取代基向 C7 的迁移。

如反应路线 13 所示, 通过三甲基氧膦四氟化硼酸盐在 CH_2Cl_2 溶液中的作用, 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ可以转化成三环紫杉烷。然后, 产物二醇与四醋酸铅反应, 得到相应的 C4 酮。

反应路线 13

反应路线 13



反应路线 4 中的亚反应步骤可用于不同阶段,例如,化合物 30 至化合物 33 的转化步骤可以应用于任何在 C10 上具有羟基及 C9 上两个氢原子的中间体,例如,用于引入 C9 和 C10 羰基和羟基基团的方法步骤可以应用于合适保护的中间体 4-29。

同样,引入 CL 和 C2 含氧功能团(反应路线 A 中 6-13 的转化)的步骤可以应用于具 C3 羰基基团的任何中间体。

相似的,如反应路线 6-10 中所举例的 C2 和 C4 酰基基团的引入步骤,可应用于任何具有 C1-C2 碳酸酯的中间体。

同样,在反应路线 A 由 24a 至 27a 转化中举例的形成螺[4,4]环氧己烷的步骤,可应用于具 C4 羰基基团的各种中间体。

在反应路线 A5 至 6 的转化中举例的醛醇,步骤可应用于任何具有 C3 羰基基团和 C8a 氢原子合适保护的中间体。在此步骤中,各种酮或醛可作为反应剂。

任何中间体中的 1,2 或 1,3-二醇亚单位形成环碳酸酯的反应,可使用光气(碳酰氯)作为反应剂来进行。羰基基团可用氢化试剂或金属物质还原生成相应的醇。使用反应路线中举例的各种氧化剂对醇进行氧化。可使之生成相应的羰基基团。

在本发明中公开的化合物具有几个不对称碳原子,因此能以非对映体,外消旋体或光学活性形式存在。所有这些形式均被视为在本发明范围内。更具体地说,本发明包括对映体,非对映体,外消旋混合物以及这里分开发表的化合物的其它混合物。

下列实例将说明本发明。

实例

反应路线 A

三乙基甲硅烷氧基醇 3, 室温下, 向二醇 2(3.16g, 13.4mmol) 及 DMAP(70mg, 0.57mmol) 的 CH_2Cl_2 (65ml) 溶液中加入三乙胺(3.7ml, 26.6mmol), 然后滴加 TESCL(2.7ml, 16.1mmol)。1.75 小时后, 用 150ml 己烷稀释反应混合物, 然后倾入 100ml 饱和 NaHCO_3 水溶液和 150ml 己烷中。有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液(100ml $\times 2$) 及 100ml 水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 4.88g 三乙基甲硅烷氧基醇 3 粗品。供分析使用的样品可通过塞过滤(短的硅胶垫)来实现, 以己烷作洗涤液, 然后用 5% 乙酸乙酯的己烷溶液来洗脱化合物 3($\text{P}_{10}=\text{TES}$)(无色油状)的纯品。

3 ($\text{P}_{10}=\text{TES}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.61 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.89 (s, 3H, CH_3 16), 0.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 19), 1.07 (s, 3H, CH_3 17), 1.23 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\alpha}$), 1.56 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H, H_7), 1.76 (ddd, $J = 5.0, 11.0, 13.7$ Hz, 1H, H_9), 1.90 (ddd, $J = 2.2, 8.8, 15.4$ Hz, 1H, H_9), 1.96 (m, 1H, $\text{H}_{14\alpha}$), 2.37 (m, 2H, $\text{H}_{2\beta}$, $\text{H}_{14\beta}$), 2.51 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 10.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{8\alpha}$), 2.94 (s, 1H, OH-3), 4.21 (dd, $J = 2.2, 5.0$ Hz, 1H, H_{10}), 5.43 (dd, $J = 2.3, 2.8$ Hz, 1H, H_{13}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.8 (TES CH_2), 6.7 (TES CH_3), 15.02 (CH_3 19), 23.0 (CH_3 17), 26.2 (CH_3 18), 28.0 (CH_3 16), 33.6 (C_{14}), 41.5 (C_8), 44.2 (C_2), 45.0 (C_1), 45.2 (C_{15}), 45.8 (C_9), 69.6 (C_{11}), 74.9 (C_{10}), 96.0 (C_3), 123.0 (C_{13}), 143.7 (C_{12}); IR (CHCl_3) ν 3530, 2970, 2930, 2900, 1460, 1340, 1140, 1100, 1080, 1045, 1010, 970, 915, 650 cm^{-1} ; MS (CI) 351 ($\text{M}+1$, 58), 333 (100), 219 (34).

羟基酮 4, 0°C 且有氮气气氛中, 向剧烈搅拌的化合物 3($\text{P}_{10}=\text{TES}$)粗品的无水 CH_2Cl_2 (30ml)溶液中加入 $\text{Ti}(\text{oipr})_4$ (13.5ml, 43.1mmol)溶液。然后滴加无水 $2\text{M}^+-\text{BuOOH}$ 的己烷(18ml, 36mmol)溶液。45 分钟后在 5 分钟内慢慢加入二甲硫(15ml), 溶液在 0°C 下

搅拌 10 分钟, 然后室温下放置 15 分钟, 再移至 55℃ 的热浴上回流 8 小时。减压蒸除溶剂生成的原浆状物溶于乙酸乙酯(850ml)中, 在剧烈搅拌下滴加 3.5ml H₂O。生成的混合物于室温下搅拌 1 小时, 经硅藻土过滤, 进一步用乙酸乙酯(100ml×2)洗涤。减至蒸除溶剂, 得一油状物, 其经短硅胶填充柱过滤, 以 10% 乙酸乙酯的己烷溶液作洗脱液, 得 4.78g 羟基酮 4(P₁₀=TES)(无色油状物)纯品。

4 (P₁₀=TES): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.58 (q, J = 7.7 Hz, 6H, TES CH₂), 0.94 (t, J = 7.7 Hz, 12H, CH₃ 19, TES CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃ 17), 1.31 (s, 3H, CH₃ 16), 1.71 (dd, J = 5.0, 11.5 Hz, 1H, H2α), 1.85 (m, 3H, H1, H9β, H14β), 1.96 (s, 3H, CH₃ 18), 2.15 (d, J = 12.1, 1H, OH-13), 2.22 (ddd, J = 4.9, 13.2, 15.9 Hz, 1H, H9α), 2.56 (dddd, J = 3.8, 7.1, 13.7, 13.7 Hz, 1H, H8α), 2.75 (dd, J = 2.2, 11.0 Hz, 1H, H2β), 2.80 (ddd, J = 4.4, 7.7, 11.0 Hz, 1H, H14β), 4.10 (t, J = 11.0 Hz, 1H, H13β), 4.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H10β); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.3 (TES CH₂), 6.5 (TES CH₃), 13.4 (CH₃ 18), 18.4 (CH₃ 19), 25.8 (CH₃ 17), 27.1 (CH₃ 16), 34.7 (C14), 38.2 (C15), 38.8 (C2), 44.0 (C8), 44.2 (C9), 47.8 (C1), 67.3 (C13), 69.7 (C10), 137.3 (C11), 138.8 (C12), 219.2 (C3); IR (CHCl₃) ν 3550, 2960, 2880, 1660, 1460, 1410, 1240, 1200, 1160, 1140, 1080, 1050, 1000, 980, 900, 810 cm⁻¹; MS (CI) 367 (M+1, 2), 349 (100), 331 (55).

酮 5。-23℃ 氮气氛中, 向羟基酮 4(P₁₀=TES) 的无水吡啶 (25ml) 溶液中滴加 TBSOTf (3.2ml, 13.9mmol)。5 分钟后, 将烧瓶移至冰浴上, 搅拌 1.75 小时, 0℃ 下用 75ml 己烷稀释溶液, 然后将其从不溶性的油状物中倾析入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200ml) 中。用己烷 75ml×3 对剩下的油状物进行提取, 合并有机相, 依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50ml×2)、50ml 水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。所得的黄色油状物经短硅胶填充柱过滤, 以 10% 乙酸乙酯的己烷溶液作洗脱液, 得 4.78g 酮 5(P₁₀=TES, P₁₃=TBS) 纯品 (从 2

计产率为 94%)。

元素分析: $C_{27}H_{52}O_3Si_2$

理论值: C, 67.44; H, 10.90

实测值: C, 67.31; H, 10.78

5 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 3H, TBS CH_3), 0.05 (s, 3H, TBS CH_3), 0.57 (q, J = 8.2 Hz, 6H, TES CH_2), 0.93 (t, J = 8.2 Hz, 9H, TES CH_3), 0.93 (s, 9H, TBS $t-Bu$), 0.96 (d, J = 1.8 Hz, 3H, CH_3 19), 1.06 (s, 3H, CH_3 17), 1.33 (s, 3H, CH_3 16), 1.68 (dd, J = 5.5, 11.5 Hz, 1H, H2 α), 1.84 (m, 2H, H1, H9 β), 1.89 (s, 3H, CH_3 18), 1.92 (dd, J = 6.0, 14.3 Hz, 1H, H14 α), 2.21 (ddd, J = 5.5, 13.2, 15.4 Hz, 1H, H9 α), 2.39 (ddd, J = 8.2, 10.4, 14.3 Hz, 1H, H14 β), 2.52 (ddd, J = 3.9, 7.1, 13.6 Hz, 1H, H8 α), 2.66 (dd, J = 2.8, 11.5 Hz, 1H, H2 β), 4.45 (dd, J = 5.5, 10.4 Hz, 1H, H13 β), 4.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H10 β); ^{13}C NMR δ (ppm) -5.4 (TBS CH_3), -4.6 (TBS CH_3), 4.3 (TES CH_2), 6.5 (TES CH_3), 14.1 (CH_3 18), 17.9 (TBS $C(CH_3)_3$), 19.1 (CH_3 19), 25.4 (CH_3 17), 25.8 (TBS $C(CH_3)_3$), 26.8 (CH_3 16), 33.5 (C14), 38.6 (C15), 39.4 (C2), 43.7 (C8), 44.4 (C9), 47.5 (C1), 67.5 (C13), 69.5 (C10), 136.8 (C11), 138.8 (C12), 213.5 (C3); IR ($CHCl_3$) ν 2950, 2900, 1680, 1460, 1420, 1395, 1365, 1250, 1200, 1110, 1080, 1000, 900, 860, 840 cm^{-1} ; MS (CI) 481 ($M+1$, 3), 463 (16), 349 (100), 331 (50);

酮碳酸酯 6。在室温氮气氛下, 向搅拌着的二异丙胺(0.60ml, 4.28mmol)的 THF(11ml)溶液中加入 1.26ml 3.1M (3.89mmol) MeMgBr 的乙醚溶液。3 小时后, 于室温下滴加酮 5 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS) (750mg, 1.56mmol) 的 THF(3.5ml) 溶液。1.5 小时后, 将混合物冷却至 $-23^\circ C$, 沿瓶壁滴加 4-戊烯醛(327mg, 3.89mmol) 的 THF(4ml) 溶液。1 小时后, 加入 10ml 饱和 NH_4Cl 溶液, 2 分钟后, 用 100ml 己烷稀释, 然后倾入 100ml H_2O 中。有机层依次用 100ml 水, 100ml 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得 0.92g 黄色油状物。 $-23^\circ C$ 且氮气氛下, 向此粗品的 CH_2Cl_2 (10ml) 和吡啶 (10ml) 混合溶液中滴加入 2.3ml 4M 碳酰氯的甲苯溶液, 反应混

合物温热至 -10°C , 30 分钟后, 加入乙醇(3.7ml), 生成的混合物搅拌 30 分钟, 然后用 300ml 己烷稀释, 依次用 200ml 饱和 NaHCO_3 水溶液, 200ml 10% CuSO_4 溶液, 200ml 水, 200ml 饱和 NaHCO_3 水溶液及 200ml 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得 1.05g 黄色固体, 经硅胶过滤, 以 10% 乙酸乙酯己烷溶液作洗脱液, 得 965mg 白色固体, 进一步经硅胶层析纯化, 以 2% 乙酸乙酯的己烷溶液作洗脱液, 得 745mg (75%) 的酮碳酸酯 6 ($\text{P}_{10} = \text{TES}$, $\text{P}_{13} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{Et}$), 其为白色固体, 此产品可分离出比例为 6:1 的构象异构体, 下列的 NMR 数据是主要异构体的数据。

元素分析: $\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_2$

理论值: C, 65.99; H, 10.13

实测值: C, 65.88; H, 10.17

6 ($\text{P}_{10} = \text{TES}$, $\text{P}_{13} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{Et}$): mp $103-104^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H, TBS CH_3), 0.08 (s, 3H, TBS CH_3), 0.56 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, TES CH_3), 0.96 (s, 9H, TBS $t\text{-Bu}$), 1.08 (s, 3H, CH_3 17), 1.29 (m, 1H, H6), 1.38 (s, 3H, CH_3 19), 1.42 (s, 3H, CH_3 16), 1.66 (dd, $J = 4.6, 12.5$ Hz, 1H, H9 α), 1.83 (s, 3H, CH_3 18), 1.85 (dd, $J = 4.5, 4.5$ Hz, 1H, H14 α), 2.05 (m, 1H, H5), 2.06 (dd, $J = 6.4, 14.2$ Hz, 1H, H5), 2.47 (m, 2H, H9 α , H6), 3.01 (dd, $J = 3.7, 12.3$ Hz, 1H, H14 β), 4.20 (m, 2H, H2 α , H2 β), 4.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H13 β), 4.50 (dd, $J = 4.6, 11.4$ Hz, 1H, H10 β), 4.91 (dd, $J = 1.83, 10.1$ Hz, 1H, H20), 4.97 (dd, $J = 1.8, 16.9$ Hz, 1H, H20), 5.29 (dd, $J = 0.9, 10.1$ Hz, 1H, H7), 5.73 (dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.5, 16.9$ Hz, 1H, H4); ^{13}C NMR δ (ppm) -5.3 (TBS CH_3), -4.5 (TBS CH_3), 4.8 (TES CH_2), 6.5 (TES CH_3), 14.0 (OEt CH_3), 15.5 (CH_3 19), 15.9 (CH_3 18), 18.1 (TBS $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (TBS $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.6 (CH_3 17), 28.2 (CH_3 16), 30.4, 30.5 (C5, C6), 34.1 (C14), 39.0 (C15), 41.1 (C2), 47.1 (C1), 47.5 (C9), 55.1 (C8), 63.8 (OEt CH_2), 66.3 (C13), 68.3 (C10), 84.0 (C7), 114.8 (C20), 134.8 (C11), 138.1 (C4'), 144.9

(C12), 155.7 (Ethylcarbonate C=O), 214.8 (C3); IR (CCl₄) ν 3000, 2950, 2900, 1770, 1700, 1490, 1390, 1280, 1140, 1100, 1030, 910, 880, 860 cm⁻¹; MS (EI) 636 (M, 100), 593 (20), 558 (34), 409 (33);

羟基酮 7, -35℃氮气氛下, 10 分钟内, 沿瓶壁向搅拌着的酮碳酸酯 6 (P₁₀=TES, P₁₃=TBS, R=Et) (4.00g, 6.28mmol) 的 THF (65ml) 溶液中加入 50ml, 0.2MLDA (10mmol) 的 THF 溶液。30 分钟, 将其冷却至 -78℃, 沿瓶壁滴加入 2.29g (R)-樟脑磺酰基氧杂氮丙烷 (10mmol) 的 THF (18ml) 溶液。30 分钟后, 用 300ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液终止反应, 然后依次用 500ml 及 150ml 25% 乙酸乙酯己烷溶液提取。合并有机层, 盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 7g 蜡状固体。此物经闪柱层析纯化, 以 3% 乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 得 3.50g 羟基酮 7 (P₁₀=TES, P₁₃=TBS, R=Et), (85%)。

7 (P₁₀=TES, P₁₃=TBS, R=Et): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.01 (s, 3H, TBS CH₃), 0.03 (s, 3H, TBS CH₃), 0.50 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, TES CH₂), 0.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, TES CH₃), 0.90 (s, 9H, TBS t-Bu), 1.03 (s, 3H, CH₃ 17), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OEt CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃ 19), 1.40 (m, 1H, H6), 1.41 (s, 3H, CH₃ 16), 1.66 (dd, *J* = 4.6, 12.8 Hz, 1H, H9 β), 1.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃ 18), 1.83 (dd, *J* = 6.0, 14.7 Hz, 1H, H14 α), 1.97 (dd, *J* = 4.1, 8.5 Hz, 1H, H1), 2.02 (m, 2H, H5, H5), 2.44 (dd, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H, H9 α), 2.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, OH-2), 4.14 (q, *J* = 14.2 Hz, 2H, OEt CH₂), 4.35 (dd, *J* = 6.0, 8.7 Hz, 1H, H13), 4.42 (dd, *J* = 4.6, 11.0 Hz, 1H, H10), 4.49 (dd, *J* = 4.1, 10.1 Hz, 1H, H2), 4.86 (dd, *J* = 1.8, 10.3 Hz, 1H, H20), 4.92 (dd, *J* = 1.8, 16.9 Hz, 1H, H20), 5.23 (dd, *J* = 1.4, 10.1 Hz, 1H, H7), 5.67 (dddd, *J* = 6.9, 6.9, 10.5, 16.9 Hz, 1H, H4); ¹³C NMR δ (ppm) -5.3 (TBS CH₃), -4.5 (TBS CH₃), 4.7 (TES CH₂), 6.5 (TES CH₃), 14.0 (OEt CH₃), 15.0 (CH₃ 19), 16.0 (CH₃ 18), 18.0 (TBS C(CH₃)₃), 25.8 (TBS C(CH₃)₃), 27.5, 27.8 (CH₃ 17), 28.1 (CH₃ 16), 30.4, 30.5 (C5, C6), 36.9 (C15), 47.3 (C9), 54.5 (C1), 54.7 (C8), 63.9 (OEt

CH₂), 66.2 (C13), 67.8 (C10), 70.3 (C2), 83.6 (C7), 114.9 (C20), 135.4(C11), 137.9 (C4'), 144.5 (C12), 155.6 (Ethylcarbonate C=O), 217.8 (C3); IR (CCl₄) ν 3600, 2950, 2900, 1750, 1700, 1660, 1470, 1400, 1370, 1240, 1080, 1050, 1000, 840, 680 cm⁻¹; MS (CI) 653 (M+1, 8), 564 (100), 431 (69), 389 (67).

羟基碳酸酯 8, -78℃ 氮气气氛下, 沿瓶壁向剧烈搅拌的羟基酮 7 (P₁₀=TES, P₁₃=TBS, R=Et) (2.69g, 4.12mmol) 的甲苯(117ml) 溶液中滴加 85ml, 0.97M Red-Al(82.4mmol) 的甲苯溶液。6 小时后, -78℃ 下, 于 6 小时内使之逐渐升至室温, 再重新冷却至 -10℃, 沿瓶壁滴加 125ml 2M 乙酸(250mmol) 的 THF 溶液。将此浑浊混合物搅拌 10 分钟, 倾入 1200ml 50% 乙酸乙酯的己烷溶液中, 用 1L 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 水相用乙酸乙酯(500ml×4) 提取, 合并有机层, 用盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 2.29g 2,3,7 三醇, 其为白色固体, 此物无须纯化即可用于下一步反应。

-78℃ 氮气气氛下, 向剧烈搅拌的三醇(2.29g, 3.93mmol) 在 CH₂Cl₂(157ml) 和吡啶(15.7ml) 的溶液中快速加入 7.6ml 3.0M 碳酸酐(23mmol) 的甲苯溶液。1 小时内使之升至室温, 然后倾入 250ml 乙酸乙酯中, 用 125ml×2 饱和 NaHCO₃ 水溶液及 100ml 盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得 2.52g 黄色油状物。此物经 2 英寸硅胶垫过滤, 以 50% 乙酸乙酯的己烷溶液作洗脱液, 减压浓缩, 得 2.39g (95%, 从 7 起始计) 羟基碳酸酯 8 (P₁₀=TES, P₁₃=TBS), 其为白色固体。

元素分析: C₃₃H₆₀O₆Si₂

理论值: C, 64.92; H, 9.90

实例值: C, 65.13; H, 9.88

8 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS): mp 155 - 157 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 3H, TBS CH_3), 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, J = 8.2 Hz, 6H, TES CH_2), 0.96 (t, J = 8.2 Hz, 9H, TES CH_3), 0.97 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 1.11 (s, 3H, CH_3 19), 1.14 (s, 3H, CH_3 17), 1.30 (s, 3H, CH_3 16), 1.39 (dd, J = 4.1, 13.3 Hz, 1H, H9 β), 1.65 (m, 2H, H6, H6), 1.99 (dd, J = 6.4, 15.1 Hz, 1H, H14 α), 2.01 (d, J = 9 Hz, 3H, CH_3 18), 2.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H1), 2.11 (dd, J = 7.3, 15.6, 15.6 Hz, 1H, H5), 2.23 (ddd, J = 9.6, 9.6, 14.2 Hz, 1H, H14 β), 2.34 (dd, J = 12.4, 13.3 Hz, 1H, H9 β), 2.41 (m, 1H, H5), 3.37 (dd, J = 0.9, 10.5 Hz, 1H, H7), 3.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H2), 4.59 (dd, J = 3.7, 11.4 Hz, 1H, H10 β), 4.40 (s, 1H, H3), 4.55 (dd, J = 6.4, 8.7 Hz, 1H, H13), 5.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H20), 5.07 (dd, J = 1.5, 17.0 Hz, 1H, H20), 5.77 (m, 1H, H4); ^{13}C NMR δ (ppm) -5.4 (TBS CH_3), -4.4 (TBS CH_3), 4.8 (TES CH_2), 6.5 (TES CH_3), 15.5 (CH_3 18), 17.9 (TBS $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (CH_3 19), 25.6 (TBS $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (CH_3 16), 27.5 (CH_3 17), 28.3 (C6), 28.4 (C5), 29.3 (C14), 30.8 (C15), 36.5 (C8), 36.8 (C9), 37.3, 50.8 (C1), 66.6 (C10), 67.3 (C13), 70.5 (C2), 91.9 (C3), 91.9 (C7), 116.3 (C20), 133.7 (C11), 137.9 (C4'), 142.6 (C12), 148.0 (cyclic carbonate C=O); IR (CCl_4) ν 3450, 2950, 2870, 1750, 1460, 1380, 1350, 1220, 1120, 1080, 1040, 980, 900, 820, 710 cm^{-1} ; MS (CI) 625 ($M+1-\text{H}_2\text{O}$, 6), 551 (11), 477 (100), 459 (12), 433 (8), 344 (90);

酮碳酸酯 9, -78°C 氮气氛下, 向剧烈搅拌的二甲亚砜 (2.41ml, 34mmol) 的 CH_2Cl_2 (57ml) 溶液中加入 8.5ml 2.0M 草酰氯 (17.0mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液。10 分钟后, 沿瓶壁滴加羟基碳酸酯 8 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS) (3.45g, 5.67mmol) 的 16ml CH_2Cl_2 溶液。30 分钟后, -78°C 下, 加入三乙胺 (6.8ml, 49mmol), 然后使之升至室温。用 200ml 己烷稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (75ml $\times$ 2) 及盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得 3.45g 黄色固体。此物经 1 英寸硅胶

垫过滤, 以 10% 乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 再用己烷重结晶, 得 2.62g 酮碳酸酯 9, 其为白色结晶。母液经硅胶层析纯化, 以 10% 乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 再用己烷重结晶, 又得 0.58g, 酮碳酸酯 9 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS) 总产率: 3.20g 93%。

元素分析: $C_{33}H_{58}O_6Si_2$

理论值: C, 65.30; H, 9.63

实测值: C, 65.23; H, 9.66

9 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS): mp 140.0 - 141.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.11 (s, 3H, TBS CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (q, J = 7.8 Hz, 6H, TES CH_2), 0.96 (t, J = 7.8 Hz, 9H, TES CH_3), 0.98 (s, 9H, TBS t-Bu), 1.06 (s, 3H, CH_3 19), 1.17 (s, 6H, CH_3 16, CH_3 19), 1.42 (dd, J = 3.7, 14.2 Hz, 1H, H9 β), 1.63 (m, 2H, H6, H6), 2.12 (m, 1H, H5), 2.38 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH_3 18), 2.47 (dd, J = 11.4, 13.3 Hz, 1H, H9 α), 2.65 (d, J = 8.2, 1H, H1), 3.94 (dd, J = 1.4, 10.4 Hz, 1H, H7), 4.44 (dd, J = 3.7, 11.4 Hz, 1H, H10), 4.49 (s, 1H, H3), 4.64 (dd, J = 6.9, 7.8 Hz, 1H, H13), 5.04 (dd, J = 1.4, 11.9 Hz, 1H, H20), 5.07 (dd, J = 1.8, 17.4 Hz, 1H, H20), 5.76 (m, 1H, H4); ^{13}C NMR δ (ppm) -5.4 (TBS CH_3), -4.5 (TBS CH_3), 4.8 (TES CH_2), 6.5 (TES CH_3), 15.7 (CH_3 18), 17.8 (CH_3 19), 17.9 (TBS $C(CH_3)_3$), 25.5 (TBS $C(CH_3)_3$), 28.2 (CH_3 16), 28.3 (CH_3 17), 28.3 (C6), 29.6 (C5), 30.4 (C14), 37.7 (C15), 38.0 (C8, C9), 62.1 (C1), 66.5 (C10), 67.5 (C13), 91.3 (C3), 91.5 (C7), 116.4 (C20), 132.8 (C11), 137.0 (C4'), 145.4 (C12), 146.6 (cyclic carbonate C=O), 206.8 (C2); IR (CCl_4) ν 2930, 2860, 1760, 1670, 1450, 1380, 1340, 1240, 1180, 1170, 1120, 1090, 1060, 1040, 980, 890, 860, 820, 700, 650 cm^{-1} ; MS (CI) 607 ($M+1$, 6), 549 (11), 475 (100), 431 (4), 347 (45);

2-酮-3-羟基内酯 10, -25°下, 沿瓶壁向搅拌着的 3.7-环碳酸酯 9 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS) (2.246g, 3.70mmol) 的 THF (9ml)

溶液中滴加入 19.4ml 0.2M LTMP (3.88mmol) 的 THF 溶液。30 分钟内使之升至 -10°C 。将其倾入 100ml 10% 乙酸水溶液中，用 100ml 10% 乙酸乙酯的己烷溶液提取，有机相用 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液及 50ml 盐水洗涤。合并水相，用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液 (20ml $\times$ 2) 提取。合并有机相，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得 2.4g 黄色油状物。此物经硅胶层析纯化，以 5%，后 10% 的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，得 2.033g (90%) 羟基内酯 10 ($\text{P}_{10} = \text{TES}$, $\text{P}_{13} = \text{TBS}$)，其为泡沫状固体以及 0.207g (7.2g) 的 3-氨基甲酸酯。

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2$

理论值: C, 65.30; H, 9.63

实测值: C, 65.38; H, 9.64

10 ($\text{P}_{10} = \text{TES}$, $\text{P}_{13} = \text{TBS}$): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.14 (s, 3H, TBS CH_3), 0.61 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.92 (s, 9H, TBS t-Bu), 0.97 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3 17), 1.22 (s, 3H, CH_3 19), 1.27 (s, 3H, CH_3 16), 1.32 (dd, $J = 3.2, 13.3$ Hz, 1H, H9 β), 1.64 (ddd, $J = 2.3, 6.9, 9.2$ Hz, 1H, H6), 2.07 (m, 2H, H6, H5), 2.17 (m, 1H, H14 α), 2.33 (m, 1H, H5), 2.65 (m, 2H, H14 β , H1), 2.74 (dd, $J = 12.4, 12.4$ Hz, 1H, H9 α), 3.92 (dd, $J = 2.8, 11.5$ Hz, 1H, H7), 4.47 (dd, $J = 3.2, 11.0$ Hz, 1H, H10), 4.55 (dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz, 1H, H13), 5.02 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H20), 5.07 (dd, $J = 1.4, 16.9$ Hz, 1H, H20), 5.81 (dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.5, 16.9$ Hz, 1H, H4); ^{13}C NMR δ (ppm) -5.2 (TBS CH_3), -4.5 (TBS CH_3), 4.8 (TES CH_2), 6.6 (TES CH_3), 16.4 (CH_3 18), 17.9 (TBS $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.2 (CH_3 19), 25.7 (TBS $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 (CH_3 16), 30.1 (CH_3 17), 30.4 (C5), 32.7 (C6), 32.9 (C14), 39.1 (C15), 40.6 (C9), 48.1 (C3), 62.0 (C1), 67.3 (C10), 67.6 (C13), 87.9 (C3), 91.1 (C7), 115.8 (C20), 137.7 (C11), 138.5 (C4'), 143.0 (C12), 173.5 (C4), 207.6 (C2); IR (CCl_4) ν 3500, 2970, 2900, 1780, 1700, 1480, 1360, 1260, 1210, 1160, 1070, 1010, 910, 890, 840 cm^{-1} ; MS (EI) 606 (M, 100), 549 (69), 474 (27), 431 (65), 417 (40);

酮内酯 11, 向 2-酮-3-羟基内酯 10 (P_{10} =TES, P_{13} =TBS) (1.10g, 1.83mmol) 中加入 0.1M SmI_2 的 THF 溶液 (82ml, 8.2mmol)。生成的深兰色溶液于室温下氮气下搅拌 4 小时。冷却至 0°C 后, 加入 HCL (0.66M; 4.2ml, 2.77mmol) 的醚溶液, 5 分钟后, 打开烧瓶, 反应混合物用 200ml 冷的乙酸乙酯稀释, 然后倾入 50ml, 冰冷的 0.2NICH 溶液中。分出有机层, 依次用 50ml 5% 的柠檬酸水溶液, 饱和 NaHCO_3 水溶液 (50ml $\times$ 2) 以及 50ml 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。将生成物溶于 100ml 己烷中, 加硅胶 (230-400 目; 4.3g), 混合物在室温下剧烈搅拌 65 分钟, 然后经 1 英寸硅胶垫过滤, 以 300ml 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。减压蒸除溶剂, 残渣经硅胶层析纯化, 以 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得 822mg (77%) 顺式-酮内酯 11 以及 164mg (15%) 相应的反式异构体。

0°C 氮气下, 向搅拌着的反式 2-酮内酯 (611mg, 1.03mmol) 的 10ml THF 溶液中沿瓶壁加入 6.8ml 0.6M 叔-BuOK (4.1mmol) 的 THF 溶液。生成物搅拌 1.5 小时, 沿瓶壁加入 10ml 10% 乙酸的 THF 溶液。搅拌 5 分钟后, 用 200ml 己烷稀释, 倾入 100ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中。有机层用水, 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 615mg 灰棕色油状物。将此油溶于 10ml 己烷中, 加入硅胶 (3.0g), 混合物剧烈搅拌 15 分钟, 经 1/2 英寸的硅胶垫过滤, 以 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 减压浓缩, 得 576mg 灰黄色油状物。此物经硅胶层析纯化, 以 10%, 后 20% 的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得 472mg (77g) 纯顺式-2-酮内酯 11 (P_{10} =TES, P_{13} =

TBS), 84mg(13%)纯反式-异构体以及 24mg6:1 的顺式:反式异构体。

元素分析: $C_{33}H_{58}O_6Si_2$

理论值: C, 65.07; H, 9.89

实例值: C, 65.97; H, 9.91

11 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS): mp = 86.5 - 88.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.05 (s, 3H, TBS CH_3), 0.07 (s, 3H, TBS CH_3), 0.54 (q, J = 7.8 Hz, 6H, TES CH_2), 0.84 (s, 9H, TBS t -Bu), 0.90 (t, J = 7.8 Hz, 9H, TES CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3 17), 1.11 (s, 3H, CH_3 16), 1.15 (s, 3H, CH_3 19), 1.35 (dddd, J = 4.6, 4.6, 7.3, 14.2 Hz, 1H, H6), 1.43 (dd, J = 3.7, 12.8 Hz, 1H, H9 β), 1.67 (dddd, J = 3.2, 7.3, 10.1, 13.7 Hz, 1H, H6), 1.83 (dd, J = 4.6, 16.0 Hz, 1H, H14 α), 2.03 (m, 1H, H5), 2.07 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH_3 18), 2.25 (m, 1H, H5), 2.30 (dd, J = 11.9, 12.3 Hz, 1H, H9 α), 2.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H1), 2.58 (ddd, J = 8.7, 9.2, 16.0 Hz, 1H, H14 β), 3.93 (dd, J = 2.8, 11.4 Hz, 1H H7 β), 4.03 (s, 1H, H3 α), 4.37 (dd, J = 3.7, 11.0 Hz, 1H, H10 β), 4.46 (ddd, J = 1.4, 4.6, 9.2 Hz, 1H, H13 β), 4.96 (dd, J = 1.4, 10.1 Hz, 1H, H20), 5.01 (dd, J = 1.4, 17.4 Hz, 1H, H20), 5.73 (dddd, J = 6.4, 7.3, 10.5, 16.9 Hz, 1H, H4); ^{13}C NMR δ (ppm) -5.3 (TBS CH_3), -4.6 (TBS CH_3), 4.5 (TES CH_2), 6.5 (TES CH_3), 15.0 (CH_3 18), 18.0 (TBS $C(CH_3)_3$), 25.7 (TBS $C(CH_3)_3$), 28.9 (CH_3 19), 29.2 (CH_3 16), 29.8 (C5), 29.9 (CH_3 17), 30.3 (C6), 32.8 (C14), 38.5 (C15), 44.2 (C8), 44.9 (C9), 60.6 (C3), 61.2 (C1), 66.9 (C10), 67.8 (C13), 91.9 (C7), 115.7 (C20), 137.7 (C11), 138.5 (C4'), 142.4 (C12), 174.7 (C4), 204.8 (C2); IR (CCl_4) ν 2975, 2899, 1780, 1705, 1460, 1355, 1260, 1180, 1070, 1060, 1000, 830 cm^{-1} ; MS (CI) 591 (M+1, 5), 523 (6), 459(100), 441 (5);

1-羟基-2-酮-内酯 12, -10°C 氮气下, 向 34.2ml, 搅拌着的 0.2M LTMP(6.84mmol) 的 THF 溶液中, 沿瓶壁滴加入酮内酯 11($P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$), (1.008g, 1.71mmol) 的 10ml THF 溶液。0.5 小时后, 将混合物冷却至 -40°C , 沿瓶壁滴加入(土)樟脑磺酰基氧杂氮丙烷(1.96g, 8.55mmol) 的 THF(10ml) 溶液, 20 分钟后, 将混合物冷却至 -78°C , 用 200ml 己烷稀释, 迅速倾入 250ml 剧烈搅拌着的饱和 NH_4Cl 水溶液中。水相用己烷(50ml $\times$ 2)提取, 有机层合并, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 1.4g 蜡状固体。此物经层析(先用 CH_2Cl_2 , 后用含比例渐增至 10% 乙酸乙酸的己烷作洗脱液)得 0.882g 羟基酮内酯 12($P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$), (85%), 其为白色固体, 0.083g 相应的反式羟基酮内酯(8%), 其为固体, 以及 31mg 回收的酮内酯 11(3%)。

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2$

理论值: C, 65.30; H, 9.63

实测值: C, 65.19; H, 9.60

12 ($P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$): mp $124-126^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (C_6D_6) δ (ppm) 0.09 (s, 3H, CH_3 in TBDMS), 0.17 (s, 3H, CH_3 in TBDMS), 0.62 (q, $J=7.78$ Hz, 6H CH_2 's in TES), 1.03 (t, $J=7.78$, 9H CH_3 's in TES), 1.05 (s, 3H, CH_3 19), 1.13 (s, 9H, t-Bu in TBS), 1.20 (s, 3H, CH_3 17), 1.39 (m, 1H, H6), 1.42 (s, 3H, CH_3 16), 1.44 (dd, $J=0.92, 13.28$ Hz, 1H, H9 β), 1.98 (dd, $J=9.61, 12.82$ Hz, 1H, H14 β), 2.05 (m, 1H, H5), 2.06 (broad, 1H, OH1, D_2O exchangeable), 2.25 (m, 1H, H6), 2.27 (d, $J=0.91$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.29 (m, 1H, H5), 2.41 (dd, $J=10.98, 13.28$ Hz, 1H, H9 α), 2.56 (dd, $J=3.21, 12.82$ Hz, 1H, H14 α), 3.83 (dd, $J=2.75, 11.90$ Hz, 1H, H7), 4.04 (s, 1H, H3), 4.47 (dd, $J=0.92, 10.98$ Hz, 1H, H10), 4.60 (ddq, $J=0.91, 3.21, 9.61$ Hz, 1H, H13), 5.11 (br d, $J=10.53$ Hz, 1H, H20), 5.18 (br d, $J=$

17.40 Hz, 1H, H₂₀), 5.77 (m, 1H, H₄); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm) -5.4 (TBS CH₃), -4.7 (TBS CH₃), 4.5 (TES CH₂), 6.5 (TES CH₃), 15.5 (CH₃ 18), 17.9 (TBS C(CH₃)₃), 22.5 (CH₃ 19), 25.7 (TBS C(CH₃)₃), 26.3 (CH₃ 16), 29.8 (CH₃ 17), 29.8 (C5), 30.4 (C6), 39.6 (C14), 41.3 (C15), 44.5 (C9), 45.0 (C8), 58.1 (C3), 66.5 (C10), 68.2 (C13), 83.0 (C1), 91.7 (C7), 115.7 (C20), 137.0 (C11), 137.6 (C4'), 145.5 (C12), 175.0 (C4), 202.4 (C2); IR (CCl₄) ν 3500, 3000, 1780, 1720, 1100 cm⁻¹; MS (CI) 607 (M+1, 10), 589 (56), 475 (100), 457 (61);

1,2-二羟基-反式-内酯 13, -78℃氮气下, 向搅拌着的 1.23M Red-Al (4.6mmol, 5.6mmol) 的 THF 溶液中快速加入顺式-羟基酮 12 (P₁₀=TES, P₁₃=TBS), (342mg, 0.563mmol) 的 THF (25ml) 溶液。1.5 小时后, 直接向其中滴加入 25ml 15% NaOH 溶液, 室温下剧烈搅拌 3 小时, 然后倾入 100ml H₂O 中, 用乙醚 (100ml × 2) 提取。合并有机层, 用 100ml 水, 100ml 盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得 0.35g 灰黄色固体。此物经硅胶层析, 以 10% 乙醚的己烷溶液, 后以 25% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得 290mg 反式-二醇 13, 其为无色针状物, 14.5mg (4.2%) 反式-羟基酮, 以及 20mg 顺式-二醇和未知副产物的混合物。室温氮气下向此含顺式-二醇的混合物 THF (1ml) 溶液中加入 0.5ml 30% NaOH 溶液。2.5 小时后, 将其倾入 30ml H₂O 中, 用 30ml 乙醚提取。有机层用 30ml H₂O 30, ml 盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 0.028g 黄色固体, 其再经硅胶层析纯化, 以 5% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 又得 12mg (总产量: 302mg, 88%) 反式-二醇 13 (P₁₀=TES, P₁₃=

TBS)。

元素分析: $C_{33}H_{60}O_6Si_2$

理论值: C, 65.08; H, 9.92

实例值: C, 65.08; H, 9.98

13 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS): mp 127-128°C. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09 (s, 3H, TBS CH_3), 0.11 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (q, J = 8.1 Hz, 6H, TES CH_2), 0.87 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, J = 8.1 Hz, 9H, TES CH_3) 1.13 (s, 3H, CH_3 17), 1.23 (s, 3H, CH_3 16), 1.31 (s, 3H, CH_3 19), 1.42 (dd, J = 3.7, 12.8 Hz, 1H, H9 β), 1.46 (ddd, J = 4.8, 8.8, 11.4 Hz, 1H, H6), 1.74 (dddd, J = 3.3, 7.3, 9.9, 12.4 Hz, 1H, H6), 1.99 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH_3 18), 2.10 (m, 1H, H5), 2.21 (dd, J = 3.7, 5.4 Hz, 1H, H14 α), 2.26 (m, 3H, H5, H9 α , H14 β), 2.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H3), 3.84 (dd, J = 2.2, 7.7 Hz, 1H, H2), 3.85 (s, 1H, OH1), 3.97 (dd, J = 2.9, 11.4 Hz, 1H, H7), 4.47 (dd, J = 3.7, 11.4 Hz, 2H, H13, H10), 5.01 (dd, J = 1.8, 12.2 Hz, 1H, H20), 5.07 (dd, J = 1.7, 17.0 Hz, 1H, H20), 5.78 (dddd, J = 7.3, 7.3, 10.1, 16.5 Hz, 1H, H4), 6.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H, OH2), ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) -5.31, -4.59, 4.79, 6.55, 16.60, 17.68, 21.24, 24.70, 25.62, 28.50, 29.52, 30.05, 40.20, 40.41, 44.18, 45.18, 45.60, 66.62, 69.25, 71.32, 88.91, 116.09, 136.96, 138.63, 139.93, 180.10, IR ($CHCl_3$) ν 3050, 1730, 1460, 1350 cm^{-1} , MS (EI) 608 (M, 13), 590 (26), 267 (100),

碳酸酯 14, -78°C 氮气下, 向搅拌着的二醇 13 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS), (1.00g, 1.64mmol) 的 CH_2Cl_2 (58ml) 和吡啶 (5.8ml) 的溶液中滴加入 8.2ml 2M 碳酰氯 (16.4mmol) 的甲苯溶液, 升温至 -23°C, 搅拌 30 分钟, 向其中加入 50ml 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液, 升温至室温 10 分钟后, 用 200ml 10% 乙酸乙酯的己烷溶液提取。有机层

用 100ml 10% CuSO_4 水溶液, 200ml $\times 2$ 饱和 NaHCO_3 水溶液及盐水洗滌, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 1.1g 灰黄色固体。此物经 3 英寸硅胶垫过滤, 以 15% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得 1.045g (100%) 碳酸酯 14 ($\text{P}_{10} = \text{TES}$, $\text{P}_{13} = \text{TBS}$), 其为白色固体。

元素分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Si}_2$

理论值: C, 64.31; H, 9.21

实测值: C, 64.41; H, 9.22

14 ($\text{P}_{10} = \text{TES}$, $\text{P}_{13} = \text{TBS}$): mp 146-147 °C, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 3H, TBS CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.61 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.88 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H TES CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3 17), 1.30 (s, 3H, CH_3 16), 1.32 (s, 3H, CH_3 19), 1.40 (ddd, $J = 2.7, 4.5, 9.2$ Hz, 1H, H6), 1.44 (d, $J = 3.7, 13.3$ Hz, 1H, H9 β), 1.71 (dddd, $J = 2.7, 6.9, 9.6, 12.8$ Hz, 1H, H6), 2.11 (ddd, $J = 7.8, 15.3, 15.3$ Hz, 1H, H5), 2.29 (dd, $J = 3.2, 15.6$ Hz, 1H, H14 α), 2.31 (m, 2H, H5, H9 α), 2.59 (dd, $J = 9.2, 15.6$ Hz, 1H, H14 β), 2.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H3 α), 4.02 (dd, $J = 2.7, 11.4$ Hz, 1H, H7 β), 4.38 (dd, $J = 3.7, 11.0$ Hz, 1H, H10 β), 4.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H2 β), 4.57 (dd, $J = 2.1, 9.2$ Hz, 1H, H13 β), 5.02 (dd, $J = 1.4, 10.1$ Hz, 1H, H20), 5.06 (dd, $J = 1.4, 16.9$ Hz, 1H, H20), 5.77 (dddd, $J = 6.9, 6.9, 10.1, 17.0$ Hz, 1H, H4), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) -5.37, -4.60, 4.75, 6.51, 17.02, 17.60, 21.24, 24.64, 25.55, 27.36, 29.50, 30.11, 37.56, 39.96, 42.89, 43.75, 45.39, 66.54, 68.29, 87.37, 90.05, 116.15, 136.54, 136.94, 144.93, 153.32, 169.89, IR (CHCl_3) ν 3070, 1800 cm^{-1} , MS (EI) 634 (M, 12), 577 (100),

酮酯 15, -78 °C 氮气下, 向搅拌着的内酯 14 ($\text{P}_{10} = \text{TES}$, $\text{P}_{13} = \text{TBS}$) (1.05g, 1.65mmol) 的甲醇 (70ml) 溶液中加入饱和臭氧的

CH₂Cl₂(50ml, 40ml, 然后是 8ml 溶液, 直至经 TLC 检查无起始物存在为止。 -78℃ 下顺序加入三乙胺(4.8ml)及三甲基亚磷酸酯(3.1ml)。搅拌 3 分钟后, 升温至 0℃, 搅拌 2 小时, 将溶液倾入 250ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 然后用 CH₂Cl₂(200ml×3)提取, 合并有机层, 用 150ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 1.10g 醛, 其为无色油状物。此物用于进一步纯化。

0℃ 下, 于 2 分钟内向搅拌着的醛(1.10g)于叔丁醇(30.8ml), 丙酮(10.3ml)和 8ml 1.25M(10mmol)的 KH₂PO₄ 溶液中加入 11.3ml 1M(11.3mmol)的 KMnO₄ 溶液。反应混合物于 0℃ 下搅拌 30 分钟, 倾入 200ml 10% Na₂S₂O₃ 溶液中, 用乙酸乙酯(200ml×3)提取 3 次。合并有机层, 用 50ml 水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸馏。于室温下向搅拌着的油状残渣的醚溶液中加入 CH₂N₂(20ml)的醚溶液。减压浓缩, 得 1.15g 无色油状物。此物经 2 英寸硅胶垫过滤, 以 40% 乙酸乙酯己烷溶液洗涤, 减压浓缩, 得 1.01g, (91%)的内酯 15(P₁₀=TES, P₁₃=TBS)。

元素分析: C₃₄H₅₈O₉Si₂

理论值: C, 67.22; H, 8.77

实测值: C, 61.30; H, 8.79

15 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS, R = Me): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (q, J = 3.1 Hz, 6H, TES CH_2), 0.88 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, J = 8.1 Hz, 9H, TES CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.51 (dd, J = 3.7, 13.2 Hz, 1H, H9 β), 1.53 (m, 1H, H6), 2.06 (d, J = 1.1 Hz, 3H, CH_3 18), 2.07 (ddd, J = 2.9, 7.7, 21.6 Hz, 1H, H6), 2.29 (dd, J = 3.7, 15.8 Hz, 1H, H14 α), 2.31 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1H, H9 α), 2.46 (ddd, J = 7.7, 16.8, 24.5 Hz, 1H, H5), 2.53 (ddd, J = 5.5, 7.7, 16.8 Hz, 1H, H5), 2.60 (dd, J = 9.2, 15.8 Hz, 1H, H14 β), 2.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H3 α), 3.68 (s, 3H, CO_2Me), 4.09 (dd, J = 2.6, 12.1 Hz, 1H, H7 β), 4.39 (dd, J = 3.7, 11.0 Hz, 1H, H10 β), 4.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H2 β), 4.59 (dd, J = 1.3, 9.2 Hz, 1H, H13 β);

烯醇酯 16, -78°C 下, 向搅拌着的内酯酯 15 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS, R = Me) (1.01g, 1.51mmol) 的 THF (24.5ml) 溶液中慢慢沿瓶壁于 3 分钟内加入 19.4ml 0.2M LDA (3.88mmol) 的 THF 溶液。搅拌 35 分钟后, 快速加入 10ml 33% 乙酸的 THF 溶液。5 分钟后, 将混合物倾入 150ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用 CHCl_3 (200ml $\times$ 3) 提取, 合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 1.02g 烯醇酯 16 粗品 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS, R = Me), 其为无色油状物。大约 3% 未反应的内酯酯 15 依然存在, 但此物无须进行纯化即可使用。

16 (P_{10} = TES, P_{13} = TBS, R = Me): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 3H, TBS CH_3), 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.61 (q, 6H, TES CH_2), 0.87 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, TES CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.61 (d, J = 4.3 Hz, 1H, OH-7), 1.89 (dd, J = 4.3, 13.9 Hz, 1H, H9 α), 1.95 (dd, J = 11.2, 11.2 Hz, 1H, H9 β), 2.01 (d, J = 1.1 Hz, 3H, CH_3 18), 2.22 (ddd, J = 2.7, 10.7, 15.5 Hz, 1H, H6 β), 2.45 (dd, J = 4.8, 15.5 Hz, 1H, H6 α), 2.54 (dd, J = 9.1, 15.0 Hz, 1H, H14 β), 2.86 (dd, J = 3.7, 15.0 Hz, 1H, H14 α), 3.07 (s, 1H, H3 α), 3.40 (ddd, J = 4.8, 4.8, 9.6 Hz, 1H, H7 α), 3.75 (s, 3H, CO_2Me), 4.39

(dd, $J = 4.3, 11.2$ Hz, 1H, H10 β), 4.60 (d, $J = 4.3, 11.2$ Hz, 1H, H2 β), 4.67 (dd, $J = 2.1, 9.1$ Hz, 1H, H13 β), 12.24 (s, 1H, OH4).

烯醇酯 17, 0℃氮气下, 向搅拌的烯醇酯 16 粗品 ($P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{Me}$) (1.02g) 的 THF (13ml) 和 2-甲氧丙烷 (13ml) 的溶液中加入 0.48ml 0.1M 对甲苯磺酸 (0.048mmol) 的 THF 溶液。混合物于 0℃ 下搅拌 10 分钟, 加三乙胺 (0.66ml)。减压浓缩, 硅胶层析纯化, 以 7.5% 乙酸乙酯的己烷溶液增至 30% 乙酸乙酯的己烷作洗脱液, 得 938mg 烯醇酯 17 ($P_7 = \text{TES}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{Me}$), (84%, 从 15 起始计) 及 30mg (3%) 回收的内酯酯 15。

17 ($P_7 = \text{MOP}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{Me}$): mp 95-97 °C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H, TBS CH_3), 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, TES CH_3), 0.87 (s, 9H, TBS $t\text{-Bu}$), 0.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, MOP CH_3), 1.37 (s, 3H, MOP CH_3), 1.84 (m, 2H, H9 α , H9 β), 1.98 (s, 3H, CH_3 18), 2.17 (ddd, $J = 2.8, 10.4, 15.9$ Hz, 1H, H6 β), 2.52, (dd, $J = 9.3, 15.4$ Hz, 1H, H14 β), 2.63 (dd, $J = 4.4, 15.9$ Hz, 1H, H6 α), 2.88 (dd, $J = 3.8, 15.4$ Hz, 1H, H14 α), 3.06 (s, 1H, H3 α), 3.26 (s, 3H, MOP OMe), 3.37 (dd, $J = 4.4, 10.4$ Hz, 1H, H7 α), 3.72 (s, 3H, CO_2Me), 4.36 (dd, $J = 6.0, 9.3$ Hz, 1H, H10 β), 4.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H2 β), 4.67 (dd, $J = 2.8, 9.3$ Hz, 1H, H13 β), 12.24 (s, 1H, OH4).

烯醇酯 17 ($P_7 = \text{TES}$), 0℃ 下, 向烯醇酯 16 ($P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{Me}$) (9mg, 0.0137mmole) 和 DMAP (3.5mg, 0.0286mmole) 的吡啶溶液 (0.6ml) 中加入三乙基甲硅烷基氯化物 (0.025ml, 0.14mmol)。混合物于室温搅拌 16 小时, 用乙酸乙酯稀释

(10ml), 倾入饱和 NaHCO_3 水溶液(20ml)中, 用 20%乙酸乙酯/己烷(20ml $\times$ 3)提取。合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得 25mg 粗品 17。柱层析(10%乙酸乙酯/己烷)后得 10mg(95%)烯醇酯 17 纯品($P_7=P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$, $R=\text{Me}$)。

17 ($P_7 = P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{Me}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H, TBS CH_3), 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, $J = 8.1$ Hz, 12H, TES CH_2), 0.87 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 18H, TES CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.84 (m, 2H, $\text{H}_{9\alpha}$, $\text{H}_{9\beta}$), 1.98 (s, 3H, CH_3 18), 2.17 (ddd, $J = 2.8, 10.4, 15.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\beta}$), 2.31 (dd, $J = 4.4, 15.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.52, (dd, $J = 9.3, 15.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\beta}$), 2.85 (dd, $J = 3.8, 15.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\alpha}$), 3.03 (br s, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$), 3.34 (dd, $J = 5.0, 10.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\alpha}$), 3.75 (s, 3H, $\text{CO}_2\text{Me OMe}$), 4.36 (dd, $J = 5.0, 10.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\beta}$), 4.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\beta}$), 4.66 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{13\beta}$), 12.22 (s, 1H, OH4).

酮 18, 室温氮气下, 向搅拌着的烯醇酯 17($P_7=\text{MOP}$, $P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$, $R=\text{Me}$), (963mg, 1.3mmol) 的 DMF(30ml)溶液中加入固体苯硫氧化钾(250mg, 1.69mmol), 然后加入苯硫酚(0.4ml, 3.9mmol)。溶液于 86 $^\circ\text{C}$ 下加热 3.5 小时, 冷至室温, 直接倾入 250ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用 30%乙酸乙酯/己烷(150ml $\times$ 3)提取。合并有机层, 经 2 英寸硅胶垫过滤, 减压浓缩, 得 1.29g 粗产品, 此物经径向层析纯化, 以 15%, 后以 20%, 最张望以 25%乙酸乙酯/己烷溶液洗脱, 得 763mg(86%)酮 18($P_7=\text{MOP}$, $P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$)。

18 ($P_7 = \text{MOP}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.14 (s, 3H, TBS CH_3), 0.58 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 8.2$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3 19), 1.30 (s, 3H, CH_3 17), 1.32 (s, 6H, MOP CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3 16), 1.80 (m, 1H, H5), 1.81 (dd, $J = 3.8, 3.8$ Hz, 1H, H9 β), 1.98 (m, 1H, H5), 1.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.21 (m, 1H, H6 β), 2.29 (dd, $J = 10.4, 12.1$ Hz, 1H, H9 α), 2.43 (dd, $J = 9.3, 15.4$ Hz, 1H, H14 α), 2.53 (m, 1H, H6 α), 2.63 (dd, $J = 5.0, 15.4$ Hz, 1H, H14 β), 2.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H3), 3.20 (s, 3H, MOP OMe), 3.39 (dd, $J = 6.1, 10.4$ Hz, 1H, H7), 4.34 (dd, $J = 3.9, 10.4$ Hz, 1H, H10), 4.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H2), 4.73 (dd, $J = 5.3, 7.7$ Hz, 1H, H13).

元素分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Si}_2$

理论值: C, 63.49; H, 9.47

实测值: C, 63.56; H, 9.55

18 ($P_7 = P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.14 (s, 3H, TBS CH_3), 0.47-0.63 (m, 12H, TES CH_2), 0.90-0.99 (m, 27H, TBS *t*-Bu, TES CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.75 (dt, $J = 11.6, 1.6$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.90 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.30 (m, 1H), 2.39-2.60 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz, 1H, H7 α), 4.35 (dd, $J = 10.8, 3.3$ Hz, 1H, H10 β), 4.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H2 β), 4.72 (m, 1H, H13 β).

酮 18 ($P_7 = \text{BOM}$), 室温氮气下, 向搅拌着的酮 18 ($P_7 = \text{TES}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$), (293mg, 0.43mmol) 的 THF (28.6ml) 和甲醇 (9.5ml) 溶液中滴加入 0.20ml 0.1M PPTS 的 CH_2Cl_2 (0.02mmol) 溶液。混合物搅拌 3 小时, 倾入 100ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用乙酸乙酯 (100ml $\times$ 2) 提取, 合并有机层, 用盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 274mg 羟基酮 18 ($P_7 = \text{H}$), 其为无色油状物, 此

物无须进一步纯化即可使用。

18 ($P_7=H$, $P_{10}=TES$, $P_{13}=TBS$): mp 75-77 °C, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.13 (s, 3H, TBS CH_3), 0.61 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.93 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3 19), 1.22 (s, 3H, CH_3 17), 1.35 (s, 3H, CH_3 16), 1.84 (dd, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1H, H9 α), 1.88 (m, 2H, H9 β , OH7), 1.92 (m, 1H, H6 β), 2.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.10 (m, 1H, H6 α), 2.36 (dddd, $J = 1.4, 4.1, 9.9, 14.4$ Hz, 1H, H5 α), 2.47 (dd, $J = 8.9, 15.4$ Hz, 1H, H14 β), 2.51 (m, 1H, H5 β), 2.54 (dd, $J = 4.8, 15.4$ Hz, 1H, H14 β), 2.86 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H3), 3.59 (ddd, $J = 4.5, 6.2, 11.3$ Hz, 1H, H7), 4.38 (dd, $J = 4.1, 9.1$ Hz, 1H, H10), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H2), 4.69 (ddd, $J = 1.4, 4.8, 9.3$ Hz, 1H, H13). Anal. Calcd. for $C_{32}H_{56}O_7Si_2 \cdot 5H_2O$: C, 62.19; H, 9.30. Found C, 62.16; H, 9.22.

氮气下, 向搅拌着的羟基酮 18($P_7=H$) (179mg, 0.29mmol) 的 CH_2Cl_2 (9.5ml) 二异丙基胺 (1.49ml, 8.6mmol) 以及碘化四丁基季铵盐 (253mg, 0.69mmol) 中滴加苄氧甲基氯化物 (0.42ml, 2.86mmol)。反应混合物回流 32 小时, 冷至室温, 倾入 100ml 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中, 用 50% 乙酸乙酯/己烷 (100ml $\times$ 2) 提取, 合并有机层, 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 249mg 羟基酮, 为带黄色的油状物。此物经硅胶层析纯化, 得 196mg (92%) 酮 18($P_7=BOM$, $P_{10}=TES$, $P_{13}=TBS$), 为无色油状物。

18 ($P_7=BOM$, $P_{10}=TES$, $P_{13}=TBS$): ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.13 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3 17), 1.31 (s, 3H, CH_3 19), 1.33 (s, 3H, CH_3 16), 1.87 (dd, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 1H, H9 α), 1.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3 18), 1.99 (m, 2H, H6 β , H9 β), 2.21 (m, 1H, H6 α), 2.34 (dd, $J = 10.4, 12.1$ Hz, 1H, H5 α), 2.43 (dd, $J = 9.3, 15.4$ Hz, 1H, H14 α), 2.55 (ddd, $J = 5.5, 11.0, 13.7$ Hz, 1H, H5 β), 2.62 (dd, $J = 5.0, 15.4$

Hz, 1H, H14 β), 2.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H3), 3.38 (dd, J = 6.6, 11 Hz, 1H, H7), 4.38 (dd, J = 3.8, 10.4 Hz, 1H, H10), 4.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H2), 4.58 (d, J = 11.5 Hz 1H, CH₂Ph), 4.64 (d, J = 11.5 Hz 1H, CH₂Ph), 4.68 (m, 2H, H13, OCH₂O), 4.82 (d, J = 7.2 Hz 1H, OCH₂O), 7.31 (m, 5H, Ph).

酮 22a(P₅=TMS)。-78℃氮气下, 向剧烈搅拌, 着的酮 18(P₇=SOM, P₁₀=TES, P₁₃=TBS)(315mg, 0.42mmol)在 THF(10.5ml), 三乙胺(0.88ml, 6.3mmol)以及三甲基甲硅烷基氯化物(0.53ml, 4.2mmol)的溶液中沿并瓶壁滴加 1.35ml 0.5M LDA (0.68mmol)的 THF 溶液。25 分钟后, 加 2ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 150ml 己烷稀释, 用 20ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液及盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。生成的油状物经硅藻土过滤, 用己烷洗脱, 滤液减压浓缩, 得 338mg(99%)TMS 烯醇醚 21a(P₇=SOM, P₁₀=TES, P₁₃=TBS, P₄=TMS), 其为无色油状物。室温氮气下, 向剧烈搅拌下的 TMS 烯醇醚 21a(P₇=BOM, P₁₀=TES, P₁₃=TBS, P₄=TMS)(224mg, 0.274mmol)的己烷溶液(2.8ml)中滴加入 14.9ml 0.02M MCPBA(0.30mmol)的己烷溶液。5 小时后, 加入 2ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液和 2ml10%Na₂S₂O₃ 水溶液。混合物用 150ml 乙酸乙酯稀释, 依次用 20ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 20ml10%Na₂SO₄ 水溶液, 20ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液及盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 水溶液干燥, 减压浓缩, 得 231mg 粗品, 为无色油状物, 其无须纯化即可使用, 或者, 经硅胶闪柱层析纯化, 得 168mg(74%)22a(P₇=BOM, P₁₀=TES, P₁₃=TBS, P₅=TMS)同时带有 15%21a 和 18 的混合物其可循环利用。

22a (P_7 =BOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS, P_5 = TMS): mp 50.5-52 °C, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.13 (s, 9H, TMS CH_3), 0.14 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, J = 8.2 Hz, 6H, TES CH_2), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.94 (t, J = 8.2 Hz, 9H, TES CH_3), 1.24 (s, 3H, CH_3 17), 1.32 (s, 3H, CH_3 19), 1.33 (s, 3H, CH_3 16), 1.82 (dd, J = 11.3, 13.7 Hz, 1H, H9 α), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH_3 18), 1.98 (dd, J = 3.4, 13.7 Hz, 1H, H9 β), 2.16 (ddd, J = 6.2, 7.2, 13.3 Hz, 1H, H6 α), 2.40 (dt, J = 11.4, 13.3 Hz, 6 β), 2.43 (dd, J = 9.2, 15.2 Hz, 1H, H14 β), 2.63 (dd, J = 5.5, 15.2 Hz, 1H, H14 α), 2.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H3 α), 3.40 (dd, J = 7.2, 10.6 Hz, 1H, H7 α), 4.36 (dd, J = 3.4, 11.3 Hz, 1H, H10 β), 4.40 (dd, J = 6.2, 12.0 Hz, 1H, H5 α), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H2 β), 4.57 (d, J = 11.7 Hz 1H, CH_2Ph), 4.64 (d, J = 11.7 Hz 1H, CH_2Ph), 4.68 (d, J = 7.0 Hz 1H, OCH_2O), 4.74 (m, 1H, H13), 4.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OCH_2O), 7.31 (m, 5H, Ph).

元素分析: $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{O}_9\text{Si}_2$

理论值: C, 63.19; H, 8.88

实测值: C, 63.19; H, 8.92

酮 **22a** (P_5 =H)。0°C下, 向剧烈搅拌下的 **22a** 粗品 (P_7 =BOM, P_{10} =TES, P_{13} =TBS, P_5 =TMS) (231mg, 0.274mmol) 的己腈溶液 (7ml) 中滴加 7ml 1 : 10 : 10 (体积比) 的 48% HF 水溶液 : 吡啶 : 乙腈的混合物。搅拌 20 分钟后, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 150ml 乙酸乙酯稀释, 用 30ml 饱和 NaHCO_3 水溶液及盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 223mg 醇粗品, 其为无色油状物。此物经硅胶层析纯化, 得 155mg (74%) 酮 **22a** (P_7 =BOM, P_{10} =TES, P_{13} =TBS, P_5 =H), 15mg (7%) 5 β -羟基酮及 33mg (14% 可回收物质) 1

：1 的 TMS 烯醇醚 21a 及酮 18 的混合物。

22a ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $P_5 = \text{H}$): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.14 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.94 (t, $J = 8.2$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3 19), 1.32 (s, 3H, CH_3 17), 1.33 (s, 3H, CH_3 16), 1.83 (dd, $J = 11.0, 13.7$ Hz, 1H, H6 β), 1.97 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, H18), 2.01 (dd, $J = 3.2, 13.7$ Hz, 1H, H9 β), 2.11 (ddd, $J = 5.5, 7.7, 13.7$ Hz, 1H, H6 α), 2.47 (dd, $J = 8.7, 15.4$ Hz, 1H, H14 β), 2.57 (m, 2H, H14 α , H9 α), 2.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H3 α), 3.39 (dd, $J = 7.7, 11.0$ Hz, 1H, H7 α), 3.41 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, OH-5), 4.38 (m, 2H, H5 β , H10), 4.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H2 β), 4.57 (d, $J = 11.5$ Hz 1H, CH_2Ph), 4.62 (d, $J = 11.5$ Hz 1H, CH_2Ph), 4.72 (m, 2H, H13 β , OCH_2O), 4.80 (d, $J = 7.1$ Hz 1H, OCH_2O), 7.31 (m, 5H, Ph).

酮 22a ($P_5 = \text{TMS}$) 来自酮 22a ($P_5 = \text{H}$) 0°C 氮气下, 向剧烈搅拌下的 5-羟基-4-酮 22a ($P_1 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $P_5 = \text{H}$) (51mg, 0.067mmol) 的 CH_2Cl_2 (2, 2ml) 三乙胺 (0.14ml, 1.0mmol 的溶液) 中加入三甲基甲硅烷基氯化物 (0.04ml, 0.34mmol)。0.5 小时后, 用 5ml 饱和 NaHCO_3 水溶液终止反应, 150ml 己烷提取, 有机层用 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 56mg 无色油状物。此物经硅胶过滤, 滤液减压浓缩, 得 54mg (96%) 酮 22a ($(P_7 = \text{BOM}, P_{10} = \text{TES}, P_{13} = \text{TBS}, P_5 = \text{TMS})$)。

醇 23a。— 65°C 氮气下, 向搅拌着的酮 22a ($P_7 = \text{BOM}, P_{10} = \text{TES}, P_{13} = \text{TBS}, P_5 = \text{TMS}$) (18.9mg, 0.023mmol) 的 CH_2Cl_2 (4ml 的溶液) 中滴加入 0.073ml 3.1M MeMgBr 的乙醚溶液 (0.23mmol), 升温至— 48°C , 搅拌 16.5 小时, 用 0.13ml 2.0M AcOH 的 THF (0.25mmol)

溶液终止反应, 然后将其倾入一个搅拌下的 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液和 50ml 乙酸乙酯的混合物中。水相用 50ml 乙酸乙酯提取。合并的有机层用盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 20.5mg 无色油状物。此物经硅胶层析纯化, 得 18.4mg (95%) 醇 23a ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $P_5 = \text{TMS}$), 其为无色油状物。

23a ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $P_5 = \text{TMS}$): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 9H, TMS), 0.11 (s, 3H, TBS CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.56 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, TES CH_3), 0.93 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 1.25 (s, 3H, CH_3 17), 1.28 (s, 3H, CH_3 19), 1.33 (s, 3H, CH_3 20), 1.34 (s, 3H, CH_3 16), 1.74 (ddd, $J = 3.8, 4.1, 13.0$ Hz, 1H, H6 α), 1.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, H18), 2.01 (dd, $J = 11.3, 13.0$ Hz, 1H, H9 α), 2.06 (m, 2H, H3, H9 β), 2.13 (ddd, $J = 1.7, 12.3, 13.0$ Hz, 1H, H6 β), 2.37 (dd, $J = 5.5, 15.0$ Hz, 1H, H14 α), 2.54 (dd, $J = 9.2, 15.0$ Hz, 1H, H14 β), 2.96 (s, 1H, OH-4), 3.51 (dd, $J = 1.7, 4.1$ Hz, 1H, H5), 3.73 (dd, $J = 3.8, 12.3$ Hz, 1H, H7 α), 4.32 (dd, $J = 4.1, 11.3$ Hz, 1H, H10 β), 4.64 (s, 2H, CH_2Ph), 4.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.80 (m, 3H, H2, H13, OCH_2O), 7.31 (m, 5H, Ph).

元素分析: $\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{O}_9\text{Si}_2$

理论值: C, 63.42; H, 9.19

实测值: C, 63.40; H, 9.15

羟基链烯 24a。向回流着的醇 23a ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $P_5 = \text{TMS}$) (46.7mg, 0.055mmol) 的甲苯 (1.1ml) 溶液中加入 1.1ml 0.1M Burgess 试剂的甲苯溶液 (0.11mmol)。混合物回流 20 分钟, 然后冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液, 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥并过滤, 减压浓缩滤液, 得 46mg 粗品链烯。此物无需纯化即可使用。

0℃下,向搅拌下的此粗品链烯(46mg,0.055mmol)的乙腈(2.5ml),溶液中加入2.5ml,1:10:10(体积比)的48%HF水溶液:吡啶:乙腈的混合物。。此混合物于0℃下搅拌20分钟,用饱和NaHCO₃溶液终止反应,乙酸乙酯提取两次,合并有机层,用盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液真空下浓缩,得48小时无色油状物,其经硅胶层析纯化,得25.9g(62%)羟基链烯24a(P₇=SOM, P₁₀=TES, P₁₃=TBS, R=H),以及2.1ml未反应的醇23a(4%)。

24a (P₇ = BOM, P₁₀ = TES, P₁₃ = TBS, R = H): mp 66-68 °C ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.12 (s, 3H, TBS CH₃), 0.13 (s, 3H, TBS CH₃), 0.59 (q, J = 7.9 Hz, 6H, TES CH₂), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 9H, TES CH₃), 0.95 (s, 9H, TBS t-Bu), 1.18 (s, 3H, CH₃ 19), 1.23 (s, 3H, CH₃ 17), 1.35 (s, 3H, CH₃ 16), 1.73 (d, 1H, J = 3.4 Hz, OH5), 1.83 (dd, J = 9.9, 10.5 Hz, 1H, H9α), 1.91 (ddd, J = 7.2, 7.5, 13.4 Hz, 1H, H6α), 1.97 (dd, J = 3.8, 9.9 Hz, 1H, H9β), 2.03 (d, J = 1.4 Hz, 3H, 18), 2.14 (ddd, J = 9.6, 9.6, 13.4 Hz, 1H, H6β) 2.35 (dd, J = 5.1, 15.4 Hz, 1H, H14α), 2.50 (dd, J = 9.6, 15.4 Hz, 1H, H14β), 3.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H3α), 3.44 (dd, J = 7.5, 9.6, Hz, 1H, H7α), 4.38 (m, 2H, H10, H5), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H2), 4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OCH₂O), 4.75 (m, 1H, H13), 4.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OCH₂O), 5.00 (s, 1H, H20E), 5.18 (s, 1H, H20Z), 7.31 (m, 5H, Ph).

元素分析: C₄₁H₆₆O₈Si₂

理论值: C, 65.47; H, 8.98

实测值: C, 65.63; H: 8.97

烯丙甲磺酸酯 24aa, 0℃下氮气下,向搅拌下的烯丙醇 24a(P₇=SOM, P₁₀=TES, P₁₃=TBS, R=H)(11.5mg, 0.0154mmol)的吡

吡啶(0.6ml)溶液中滴加入甲磺酰氯(0.02ml, 0.258mmol)。45 分钟后, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液(0.05ml)。混合物搅拌 10 分钟, 倾入 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液保, 用 40% 乙酸乙酯/己烷(20ml $\times$ 3)提取。合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 13mg, 24aa (P_7 = SOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS, R = MS), 其为无色油状物, 此物无须纯化即可使用。

24aa (P_7 = BOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS, R = Ms): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), δ 0.13 (s, 3H, TBS CH_3), 0.58 (q, J = 7.9 Hz, 6H, TES CH_2), 0.93 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 9H, TES CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3 17), 1.22 (s, 3H, CH_3 19), 1.34 (s, 3H, CH_3 16), 1.80 (br t, J = 13 Hz, 1H, H9 α), 1.98 (m, 1H, H6), 1.79 (ddd, J = 2.2, 5.5, 15.1 Hz, 1H, H14 α), 2.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H, CH_3 18), 2.06 (dd, J = 3.3, 13.7 Hz, 1H, H9 β), 2.01 (br s, 3H, CH_3 18), 2.22-2.32 (m, 3H, H14 α , H6 α , H6 β), 2.54 (dd, J = 9.9, 15.4 Hz, 1H, H14 β), 3.02 (s, 3H, OSO_2CH_3), 3.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H3 α), 3.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H, H7 α), 4.37 (dd, J = 3.6, 11.0 Hz, 1H, H10 β), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H2 β), 4.59 (q, 2H, PhCH_2O), 4.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H, OCH_2O), 4.74 (m, 1H, H13 β), 4.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H, OCH_2O), 5.03 (br t, J = 8.5 Hz, 1H, H5 β), 5.09 (br s, 1H, H20), 5.24 (br s, 1H, H20), 7.35 (m, 5H, Ph).

三醇 25a。0 $^\circ\text{C}$ 氮气下, 向搅拌着的烯丙醇 24a (P_7 = BOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS, R = H) (45mg, 0.0606mmol) 的吡啶(0.32ml)和乙醚(3.2ml)混合液中加入 0.157M OSO_4 的 THF 溶液(0.42ml, 0.066mmol)。12 小时后, 0 $^\circ\text{C}$ 下, 加入 NaHSO_4 (530mg) 吡啶(0.3ml), THF (2ml) 以及水(3ml)。混合物于室温下剧烈搅拌 14 小时, 倾入 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用乙酸乙酯提取(40ml $\times$ 3), 合并有

机层, 经无水 Na_2O_4 干燥, 减压浓缩, 得 60mg 灰黄色油状物, 其经柱层析 (30%, 乙酸乙酯/己烷), 得 34.3mg (73%) 三醇 25a ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$)。

25a ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.11 (s, 6H, TBS CH_3), 0.60 (ddd, $J = 9.0$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.79 (s, 3H, CH_3 19), 0.93 (s, 9H, TBS $t\text{-Bu}$), 0.94 (dd, $J = 9.0$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3 17), 1.35 (s, 3H, CH_3 16), 1.64 (dd, $J = 5.6, 16.4$ Hz, 1H, $\text{H}9\beta$), 1.70 (m, 1H, $\text{H}6\beta$), 2.22 (dd, $J = 2.7, 16.8$ Hz, 1H, $\text{H}9\alpha$), 2.23 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.36 (dd, $J = 9.2, 15.0$ Hz, 1H, $\text{H}14\beta$), 2.45 (m, 1H, $\text{H}6\alpha$), 2.96 (s, 1H, OH5), 3.21 (dd, 6.9, 15.0 Hz, 1H, $\text{H}14\alpha$), 3.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, $\text{H}3\alpha$), 3.53 (m, 1H, H20), 3.38 (s, 1H, OH4), 3.70 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, $\text{H}5\beta$), 4.04 (br d, $J = 11$ Hz, 1H, H20), 4.06 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, 1H, $\text{H}7\alpha$), 4.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, $\text{H}2\beta$), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.53 (br s, 1H, $\text{H}10\beta$), 4.71 (m, 1H, $\text{H}13\beta$), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 7.34 (m, 5H,

元素分析: $\text{C}_{41}\text{H}_{68}\text{O}_{10}\text{Si}_2$

理论值: C, 63.36; H, 8.82

实测值: C, 63.19; H, 8.75

二醇甲磺酸酯 26a, 室温氮气下, 向搅拌下的烯丙甲磺酸酯 24aa ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{Ms}$ (5mg, 0.0064mmol)) 的吡啶 (0.4ml) 和 THF (0.4ml) 的混合物中加入 0.157M O_3O_4 的 THF (0.06ml) 溶液, 7 小时后, 加入 NaHSO_3 (150mg) 和水 (0.2ml), 混合物剧烈搅拌 14 小时, 倾入 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用乙

酸乙酯(20ml×3)提取。合并有机层,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,得 6mg 灰黄色的油状物,此油状物经柱层析(40%乙酸乙酯/己烷)纯化,得 2.7mg(50%)二醇甲磺酸酯 26a($P_7=\text{BOM}$, $P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$, $R=\text{Ms}$)。

26a ($P_7=\text{BOM}$, $P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$, $R=\text{Ms}$): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.14 (s, 6H, TBS CH_3), 0.58 (ddd, $J=8.0$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.89 (s, 3H, CH_3 19), 0.93 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.94 (dd, $J=8.0$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3 17), 1.37 (s, 3H, CH_3 16), 1.76 (dd, $J=5.5, 15.1$, 1Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 1.95 (m, 1H, $\text{H}_{6\beta}$), 2.23 (d, $J=0.7$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.25 (dd, $J=4.8, 15.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{9\alpha}$), 2.39 (dd, $J=9.2, 15.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\beta}$), 2.45 (m, 1H, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.89 (dd, 6.8, 15.1 Hz, 1H, $\text{H}_{14\alpha}$), 3.05 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$), 3.06 (s, 3H, OSO_2CH_3), 3.35 (s, 1H, OH4), 3.52 (m, 1H, H_{20}), 3.92 (dd, $J=4.5, 11.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\alpha}$), 4.13 (dd, $J=1.0, 11.3$ Hz, 1H, H_{20}), 4.46 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H, H_{10}), 4.52 (d, $J=3.4$ Hz, 1H, H_2), 4.54 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.70 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.83 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.84 (m, 1H, $\text{H}_{5\beta}$), 4.92 (m, 1H, $\text{H}_{13\beta}$), 4.93 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, OCH_2O), 7.34 (m, 5H, Ph).

二醇甲苯磺酸酯 26aa。−78℃氮气下,向搅拌的三醇 25a($P_7=\text{BOM}$, $P_{10}=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$) (37mg, 0.0476mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.4ml) 溶液中加入三乙胺(0.25ml), 然后再加入三甲基氯硅烷(0.075ml)。溶液于−78℃下搅拌 1 小时, 倾入 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用 CHCl_3 (30ml×3) 提取, 合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 38.2mg 无色油状物。将此油溶于 THF (0.5ml) 中, 冷却至−78℃, 向其中加入 0.2MLDA (0.9ml, 0.18mmol) 的 THF 溶液, 20 分钟后, 于−78℃下加入对甲苯磺酰氯 (35mg, 0.183mmole)。−35℃下搅拌 3 小时后, 加入 MeOH (0.2ml) 和二乙

胺 10.3ml)。此溶液于 -35°C 下搅拌 30 分钟, 倾入 30ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用 CHCl_3 (40ml $\times$ 3) 提取。合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 58mg 无色油状物。将此油状物溶于乙腈 (3.6ml) 和吡啶 (3.6ml) 中, 0°C 下加入 48% HF (0.36ml), 水溶液于 0°C 下搅拌 15 分钟。将其倾入 30ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用氯仿 (40ml $\times$ 3) 提取, 合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 56mg 二醇甲苯磺酸酯 26aa, 往柱层析 (40% 乙酸乙酯/己烷) 后得 34mg (80%) 二醇甲苯磺酸酯 26aa ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{Ts}$)。

26aa ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{Ts}$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 0.18 (s, 6H, TBS CH_3), 0.58 (d, $J = 12.5$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.82 (s, 3H, CH_3 19), 0.94 (dd, $J = 13.0$ Hz, 9H, TES CH_3), 0.97 (s, 9H, TBS $t\text{-Bu}$), 1.28 (s, 3H, CH_3 17), 1.34 (s, 3H, CH_3 16), 1.67 (dd, $J = 16.5, 4.4$ Hz, 1H, $\text{H9}\beta$), 1.80 (m, 1H, $\text{H6}\beta$), 2.13 (dd, $J = 16.5, 4.4$ Hz, 1H, $\text{H9}\alpha$), 2.18 (m, 1H, $\text{H6}\alpha$), 2.24 (s, 3H, CH_3 18), 2.33 (s, 3H, CH_3Ph), 2.42 (dd, $J = 14.8, 9.3$ Hz, 1H, $\text{H14}\beta$), 2.90 (m, 1H, $\text{H14}\alpha$), 2.93 (br s, 1H, OH4), 3.08 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{H3}\alpha$), 3.38 (br t, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{H7}\alpha$), 3.87 (m, 1H, H20), 4.09 (br d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H20), 4.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, $\text{H2}\beta$), 4.45 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\text{H10}\beta$), 4.46 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.59 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.66 (br t, $J = 3.8$ Hz, 1H, $\text{H5}\beta$), 4.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.89 (br dd, $J = 7.7, 6.6$ Hz, 1H, $\text{H13}\beta$), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, SO_2Ph), 7.34 (m, 5H, OCH_2Ph), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, SO_2Ph).

螺[4,4]二氧己烷 27a (来自二醇甲苯磺酸酯 26a)。室温氮气下, 向搅拌下的二醇甲苯磺酸酯 26a ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{10} = \text{TES}$, $P_{13} = \text{TBS}$, $R = \text{MS}$) (2.7mg) 的甲苯溶液 (0.4ml) 中加入二异丙基乙基胺

(0.008ml)。溶液回流 3.5 小时，冷却至室温，倾入 20ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液中，用乙酸乙酯(20ml×3)提取，合并有机层，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得 3mg 灰黄色油状物，此油经柱层析(30%乙酸乙酯/己烷)纯化得 1mg(42%)螺[4,4]二氧己烷 27a。

27a (P_7 = BOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.10 (s, 6H, TBS CH₃), 0.59 (dd, J = 8.0 Hz, 6H, TES CH₂), 0.92 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.94 (dd, J = 8.0 Hz, 9H, TES CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃ 17), 1.26 (s, 3H, CH₃ 19), 1.32 (s, 3H, CH₃ 16), 1.93 (dd, J = 11.3, 13.4 Hz, 1H, H9α), 1.98 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH₃ 18), 2.06 (dd, J = 6.0, 18.6 Hz, 1H, H6β), 2.11 (dd, J = 4.5, 13.4 Hz, 1H, H9β), 2.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H3α), 2.41 (dd, J = 9.2, 15.1 Hz, 1H, H14β), 2.43 (m, 1H, H6α), 2.54 (s, 1H, OH4), 2.76 (dd, J = 5.2, 15.1 Hz, H14α), 3.21 (dd, J = 3.4, 13.0 Hz, 1H, H7α), 4.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H20α), 4.37 (dd, J = 4.1, 11.3 Hz, 1H, H10β), 4.40 (br d, J = 8.2 Hz, 1H, H5α), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H2β), 4.61 (d, J = 12.6 Hz, 1H, PhCH₂O), 4.67 (m, 1H, H13β), 4.69 (d, J = 12.6 Hz, 1H, PhCH₂O), 4.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H, OCH₂O), 4.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H, OCH₂O), 4.91 (dd, J = 0.7, 8.6 Hz, 1H, H20β), 7.34 (m, 5H, Ph).

元素分析: C₄₁H₆₆O₉Si₂

理论值: C, 64.87; H, 8.76

实测值: C, 64.61; H, 8.78

螺[4,4]二氧己烷 27a(来自二醇甲苯磺酸酯 26aa。室温氮气下向搅拌下的二醇甲苯磺酸酯 26aa(P_7 =BOM, P_{10} =TES, P_{13} =TBS, R = Ts)(33mg, 0.0354mmol)的甲苯(3.3ml)溶液中加入 DBU(0.11ml, 0.73mmole)。溶液于 80℃下加热 10 分钟, 40 分钟内使之

升温至 110℃, 于此温度下保持 30 分钟, 再冷却至室温。溶液经短硅胶填充柱过滤, 以 30% 乙酸乙酯/己烷作洗脱液, 滤液浓缩, 得 25mg 粗品 27a, 其经柱层析纯化(30% 乙酸乙酯/己烷)得 21mg (78%) 螺[4,4]二氧己烷 27a(P_7 =BOM, P_{10} =TES, P_{13} =TBS)。

螺[4,4]二氧己烷 29, 室温氮气下, 向搅拌下的螺[4,4]二氧己烷 27a(P_7 =BOM, P_{10} =TES, P_{13} =TBS)(21mg, 0.0276mmole)和二甲基氨基吡啶(3.4mg, 0.027mmole)的吡啶溶液(110 μ l, 1.37mmole)中加入乙酸酐(26 μ l, 0.276mmole)。溶液搅拌 25 小时, 用乙酸乙酯稀释, 倾入 20ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 用乙酸乙酯(20ml $\times$ 3)提取。合并有机层, Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 26mg 灰黄色油状物, 其经柱层析(25% 乙酸乙酯/乙烷)纯化, 得 16mg (72%) 螺[4,4]二氧己烷 29(P_7 =BOM, P_{10} =TES, P_{13} =TBS)。

29 (P_7 = BOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 0.10 (s, 3H, TBS CH₃), 0.12 (s, 3H, TBS CH₃), 0.56 (q, 6H, TES CH₂), 0.92 (t, 9H, TES CH₃), 0.94 (s, 9H, TBS t-Bu), 1.35 (s, 3H, CH₃ 16), 1.30 (s, 3H, CH₃ 17), 1.29 (s, 3H, CH₃ 19), 1.96 (br t, J = 13.0 Hz, 1H, H9 α), 1.98 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH₃ 18), 2.02 (dd, J = 7.5, 13.0, 1H, H9 β), 2.07 (dt, J = 8.0, 13.0 Hz, 1H, H6 β), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.24 (dd, J = 3.4, 15.0 Hz, 1H, H14 α), 2.40 (dd, J = 8.6, 15.0 Hz, 1H, H14 β), 2.51 (ddd, J = 4.1, 9.2, 15.0 Hz, 1H, H6 α), 2.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H3 α), 3.69 (dd, J = 4.1, 13.0 Hz, H7 α), 4.35 (dd, J = 3.4, 11.3 Hz, 1H, H10 β), 4.64 (m, 4H, PhCH₂O, H2 β , H5 α), 4.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCH₂O), 4.76 (br d, J = 9.2 Hz, 1H, H20), 4.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCH₂O), 4.85 (br d, J = 9.2 Hz, 1H, H20), 4.88 (br t, J = 8.2 Hz, 1H, H13 β), 7.35 (m, 5H, Ph).

苯甲酸酯 30。—78℃氮气下, 向搅拌下的螺[4,4]二氧己烷 29(P_7 =

BOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS) (6mg, 0.0075mmol) 的 THF (0.5ml) 溶液中加入 0.3M 苯基锂的乙醚溶液 (44 μ l, 0.013mmol)。此溶液于 -78°C 下搅拌 15 分钟, 用 10% 乙酸/THF 溶液终止反应。用乙酸乙酯稀释, 倾入 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用乙酸乙酯 (20ml $\times$ 3) 提取。合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 8mg 灰黄色油状物, 此油状物经柱层析 (25% 乙酸乙酯/己烷), 得 6.2mg (94% 苯甲酯酯 30 (P_7 = BOM, P_{13} = TBS, R = TES)。

30 (P_7 = BOM, P_{13} = TBS, R = TES): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3); δ 0.09 (s, 3H, TBS CH_3), 0.14 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (ddd, 6H, TES CH_2), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, 6H, TES CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3 17), 1.38 (s, 3H, CH_3 19), 1.46 (s, 3H, CH_3 16), 1.69 (s, 1H, OH1), 1.97 (ddd, J = 14.5, 10.0, 3.1 Hz, 1H, H6 β), 2.05 (dd, J = 16.1, 5.1 Hz, 1H, H9 β), 2.09 (dd, J = 15.1, 6.2 Hz, 1H, H14 β), 2.13 (s, 3H, CH_3 18), 2.22 (dd, J = 15.1, 3.2 Hz, 1H, H14 α), 2.23 (dd, J = 15.0, 8.5 Hz, 1H, H9 β), 2.24 (s, 1H, OAc 4), 2.38 (dd, J = 16.1, 4.1 Hz, 1H, H9 α), 2.67 (m, 1H, H6 α), 3.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H3 α), 3.99 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H, H7 α), 4.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H20 β), 4.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H20 α), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H, PhCH_2O), 4.63 (br t, 1H, H10 β), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H, PhCH_2O), 4.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H, OCH_2O), 4.91-4.95 (m, 2H, H13 β & H5 α), 5.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H, OCH_2O), 5.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H2 β), 7.28 (m, 1H, PhCH_2), 7.35 (m, 4H, PhCH_2), 7.48 (m, 2H, PhCOO -*m*), 7.59 (m, 1H, PhCOO -*p*), 8.11 (m, 2H, PhCOO -*o*)

醇 31, 向苯甲酸酯 30 (P_7 = BOM, P_{13} = TBS, R = TES) (6.2mg, 0.007mmol) 的 2ml THF 溶液中加入 0.1ml 0.1M TBAF 的 THF 溶液。混合物于 25 氮气下搅拌 2 小时。混合物用 10ml 乙酸乙酯稀释, 倾入 10ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 有机相用 10ml 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 4.5mg (93%) 醇 31 (P_2

=BOM, P13=TBS, R=H)。

31 (P_7 = BOM, P_{13} = TBS, R = H): mp 213-216 °C ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.15 (s, 3H, TBS CH_3), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 1.26 (s, 3H, CH_3 17), 1.39 (s, 3H, CH_3 19), 1.45 (s, 3H, CH_3 16), 1.68 (s, 1H, OH1), 1.89 (ddd, J = 14.5, 10.0, 2.5 Hz, 1H, H6 β), 2.10 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H, H14 β), 2.15 (dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 1H, H14 α), 2.18 (s, 3H, CH_3 18), 2.23 (dd, J = 15.0, 8.5 Hz, 1H, H9 β), 2.26 (s, 1H, OAc 4), 2.40 (dd, J = 15.0, 3.5 Hz, 1H, H9 α), 2.68 (m, 1H, H6 α), 2.90 (br s, 1H, OH10), 3.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H3 α), 4.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H20 β), 4.23 (dd, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H, H7 α), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H20 α), 4.68 (dd, J = 15 Hz, 2H, PhCH_2O), 4.78 (m, 1H, H10 β), 4.87 (d, J = 6.5 Hz, 1H, OCH_2O), 4.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H, H20 α), 4.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OCH_2O), 4.93 (br d, J = 2.0 Hz, 1H, H13 β), 4.96 (br d, J = 6.5 Hz, 1H, H5 α), 4.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H, OCH_2O), 5.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H2 β), 7.28 (m, 1H, PhCH_2O), 7.35 (m, 4H, PhCH_2O), 7.40 (m, 2H, $\text{PhCOO-}m$), 7.59 (m, 1H, $\text{PhCOO-}p$), 8.13 (m, 2H, $\text{PhCOO-}o$).

元素分析: $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{O}_{10}\text{Si} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$

理论值: C, 66.72; H, 7.94

实例值: C, 66.75; H, 7.96

醇 31 经醇 30a. 0 °C 下向搅拌着的螺[4,4]二氧己烷 29 (P_7 = BOM, P_{10} = TES, P_{13} = TBS) (16mg, 0.02mmole) 的 2 脞 (0.33ml) 溶液中加入 4% HF—吡啶复合物的乙脞 (0.8ml) 溶液。混合物于 0 °C

下搅拌 11 小时，乙酸酯稀样，倾入 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中， CHCl_3 (30ml $\times$ 3) 提取。合并有机层，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得 13.5mg (0.0196mmole) 30a，其为油状物，将此油状物溶于 THF (1ml) 中，冷却至 -78°C ， -78°C 下向其中加入 0.285M 苯基锂的 THF (0.144ml, 2.1eq) 溶液。10 分钟后，将溶液倾入 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中， CHCl_3 (30ml $\times$ 3) 提取。合并有机层，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得 16mg 灰黄色油状物，其经结晶得 12.7mg (85%) 苯甲酸酯 31 ($P_7=\text{BOM}$, $P_{13}=\text{TBS}$, $R=\text{H}$)

酮 32，室温下，向苯甲酸酯 31 ($P_7=\text{BOM}$, $P_{13}=\text{TBS}$, $R=\text{H}$) (18mg, 0.235mmole) 和 4-甲基吗啉 N-氧化物 (18mg, 0.154mmole) 的 CH_2Cl_2 (2.6ml) 溶液中加入过钨酸四丙基铵 (6mg, 0.017mmole)。溶液于室温下搅拌 15 分钟，经硅胶过滤 (30% 乙酸乙酯/己烷)。滤液减压浓缩，得酮苯甲酸酯 32 ($P_7=\text{BOM}$, $P_{13}=\text{TBS}$) (18mg, 100%)。

32 ($P_7=\text{MOP}$, $P_{13}=\text{TBS}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.16 (s, 3H, TBS CH_3), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 6H, MOP CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s, 1H, OH), 1.76 (m, 1H, H6), 1.83 (s, 3H, CH_3 18), 2.21 (dd, $J=7, 15$ Hz, 1H, H14), 2.25 (s, 3H, OAc), 2.29 (dd, $J=8, 15$ Hz, 1H, H14), 2.61 (d, $J=16$ Hz, 1H, H9), 2.74 (ddd, $J=8, 9, 17$ Hz, 1H, H6), 3.19 (s, 3H, MOP OCH_3), 3.20 (d, $J=6$ Hz, 1H, H3 α), 3.32 (d, $J=16$ Hz, 1H, H9), 3.78 (dd, $J=8, 10$ Hz, 1H, H7), 4.15 (d, $J=8$ Hz, 1H, H20), 4.34 (d, $J=8$ Hz, 1H, H20), 4.89 (d, $J=9$ Hz, 1H, H5), 5.04 (m, 1H, H13), 5.90 (d, $J=6$ Hz, 1H, H2), 7.50 (m, 2H, PhCOO -*m*), 7.62 (m, 1H, PhCOO -*p*), 8.24 (m, 2H, PhCOO -*o*).

32 ($P_7=\text{TES}$, $P_{13}=\text{TBS}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.16 (s,

3H, TBS CH₃), 0.65 (q, $J = 8$ Hz, 3H, TES CH₃), 0.66 (q, $J = 8$ Hz, 3H, TES CH₃), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 1.00 (t, $J = 8$ Hz, 3H, TES CH₂), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s, 1H, OH1), 1.80 (m, 1H, H6), 1.81 (s, 3H, CH₃ 18), 2.20 (dd, $J = 9, 15$ Hz, 1H, H14), 2.26 (s, 3H, OAc CH₃), 2.29 (dd, $J = 8, 15$ Hz, 1H, H14), 2.48 (ddd, $J = 8, 9, 17$ Hz, 1H, H6), 2.58 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H9), 3.15 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H3 α), 3.36 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H9), 3.79 (dd, $J = 7, 9$ Hz, 1H, H7), 4.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H20), 4.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H20), 4.90 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H5), 5.04 (m, 1H, H13), 5.90 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H2), 7.49 (m, 2H, PhCOO *-m*), 7.61 (m, 1H, PhCOO *-p*), 8.13 (m, 2H, PhCOO *-o*).

32 ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.16 (s, 3H, TBS CH₃), 0.18 (s, 3H, TBS CH₃), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 1.26 (s, 3H, CH₃ 17), 1.47 (s, 3H, CH₃ 19), 1.52 (s, 3H, CH₃ 16), 1.76 (s, 1H, OH1), 1.83 (d, 3H, $J = 0.5$ Hz, CH₃ 18), 1.89 (ddd, $J = 15.0, 9.5, 1.5$ Hz, 1H, H6 β), 2.21 (dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz, 1H, H14 β), 2.26 (s, 1H, OAc 4), 2.29 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H, H14 α), 2.72 (m, 1H, H6 α), 2.75 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H9 α), 3.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H3 α), 3.26 (d, $J = 16.5$ Hz, H9 α), 3.65 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H, H7 α), 4.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H20 β), 4.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H20 α), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.93 (br d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H5 α), 5.05 (br t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H13 β), 5.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H2 β), 7.28 (m, 1H, PhCH₂O), 7.35 (m, 4H, PhCH₂O), 7.50 (m, 2H, PhCOO *-m*), 7.62 (m, 1H, PhCOO *-p*), 8.13 (m, 2H, PhCOO *-o*).

羟基酮 33。—78℃下, 向 32 ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$) (16.2mg, 0.02mmol) 的 THF (1.3ml) 溶液中加入 4 当量的 0.24M 叔丁醇钾的 THF (0.33ml, 0.08mmol) 溶液, 溶液于 -20℃ 下加热 40 分钟, 然后升温至 0℃, 再置于 0℃ 的苯亚硒酸酐 (57mg, 0.16mmol) 的 THF

(1.3ml)悬浮液中。反应混合物于 0℃ 下搅拌 40 分钟,然后用 20ml 乙酸乙酯稀释,倾入 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中,有机层依次用 50ml 饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 水溶液干燥,过滤蒸发得 18.8mg 羟基酮,其为油状。—78℃ 下,向羟基酮(18.8mg)粗品的 THF (1.3ml)溶液中加入 0.33ml, 0.24M 叔丁醇钾(0.08mmol)溶液,混合物搅拌 20 分钟,于 —78℃ 下加入 0.25ml 0.8M AcOH/THF 溶液并搅拌 5 分钟。混合物用 20ml 乙酸乙酯稀释,倾入 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中,有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,蒸发,得 18.6mg 黄色固体,其经硅胶塞过滤(2%乙酸乙酯/己烷~30%乙酸乙酯/己烷),得 15.9mg 33($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$, (96%)。

33 ($P_7 = \text{MOP}$, $P_{13} = \text{TBS}$): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.13 (s, 3H, TBS CH_3), 0.15 (s, 3H, TBS CH_3), 0.95 (s, 9H, TBS $t\text{-Bu}$), 1.00 (s, 3H, CH_3 16), 1.09 (s, 3H, CH_3 17), 1.23 (s, 3H, MOP CH_3), 1.37 (s, 3H, MOP CH_3), 1.58 (s, 1H, OH1), 1.79 (s, 3H, CH_3 19), 1.90 (ddd, $J = 2.6, 8.8, 13.7$ Hz, 1H, H6 β), 2.04 (s, 3H, CH_3 18), 2.13 (dd, $J = 8.8, 15.5$ Hz, 1H, H14 β), 2.22 (dd, $J = 8.8, 15.5$ Hz, 1H, H14 α), 2.29 (s, 3H, OAc), 2.79 (ddd, 6.3, 9.9, 14.8 Hz, 1H, H6 α), 3.17 (s, 3H, MOP OCH_3), 3.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H3 α), 4.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20 α), 4.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH4), 4.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H20 β), 4.41 (dd, $J = 6.6, 11.0$ Hz, 1H, H7 α), 4.94 (dd, $J = 2.2, 9.9$ Hz, 1H, H5 α), 5.03 (ddd, $J = 1.1, 8.2, 8.8$ Hz, 1H, H13 β), 5.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H10 α), 5.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H2 β), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{PhCOO}-m$), 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{PhCOO}-p$), 8.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H,

33 ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$): m.p.: 234-236°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.13 (s, 3H, TBS CH_3), 0.15 (s, 3H, TBS CH_3), 0.95 (s, 9H, TBS $t\text{-Bu}$), 1.11 (s, 3H, CH_3 16), 1.18 (s, 3H, CH_3 17), 1.59 (s, 1H, OH1), 1.82 (s, 3H, CH_3 18), 1.89 (ddd, $J = 2.1, 12.4, 14.4$ Hz, 1H, H6 β), 1.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.14 (dd, $J = 8.6, 15.4$ Hz, 1H, H14 β), 2.21 (dd, $J = 8.9, 15.4$ Hz, 1H, H14 α), 2.29 (s, 3H, Ac), 2.70 (ddd, $J = 6.5, 9.6, 14.4$ Hz, 1H, H6 α), 3.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H3 α), 4.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H20 β), 4.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, OH10 β), 4.31 (dd, $J = 6.5, 12.4$ Hz, 1H, H7 α), 4.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H20 α), 4.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.97 (dd, $J = 2.1, 9.6$ Hz, 1H, H5 α), 5.01 (ddd, $J = 2.0, 8.6, 8.9$ Hz, 1H, H13 β), 5.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H10 α), 5.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H2 β), 7.3 (m, 5H, PhCH_2), 7.49 (t, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 2H, $\text{PhCOO}-m$), 7.61 (t, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H, $\text{PhCOO}-p$), 8.10 (dd, $J = 1.2, 7.9$ Hz, $\text{PhCOO}-o$).

乙酸酯 34, 室温下向 33 ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$) (15.9mg, 0.02mmol) 和 DMAP (1.2mg, 0.01mmol) 的吡啶 (0.1ml) 溶液中加入乙酸酐 (38 μ l, 0.4mmol), 搅拌反应 19 小时。混合物用 20ml 乙酸乙酯稀释, 倾入 50ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤蒸发得 18.1mg 粗产品。此物经硅胶塞过滤, 以 20% 乙酸乙

酯/己烷洗脱, 得 16.8mg 34 ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$) (100% 产率)。

34 ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.14 (s, 3H, TBS Me), 0.16 (s, 3H, TBS Me), 0.95 (s, 9H, TBS t-Bu), 1.17 (s, 3H, CH_3 17), 1.18 (s, 3H, CH_3 16), 1.63 (s, 1H, OH1), 1.76 (s, 3H, CH_3 19), 1.99 (ddd, $J = 2.1, 10.6, 14.7$ Hz, 1H, H6 β), 2.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.17 (dd, $J = 8.6, 15.1$ Hz, 1H, H14 β), 2.19 (s, 3H, AcO10), 2.24 (dd, $J = 8.6, 15.1$ Hz, 1H, H14 α), 2.28 (s, 3H, AcO4), 2.38 (ddd, $J = 6.5, 9.8, 14.7$ Hz, 1H, H6 α), 3.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H3 α), 4.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20 β), 4.24 (dd, $J = 6.5, 10.6$ Hz, 1H, H7 α), 4.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20 α), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.85 (s, 2H, OCH_2O), 4.95 (dd, $J = 2.1, 9.8$ Hz, 1H, H5 α), 5.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H2 β), 6.39 (s, 1H, H10 α), 7.30 (m, 5H, PhCH_2), 7.49 (tt, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 2H, $\text{PhCOO}-m$), 7.61 (tt, $J = 1.4, 7.2$ Hz, 1H, $\text{PhCOO}-p$), 8.05 (dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz, 1H, $\text{PhCOO}-o$), IR (CHCl_3) ν 3600, 3050, 2975, 2880, 1750, 1730, 1460, 1379, 1250, 1100, 1020, 860 cm^{-1} .

34 ($P_7 = P_{13} = \text{TES}$): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.57 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.67 (q, $J = 7.7$ Hz, TES CH_2), 0.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.01 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3 17), 1.19 (s, 3H, CH_3 19), 1.61 (s, 1H, OH1), 1.67 (s, 3H, CH_3 16), 1.86 (ddd, $J = 2.2, 10.4, 14.3$ Hz, 1H, H6 β), 2.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.12 (m, 1H, H14 β), 2.17 (s, 3H, OAc10), 2.23 (dd, $J = 7.6, 14.9$ Hz, 1H, H14 α), 2.28 (s, 3H, OAc4), 2.51 (ddd, $J = 6.9, 9.6, 14.3$ Hz, 1H, H6 α), 3.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H3 α), 4.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H20 β), 4.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H20 α), 4.48 (dd, $J = 6.6, 10.4$ Hz, 1H, H7 α), 4.92 (dd, $J = 7.7, 8.8$ Hz, 1H, H5 α), 4.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H13 β), 5.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H2 α), 6.47 (s, 1H, H10 α), 7.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{PhCOO}-m$), 7.60 (t, $J = 7.1$ Hz, $\text{PhCOO}-p$), 8.10 (d, $J = 7.1$ Hz, $\text{PhCOO}-o$).

二醇 35, 室温氮气下, 向 34 ($P_7 = \text{BOM}$, $P_{13} = \text{TBS}$) (16.3mg, 0.0199mmol) 的 THF (0.5ml) 溶液中加入三(二乙氨基)铈二氟三甲基硅酸酯 (TASF) (37mg, 0.134mmole)。溶液搅拌 40 分钟, 用乙酸乙酯稀释, 倾入 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 用 CHCl_3 (30ml $\times$ 3) 提取, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 16mg 灰黄色油状物, 其经硅胶垫过滤, 以 70% 乙酸乙酯/己烷作洗脱液, 滤液浓缩得 13.5mg (94%) 7-BOMB **II** (35)。

35 ($P_7 = \text{BOM}$) mp. 224-225 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ 1.08 (s, 3H, CH_3 17), 1.18 (s, 3H, CH_3 16), 1.61 (s, 1H, OH1), 1.77 (s, 3H, CH_3 19), 1.99 (ddd, $J = 2, 10.5, 14.5$ Hz, 1H, H6 β), 2.02 (d, $J = 5$ Hz, 1H, OH13), 2.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.20 (s, 3H, AcO), 2.28 (s, 3H, AcO), 2.27-2.29 (m, 2H, H14), 2.89 (ddd, $J = 7, 10, 16.5$ Hz, 1H, H6 α), 3.94 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H3), 4.16 (dd, $J = 1, 8.5$ Hz, 1H, H20 β), 4.24 (dd, $J = 6.5, 10.5$ Hz, 1H, H7), 4.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H20 α), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.84 (d, $J = 5$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.86 (d, $J = 5$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.87 (m, 1H, H13 β), 4.95 (dd, $J = 2.0, 9.5$ Hz, 1H, H5 α), 5.63 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H2 β), 6.40 (s, 1H, H10 α), 7.30 (m, 5H, PhCH_2), 7.48 (m, 2H, PhCOO^-m), 7.61 (m, 1H, PhCOO^-p), 8.10 (2H, m, PhCOO^-o). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm) 10.3, 14.9, 20.0, 20.7, 22.4, 26.6, 35.3, 38.4, 42.7, 47.2, 57.4, 67.8, 69.9, 74.6, 75.8, 76.4, 78.7, 80.3, 80.3, 80.9, 84.4, 96.7, 127.7, 127.9, 128.5, 128.8, 129.6, 130.3, 132.4, 133.8, 138.0, 144.4, 167.3, 169.8, 171.0, 203.0. IR (CHCl_3) ν 1720, 1460 cm^{-1} .

元素分析: $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_{12}$

理论值: C, 66.28; H, 6.56

实测值: C, 66.09; H, 6.59

7-BOM-紫杉醇、-45℃下, 向 7-BOM 紫果赤霉素 II (35) (13.2mg, 0.018mmol) 的 0.25ml THF 溶液中滴加 21μl 1.03M 双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的 THF 溶液。-45℃下 12 小时后, 向混合物中滴加入 (S)-顺式-1-苄氧基-3-三乙基甲硅烷氧基-4-氮杂环丁-2-酮 (15mg, 0.039mmol) 的 0.25ml THF 溶液, 将其加热至 0℃, 保温 1 小时, 然后加入 0.2ml 10% AcOH 的 THF 溶液。使混合物在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60% 乙酸乙酯/己烷中进行分配, 有机层蒸发得一残渣, 其经硅胶过滤纯化, 得 20.2mg (2'R, 3'S)-2'-三乙基甲硅烷基-7-BOM 紫杉醇粗品。

0℃下, 向 20.2mg (0.018mmol) 的 (2'R, 3'S)-2'-三乙基甲硅烷基-7-BOM 紫杉醇的 0.8ml 乙腈和 0.3ml 吡啶溶液中加入 0.10ml 48% HF 水溶液。混合物于 0℃下搅拌 1 小时, 使之在饱和 NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯之间分配。蒸除乙酸乙酯, 得 17.7mg 物质, 其经闪柱层析, 得 15.4mg (86%) 7-BOM-紫杉醇。

7-BOM-Taxol: m.p 169-172 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, benzoate *ortho*), 7.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, benzamide *ortho*), 7.61-7.26 (m, 11 H, aromatic), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.33 (s, 1H, H10), 6.17 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H, H13), 5.79 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H3'), 5.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H2b), 4.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H5), 4.87-4.77 (m, 3H, H2', OCH₂Ph), 4.67 (d, *J* = 12 Hz, OCH₂O), 4.43 (d, *J* = 12 Hz, OCH₂O), 4.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H20a), 4.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H20b), 4.15 (m, 1H, H7), 3.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H3), 3.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 2'OH), 2.85 (m, 1H, H6a), 2.35 (s, 3H, 4Ac), 2.30 (m, 2H, H14), 2.19 (s, 3H, 10Ac), 2.05 (m, 1H, H6b), 1.78 (br s, 6H, Me18, Me19), 1.72 (s, 1H, 1OH), 1.19 (br s, 6H, Me16, Me17).

元素分析: $C_{55}H_{59}O_{15} \times 0.5H_2O$

理论值: C, 67.20; H, 6.15

实测值: C, 67.08; H, 6.16

紫杉醇, 室温下, 向 10% Pd/C (50mg) 的乙醇 (0.6ml) (用氢气饱和) 悬浮液中加入 7-BOM-紫杉醇 (14.4mg, 0.0148mmol) 的乙醇 (0.2ml $\times$ 4) 溶液。反应混合物在氢气下回流 45 分钟, 经硅胶过滤, 以乙酸乙酯洗脱。减压蒸除溶剂, 得 11.9mg 紫杉醇 (94%), 其中为无色针状物, 其与标准的紫杉醇样品比较具有一样的光谱。

Taxol: mp. 210-212 °C, ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15 (s, 3H, CH_3 16), 1.24 (s, 3H, CH_3 17), 1.68 (s, 3H, CH_3 19), 1.75 (s, 1H, OH1), 1.79 (s, 3H, CH_3 18), 1.90 (ddd, J = 14.6, 11.0, 2.3 Hz, 1 H, H6 β), 2.26 (s, 3H, AcO10), 2.33 (dd, J = 15.4, 8.9 Hz, 1H, H14 β), 2.38 (dd, J = 15.4, 8.9 Hz, 1H, H14 α), 2.41 (s, 3H, AcO4), 2.46 (d, J = 4.1 Hz, 1H, OH7), 2.57 (ddd, J = 10.0, 14.6, 6.5 Hz, 1H, H6 α), 3.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H, OH2'), 3.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H3 α), 4.22 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, H20 α), 4.32 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, H20 β), 4.42 (ddd, J = 11.0, 6.5, 4.1 Hz, 1 H, H7 α), 4.81 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1 H, H2'), 4.96 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H, H5 α), 5.69 (d, J = 6.9 Hz, 1 H, H2 β), 5.81 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1 H, H3'), 6.25 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 1 H, H13 β), 6.29 (s, 1H, H 10 α), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H, NH), 7.37 (m, 1H, PhCON -p), 7.46 (m, 9 H, Ph 3', PhCOO 2' -m, PhCON -m), 7.62 (m, 1H, PhCOO -p), 7.76 (br d, J = 8.7 Hz, 1H, PhCON -o), 8.16 (br d, J = 7.3 Hz, 1 H, PhCOO -o). IR ($CHCl_3$) ν 1730, 1650 cm^{-1} .

10-去乙酰基紫果赤霉素 II (36), 0°C 下向酮 33 (P_7 = MOP, P_{13} = TES) (2.2mg, 0.003mmol) 的吡啶 (30 μ l, 0.36mmol) 及乙腈 (20 μ l) 溶液中加入 48% HF (12 μ l, 0.32mmol) 水溶液。此溶液升温至室温, 搅拌 36 小时, 用 2ml 乙酸乙酯稀释之, 倾入含 30ml 饱和 $NaHCO_3$

水溶液和 20ml 乙酸乙酯的分液漏斗中。水层用 20ml 乙酸乙酯提取 2 次，合并有机层， Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩，得 2.7mg 黄色油状物。此物经硅胶柱层析纯化，以 50% 乙酸乙酯/己烷、再用乙酸乙酯洗脱，得 1.5mg 36，其与标准的 10-DAB 样品显示一致的光谱特性。

浆果赤霉素 III (37)。0℃向酮 34 ($P_7 = \text{MOP}$) (2.1mg, 0.003mmol) 的吡啶 (30 μl , 0.36mmol) 和乙腈 (20 μl) 溶液中加入 488% HF (12 μl , 0.32mmol) 水溶液。此溶液升至室温后，搅拌 36 小时，混合物用 2ml 乙酸乙酯稀释，将其倾入含 30ml 饱和 Na_2CO_3 水溶液和 20ml 乙酸乙酯的分液漏斗中，水层用 20ml 乙酸乙酯提取 2 次，合并有机层， Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩，得 2.7mg 黄色油状物，此物经硅胶柱层析纯化，以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，得 1.7mg 37，其与标准浆果赤霉素 III 样品显示一致的光谱特性。

反庆路线 A'

羟基酮 19。-78℃氮气下，向剧烈搅拌下的酮 18 ($P_7 = \text{MOP}$) (181mg, 0.265mmol) 的 THF (2.2ml) 溶液中沿瓶壁滴加入 2.13ml 0.2M LDA (0.426mmol) 的 THF 溶液。10 分钟后，沿瓶壁滴加 116mg (s) 一樟脑磺酰基氧杂氮丙啶 (116mg, 0.36mmol) 的 1.5ml THF 溶液。反应混合冷至 -40℃，搅拌 1 小时，加入 2ml 饱和 NaHCO_3 水溶液，混合物用 50ml 30% 乙酸乙酯/己烷稀释，20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液及盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩。生成的油状物经硅胶过滤，以 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱，浓缩得 210mg 无色油状物。此物经径向层析纯化，以 25% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得

150mg(81%)5 β -羟基酮 19, 其为白色固体, 15mg(8%)起始酮 18 以及 10mg(5%)相应的 5 α -羟基酮。

19 (P_7 =MOP): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H, TBS CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.62 (q, J = 8.2 Hz, 6H, TES CH_2), 0.90 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, J = 8.2 Hz, 9H, TES CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3 19), 1.19 (s, 3H, CH_3 17), 1.33 (s, 3H, CH_3 16), 1.35 (s, 3H, MOP CH_3), 1.43 (s, 3H, MOP CH_3), 1.67 (dd, J = 5.0, 14.7 Hz, 1H, H9 β), 1.87 (m, 1H, H6 β), 2.12 (dd, J = 4.1, 15.1 Hz, 1H, H14 α), 2.14 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH_3 18), 2.23 (dd, J = 7.3, 14.7 Hz, 1H, H9 α), 2.55 (dd, J = 9.2, 15.1 Hz, 1H, H14 β), 2.76 (ddd, J = 3.7, 7.3, 13.7 Hz, 1H, H6 α), 3.22 (s, 3H, MOP OCH_3), 3.24 (d, J = 4.1 Hz, 1H, OH5), 3.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H3 α), 3.83 (dd, J = 3.7, 9.2 Hz, 1H, H7 α), 4.06 (ddd, J = 4.1, 7.3, 7.3 Hz, 1H, H5 α), 4.46 (dd, J = 5.0, 7.3 Hz, 1H, H10 β), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H2 β), 4.63 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H, H13 β).

酮 20, 0 $^\circ\text{C}$ 氮气下, 向剧烈搅拌下的 5-羟基-4-酮 19(P_7 =MOP) (420mg, 0.602mmol) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 和三乙胺 (1.18ml, 8.5mmol) 溶液中加入三甲基甲硅烷基氯纯物 (0.40ml, 3.3mmol)。0.5 小时后, 用 5ml 饱和 NaHCO_3 水溶液终止反应, 用 50ml CHCl_3 提取, 有机层经盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 453mg (98%) 酮 20, 其为无色油状物, 此物无须纯化即可使用。

20 (P_7 =MOP): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H, TBS CH_3), 0.12 (s, 9H, TMS CH_3), 0.59 (q, J = 7.8 Hz, 6H, TES CH_2), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, J = 7.8 Hz, 9H, TES CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3 17), 1.32 (s, 3H, CH_3 19), 1.33 (s, 3H, MOP CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3 16), 1.37 (s, 3H, MOP CH_3), 1.86 (m, 3H, H6 β , H9 α , H9 β), 2.05 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH_3 18), 2.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H14 β), 2.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H14 α), 2.59 (ddd, J = 6.0, 8.2, 14.2 Hz, 1H, H6 α), 2.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H3 α), 3.21 (s, 3H, MOP OMe), 3.51 (dd, J = 6.0, 11.0 Hz, 1H, H7 α), 3.94 (dd, J = 4.1, 8.2 Hz, 1H, H5 α), 4.38 (dd, J = 5.0, 8.7 Hz, 1H, H10 β), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H2 β), 4.74 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H, H13 β).

二醇 21。—78℃氮气下，向搅拌下的酮 20 (P_7 =MOP) (453mg, 0.588mmol) 的 THF (23ml) 溶液中滴加入 1.95ml 3MMe MgBr 的乙醚溶液 (5.85mmol)。混合物搅拌 5.5 小时，倾入 100ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液中，用 CHCl₃ (100ml × 3) 提取。合并有机层，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得 453mg 羟基三甲基甲硅烷基醚，其为无色油状物。此物无须纯化即可使用。

0℃下，向搅拌下的三甲基甲硅烷基醚 (453mg) 的吡啶 (8ml) 和乙腈 (8ml) 溶液中加入 0.8ml 48% HF 水溶液。搅拌 20 分钟后，将生成的混合物倾入 100ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液中，(50ml × 3) 氯仿提取，合并有机层，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得 422mg 二醇 21。此物无须纯化即可使用。

21 (P_7 =MOP): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 3H, TBS CH₃), 0.10 (s, 3H, TBS CH₃), 0.56 (q, J = 7.7 Hz, 6H, TES CH₂), 0.90 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.93 (t, J = 7.7 Hz, 9H, TES CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃ 17), 1.25 (s, 3H, CH₃ 16), 1.29 (s, 3H, CH₃ 19), 1.31 (s, 3H, CH₃ 20), 1.38 (s, 3H, MOP CH₃), 1.46 (s, 3H, MOP CH₃), 1.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H3 α), 1.86 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H9 β), 1.90 (dd, J = 6.1, 8.3 Hz, 1H, H9 α), 1.96 (s, 3H, CH₃ 18), 2.12 (ddd, J = 3.3, 3.3, 10.4 Hz, 1H, H6 α), 2.30 (m, 1H, H6 β), 2.42 (dd, J = 3.9, 15.4 Hz, 1H, H14 α), 2.61 (dd, J = 9.3, 15.4 Hz, 1H, H14 β), 2.81 (s, 1H, OH4), 3.04 (m, 1H, OH5), 3.40 (dd, J = 3.9, 15.8 Hz, 1H, H7 α), 4.28 (dd, J = 6.6, 8.2 Hz, 1H, H10 β), 4.62 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H, H13 β), 4.66 (d, J = 3.8, 1H, H2 β).

乙酸酯 22。室温氮气下，向搅拌着的二醇 21 (P_7 =MOP) (470mg, 0.66mmol) 的吡啶 (12ml) 溶液中加入乙酸酐 (4.5ml)。11 小时后，混合物用 50ml CHCl₃ 稀释，倾入 50ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液中，水相

用 CHCl_3 提取, 合并提取物, 用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥并过滤, 滤液减压浓缩, 得 470mg (94%, 从 20 起始计) 粗产品, 其经 $^1\text{H NMR}$ 及 TCL 分析表明为乙酸酯 22 纯品。

22 ($\text{P}_5=\text{Ac}$, $\text{P}_7=\text{MOP}$): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.13 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.18 (s, 3H, CH_3 17), 1.30 (s, 3H, CH_3 16), 1.32 (s, 3H, CH_3 19), 1.33 (s, 6H, CH_3 20, MOP CH_3), 1.41 (s, 3H, MOP CH_3), 1.91 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$), 1.94 (m, 2H, H_9 , H_9), 2.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.06 (ddd, $J = 3.9, 3.9, 11.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.14 (dd, $J = 11.7, 23.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\beta}$), 2.38 (dd, $J = 3.9, 15.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\alpha}$), 2.63 (dd, $J = 9.3, 15.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\beta}$), 2.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, OH_4), 3.20 (s, 3H, OMe CH_3), 3.38 (dd, $J = 3.9, 11.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\alpha}$), 4.30 (dd, $J = 4.9, 10.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\beta}$), 4.50 (ddd, $J = 1.5, 3.9, 12.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\alpha}$), 4.64 (dd, $J = 1.5, 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{13\beta}$), 4.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\beta}$).

链烯 23。10℃ 氮气中, 于 3 分钟内向搅拌下的醇 22 ($\text{P}_5=\text{AC}$, $\text{P}_7=\text{MOP}$) (26mg, 0.034mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.48ml) 和吡啶 (0.37ml) 溶液中加入 SOCl_2 (0.037ml, 5.1mmol)。混合物加热至室温搅拌 2.3 小时, 用 CHCl_3 稀释, 倾入饱和 NaHCO_3 水溶液中。水层用 CHCl_3 提取, 合并提取物, 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥并过滤, 减压浓缩, 得 24mg 粗产品, 其经硅胶层析纯化得 13mg (52%) 4:1 的 7-MOP 一外内; 环链烯以及 6mg (27%) 4:1 的 7-羟基一外内; 环链烯。

23 ($\text{P}_5=\text{Ac}$, $\text{P}_7=\text{MOP}$): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.12 (s, 3H, TBS CH_3), 0.59 (q, $J = 7.9$, 6H, TES CH_2), 0.93 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.96 (t, $J = 7.9$, 9H, TES CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3 17), 1.30 (s, 3H, CH_3 19), 1.32 (s, 3H, MOP CH_3), 1.34 (s, 3H, MOP CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3 16), 1.72 (m, 2H, $\text{H}_{6\beta}$, $\text{H}_{9\beta}$), 1.89 (dd, $J = 3.8, 13.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{9\beta}$), 2.03 (d, $J = 1.37$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.05 (s, 3H, OAc CH_3), 2.33 (dd, $J = 5.1, 15.4$ Hz, 1H, $\text{H}_{14\alpha}$), 2.47 (m, 2H, $\text{H}_{6\alpha}$, $\text{H}_{14\beta}$), 3.06 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$), 3.20 (s, 3H, MOP OMe), 3.38 (dd, $J = 6.9, 11.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\alpha}$), 4.37 (dd, $J = 3.8, 11.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{10\beta}$), 4.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\beta}$), 4.74 (m, 1H, $\text{H}_{13\beta}$), 5.15 (s, 1H, $\text{H}_{20\text{E}}$), 5.21 (d, $J = 1.37$ Hz, 1H, $\text{H}_{20\text{Z}}$), 5.36 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\alpha}$).

二醇 24, 0℃ 氮气下, 向搅拌着的 4:1 外, 内环链烯 23($P_5=AC$, $P_7=MOP$) (249mg, 0.337mmol) 的吡啶溶液中加入 2.35ml 0.157M (OSO_4 (0.368mmol)) 的 THF 溶液。1 小时后, 加入 Na_2SO_4 与 6.2ml 水, 混合物于室温下搅拌 1 小时。然后用乙酸乙酯稀释, 再倾入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中。水层用乙酸乙酯提取, 合并提取物, 盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 281mg 粗品, 其经硅胶层析纯化, 以 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得 190mg (73%) 二醇 24 纯品及 48mg (19%) 乙酸烯醇酯。

24 ($P_3=Ac$, $P_7=MOP$): ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.11 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (dq, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.87 (s, 3H, CH_3 19), 0.93 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3 17), 1.31 (s, 3H, CH_3 16), 1.33 (s, 3H, MOP CH_3), 1.47 (s, 3H, MOP CH_3) 1.54 (dd, $J = 12.3, 25.0$ Hz, 1H, H6 β), 1.63 (dd, $J = 5.5, 15.1$ Hz, 1H, H9 β), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, CH_3 18), 2.26 (m, 2H, H9 α , OH20) 2.37 (dd, $J = 9.2, 14.7$ Hz, 1H, H14 β), 2.46 (ddd, $J = 4.8, 4.8, 13.4$ Hz, 1H, H6 α), 2.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H3 α), 3.18 (s, 3H, MOP CH_3), 3.28 (dd, $J = 3.8, 14.7$ Hz, 1H, H14 α), 3.76 (dd, $J = 4.0, 11.6$ Hz, 1H, H7 α), 3.84 (m, 2H, H20, H20), 3.95 (s, 1H, OH4), 4.42 (dd, $J = 5.1, 5.8$ Hz, 1H, H10 β), 4.44 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H2 β), 4.63 (dd, $J = 4.1, 12.3$ Hz, 1H, H5 α), 4.67 (dd, $J = 4.1, 9.2$ Hz, 1H, H13 β).

24 ($P_7=BOM$): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.9 (s, 3H, TBS CH_3), 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.58 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H, TES CH_2), 0.83 (s, 3H, CH_3 19), 0.92 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, TES CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3 17), 1.33 (s, 3H, CH_3 16), 1.58 (q, $J = 13.2$ Hz, 1H, H6 β), 1.71 (dd, $J = 10.4, 5.5$ Hz, H9 β), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.17 (br s, 3H, CH_3 18), 2.20 (dd, $J = 10.4, 3.8$ Hz, 1H, H9 α), 2.35 (dd, $J = 14.8, 9.1$ Hz, 1H, H14 β), 2.43 (dt, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H, H6 α), 2.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H3 α), 3.31 (dd, $J = 4.4, 14.8$ Hz, 1H, H14 α), 3.71 (dd, $J = 4.9, 13.0$ Hz, 1H, H7 α), 3.83 (m, 2H, H20), 3.98 (s, 1H, OH1), 4.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H2 β), 4.48 (m, 1H, H10 β), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2O$), 4.64 (dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz, 1H, H5 α), 4.66 (m, 1H, H13 β), 4.70 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $PhCH_2O$), 4.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, OCH_2O), 7.33 (m, 5H, Ph).

三醇 25. -5°C 氮气下, 向搅拌下的乙酰氧基二醇 24($P_5=\text{AC}$, $P_7=\text{MOP}$) (26.5mg, 0.035mmol) 的无水甲醇 (0.9ml) 溶液中加入 0.06ml 0.166M (0.01mmol) 甲醇钠甲醇溶液。2.5 小时后, 用 10ml 乙酸乙酯稀释反应混合物, 然后倾入 10ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中, 有机层用 10ml 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得 25mg 三醇 25 (100%) 纯品。

25 ($P_7=\text{MOP}$): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 3H, TBS CH_3), 0.11 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (q, $J = 8.06$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.87 (s, 3H, CH_3 19), 0.94 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3 17), 1.31 (s, 3H, CH_3 16), 1.33 (s, 3H, MOP CH_3), 1.47 (s, 3H, MOP CH_3), 1.59 (dd, $J = 11.7, 11.7$ Hz, 1H, H6 β), 1.62 (dd, $J = 5.5, 16.1$ Hz, 1H, H9 β), 2.11 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, CH_3 18), 2.24 (dd, $J = 5.5, 16.1$ Hz, 1H, H9 α), 2.38 (dd, $J = 9.5, 15.0$ Hz, 1H, H14 β), 2.45 (ddd, $J = 4.4, 4.4, 13.6$ Hz, 1H, H6 α), 2.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H3 α), 3.21 (s, 3H, MOP OMe), 3.25 (dd, $J = 4.4, 15.0$ Hz, 1H, H14 α), 3.52 (dd, $J = 4.4, 12.8$ Hz, 1H, H7 α), 3.72 (dd, $J = 4.4, 11.4$ Hz, 1H, H5 α), 3.79 (s, 1H, OH4), 3.86 (d, $J = 11.0, 1\text{H}$, H20), 3.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H20), 4.42 (dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, 1H, H10 β), 4.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H2 β), 4.66 (dd, $J = 4.0, 9.2$ Hz, 1H, H13 β).

对一甲氧亚苄基乙缩醛 25b: 向于 CH_2Cl_2 中搅拌的二醇 24($P_5=\text{AC}$, $P_7=\text{BOM}$) (6.5mg, 0.0079mmol) 和茴香醛二甲基缩醛 (0.013ml, 0.076mmol) 中加入对一甲苯磺酸 (0.002ml, 0.1M 的 THF 溶液, 0.0002mmol)。生成的溶液于室温下搅拌 15 分钟, 然后加入三乙胺 (0.1ml), 继续搅拌 10 分钟。混合物用 30% 乙酸乙酯/己烷 (15ml) 溶液淋洗, 然后水层用 30% 乙酸乙酯/己烷 ($2 \times 5\text{ml}$) 提取。合并提取物, 盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥并过滤。滤液减压浓缩, 得 12mg 无色油状物, 其经硅胶层析纯化, 得 6.9mg (96%) 对一甲氧

亚苄基乙缩醛 25b, 其为 5:1 的非对映体的混合物。

25b (P_5 =Ac, P_7 =BOM, major diastereomer): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ -0.05 (s, 3H, TBS CH_3), 0.07 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (q, J = 7.9 Hz, 2H, TES CH_2), 0.78 (s, 3H, CH_3 19) 0.82 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, TES CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3 17), 1.37 (s, 3H, CH_3 16), 1.58 (m, H6 β), 1.70 (dd, J = 16.8, 5.8 Hz, H9 β), 1.74 (s, 3H, OAc), 2.26 (s, 3H, CH_3 18), 2.28 (dd, J = 16.8, 1.4 Hz, 1H, H9 α), 2.38 (dd, J = 15.1, 9.7 Hz, 1H, H14 β), 2.57 (dt, J = 5.1, 9.9 Hz, 1H, H6 α) 3.10 (dd, J = 5.1, 14.7 Hz, 1H, H14 α), 3.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H3 α), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (dd, J = 5.0, 11.5 Hz, 1H, H7 α), 4.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H20), 4.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H20), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H2 β), 4.57 (m, 1H, H10 β), 4.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (m, 1H, H13 β), 4.78 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H, H5 α), 4.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H, OCH_2O), 4.99 (d, J = 6.7 Hz, 1H, OCH_2O), 6.05 (s, 1H, acetal CH), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H, *p*-MeOPh -*o*), 7.27-7.36 (m, 7H, *p*-MeOPh -*m* and Ph).

i 25b(P_5 =AC, P_7 =BOM, 主要为非对映异构体)丙酮化合物 26b。0℃下向搅拌着的对甲氧亚苄基乙缩醛 25b(P_5 =AC, P_7 =BOM)(11.5mg, 0.012mmol)的 0.4ml 甲苯溶液中加入二异丁基铝氢化物(0.082ml, 2.0M 的甲苯溶液, 0.12mmol)。生成的溶液搅拌 3.5 小时, 然后加入甲醇(0.1ml)。混合物用乙酸乙酯(5ml)稀释, 与饱和酒石酸钾钠水溶液搅拌 1.5 小时。分出水相, 用乙酸乙酯(2×10ml)提取, 然后合并提取物, 用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 得 12mg 粗品, 其经硅胶层析(30%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化, 得 4.7mg 甲酸乙缩醛混合物, 1.1mg 4-MPM-1,2,5,20-四醇以及 5.2mg 甲酸对-甲氧苄基醚混合物。

将甲酸乙缩醛混合物溶于甲醇中, 加入 3% NH_4OH 溶液, 此浑

滤物在室温下搅拌 30 分钟，然后冲洗入乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 水溶液中，水相用乙酸乙酯提取 ($2 \times 10\text{ml}$)，合并提取物，盐水洗涤， Na_2SO_4 干燥并过滤。减压浓缩滤液，得对-甲氧亚苄基乙缩醛混合物。将其溶于甲苯 (0.4ml) 中，冷却至 0°C ，加入二异丁基铝氢化物 (0.02ml , 2.0M 甲苯溶液, 0.08mmol)。生成的溶液搅拌 3.5 小时，加入甲醇 (0.1ml)。混合物用乙酸乙酯 (5ml) 稀释，与饱和酒石酸钾钠水溶液搅拌 1.5 小时。分出水相，用乙酸乙酯 ($2 \times 10\text{ml}$) 提取，合并提取物，盐水洗涤， Na_2SO_4 干燥。过滤，滤液减压浓缩，得 4.5mg 粗品，其经硅胶层析纯化 (30% 乙酸乙酯/己烷洗脱)，得 2.8mg 4-MPM-1,2,5,20-四醇。

将甲酸对-甲氧苄基醚混合物溶于甲醇 (0.1ml) 中，加入 3% NH_4OH (0.1ml)，生成的混浊液于室温下搅拌 30 分钟，然后冲洗入乙酸乙酯和饱和 NaHCO_3 水溶液中，水相用乙酸乙酯 ($2 \times 10\text{ml}$) 提取，合并提取液，盐水洗液， Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，得 4.8mg 粗品，其经硅胶层析纯化，得 3.2mg 4-MPM-1,2,5,20-四醇，4-MPM-1,2,5,20-四醇的总产率为 68% (从 25b 起始计)。

4-MPM-1,2,5,20-tetraol: ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) δ 0.13 (s, 3H, TBS CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (q, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H, TES CH_2), 0.89 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, TES CH_3), 0.97 (s, 3H, CH_3 19), 1.22 (s, 3H, CH_3 17), 1.30 (s, 3H, CH_3 16), 1.83 (dd, $J = 16.8, 5.8\text{ Hz}$, H9 α), 1.91 (q, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1H, H6 β), 2.12 (m, 2H, H9 α and 14 β), 2.18 (s, 3H, CH_3 18), 2.55 (m, 2H, H14 β and 6 α), 2.79 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H, H3 α), 2.95 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1H, OH5), 3.54 (m, 1H, OH20), 3.66 (dd, $J = 10.3, 5.3\text{ Hz}$, 1H, H2 β), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (dd, $J = 5.2, 11.6\text{ Hz}$, 1H, H7 α), 3.91 (dt, $J = 5.9, 12.4$, 1H, H5 α), 4.18 (s, 1H, OH1), 4.13 (d, $J = 13\text{ Hz}$, 1H, H20), 4.20 (dd, $J = 7.22, 12.9\text{ Hz}$, 1H, H20), 4.47 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H, OCH_2Ph), 4.58 (m, 1H, H10 β), 4.79 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H, OCH_2Ph), 4.85 (m, 1H, H13 β),

4.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 5.01 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, MPM CH_2), 5.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2O), 5.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, MPM CH_2), 5.49 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, OH2), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $p\text{-MeOPh}$ -o), 7.27-7.36 (m, 5H, $p\text{-MeOPh}$ -m and Ph CH_2).

4-MPM-1,2,5,20-四醇

0℃下, 向于 0.2ml CH_2Cl_2 和 0.02ml 2,2-二甲氧基丙烷中搅拌的 4-MPM-1,2,5,20-四醇 (2.0mg, 0.0023mmol) 中加入对-甲苯磺酸 (0.002ml, 0.1M THF 溶液, 0.0002mmol) 生成的溶液搅拌 20 分钟, 加入三乙胺 (0.1ml), 继续搅拌 10 分钟, 将混合物冲洗入乙酸乙酯 (10ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液中, 水相用乙酸乙酯提取 (2 $\times$ 5ml)。合并提取物, 用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓

缩, 得 2.1mg 粗品, 其经硅胶层析纯化得 1.1mg 丙酮化合物 26b

26b ($\text{P}_{520}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{P}_7=\text{BOM}$): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ - 0.073 (s, 3H, TBS CH_3), 0.008 (s, 3H, TBS CH_3), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, TES CH_2), 0.79 (s, 9H, TBS $t\text{-Bu}$), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, TES CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3 19), 1.25 (s, 3H, CH_3 17), 1.34 (s, 3H, CH_3 16), 1.41 (s, 3H, CH_3 acetonide), 1.46 (s, 3H, CH_3 acetonide), 1.88 (dd, $J = 16.7, 5.5$ Hz, H9 β), 2.08 (dd, $J = 14.3, 9.2$ Hz, 1H, H14 β), 2.17 (s, 3H, CH_3 18), 2.21 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H, H9 α), 2.42 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H, H14 α), 2.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H3 α), 2.62 (m, 1H, H6 β), 3.71 (dd, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1H, H2 β), 3.75 (dd, $J = 5.0, 11.3$ Hz, 1H, H7 α), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (dd, $J = 12.0, 6.2$ Hz, 1H, H5 α), 4.01 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H20), 4.17 (s, 1H, OH1), 4.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H20), 4.47 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.58 (m, 1H, H10 β), 4.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.84 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, OH2), 4.85 (m, 1H, H13 β), 4.88 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MPM CH_2), 5.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 5.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, MPM CH_2), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $p\text{-MeOPh}$ -o), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $p\text{-MeOPh}$ -m), 7.27-7.36 (m, 5H, Ph CH_2).

二醇碳酸酯 27b: -78°C 下, 向于 0.2ml CH_2Cl_2 和 0.02ml 吡啶中搅拌的二醇 26b($\text{P}_5\text{20} = \text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{P}_7 = \text{BOM}$)(1.1mg)中加入碳酸氯(0.010ml, 2M 甲苯液, 0.02mmol)。生成的溶液于 -78°C 下搅拌 10 分钟, 升温至 0°C , 保温 3 小时。此混合物用 30% 乙酸乙酯/己烷(5ml)稀释, 倾入 30% 乙酸乙酯/己烷(10ml)和饱和 NaHCO_3 水溶液中。水相用 30% 乙酸乙酯/己烷($2 \times 5\text{ml}$)提取, 合并提取液, 盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得 1.3mg 粗品, 硅胶层析纯化, 得 0.9mg 1,2-环碳酸酯纯品。

向于 0.1ml THF 和 0.05ml 甲醇中搅拌的碳酸酯中加入甲苯磺酸酯吡啶翁盐(0.005ml, 0.1M 的 CH_2Cl_2 液)。混合物于室温下搅拌 24 小时, 使之在饱和 NaHCO_3 和乙酸乙酯之间进行分配, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得 0.9mg 二醇 27b。

27b ($\text{P}_7 = \text{BOM}$): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ -0.24 (s, 3H, TBS CH_3), -0.038 (s, 3H, TBS CH_3), 0.58 (q, $J = 8.1\text{Hz}$, 6H, TES CH_2), 0.84 (s, 9H, TBS *t*-Bu), 0.93 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 9H, TES CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3 19), 1.19 (s, 3H, CH_3 17), 1.34 (s, 3H, CH_3 16), 1.88 (br d, $J = 17\text{Hz}$, H9 β), 2.00 (br q, $J = 12\text{Hz}$, 1H, H6 β), 2.08 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 3H, CH_3 18), 2.2 (m, 2H, H9 α and 14 β), 2.35 (br s, 1H, H3 α), 2.39 (dt, $J = 4.8, 13\text{Hz}$, H6 α), 2.74 (br s, 1H, 20 OH), 2.87 (dd, $J = 15.1, 5.1\text{Hz}$, 1H, H14 α), 3.71 (dd, $J = 11.3, 5.1\text{Hz}$, 1H, H2 β), 3.58 (br s, 2H, H7 α and 20 OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (br m, 1H, H5 α), 4.37 (dd, $J = 13.0, 5.8\text{Hz}$, 1H, H20), 4.39 (dd, $J = 4.8, 5.8\text{Hz}$, 1H, H10 β), 4.47 (m, 2H, H20 and 2 β), 4.59 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H, OCH_2Ph), 4.63 (br m, 1H, H13 β), 4.71 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H, OCH_2Ph), 4.88 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, OCH_2O), 4.91 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, OCH_2O), 4.93 (m, 2H, MPM CH_2), 6.84 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, *p*-MeOPh -o), 7.23 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, *p*-MeOPh -m), 7.27-7.36 (m, 5H, Ph CH_2).