



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103483349 B

(45) 授权公告日 2015.05.13

(21) 申请号 201310400640.7

(22) 申请日 2013.09.05

(73) 专利权人 北京大学深圳研究生院  
地址 518055 广东省深圳市南山区西丽大学  
城北京大学校区

(72) 发明人 岳国宗 张云 李闯创 罗佻平  
杨震

(74) 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理  
有限公司 44224

代理人 何平

(51) Int. Cl.  
C07D 493/18(2006.01)

(56) 对比文件  
CN 102643175 A, 2012.08.22, 全文.  
EP 1905777 A1, 2008.04.02, 全文.  
US 20100331370 A1, 2010.12.30, 全文.  
Dirk Friedrich, 等. Structural  
and Stereochemical Reassessment of  
Sclerophytin-Type Diterpenes. 《J. Nat.  
Prod.》. 2002, 第 65 卷 (第 2 期), 126-130.  
Bin Wang, 等. Enantioselective Synthesis  
of (-)-Sclerophytin A by a Stereoconvergent  
Epoxide Hydrolysis. 《J. Am. Chem.  
Soc.》. 2010, 第 132 卷 (第 46 期), 16380 - 16382.  
Michael T. Crimmins, 等. Total Syntheses  
of (+)-Vigulariol and (&#8722  
)-Sclerophytin A. 《Organic

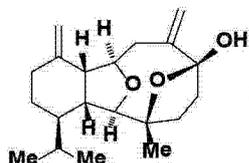
Letters》. 2011, 第 13 卷 (第 18 期), 4890-4893.  
Hossam M. Hassan, 等. Design of  
semisynthetic analogues and 3D-QSAR study  
of eunicellin-based diterpenoids as  
prostate cancer migration and invasion  
inhibitors. 《European Journal of Medicinal  
Chemistry》. 2011, 第 46 卷 (第 4 期), 1122-30.  
Michael E. Jung, 等. Synthetic approach  
to analogues of the original structure of  
sclerophytin A. 《J. Org. Chem.》. 2002, 第 67  
卷 (第 19 期), 6848-6851.  
Hossam M. Hassan, 等. Pachycladins A-E,  
Prostate Cancer Invasion and Migration  
Inhibitory Eunicellin-Based Diterpenoids  
from the Red Sea Soft Coral Cladiella  
pachyclados. 《J. Nat. Prod.》. 2010, 第 73 卷  
(第 5 期), 848 - 853.  
Fabrice Gallou, 等. Enantioselective  
Syntheses of Authentic Sclerophytin  
A, Sclerophytin B, and  
Cladiell-11-ene-3,6,7-triol. 《Organic  
Letters》. 2000, 第 3 卷 (第 1 期), 135-137.  
Larry E. Overman, 等. Total  
Synthesis of the Supposed Structure of  
(-)-Sclerophytin A and an Improved Route to  
(-)-7-Deacetoxyalcyonin Acetate. 《Organic  
Letters》. 2000, 第 2 卷 (第 17 期), 2683-2686.

审查员 房长进

权利要求书7页 说明书31页 附图1页

(54) 发明名称  
具有重要生物活性的 Cladiellin 类天然产  
物 Pachycladin D 的合成方法

(57) 摘要  
一种天然产物 Pachycladin D 的合成方  
法,天然产物 Pachycladin D 的结构式如下:



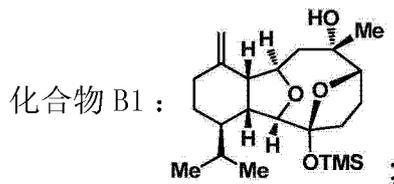
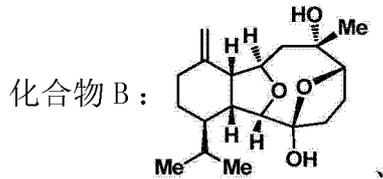
通过 myers 手性辅基引入异

丙基生成化合物 L, 1, 3- 双 (2, 6- 二 - 异丙基苯  
基) 咪唑 -2- 亚基金 (I) 氯化物及六氟锑酸银催  
化反应,一步构建 [6, 5] 并环体系生成化合物 F 和  
化合物 Fa, 高效简单,之后采用 Zhan 1B 催化剂催  
化烯烃复分解反应,高产率得到化合物 C, 利用化  
合物 C 通过几步简单的官能团转化得到天然产物  
Pachycladin D, 反应操作简单,各步骤产率较高,  
可广泛应用。

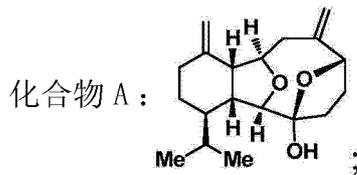
CN 103483349 B

1. 一种天然产物 Pachycladin D 的合成方法,其特征在于,包括以下步骤:

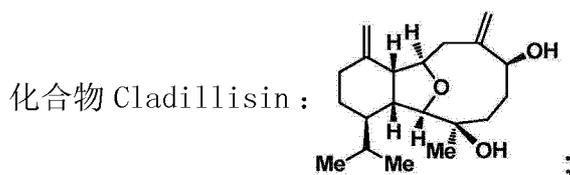
将化合物 B 溶于二氯甲烷中,室温下加入三甲基硅咪唑,所述化合物 B 与所述三甲基硅咪唑的摩尔比为 1:10,搅拌 1 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第一反应液,将所述第一反应液分离纯化得到化合物 B1,所述化合物 B 及所述化合物 B1 的结构式如下:



将所述化合物 B1 溶于甲苯中,加入伯吉斯试剂,70℃搅拌 20 分钟,冷却至 0℃,加入浓度为 1.0mol/L 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液,所述化合物 B1、伯吉斯试剂及四丁基氟化铵的摩尔比为 0.105:0.4:0.076,搅拌 15 分钟,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第二反应液,将所述第二反应液分离纯化得到化合物 A,所述化合物 A 的结构式如下:



将所述化合物 A 溶于甲苯中,加入浓度为 3.0mol/L 的甲基氯化镁的四氢呋喃溶液,所述化合物 A 与所述甲基氯化镁的摩尔比为 1:90,加热至 100℃,搅拌 30 分钟,冷却至 0℃,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第三反应液,将所述第三反应液分离纯化得到化合物 Cladillisin,所述化合物 Cladillisin 的结构式如下:



将所述化合物 Cladillisin 溶于二氯甲烷中,室温下加入二氧化锰,所述化合物 Cladillisin 与所述二氧化锰的摩尔比为 1:60,搅拌 2 小时,得到第四反应液,将所述第四反应液分离纯化得到天然产物 Pachycladin D,所述天然产物 Pachycladin D 的结构式如下:



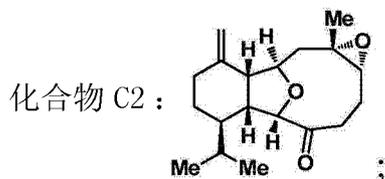
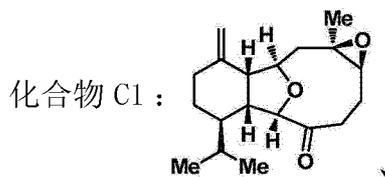
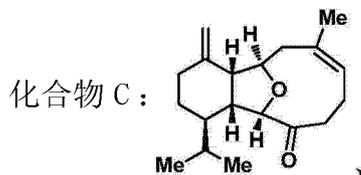
2. 如权利要求 1 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法,其特征在于,将所述第一反应液分离纯化得到化合物 B1 的步骤中,所述分离纯化的方法具体为:将所述第一反应液用

乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去二氯甲烷得到油状粗产物,以体积比为 1:2 ~ 1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 B1。

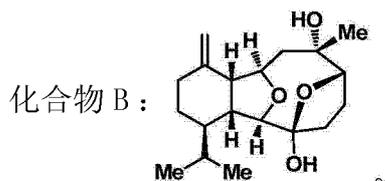
3. 如权利要求 1 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法,其特征在于,将所述第三反应液分离纯化得到化合物 Cladillisin 的步骤中,所述分离纯化的方法具体为:将所第三反应液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去甲苯及乙酸乙酯得到油状粗产物,以体积比为 1:2 ~ 1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 Cladillisin。

4. 如权利要求 1 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法,其特征在于,所述化合物 B 由以下步骤制备:

将化合物 C 溶于氯仿中,冷却至  $-12^{\circ}\text{C}$ ,加入质量百分含量为 75% 的间氯过氧苯甲酸的氯仿溶液,所述化合物 C 与所述间氯过氧苯甲酸的摩尔比为 1:1.4,在  $-12^{\circ}\text{C}$  搅拌 22 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应得到第一混合液,将所述第一混合液分离纯化得到化合物 C1 和化合物 C2,所述化合物 C、化合物 C1 及化合物 C2 的结构式如下:



将所述化合物 C1 和化合物 C2 混合溶于 1,4-二氧六环中,加入浓度为  $1.0\text{mol/L}$  的氢氧化锂水溶液,搅拌 1 小时,加入浓度为  $1.0\text{mol/L}$  的硫酸氢钾水溶液搅拌 15 分钟,再加入浓度为  $0.04\text{mol/L}$  的三氟甲烷磺酸铈的乙腈溶液,所述化合物 C1、化合物 C2、氢氧化锂、硫酸氢钾及三氟甲烷磺酸铈的摩尔比为  $0.083:0.167:4.5:4.5:0.36$ ,搅拌 6 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应得到第二混合液,将所述第二混合液分离纯化得到化合物 B,所述化合物 B 的结构式如下:

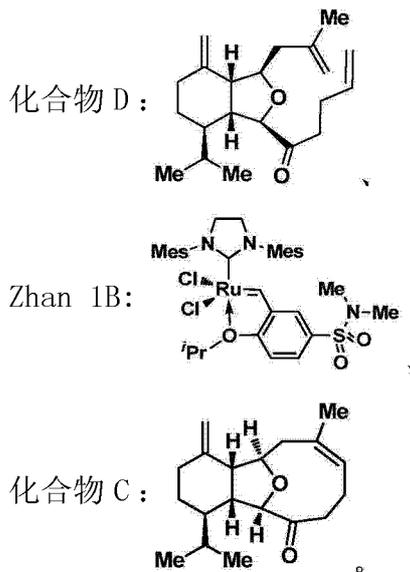


5. 如权利要求 4 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法,其特征在于,将所述第一混合液分离纯化得到化合物 C1 和化合物 C2 的步骤中,所述分离纯化的方法具体为:将所述第

一混合液用氯仿萃取,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤后除去氯仿得到油状粗产物,以体积比为 1:10 ~ 1:20 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 C1 和化合物 C2。

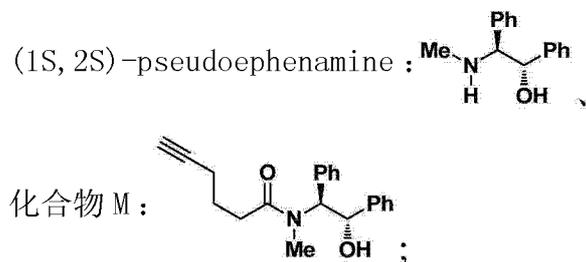
6. 如权利要求 4 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法,其特征在于,所述化合物 C 由以下步骤制备:

将化合物 D 溶于甲苯中,加热至回流状态,加入 Zhan 1B,所述化合物 D 与所述 Zhan 1B 的摩尔比为 1:0.01 ~ 1:0.3,搅拌 8 小时,得到反应液,将所述反应液分离纯化得到化合物 C,所述化合物 D、Zhan 1B 及化合物 C 的结构式如下:

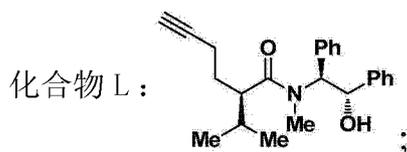


7. 如权利要求 6 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法,其特征在于,所述化合物 D 由以下步骤制备:

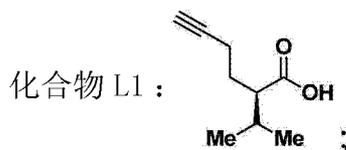
室温下,将 5-己炔酸溶于 N,N-二甲基甲酰胺中,加入摩尔比为 3:1.1:1.1:1.1 的 N,N-二异丙基乙胺、1-羟基苯并三唑一水物、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺及 (1S, 2S)-pseudoephedrine,所述 5-己炔酸与所述 (1S, 2S)-pseudoephedrine 的摩尔比为 1:1.1,搅拌 12 小时,加水淬灭反应,得到化合物 M,所述 (1S, 2S)-pseudoephedrine 及化合物 M 的结构式如下:



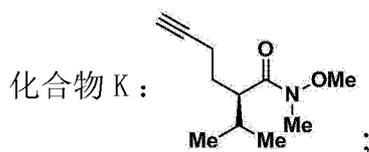
将所述化合物 M 溶于四氢呋喃中,加入氯化锂,冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,加入二异丙基氨基锂,搅拌 1 小时,升至室温搅拌半小时,再冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,加入异丙基碘,所述化合物 M、氯化锂、二异丙基氨基锂及异丙基碘的摩尔比为 1:6:4:6,升至室温,搅拌 10 ~ 12 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第一溶液,将所述第一溶液分离纯化得到化合物 L,所述化合物 L 的结构式如下:



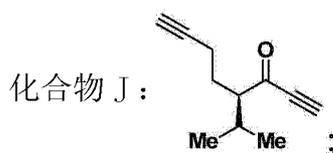
将所述化合物 L 溶于体积比为 1:3 的叔丁醇和水的混合溶液中,加入质量百分含量为 40%的四丁基氢氧化铵水溶液,所述化合物 L 与所述四丁基氢氧化铵的摩尔比为 1:5,加热至回流状态,反应 36 小时,冷却至室温,调 pH ≤ 1,得到第二溶液,将所述第二溶液分离纯化得到化合物 L1,所述化合物 L1 的结构式如下:



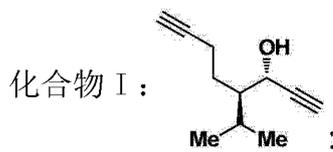
将所述化合物 L1 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中,加入摩尔比为 6:3:3:3 的 N,N-二异丙基乙胺、1-羟基苯并三唑一水物、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺及二甲羟胺盐酸盐,所述化合物 L1 与二甲羟胺盐酸盐的摩尔比为 1:3,搅拌 12 小时,加水淬灭反应,得到第三溶液,将所述第三溶液分离纯化,得到化合物 K,所述化合物 K 的结构式如下:



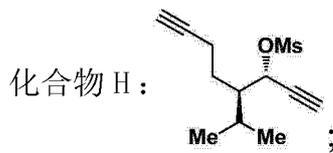
室温下,将所述化合物 K 溶于四氢呋喃中,加入浓度为 0.6mol/L 的乙炔基氯化镁的四氢呋喃溶液,所述化合物 K 与所述乙炔基氯化镁的摩尔比为 1:2,搅拌 20 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第四溶液,将所述第四溶液分离纯化得到化合物 J,所述化合物 J 的结构式如下:



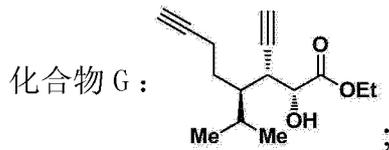
将浓度为 0.5mol/L 的 S-Alpine Borane 溶液除去四氢呋喃,0°C 加入所述化合物 J,搅拌 6 小时,加入乙醛搅拌 30 分钟淬灭反应,加入乙醇胺搅拌 1 小时,所述 S-Alpine Borane、化合物 J、乙醛及乙醇胺的摩尔比为 30.8:15.4:45:36,得到第五溶液,将所述第五溶液分离纯化得到化合物 I,所述化合物 I 的结构式如下:



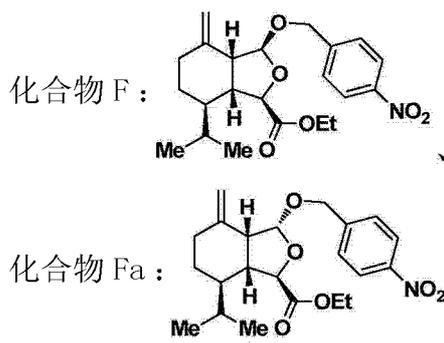
在 0°C,将所述化合物 I 溶于二氯甲烷中,加入三乙胺及甲基磺酰氯,所述化合物 I、三乙胺及甲基磺酰氯的摩尔比为 1:4:2,搅拌 20 分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,得到第六溶液,将所述第六溶液分离纯化得到化合物 H,所述化合物 H 的结构式如下:



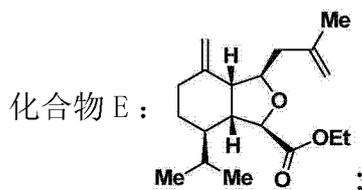
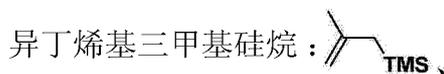
将所述化合物 H 和乙醛酸乙酯溶于体积比为 3:1 的四氢呋喃和六甲基磷酰三胺混合溶液中,在 0℃,加入 [1, 1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物及碘化亚铜,所述化合物 H、乙醛酸乙酯、[1, 1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物及碘化亚铜的摩尔比为 1.0:2.0:0.05:1.1,搅拌 8 小时,加入水淬灭反应,得到第七溶液,将所述第七溶液分离纯化得到化合物 G,所述化合物 G 的结构式如下:



室温下,将所述化合物 G 溶于二氯甲烷中,加入对硝基苄醇,1,3-双(2,6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物及六氟铈酸银,所述化合物 G、对硝基苄醇、1,3-双(2,6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物及所述六氟铈酸银的摩尔比为 1.0:1.5:0.05:0.05,搅拌 10 分钟,得到第八溶液,将所述第八溶液分离纯化,得到化合物 F 和化合物 Fa 的混合物,所述化合物 F 及化合物 Fa 的结构式如下:

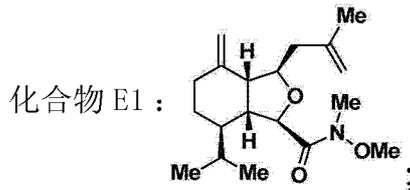


将所述化合物 F 和化合物 Fa 的混合物溶于乙腈中,在 -40℃加入异丁烯基三甲基硅烷和三氟甲磺酸三甲基硅酯,所述化合物 F 和化合物 Fa 的混合物、异丁烯基三甲基硅烷和三氟甲磺酸三甲基硅酯的摩尔比为 1.0:3.2:1.6,升至室温,搅拌 8 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,得到第九溶液,将所述第九溶液分离纯化得到化合物 E,所述异丁烯基三甲基硅烷及所述化合物 E 的结构式如下:

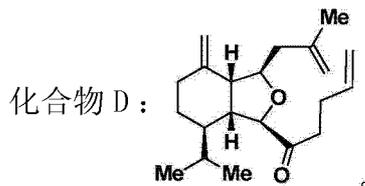


将所述化合物 E 溶于四氢呋喃中,加入二甲羟胺盐酸盐,冷却至 -20℃,加入浓度为 1.3mol/L 的异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液,所述化合物 E、二甲羟胺盐酸盐及异丙基氯化镁的摩尔比为 1:3:6,搅拌 20 分钟,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第十溶液,将所述

第十溶液分离纯化得到化合物 E1, 所述化合物 E1 的结构式如下:



将所述化合物 E1 溶液四氢呋喃中, 在 0°C 加入浓度为 0.5mol/L 的 3-丁烯基溴化镁的四氢呋喃溶液, 所述化合物 E1 与所述 3-丁烯基溴化镁的摩尔比为 1:2, 室温搅拌 30 分钟, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第十一溶液, 将所述第十一溶液分离纯化得到化合物 D, 所述化合物 D 的结构式如下:

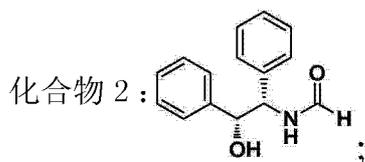
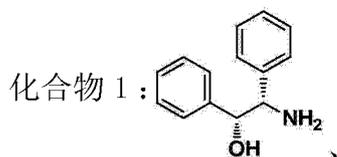


8. 如权利要求 7 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法, 其特征在于, 将所述第一溶液分离纯化得到化合物 L 的步骤中, 所述分离纯化的方法具体为: 将所述第一溶液用乙酸乙酯萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后除去四氢呋喃得到油状粗产物, 以体积比为 1:2 ~ 1:4 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 对所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到所述化合物 L。

9. 如权利要求 7 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法, 其特征在于, 将所述第九溶液分离纯化得到化合物 E 的步骤中, 所述分离纯化的方法具体为: 将所述第九溶液用二氯甲烷萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后除去二氯甲烷得到油状粗产物, 以体积比为 1:40 ~ 1:60 的乙酸乙酯和乙醚的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到所述化合物 E。

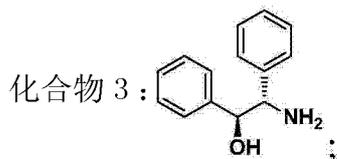
10. 如权利要求 7 所述天然产物 Pachycladin D 的合成方法, 其特征在于, 所述 (1S, 2S)-pseudoephedrine 由以下步骤制备:

将化合物 1、甲酸铵及甲酰胺混合加热至 150°C, 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 过滤、洗涤、干燥得到化合物 2, 所述化合物 1、甲酸铵及甲酰胺的摩尔比为 1:0.2:20, 所述化合物 1 及所述化合物 2 的结构式如下:

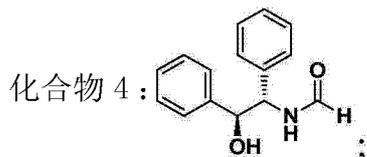


在 0°C, 将氯化亚砷和所述化合物 2 混合搅拌 10 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 加入冰水混合物, 加热至回流状态反应 2 小时, 冷却至室温, 加入浓度为 6mol/L 的氢氧化钠水溶液, 搅拌 30 分钟, 过滤、洗涤、加入乙醇重结晶得到化合物 3, 所述氯化亚砷及化合物 2 的摩尔比

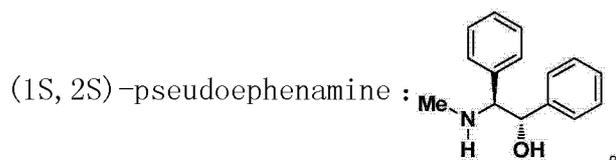
为 7:1, 所述化合物 3 的结构式如下:



将乙酸酐和甲酸混合加热至 60°C, 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 得到混酐, 将所述化合物 3 溶于体积比为 1:1 的乙醚和四氢呋喃的混合溶液中, 冷却至 -40°C, 加入所述混酐, 搅拌 1 小时, 升至室温搅拌 2 小时, 得到第一反应混合液, 将所述第一反应混合液分离纯化得到化合物 4, 所述乙酸酐、甲酸及化合物 3 的摩尔比为 2:2.1:1, 所述化合物 4 的结构式如下:



将所述化合物 4 溶于体积比为 1:1 的乙醚和四氢呋喃的混合溶液中, 冷却至 0°C, 分三次加入氢化锂铝, 所述化合物 4 及氢化锂铝的摩尔比为 1:2, 升至室温, 搅拌 22 小时, 冷却至 0°C, 得到第二反应混合液, 将所述第二反应混合液分离纯化得到所述 (1S, 2S)-pseudoephedrine, 其结构式如下:



## 具有重要生物活性的 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,特别是涉及 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 的合成方法。

### 背景技术

[0002] Cladiellin 类化合物是从海洋无脊椎生物(如柳珊瑚,海鸡冠等)中分离得到了一类具有结构多样性的化合物。这一家族中有很多天然产物具有显著的生物活性,药用价值高,例如 Sclerophytin A 被报道对小鼠的淋巴细胞白血病细胞株(L1210)具有显著的细胞毒性,IC<sub>50</sub> 值达到 3nM,具有潜在的抗肿瘤能力。Vigulariol 在体外细胞毒性测试中表明,具有抗人肺腺癌细胞系(A-549)的活性。Polyanthellin A,可以抑制恶性疟原虫,IC<sub>50</sub> 值达到了 44 μM。实验数据表明 Pachycladin D 具有抗人前列腺癌细胞侵袭活性和抑制人前列腺癌细胞迁移的活性,是一种潜在的药物先导化合物,这为开发新的药物提供了良好的基础。

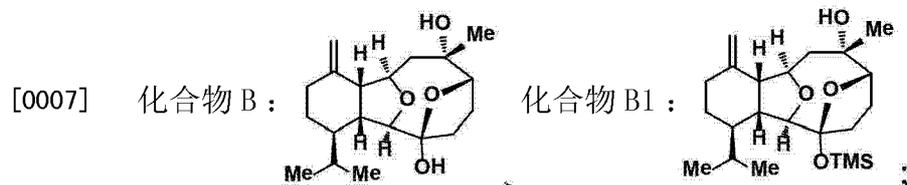
[0003] 这些化合物和类似物可以作为小分子探针或新药研发的先导化合物,对发展和设计新药具有十分重要的意义。但由于这类化合物的天然含量稀少,限制了对其系统研究和广泛运用。

### 发明内容

[0004] 基于此,有必要针对 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 天然含量稀少的问题,提供一种 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 的合成方法。

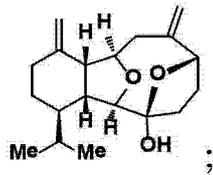
[0005] 一种天然产物 Pachycladin D 的合成方法,包括以下步骤:

[0006] 将化合物 B 溶于二氯甲烷中,室温下加入三甲基硅咪唑,所述化合物 B 与所述三甲基硅咪唑的摩尔比为 1:10,搅拌 1 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第一反应液,将所述第一反应液分离纯化得到化合物 B1,所述化合物 B 及所述化合物 B1 的结构式如下:



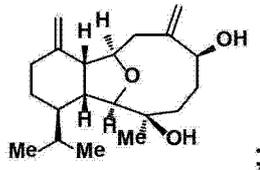
[0008] 将所述化合物 B1 溶于甲苯中,加入伯吉斯试剂,70℃搅拌 20 分钟,冷却至 0℃,加入浓度为 1.0mol/L 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液,所述化合物 B1、伯吉斯试剂及四丁基氟化铵的摩尔比为 0.105:0.4:0.076,搅拌 15 分钟,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第二反应液,将所述第二反应液分离纯化得到化合物 A,所述化合物 A 的结构式如下:

[0009] 化合物 A :



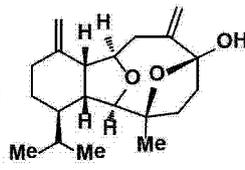
[0010] 将所述化合物 A 溶于甲苯中,加入浓度为 3.0mol/L 的甲基氯化镁的四氢呋喃溶液,所述化合物 A 与所述甲基氯化镁的摩尔比为 1:90,加热至 100℃,搅拌 30 分钟,冷却至 0℃,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第三反应液,将所述第三反应液分离纯化得到化合物 Cladillisin,所述化合物 Cladillisin 的结构式如下:

[0011] 化合物 Cladillisin :



[0012] 将所述化合物 Cladillisin 溶于二氯甲烷中,室温下加入二氧化锰,所述化合物 Cladillisin 与所述二氧化锰的摩尔比为 1:60,搅拌 2 小时,得到第四反应液,将所述第四反应液分离纯化得到天然产物 Pachycladin D,所述天然产物 Pachycladin D 的结构式如下:

[0013] 天然产物 Pachycladin D :



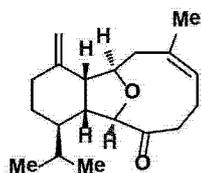
[0014] 在其中一个实施例中,将所述第一反应液分离纯化得到化合物 B1 的步骤中,所述分离纯化的方法具体为:将所述第一反应液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去二氯甲烷得到油状粗产物,以体积比为 1:2 ~ 1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 B1。

[0015] 在其中一个实施例中,将所述第三反应液分离纯化得到化合物 Cladillisin 的步骤中,所述分离纯化的方法具体为:将所述第三反应液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去甲苯及乙酸乙酯得到油状粗产物,以体积比为 1:2 ~ 1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 Cladillisin。

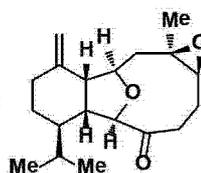
[0016] 在其中一个实施例中,所述化合物 B 由以下步骤制备:

[0017] 将化合物 C 溶于氯仿中,冷却至 -12℃,加入质量百分含量为 75% 的间氯过氧苯甲酸的氯仿溶液,所述化合物 C 与所述间氯过氧苯甲酸的摩尔比为 1:1.4,在 -12℃ 搅拌 22 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应得到第一混合液,将所述第一混合液分离纯化得到化合物 C1 和化合物 C2,所述化合物 C、化合物 C1 及化合物 C2 的结构式如下:

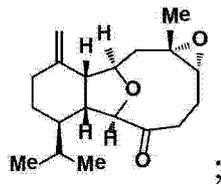
[0018] 化合物 C :



化合物 C1 :

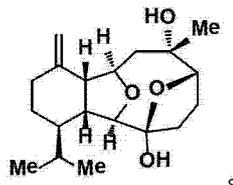


[0019] 化合物 C2 :



[0020] 将所述化合物 C1 和化合物 C2 混合溶于 1,4-二氧六环中,加入浓度为 1.0mol/L 的氢氧化锂水溶液,搅拌 1 小时,加入浓度为 1.0mol/L 的硫酸氢钾水溶液搅拌 15 分钟,再加入浓度为 0.04mol/L 的三氟甲烷磺酸铈的乙腈溶液,所述化合物 C1、化合物 C2、氢氧化锂、硫酸氢钾及三氟甲烷磺酸铈的摩尔比为 0.083:0.167:4.5:4.5:0.36,搅拌 6 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应得到第二混合液,将所述第二混合液分离纯化得到化合物 B,所述化合物 B 的结构式如下:

[0021] 化合物 B :

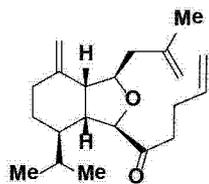


[0022] 在其中一个实施例中,将所述第一混合液分离纯化得到化合物 C1 和化合物 C2 的步骤中,所述分离纯化的方法具体为:将所述第一混合液用氯仿萃取,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤后除去氯仿得到油状粗产物,以体积比为 1:10 ~ 1:20 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 C1 和化合物 C2。

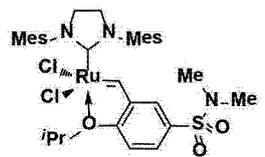
[0023] 在其中一个实施例中,所述化合物 C 由以下步骤制备:

[0024] 将化合物 D 溶于甲苯中,加热至回流状态,加入 Zhan 1B,所述化合物 D 与所述 Zhan 1B 的摩尔比为 1:0.01 ~ 1:0.3,搅拌 8 小时,得到反应液,将所述反应液分离纯化得到化合物 C,所述化合物 D、Zhan 1B 及化合物 C 的结构式如下:

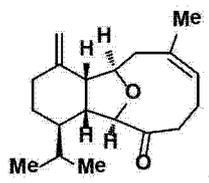
[0025] 化合物 D :



Zhan 1B:

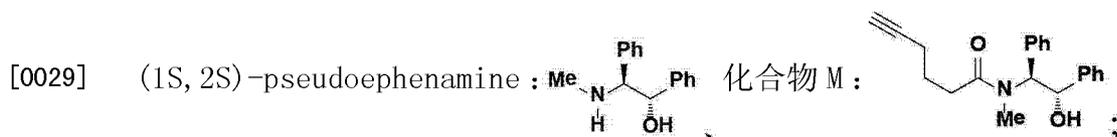


[0026] 化合物 C :

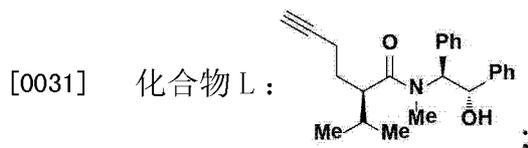


[0027] 在其中一个实施例中,所述化合物 D 由以下步骤制备:

[0028] 室温下,将 5-己炔酸溶于 N,N-二甲基甲酰胺中,加入摩尔比为 3:1.1:1.1:1.1 的 N,N-二异丙基乙胺、1-羟基苯并三唑一水物、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺及 (1S,2S)-pseudoephedrine,所述 5-己炔酸与所述 (1S,2S)-pseudoephedrine 的摩尔比为 1:1.1,搅拌 12 小时,加水淬灭反应,得到化合物 M,所述 (1S,2S)-pseudoephedrine 及化合物 M 的结构式如下:



[0030] 将所述化合物 M 溶于四氢呋喃中,加入氯化锂,冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,加入二异丙基氨基锂,搅拌 1 小时,升至室温搅拌半小时,再冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,加入异丙基碘,所述化合物 M、氯化锂、二异丙基氨基锂及异丙基碘的摩尔比为 1:6:4:6,升至室温,搅拌 10 ~ 12 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第一溶液,将所述第一溶液分离纯化得到化合物 L,所述化合物 L 的结构式如下:



[0032] 将所述化合物 L 溶于体积比为 1:3 的叔丁醇和水的混合溶液中,加入质量百分含量为 40% 的四丁基氢氧化铵水溶液,所述化合物 L 与所述四丁基氢氧化铵的摩尔比为 1:5,加热至回流状态,反应 36 小时,冷却至室温,调  $\text{pH} \leq 1$ ,得到第二溶液,将所述第二溶液分离纯化得到化合物 L1,所述化合物 L1 的结构式如下:



[0034] 将所述化合物 L1 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中,加入摩尔比为 6:3:3:3 的 N,N-二异丙基乙胺,1-羟基苯并三唑一水物、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺及二甲羟胺盐酸盐,所述化合物 L1 与二甲羟胺盐酸盐的摩尔比为 1:3,搅拌 12 小时,加水淬灭反应,得到第三溶液,将所述第三溶液分离纯化,得到化合物 K,所述化合物 K 的结构式如下:

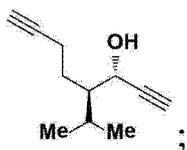


[0036] 室温下,将所述化合物 K 溶于四氢呋喃中,加入浓度为  $0.6\text{mol/L}$  的乙炔基氯化镁的四氢呋喃溶液,所述化合物 K 与所述乙炔基氯化镁的摩尔比为 1:2,搅拌 20 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第四溶液,将所述第四溶液分离纯化得到化合物 J,所述化合物 J 的结构式如下:



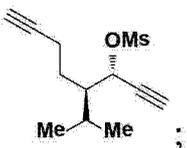
[0038] 将浓度为  $0.5\text{mol/L}$  的 S-Alpine Borane 溶液除去四氢呋喃, $0^{\circ}\text{C}$  加入所述化合物 J,搅拌 6 小时,加入乙醛搅拌 30 分钟淬灭反应,加入乙醇胺搅拌 1 小时,所述 S-Alpine Borane、化合物 J、乙醛及乙醇胺的摩尔比为 30.8:15.4:45:36,得到第五溶液,将所述第五溶液分离纯化得到化合物 I,所述化合物 I 的结构式如下:

[0039] 化合物 I :



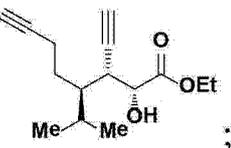
[0040] 在 0℃, 将所述化合物 I 溶于二氯甲烷中, 加入三乙胺及甲基磺酰氯, 所述化合物 I、三乙胺及甲基磺酰氯的摩尔比为 1:4:2, 搅拌 20 分钟, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 得到第六溶液, 将所述第六溶液分离纯化得到化合物 H, 所述化合物 H 的结构式如下:

[0041] 化合物 H :



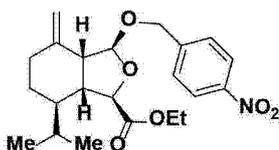
[0042] 将所述化合物 H 和乙醛酸乙酯溶于体积比为 3:1 的四氢呋喃和六甲基磷酰三胺混合溶液中, 在 0℃, 加入 [1, 1' - 双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钪二氯甲烷络合物及碘化亚铊, 所述化合物 H、乙醛酸乙酯、[1, 1' - 双(二苯基磷)二茂铁] 二氯化钪二氯甲烷络合物及碘化亚铊的摩尔比为 1.0:2.0:0.05:1.1, 搅拌 8 小时, 加入水淬灭反应, 得到第七溶液, 将所述第七溶液分离纯化得到化合物 G, 所述化合物 G 的结构式如下:

[0043] 化合物 G :

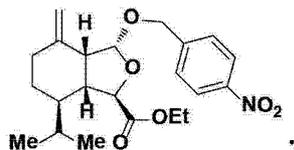


[0044] 室温下, 将所述化合物 G 溶于二氯甲烷中, 加入对硝基苄醇, 1, 3-双(2, 6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物及六氟铯酸银, 所述化合物 G、对硝基苄醇、1, 3-双(2, 6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物及所述六氟铯酸银的摩尔比为 1.0:1.5:0.05:0.05, 搅拌 10 分钟, 得到第八溶液, 将所述第八溶液分离纯化, 得到化合物 F 和化合物 Fa, 所述化合物 F 及化合物 Fa 的结构式如下:

[0045] 化合物 F :

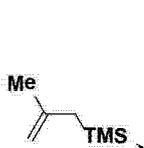


化合物 Fa :

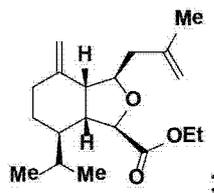


[0046] 将所述化合物 F 和化合物 Fa 的混合溶于乙腈中, 在 -40℃ 加入异丁烯基三甲基硅烷和三氟甲磺酸三甲基硅酯, 所述化合物 F 和化合物 Fa 的混合液、异丁烯基三甲基硅烷和三氟甲磺酸三甲基硅酯的摩尔比为 1.0:3.2:1.6, 升至室温, 搅拌 8 小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 得到第九溶液, 将所述第九溶液分离纯化得到化合物 E, 所述异丁烯基三甲基硅烷及所述化合物 E 的结构式如下:

[0047] 异丁烯基三甲基硅烷 :



化合物 E :

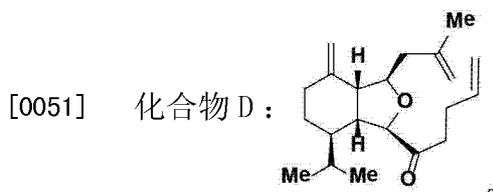


[0048] 将所述化合物 E 溶于四氢呋喃中, 加入二甲羟胺盐酸盐, 冷却至 -20℃, 加入浓度为 1.3mol/L 的异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液, 所述化合物 E、二甲羟胺盐酸盐及异丙

基氯化镁的摩尔比为 1:3:6, 搅拌 20 分钟, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第十溶液, 将所述第十溶液分离纯化得到化合物 E1, 所述化合物 E1 的结构式如下:



[0050] 将所述化合物 E1 溶液四氢呋喃中, 在 0°C 加入浓度为 0.5mol/L 的 3-丁烯基溴化镁的四氢呋喃溶液, 所述化合物 E1 与所述 3-丁烯基溴化镁的摩尔比为 1:2, 室温搅拌 30 分钟, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第十一溶液, 将所述第十一溶液分离纯化, 得到化合物 D, 所述化合物 D 的结构式如下:

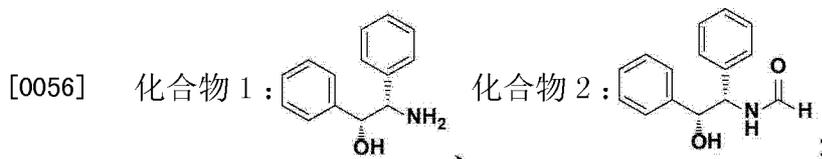


[0052] 在其中一个实施例中, 将所述第一溶液分离纯化得到化合物 L 的步骤中, 所述分离纯化的方法具体为: 将所述第一溶液用乙酸乙酯萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后除去四氢呋喃得到油状粗产物, 以体积比为 1:2 ~ 1:4 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 对所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到所述化合物 L。

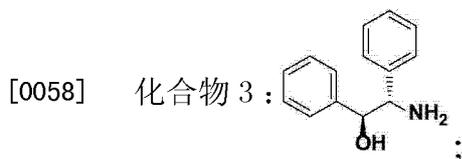
[0053] 在其中一个实施例中, 将所述第九溶液分离纯化得到化合物 E 的步骤中, 所述分离纯化的方法具体为: 将所述第九溶液用二氯甲烷萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后除去二氯甲烷得到油状粗产物, 以体积比为 1:40 ~ 1:60 的乙酸乙酯和乙醚的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到所述化合物 E。

[0054] 在其中一个实施例中, 所述 (1S, 2S)-pseudoephedrine 由以下步骤制备:

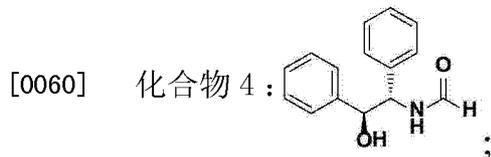
[0055] 将化合物 1、甲酸铵及甲酰胺混合加热至 150°C, 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 过滤、洗涤、干燥得到化合物 2, 所述化合物 1、甲酸铵及甲酰胺的摩尔比为 1:0.2:20, 所述化合物 1 及所述化合物 2 的结构式如下:



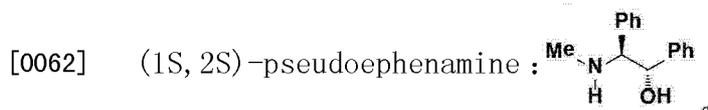
[0057] 在 0°C, 将氯化亚砷和所述化合物 2 混合搅拌 10 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 加入冰水混合物, 加热至回流状态反应 2 小时, 冷却至室温, 加入浓度为 6mol/L 的氢氧化钠水溶液, 搅拌 30 分钟, 过滤、洗涤、加入乙醇重结晶得到化合物 3, 所述氯化亚砷及化合物 2 的摩尔比为 7:1, 所述化合物 3 的结构式如下:



[0059] 将乙酸酐和甲酸混合加热至 60℃, 搅拌 1 小时, 冷却至室温, 得到混酐, 将所述化合物 3 溶于体积比为 1:1 的乙醚和四氢呋喃的混合溶液中, 冷却至 -40℃, 加入所述混酐, 搅拌 1 小时, 升至室温搅拌 2 小时, 得到第一反应混合液, 将所述第一反应混合液分离纯化得到化合物 4, 所述乙酸铵、甲酸及化合物 3 的摩尔比为 2:2.1:1, 所述化合物 4 的结构式如下:



[0061] 将所述化合物 4 溶于体积比为 1:1 的乙醚和四氢呋喃的混合溶液中, 冷却至 0℃, 分三次加入氢化锂铝, 所述化合物 4 及氢化锂铝的摩尔比为 1:2, 升至室温, 搅拌 22 小时, 冷却至 0℃, 得到第二反应混合液, 将所述第二反应混合液分离纯化得到所述 (1S, 2S)-pseudoephedrine, 其结构式如下:



[0063] 上述 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 的合成方法通过 myers 手性辅基引入异丙基生成化合物 L, 1, 3-双(2, 6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物及六氟铈酸银催化反应, 一步构建 [6, 5] 并环体系生成化合物 F 和化合物 Fa, 高效简单, 之后采用 Zhan 1B 催化剂催化烯烃复分解反应, 高产率得到化合物 C, 利用化合物 C 通过几步简单的官能团转化得到天然产物 Pachycladin D, 反应操作简单, 各步骤产率较高, 可广泛应用。

#### 附图说明

[0064] 图 1 为一实施方式的 (1S, 2S)-pseudoephedrine 的合成流程图;

[0065] 图 2 为一实施方式的 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 的合成流程图。

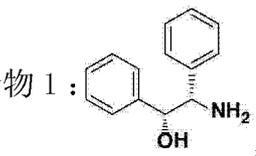
#### 具体实施方式

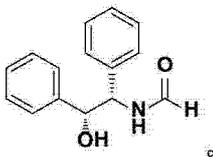
[0066] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂, 下面结合附图对本发明的具体实施方式做详细的说明。在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明。但是本发明能够以很多不同于在此描述的其它方式来实施, 本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似改进, 因此本发明不受下面公开的具体实施的限制。

[0067] 以下各步反应均在氮气保护下进行。

[0068] 请参阅图 1, 一实施方式的 (1S, 2S)-pseudoephedrine 的合成方法, 包括如下步骤:

[0069] S110、将化合物 1、甲酸铵 ( $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ ) 及甲酰胺 ( $\text{HCONH}_2$ ) 混合加热至 150℃, 搅拌 2 小时, 冷却至室温, 过滤、洗涤、干燥得到化合物 2, 所述化合物 1、甲酸铵及甲酰胺的摩尔比为 1:0.2:20。

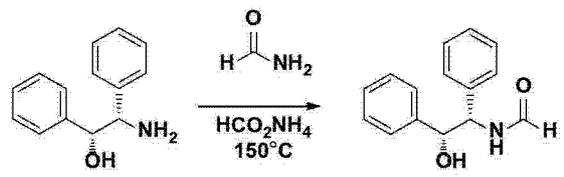
[0070] 其中,化合物 1:  , 购买于安耐吉化学, CAS 号 :23190-16-1。

[0071] 化合物 2:  。

[0072] 优选的,化合物 1 与甲酸铵的摩尔比为 :0.206:0.041。

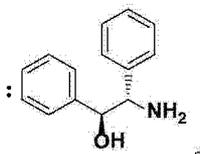
[0073] 步骤 S110 的反应式如下 :

[0074]



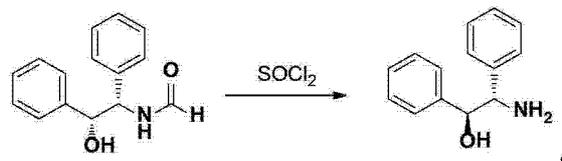
[0075] 在本实施方式中,过滤、洗涤、干燥得到化合物 2 的过程具体为:采用砂芯漏斗过滤,并用去离子水洗涤,然后在减压条件下干燥 1 小时,得到化合物 2。

[0076] S120、在 0°C,将氯化亚砷(SOCl<sub>2</sub>)和所述化合物 2 混合搅拌 10 分钟,升至室温搅拌 30 分钟,加入冰水混合物,加热至回流(reflux)状态反应 2 小时,冷却至室温,加入浓度为 6mol/L 的氢氧化钠水溶液,搅拌 30 分钟,过滤、洗涤、加入乙醇重结晶得到化合物 3,所述氯化亚砷及化合物 2 的摩尔比为 7:1。

[0077] 其中,化合物 3:  。

[0078] 步骤 S120 的反应式如下 :

[0079]

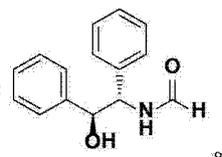


[0080] 在本实施方式中,过滤、洗涤、加入乙醇重结晶得到化合物 3 的过程具体为:采用砂芯漏斗过滤,并用去离子水洗涤,再加入乙醇重结晶得到化合物 3。

[0081] S130、将乙酸酐 [(CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O] 和甲酸(HCOOH)混合加热至 60°C,搅拌 1 小时,冷却至室温,得到混酐,将所述化合物 3 溶于体积比为 1:1 的乙醚和四氢呋喃的混合溶液中,冷却至 -40°C,加入所述混酐,搅拌 1 小时,升至室温搅拌 2 小时,得到第一反应混合液,将所述第一反应混合液分离纯化得到化合物 4,所述乙酸铵、甲酸及化合物 3 的摩尔比为 2:2.1:1。

[0082]

其中,化合物 4:

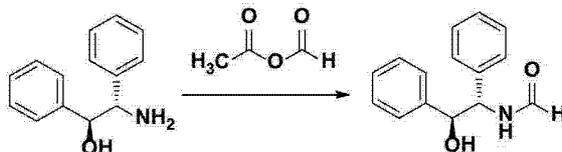


[0083] 将上述第一反应混合液分离纯化得到化合物 4,分离纯化的方法具体为:将第一反应混合液中用浓度为 6mol/L 的氢氧化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液萃取,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤有机相,减压除去乙醚和四氢呋喃,得到化合物 4。

[0084] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

[0085] 步骤 S130 的反应式如下:

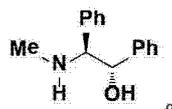
[0086]



[0087] S140、将所述化合物 4 溶于体积比为 1:1 的乙醚( $\text{Et}_2\text{O}$ )和四氢呋喃(THF)的混合溶液中,冷却至  $0^\circ\text{C}$ ,分三次加入氢化锂铝( $\text{LiAlH}_4$ ),所述乙酸铵、甲酸及化合物 3 的摩尔比为 2:2.1:1,升至室温,搅拌 22 小时,冷却至  $0^\circ\text{C}$ ,得到第二反应混合液,将所述第二反应混合液分离纯化得到 (1S, 2S)-pseudoephedrine。

[0088]

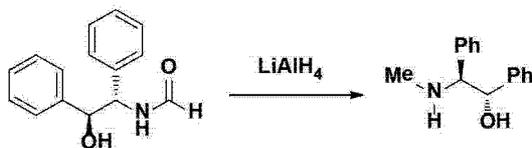
其中, (1S, 2S)-pseudoephedrine:



[0089] 将上述第二反应混合液分离纯化得到 (1S, 2S)-pseudoephedrine,分离纯化的方法具体为:在上述第二反应混合液中,缓慢滴加冰水、浓度为 2mol/L 的氢氧化钠水溶液及水,砂芯漏斗过滤,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤有机相,减压除去乙醚和四氢呋喃,得到 (1S, 2S)-pseudoephedrine。

[0090] 步骤 S140 的反应式如下:

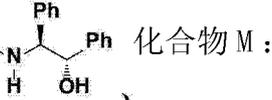
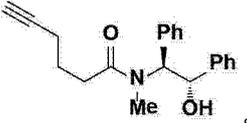
[0091]



[0092] 可以理解, (1S, 2S)-pseudoephedrine 的制备方法不限于步骤 S110 ~ S140,还可以采用其他方法制备。

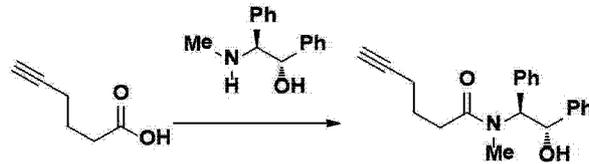
[0093] 请参阅图 2,一实施方式的 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 的合成方法,包括以下步骤:

[0094] S150、室温下,将 5-己炔酸溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,加入摩尔比为 3:1.1:1.1:1.1 的 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1-羟基苯并三唑一水物(HOBT)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)及 (1S, 2S)-pseudoephedrine,所述 5-己炔酸与上述 (1S, 2S)-pseudoephedrine 的摩尔比为 1:1.1,搅拌 12 小时,加水淬灭反应,得到化合物 M。

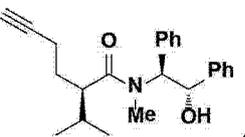
[0095] 其中, (1S, 2S)-pseudoephedrine :  化合物 M : 

[0096] 步骤 S150 的反应式如下 :

[0097]



[0098] S160、将所述化合物 M 溶于四氢呋喃中, 加入氯化锂(LiCl), 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 加入二异丙基氨基锂(LDA), 搅拌 1 小时, 升至室温搅拌半小时, 再冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 加入异丙基碘, 所述化合物 M、氯化锂、二异丙基氨基锂及异丙基碘的摩尔比为 1:6:4:6, 升至室温, 搅拌 10 ~ 12 小时, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第一溶液, 将所述第一溶液分离纯化得到化合物 L。

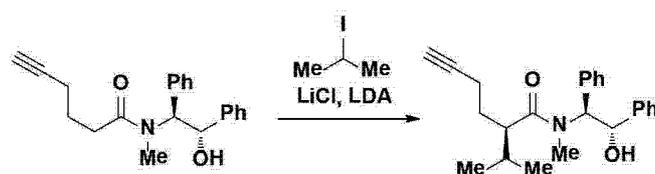
[0099] 其中, 化合物 L 的结构式为 : 

[0100] 将所述第一溶液分离纯化得到化合物 L, 分离纯化的方法具体为 : 将所述第一溶液用乙酸乙酯萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后除去四氢呋喃得到油状粗产物, 以体积比为 1:2 ~ 1:4 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到所述化合物 L。

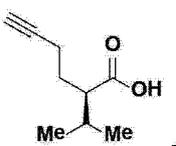
[0101] 可以理解, 分离纯化的方法不限于上述方法, 能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

[0102] 步骤 S160 的反应式如下 :

[0103]



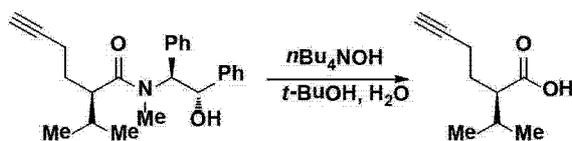
[0104] S170、将所述化合物 L 溶于体积比为 1:3 的叔丁醇(t-BuOH) 和水的混合溶液中, 加入质量百分含量为 40% 的四丁基氢氧化铵( $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ ) 水溶液, 所述化合物 L 与所述四丁基氢氧化铵( $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ ) 的摩尔比为 1:5, 加热至回流状态, 反应 36 小时, 冷却至室温, 调  $\text{pH} \leq 1$ , 得到第二溶液, 将所述第二溶液分离纯化, 得到化合物 L1。

[0105] 其中, 化合物 L1 : 

[0106] 将所述第二溶液分离纯化得到化合物 L1, 分离纯化的方法具体为 : 将所述第二溶液用乙醚萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后除去乙醚, 得到所述化合物 L1。

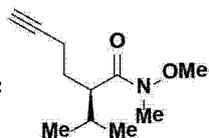
[0107] 步骤 S170 的反应式如下：

[0108]



[0109] S180、将所述化合物 L1 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中,加入摩尔比为 6:3:3:3 的 N,N-二异丙基乙胺、1-羟基苯并三唑一水物、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺及二甲羟胺盐酸盐,所述化合物 L1 与二甲羟胺盐酸盐的摩尔比为 1:3,搅拌 12 小时,加水淬灭反应,得到第三溶液,将所述第三溶液分离纯化得到化合物 K。

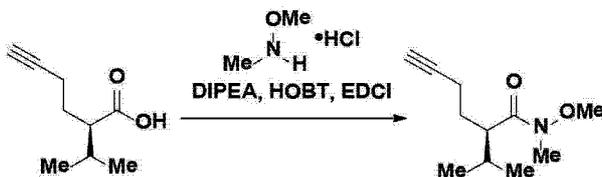
[0110] 其中,化合物 K:



[0111] 将所述第三溶液分离纯化得到化合物 K,分离纯化的方法具体为:将所述第三溶液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去 N,N-二甲基甲酰胺得到油状粗产物,以体积比为 1:4 ~ 1:8 的乙酸乙酯和石油醚的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 K。

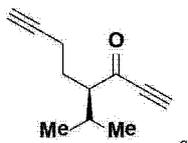
[0112] 步骤 S180 的反应式如下：

[0113]



[0114] S190、室温下,将所述化合物 K 溶于四氢呋喃中,加入浓度为 0.6mol/L 的乙炔基氯化镁的四氢呋喃溶液,所述化合物 K 与所述乙炔基氯化镁的摩尔比为 1:2,搅拌 20 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第四溶液,将所述第四溶液分离纯化得到化合物 J。

[0115] 其中,化合物 J:

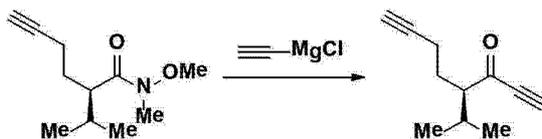


[0116] 将所述第四溶液分离纯化得到化合物 J,分离纯化的方法具体为:将所述第四溶液用乙醚萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去四氢呋喃得到油状粗产物,以体积比为 1:30 的正己烷和乙醚的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 J。

[0117] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

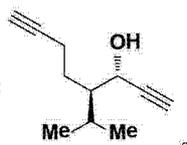
[0118] 步骤 S190 的反应式如下：

[0119]



[0120] S200、将浓度为 0.5mol/L 的 S-Alpine Borane 溶液除去四氢呋喃, 0°C 加入所述化合物 J, 搅拌 6 小时, 加入乙醛搅拌 30 分钟淬灭反应, 加入乙醇胺搅拌 1 小时, 所述 S-Alpine Borane、化合物 J、乙醛及乙醇胺的摩尔比为 30.8:15.4:45:36, 得到第五溶液, 将所述第五溶液分离纯化得到化合物 I。

[0121] 其中, 化合物 I:

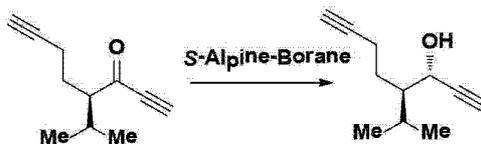


[0122] S-Alpine Borane 溶液购买于西格玛奥德里奇 (Sigma-Aldrich) 中国分公司, CAS 号: 42371-63-1。

[0123] 将所述第五溶液分离纯化得到化合物 I, 分离纯化的方法具体为: 将所述第五溶液减压浓缩除去乙醛得到油状粗产物, 以体积比为 1:20 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到所述化合物 I。

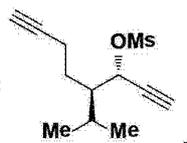
[0124] 步骤 S200 的反应式如下:

[0125]



[0126] S210、在 0°C, 将所述化合物 I 溶于二氯甲烷中, 加入三乙胺及甲基磺酰氯, 所述化合物 I、三乙胺及甲基磺酰氯的摩尔比为 1:4:2, 搅拌 20 分钟, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 得到第六溶液, 将所述第六溶液分离纯化得到化合物 H。

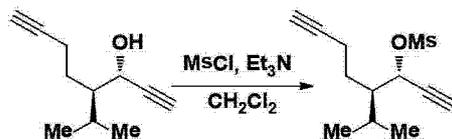
[0127] 其中, 化合物 H:



[0128] 将所述第六溶液分离纯化得到化合物 H, 分离纯化的方法为: 将所述第六溶液用二氯甲烷萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后除去二氯甲烷得到油状粗产物, 以体积比为 1:16 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到所述化合物 H。

[0129] 步骤 S210 的反应式为如下:

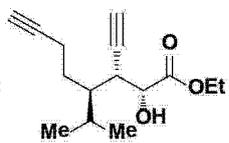
[0130]



[0131] S220、将所述化合物 H 和乙醛酸乙酯 (OHCCO<sub>2</sub>Et) 溶于体积比为 3:1 的四氢呋喃和六甲基磷酰三胺 (HMPA) 混合溶液中, 在 0°C, 加入 [1, 1' - 双(二苯基膦) 二茂铁] 二

氯化钯二氯甲烷络合物( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )及碘化亚铟( $\text{InI}$ ),所述化合物 H、乙醛酸乙酯、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物及碘化亚铟的摩尔比为 1.0:2.0:0.05:1.1,搅拌 8 小时,加入水淬灭反应,得到第七溶液,将所述第七溶液分离纯化得到化合物 G。

[0132] 其中,化合物 G:

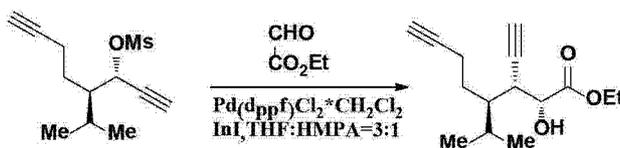


[0133] [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物购买于百灵威科技有限公司, CAS 号:95464-05-4。

[0134] 将所述第七溶液分离纯化得到化合物 G,分离纯化的方法具体为:将所述第七溶液用乙醚萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤有机相,减压浓缩除去四氢呋喃及六甲基磷酰三胺得到油状粗产物,以体积比为 1:32 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 G。

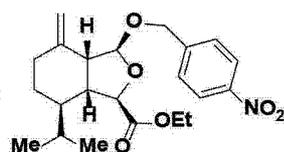
[0135] 步骤 S220 的反应式如下:

[0136]

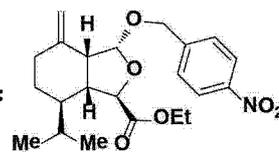


[0137] S230、室温下,将所述化合物 G 溶于二氯甲烷中,加入对硝基苄醇( $p\text{-NO}_2\text{PhCH}_2\text{OH}$ ),1,3-双(2,6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物( $(\text{IPr})\text{AuCl}$ )及六氟锑酸银( $\text{AgSbF}_6$ ),所述化合物 G、对硝基苄醇、1,3-双(2,6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物及所述六氟锑酸银的摩尔比为 1.0:1.5:0.05:0.05,搅拌 10 分钟,得到第八溶液,将所述第八溶液分离纯化得到化合物 F 和化合物 Fa。

[0138] 其中,化合物 F:



化合物 Fa:

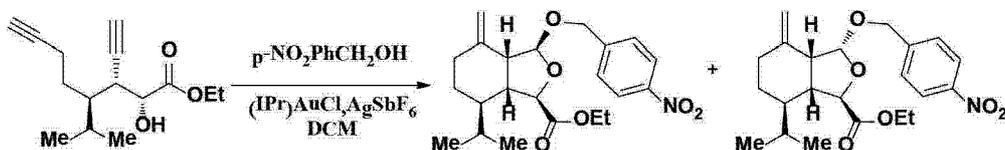


[0139] 1,3-双(2,6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物( $(\text{IPr})\text{AuCl}$ )购买于百灵威科技有限公司, CAS 号:852445-83-1。

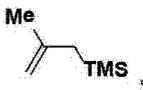
[0140] 将所述第八溶液分离纯化得到化合物 F 和化合物 Fa,分离纯化的方法具体为:将所述第八溶液减压浓缩除去二氯甲烷得到油状粗产物,以体积比为 1:16 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 F 和化合物 Fa 的混合物

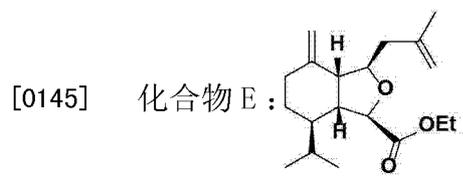
[0141] 步骤 S230 的反应式如下:

[0142]



[0143] S240、将所述化合物F和化合物Fa的混合物溶于乙腈中,在-40℃加入异丁烯基三甲基硅烷和三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf),所述化合物F和化合物Fa的混合物、异丁烯基三甲基硅烷和三氟甲磺酸三甲基硅酯的摩尔比为1.0:3.2:1.6,升至室温,搅拌8小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,得到第九溶液,将所述第九溶液分离纯化得到化合物E。

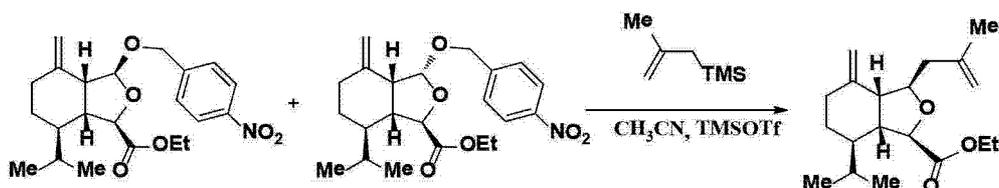
[0144] 其中,异丁烯基三甲基硅烷: 异丁烯基三甲基硅烷购买于 Sigma-Aldrich, CAS 号:18292-38-1。



[0146] 将所述第九溶液分离纯化得到化合物E,分离纯化的方法具体为:将所述第九溶液用二氯甲烷萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去二氯甲烷得到油状粗产物,以体积比为1:40~1:60的乙酸乙酯和乙醚的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物E。

[0147] 步骤S240的反应式如下:

[0148]



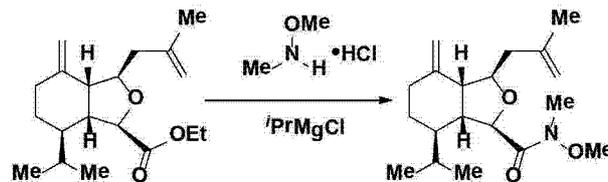
[0149] S250、将所述化合物E溶于四氢呋喃中,加入二甲羟胺盐酸盐,冷却至-20℃,加入浓度为1.3mol/L的异丙基氯化镁(i-PrMgCl)的四氢呋喃溶液,所述化合物E、二甲羟胺盐酸盐及异丙基氯化镁的摩尔比为1:3:6,搅拌20分钟,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第十溶液,将所述第十溶液分离纯化得到化合物E1。



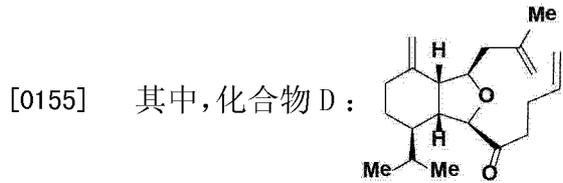
[0151] 将所述第十溶液分离纯化得到化合物E1,分离纯化的方法具体为:将所述第十溶液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤有机相,减压浓缩除去四氢呋喃得到油状粗产物,以体积比为1:5的乙酸乙酯和石油醚的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物E1。

[0152] 步骤S250的反应式如下:

[0153]



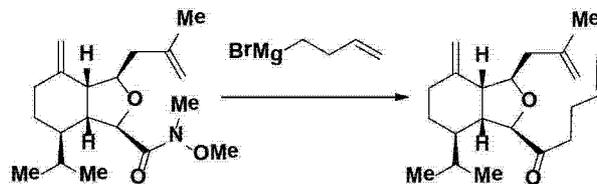
[0154] S260、将所述化合物 E1 溶于四氢呋喃中，在 0℃ 加入 0.5mol/L 的 3-丁烯基溴化镁的四氢呋喃溶液，所述化合物 E1 与所述 3-丁烯基溴化镁的摩尔比为 1:2，室温搅拌 30 分钟，加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，得到第十一溶液，将所述第十一溶液分离纯化，得到化合物 D。



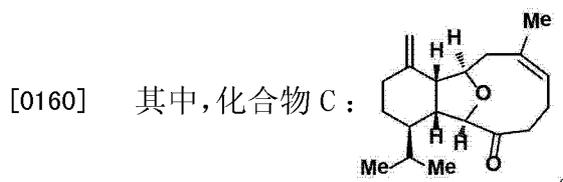
[0156] 将所述第十一溶液分离纯化得到化合物 D，分离纯化的方法具体为：将所述第十一溶液用乙酸乙酯萃取，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤有机相，减压浓缩除去四氢呋喃得到油状粗产物，以体积比为 1:50 ~ 1:200 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂，将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯，得到所述化合物 D。

[0157] 步骤 S260 的反应式如下：

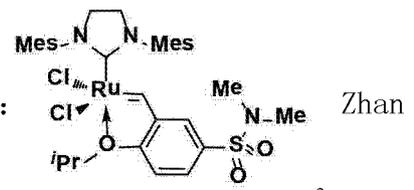
[0158]



[0159] S270、将化合物 D 溶于甲苯中，加热至回流状态，加入 Zhan 1B，所述化合物 D 与所述 Zhan 1B 的摩尔比为 1:0.01 ~ 1:0.3，搅拌 8 小时，得到反应液，将所述反应液分离纯化得到化合物 C。



[0161] Zhan 1B 为 1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氢咪唑-2-基[2-异丙氧-5-(N,N-二甲胺磺酰)苯基]甲基二氯化钌，其结构式为：



1B 购买于赞南科技(上海)有限公司，CAS 号：918870-76-5。

[0162] 优选的，化合物 D 与 Zhan 1B 的摩尔比为 1:0.1。

[0163] 将所述反应液分离纯化得到化合物 C，分离纯化的方法具体为：将所述反应液以

体积比为 1:20 ~ 1:50 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 C。

[0164] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

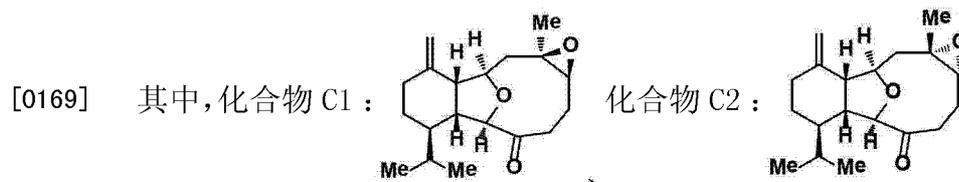
[0165] 步骤 S270 采用低毒的甲苯为溶剂, Zhan 1B 催化剂催化化合物 D 复分解反应,高产率得到化合物 C。

[0166] 步骤 S270 的反应式如下:

[0167]



[0168] S280、将化合物 C 溶于氯仿中,冷却至  $-12^{\circ}\text{C}$ ,加入质量百分含量为 75% 的间氯过氧苯甲酸的氯仿溶液,所述化合物 C 与所述间氯过氧苯甲酸的摩尔比为 1:1.4,在  $-12^{\circ}\text{C}$  搅拌 22 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应得到第一混合液,将所述第一混合液分离纯化得到化合物 C1 和化合物 C2。

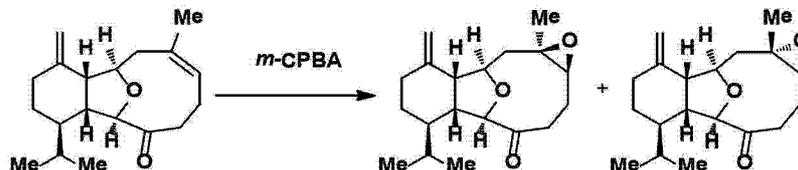


[0170] 将所述第一混合液分离纯化得到化合物 C1 和化合物 C2,分离纯化的方法具体为:将所述第一混合液用氯仿( $\text{CHCl}_3$ )萃取,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤后除去氯仿得到油状粗产物,以体积比为 1:10 ~ 1:20 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 C1 和化合物 C2。

[0171] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

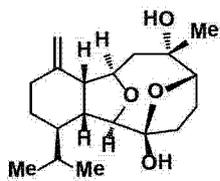
[0172] 步骤 S280 的反应式如下:

[0173]



[0174] S290、将所述化合物 C1 和化合物 C2 混合溶于 1,4- 二氧六环中,加入浓度为 1.0mol/L 的氢氧化锂( $\text{LiOH}$ )水溶液,搅拌 1 小时,加入浓度为 1.0mol/L 的硫酸氢钾( $\text{KHSO}_4$ )水溶液搅拌 15 分钟,再加入浓度为 0.04mol/L 的三氟甲烷磺酸铪( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ )的乙腈溶液,所述化合物 C1、化合物 C2、氢氧化锂、硫酸氢钾及三氟甲烷磺酸铪的摩尔比为 0.083:0.167:4.5:4.5:0.36,搅拌 6 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应得到第二混合液,将所述第二混合液分离纯化得到化合物 B。

[0175] 其中,化合物 B:

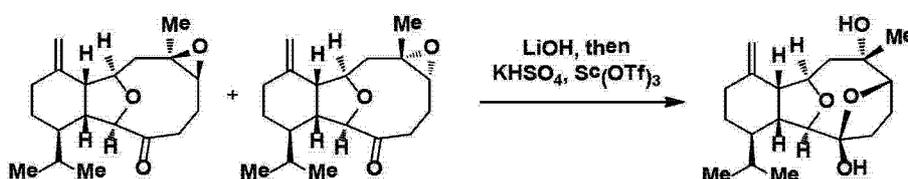


[0176] 将所述第二混合液分离纯化得到化合物 B,分离纯化的方法具体为:将所述第二混合液用氯仿萃取,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤后除去 1,4-二氧六环(1,4-dioxane)得到油状粗产物,以体积比为 1:1~1:3 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,对所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 B。

[0177] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

[0178] 步骤 S290 的反应式如下:

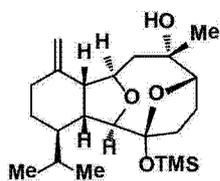
[0179]



[0180] 可以理解,化合物 B 的制备方法不限于步骤 S150~S290,还可以采用其他制备方法。

[0181] S300、将化合物 B 溶于二氯甲烷中,室温下加入三甲基硅咪唑,所述化合物 B 与所述三甲基硅咪唑的摩尔比为 1:10,搅拌 1 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第一反应液,将所述第一反应液分离纯化得到化合物 B1。

[0182] 其中,化合物 B1:

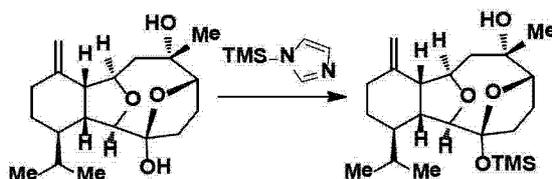


[0183] 将所述第一反应液分离纯化得到化合物 B1,分离纯化的方法具体为:将第一反应液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去二氯甲烷,得到油状粗产物,以体积比为 1:2~1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 B1。

[0184] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

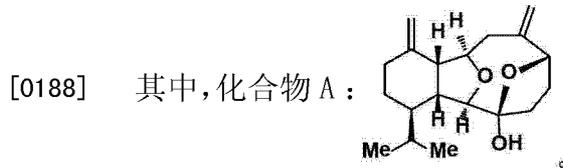
[0185] 步骤 S300 的反应式如下:

[0186]



[0187] S310、将所述化合物 B1 溶于甲苯中,加入伯吉斯试剂,70℃搅拌 20 分钟,冷却至

0℃,加入浓度为 1.0mol/L 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液,所述化合物 B1、伯吉斯试剂及四丁基氟化铵的摩尔比为 0.105:0.4:0.076,搅拌 15 分钟,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第二反应液,将所述第二反应液分离纯化得到化合物 A。

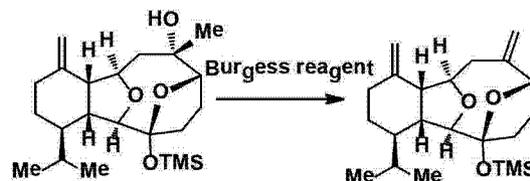


[0189] 将所述第二反应液分离纯化得到化合物 A,分离纯化的方法具体为:在第二反应液中加入硅胶,减压浓缩除去四氢呋喃(THF),得到油状粗产物,以体积比为 1:3~1:5 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 A。

[0190] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

[0191] 步骤 S310 的反应式如下:

[0192]



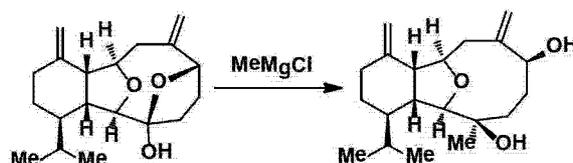
[0193] S320、将所述化合物 A 溶于甲苯中,加入浓度为 3.0mol/L 的甲基氯化镁的四氢呋喃溶液,所述化合物 A 与所述甲基氯化镁的摩尔比为 1:90,加热至 100℃,搅拌 30 分钟,冷却至 0℃,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第三反应液,将所述第三反应液分离纯化得到化合物 Cladillisin。



[0195] 将所述第三反应液分离纯化得到化合物 Cladillisin,分离纯化的方法具体为:将第三反应液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后除去甲苯(toluene)及四氢呋喃(THF),得到油状粗产物,以体积比为 1:2~1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 Cladillisin。

[0196] 步骤 S320 的反应式如下:

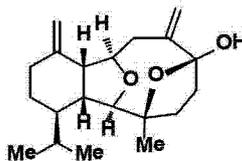
[0197]



[0198] S330、将所述化合物 Cladillisin 溶于二氯甲烷中,室温下加入二氧化锰,所述化合物 Cladillisin 与所述二氧化锰的摩尔比为 1:60,搅拌 2 小时,得到第四反应液,将所述

第四反应液分离纯化,得到天然产物 Pachycladin D。

[0199] 其中,天然产物 Pachycladin D:

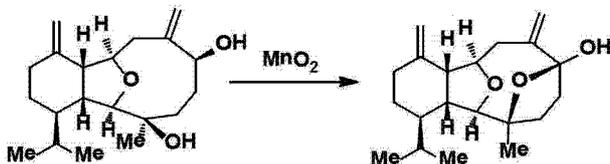


[0200] 将所述第四反应液分离纯化得到天然产物 Pachycladin D,分离纯化的方法具体为:将第四反应液减压浓缩除去二氯甲烷,得到油状粗产物,以体积比为 1:5 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述天然产物 Pachycladin D。

[0201] 可以理解,分离纯化的方法不限于上述方法,能够对上述反应产物进行分离纯化的方法均可以。

[0202] 步骤 S330 的反应式如下:

[0203]



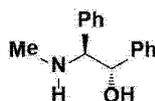
[0204] 上述 Cladiellin 类天然产物 Pachycladin D 的合成方法通过 myers 手性辅基引入异丙基生成化合物 L, 1, 3- 双 (2, 6- 二 - 异丙基苯基) 咪唑 -2- 亚基金 (I) 氯化物及六氟铈酸银催化反应,一步构建 [6, 5] 并环体系生成化合物 F 和化合物 Fa, 高效简单,之后采用 Zhan1B 催化剂催化烯烃复分解反应,高产率得到化合物 C,利用化合物 C 通过几步简单的官能团转化得到天然产物 Pachycladin D,反应操作简单,各步骤产率较高,可广泛应用。

[0205] 以下为具体实施例。

[0206] 实施例 1

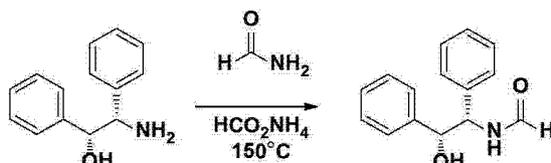
[0207] (1) (1S, 2S)-pseudoephedrine 的合成

[0208] (1S, 2S)-pseudoephedrine 的结构式为:



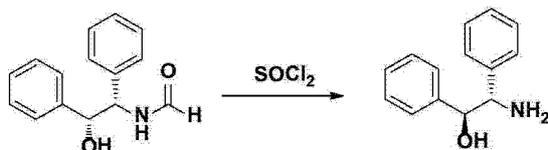
[0209] 将 44g 化合物 1、2.6g 甲酸铵及 165ml 甲酰胺混合加热至 150℃,搅拌 2 小时,冷却至室温,采用砂芯漏斗过滤,并用 250ml 去离子水洗涤,然后在减压条件下干燥 1 小时,得到化合物 2。具体反应式如下:

[0210]



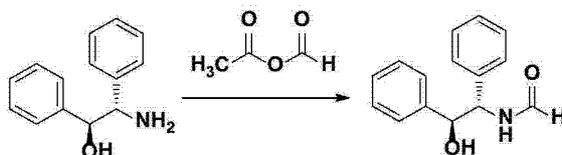
[0211] 在 0℃,将 94ml 氯化亚砷和化合物 2 混合搅拌 10 分钟,升至室温搅拌 30 分钟,加入 1100g 冰水混合物加热至回流状态反应 2 小时,冷却至室温,加入浓度为 6mol/L 的氢氧化钠水溶液,搅拌 30 分钟,采用砂芯漏斗过滤,并用 200ml 去离子水洗涤,加入 140ml 乙醇重结晶得到化合物 3。具体反应式如下:

[0212]



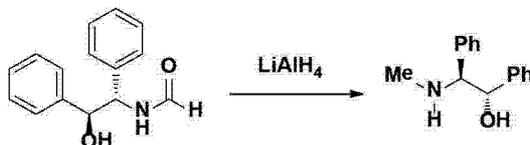
[0213] 将 28.9ml 乙酸酐和 12.9ml 甲酸混合加热至 60℃, 搅拌 1 小时, 冷去至室温, 得到混酐。将 33g 化合物 3 溶于体积比为 1:1 的乙醚和四氢呋喃的溶液中, 冷却至 -40℃, 加入所述混酐, 搅拌 1 小时, 升至室温搅拌 2 小时, 得到第一反应混合液。将第一反应混合液用 250ml 浓度为 6mol/L 的氢氧化钠水溶液和饱和氯化钠水溶液萃取, 取有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤有机相, 减压除去乙醚和四氢呋喃, 得到化合物 4。具体反应式如下:

[0214]



[0215] 将 36g 化合物 4 溶于体积比为 1:1 的乙醚和四氢呋喃的混合溶液中, 冷却至 0℃, 将 11.6g 氢化锂铝分三次加入, 升至室温, 搅拌 22 小时, 冷却至 0℃, 得到第二反应混合液。在第二反应混合液中, 缓慢滴加冰水 12ml, 浓度为 2mol/L 的氢氧化钠水溶液 24ml 及水 36ml, 砂芯漏斗过滤, 取有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤有机相, 减压除去乙醚和四氢呋喃, 得到 (1S, 2S)-pseudoephedrine。具体反应式如下:

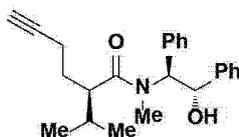
[0216]



[0217] (2) 化合物 L 的合成

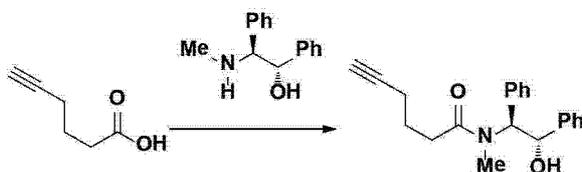
[0218] 化合物 L 的结构式如下:

[0219]



[0220] 室温条件下, 将 8.0g 溶于 200ml N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 37ml N,N-二异丙基乙胺, 12g 1-羟基苯并三唑一水物, 15g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺及 17.6g (1S, 2S)-pseudoephedrine, 搅拌 12 小时, 加水淬灭反应, 得到化合物 M。具体反应式如下:

[0221]

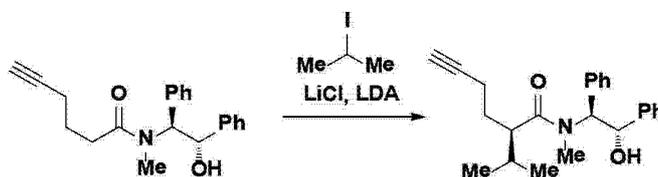


[0222] 化合物 M 的结构鉴定：

[0223]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.33 - 7.21 (m, 8H), 5.77 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.31 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 2.90 (s, 3H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.96 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 1.79 (dd,  $J=10.6, 4.1\text{Hz}$ , 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.2, 141.8, 137.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 126.8, 126.0, 83.8, 73.5, 69.0, 64.6, 59.2, 32.4, 23.5, 17.8.

[0224] 将 21.0g 化合物 M 溶于 300ml 四氢呋喃中, 加入 16.5g 氯化锂, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 加入 130.8ml 二异丙基氨基锂, 搅拌 1 小时, 升至室温搅拌半小时, 再冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 加入 38.6ml 异丙基碘, 缓慢升至室温, 搅拌 10 ~ 12 小时, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第一溶液。将第一溶液用乙酸乙酯萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤有机相, 减压浓缩除去四氢呋喃得到油状粗产物, 以体积比为 1:2 ~ 1:4 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到化合物 L, 产率 81%。具体反应式如下：

[0225]



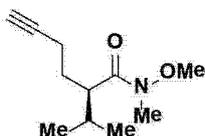
[0226] 化合物 L 的结构鉴定：

[0227]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.43 (d,  $J=7.5$ , 2H), 7.27 - 7.40 (m, 8H), 5.94 (d,  $J=7.8$ , 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.16 (d,  $J=16.7$ , 1H), 1.99 (t,  $J=2.2$ , 1H), 1.80 - 1.90 (m, 3H), 1.67 - 1.63 (m, 1H), 0.92 (d,  $J=6.7$ , 3H), 0.86 (d,  $J=6.8$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 177.2, 141.7, 137.4, 128.5, 128.3, 128.3, 127.6, 127.4, 126.8, 84.7, 73.2, 68.9, 64.1, 46.7, 33.9, 30.8, 28.2, 21.0, 19.5, 16.2. HRMS-ESI:  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 分子量计算值: 364.2271; 分子量实测值: 364.2271.  $[\alpha]_D^{25} = +180.7$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

[0228] (3) 化合物 K 的合成

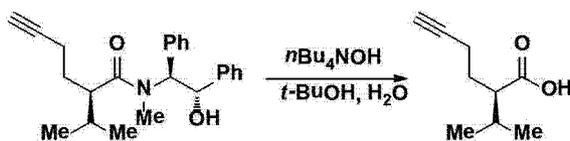
[0229] 化合物 K 的结构式如下：

[0230]



[0231] 将 21.0g 化合物 L 溶于体积比为 1:3 的叔丁醇和水的混合溶液中, 加入 151ml 质量百分含量为 40% 的四丁基氢氧化铵水溶液, 加热至回流状态反应 36 小时, 冷却至室温, 调  $\text{pH} \leq 1$ , 得到第二溶液。将第二溶液用乙醚萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤有机相, 减压浓缩除去乙醚, 得到化合物 L1。具体反应式如下：

[0232]



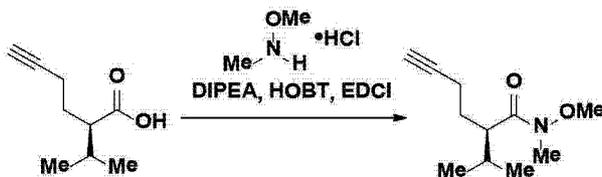
[0233] 化合物 L1 的结构鉴定：

[0234]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.61 (s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.99 (dd,  $J=6.8, 2.6\text{Hz}$ , 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.5, 83.3, 68.9, 50.9, 30.2, 27.5, 20.1, 19.7, 16.8.

[0235] 将上述制备的化合物 L1 溶于 200ml N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 41ml N,N-二异丙基乙胺, 18g 1-羟基苯并三唑-1-水合物、22.4g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺及 11.4g 二甲胺盐酸盐, 搅拌 12 小时, 加水淬灭反应, 得到第三溶液。

[0236] 将第三溶液用乙酸乙酯萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤有机相, 减压浓缩除去 N,N-二甲基甲酰胺得到油状粗产物, 以体积比为 1:4 ~ 1:8 的乙酸乙酯和石油醚的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到化合物 K, 产率 66%。具体反应式如下：

[0237]



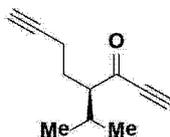
[0238] 化合物 K 的结构鉴定：

[0239]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.92 (t,  $J=2.6$ , 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 0.91 (dd,  $J=13.2, 6.8$ , 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 176.4, 84.2, 68.4, 61.2, 45.9, 32.0, 30.5, 27.9, 20.81, 19.6, 16.6. HRMS-ESI:  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  [M+H] $^+$  分子量计算值: 198.1489; 分子量实测值: 198.1487

[0240] (4) 化合物 J 的合成

[0241] 化合物 J 的结构式如下：

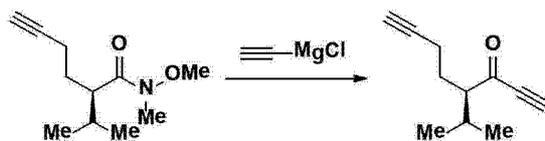
[0242]



[0243] 室温条件下, 将 4.0g 化合物 K 溶于 150ml 四氢呋喃中, 加入 67ml 浓度为 0.6mol/L 的乙炔基氯化镁的四氢呋喃溶液, 搅拌 20 小时, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第四溶液。

[0244] 将第四溶液用乙醚萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤有机相, 减压浓缩除去四氢呋喃得到油状粗产物, 以体积比为 1:30 的正己烷和乙醚的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到化合物 J, 产率 90%。具体反应式如下：

[0245]



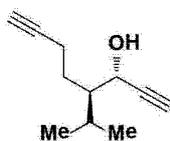
[0246] 化合物 J 的结构鉴定：

[0247]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.25 (s, 1H), 2.54 (ddd,  $J$ =9.9, 6.4, 3.2, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.16 (tt,  $J$ =9.6, 4.7, 1H), 2.08 (ddd,  $J$ =16.8, 7.9, 2.6, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 0.96 (dd,  $J$ =34.5, 6.8, 7H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 190.0, 83.3, 81.4, 79.0, 69.1, 59.6, 29.7, 26.0, 20.7, 19.1, 16.8.

[0248] (5) 化合物 I 的合成

[0249] 化合物 I 的结构式如下：

[0250]



[0251] 将 61.6ml 浓度为 0.5mol/L 的 S-Alpine Borane 溶液除去四氢呋喃, 0°C 加入 2.5g 化合物 J, 搅拌 6 小时, 加入 2.5ml 乙醛搅拌 30 分钟淬灭反应, 加入 2.3ml 乙醇胺搅拌 1 小时, 得到第五溶液。将第五溶液减压浓缩除去有机溶剂, 得到油状粗产物, 以体积比为 1:20 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到化合物 I, 产率 68%。具体反应式如下：

[0252]



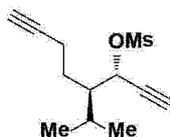
[0253] 化合物 I 的结构鉴定：

[0254]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.45 (dd,  $J$ =5.7, 2.2Hz, 1H), 2.49 (d,  $J$ =2.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.97 (t,  $J$ =2.6Hz, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 0.97 (d,  $J$ =6.9Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$ =6.9Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 84.7, 84.6, 73.9, 68.5, 64.3, 48.7, 28.2, 25.9, 20.9, 18.7, 18.0.

[0255] (6) 化合物 H 的合成

[0256] 化合物 H 的结构式如下：

[0257]

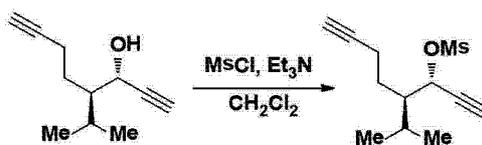


[0258] 在 0°C, 将 1.5g 化合物 I 溶于 50ml 二氯甲烷中, 加入 5.0ml 三乙胺及 2.1g 甲基磺酰氯, 搅拌 20 分钟, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 得到第六溶液。

[0259] 将第六溶液用二氯甲烷萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤有机相, 减压浓缩除去二氯甲烷得到油状粗产物, 以体积比为 1:16 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,

将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 H,产率 90%。具体反应式如下:

[0260]



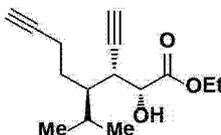
[0261] 化合物 H 的结构鉴定:

[0262]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =5.27 (dd,  $J=4.5, 2.2, 1\text{H}$ ), 3.13 (s, 3H), 2.76 (d,  $J=2.3, 1\text{H}$ ), 2.33 (td,  $J=7.3, 2.6, 2\text{H}$ ), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.97 (t,  $J=2.6, 1\text{H}$ ), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 0.98 (dd,  $J=11.7, 6.9, 6\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =83.7, 79.1, 77.9, 73.2, 69.0, 47.6, 39.4, 28.1, 26.0, 20.4, 19.0, 17.6. HRMS-ESI:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 分子量计算值: 265.0869; 分子量实测值: 265.0865.

[0263] (7) 化合物 G 的合成

[0264] 化合物 G 的结构式如下:

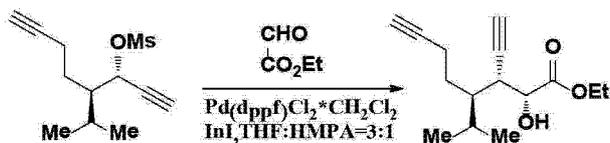
[0265]



[0266] 将 3.0g 化合物 H 和 1.93g 乙醛酸乙酯溶于体积比为 3:1 的四氢呋喃和六甲基磷酰三胺混合溶液中,在  $0^\circ\text{C}$ ,加入 505mg [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯二氯甲烷络合物及 3.2g 碘化亚铟,搅拌 8 小时,加入水淬灭反应,得到第七溶液。

[0267] 将第七溶液用乙醚萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤有机相,减压浓缩除去四氢呋喃及六甲基磷酰三胺得到油状粗产物,以体积比为 1:32 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 G,产率 65% 和化合物 Ga,产率 25%。具体反应式如下:

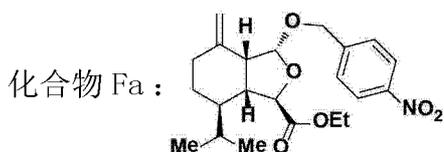
[0268]



[0269] 化合物 G 的结构鉴定:

[0270]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.30 - 4.19 (m, 3H), 2.98 (d,  $J=7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.84 (dt,  $J=5.8, 2.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 2.14 (d,  $J=2.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.97 (t,  $J=2.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 0.92 (dd,  $J=6.8, 2.6\text{Hz}, 6\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =173.1, 84.6, 81.7, 72.9, 72.9, 68.5, 61.8, 41.1, 37.5, 30.0, 28.0, 19.9, 18.6, 17.5, 14.1. HRMS-ESI:  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 分子量计算值: 251.1642; 分子量实测值: 251.1648.

[0271] (8) 化合物 F 和化合物 Fa 的合成



[0273] 室温条件下,将 1.0g 化合物 G 溶于 600ml 二氯甲烷中,加入 900mg 对硝基苄醇, 124mg 1,3-双(2,6-二-异丙基苯基)咪唑-2-亚基金(I)氯化物及 68mg 六氟铈酸银,搅拌 10 分钟,得到第八溶液。将所述第八溶液减压浓缩除去二氯甲烷得到油状粗产物,以体积比为 1:16 的乙醚和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 F 和化合物 Fa 的混合物,总产率 65%。

[0274] 化合物 F 的结构鉴定:

[0275]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.20 (d,  $J$ =8.7, 2H), 7.56 (d,  $J$ =8.6, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.02 (d,  $J$ =12.8, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.55 (d,  $J$ =12.8, 1H), 4.35 (d,  $J$ =9.0, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 2.93 (d,  $J$ =7.0, 1H), 2.38 (dt,  $J$ =13.5, 4.8, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 1H), 1.22 (t,  $J$ =7.2, 3H), 0.89 (dd,  $J$ =5.6, 3.6, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.9, 147.4, 146.0, 144.0, 128.1, 123.6, 109.3, 105.4, 77.4, 67.5, 61.1, 52.4, 43.4, 43.0, 33.7, 30.6, 25.9, 21.5, 21.1, 14.0. HRMS-ESI:  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 分子量计算值: 426.1887, 分子量实测值: 426.1893

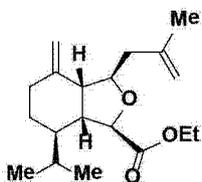
[0276] 化合物 Fa 的结构鉴定:

[0277]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.17 (d,  $J$ =8.7, 2H), 7.55 (d,  $J$ =8.7, 2H), 5.18 (d,  $J$ =5.9, 1H), 5.00 (d,  $J$ =13.5, 1H), 4.86 (d,  $J$ =0.9, 2H), 4.72 (d,  $J$ =13.5, 1H), 4.45 (d,  $J$ =1.6, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.00 (t,  $J$ =6.4, 1H), 2.46 (ddd,  $J$ =10.4, 7.2, 1.5, 1H), 2.33 (dt,  $J$ =13.8, 3.6, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.25 (t,  $J$ =7.1, 3H), 1.12 (ddd,  $J$ =24.8, 12.7, 3.4, 1H), 0.98 (d,  $J$ =6.9, 3H), 0.81 (d,  $J$ =6.8, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.4, 147.2, 146.0, 143.4, 127.7, 123.4, 112.0, 107.0, 80.8, 69.0, 61.0, 50.7, 47.3, 42.1, 31.6, 28.6, 24.7, 21.5, 16.0, 14.1. HRMS-ESI:  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] 分子量计算值: 426.1887, 分子量实测值: 426.1878。

[0278] (9) 化合物 E 的合成

[0279] 化合物 E 的结构式如下:

[0280]

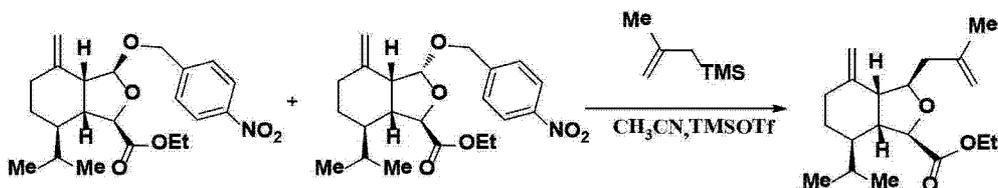


[0281] 将 1.0g 化合物 F 和化合物 Fa 的混合物溶于 25ml 乙腈中,在  $-40^\circ\text{C}$  加入 1.4ml 异丁烯基三甲基硅烷和 0.7ml 三氟甲磺酸三甲基硅酯,升至室温,搅拌 8 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,得到第九溶液。

[0282] 将第九溶液用二氯甲烷萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤有机相,减压浓缩除去二氯甲烷得到油状粗产物,以体积比为 1:40 ~ 1:60 的乙酸乙酯和乙醚的混合液为洗

脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 E,产率 60%。具体反应式如下:

[0283]



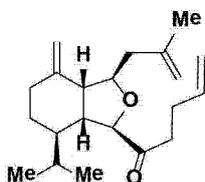
[0284] 化合物 E 的结构鉴定:

[0285]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.84 (d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 2H), 4.81 (t,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.17 (dd,  $J=14.3, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 2.64 (dd,  $J=10.2, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 2.38 (dd,  $J=14.5, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 2.31 (s, 1H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 2.24 (dd,  $J=11.8, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 2.10 (ddd,  $J=13.8, 11.9, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.28 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 1.00 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.79 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =173.5, 145.1, 143.6, 111.8, 111.7, 80.7, 80.2, 60.7, 51.7, 49.5, 42.7, 42.2, 31.5, 28.3, 25.5, 22.9, 21.63, 15.4, 14.2. HRMS-ESI:  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 分子量计算值: 307.2268; 分子量实测值: 307.2267.

[0286] (10) 化合物 D 的合成

[0287] 化合物 D 的结构式如下:

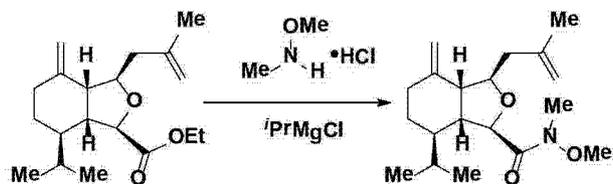
[0288]



[0289] 将 537mg 化合物 E 溶于 15ml 四氢呋喃中,加入 510mg 二甲胺盐酸盐,冷却至  $-20^\circ\text{C}$ ,加入 8.1ml 浓度为 1.3mol/L 的异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液,搅拌 20 分钟,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第十溶液。

[0290] 将第十溶液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤有机相,减压浓缩除去四氢呋喃得到油状粗产物,以体积比为 1:5 的乙酸乙酯和石油醚的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 E1。具体反应式如下:

[0291]



[0292] 化合物 E1 的结构鉴定:

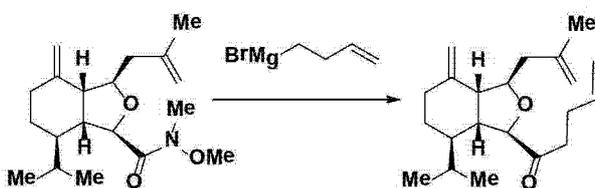
[0293]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.86 - 4.71 (m, 5H), 4.13 (td,  $J=9.9, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.76 (dd,  $J=10.0, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.49 (t,  $J=12.1\text{Hz}$ ,

1H), 1.05 (m, J=26.4, 13.2, 3.5Hz, 1H), 0.99 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.75 (d, J=6.8Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =173.5, 145.3, 144.0, 111.4, 80.0, 79.4, 61.0, 51.6, 48.1, 42.5, 41.9, 32.4, 31.4, 28.0, 25.4, 22.9, 21.8, 15.4. HRMS-ESI  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_3$  [M+H] $^{+}$  分子量计算值: 322.2377; 分子量实测值: 322.2372.

[0294] 将 0.43g 化合物 E1 溶于 15ml 四氢呋喃中, 在 0°C 加入 6.0ml 浓度为 0.5mol/L 的 3-丁烯基溴化镁的四氢呋喃溶液, 室温搅拌 30 分钟, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第十一溶液。

[0295] 将第十一溶液用乙酸乙酯萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤有机相, 减压浓缩除去四氢呋喃得到油状粗产物, 以体积比为 1:50 ~ 200 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到化合物 D, 产率 76%。具体反应式如下:

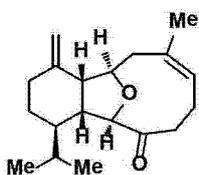
[0296]



[0297] (11) 化合物 C 的合成

[0298] 化合物 C 的结构式为如下:

[0299]



[0300] 将 170mg 化合物 D 溶于 600ml 甲苯中, 加热至回流状态, 加入 3.82mg Zhan1B, 搅拌 8 小时, 得到反应液。

[0301] 将反应液以体积比为 1:20 ~ 1:50 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 用硅胶色谱柱分离提纯, 得到化合物 C, 产率 70%。具体反应式如下:

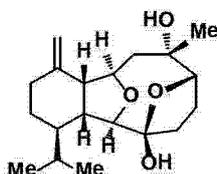
[0302]



[0303] (12) 化合物 B 的合成

[0304] 化合物 B 的结构式如下:

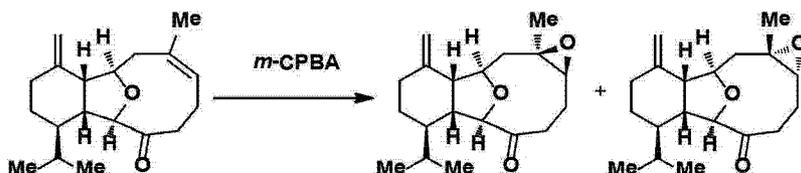
[0305]



[0306] 将 120mg 化合物 C 溶于 32ml 氯仿中,冷却至  $-12^{\circ}\text{C}$ ,加入 170mg 质量百分含量为 75% 的间氯过氧苯甲酸的氯仿溶液,在  $-12^{\circ}\text{C}$  搅拌 22 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应得到第一混合液。

[0307] 将第一混合液用氯仿萃取,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤有机相,减压浓缩除去氯仿得到油状粗产物,以体积比为 1:10 ~ 1:20 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 C1 和化合物 C2。具体反应式如下:

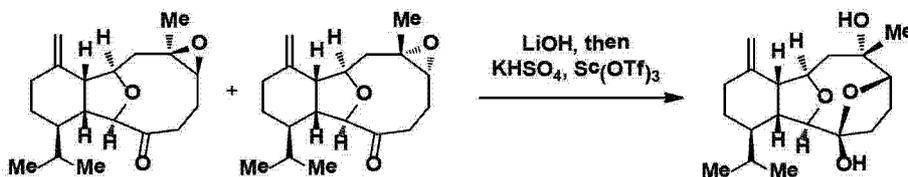
[0308]



[0309] 将 80mg 化合物 C1 和化合物 C2 混合溶于 6ml 1,4-二氧六环中,加入 4.5ml 浓度为 1.0mol/L 的氢氧化锂水溶液,搅拌 1 小时,加入 4.5ml 浓度为 1.0mol/L 的硫酸氢钾水溶液搅拌 15 分钟,再加入 183mg 浓度为 0.04mol/L 的三氟甲烷磺酸铈的乙腈溶液,搅拌 6 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭得到第二混合液。

[0310] 将第二混合液用氯仿萃取,取有机相用无水硫酸镁干燥,过滤有机相,减压浓缩除去 1,4-二氧六环(1,4-dioxane) 得到油状粗产物,以体积比为 1:1 ~ 1:3 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,对所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 B,产率 41%。具体反应式如下:

[0311]



[0312] (13) 化合物 A 的合成

[0313] 化合物 A 的结构式如下:

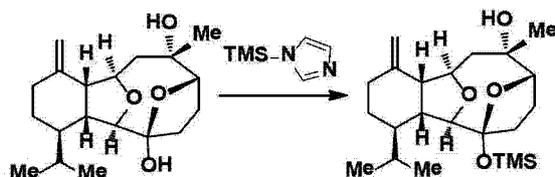
[0314]



[0315] 将 40mg 化合物 B 溶于 10ml 二氯甲烷中,室温条件下加入 0.17g 三甲基硅咪唑,搅拌 1 小时,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第一反应液。

[0316] 将第一反应液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤有机相,减压浓缩除去二氯甲烷,得到油状粗产物,以体积比为 1:2 ~ 1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 B1。具体反应式如下:

[0317]



[0318] 化合物 B1 的结构鉴定：

[0319]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.71 (t,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.67 (s, 1H), 4.16 (dd,  $J=9.1$ , 4.8Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.62 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 2.34 - 2.20 (m, 5H), 2.03 (m,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 1H), 0.94 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.77 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.15 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.3, 109.6, 109.1, 88.7, 85.5, 81.6, 74.5, 47.5, 44.4, 43.1, 42.3, 38.6, 31.6, 31.4, 28.8, 26.0, 24.9, 21.7, 15.5, 1.4. HRMS-(APCI) :  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 分子量计算值 : 394.2539, 分子量实测值 : 394.2539

[0320] 将 41mg 化合物 B1 溶于 6ml 甲苯中, 加入 100mg 伯吉斯试剂,  $70^\circ\text{C}$  搅拌 20 分钟, 冷去至  $0^\circ\text{C}$ , 加入 0.076ml 浓度为 1.0mol/L 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液, 搅拌 15 分钟, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 得到第二反应液。

[0321] 将第二反应液用乙酸乙酯萃取, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤有机相, 减压浓缩除去四氢呋喃, 得到油状粗产物, 以体积比为 1:3 ~ 1:5 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂, 将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯, 得到化合物 A, 产率 72%。具体反应式如下：

[0322]



[0323] 化合物 A 的结构鉴定：

[0324]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.56 (dd,  $J=6.3$ , 1.3Hz, 1H), 5.14 (t,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.95 (t,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.89 (dd,  $J=8.5$ , 6.6Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J=4.8$ , 2.6Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.07 (dt,  $J=8.6$ , 3.1Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.59 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.47 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 2.91 (dd,  $J=15.9$ , 2.9Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71 (dd,  $J=12.8$ , 3.4Hz, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 1H), 0.96 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.77 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 147.7, 145.8, 120.0, 110.1, 107.2, 87.9, 83.7, 81.4, 47.3, 45.3, 43.3, 38.5, 36.3, 31.5, 29.0, 27.8, 25.0, 21.9, 15.6. HRMS-(APCI) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 分子量计算值 : 305.2111, 分子量实测值 : 305.2106。

[0325] (14) 化合物 Cladillisin 的合成

[0326] 化合物 Cladillisin 的结构式如下：

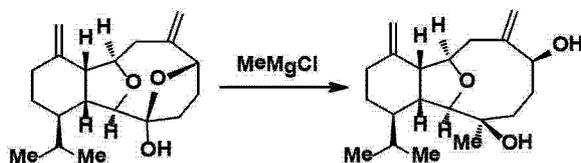
[0327]



[0328] 将 15.0mg 化合物 A 溶于 10ml 甲苯中,加入 1.5ml 浓度为 3.0mol/L 的甲基氯化镁的四氢呋喃溶液,加热至 100℃,搅拌 30 分钟,冷却至 0℃,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,得到第三反应液。

[0329] 将第三反应液用乙酸乙酯萃取,取有机相用无水硫酸钠干燥,过滤有机相,减压浓缩除去甲苯及四氢呋喃,得到油状粗产物,以体积比为 1:2 ~ 1:6 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述化合物 Cladillisin,产率 93%。具体反应式如下:

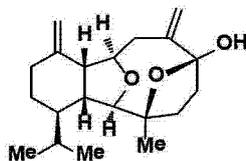
[0330]



[0331] (15)天然产物 Pachycladin D 的合成

[0332] 天然产物 Pachycladin D 的结构式如下:

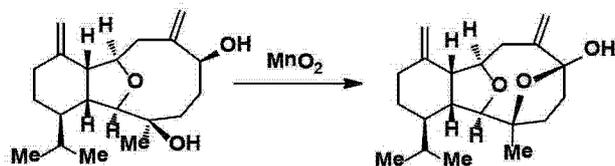
[0333]



[0334] 将 6mg 化合物 Cladillisin 溶于二氯甲烷中,室温下加入 97mg 二氧化锰,搅拌 2 小时,得到第四反应液。

[0335] 将第四反应液减压浓缩除去二氯甲烷,得到油状粗产物,以体积比为 1:5 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,将所述油状粗产物用硅胶色谱柱分离提纯,得到所述天然产物 Pachycladin D,产率 83%。具体反应式如下:

[0336]



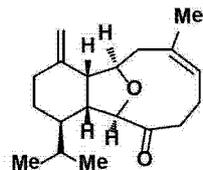
[0337] 实施例 2

[0338] 实施例 2 的天然产物 Pachycladin D 的合成方法中,(1S, 2S)-pseudoephedrine、化合物 L、化合物 K、化合物 J、化合物 I、化合物 H、化合物 G、化合物 F 和化合物 Fa、化合物 E、化合物 D、化合物 B、化合物 A、化合物 Cladillisin 及天然产物 Pachycladin D 的制备与实施例 1 完全相同,不同之处在于:

[0339] (11) 化合物 C 的合成

[0340] 化合物 C 的结构式为如下:

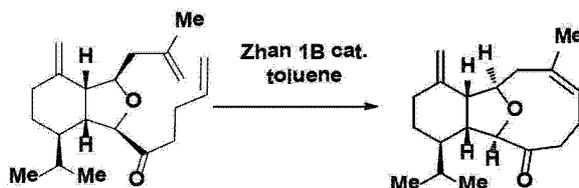
[0341]



[0342] 将 170mg 化合物 D 溶于甲苯中,加热至回流状态,加入 114.5mg Zhan 1B,搅拌 8 小时,得到反应液。

[0343] 将反应液以体积比为 1:20 ~ 1:50 的乙酸乙酯和正己烷的混合液为洗脱剂,用硅胶色谱柱分离提纯,得到化合物 C,产率 70%。具体反应式如下:

[0344]



[0345] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

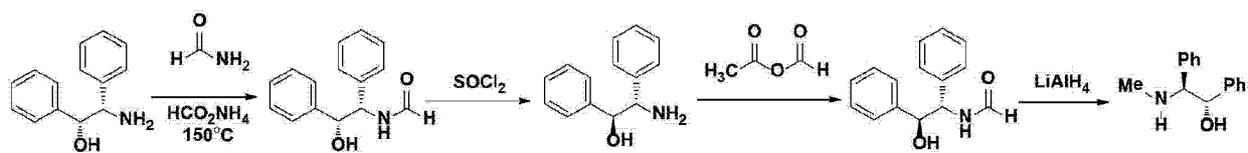


图 1

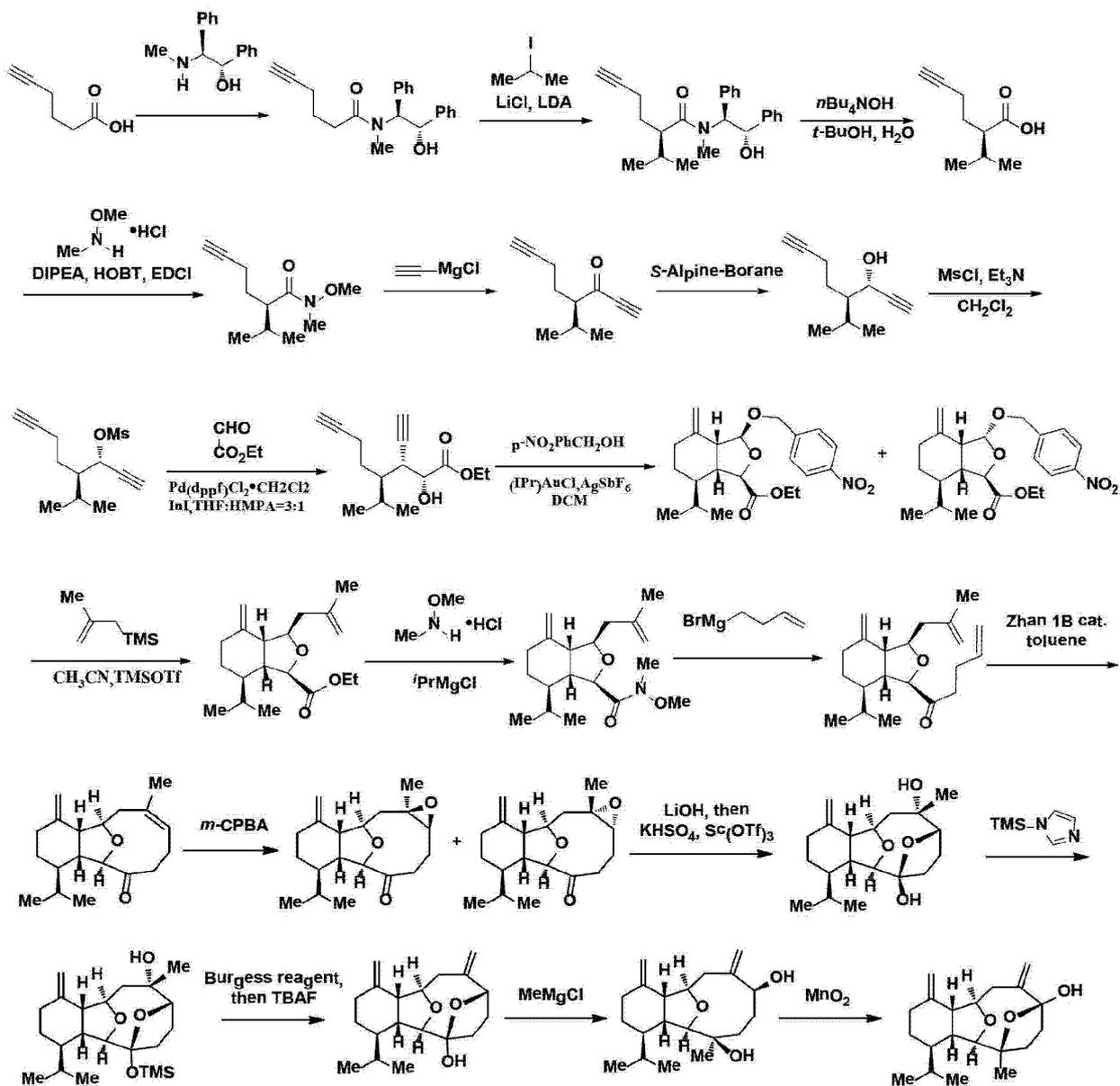


图 2