

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880008093.5

[51] Int. Cl.

C07D 273/02 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 273/01 (2006.01)

[43] 公开日 2010年2月3日

[11] 公开号 CN 101641341A

[22] 申请日 2008.3.12

[21] 申请号 200880008093.5

[30] 优先权

[32] 2007.3.13 [33] EP [31] 07104071.1

[86] 国际申请 PCT/EP2008/052965 2008.3.12

[87] 国际公布 WO2008/110583 英 2008.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.11

[71] 申请人 希格马托制药工业公司

地址 意大利罗马

[72] 发明人 S·哈尼斯安 L·奥扎斯

G·吉安尼尼 C·皮萨诺

L·韦希 W·卡布里

[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 任宗华

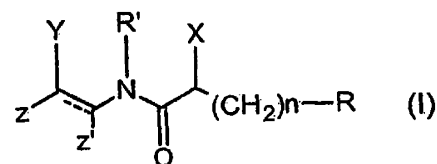
权利要求书 11 页 说明书 120 页

[54] 发明名称

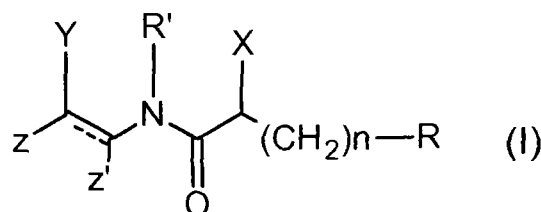
酰胺化合物及其作为抗肿瘤剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及式 I 的化合物，其作为对映异构体，非对映异构体的旋光形式以及外消旋物形式的几何异构体及其药学上可接受的盐，其中 R 选自 CONHOH, CONHCH₂SH, CONHCH₂SCOCH₃, SH, SCOCH₃, SCH₃, N(OH)COH, COCONHCH₃ 和 CF₃，所述的化合物用于制备药剂，所述的药剂特别用于诱导赘生细胞终末分化，用于诱导肿瘤中的肿瘤细胞分化，用于抑制组蛋白脱乙酰基酶活性和用于治疗原发性癌或继发性癌。



1. 式 I 的化合物:



及其几何异构体, 作为对映异构体, 非对映异构体的旋光形式以及外消旋物形式, 及其药学上可接受的盐, 其中:

虚线表示任选的双键;

R 表示 CONHOH, CONHCH₂SH, CONHCH₂SCOCH₃, SH, SCOCH₃, SCH₃, N(OH)COH, COCONHCH₃, CF₃;

n = 1 - 7, 并且亚烷基链未被取代或优选在 ω 位上被一个或多个 NH₂ 基团, OH, (C₁₋₃) 烷基, SH, (C₁₋₃) 烷氧基取代;

z 和 z' 连接成苯基或包含 1 - 4 个氮原子的 5-或 6-元杂芳族环, 所述的苯基或 5-或 6-元杂芳族环未被取代或被至多 4 个取代基 R'' 取代或任选与芳基或杂芳基稠合;

X 选自 OH, 未被取代或取代的 (C₁₋₇)-烷氧基, O-CH₂-芳基, 其中芳基未被取代或被一个或两个取代基取代, 所述的取代基相同或不同并且选自 H, NH₂, NH-(C₁₋₃) 烷基, CN, NO₂, 未被取代或被卤素取代的 (C₁₋₃) 烷基, O-(C₁₋₃) 烷基, 卤素, 芳基, O-芳基;

Y 选自 H, OH, O-(C₁₋₃) 烷基, NH₂, NH-(C₁₋₃) 烷基, 卤素;

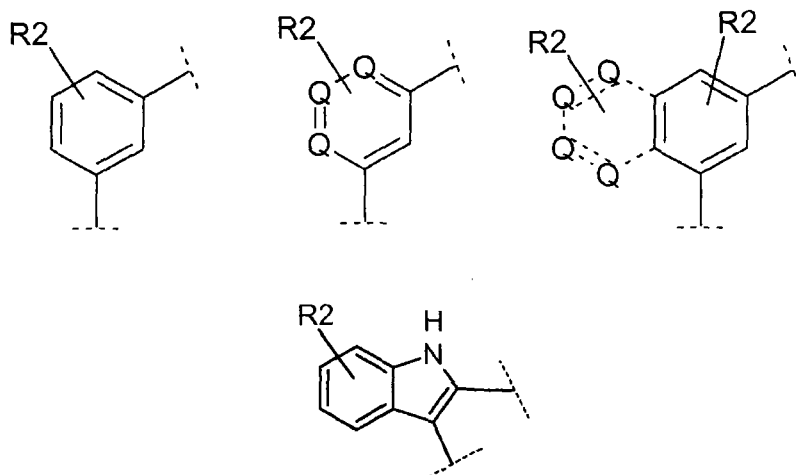
或者 X 和 Y 构成环, 其中 X 和 Y 通过式 A 的桥连接, 所述的式 A 选自:

X-(C₁₋₄) 亚烷基 (R1)-W-(C₁₋₄) 亚烷基-Y

X-(C₂₋₄) 亚烯基 (R1)-W-(C₁₋₄) 亚烷基-Y

其中 X 和 Y 相同或不同且选自 -O-, 未质子化或质子化的 -NH-, -S-, -CH₂-, (C₁₋₃)-亚烷基-O-;

W 不存在或它表示选自如下的亚芳基:



R' 表示 H, (C₁₋₅) 烷基, 未被取代或被 H, O-(C₁₋₃) 烷基, OH 和硝基取代的 CH₂-芳基;

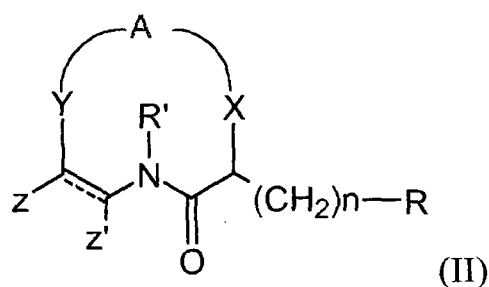
R'' 表示 H, NH₂, NH-(C₁₋₃) 烷基, NHCO (C₁₋₃) 烷基, O-(C₁₋₃) 烷基, (C₁₋₃) 亚烷基-NH₂, (C₁₋₃) 亚烷基-NHCO (C₁₋₃) 烷基, (C₁₋₃) 烷基, NH-酰基, (C₁₋₃) 亚烷基-NH-酰基, OH;

R1 表示 H, 卤素, NO₂, (C₁₋₃) 烷基-NH₂, OH, 未被取代或被 (C₁₋₃) 酰基取代的 NH₂, 未被取代或被-O-(C₁₋₃) 烷基取代的苯基;

R2 表示 H, (C₁₋₅) 烷基, -O-(C₁₋₃) 烷基, 卤素, NO₂, 未被取代或被 (C₁₋₃) 酰基或 (C₁₋₃) 烷基取代的 NH₂, OH, CN, COOR₃, 其中 R₃ 选自 H, (C₁₋₃) 烷基; 且

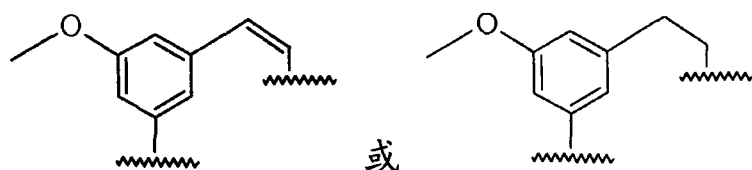
Q 表示 CH, N, 或就饱和的衍生物而言表示 CH₂, NH。

2. 权利要求 1 的化合物, 具有式 II:



其中 X 和 Y 构成环并且其中 z, z', Y, A, X, n, R' 和 R 如权利要求 1 中所定义。

3. 上述权利要求中任意一项的化合物, 其特征在于式 A 的桥选自 $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ 和



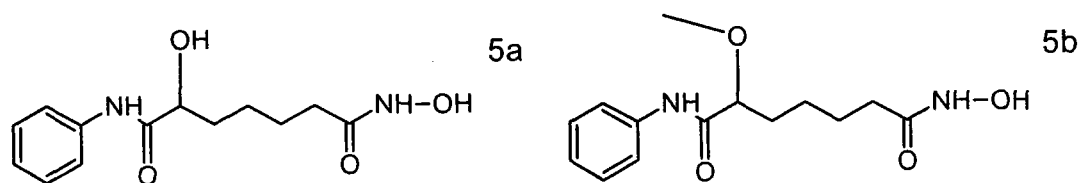
4. 上述权利要求中任意一项的化合物, 其特征在于 R 为 CONHOH。

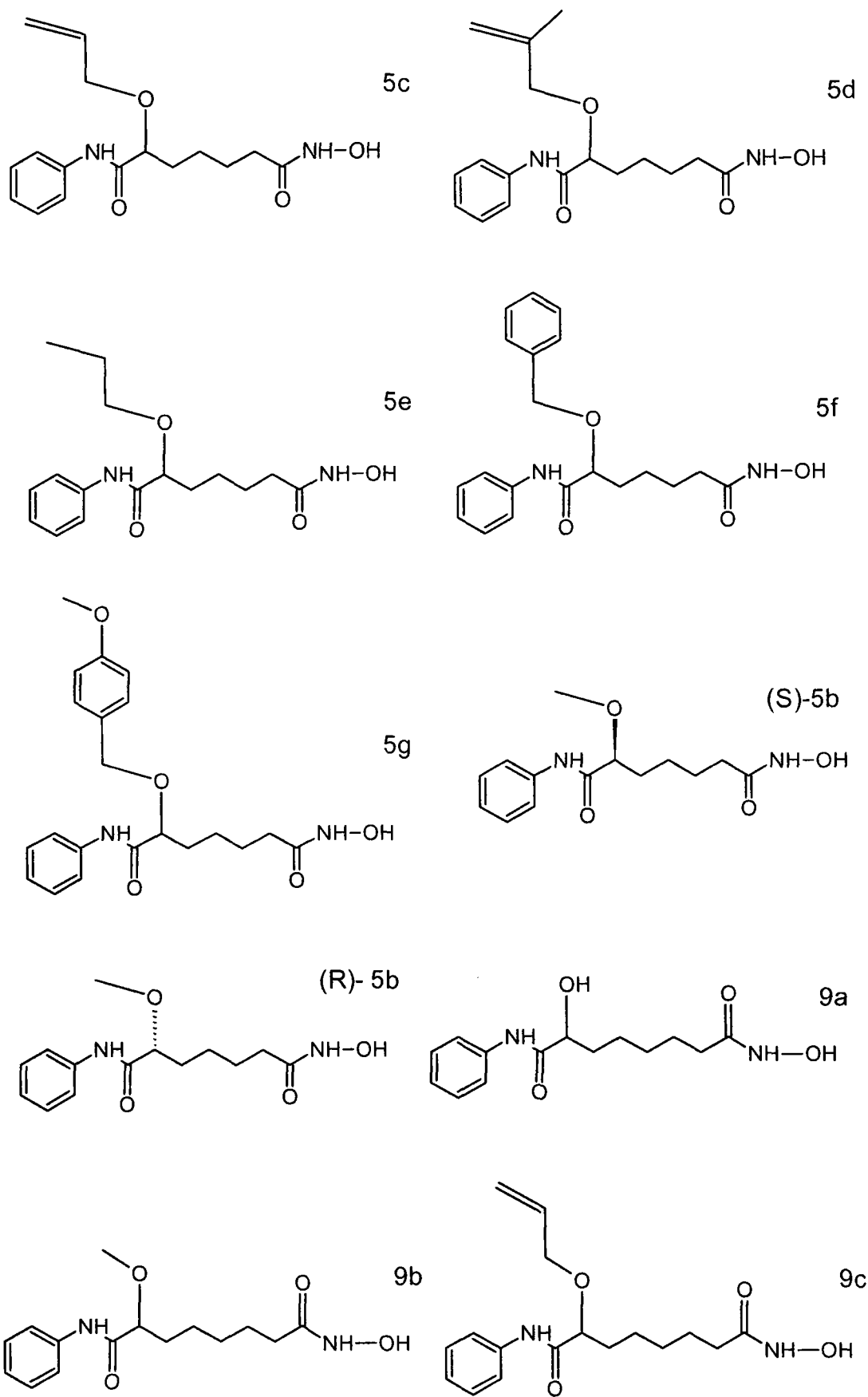
5. 上述权利要求中任意一项的化合物, 其特征在于 n 为 4-6。

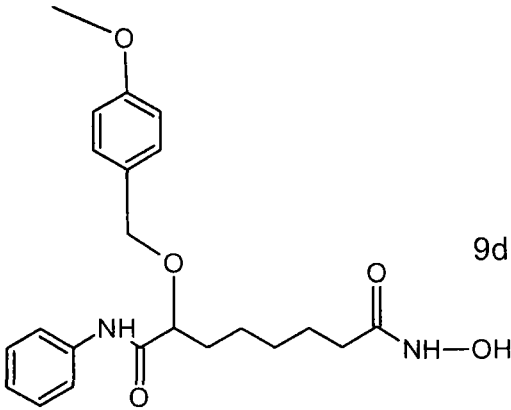
6. 上述权利要求中任意一项的化合物, 其特征在于 z 和 z' 连接成苯基或选自吡啶, 吡唑和吡咯的 5-或 6-元杂芳族环。

7. 上述权利要求中任意一项的化合物, 其特征在于 R' 选自 H, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCOCH_3$ 。

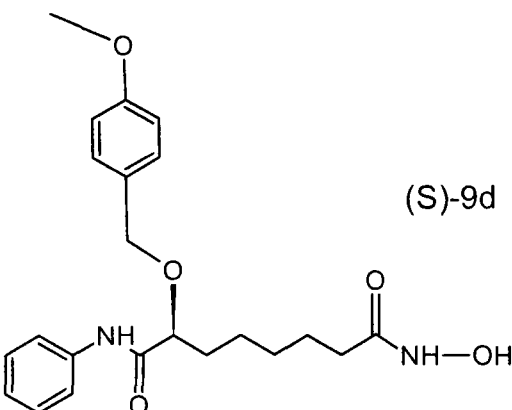
8. 上述权利要求中任意一项的化合物, 其特征在于它选自:



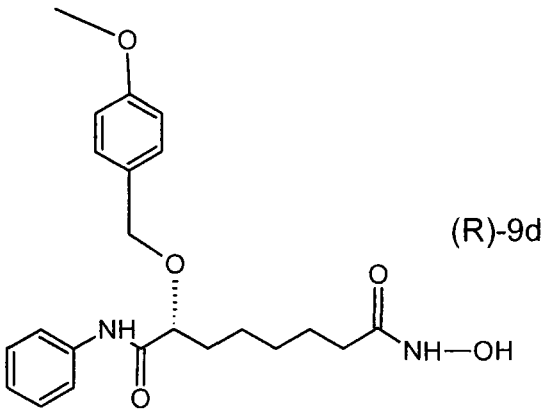




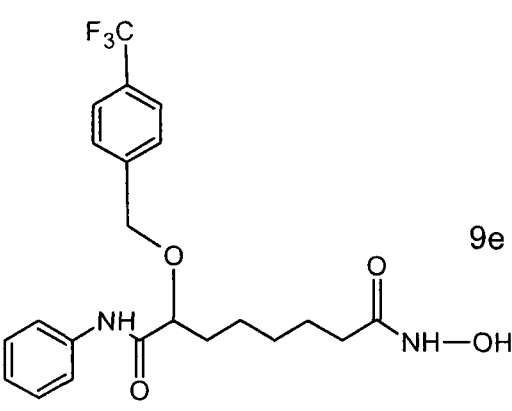
9d



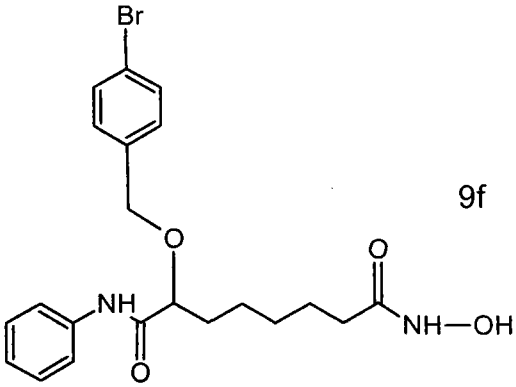
(S)-9d



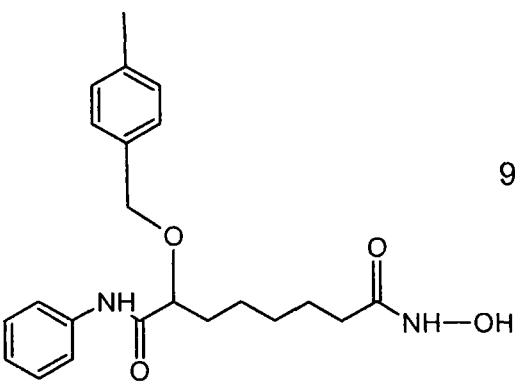
(R)-9d



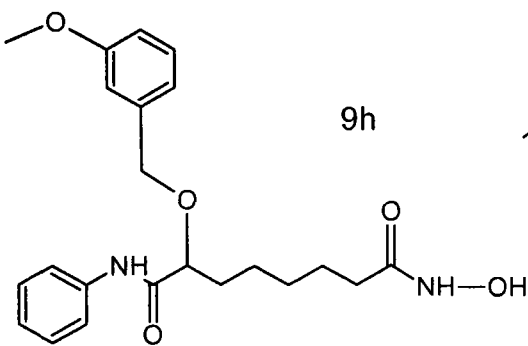
9e



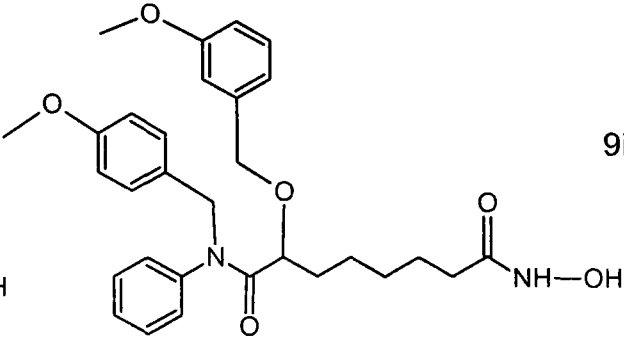
9f



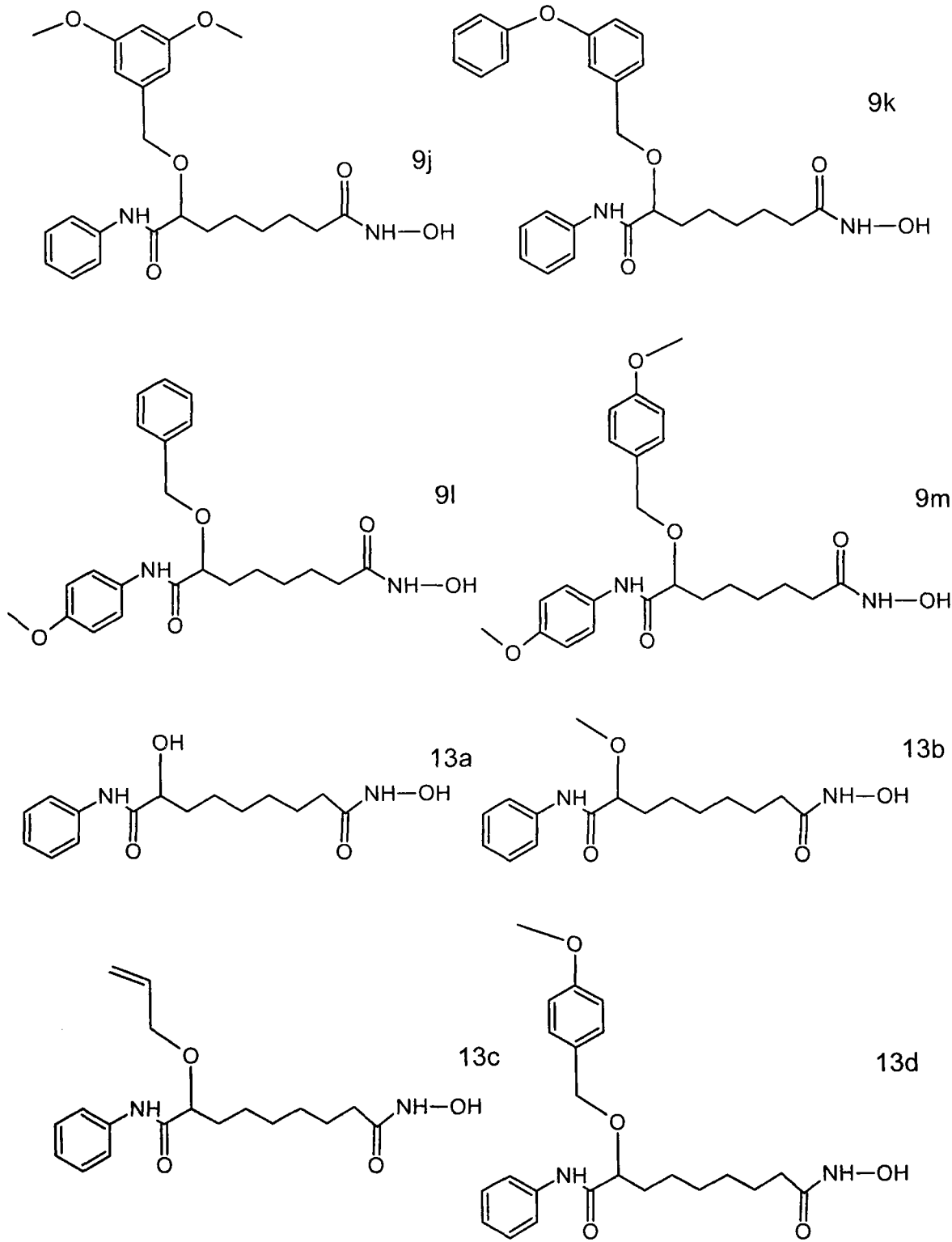
9g

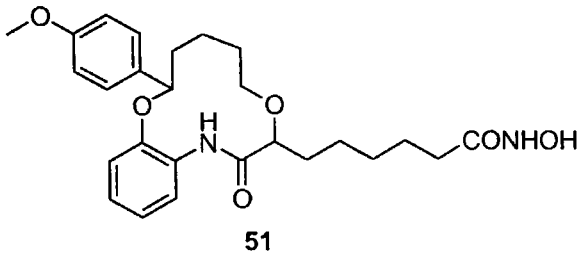
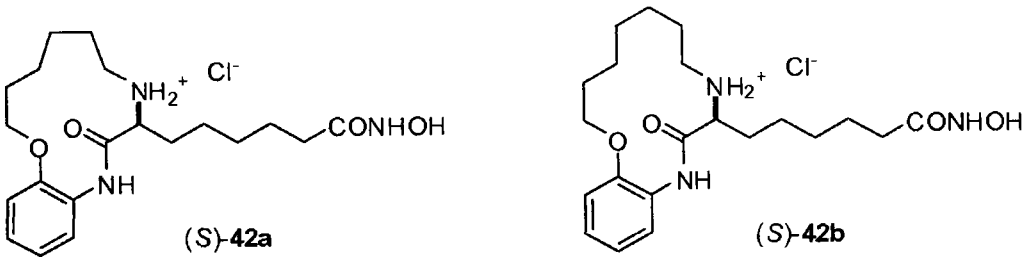
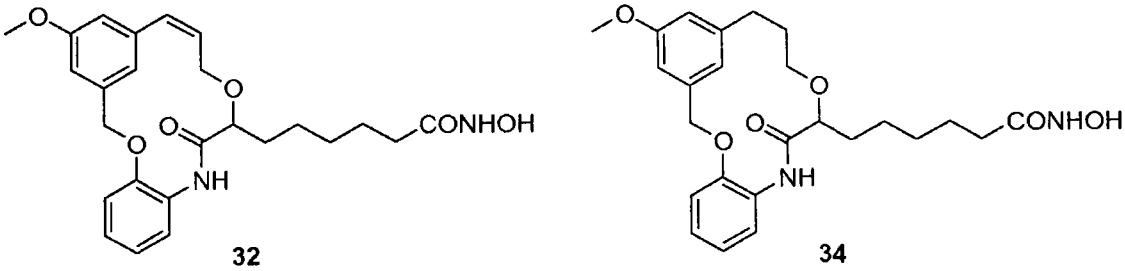
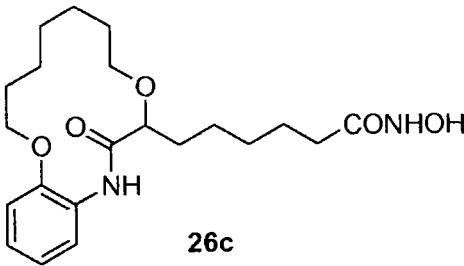
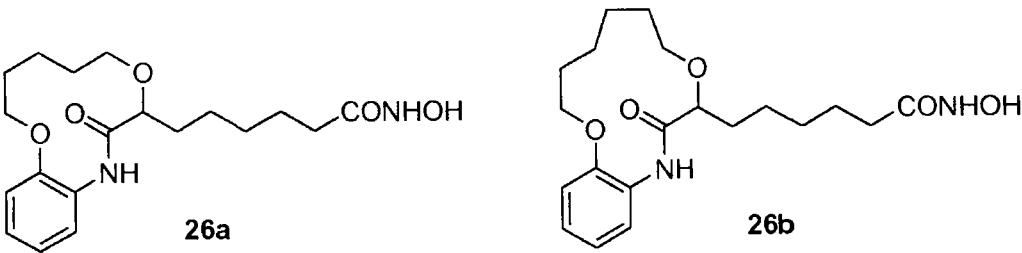


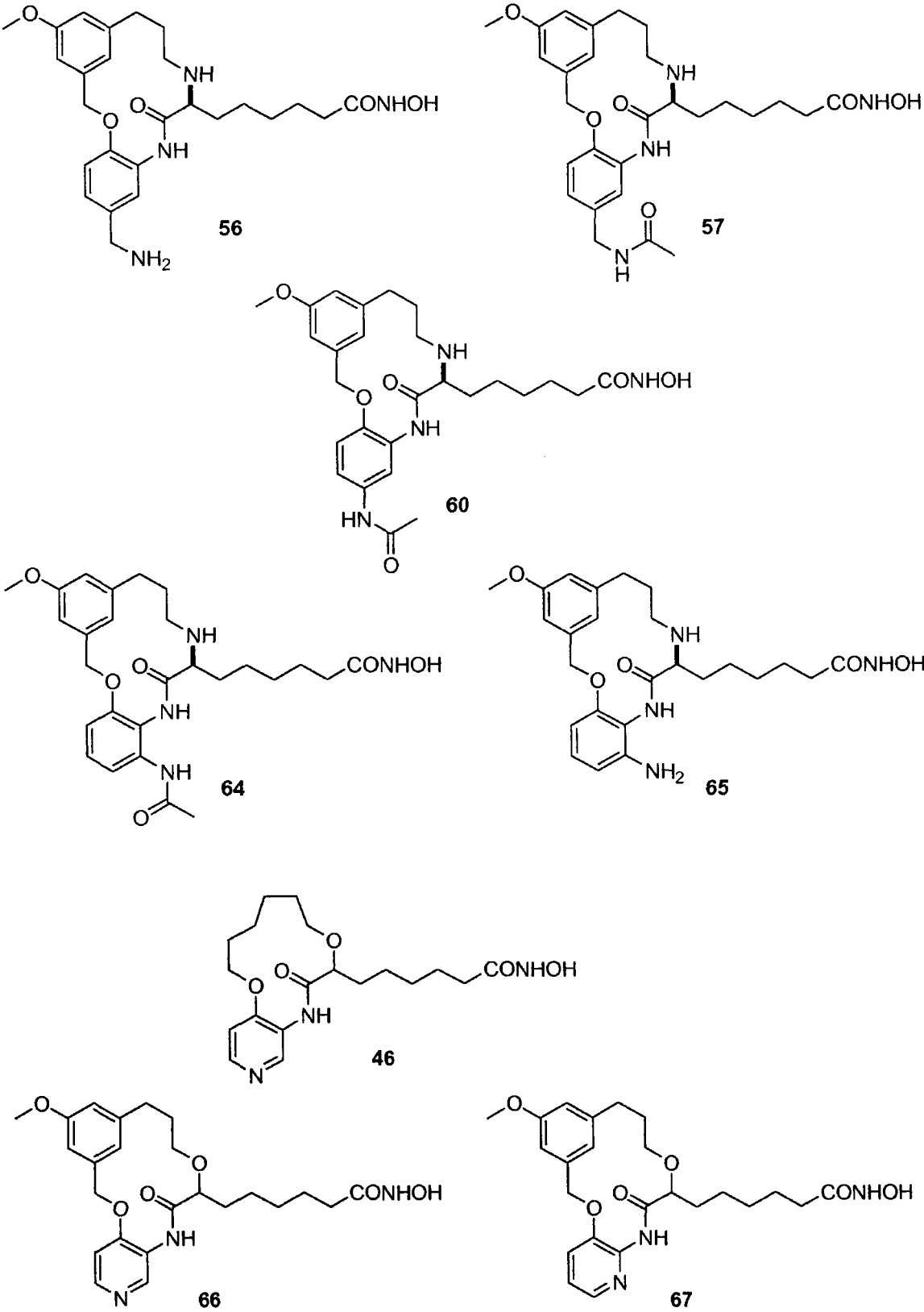
9h

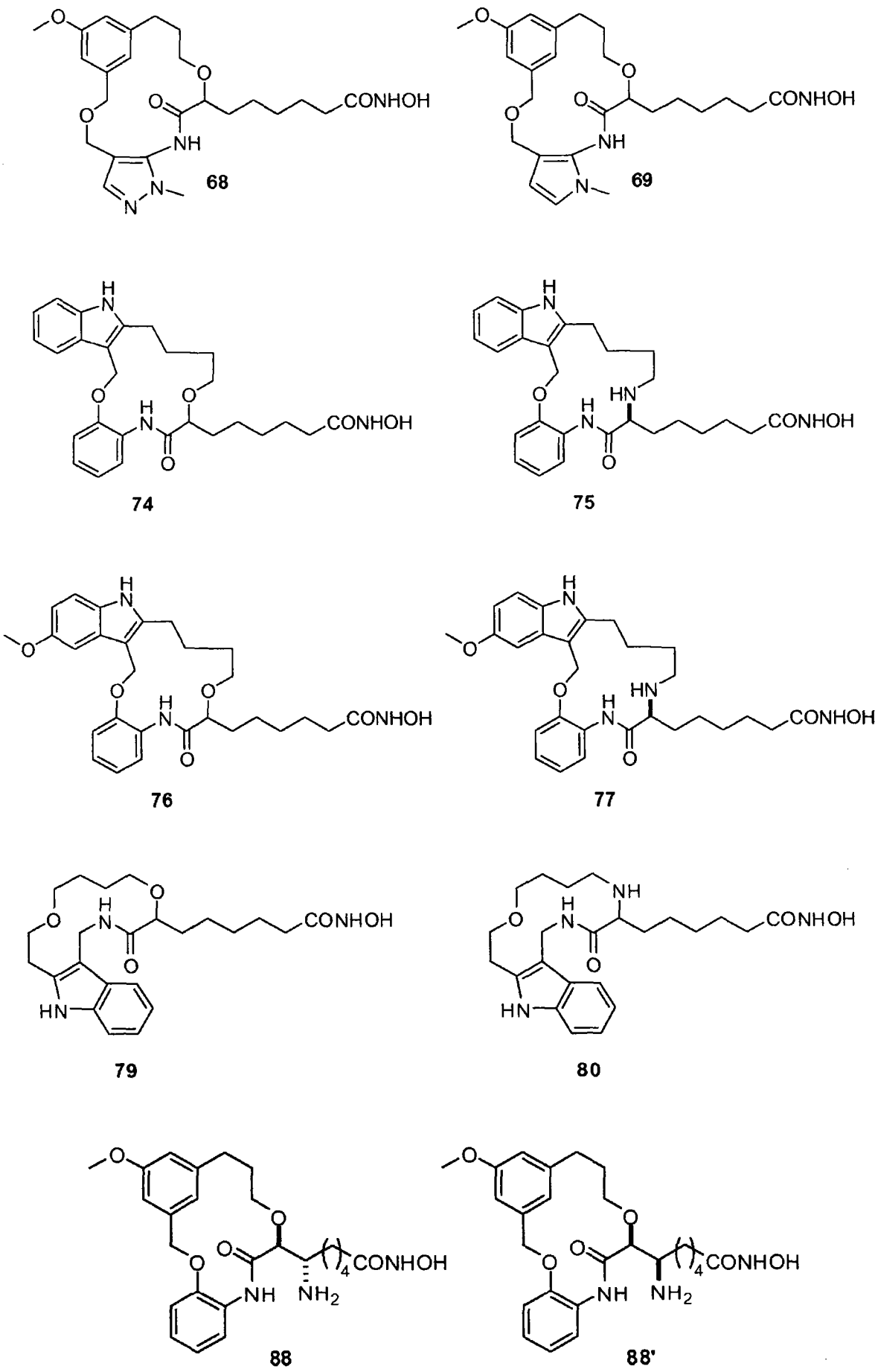


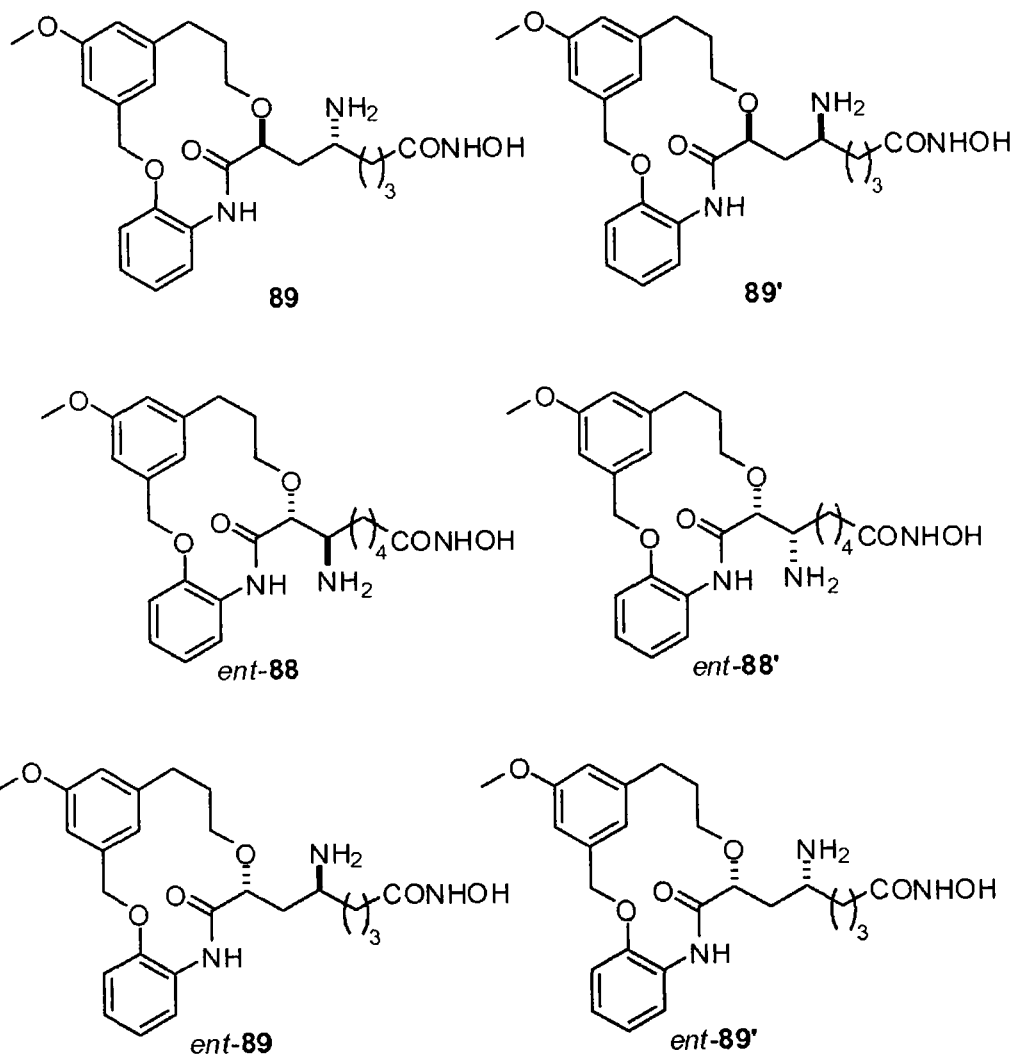
9i











9. 权利要求 8 的化合物, 其特征在于它选自 9a, 9b, 9d, (S)-9d, (R)-9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9j, 9k, 9l, 9m, 13d, 26b, 26c, 32, 34。

10. 药物组合物, 包含权利要求 1-9 中任意一项的化合物及其药学上可接受的载体, 稳定剂, 稀释剂或赋形剂。

11. 权利要求 1-9 中任意一项的化合物或权利要求 10 的药物组合物在制备药剂中的用途。

12. 权利要求 1-9 中任意一项的化合物或权利要求 10 的药物组合物在制备用于选择性诱导赘生细胞终末分化且由此抑制这类细胞增殖的药剂中的用途。

13. 权利要求 1-9 中任意一项的化合物或权利要求 10 的药物组合物在制备用于诱导肿瘤中的肿瘤细胞分化的药剂中的用途。

14. 权利要求 1-9 中任意一项的化合物或权利要求 10 的药物组合物在制备用于抑制组蛋白脱乙酰基酶活性的药剂中的用途。

15. 权利要求 1-9 中任意一项的化合物或权利要求 10 的药物组合物在制备用于治疗原发性癌或继发性癌的药剂中的用途。

16. 权利要求 15 的用途，其特征在于所述的原发性癌选自白血病，结肠癌和肺癌。

酰胺化合物及其作为抗肿瘤剂的用途

技术领域

本发明涉及新的酰胺化合物及其作为抗肿瘤剂和凋亡前活性剂的用途。

背景技术

癌症是细胞群体以不同程度变得对通常支配增殖和分化的控制机制无应答的病症。近期癌症疗法的手段已经尝试诱导赘生细胞终末分化 (Sporn, M.B. 等 (1985) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, eds. Hellman, S., Rosenberg, S.A. 和 DeVita, V.T., Jr., Ed. 2, (J.B. Lippincott, Philadelphia), P. 49)。在细胞培养物模型中, 已经报导了通过使细胞接触各种刺激物, 包括环 AMP 和视黄酸 (Breitman 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980, 77, 2936-2940 和 Olsson 等, *Cancer Res.* 1982, 42, 3924-3927), 阿柔比星和其它蒽环类 (Schwartz 等, *Cancer Res.* 1982, 42, 2651-2655) 而分化。

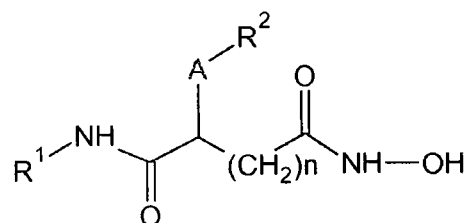
存在大量致瘤性转化不一定破坏癌细胞分化的潜能的证据。存在许多肿瘤细胞实例, 它们对正常的增殖调节剂无应答, 并且表现为在表达其分化程序中受阻, 而可以被诱导分化和停止复制。各种活性剂, 包括某些相对简单的极性化合物, 维生素 D 和维甲酸衍生物, 类固醇激素, 生长因子, 蛋白酶, 肿瘤促进剂和 DNA 或 RNA 合成抑制剂可以诱导各种转化的细胞系和初级人肿瘤外植体, 以便表达更多分化型特征。

某些研究鉴定了一系列极性化合物, 它们为大量转化细胞系的有效诱导物。一种这类有效诱导物为杂化极性/非极性化合物 N,N'-六亚甲基二乙酰胺 (HMBA), 另一种为辛二酰苯胺氧肟酸 (suberoylanilide hydroxamic acid) (SAHA)。这些化合物在诱导鼠红白血病 (MEL) 细胞进

行红细胞系统分化与抑制致癌性中的应用证实为研究转化细胞的诱导物-介导的分化的有用模型。

近来,已经证实诱导分化的一类化合物抑制组蛋白脱乙酰基酶。已经证实几种实验性抗肿瘤化合物,诸如制滴菌素 A (TSA), trapoxin, 辛二酰苯胺氧肟酸 (SAHA) 和苯丁酸至少部分通过抑制组蛋白脱乙酰基酶起作用。另外,已经证实二烯丙基硫和相关分子 oxamflatin, MS-27-275, 即合成的苯甲酰胺衍生物, 丁酸酯衍生物, FR901228, depudecin 和间-羧基肉桂酸双羟基酰胺抑制组蛋白脱乙酰基酶。在体外,这些化合物可以通过导致 G1 和 G2 期中的细胞周期停滞抑制成纤维细胞生长,并且可以导致各种转化细胞系的终末分化和转化可能性缺失。在体内,苯丁酸与视黄酸结合有效治疗急性早幼粒细胞性白血病。SAHA 有效预防大鼠中的乳腺肿瘤和小鼠中的肺肿瘤形成。

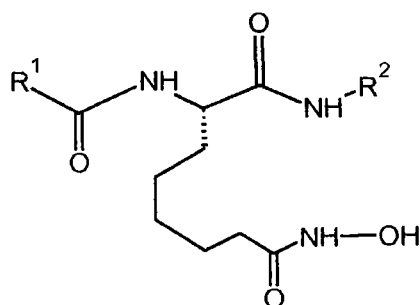
US 6511990 中披露了下式的酰胺衍生物:



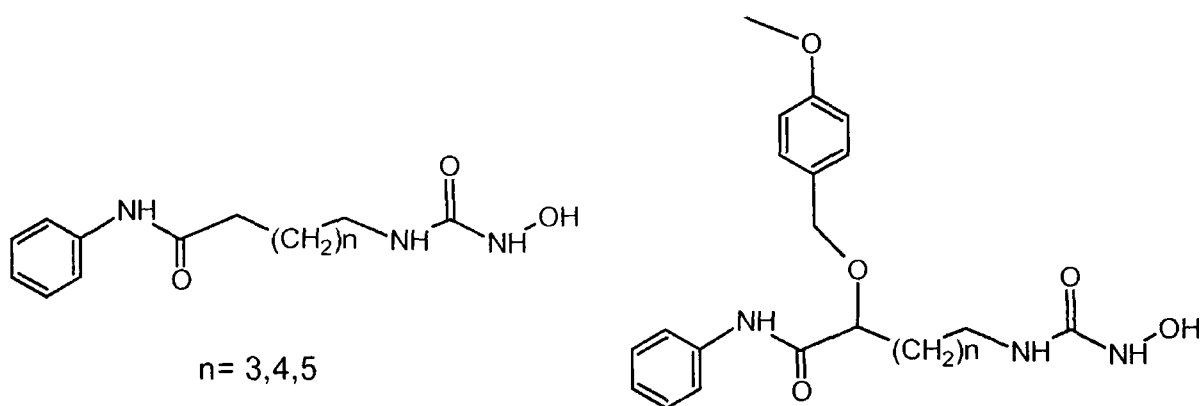
其中 A 为酰氨基且 n 为 3-8 的整数。

这些化合物为特别适合于诱导赘生细胞生长停滞,终末分化和/或细胞凋亡且由此抑制其增殖的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。

Kahnberg 等 (J. Med. Chem. 2006, 49, (26); 7611-7622) 披露了下式的 HDAC 抑制剂:



Hanessian 等 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4784-4787) 披露了下式的分子及其作为组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂的活性:



披露的分子中无一展示出低于 $1.0 \mu\text{M}$ 的 HDAC 抑制活性。此外，未观察到低于 $20.0 \mu\text{M}$ 的对不同肿瘤细胞系的细胞毒性活性。

对找到具有增加的 HDAC 抑制活性的新的和/或可选择化合物存在需求。

发明概述

本发明的目的在于找到具有抗肿瘤和凋亡前活性的新化合物。

权利要求 1 的化合物，权利要求 12 的组合物，权利要求 13 的用途满足了上述目的。在从属权利要求中列出了优选的实施方案。

优选实施方案的详细描述

下列段落中提供了构成本发明化合物的各种化学结构部分的定义，并且除非在列出的定义中另外清楚地提供了更宽泛的定义，否则它们一律应用于本说明书自始至终和权利要求中。

“ $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基}$ ”意旨具有 1-3 个碳原子的一价烷基。

“亚烷基”意旨二价烷基链。

“芳基”意旨 6-14 个碳原子的具有单环的不饱和芳族碳环基 (例如苯基) 或多个稠合环 (例如萘基)。优选的芳基包括苯基，萘基，菲基 (phenantrenyl) 等。

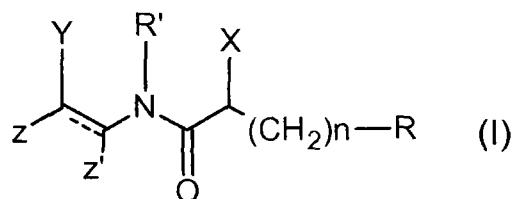
“酰基”意指基团-C(O)R₄，其中 R₄ 包括(C₁₋₄)烷基。

“药学上可接受的盐”意旨如下鉴定的保留所需生物活性的式 I 的化合物的盐。这类盐的实例包括,但不限于与无机酸(例如盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸,硝酸等)形成的酸加成的盐和与有机酸,诸如乙酸,三氟乙酸,草酸,酒石酸,琥珀酸,苹果酸,富马酸,马来酸,抗坏血酸,苯甲酸,单宁酸,扑酸,藻酸,聚谷氨酸,萘磺酸,萘二磺酸和聚半乳糖醛酸形成的盐。

“烷氧基”意旨-O-R7，其中 R7 包括烷基，烯基，包括烯丙基或 (2-Me) 烯丙基，炔基。

“药物活性衍生物”意旨在对接受者给药时能够直接或间接提供本文披露的活性的任意化合物。

本发明的第一个方面提供了式 I 的化合物



并且选自 H, NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, CN , NO_2 , 未被取代或被卤素取代的 (C_{1-3}) 烷基, $\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, 卤素, 芳基, O -芳基;

Y 选自 H, OH, $\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, 卤素;

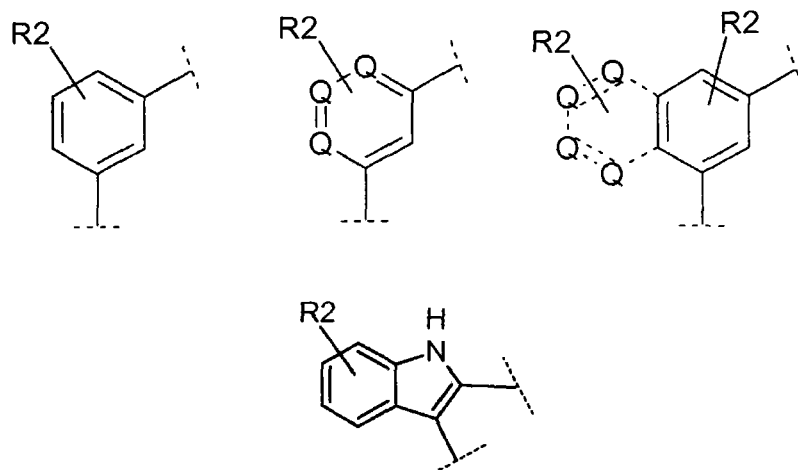
或者 X 和 Y 构成环, 其中 X 和 Y 通过式 A 的桥连接, 所述的式 A 选自:

$\text{X}-(\text{C}_{1-4})$ 亚烷基 $(\text{R1})-\text{W}-(\text{C}_{1-4})$ 亚烷基-Y

$\text{X}-(\text{C}_{2-4})$ 亚烯基 $(\text{R1})-\text{W}-(\text{C}_{1-4})$ 亚烷基-Y

其中 X 和 Y 相同或不同且选自 $-\text{O}-$, 未质子化或质子化的 $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, (C_{1-3}) -亚烷基- $\text{O}-$;

W 不存在或它表示选自如下的亚芳基:



R' 表示 H, (C_{1-5}) 烷基, 未被取代或被 H, $\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, OH 和硝基取代的 CH_2 -芳基;

R'' 表示 H, NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, $\text{NHCO}(\text{C}_{1-3})$ 烷基, $\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, (C_{1-3}) 亚烷基- NH_2 , (C_{1-3}) 亚烷基- $\text{NHCO}(\text{C}_{1-3})$ 烷基, (C_{1-3}) 烷基, NH -酰基, (C_{1-3}) 亚烷基- NH -酰基, OH;

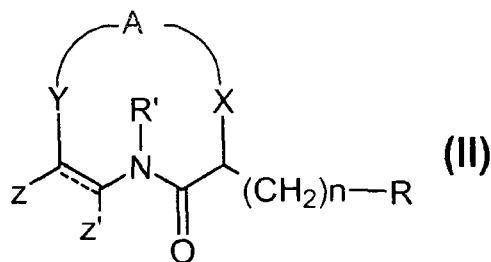
R1 表示 H, 卤素, NO_2 , (C_{1-3}) 烷基- NH_2 , OH, 未被取代或被 (C_{1-3}) 酰基取代的 NH_2 , 未被取代或被 $\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基取代的苯基;

R2 表示 H, (C_{1-5}) 烷基, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基, 卤素, NO_2 , 未被取代或被 (C_{1-3}) 酰基或 (C_{1-3}) 烷基取代的 NH_2 , OH, CN , COOR_3 , 其中 R_3 选自 H, (C_{1-3}) 烷基; 且

Q 表示 CH, N, 或就饱和的衍生物而言表示 CH₂, NH。

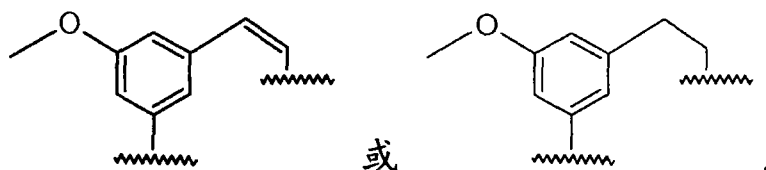
本发明还包括式 I 化合物的几何异构体, 作为对映异构体, 非对映异构体的旋光形式, 以及外消旋物形式, 以及及药学上可接受的盐。

优选 X 和 Y 构成环而得到式 II 的化合物:



其中 z, z', Y, A, X, n, R' 和 R 如上述所定义。

最优选的式 A 的桥选自 $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ 和

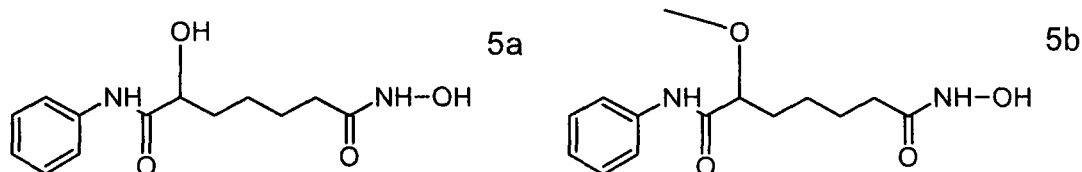


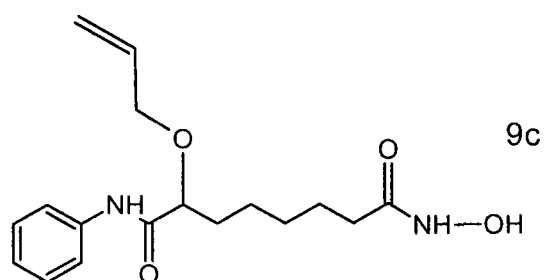
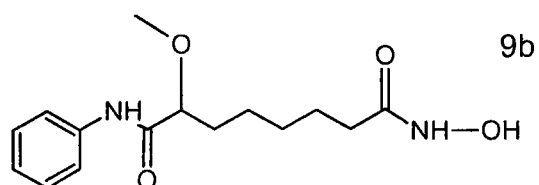
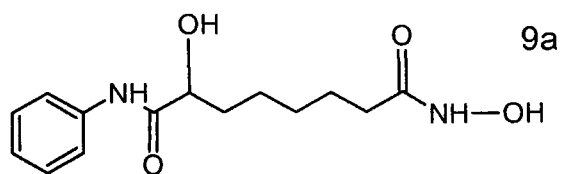
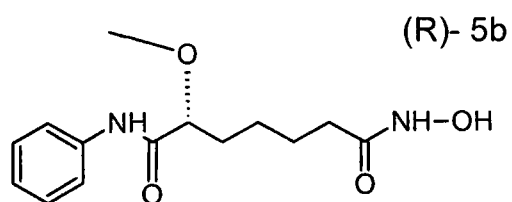
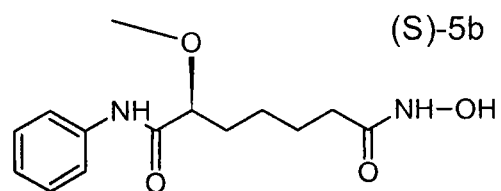
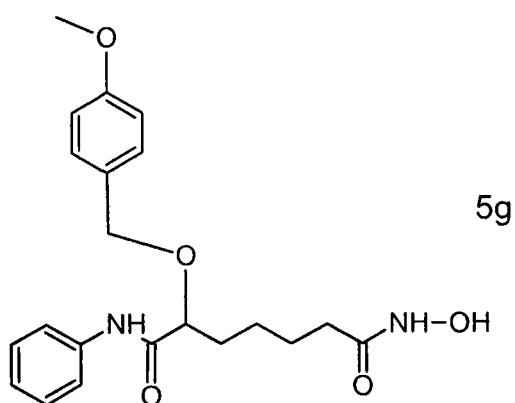
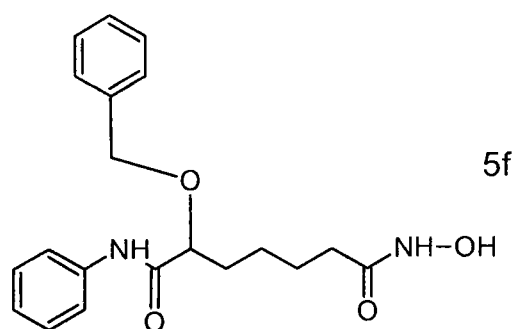
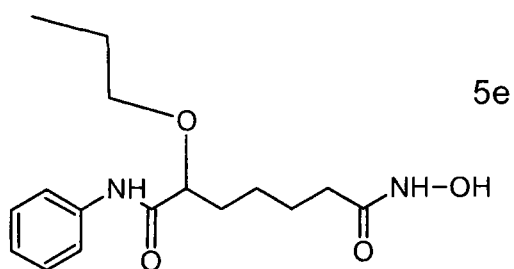
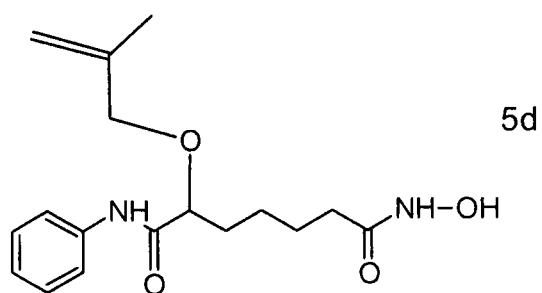
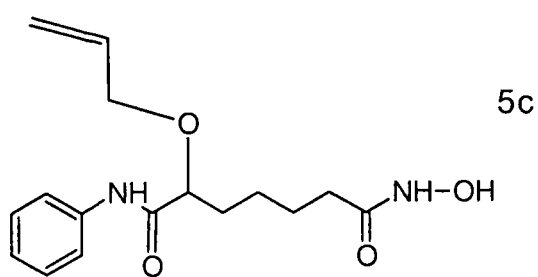
最优选的取代基 R 为 CONHOH 且优选 n 为 4-6。

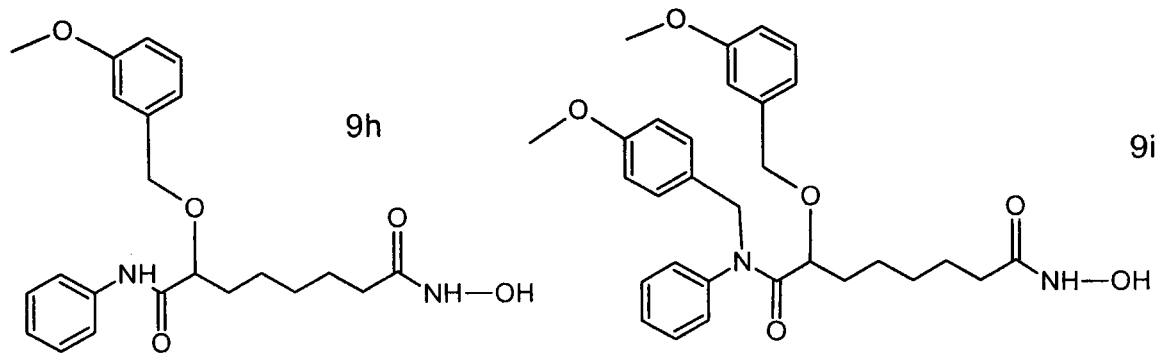
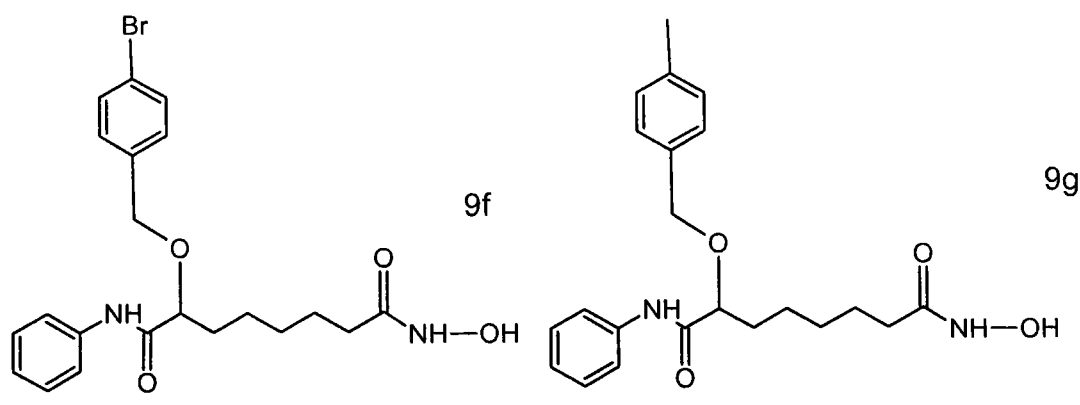
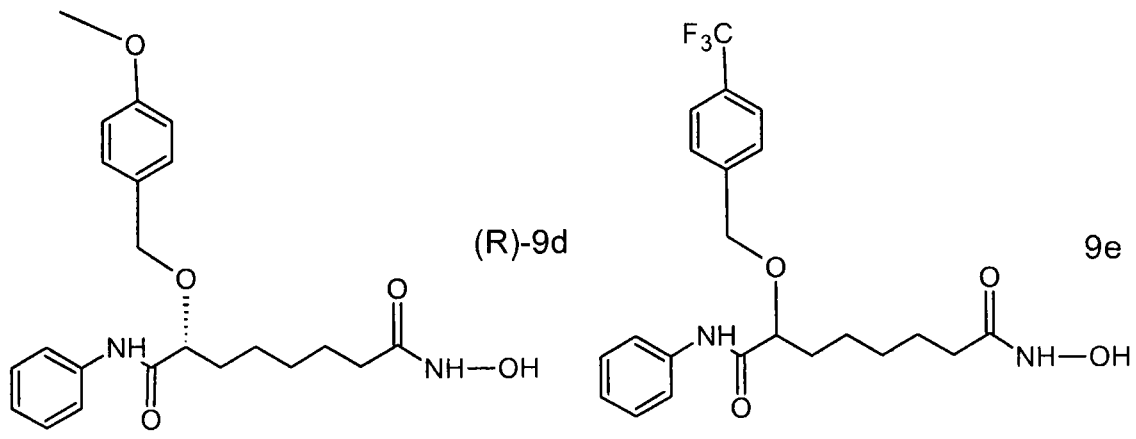
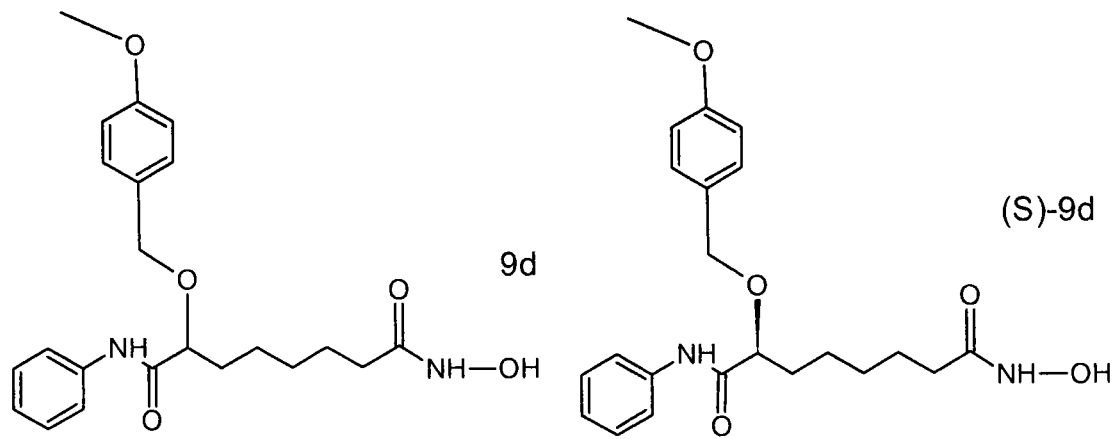
优选地, z 和 z' 连接成苯基或选自吡啶, 吡唑和吡咯的 5-或 6-元杂芳族环。

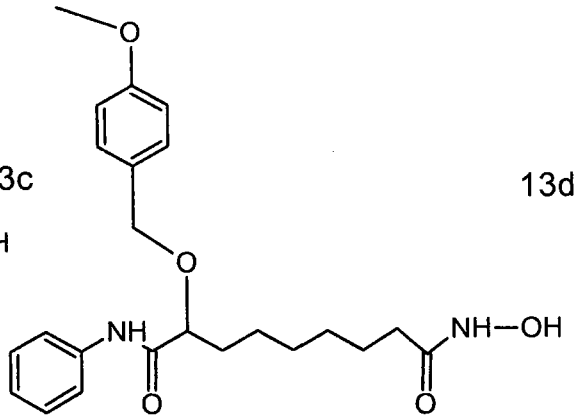
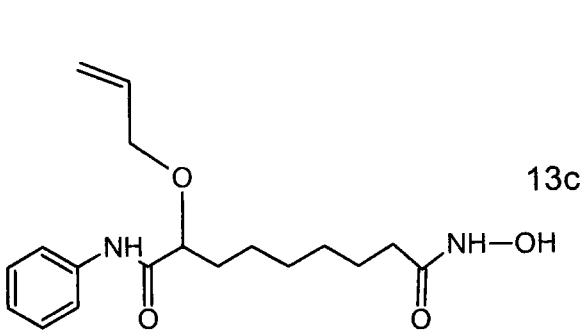
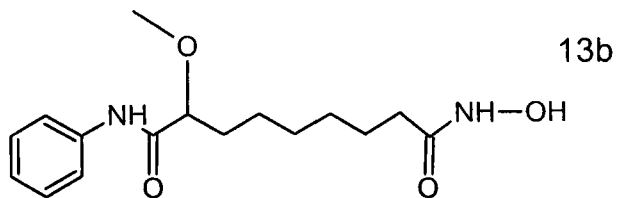
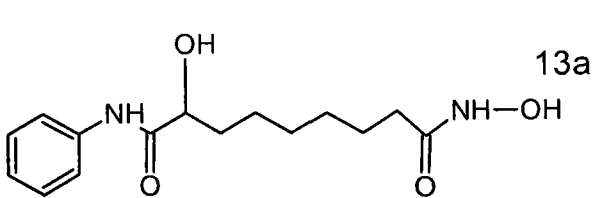
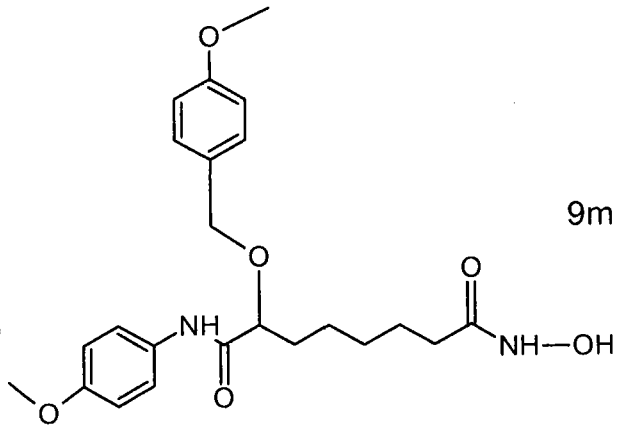
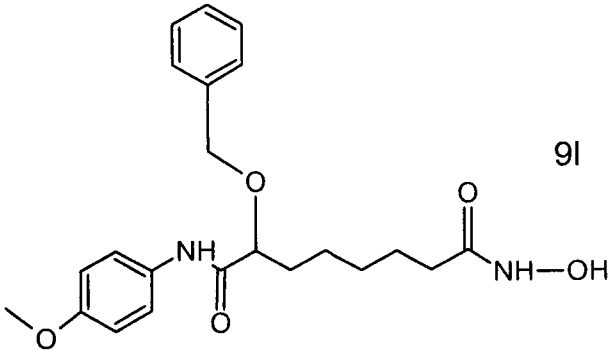
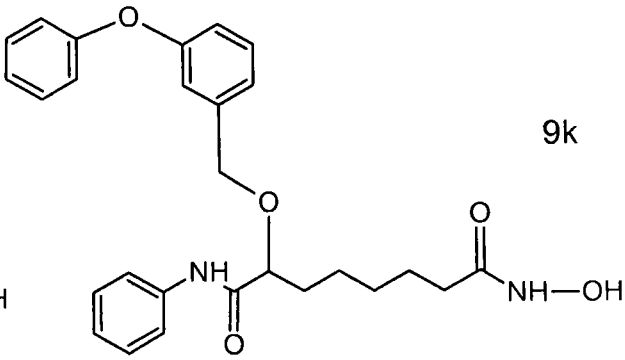
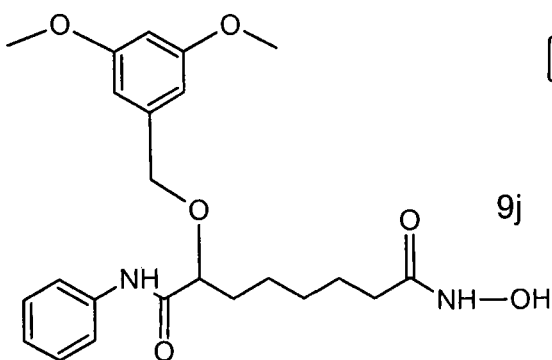
优选地, 取代基 R' 选自 H, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCOCH_3$ 。

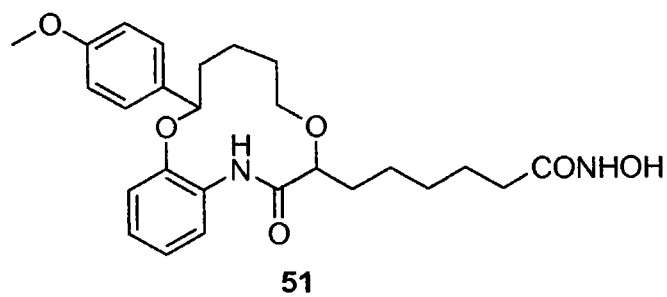
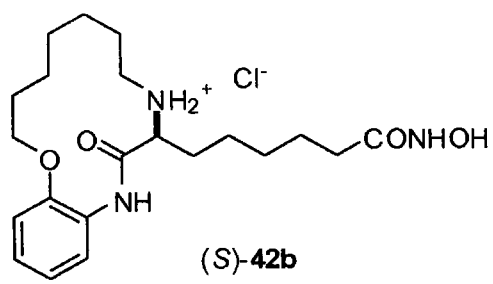
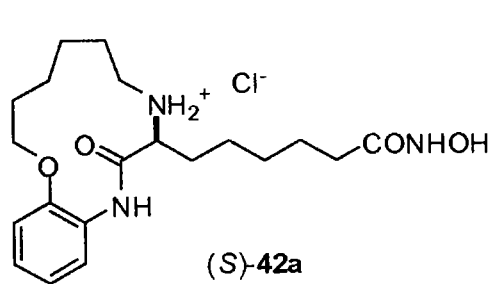
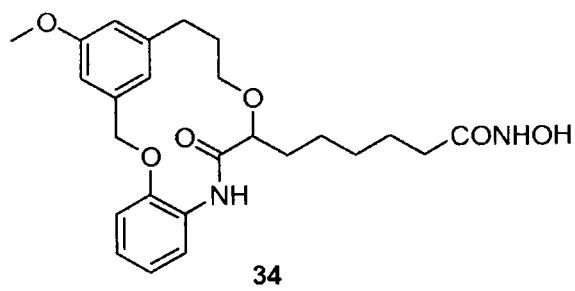
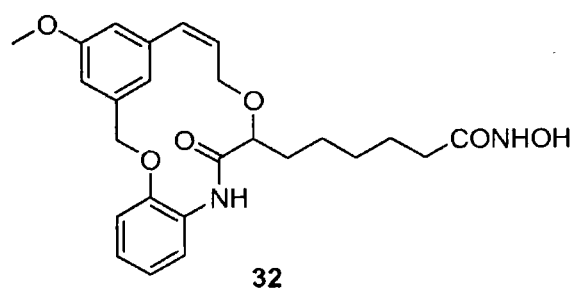
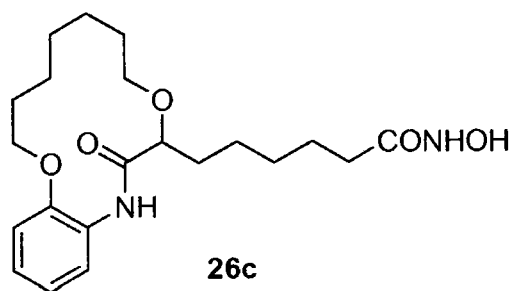
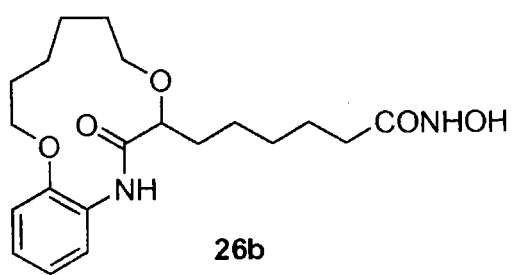
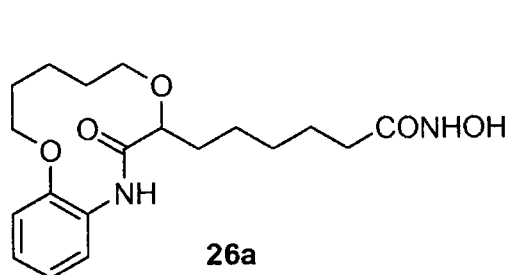
式 I 的化合物的具体实例包括如下:

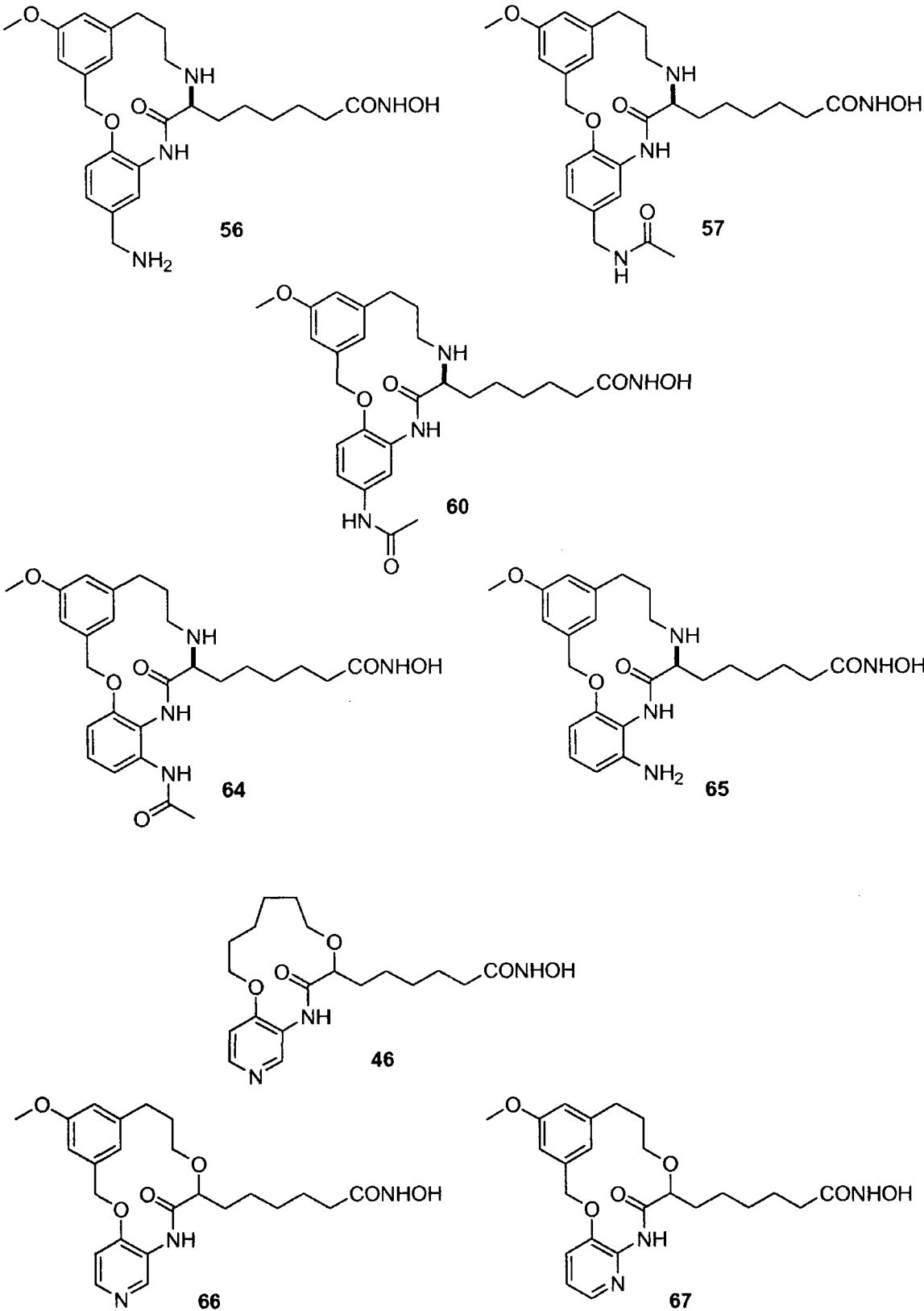


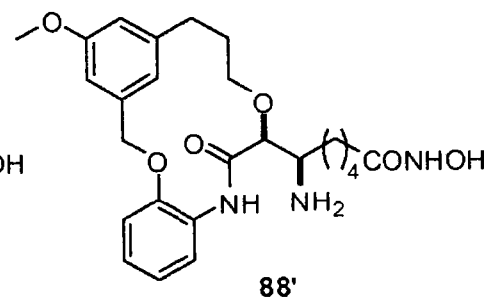
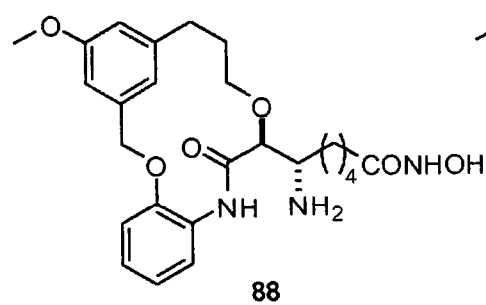
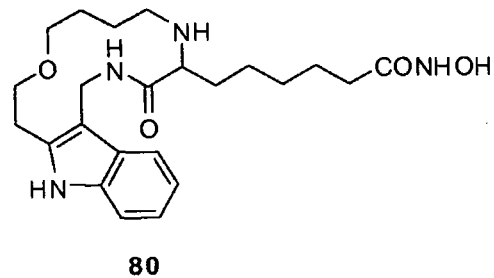
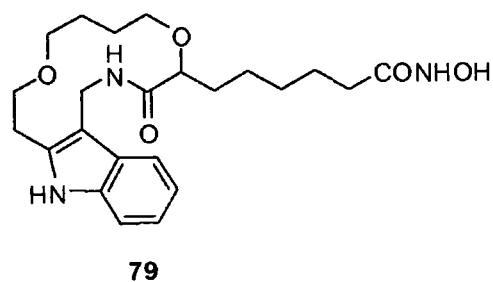
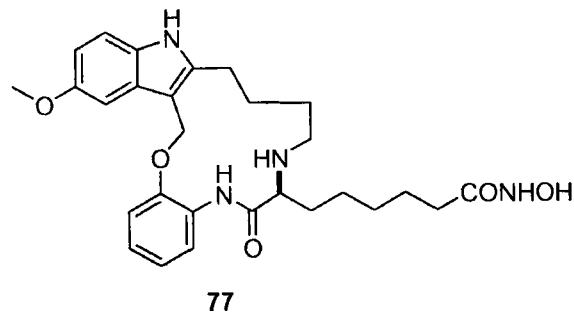
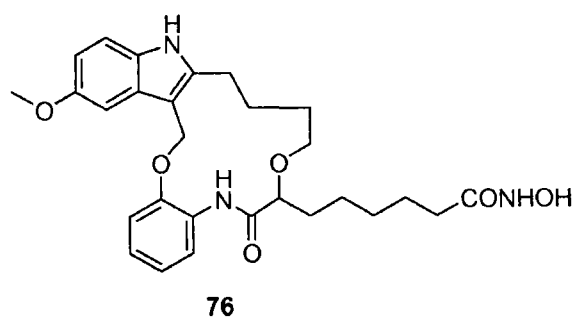
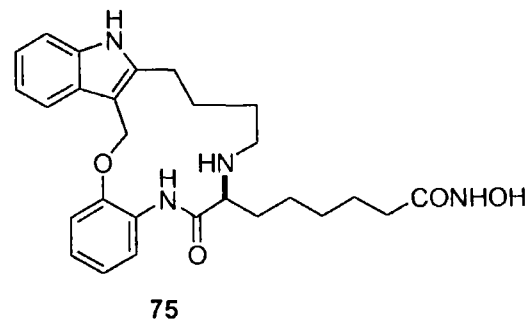
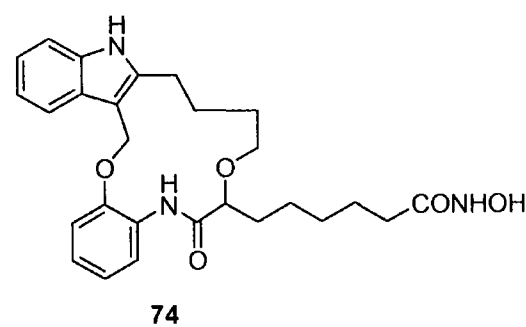
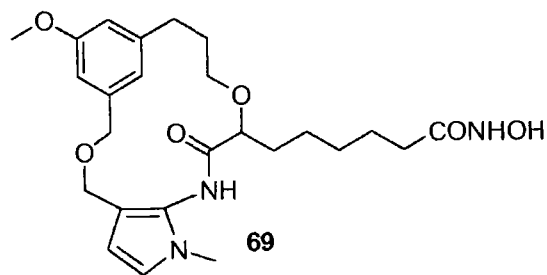
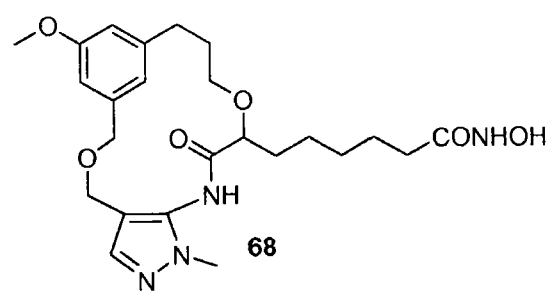


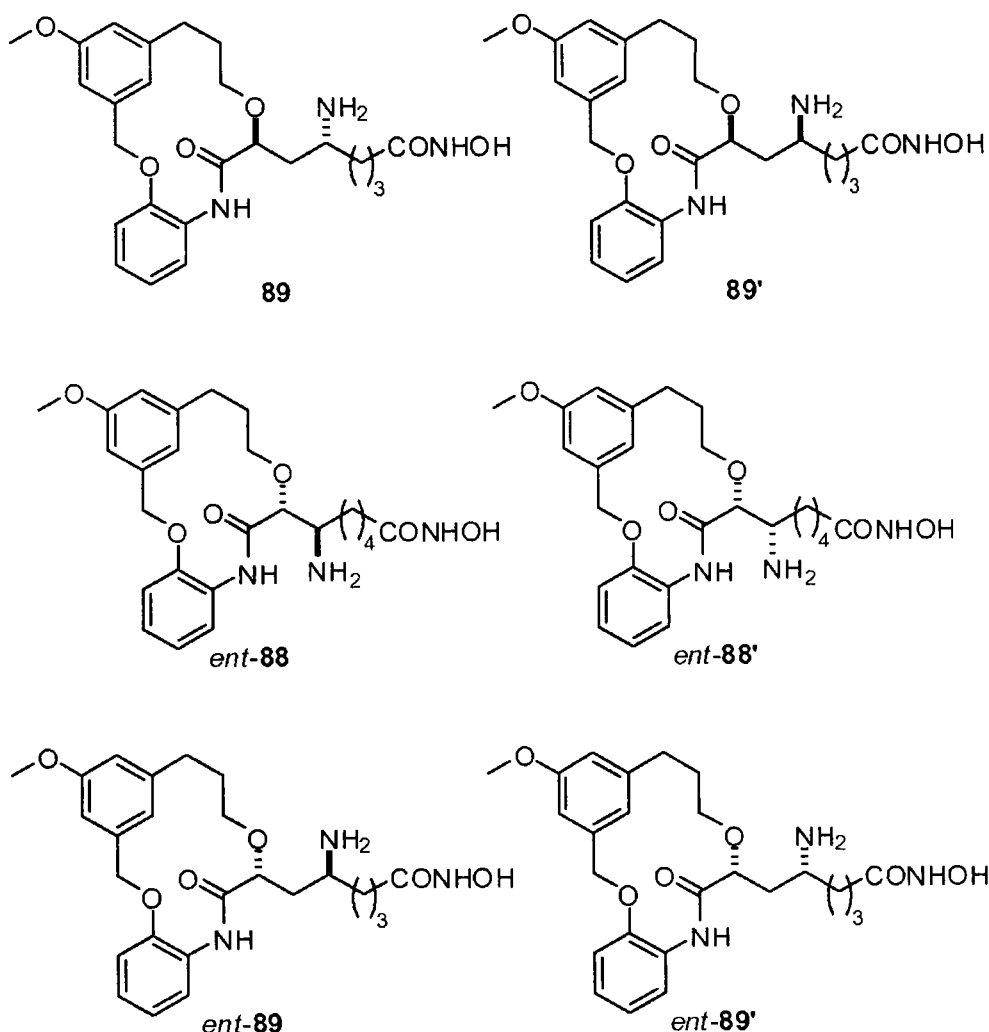












最优选的化合物为选自 9a, 9b, 9d, (S)-9d, (R)-9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9j, 9k, 9l, 9m, 13d, 26b, 26c, 32, 34 的那些。

本发明的另一个方面涉及药物组合物, 其包含本发明式 I 的化合物和药学上可接受的载体, 稳定剂, 稀释剂或赋形剂。

就任意的化合物而言, 最初可以在细胞培养物试验或动物模型, 通常为小鼠, 大鼠, 豚鼠, 家兔, 狗或猪中评估治疗有效剂量。

动物模型还可以用于确定适当的浓度范围和给药途径。这类信息随后可以用于确定对人体给药的有用剂量和途径。

用于人体受试者的精确有效剂量取决于疾病状态的严重性, 受试者的一般健康状况, 受试者的年龄, 体重和性别, 膳食, 给药时间和频率, 药物组合, 反应过敏性和对疗法的耐受性/反应。可以通过常规实验确定这一用量并且属于临床医师的判断范围。一般而言, 有效剂

量在 0.01 mg/kg - 100 mg/kg, 优选 0.05 mg/kg - 50 mg/kg。可以各种对患者给予组合物或可以将组合物与其它活性剂, 药物或激素联合给药。

剂量治疗可以为单剂量方案或多剂量方案。

本发明的另一个实施方案为制备药物组合物的方法, 其特征在于将一种或多种式 I 的化合物与合适的赋形剂, 稳定剂和/或药学上可接受的稀释剂混合。

当作为药物使用时, 一般以药物组合物的形式给予本发明的化合物。因此, 包含本发明化合物和药学上可接受的载体, 稀释剂或赋形剂的药物组合物由此也属于本发明的范围。本领域技术人员认为全部种类的这类载体, 稀释剂或赋形剂化合物均适合于配制药物组合物。

可以将本发明的化合物与常用佐剂, 载体, 稀释剂或赋形剂制成药物组合物及其单位剂型形式, 并且在这类剂型中它们可以作为固体使用, 诸如片剂或填充胶囊, 或液体, 诸如溶液, 混悬液, 乳剂或填充了它们的胶囊, 它们均用于口服应用; 或用于非肠道的无菌可注射溶液形式(包括皮下应用)。这类药物组合物及其单位剂型可以包含常规比例的组分与或不与额外的活性化合物或成分, 并且这类单位剂型可以包含任意适当有效量的与指定每日使用剂量范围相当的活性组分。

可以按照制药领域众所周知的方式制备包含本发明化合物的药物组合物, 并且其包含至少一种活性化合物。一般而言, 以药物有效量给予本发明的化合物。实际给予的化合物用量一般由临床医师根据相关情况确定, 所述的相关情况包括所治疗的疾患, 选择的给药途径, 实际给予的化合物, 个体患者的年龄, 体重和反应, 患者症状的严重性等。

可以通过各种途径给予本发明的药物组合物, 包括口服, 直肠, 皮下, 静脉内, 肌内和鼻内。用于口服给药的组合物可以采用整装液体溶液或混悬液或整装散剂的形式。然而, 更常见的是, 将组合物制成单位剂型以有利于精确给药。术语“单位剂型”意旨作为适用于作

为人体受试者和其它哺乳动物的单位剂量的物理分散单位，每个单位包含预定量的经计算可产生所需治疗作用的活性物质与合适的药用赋形剂。典型的单位剂型包括预填充，预测量的液体组合物的安瓿或注射器，或就固体组合物而言为丸剂，片剂，胶囊等。

适合于口服给药的液体剂型可以包括含有缓冲剂，悬浮剂和分散剂，着色剂，矫味剂等合适的水或非水媒介物。固体剂型可以包括，例如任意如下的组分或相似性质的化合物：粘合剂，诸如微晶纤维素，黄蓍树胶或明胶；赋形剂，诸如淀粉或乳糖，崩解剂，诸如藻酸，羧甲基淀粉钠或玉米淀粉；润滑剂，诸如硬脂酸镁；助流剂，诸如胶态二氧化硅；甜味剂，诸如蔗糖或糖精；或矫味剂，诸如薄荷，水杨酸甲酯或橙味调料。

可注射组合物一般基于可注射的无菌盐水或磷酸缓冲盐水或其它本领域公知的可注射的载体。

上述用于口服给药或可注射的组合物的成分仅为代表性的。

还可以以缓释剂型或从缓释递药系统中给予本发明的化合物。

本发明的另一个方面涉及本发明式 I 的化合物或其药物组合物在制备药剂中的用途。

在一个实施方案中，所述的药剂适合于选择性诱导赘生细胞的终末分化且由此抑制这类细胞增殖，诱导肿瘤中的肿瘤细胞分化或抑制组蛋白脱乙酰基酶活性。

在一个最优选的实施方案中，所述的药剂适合于治疗原发性癌和继发性癌。

更优选所述的药剂用于治疗白血病，结肠癌和肺癌。

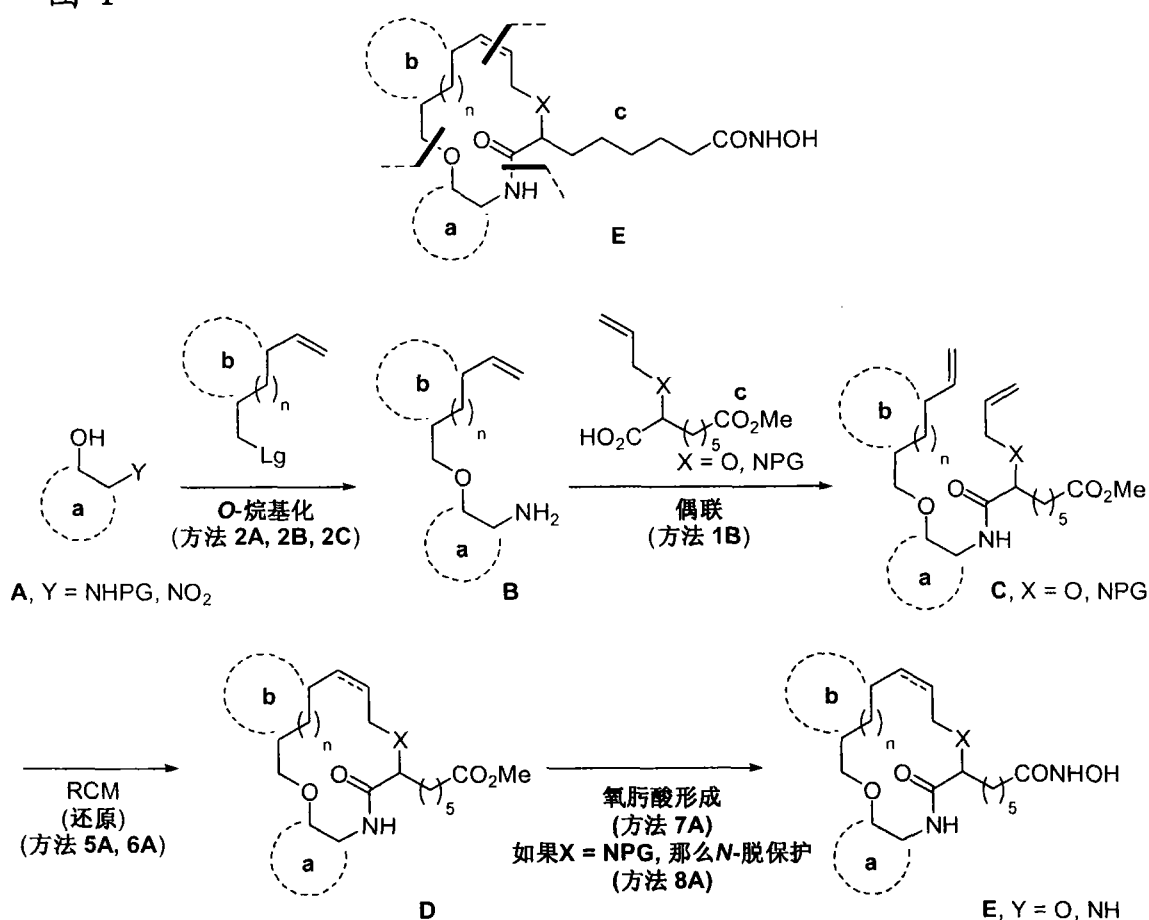
可以由易于得到的原料物质，使用下列一般方法和操作制备本发明中典型的化合物。可以理解，除非另作陈述，否则也可以使用其它实验条件，其中给出了典型或优选的实验条件（即反应温度，时间，试剂的摩尔数，溶剂等）。最佳的反应条件可以根据具体使用的反应物或溶剂的不同而改变，但这类条件可以由本领域技术人员使用常规的优

化操作确定。

一般而言，可以通过几种方法，使用溶液-相化学方案获得式 I 的化合物。

可以按照图 1 中所示的合成分析，通过应用一般操作(1-8)装配大环氧肟酸类(hydroxamic acids)。

图 1



一般操作

1. 酰胺键形成

方法 1A. 与游离 2-羟基酸偶联 (Chidambaram, R; Zhu, J.; Penmetsa, K.; Kronenthal, D.; Kant, J. *Tetrahedron Lett.* 2000 41, 6017-6020)

在典型操作中，将 2-羟基烯炔二酸 ω-甲酯 (1.0 eq) 和 1, 2, 4-三唑 (1.4 eq) 一起在水 CH₂Cl₂ (1.4 mL/mmol 羟基酸) 中和氩气环境中

搅拌至获得澄清溶液。然后将该溶液冷却至 0℃ 并且加入溶于 CH_2Cl_2 (0.4 mL/mmol) 的合适的 N-亚磺酰基苯胺衍生物 (Kim, Y. H.; Shin, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1985 26, 3821-3824) (1.4 eq)。在 0℃ 下搅拌 2 小时后, 使该反应混合物反应 48 h, 此后通过添加 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止。分离有机相并且连续用额外部分的 CH_2Cl_2 萃取。干燥所有合并的有机萃取物 (MgSO_4), 过滤并且在减压下浓缩。进行快速色谱纯化 (己烷/ EtOAc) 而得到纯的 N-酰基苯胺类 (参见实例 4a, 8a', 8a'', 12a), 产率为 84 - 96 %。

方法 1B. 与 2-烷氧基羧酸偶联

方法 1B1. 在典型操作中, 在氩气环境中将 2-烷氧基羧酸中间体和合适的芳族胺 (1.5 - 1.7 eq) 溶于无水 CH_2Cl_2 (5 mL/mmol 羧酸), 然后在 0℃ 下依次加入 N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC, 3.5 eq), 1-羟基苯并三唑 (HOBt, 1.3 eq) 和二异丙基乙胺 (DIEA, 3.5 eq)。将该混合物缓慢加温至室温并且持续搅拌 24 小时。用 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥所有合并的有机层 (MgSO_4), 在真空中浓缩并且通过快速色谱法纯化 (己烷/ EtOAc) 而得到纯的酰胺类 (参见实例 (S)-4b, (S)-8a', 23a - c, 30, 49), 产率为 60 - 79 %。

方法 1B2. (Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Org. Lett.* 1999, 1, 91-93), 在典型操作中, 将 0.1 mM 2-烷氧基羧酸中间体在无水 THF 中的溶液在有 3-(二乙氧基磷酰氧基)-1, 2, 3-苯并三嗪-4(3H)-酮 (DEBPT) (2.0 当量) 和 DIPEA (2.0 当量) 存在下和氩气环境中搅拌 30 min, 并且向所得淡黄色溶液中加入合适的芳族胺 (1.5 - 2.0 当量)。在搅拌 24 - 36 小时后, 用 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止并且用 EtOAc 萃取。用 NaHCO_3 (饱和水溶液) 和盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩而得到粗产物, 将其通过快速色谱法纯化 (己烷/ EtOAc)。 (参见实例 (S)-40a - b, 44), 产率为 45 - 65 %。

2. 0-烷基化反应

方法 2A. ω -烷氧基- ω -苯基氨基甲酰基链烷酸甲酯的合成。在

氩气环境中将游离醇中间体(参见实例 4a, 8a', 8a'', 12a) (1.0 eq) 和合适的溴化物或碘化物 (5 - 10 eq) 溶于无水 MeCN (参见实例 4b, 4c, 4d, 8b, 8c, 12b, 12c) 或 DMF (参见实例 4f, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l) 或甲苯 (参见实例 8g, 8e, 12d) (1.5 mL/mmol), 向其中加入 Ag_2O (1.2 - 2 eq)。使该不均匀混合物在室温或 45℃ 和搅拌下反应过夜。在通过 Celite® 垫过滤固体并且在减压下除去溶剂后, 通过快速色谱法纯化粗残余物 (己烷/EtOAc), 得到纯的 ω -烷氧基链烷酸甲酯中间体, 一个周期反应 (cycle reaction) 得到 24 - 80%。

方法 2B. ω -对-甲氧基苄氧基- ω -苯基氨基甲酰基链烷酸甲酯的合成。在典型操作中, 向在氩气环境中的合适的纯在无水 Et_2O (1.5 mL/mmol) 中的溶液中加入新近制备的对-甲氧基苄基-三氯乙酰亚氨酸酯 (trichloroacetimidate) 的溶液 (0.5 M, 2.0 eq) (Audia, J. E., Boisvert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 3738-3740)。在 0℃ 下冷却后, 加入催化剂 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.01 eq) 并且使该溶液在搅拌下 2 小时过程中达到室温, 同时产生白色沉淀。通过 Celite® 过滤该混合物并且用正-己烷洗涤固体。用 NaHCO_3 饱和水溶液洗涤滤液, 用 MgSO_4 干燥并且在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化后 (梯度 9:1 - 7:3 己烷/EtOAc), 回收纯的对-甲氧基苄基醚中间体 (参见实例 8d, 8m, (S)-8d 和 (R)-8d), 产率为 35 - 39%。

方法 2C. 0-链-1-烯氧基-硝基芳基化合物和 0-链-1-烯氧基-硝基杂芳基化合物的合成

方法 2C1. 按照公布的操作 (Beckwith, A. L. J.; Gara, W. B.; J. Chem. Soc., Perk. Trans. I 1975, 593-600 和 Ventrice, T.; Campi, E. M.; Jackson, W. R., Patti, A. F. Tetrahedron 2001 57, 7557-7574), 将硝基羟基 (杂) 芳基化合物 (1.0 eq), ω -溴-1-烯烃 (1.1 eq) 和 Na_2CO_3 (1.1 eq) 在 H_2O (0.7 mL/mmol Na_2CO_3) 中的搅拌混合物回流 48 小时。在用 H_2O 稀释后, 用 CH_2Cl_2 萃取该混合物。干燥有机相 (MgSO_4), 在真空中浓缩并且通过快速色谱法纯化 (己烷/EtOAc) 而得到 0-链-1-

烯氧基硝基(杂)芳基衍生物(参见实例 22a - c)。

方法 2C2. 在典型操作中, 向偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD, 1.0 - 1.5 当量)和硝基羟基(杂)芳基化合物(1.0 - 1.5 当量)在无水 THF 或甲苯[10 mL/mmol 硝基羟基(杂)芳基化合物]的溶液中滴加醇衍生物(1.0 当量), 同时在 0°C 下和氩气环境中搅拌, 随后滴加 Ph_3P (1.0 - 1.5 当量)。然后将该反应混合物加温至室温并且使反应进行至原料物质完全转化。2 天后, 在减压条件下除去溶剂并且通过快速色谱法纯化残余物(己烷/EtOAc)而得到纯的 0-链-1-烯基化硝基(杂)芳基衍生物(参见实例 22a - c, 28, 43, 48)。

3. 硝基(杂)芳基中间体还原成氨基衍生物

方法 3A1. 使用改进的公布的操作还原硝基芳基衍生物(Fletcher R. J.; Lampard, C.; Murphy, J. A.; Lewis, N. J. Chem. Soc., Perk. Trans. I 1995, 623-629)。在氩气环境中向 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.2 eq) 在 EtOH (90 mL/mmol $\text{Cu}(\text{acac})_2$) 中的混悬液中加入 NaBH_4 (1.0 eq) 在 EtOH (1.8 mL/mmol NaBH_4) 中的溶液。一旦氢气放出停止, 就加入硝基苯酚衍生物(1.0 eq) 在 EtOH (10.0 mL) 中的溶液, 随后加入额外部分的在 EtOH (0.9 mL/mmol) 中的 NaBH_4 (2.0 eq)。将该反应混合物在室温下剧烈搅拌。在此过程中恒定加入额外部分的在 EtOH (0.9 mL/mmol) 中的 NaBH_4 (7×1.0 eq), 直到原料物质完全转化。24 小时后, 用 H_2O 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。在真空中浓缩后, 将有机萃取物溶于 4N HCl 并且用 CH_2Cl_2 洗涤。然后用 NaOH 中和酸相并且用 CH_2Cl_2 萃取。除去有机溶剂得到纯的苯胺衍生物(参见化合物 22c), 产率为 61 - 66%。在不同的后处理中, 用 H_2O 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机相(MgSO_4), 在真空中除去溶剂并且通过快速色谱法(CH_2Cl_2) 纯化粗产物而得到纯的苯胺中间体(参见实施例 29)。

方法 3A2. [(a) Bartra, M.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. Tetrahedron 1990, 46, 587-594. (b) Lebreton, J.; Waldner, A.; Leseuer, C.; De Mesmaeker, A. Synlett 1994, 137-140.] 在典型操作中, 将硝基(杂)芳基中间体溶于 EtOAc (0.2 mM) 并且在有

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.0 当量)存在下搅拌至原料物质完全转化(48 – 72 小时)。用 NaOH 中和该反应混合物并且用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机相并且在真空至浓缩而得到定量产率的纯胺, 将其即刻溶于无水 THF 或 CH_2Cl_2 并且储存在 0°C 下(参见实例 22a – c, 29, 43, 48)。

4. 通过交叉复分解的碳链延长

方法 4A. 在典型操作中, 在氩气环境中向合适的被保护的末端烯烃中间体在 CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) 和丙烯酸甲酯或甲基-3-丁烯酸酯 (12 eq) 中的溶液中一次加入二代 Grubbs 催化剂 (0.03 eq) 并且将该溶液在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂并且通过快速色谱法纯化粗的残余物(己烷/ EtOAc), 得到不饱和酯的中间体, 产率为 93 – 95% (参见实例 15, (R/S)-18, (R)-18, (S)-18)。

5. 通过闭环复分解的大环形成

方法 5A. 在典型操作中, 向在氩气环境中的 1 mM 末端二烯中间体在无水 CH_2Cl_2 中的溶液中逐步加入二代 Grubbs 催化剂 (0.1 – 0.3 当量)。在环境温度下搅拌 24 小时, 或在 40°C 下搅拌 1 – 2 小时后, 在真空中除去溶剂并且通过快速色谱法纯化残余物(己烷/ EtOAc)。获得纯的不饱和大环, 产率为 45% – 99% (参见实例 24a – c, 31, (S)-41a – b, 45, 50)。

6. 复分解反应后的双键氢化

方法 6A. 在常规条件下还原来自交叉和闭环复分解反应的烯烃中间体。除非另作陈述, 否则将烯烃溶于 MeOH (1.0 mL/0.1 mmol) 并且加入催化剂 10% 钨/碳。通过抽吸将反应容器抽真空并且用 H_2 充分净化(三次)且在 H_2 气囊存在下搅拌所得的不均匀混合物。4 – 24 小时后, 将 H_2 抽空, 过滤出催化剂并且在减压下浓缩滤液而得到粗产物, 将其进行快速色谱(己烷/ EtOAc)。通常得到产率为 85 – 99% 的饱和中间体。

7. 羧酸形成

方法 7A. 在典型操作中, 向在 0°C 下的甲酯在 MeOH 中的溶液中加入 HONH_2 (50% 水溶液, 15 eq), 随后加入 1.0 N NaOH (10 eq)。将该

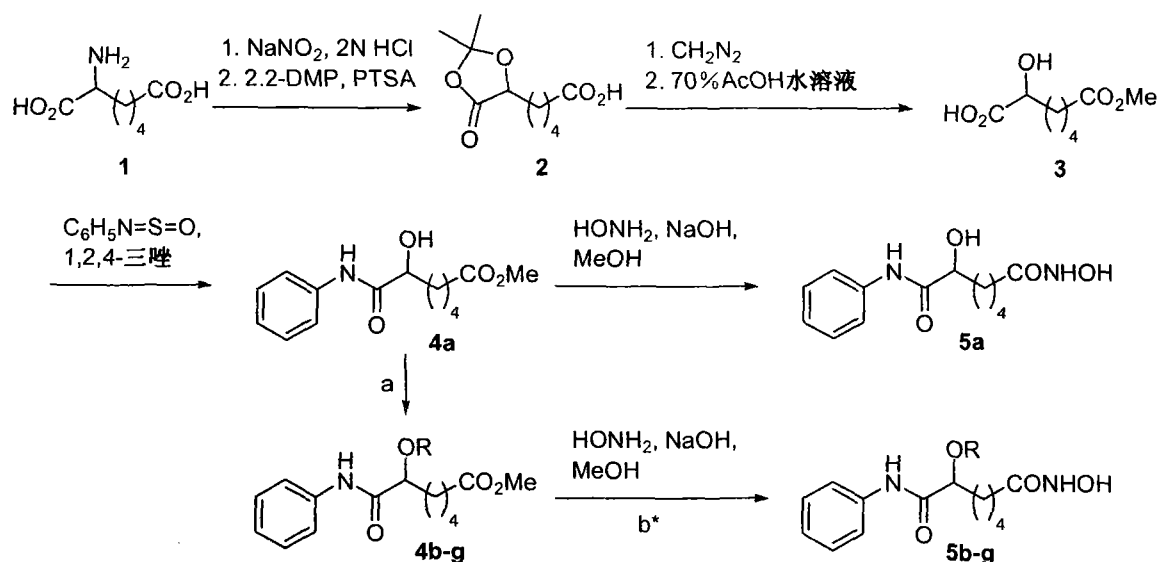
混合物在 0℃ 下搅拌 2 - 4 小时, 缓慢加温至室温并且搅拌过夜。在用 1.0 N HCl 小心地中和后, 用 EtOAc 萃取所得混合物。干燥有机相 (MgSO₄) 并且在真空中浓缩, 得到粗产物, 通过快速色谱法纯化 (EtOAc 或 9:1 EtOAc/MeOH), 得到纯的羧酸类, 产率为 65 - 99%。在具体情况中, 通过浓缩含水母液分离极其极性的羧酸类并且通过过滤粗产物的甲醇溶液从残留的盐中纯化 (参见实施例 45)。

8. N-Boc 脱保护

方法 8A. 除非另作陈述, 否则在氩气环境中将 N-Boc 被保护的中间体溶于无水 4.0 M HCl-二噁烷或 3.0 N HCl-MeOH 并且在室温下搅拌 30 min。加入正己烷并且在减压下浓缩该混合物。用无水 Et₂O 洗涤粗产物, 得到纯的盐酸盐, 为结晶固体, 产率为 90 - 99%。

在下面的方案 1 - 15 中报导了合成方案的几个实例。

方案 1

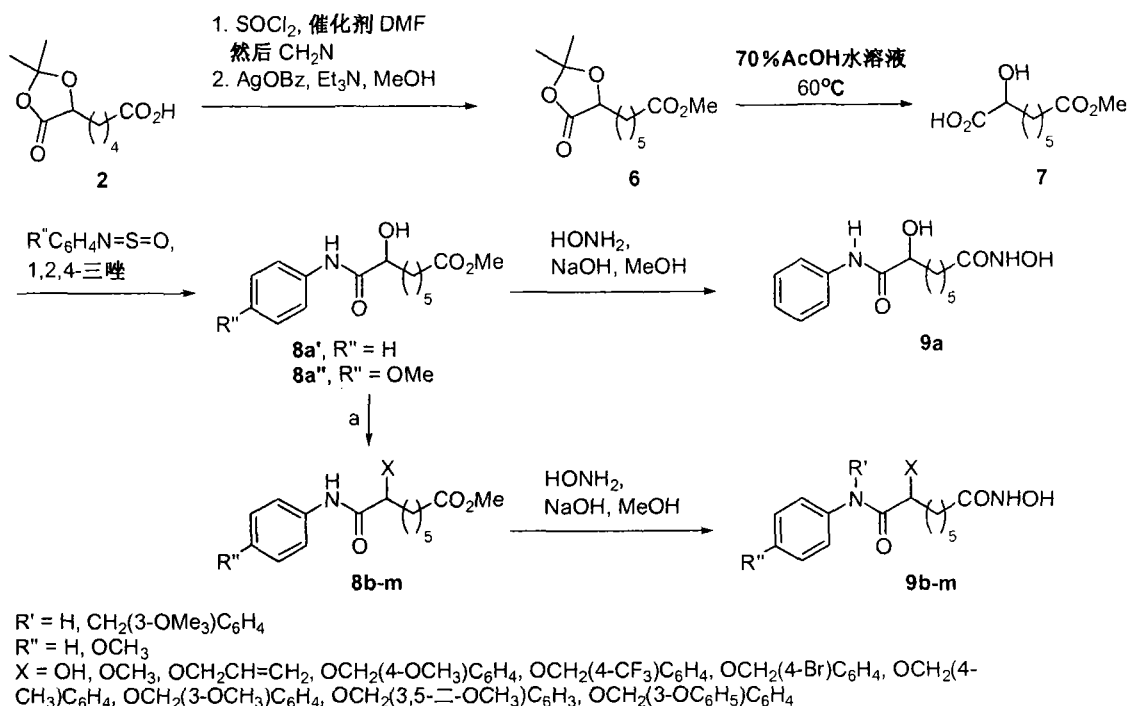


X = OMe, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{OCH}_2(4\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_5$

试剂和条件: (a) RBr 或 RI, Ag₂O, DMF 或 MeCN 或甲苯。

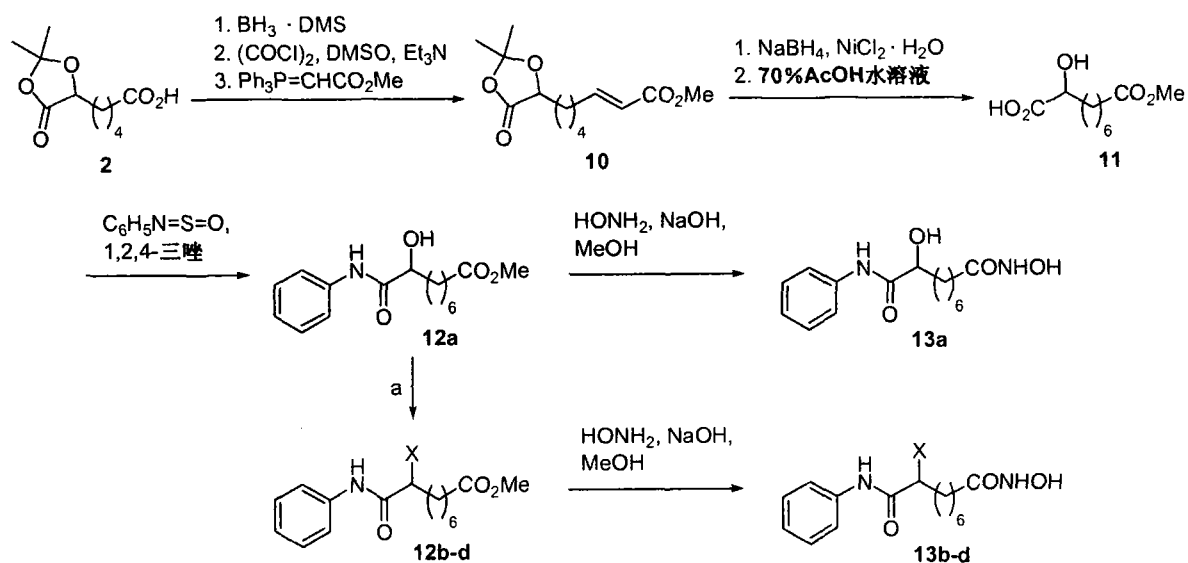
(b*) 烯丙基还原成丙基衍生物: H₂, Pd-C, MeOH。

方案 2



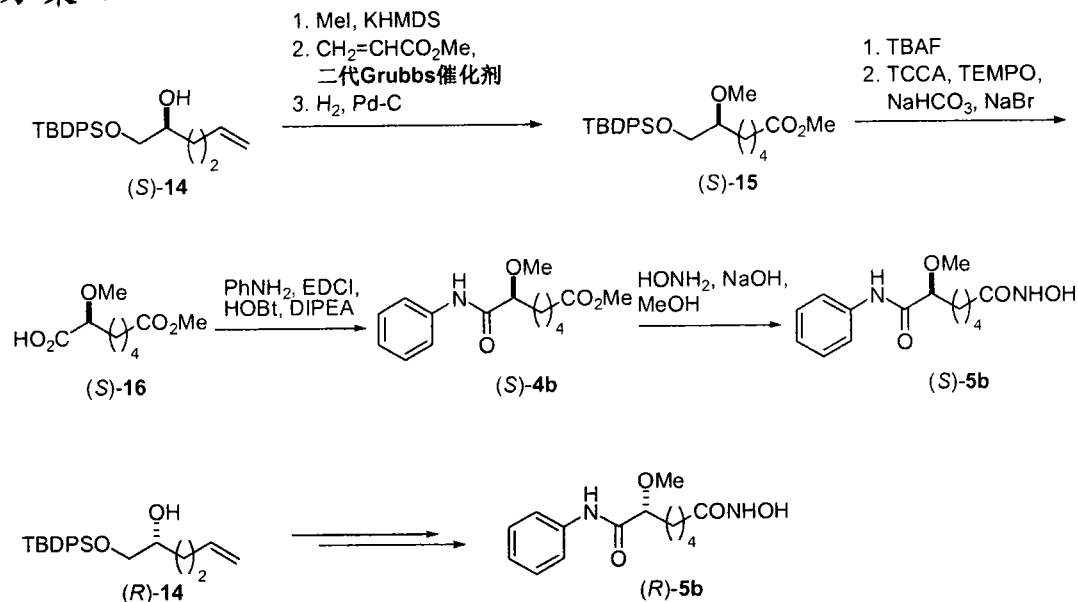
试剂和条件: (a) RBr 或 RI, Ag_2O , MeCN 或 DMF 甲苯; 就 $R = 4-MeOC_6H_4CH_2$, $4-MeOC_6H_4CH_2O(C=NH)CCl_3$ 而言, 催化剂 $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 。

方案 3

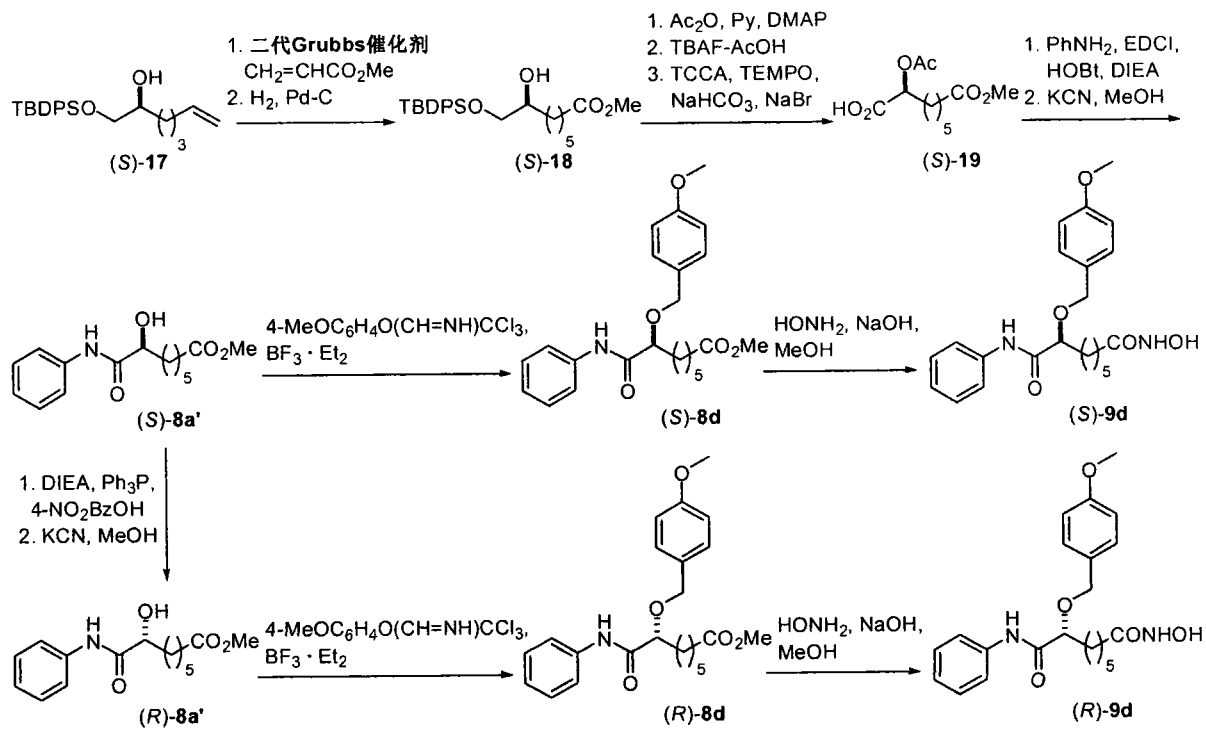


试剂和条件: (a) RBr 或 RI, Ag_2O , DMF 或 MeCN 或 甲苯。

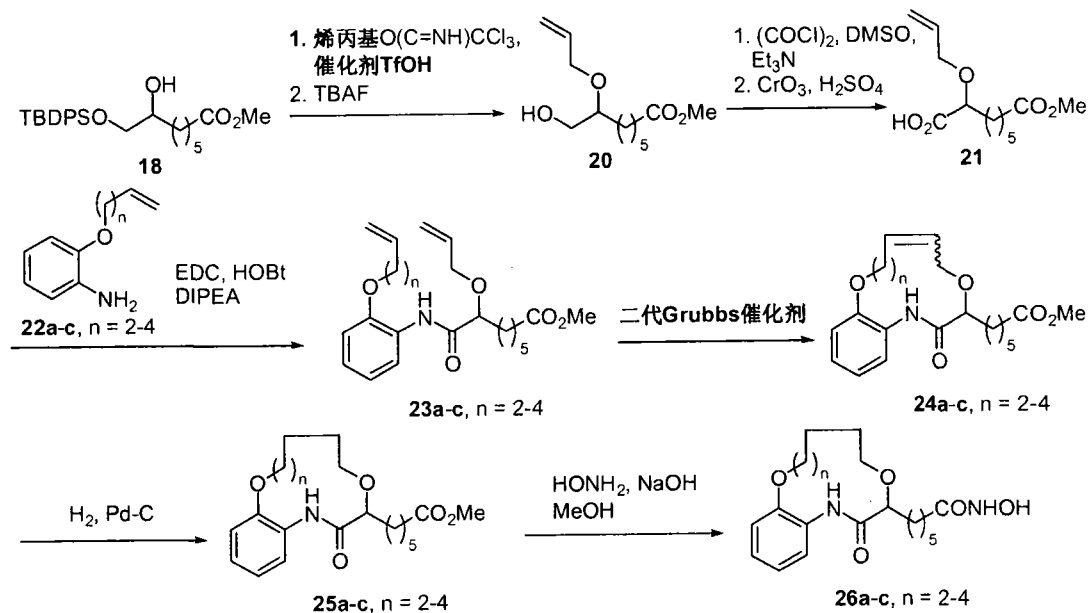
方案 4



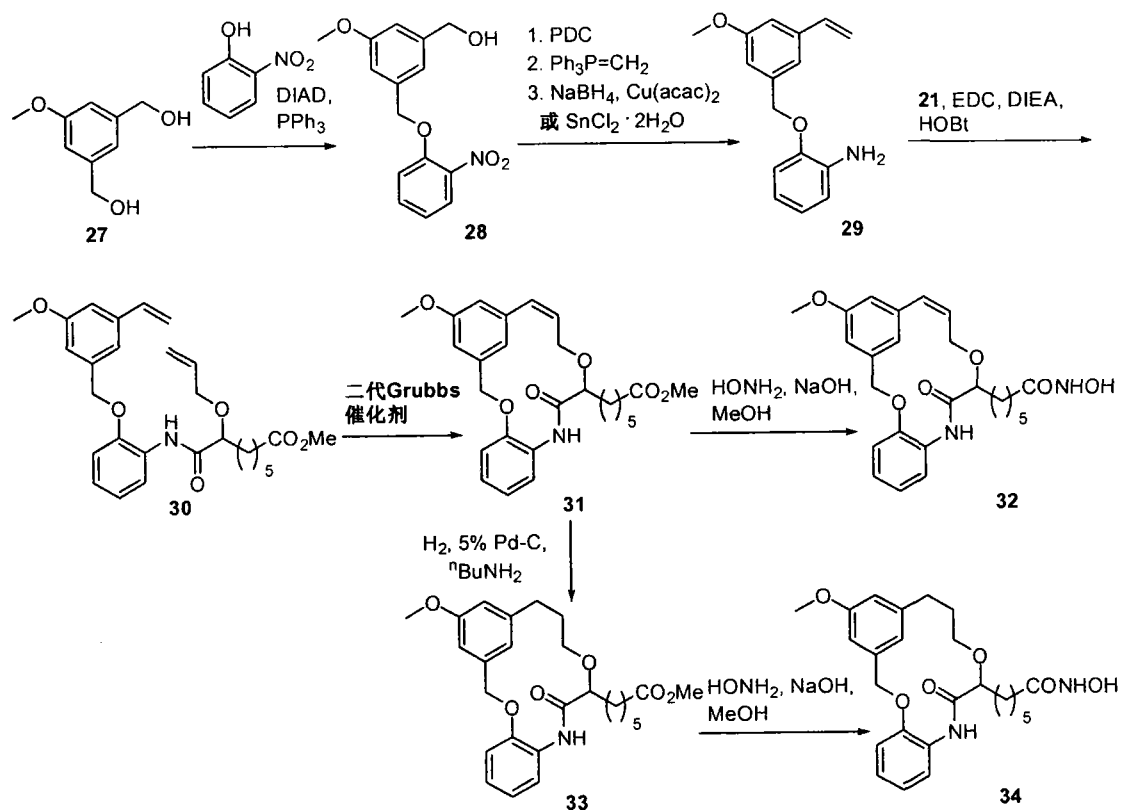
方案 5



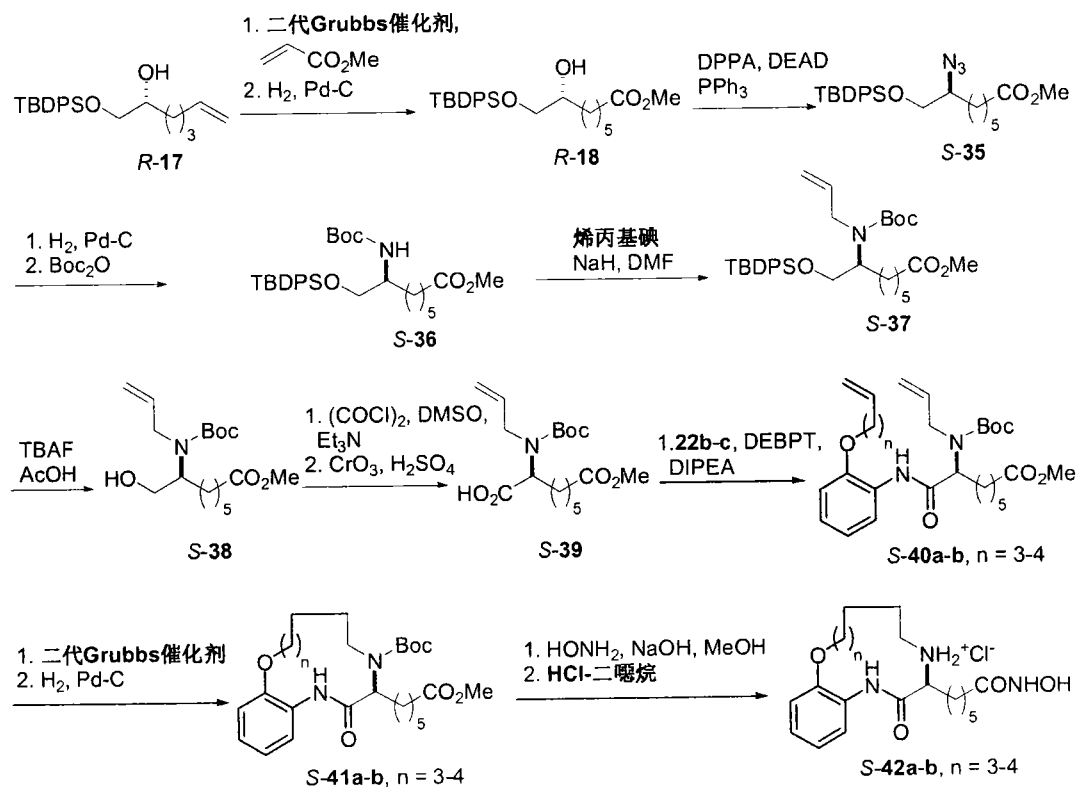
方案 6



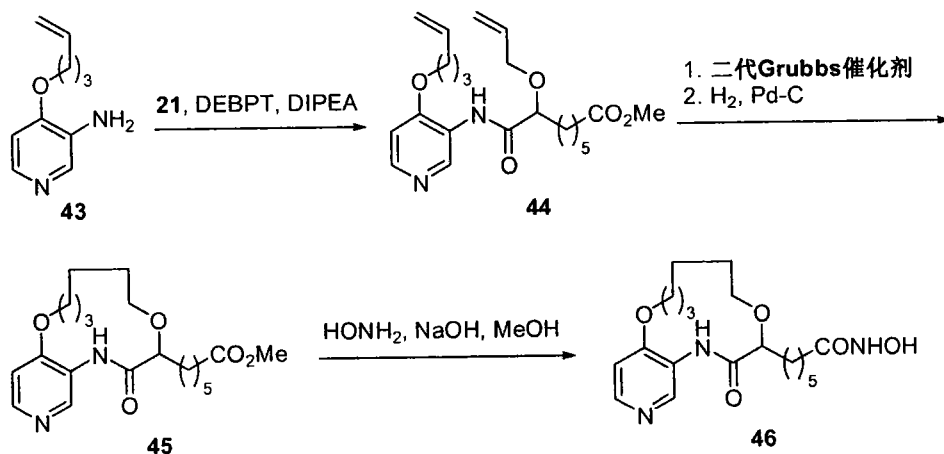
方案 7



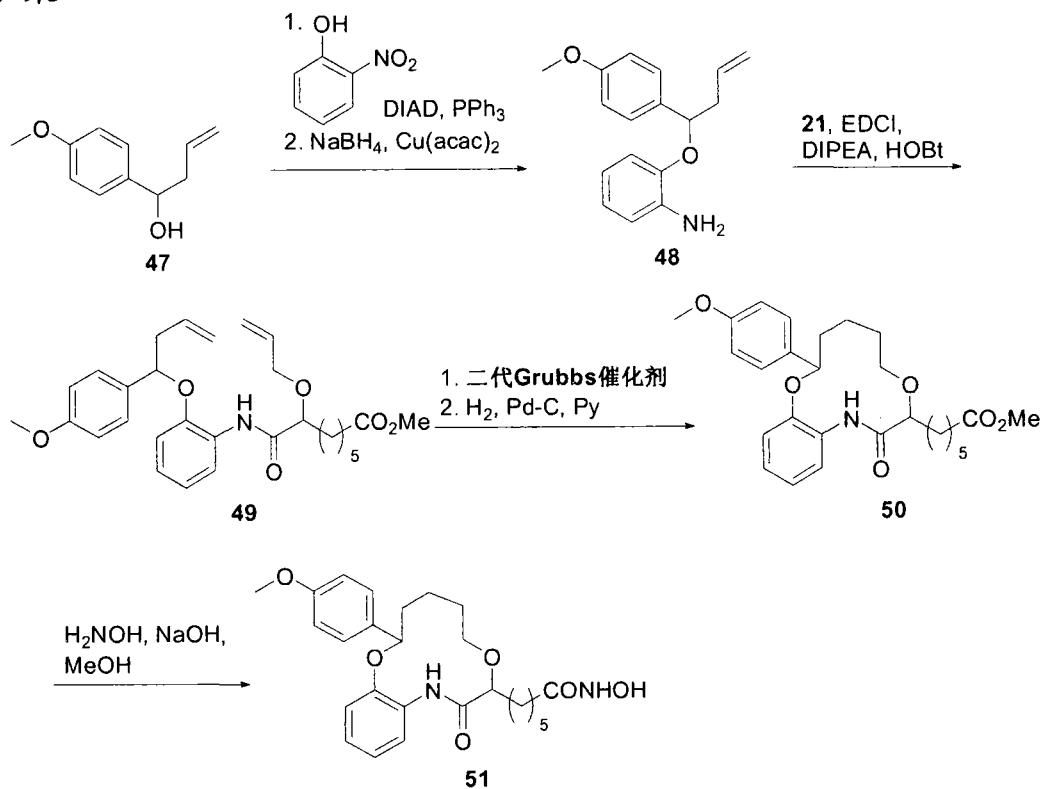
方案 8



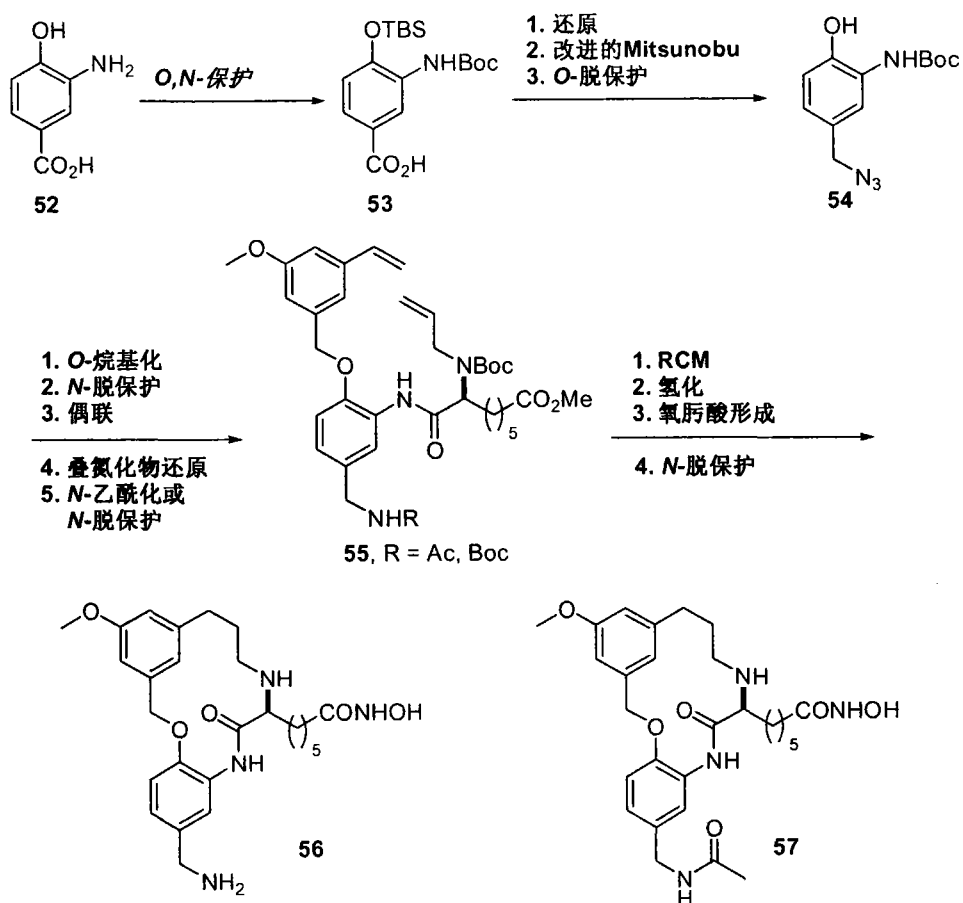
方案 9



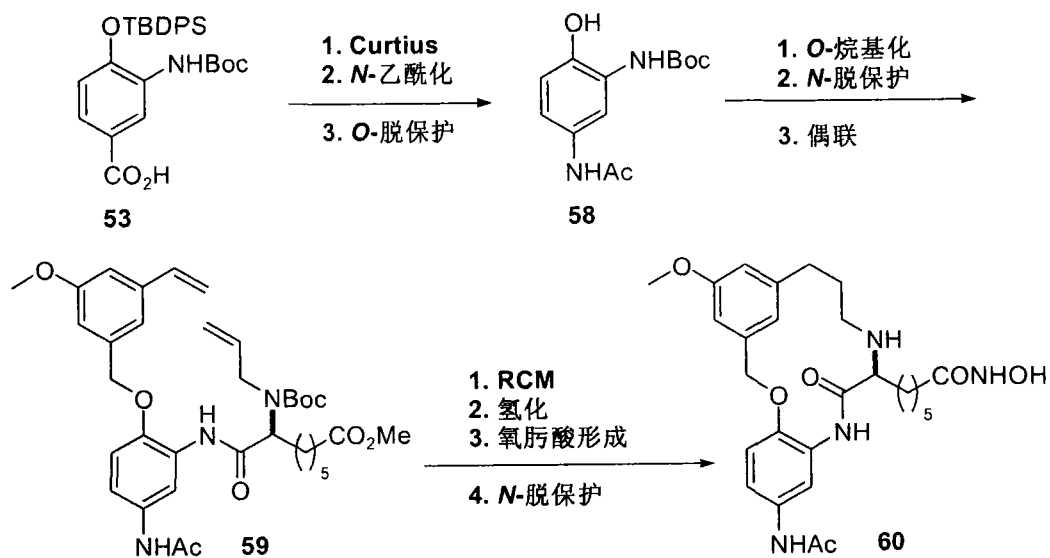
方案 10



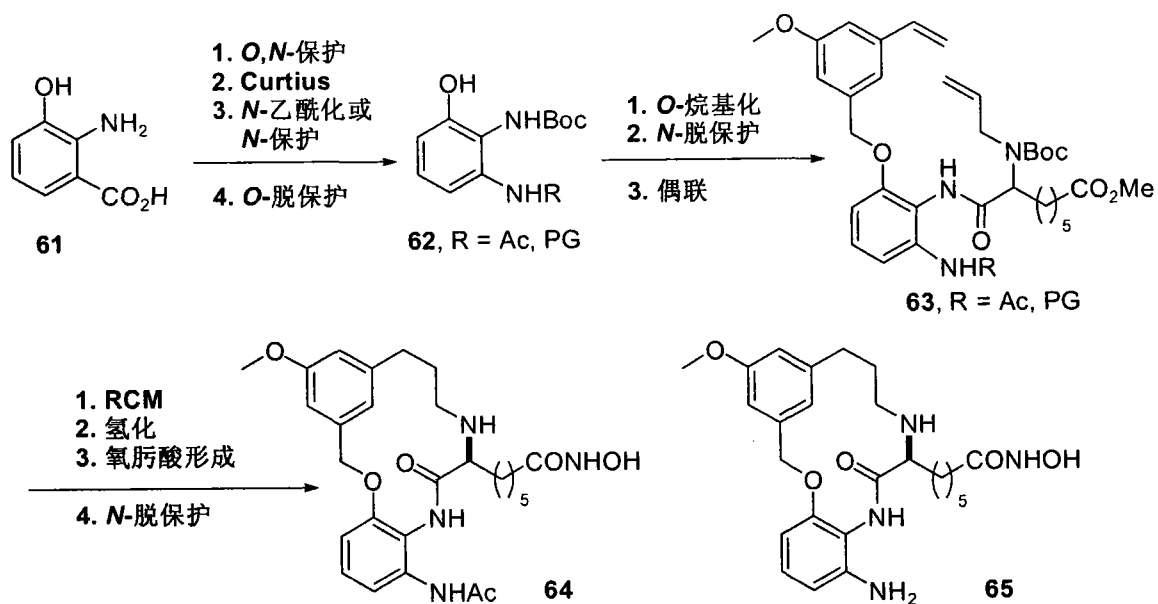
方案 11



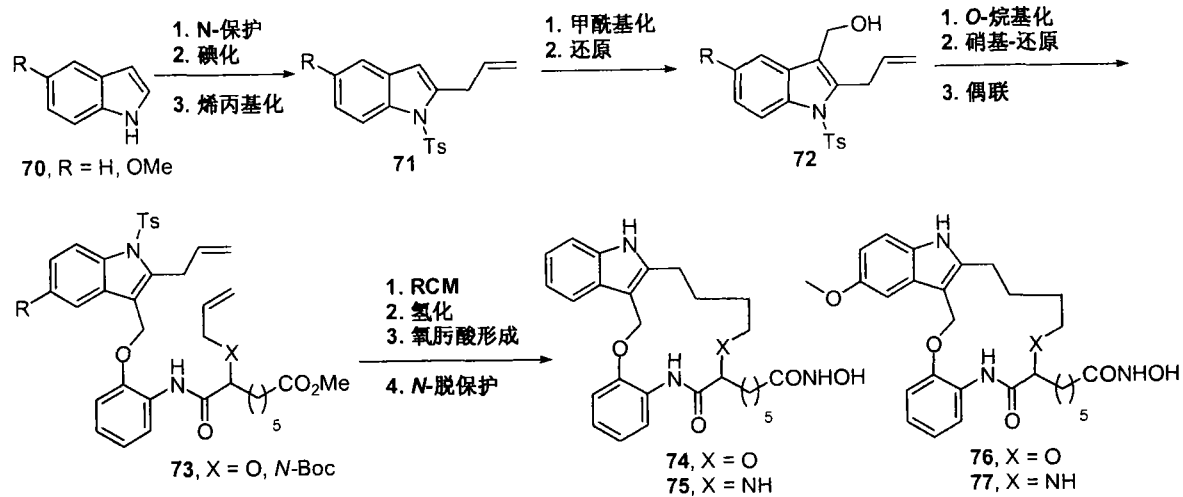
方案 12



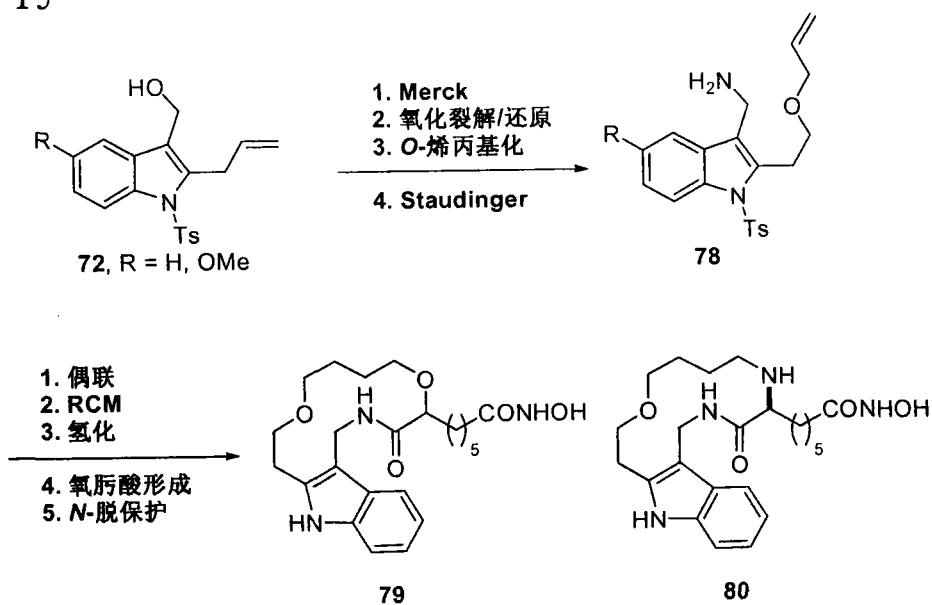
方案 13



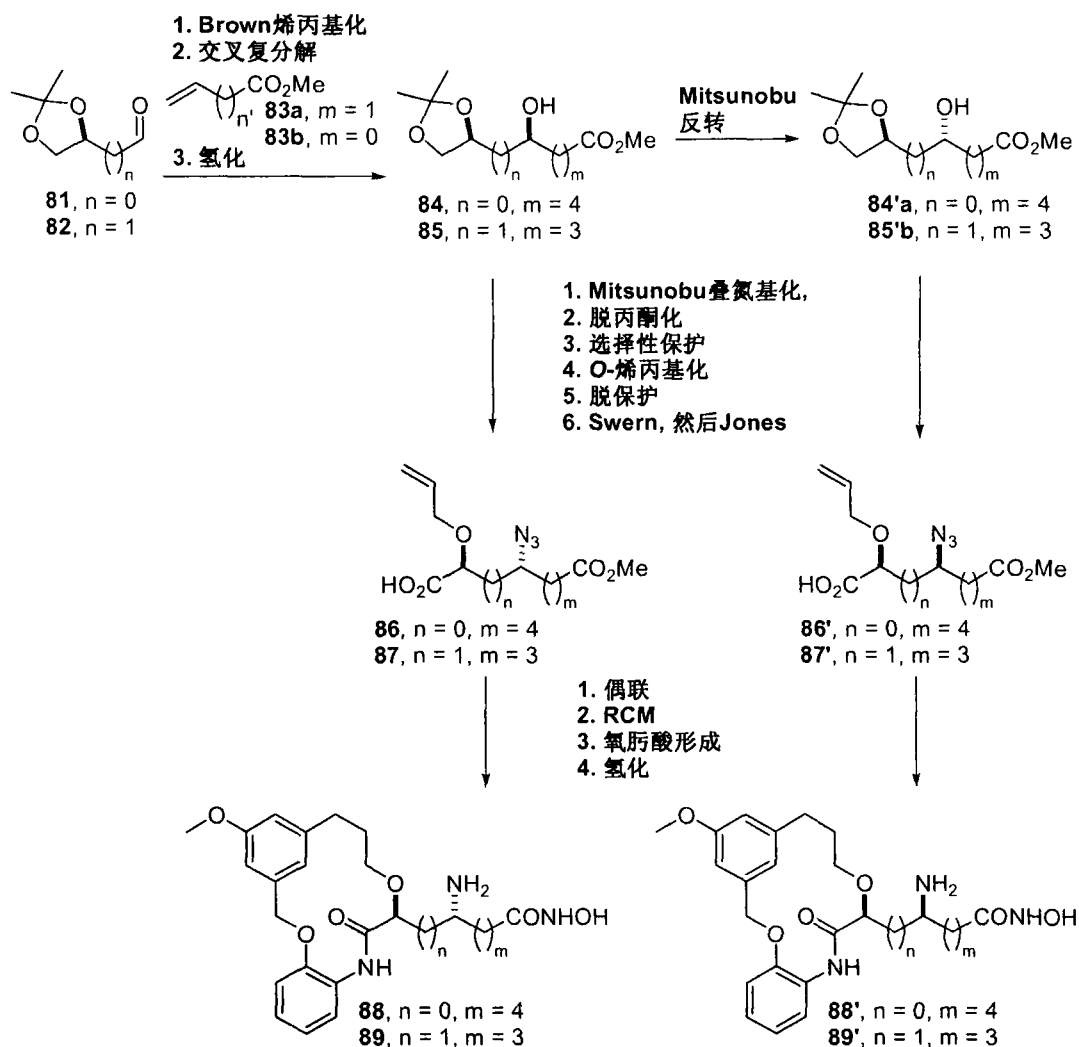
方案 14



方案 15



方案 16



SPOSTATO

在下文中, 通过某些实施例例证本发明, 但这些实施例并非被视为限定本发明的范围。

在下文中使用如下缩写用于附带的实施例: acac (乙酰丙酮基), Boc_2O (二碳酸二叔丁酯), DBU (1, 8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯), DEAD (偶氮二甲酸二乙酯), DEBPT [3-(二乙氧基磷酰氧基)-1, 2, 3-苯并三嗪-4 (3H)-酮], DIAD (偶氮二甲酸二异丙酯), DIPEA (二异丙基乙胺), DMAP (4-二甲氨基吡啶), DPPA (叠氮化磷酸二苯酯), EDC [N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺], Grubbs 二代催化剂 {亚苄基 [1, 3-双 (2, 4, 6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基] 二氯 (三环己基膦) 钨}, KHMDS

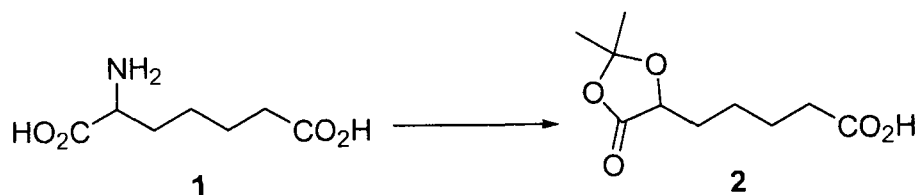
[双(三甲基甲硅烷基)氨基钾], LiHMDS[双(三甲基甲硅烷基)氨基锂], HOBT(1-羟基苯并三唑), PTSA(对-甲苯磺酸), TBAF(氟化四丁基铵), TBDPS(叔-丁基二苯基甲硅烷基), TCCA(三氯异氰尿酸), TEMPO(2,2,6,6-四甲基哌啶基-1-氧化物), TfOH(三氟甲磺酸), aq(水的), sat(饱和的)。

材料和方法

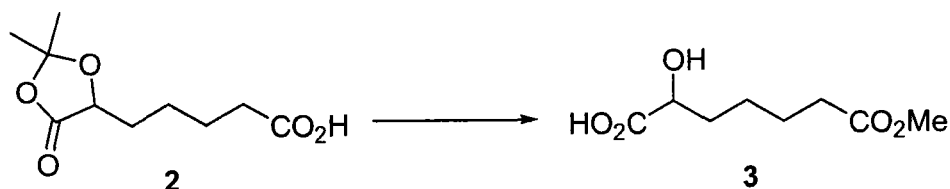
所有的非-水反应均在氩气正压力与从试剂和玻璃器皿中去除了水分的火焰干燥的玻璃器皿中, 使用用于操作空气敏感性化合物的标准技术进行。通过干燥柱(溶剂递送系统)过滤得到无水 THF, 甲苯, Et₂O 和 CH₂Cl₂; 使用前将其它溶剂在干燥氩气正压力下蒸馏并且通过标准方法干燥。除非另作陈述, 否则在不进行额外纯化的情况下使用商品级试剂。使用 230-400 目硅胶与指定的溶剂系统进行快速色谱法。使用预涂敷的玻璃支持的硅胶板(Merck 60F₂₅₄)进行薄层色谱法。在短波长紫外光下和/或通过将所述的板浸入硫酸铈/钼酸铵的 H₂SO₄ 水溶液, 高锰酸盐或茴香醛的乙醇溶液, 随后使用热喷枪炭化进行显色。使用 AMX-300, ARX-400, AV-400 光谱仪(Bruker)在 400, 700, 100 和 75 MHz 下记录常规的核磁共振谱。由 Centre Régional de Spectroscopie de l'Université de Montréal 使用 AEI-MS 902 或 MS-50 光谱仪, 应用电喷雾(ES)技术进行低-和高分辨率质谱分析。使用 Perkin-Elmer 341 旋光仪在环境温度下, 应用具有 1 mL 容量的 100 mm 池测定旋光度并且以 10⁻¹ deg cm² g⁻¹ 的单位给出。使用 LC-Gilson 仪器(234 型自动注射器, 泵 322), ThermoFinnigan LCQ Advantage MS 和 TSP UV6000 界面进行 LCMS 分析。HPLC 条件: 20-80 B%, A = H₂O, B = MeCN; 流量 = 0.5 mL/min; 注射体积 = 10 μL; Col. C18, 50 × 4.6 mm, 150 × 4.6 mm, 或 250 × 4.6 mm; UV 检测 214 nm, 254 nm。

实施例 1

外消旋 7 个碳长链 ω-烷氧基衍生物的制备



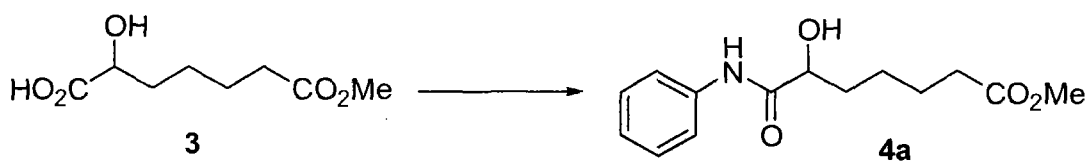
(±)-5-(2,2-二甲基-5-氧代-[1,3]二氧戊环-4-基)-戊酸(2)。在 1 h 内向冰冷却的(±)-2-氨基庚二酸(1) (3.00 g, 17.1 mmol) 在 16 mL 2N HCl 中的溶液中缓慢加入溶于 40 mL H₂O 的 NaNO₂ (2.36 g, 34.2 mmol)。在 0℃ 下 2h 后, 将该澄清溶液在室温下搅拌过夜且然后在真空中与正己烷一起共沸浓缩。将油状残余物溶于 H₂O (30 mL) 并且用 EtOAc 小心地萃取。干燥合并的有机萃取物 (MgSO₄), 过滤并且蒸发至得到 3.0 g 蜡状固体, 为(±)-2-羟基-庚二酸的粗品。将该固体溶于 2,2-二甲氧基丙烷 (DMP) (62 mL) 并且使其与催化量的对-甲苯磺酸 (PTSA) (0.23 g, 1.7 mmol) 反应 2 h。用 H₂O 使反应停止并且用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥合并的有机萃取物 (MgSO₄) 并且在真空中浓缩。进行快速色谱纯化 (6:4 己烷/EtOAc) 得到丙酮化合物 2 (2.66 g, 来自 1 的产率为 72%), 为无色油状物: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.40 (b, 1H), 4.36 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.78-61 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 5H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 179.4, 173.1, 110.4, 73.7, 30.6, 31.0, 27.0, 25.6, 24.2, 24.0。MS (ESI) m/z: 217.1 (M+1), 239.1 (M+Na⁺)。



(±)-2-羟基-庚二酸 7-甲酯(3)。在 0℃ 下冷却在氩气环境中的丙酮化合物 2 (2.60 g, 12.0 mmol) 在无水的 Et₂O (10 mL) 中的溶液并且小心地加入新近蒸馏的重氮甲烷在 Et₂O 中的溶液, 直到深黄色持续出现

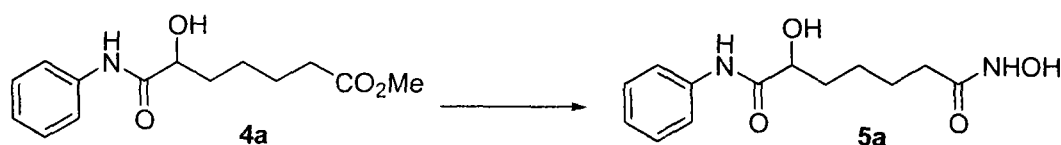
为止。持续搅拌 30 min 并且将该溶液加温至室温。通过剧烈搅拌破坏过量的重氮甲烷并且在真空中蒸发溶剂。通过快速色谱法纯化粗产物 (8:2 己烷/EtOAc) 而得到完全被保护的 2-羟基二羧酸中间体 (2.74 g, 99%), 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.40 (dd, $J = 7.2$, 4.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.81–1.65 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.57–1.45 (m, 5H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.3, 173.6, 110.9, 74.3, 52.0, 34.2, 31.6, 27.6, 26.2, 24.9 (2C)。MS (ESI) m/z : 231.1 ($M+1$), 253.1 ($M+\text{Na}^+$)。

将该被保护的中间体 (2.65 g, 11.5 mmol) 悬浮于 23 mL 70% 乙酸水溶液中并且使所得混合物在 60℃ 下反应。通过 TLC 检测反应, 并且在 2 h 后, 通过添加水 (65 mL) 使反应停止, 且用 EtOAc 萃取。干燥合并的有机萃取物 (MgSO_4), 过滤并且在真空中浓缩而得到粗残余物, 将其通过快速色谱法纯化 (100% EtOAc)。得到游离 2-羟基酸 3 (1.86 g), 产率为 85%, 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (b, 1H), 4.29 (dd, $J = 7.5$, 4.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.79–1.63 (m, 3H), 1.54–1.43 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 179.5, 174.8, 70.4, 52.1, 34.2, 34.1, 24.8, 24.7。MS (ESI) m/z : 191.1 ($M+1$)。



(±)-6-羟基-6-苯基氨基甲酰基己酸甲酯 (4a)。按照一般操作 (方法 1A), 以 1.75 g 羟基酸 3 (9.2 mmol), N-亚磺酰基苯胺 (Kim, Y. H.; Shin, J.M. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 3821–3824) (1.79 g, 12.9 mmol) 和 1,2,4-三唑 (0.89 g, 12.9 mmol) 为原料物质在 13 mL 无水 CH_2Cl_2 中制备 N-酰基苯胺 4a。在进行快速色谱法纯化 (6:4 己烷/EtOAc) 后, 分离出纯的 N-酰基苯胺 4a (2.04 g), 产率为 84%, 为白色固体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.53 (b, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz,

2H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (b, 1H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.84–1.66 (m, 3H), 1.54 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.9, 172.2, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.1 (2C), 72.6, 52.1, 34.5, 34.1, 24.9, 24.5. MS (ESI) m/z : 266.1 ($M+1$), 288.1 ($M+\text{Na}^+$).



(±)-2-羟基庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (5a)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 4a 为原料物质制备肟肟酸 5a, 产率为 77%。白色固体: HPLC $t_R = 7.72$ min. ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.74–1.60 (m, 3H), 1.51 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 174.5, 171.8, 138.0, 128.8 (2C), 124.6, 120.5 (2C), 71.9, 34.3, 32.6, 25.5, 24.7. HRMS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 267.13393$, 测定值 267.13377。

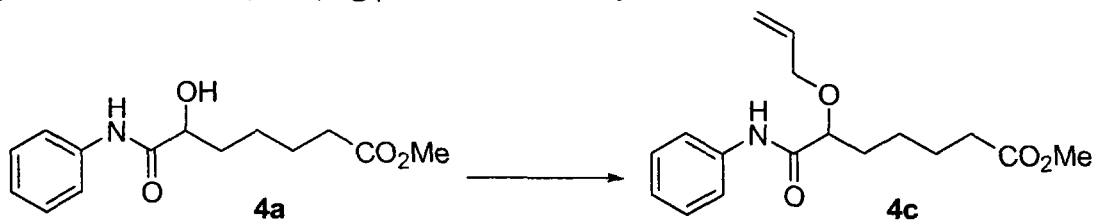


(±)-6-甲氧基-6-苯基氨基甲酰基己酸甲酯 (4b)。按照一般操作 (方法 2A), 以醇 4a (250 mg, 0.94 mmol), 甲基碘 (1.47 mL, 23.50 mmol) 和 Ag_2O (0.26 g, 1.13 mmol) 为原料物质在无水的 MeCN (1.20 mL) 中和回流温度下制备醚 4b。在进行快速色谱法 (6:4 己烷/ EtOAc) 后回收纯的 0-甲醚 4b (103 mg), 产率为 39% (58%, 两个周期 (cycle)), 为无色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$

Hz, 2H), 7.37(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.77(dd, $J = 6.6$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 3.50(s, 3H), 2.35(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.84(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.48(m, 2H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.4, 171.0, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 82.8, 58.9, 51.9, 34.3, 32.4, 25.1, 24.7。MS (ESI) m/z : 280.2 ($M+1$), 302.2 ($M+\text{Na}^+$)。

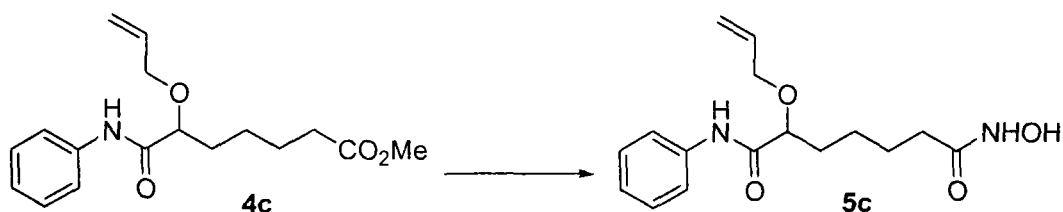


(±)-2-甲氧基庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (5b)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 4b 为原料物质制备肟肟酸 5b, 产率为 92%。无色油状物: HPLC $t_R = 8.63$ min。 ^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.60(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.78(dd, $J = 6.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 2.12(t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.81(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.49(m, 2H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8, 171.6, 137.5, 129.5 (2C), 125.1, 120.4 (2C), 82.6, 58.9, 32.8, 32.0, 25.3, 24.4。HRMS (ES+) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 281.14958$, 测定值 281.14944。

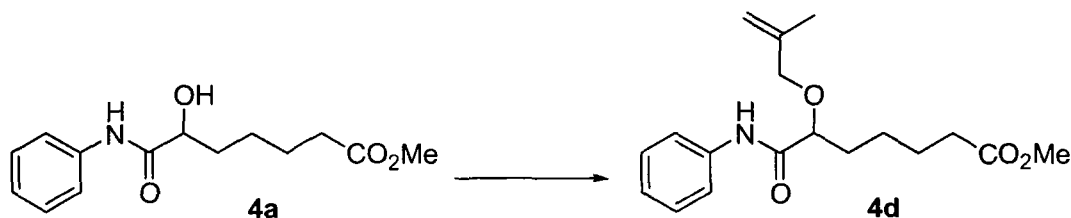


(±)-(6-烯丙氧基-6-苯基氨基甲酰基己酸甲酯) (4c)。按照一般操作 (方法 2A), 以醇 4a (500 mg, 1.89 mmol), 烯丙基溴 (4.00 mL, 47.12 mmol) 和 Ag_2O (4.00 mL, 47.3 mmol) 为原料物质在无水 MeCN (3.30 mL) 中和 45℃ 下制备醚 4c。在进行快速色谱法 (7:3 己烷/EtOAc) 后, 回收纯的烯丙基醚衍生物 4c (328 mg), 产率为 66%, 为淡黄色油状物:

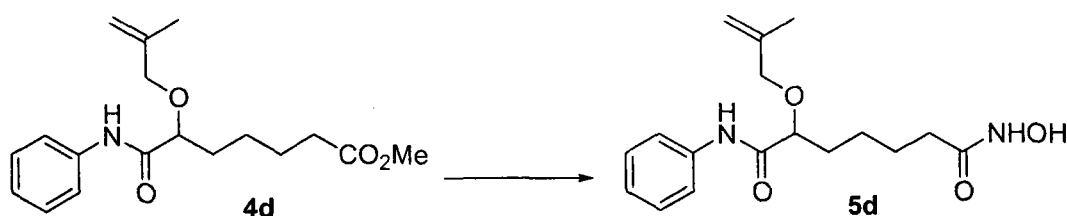
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.98 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.12 (dt, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.4, 171.2, 137.7, 134.0, 129.5 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 118.8, 80.5, 72.2, 52.0, 34.3, 32.9, 25.1, 25.0. MS (ESI) m/z : 306.2 ($M+1$), 328.2 ($M+\text{Na}^+$).



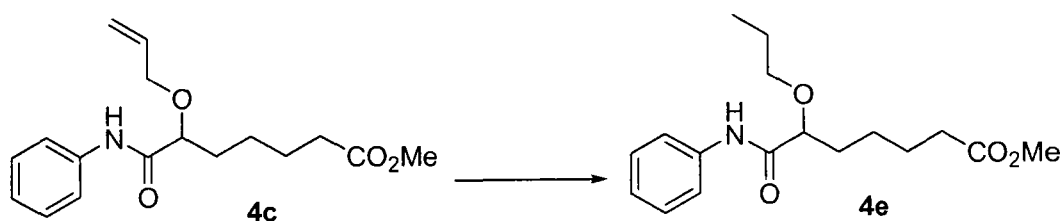
(±)-2-烯丙氧基庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (5c)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 4c 为原料物质制备氧肟酸 5c, 产率为 77%。无色油状物: HPLC t_R 9.98 min. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.00 (ddt, $J = 17.0, 10.8, 5.9$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.51 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8 (2C), 137.5, 134.0, 129.5 (2C), 125.1, 120.3 (2C), 118.9, 80.2, 72.2, 32.8, 32.5, 25.3, 24.6. HRMS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 307.16523$, 测定值 307.16488。



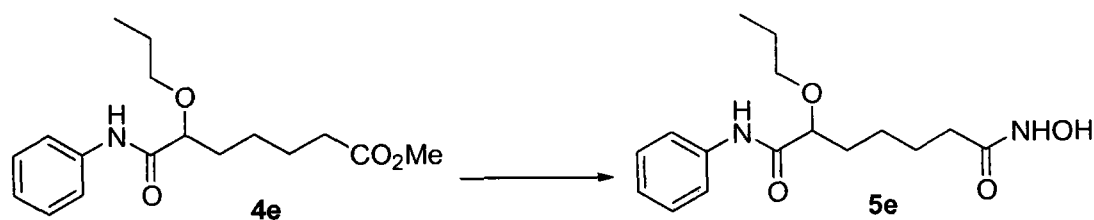
(±)-6-(2-甲基烯丙氧基)-6-苯基氨基甲酰基己酸甲酯(4d)。按照一般操作(方法 2A),以醇 4a(250 mg, 0.94 mmol), 3-溴-2-甲基丙烯(2.37 mL, 23.50 mmol)和 Ag_2O (0.26 g, 1.13 mmol)为原料物质在无水的 MeCN(1.65 mL)中制备醚 4d。在进行快速色谱法纯化(7:3 己烷/EtOAc)后分离纯的 2-甲基烯丙基醚 4d(100 mg), 产率为 38%, 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40(s, 1H), 7.59(d, J = 8.5, 1.2 Hz, 2H), 7.36(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.04(d, J = 19.8 Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 3.92(dd, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.34(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83, (m, 2H), 1.82(s, 3H), 1.67(m, 2H), 1.51(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.4, 171.2, 141.6, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 113.7, 80.4, 75.1, 52.0, 34.3, 32.8, 25.1, 24.7, 20.1。 MS (ESI) m/z : 320.2 ($M+1$), 342.2 ($M+\text{Na}^+$)。



(±)-2-(2-甲基烯丙氧基)庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺(5d)。按照一般操作 7A,以相应的甲酯 4d 为原料物质制备氧肟酸 5d, 产率为 75%。淡黄色油状物: HPLC t_r = 10.85 min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.60(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14(t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 4.97(s, 1H), 4.09(d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.93(m, 2H), 2.12(t, J = 7.3, 2H), 1.89-1.80(m, 5H), 1.68(m, 2H), 1.52(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.7, 171.5, 141.5, 137.5, 129.5 (2C), 125.1, 120.2 (2C), 113.9, 80.2, 75.0, 32.8, 32.4, 25.3, 24.6, 20.1。 HRMS (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 321.18088, 测定值 321.18122。

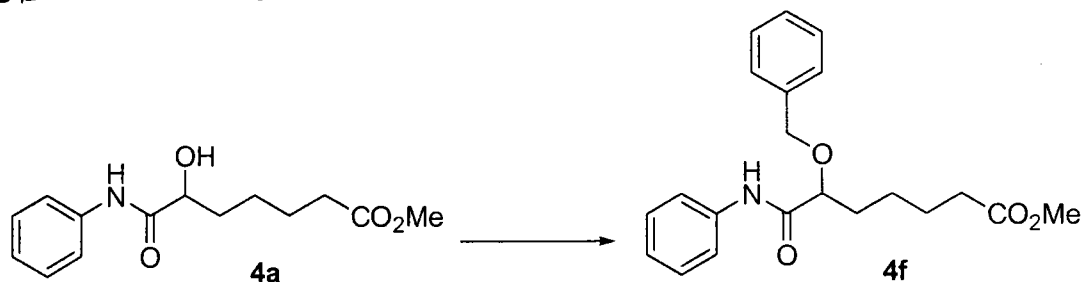


(±)-6-苯基氨基甲酰基-6-丙氧基己酸甲酯(4e)。将 0-烯丙基中间
 间体 4c (180 mg, 0.59 mmol) 溶于 MeOH (4.0 mL) 并且在搅拌过程中和
 室温下加入催化剂 10% 钯/碳。通过抽吸给反应容器抽真空并且用 H₂
 充分净化 (3 次) 并且在 H₂ 气囊存在下搅拌所得不均匀混合物。24 h 后,
 给 H₂ 抽真空, 过滤出催化剂并且在减压下浓缩滤液而得到粗残余物。
 在进行快速色谱纯化 (7:3 己烷/EtOAc) 后回收纯的正-丙基醚 4e (145
 mg), 产率为 80%, 为无色油状物: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.39 (s,
 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H),
 7.15 (t, J = 7.4, 1H), 3.84 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (s,
 3H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.85 (m,
 2H), 1.91–1.64 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.4, 171.6, 137.5, 120.5 (2C), 124.8,
 119.9 (2C), 81.2, 73.3, 52.0, 34.3, 32.9, 25.1, 25.0, 23.5,
 11.2。MS (ESI) m/z: 308.2 (M+1), 330.2 (M+Na⁺)。

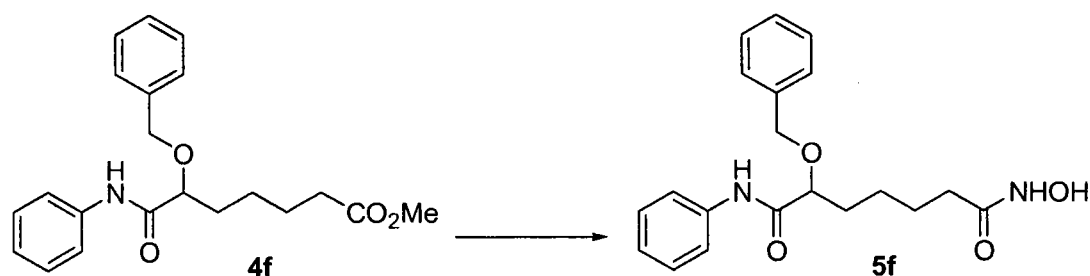


(±)-2-丙氧基庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (5e)。按照一般操
 作 7A, 以相应的甲酯 4e 为原料物质制备氧肟酸 5e, 产率为 98%。无
 色油状物: HPLC t_R = 10.48 min. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.59 (d,
 J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz,
 1H), 3.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.12 (t,
 J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 4H), 1.50 (m, 2H),

1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 172.1, 171.7, 137.5, 129.5 (2C), 125.0, 120.19 (2C), 81.0, 73.3, 32.8, 32.6, 25.4, 24.7, 23.5, 11.2。HRMS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{M}]^+ + 309.18088$, 测定值 309.18159。

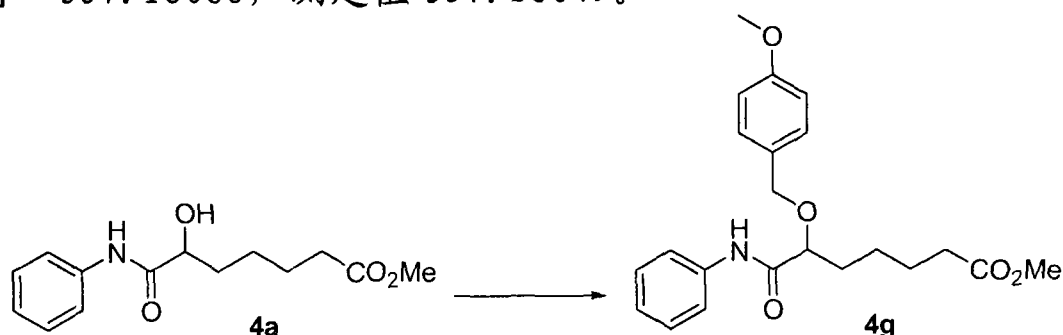


(±)-2-苄氧基-2-苯基氨基甲酰基己酸甲酯 (4f)。按照一般操作 (方法 2A), 以醇 4a (250 mg, 0.94 mmol), 苄基溴 (1.12 mL, 9.40 mmol) 和 Ag_2O (261 mg, 1.13 mmol) 为原料物质在无水 DMF (1.20 mL) 中制备醚 4f。在进行快速色谱纯化 (7:3 己烷/EtOAc) 后分离纯的 O-苄基醚 4f (135 mg), 产率为 40%, 为淡黄色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.45–7.29 (m, 7H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (dd, $J = 6.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.51 (m, 2H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.4, 171.2, 137.7, 137.3, 129.5, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 80.7, 73.5, 52.0, 34.3, 32.9, 25.1, 24.9。MS (ESI) m/z : 356.3 ($\text{M}+1$)。

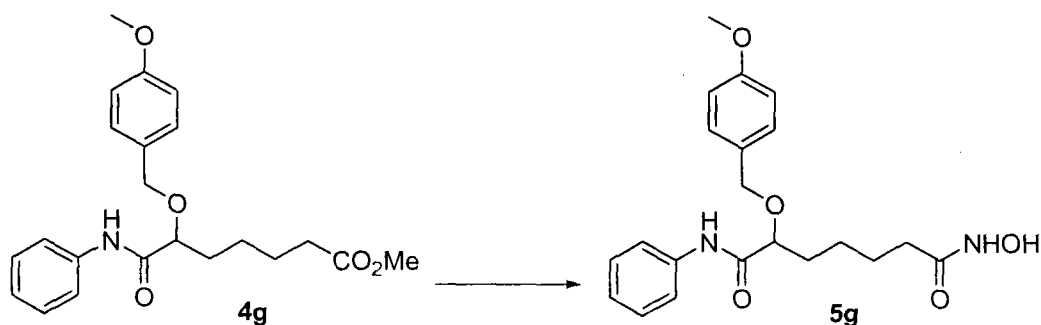


(±)-2-苄氧基庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (5f)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 4f 为原料物质制备氧肟酸 5f, 产率为 73%。淡

黄色油状物: HPLC $t_R = 11.57$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.43–7.28 (m, 7H) 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.6 (2C), 137.4, 137.3, 129.5, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.6 (2C), 125.1, 120.3 (2C), 80.5, 73.5, 32.4, 32.0, 25.2, 24.5. HRMS (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 357.18088$, 测定值 357.18049.



(±)-6-(4-甲氧基苄氧基)-6-苯基氨基甲酰基己酸甲酯 (4g)。按照一般操作(方法 2A), 在 45°C 下以醇 4a (300 mg, 1.13 mmol), 对-甲氧基苄基溴(新近制备的在甲苯中的 2 M 溶液, 5.65 mL)和 Ag_2O (311 mg, 1.34 mmol) 为原料物质制备醚 4g。在进行快速色谱纯化(梯度 9:1 – 6:4 己烷/ EtOAc)后分离纯的对-甲氧基苄基醚 4g (131 mg), 产率为 30%, 为淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.4, 171.4, 160.2, 137.7, 130.3 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 124.9, 120.0 (2C), 114.6 (2C), 80.4, 73.3, 55.8, 52.0, 34.3, 32.9, 25.0, 24.9. MS (ESI) m/z : 386.1 ($\text{M}+1$).

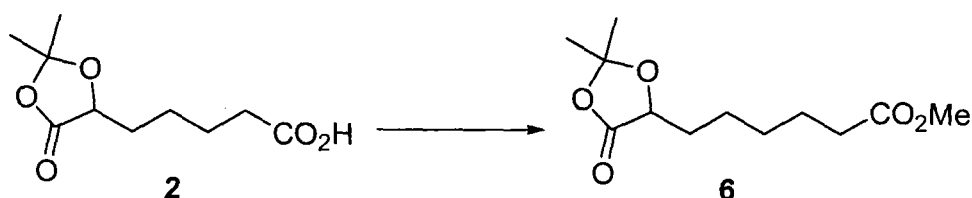


(±)-2-(4-甲氧基苄氧基)庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (5g)。

按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 4g 为原料物质制备肟肪酸 5g, 产率为 65%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 11.51$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35–7.31 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 7.3$, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8 (2C), 160.2, 137.5, 130.3 (2C), 129.5 (2C), 129.3, 125.1, 120.2 (2C), 114.6 (2C), 80.1, 73.2, 55.8, 32.7, 32.5, 25.2, 24.6. HRMS (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$, 理论值 $[\text{MH}]^+ 387.19145$, 测定值 387.18975。

实施例 2

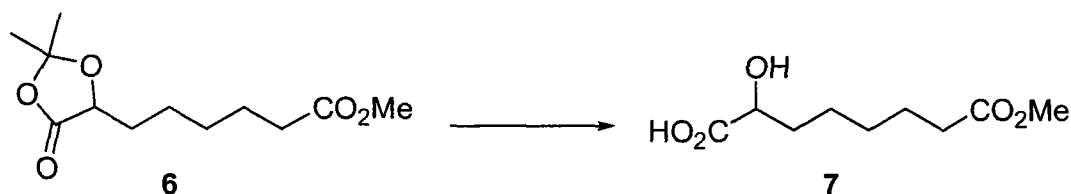
外消旋 8 个碳长链 ω -烷氧基衍生物的制备



(±)-6-(2,2-二甲基-5-氧代-[1,3]二氧戊环-4-基)己酸甲酯 (6)。在 -10°C 下向在氩气环境中的部分被保护的羧酸 2 (0.50 g 级反应, 2.31 mmol) 在 CH_2Cl_2 (13 mL) 中的溶液中加入 SOCl_2 (1.67 mL, 23.10 mmol) 和催化量的无水 DMF (36 μL , 0.46 mmol)。使所得溶液升至室温,

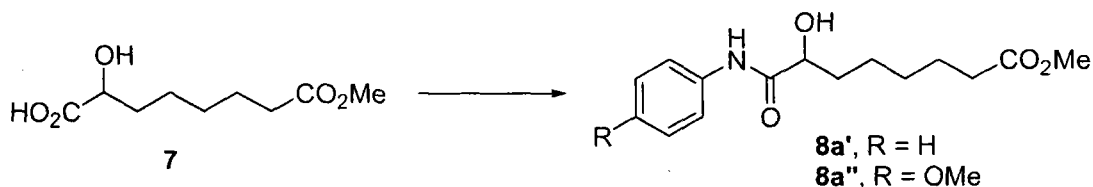
同时搅拌 30 min。在减压下除去溶剂和过量的 SOCl_2 并且将残余物溶于无水 Et_2O (2.5 mL)。在 -50°C 下冷却后，在剧烈搅拌下向白色混悬液中小心地加入新近蒸馏的重氮甲烷在 Et_2O 中的溶液，直到持续呈现深黄色为止。持续搅拌 3 h，此时将该混合物加温至室温。通过剧烈搅拌除去过量的重氮甲烷后，在减压下除去溶剂并且通过快速色谱法纯化所得粗产物 (7:3 己烷/ EtOAc)。由此得到重氮酮中间体 (478 mg)，产率为 86% (根据 2 计算)，为黄色油状物： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.27 (s, 1H), 4.40 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.78–1.66 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.55–1.46 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 241.1 ($M+1$), 263.1 ($M+\text{Na}^+$)。

将该重氮酮中间体 (0.40 mg, 1.67 mmol) 和 Et_3N (0.47 mL, 3.34 mL) 溶于无水 MeOH (11.30 mL) 且然后在氩气环境中冷却至 -25°C ，同时避光。分部分缓慢加入苯甲酸银 (38 mg, 0.17 mmol) 并且将所得混合物在 1 h 期限内加温至室温。一旦达到室温，则即刻用 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机相 (MgSO_4)，蒸发并且通过快速色谱法纯化 (75:25 己烷/ EtOAc)，得到 0.40 g (99% 产率) 重排的甲酯 6，为无色油状物： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.40 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76–1.61 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.52–1.35 (m, 5H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.5, 173.7, 110.8, 74.4, 51.9, 34.3, 31.7, 29.1, 27.6, 26.2, 25.1, 24.9。MS (ESI) m/z : 245.1 ($M+1$)。



(±)-2-羟基辛二酸 8-甲酯 (7)。将完全被保护的羟基二酸 6 (1.20 g, 4.9 mmol) 悬浮于 10.0 mL 70% 乙酸水溶液中并且在 60°C 下搅拌。

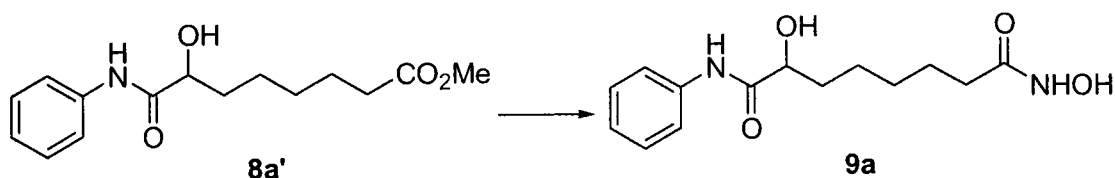
在该温度下 2 h 后, 判断反应完成(通过 TLC 监测)并且通过添加水(30 mL)使反应停止并且用 EtOAc 萃取。干燥合并的萃取物(MgSO₄), 过滤并且在真空中浓缩至得到部分脱保护的 2-羟基酸 7 (0.98 g, 98%), 将其不经进一步纯化用于下一步反应。无色油状物: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.50 (b, 1H), 4.29 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.79–1.60 (m, 3H), 1.57–1.33 (m, 4H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 179.8, 175.0, 70.5, 52.1, 34.3, 34.2, 29.1, 25.1, 24.8。MS (ESI) m/z: 205.1 (M+1), 227.1 (M+Na⁺)。



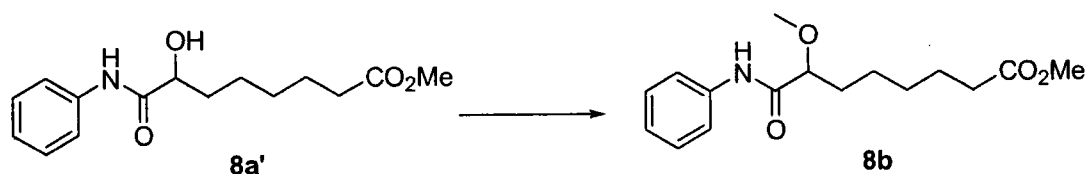
(±)-7-羟基-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 (8a') 和 (±)-7-羟基-7-(4-甲氧基苯基氨基甲酰基)庚酸甲酯 (8a'')。按照一般操作(方法 1A), 以 2-羟基酸 7 (0.90 g, 4.4 mmol), N-亚磺酰基苯胺 (0.86 g, 6.16 mmol) 和 1,2,4-三唑 (0.43 g, 6.16 mmol) 为原料物质在 CH₂Cl₂ (6.0 mL) 中制备 N-酰基苯胺 8a'。在进行快速色谱法(梯度 7:3–1:1 己烷/EtOAc)后回收纯的 8a' (1.06 g), 产率为 86%, 为淡黄色固体: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (b, 1H), 2.35 (t, J = 7.4, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.83–1.62 (m, 3H), 1.57–1.40 (m, 4H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.9, 172.2, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.4 (2C), 72.8, 52.0, 34.9, 34.3, 29.0, 25.0, 24.9。MS (ESI) m/z: 280.1 (M+1), 302.1 (M+Na⁺)。

按照一般操作(方法 1A), 由 2-羟基酸 7 (0.90 g, 4.4 mmol), N-亚磺酰基苯胺 (1.05 g, 6.16 mmol) 和 1,2,4-三唑 (0.43 g, 6.16 mmol)

在 CH_2Cl_2 (6.0 mL) 中制备 N-酰基苯胺 **8a''**。在进行快速色谱法(梯度 7:3-1:1 己烷/EtOAc)后回收纯的 **8a''** (0.98 g), 产率为 72%, 为非晶形黄色固体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.40(s, 1H), 7.48(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.88(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.23(dd, $J = 7.8$, 3.7 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.71(b, 1H), 2.34(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.93(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.37(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.1, 171.3, 156.1, 130.0, 121.1(2C), 113.8(2C), 71.9, 55.1, 51.2, 34.1, 33.5, 26.3, 24.2(2C)。MS (ESI) m/z : 310.1。

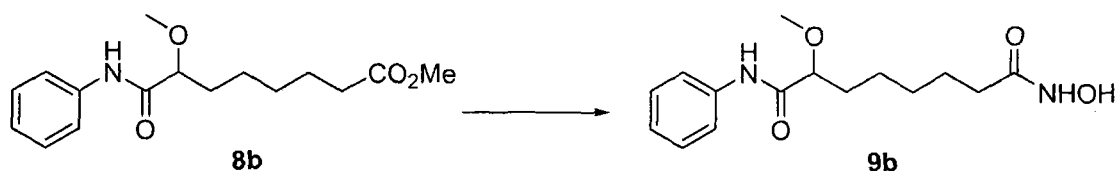


(±)-2-羟基辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (**9a**)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 **8a'** 为原料物质制备氧肟酸 **9a**, 产率为 70%。白色固体: HPLC $t_R = 3.81$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.58(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.11, (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.13(dd, $J = 7.7$, 4.0 Hz, 1H), 2.09(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82(m, 1H), 1.72-1.58(m, 3H), 1.55-32(m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) δ 174.6, 172.0, 138.0, 128.8(2C), 124.6, 120.5(2C), 72.1, 34.6, 32.7, 28.9, 25.7, 24.8。HRMS (ES+) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 281.14958$, 测定值 281.14967。

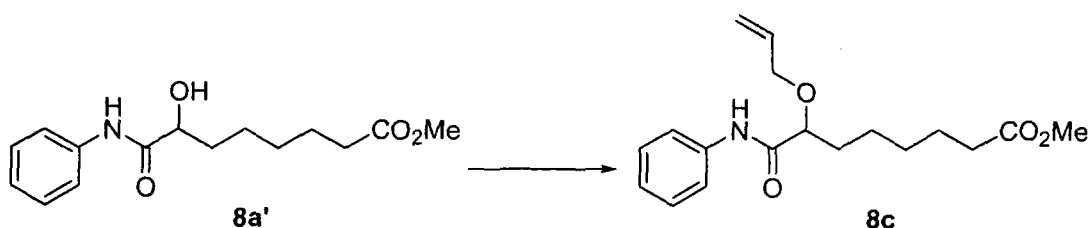


(±)-7-甲氧基-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 (**8b**)。按照一般操作 (方法 2A), 以醇 **8a'** (250 mg, 0.90 mmol), 甲基碘 (1.40 mL, 22.50

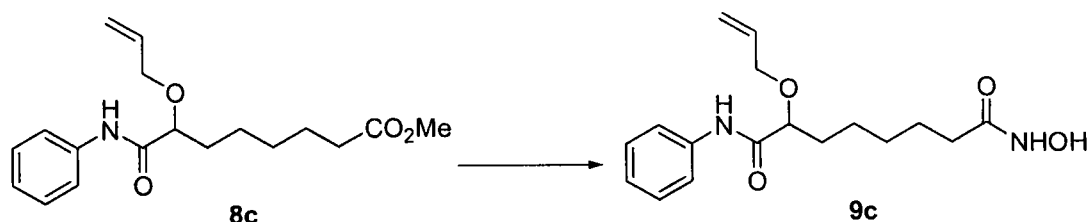
mmol) 和 Ag_2O (0.25 g, 1.08 mmol) 为原料物质在无水 MeCN (1.20 mL) 中回流温度下制备醚 8b。在通过快速色谱法纯化 (梯度 7:3-1:1 己烷/EtOAc) 后回收纯的 O-甲基醚 8b (197 mg), 产率为 74%, 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4$, 0.9 Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 6.6$, 4.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.6, 171.2, 137.7, 129.5 (2C), 124.8, 120.0 (2C), 83.0, 58.9, 51.9, 34.4, 32.6, 29.3, 25.2, 24.8。 MS (ESI) m/z : 294.2 ($\text{M}+1$), 316.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。



(±)-2-甲氧基辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (9b)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8b 为原料物质制备氧肟酸 9b, 产率为 79%。无色油状物 (79% 产率): HPLC $t_R = 4.39$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.9, 171.7, 137.5, 129.5 (2C), 125.1, 120.3 (2C), 82.7, 58.9, 32.9, 32.4, 28.8, 25.4, 24.4。 HRMS (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 295.16523, 测定值 295.16582。

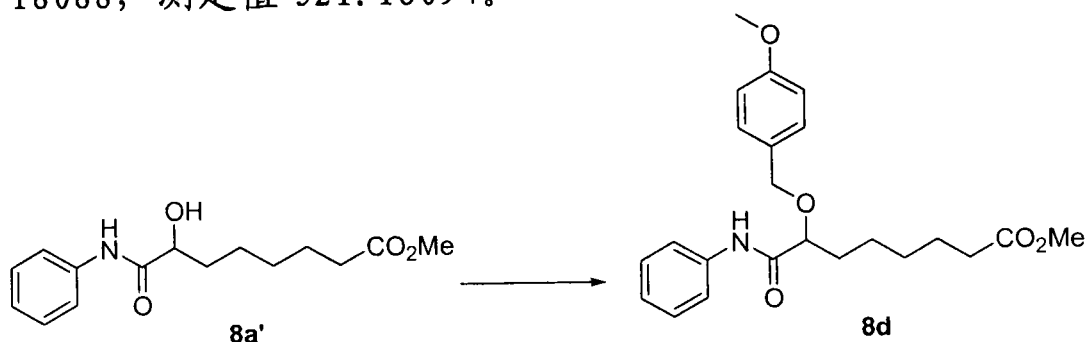


(±)-7-烯丙氧基-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯(8c)。按照一般操作(方法 2A),以醇 8a' (250 mg, 0.90 mmol), 烯丙基碘(2.05 mL, 22.50 mmol)和 Ag₂O(0.25 g, 1.08 mmol)为原料物质在无水 MeCN(1.4 mL)中和 45℃下制备醚 8c。通过快速色谱法纯化(梯度 9:1-6:4 己烷/EtOAc)得到纯的 0-烯丙基醚 8c(230 mg), 产率为 80%, 为淡黄色油状物: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38(s, 1H), 7.59(dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 2H), 7.36(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15(t, J = 7.4, 1H), 5.96(ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.37(dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.30(ddt, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.13(dt, J = 5.6, 1.3 Hz, 2H), 3.92(dd, J = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 2.33(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84, (m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.56-1.32(m, 4H)。 ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.6, 171.4, 137.7, 134.1, 129.5(2C), 124.9, 120.0(2C), 118.7, 80.6, 72.2, 52.0, 34.4, 33.1, 29.3, 25.2, 25.0。 MS (ESI) m/z: 320.3 (M+1), 342.3 (M+Na⁺)。

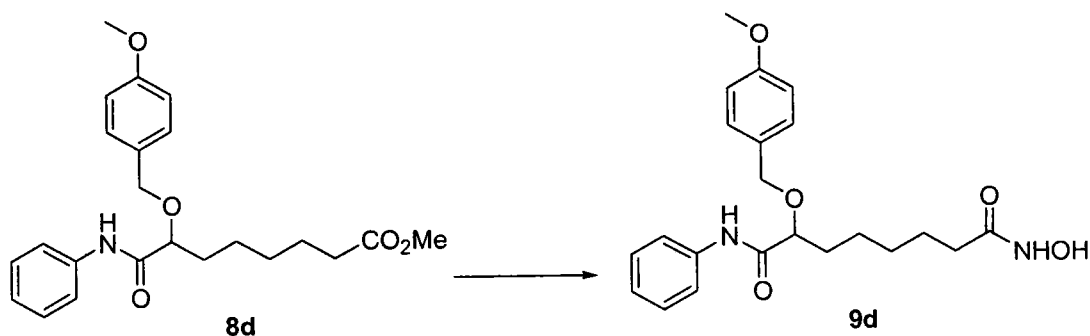


(±)-2-烯丙氧基辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺(9c)。按照一般操作 7A,以相应的甲酯 8c 为原料物质制备氧肟酸 9c, 产率为 98%。无色油状物: HPLC t_R = 5.17 min. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.59(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00(ddt, J = 17.1, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.35(dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.24(dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.18(dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 4.03(dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.93(t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.11(t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.39(m, 2H)。 ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.8(2C), 137.5, 134.0, 129.5(2C), 125.0, 120.2(2C), 118.9, 80.3, 72.2,

33.0, 32.8, 28.8, 25.4, 24.6。HRMS (ES+) $C_{17}H_{24}N_2O_4$ 理论值 $[MH]^+$ 321.18088, 测定值 321.18094。

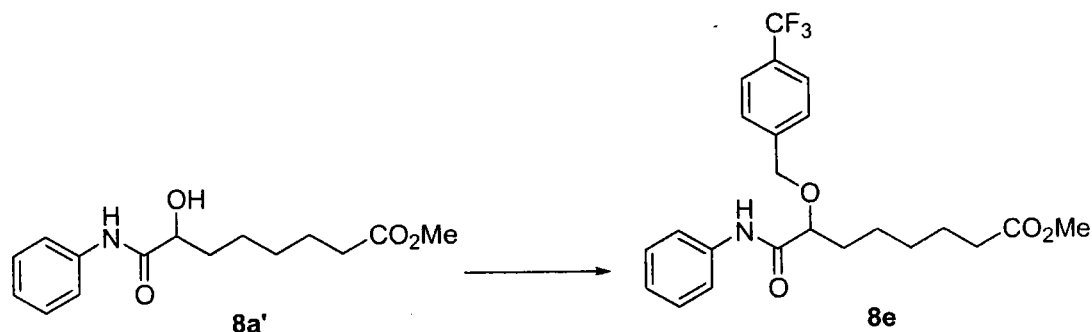


(±)-7-(4-甲氧基苄氧基)-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 (8d)。按照一般操作(方法 2B), 以 250 mg 醇 8a' (0.90 mmol) 为原料物质在 1.3 mL Et_2O 中和有催化剂 $BF_3 \cdot Et_2O$ ($1 \mu L$, 9×10^{-3} mmol) 存在下制备醚 8d。通过快速色谱法纯化(梯度 9:1 - 7:3 己烷/ $EtOAc$)后回收纯的对-甲氧基苄基醚 8d (140 mg), 产率为 39%, 为淡黄色油状物: 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (dd, $J = 7.1$, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.8, 170.7, 159.3, 136.9, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 124.0, 119.2 (2C), 113.6 (2C), 79.7, 72.4, 55.0, 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.3。MS (ESI) m/z : 400.1 ($M+1$)。



(±)-2-(4-甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (9d)。

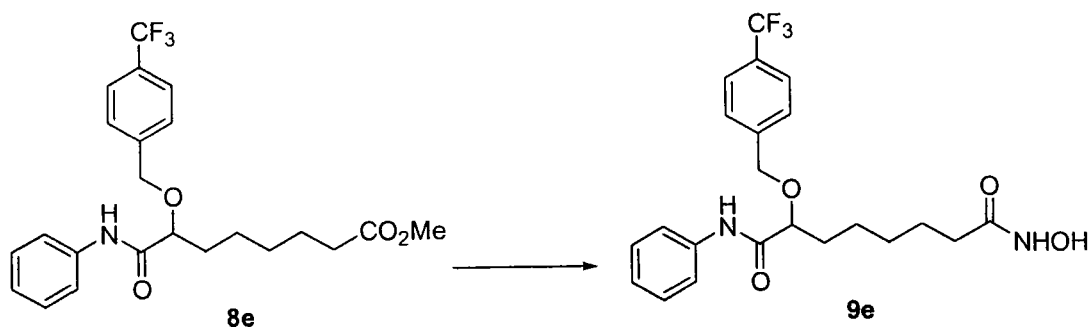
按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8d 为原料物质制备氧肟酸 9d, 产率为 99%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 14.03$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.70–1.73 (m, 2H), 1.50–1.42 (m, 2H), 1.40–1.80 (m, 4H)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36–7.32 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 7.4$, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.1, 169.1, 158.9, 138.7, 129.9, 129.7 (2C), 128.7 (2C), 123.6, 119.9 (2C), 113.7 (2C), 79.5, 70.9, 55.1, 32.7, 32.3, 28.4, 25.1, 24.7。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.0, 170.9, 159.3, 136.7, 129.6 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 124.2, 119.3 (2C), 113.8 (2C), 79.3, 72.4, 55.0, 33.6, 32.1, 27.9, 24.6, 23.8。 HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 401.20710, 测定值 401.20598。



(±)-7-苯基氨基甲酰基-7-(4-三氟甲基苄氧基)庚酸甲酯 (8e)。

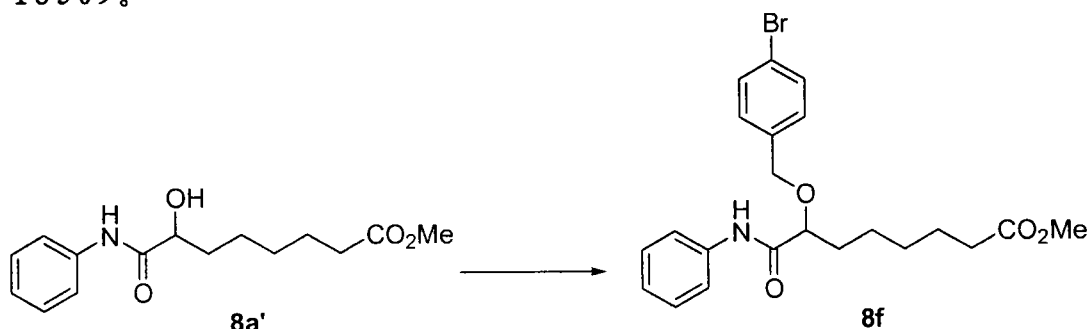
按照一般操作 (方法 2A), 以醇 8a' (250 mg, 0.90 mmol), 对-三氟甲基苄基溴 (1.08 g, 4.50 mmol) 和 Ag_2O (313 mg, 1.35 mmol) 为原料物

质在无水甲苯 (5.0 mL) 中和 50℃ 下制备醚 8e。在进行快速色谱纯化 (梯度 8:2 - 6:4 己烷/EtOAc) 得到纯的 O-苄基醚 8e (146 mg), 产率为 37%, 为淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.1, 140.6, 136.7 (2C), 128.8 (2C), 127.6 (2C), 125.3 (2C), 124.3, 119.3 (3C), 80.5, 71.7, 51.2, 33.5, 32.2, 28.4, 24.3, 24.1。 MS (ESI) m/z : 438.1 ($M+1$)。

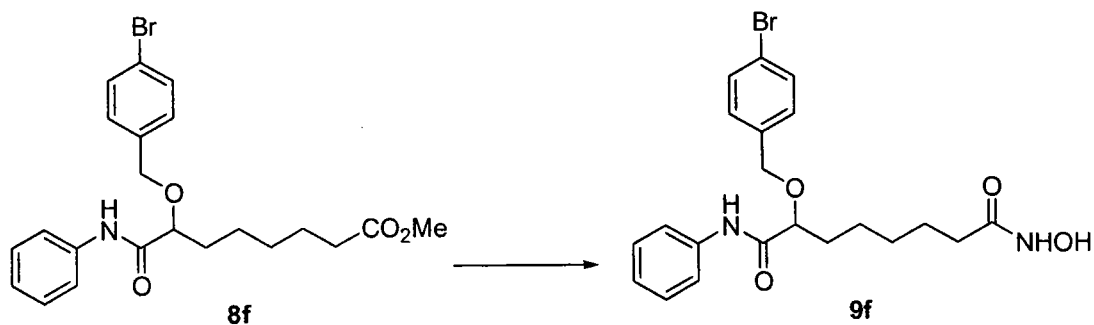


(±)-2-(4-三氟甲基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (9e)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8e 为原料物质制备氧肟酸 9e, 产率为 99%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 6.15$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6 (2C), 140.5, 136.5 (2C), 128.7 (2C), 127.6 (2C), 125.3 (2C), 124.5, 119.5 (3C), 80.2, 71.7, 32.0 (2C), 28.0, 24.5, 23.80。 HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 439.18392, 测定值

439.18309.

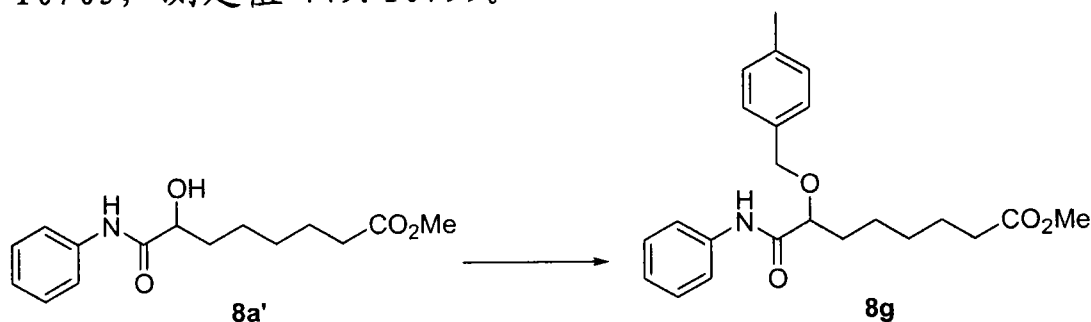


(±)-2-(4-溴苄氧基)-2-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯(8f)。按照一般操作(方法 2A),以醇 8a' (250 mg, 0.90 mmol), 对-溴苄基溴(1.12 g, 4.50 mmol)和 Ag_2O (417 mg, 1.80 mmol) 为原料物质在无水 DMF (1.7 mL) 中制备醚 8f。在进行快速色谱纯化(梯度 9:1 - 75:25 己烷/EtOAc)后得到纯的 O-苄基醚 8f (206 mg), 产率为 51%, 为淡黄色油状物:
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.36 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.2, 136.8, 135.6, 131.5 (2C), 129.3 (2C), 128.7 (2C), 124.2 (2C), 119.2 (2C), 80.2, 71.8, 51.2, 33.6, 33.2, 28.5, 24.4, 24.2. MS (ESI) m/z : 450.2 ($M+2$).

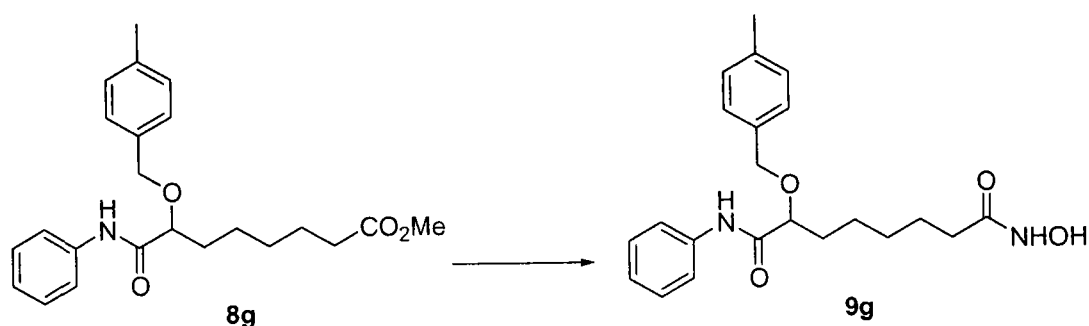


(±)-2-(4-溴苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺(9f)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8f 为原料物质制备氧肟酸 9f, 产率为 99

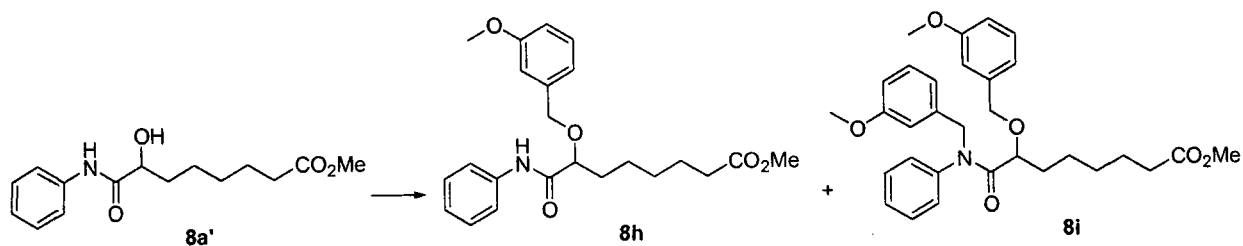
%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 6.06$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32–7.36 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.8 (2C), 136.6, 135.5, 131.5 (2C), 129.4 (2C), 128.7 (2C), 124.4, 122.0, 119.4 (2C), 79.9, 71.8, 32.0 (2C), 27.9, 24.6, 23.8. HRMS (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{M}]^+$ 449.10705, 测定值 449.10799。



(±)-7-(4-甲基苄氧基)-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 (8g)。按照一般操作 (方法 2A), 以醇 8a' (250 mg, 0.90 mmol), 对-甲基苄基溴 (0.91 g, 4.50 mmol) 和 Ag_2O (313 mg, 1.35 mmol) 为原料物质在无水 DMF (1.7 mL) 中制备醚 8g。在进行快速色谱纯化 (梯度 9:1–6:4 己烷/EtOAc) 后得到纯的 O-苄基醚 8g (86 mg), 产率为 25%, 为淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.29–7.14 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 3.98 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.7, 137.9, 137.0, 133.5, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.9 (2C), 124.1, 119.2 (2C), 79.9, 72.6, 51.2, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.2, 20.9. MS (ESI) m/z : 384.1 ($\text{M}+1$)。



(±)-2-(4-甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (9g)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8g 为原料物质制备氧肟酸 9g, 产率为 99%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 5.99$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.1 (2C), 137.9, 136.7, 133.5, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.9 (2C), 124.3, 119.4 (2C), 79.7, 72.6, 32.0, 27.9, 24.6, 23.8, 20.9 (2C). HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 385.21218, 测定值 385.21223。

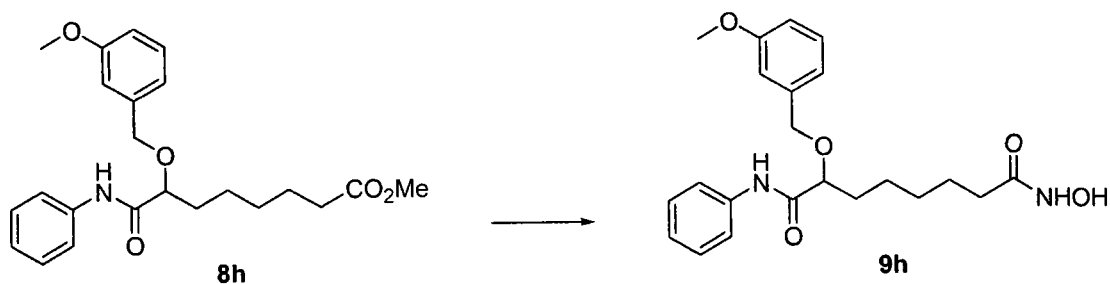


(±)-7-(3-甲氧基苄氧基)-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 (8h) 和 (±)-7-(3-甲氧基-苄氧基)-7-[(3-甲氧基苄基)苯基氨基甲酰基]庚酸甲酯 (8i)。按照一般操作 (方法 2A), 以醇 8a' (250 mg, 0.90 mmol), 间-甲氧基苄基溴 (0.91 g, 4.50 mmol) 和 Ag_2O (313 mg, 1.35 mmol) 为原料物质在无水的 DMF (1.7 mL) 中制备醚 8h 和 8i。在进行快速色谱纯化 (梯度 9:1 - 6:4 己烷/EtOAc) 后分离纯的 O-苄基和 N,O-二苄基醚 8h

(184 mg)和 8i (112 mg), 产率分别为 51% 和 24%。

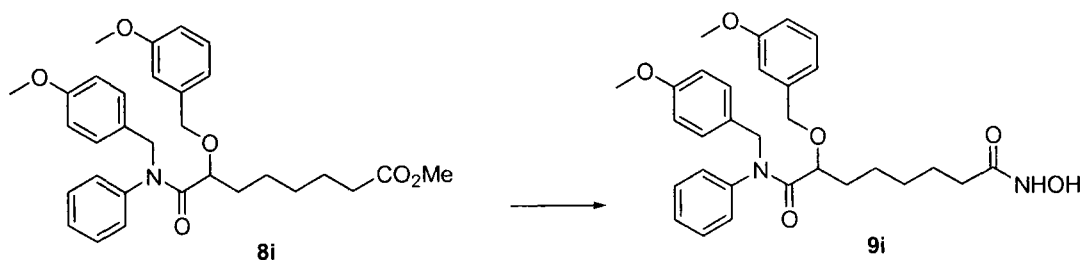
8h, 淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (dd, $J = 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 159.5, 138.1, 136.9, 129.5, 128.7 (2C), 124.1, 119.9, 119.2 (2C), 113.3 (2C), 80.1, 72.6, 54.9, 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.2。 MS (ESI) m/z : 400.2 ($M+1$)。

8i, 淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.27–7.18 (m, 5H), 6.85–6.76 (m, 8H), 4.93 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.5, 159.3 (2C), 140.7, 139.2, 138.5, 129.1 (2C), 129.0, 128.9, 128.2 (2C), 127.8, 120.9, 119.7 (2C), 113.7, 113.1, 112.6, 74.7, 70.7, 54.8 (2C), 52.9, 51.1, 33.5, 32.1, 28.1, 24.5, 24.3。 MS (ESI) m/z : 520.2 ($M+1$)。

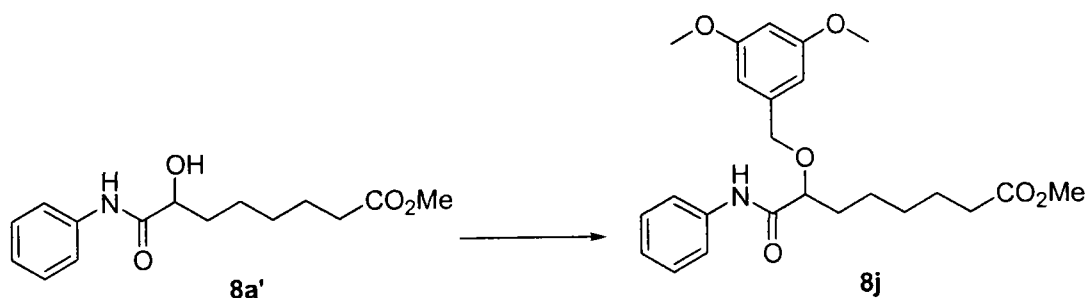


(±)-2-(3-甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (9h)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8h 为原料物质制备肟肟酸 9h, 产率为 75%。淡黄色油状物: HPLC $t_r = 5.59$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz)

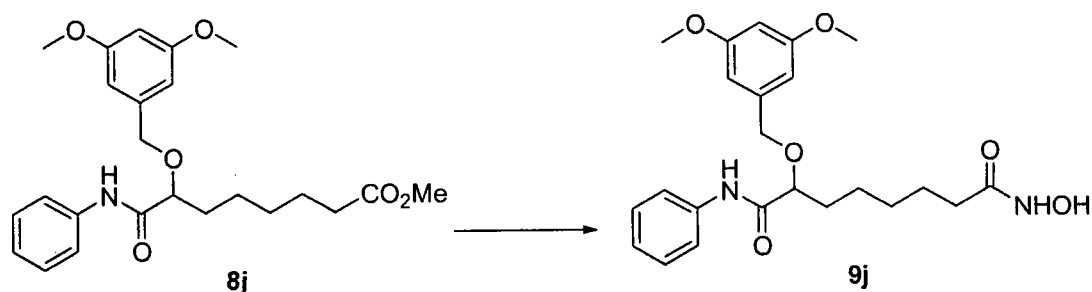
δ 7.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.9 (2C), 159.5, 138.1, 136.7, 129.5, 128.7 (2C), 124.3, 120.0, 119.4 (2C), 113.4, 113.3, 79.8, 72.6, 55.0, 32.0 (2C), 27.9, 24.6, 23.8. HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 401.20710, 测定值 401.20565.



(±)-2-(3-甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-[(3-甲氧基苄基)苯基酰胺] (9i)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8i 为原料物质制备氧肟酸 9i, 产率为 86%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 6.07$ min. ^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.32–7.27 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.86–6.82 (m, 4H), 6.76 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.8, 170.5, 159.2 (2C), 140.4, 139.0, 138.2, 129.2 (2C), 129.1, 129.0, 128.1 (2C), 128.0, 120.9, 119.8 (2C), 113.9, 113.0, 112.9, 74.8, 70.8, 54.9, 54.8, 53.0, 32.0, 31.8, 27.9, 24.5, 24.2. HRMS (ES+) $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 521.26461, 测定值 521.26331.

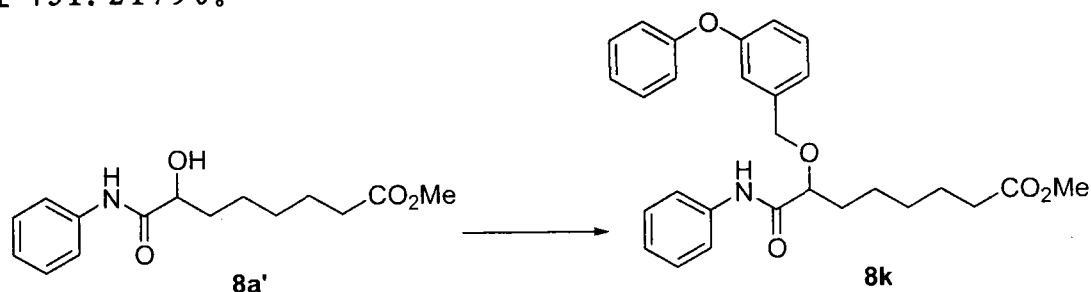


(±)-7-(3,5-二甲氧基-苄氧基)-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 (8j)。按照一般操作(方法 2A),以醇 8a' (250 mg, 0.90 mmol), 3,5-二甲氧基苄基溴 (1.04 g, 4.50 mmol) 和 Ag_2O (417 mg, 1.80 mmol) 为原料物质在无水 DMF (1.7 mL) 中制备醚 8j。在进行快速色谱纯化(梯度 9:1-6:4 己烷/EtOAc)后分离纯的 O-苄基醚 8j (128 mg), 产率为 33%, 为黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.45 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.99 (dd, $J = 6.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 160.7 (2C), 138.9, 136.9, 128.7 (2C), 124.1, 119.2 (2C), 105.5 (2C), 99.6, 80.1, 72.6, 55.0 (2C), 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.3。 MS (ESI) m/z : 430.1 ($\text{M}+1$), 452.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。



(±)-2-(3,5-二甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (9j)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8j 为原料物质制备氧肟酸 9j, 产率为 68%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 5.64$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ,

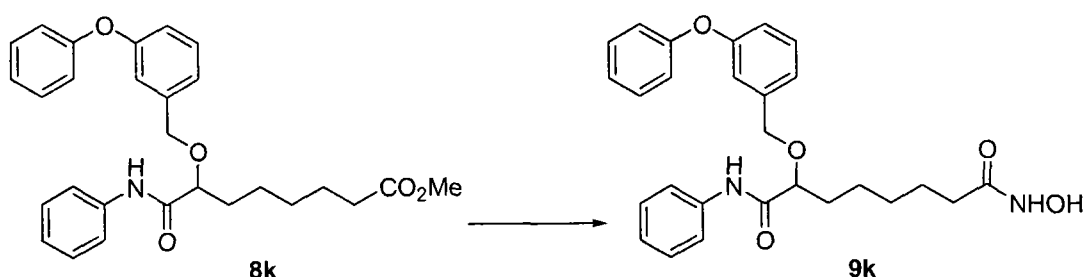
400 MHz) δ 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.42 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.9 (2C), 160.7 (2C), 138.9, 136.7, 128.7 (2C), 124.3, 119.4 (2C), 105.6 (2C), 99.6, 79.9, 72.6, 55.1 (2C), 32.1 (2C), 27.9, 24.6, 23.9. HRMS (ES+) C₂₃H₃₀N₂O₆ 理论值 [MH]⁺ 431.21766, 测定值 431.21790.



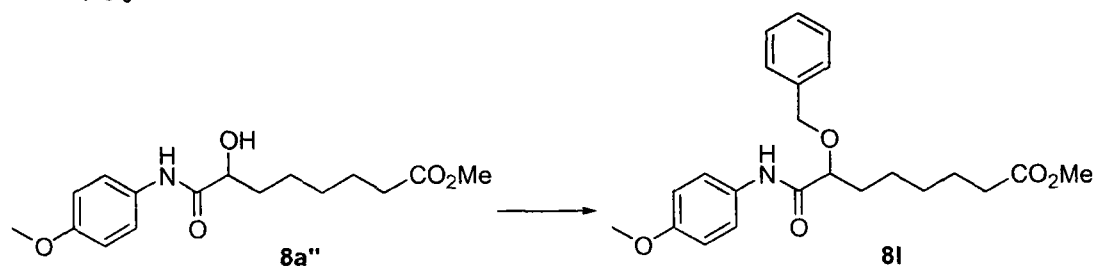
(±)-7-(3-苯氧基苄氧基)-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 (8k)。按照一般操作(方法 2A), 以醇 8a' (250 mg, 0.90 mmol), 间-苯氧基苄基溴 (1.18 g, 4.50 mmol) 和 Ag₂O (313 mg, 1.35 mmol) 为原料物质在无水 DMF (1.7 mL) 中制备醚 8k。在进行快速色谱纯化(梯度 9:1 - 7:3 己烷/EtOAc)后得到纯的 O-苄基醚 8k (100 mg), 产率为 24%, 为淡黄色油状物: ^1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.15-7.13 (m, 4H), 7.05-7.03 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.98 (dd, $J = 6.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 157.5, 156.4, 138.6, 136.8, 129.7, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 124.1, 123.3, 122.1, 119.2 (2C), 118.8 (2C), 118.1, 117.5, 80.2, 72.2, 51.1, 33.6, 32.2, 28.5, 24.4, 24.2. MS (ESI) m/z : 462.2 (M+1).

3-苯氧基苄基溴。在 0℃ 下用 PBr₃ (0.35 mL, 3.80 mmol) 在 CH₂Cl₂ (4.70 mL) 中的溶液处理在 18.7 mL 无水 CH₂Cl₂ 中的 3-苯氧基苄醇

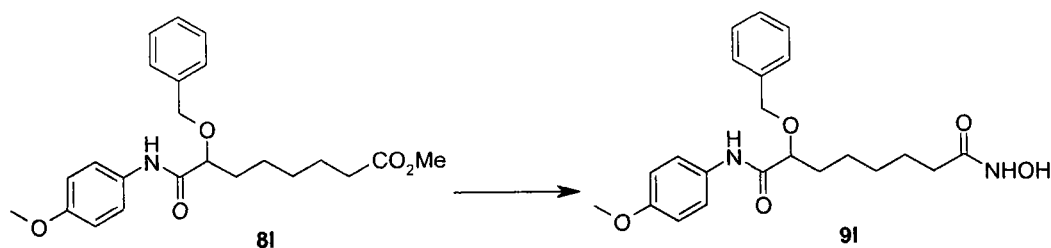
(2.09 g, 10.0 mmol), 并且使该溶液在 30 min 过程中达到室温。用饱和 NaHCO_3 水溶液使反应停止并且用 Et_2O 萃取。干燥有机相 (MgSO_4), 在真空中浓缩并且通过快速色谱法纯化 (己烷/ EtOAc (8:2)) 而得到 1.98 g 溴化物, 为无色油状物 (产率 72%)。光谱分析与报导的数据一致 (Surman, M.D; Mulvihill, M.J. J. Org. Chem. 2002, 67, 4115-4121)。



(±)-2-(3-苯氧基苄氧基)-辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (9k)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8k 为原料物质制备氧肟酸 9k, 产率为 99%。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 6.52$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 3H), 4.68 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7 (2C), 157.4, 156.4, 138.6, 136.6, 129.8, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 124.3, 123.3, 122.2, 119.4 (2C), 118.8 (2C), 118.1, 117.6, 79.9, 72.2, 32.0 (2C), 27.9, 24.5, 23.7。 HRMS (ES+) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$, 理论值 $[\text{MH}]^+ 463.22275$, 测定值 463.22270。

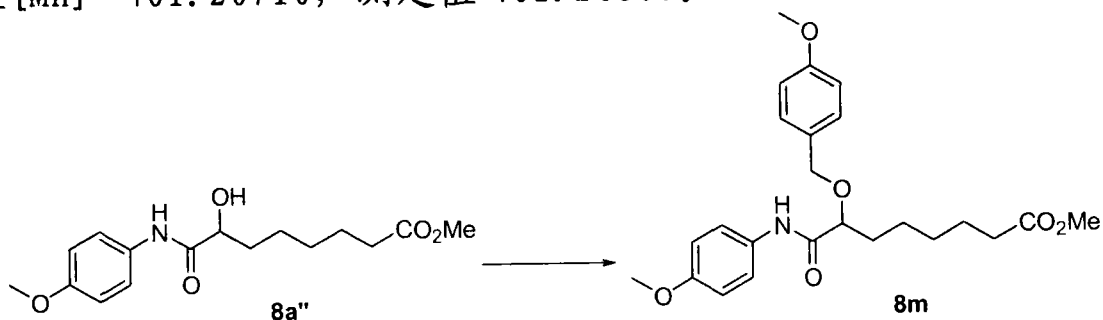


(±)-7-苄氧基-7-(4-甲氧基苯基氨基甲酰基)庚酸甲酯(81)。按照一般操作(方法 2A),以醇 8a'' (250 mg, 0.81 mmol), 苄基溴(0.48 mL, 4.04 mmol)和 Ag₂O (0.38 g, 1.62 mmol)为原料物质在无水的 DMF (1.50 mL)中制备醚 81。在进行过滤和快速色谱纯化(梯度 9:1-7:3 己烷/EtOAc)后得到纯的 0-苄基醚 81, 产率为 41%, 为淡黄色油状物:
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 5H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。 ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.2, 156.1, 136.6, 130.1, 128.4 (2C), 128.0, 127.7 (2C), 120.9 (2C), 113.8 (2C), 80.0, 72.7, 55.1, 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.2。 MS (ESI) m/z: 400.1 (M+1)。

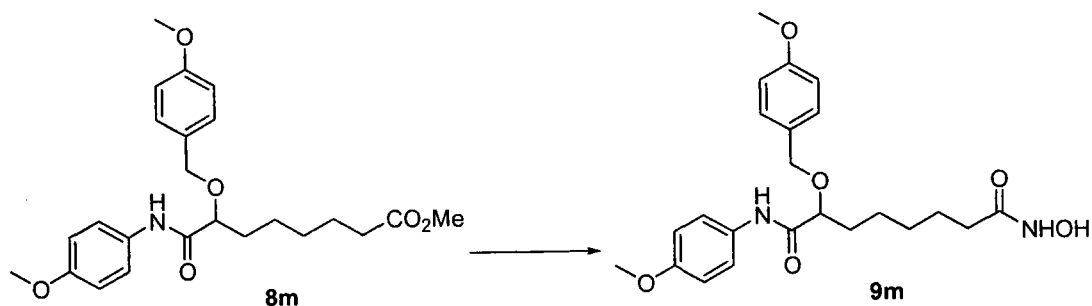


(±)-2-苄氧基辛二酸 8-羟基酰胺 1-[(4-甲氧基苯基)-酰胺] (91)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 81 为原料物质制备氧肟酸 91, 产率为 80%。淡黄色油状物(产率 80%): HPLC t_R = 5.50 min。
¹H-NMR (CDCl₃OD, 400 MHz) δ 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.44-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)。 ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8, 170.6, 156.2, 136.6, 129.8, 128.4 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 121.2 (2C), 113.8 (2C), 79.7, 72.7, 55.1, 32.0 (2C), 27.8, 24.5, 23.7。 HRMS (ES+) C₂₂H₂₈N₂O₅ 理

论值 $[MH]^+$ 401.20710, 测定值 401.20668。



(±)-7-(4-甲氧基苄氧基)-7-(4-甲氧基苄基氨基甲酰基)庚酸甲酯(8m)。按照一般操作(方法 2B), 以 250 mg 醇 8a'' (0.81 mmol) 为原料物质在 1.2 mL Et₂O 中和有催化剂 BF₃ · Et₂O (1 μL, 8 × 10⁻³ mmol) 存在下制备醚 8m。在通过快速色谱法纯化(梯度 8:2 - 4:6 己烷/EtOAc)后回收纯的对-甲氧基苄基醚 8m, 产率 35%, 为淡黄色油状物: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 19.1, 8.3 Hz, 4H), 4.56 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。 ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 159.3, 156.1, 130.1, 129.5 (2C), 128.7, 120.9 (2C), 113.8 (2C), 113.7 (2C), 79.7, 72.4, 55.1, 55.0, 51.1, 33.6, 32.4, 28.5, 24.4, 24.3。 MS (ESI) m/z: 430.2 (M+1)。

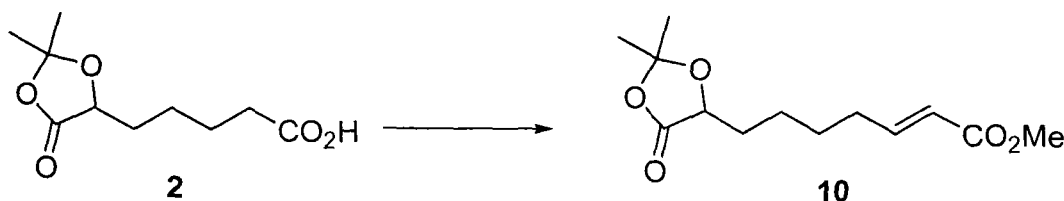


(±)-2-(4-甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-[(4-甲氧基苄基)酰胺] (9m)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 8m 为原料物质制备羧酸 9m, 产率为 99%。淡黄色油状物: HPLC t_R = 5.59 min. ¹H-NMR (CD₃OD,

400 MHz) δ 7.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94–6.89 (m, 4H), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.8 (2C), 159.3, 156.2, 129.8, 129.5 (2C), 128.7, 121.1 (2C), 113.8 (4C), 79.3, 72.4, 55.1, 55.0, 32.1 (2C), 27.9, 24.6, 32.8. HRMS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 431.21766, 测定值 431.21643。

实施例 3

具有 9 个碳长链的外消旋 ω -烷氧基衍生物的制备

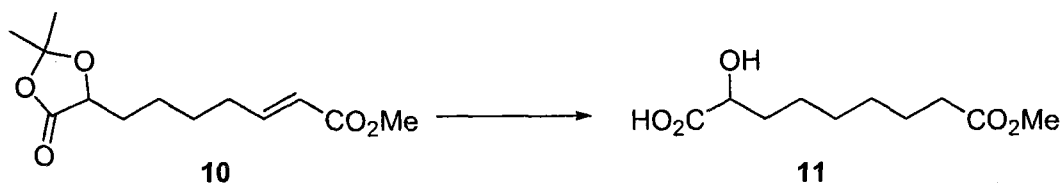


(±)-7-(2,2-二甲基-5-氧代-[1,3]二氧戊环-4-基)庚-2-烯酸甲酯(10)。在氩气环境中，向在 0℃ 下冷却的羧酸 2 (1.80 g, 8.3 mmol) 在 THF (155 mL) 中的溶液中滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (8.3 mL, 2.0 M 在 THF 中的溶液)。将所得溶液在低于 10℃ 下搅拌 2h，然后通过 0℃ 缓慢添加 MeOH 使反应停止并且在真空中浓缩。将残余物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 并且再用部分 CH_2Cl_2 萃取水层。干燥全部合并的有机萃取物 (MgSO_4)，过滤并且在真空中浓缩。通过快速色谱法纯化 (6:4 己烷/EtOAc) 得到醇中间体 (1.46 g)，产率 87%，为无色油状物： ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.41, (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.95–1.70 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.64–1.40 (m, 9H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.8, 110.9, 74.5, 63.2, 32.9, 31.9, 27.6, 26.2, 25.8, 25.1. MS (ESI) m/z : 203.1 ($\text{M}+1$)。

向在 -78℃ 下和氩气环境中草酰氯 (1.75 mL, 20.1 mmol) 在 CH_2Cl_2

(10 mL) 中的溶液中滴加二甲亚砜 (DMSO) (1.9 mL, 26.8 mmol) 在 CH_2Cl_2 (20 mL) 中的溶液。10 min 后, 加入上述醇中间体 (1.35 g, 6.7 mmol) 在 CH_2Cl_2 (38 mL) 中的溶液。将该反应混合物在 -78°C 下搅拌 30 min, 然后加入 Et_3N (9.34 mL, 67.0 mmol) 并且持续搅拌 30 min。在 2 h 内加温至室温后, 加入甲苯 (30 mL) 并且过滤该混合物并且在真空中浓缩。对粗残余物进行快速色谱纯化 (7:3 己烷/ EtOAc)。回收纯的醛中间体 (1.32 g, 98%), 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.80 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.50 (dt, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.83–1.67 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57–1.45 (m, 5H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 202.6, 173.4, 110.9, 74.3, 44.0, 31.6, 27.6, 26.1, 24.9, 22.0。MS (ESI) m/z : 201.1 ($M+1$)。

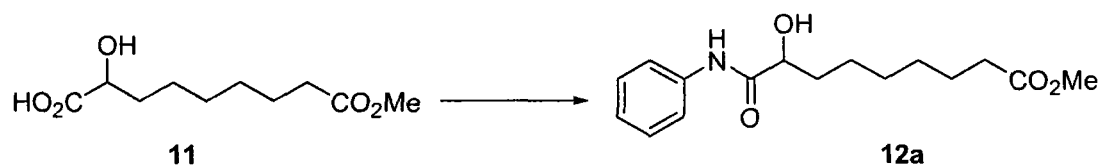
向搅拌的该醛中间体 (1.25 g, 6.2 mmol) 在 CH_2Cl_2 (60 mL) 中的溶液中加入 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2^t\text{Bu}$ (3.11 g, 9.3 mmol), 同时在室温下搅拌。将所得溶液搅拌 4 h 且然后蒸发至干。通过快速色谱法纯化粗产物 (8:2 己烷/ EtOAc), 得到不饱和甲酯 10 (1.54 g), 产率 96%, 为反式异构体。无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.97 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 7.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.56–1.46 (m, 7H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.6, 167.5, 149.4, 121.6, 110.9, 74.4, 51.9, 32.4, 31.7, 28.0, 27.6, 26.2, 24.9。MS (ESI) m/z : 257.1 ($M+1$), 279.1 ($M+\text{Na}^+$)。



(±)-2-羟基壬二酸 9-甲酯 (11)。将该不饱和酯中间体 (1.50 g, 5.9 mmol) 在 59 mL 无水 MeOH 中的溶液冷却至 0°C 并且用

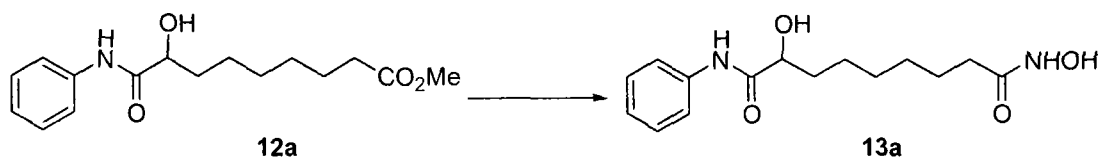
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (352 mg, 1.48 mmol) 处理。将所得混合物在相同温度下搅拌 15 min, 此后添加 NaBH_4 (114 mg, 2.95 mmol)。30 min 后, 再加入部分 NaBH_4 (856 mg, 1.48 mmol) 并且将该反应体系再搅拌 10 min。用 NH_4Cl (水溶液) 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥合并的萃取物 (MgSO_4) 并且在减压下浓缩而得到饱和中间体 (1.50 g, 98%), 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.38 (dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.65–1.59 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49–1.32 (m, 6H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.8, 173.0, 110.0, 73.7, 51.1, 33.6, 31.0, 28.5, 28.4, 26.8, 25.4, 24.4, 24.3。 MS (ESI) m/z : 259.1 ($M+1$), 281.1 ($M+\text{Na}^+$)。

将该完全被保护的饱和中间体 (1.40 g, 5.4 mmol) 悬浮于 10 mL 70% 乙酸水溶液中并且在 60°C 下搅拌 2 h。在室温下冷却后, 加入 H_2O (28 mL) 并且用 EtOAc 萃取该混合物。干燥全部合并的有机萃取物 (MgSO_4), 过滤并且在真空中浓缩而得到粗产物 11, 为油状残余物 (1.11 g, 94%), 将其不经进一步纯化使用: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.20 (b, 1H), 4.29 (dd, $J = 7.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.78–1.58 (m, 3H), 1.52–1.31 (m, 6H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 179.9, 175.0, 70.6, 52.1, 34.5, 34.4, 29.3, 29.2, 25.2, 24.9。 MS (ESI) m/z : 219.1 ($M+1$)。

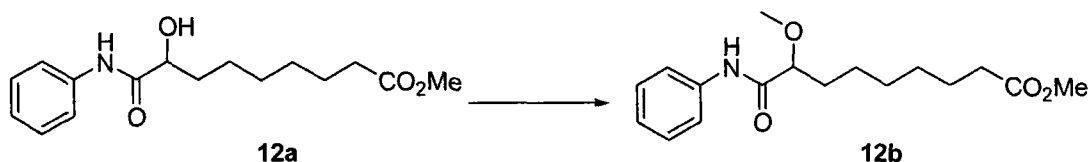


(±)-8-羟基-8-苯基氨基甲酰基辛酸甲酯 (12a)。按照一般操作 (方法 1A), 以 2-羟基酸 11 (1.05 g, 4.81 mmol), N -亚磺酰基苯胺 (0.94 g, 6.74 mmol) 和 1,2,4-三唑 (0.47 g, 6.74 mmol) 为原料物质制备 N -酰基苯胺 12a。在进行快速色谱纯化 (梯度 7:3–1:1 己烷/ EtOAc)

后回收纯的 12a (1.35 g), 产率 96%, 为黄色固体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (b, 1H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.31–1.38 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.1, 171.6, 136.9, 128.7 (2C), 124.1, 119.4 (2C), 72.1, 51.2, 34.2, 33.6, 28.5 (2C), 24.3 (2C). MS (ESI) m/z : 294.2 ($M+1$), 316.2 ($M+\text{Na}^+$).

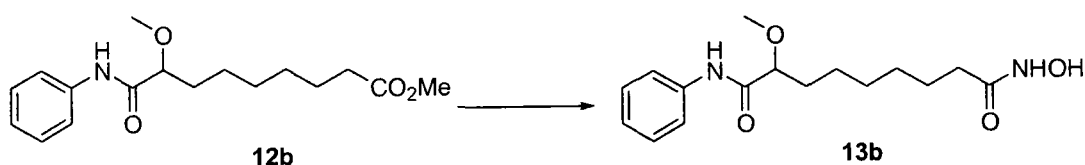


(±)-2-羟基壬二酸 9-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (13a)。按照一般操作 7A 以相应的甲酯 12a 为原料物质制备氧肟酸 13a, 产率为 74%。白色固体: HPLC $t_R = 6.75$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.75–1.59 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.40–1.33 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 173.9, 171.2, 137.2, 128.1 (2C), 123.8, 119.8 (2C), 71.3, 33.9, 32.0, 28.4, 28.2, 24.9, 24.2. HRMS (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 295.16523$, 测定值 295.16543。

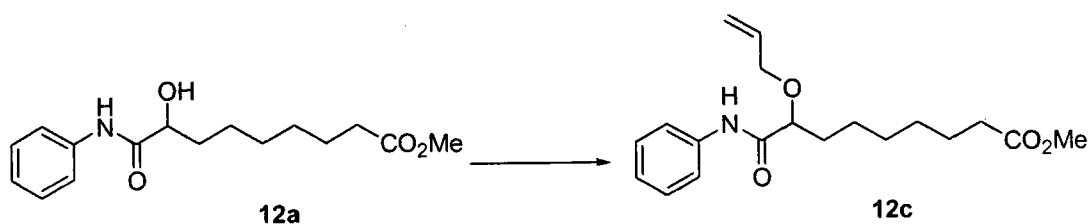


(±)-8-甲氧基-8-苯基氨基甲酰基辛酸甲酯 (12b)。按照一般操作 (方法 2A) 以醇 12a (250 mg, 0.85 mmol), 甲基碘 (1.33 mL, 21.25 mmol) 和 Ag_2O (0.24 g, 1.02 mmol) 为原料物质在无水的 MeCN (1.20 mL) 中中和回

流温度下制备醚 12b。在通过快速色谱法纯化(梯度 8:2 - 6:4 己烷/EtOAc)后回收 O-甲基醚 12b(194 mg), 产率 74%, 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.32(s, 1H), 7.60(dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 2H), 7.35(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.13(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.75(dd, $J = 6.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.49(s, 3H), 2.31(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.42(m, 2H), 1.37-1.31(m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.9, 170.4, 136.9, 128.7(2C), 124.0, 119.2(2C), 82.3, 58.1, 51.1, 33.7, 31.9, 28.7, 28.6, 24.5, 24.1。 MS (ESI) m/z : 308.2 ($M+1$), 330.2 ($M+\text{Na}^+$)。

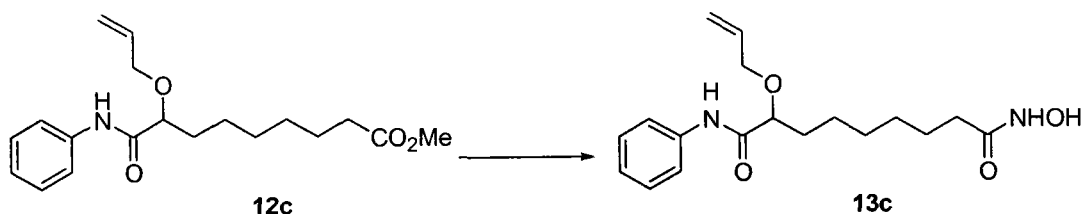


(±)-2-甲氧基壬二酸 9-羟基酰胺 1-苯基酰胺(13b)。按照一般操作 7A 以相应的甲酯 12b 为原料物质制备氧肟酸 13b, 产率为 85%。无色油状物: HPLC $t_R = 4.76$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.61(d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.34(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.77(t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 2.10(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.79(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.40-1.32(m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.2, 170.9, 136.8, 128.7(2C), 124.2, 119.4(2C), 82.1, 58.2, 32.3, 31.7, 28.2, 28.1, 24.7, 23.8。 HRMS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 309.18088$, 测定值 309.18072。



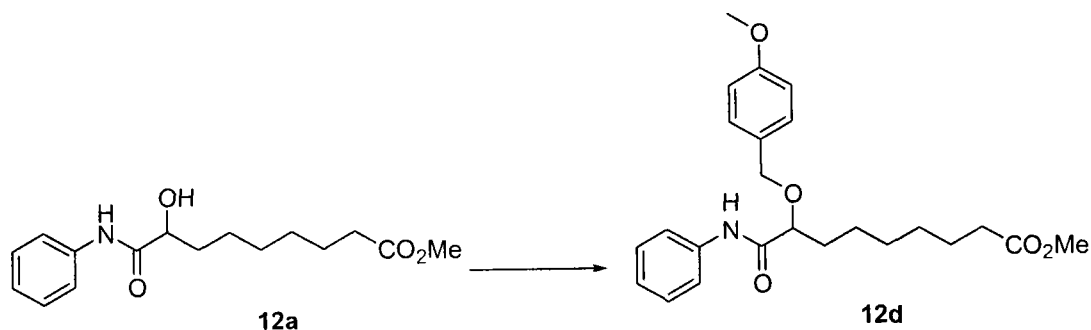
(±)-8-烯丙氧基-8-苯基氨基甲酰基辛酸甲酯(12c)。按照一般操

作(方法 2A)以醇 12a (250 mg, 0.85 mmol), 烯丙基碘 (1.94 mL, 21.30 mmol) 和 Ag_2O (0.24 g, 1.02 mmol) 为原料物质在无水的 MeCN (1.40 mL) 中和 45℃ 下制备醚 12c。在通过快速色谱法纯化(梯度 9:1-7:3 己烷/EtOAc)后分离 O-烯丙基醚 12c (193 mg), 产率 68%, 为淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.9, 170.6, 136.9, 133.3, 128.7 (2C), 124.0, 119.2 (2C), 117.9, 79.9, 71.4, 51.1, 33.7, 32.4, 28.7, 28.6, 24.5, 24.4。 MS (ESI) m/z : 334.1 (M+1)。

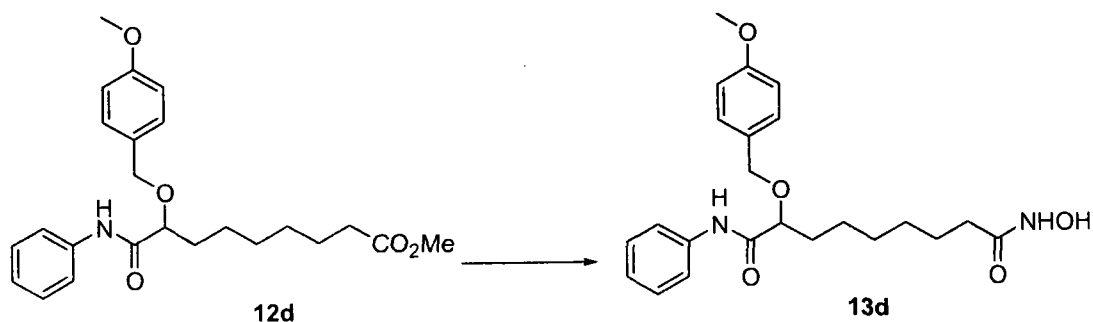


(±)-2-烯丙氧基壬二酸 9-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (13c)。按照一般操作 7A 以相应的甲酯 12c 为原料物质制备氧肟酸 13c, 产率为 85%。淡黄色油状物: HPLC t_R = 5.28 min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00 (ddt, J = 17.1, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.1, 171.0, 136.7, 133.2, 128.7 (2C), 124.2, 119.4 (2C), 188.1, 79.7, 71.5, 32.3, 32.1, 28.2, 28.0, 24.7, 24.0。 HRMS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$

理论值 $[MH]^+$ 335.19653, 测定值 335.19653。



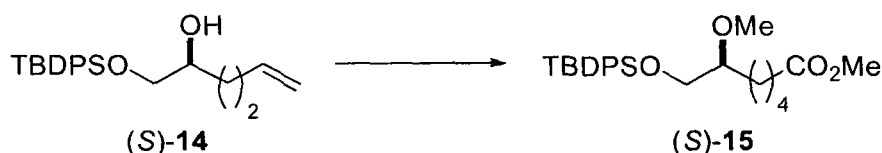
(±)-8-(4-甲氧基-苄氧基)-8-苯基氨基甲酰基辛酸甲酯 (12d)。
按照一般操作(方法 2A)以醇 12a (250 mg, 0.85 mmol), 对-甲氧基苄基溴(新近制备的 2 M 在甲苯中的溶液, 10.63 mL)和 Ag_2O (0.24 g, 1.02 mmol) 为原料物质制备醚 12d。在通过快速色谱法纯化(梯度 9:1 - 7:3 己烷/EtOAc)后回收中间体对-甲氧基苄基醚 12d (112 mg), 产率 31%, 为黄色油状物: 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (dd, $J = 7.1$, 4.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 4H)。 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.9, 170.8, 159.3, 136.8, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 124.0, 119.2 (2C), 113.7 (2C), 79.8, 72.4, 55.0, 51.1, 33.7, 32.5, 28.6 (2C), 24.5, 24.4。 MS (ESI) m/z : 414.1 ($M+1$)。



(±)-2-(4-甲氧基苄氧基)壬二酸 9-羟基酰胺 1-苯基酰胺 (13d)。按照一般操作 7A 以相应的甲酯 12d 为原料物质制备羧酸 13d, 产率为 75%。黄色油状物: HPLC $t_R = 6.03$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36–7.32 (m, 4H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.34–1.29 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.0, 170.9, 159.3, 136.8, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 124.2, 119.3 (2C), 113.8 (2C), 79.6, 72.5, 55.0, 32.2, 32.1, 28.0, 27.8, 24.6, 24.0。HRMS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 415.22275, 测定值 415.22230。

实施例 4

对映异构体纯的 7 个碳长链直链 ω -烷氧基衍生物的制备

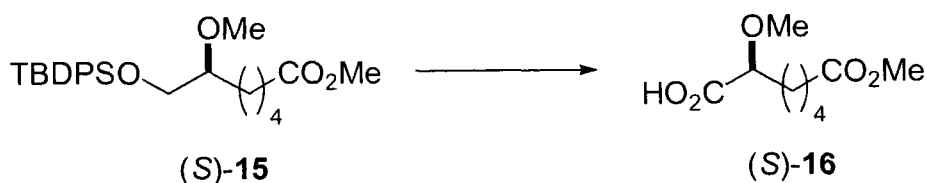


7-(叔-丁基二苯基硅烷氧基)-6-(S)-甲氧基庚酸甲酯 [(S)-15]。向在 -78°C 下和氩气环境中烯烃 (S)-14 (Dixon, D. J.; Steven V. Ley, S. V.; Reynolds, D. J. Chem. Eur. J. Org. Chem. 2002, 8, 1621–1636) (1.00 g, 2.82 mmol) 和甲基碘 (0.26 mL, 4.23 mmol) 在甲苯 (28.0 mL) 中的搅拌溶液中滴加 KHMDS (0.5 M 在甲苯中的溶液, 6.77 mL)。将该反应体系在 30 min 期限内加温至环境温度且然后搅拌至原料物质完全转化。1 h 后, 用 NH_4Cl (水溶液) 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机相 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩而得到粗残余物, 将其通过快速色谱法纯化 (95:15 己烷/ EtOAc)。回收 O-甲基醚中间体, 为无色油状物, 产率 95% (0.99 g): $[\alpha]_D^{20} -6.3$ (c 2.9, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.74–7.70 (m, 4H), 7.46–7.40 (m, 6H), 5.84 (ddt, $J = 16.9$,

10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 17.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.22–2.06 (m, 2H), 1.71–1.54 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 138.3, 135.3 (4C), 133.2 (2C), 129.3 (2C), 127.3 (4C), 114.2, 80.8, 65.1, 57.7, 30.4, 29.2, 26.5 (3C), 18.9。MS (ESI) m/z : 391.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

按照一般操作 4A, 对该中间体进行交叉复分解, 使其与丙烯酸甲酯 (2.89 mL, 32.16 mmol) 在有 Grubbs 二代催化剂 (68 mg, 0.08 mmol) 存在下的无水 CH_2Cl_2 (5.4 mL) 中偶联。在通过快速色谱法纯化 (9:1 己烷/EtOAc) 后回收不饱和酯中间体, 为无色油状物, 产率 93% (1.15 g): $[\alpha]_D^{20} -4.3$ (c 3.4, CHCl_3)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71–7.69 (m, 4H), 7.46–7.38 (m, 6H), 7.00 (dt, $J = 17.6, 3.7$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J = 15.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.08 (m, 9H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 165.8, 149.0, 135.3 (4C), 133.1 (2C), 129.4 (2C), 127.3 (4C), 120.7, 80.4, 64.7, 57.6, 51.1, 29.5, 27.7, 26.5 (3C), 18.8。MS (ESI) m/z : 444.3 ($\text{M}+18$), 449.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

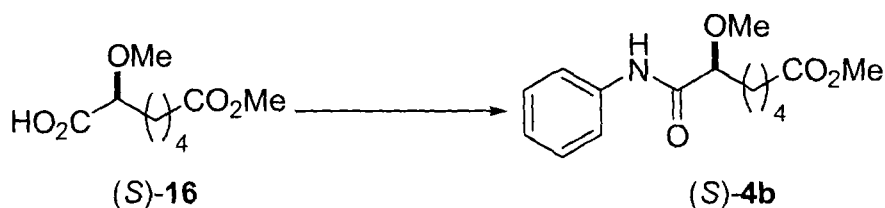
按照一般操作 (方法 6A) 氢化该烯烃中间体。在进行快速色谱纯化 (8:2 己烷/EtOAc) 后得到饱和酯 (S)-15 (1.10 g), 产率 96%, 为无色油状物: $[\alpha]_D^{20} -9.1$ (c 1.8, CHCl_3)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.71–7.69 (m, 4H), 7.45–7.39 (m, 6H), 3.71–3.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.69–1.23 (m, 6H), 1.08 (s, 9H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 135.3 (4C), 133.2 (2C), 129.3 (2C), 127.3 (4C), 81.3, 65.6, 57.6, 51.1, 33.7, 30.8, 26.5 (3C), 24.7, 24.6, 18.8。MS (ESI) m/z : 451.3 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。



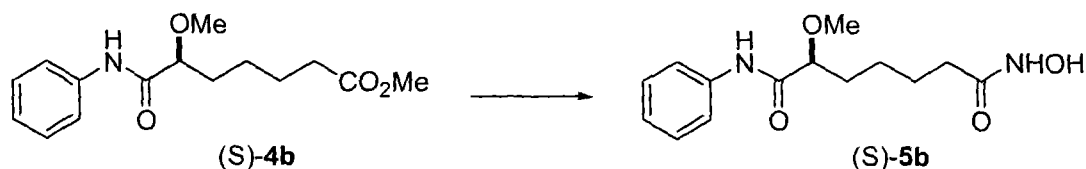
2-(S)-甲氧基庚二酸 7-甲酯[(S)-16]。在氩气环境中将甲硅烷基化二醇(S)-15(1.10 g, 2.33 mmol)溶于无水 THF(23.3 mL)并在 0℃ 下缓慢加入氟化四丁基铵(TBAF, 1.0 M 在 THF 中的溶液, 2.56 mL)。将该反应混合物加温至室温并且通过 TLC 监测, 直到原料物质完全消耗为止。2 h 后, 用 NH_4Cl (水溶液)使反应停止并且用 EtOAc 萃取。干燥有机相(MgSO_4)并且在真空中浓缩而得到粗产物, 将其通过快速色谱法纯化(梯度 7: 3 - 2: 8 己烷/EtOAc)。得到脱保护的醇中间体(0.36 g), 产率 80%, 为无色油状物: $[\alpha]_D^{20} +17.3$ (c 0.9, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.68-3.65(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.48(dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.25(ddd, $J = 12.1, 6.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.32(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.17(b, 1H), 1.68-1.32(m, 6H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.7, 81.0, 63.3, 56.8, 51.2, 33.5, 29.6, 24.7, 24.5。MS (ESI) m/z : 191.1 ($M+1$)。

将该醇中间体溶于丙酮(19 mL)并且在 0℃ 下加入 15% NaHCO_3 水溶液(1.89 mL), 随后加入固体 NaBr(39 mg, 0.38 mmol)和 TEMPO(6 mg, 0.04 mmol)。然后在 0℃ 下和 30 min 过程中分部分加入三氯异氰尿酸(TCCA, 0.88 g, 3.78 mmol)。使该混合物达到室温并且搅拌至完成(3h), 然后加入 2-丙醇。用 Celite® 过滤该混合物, 在真空中浓缩, 溶于 H_2O 并且用 EtOAc 萃取。干燥有机层(MgSO_4)并且在减压下除去溶剂而得到羧酸(S)-16, 为非晶形白色固体(0.35 g, 90% 产率), 将其不经进一步纯化用于下一步反应: $[\alpha]_D^{20} -26.0$ (c 0.5, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.20(b, 1H), 3.81(dd, $J = 7.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.44(s, 3H), 2.34(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.48(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 177.1, 173.7, 79.5, 58.0, 51.2, 33.4, 31.7, 24.1(2C)。MS (ESI) m/z : 205.1 ($M+1$),

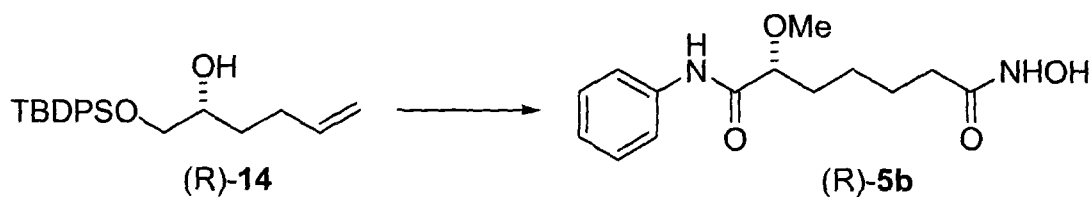
227.1 (M+Na⁺)。



6-(S)-甲氧基-6-苯基氨基甲酰基-己酸甲酯[(S)-4b]。按照一般操作(方法1B),以羧酸16,苯胺(0.23 mL, 2.55 mmol), EDC(1.71 g, 8.93 mmol), HOBt(0.45 g, 3.32 mmol)和 DIEA(1.56 mL, 8.93 mmol)为原料物质在无水 CH₂Cl₂(9.0 mL)中制备 N-酰基苯胺(S)-4b。在进行快速色谱法(7:3 己烷/EtOAc)后分离纯的 N-酰基苯胺(S)-4b(0.38 g),产率 79%,为淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} -72.6$ (c 0.8, CHCl₃)。 ¹H-和 ¹³C-NMR 分析与对外消旋 4b 报导的一致。



2-(S)-甲氧基庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺[(S)-5b]。按照一般操作,7A 以相应的甲酯(S)-4b为原料物质制备氧肟酸(S)-5b,产率为 99%。淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} -75.0^\circ$ (c 0.1, CHCl₃)。 ¹H-和 ¹³C-NMR 分析与对外消旋 5b 报导的一致。HPLC $t_R = 5.28$ min。HRMS (ES⁺) C₁₄H₂₀N₂O₄ 理论值 [MH]⁺ 281.14958, 测定值 281.14932。



2-(R)-甲氧基庚二酸 7-羟基酰胺 1-苯基酰胺[(R)-5b]。以醇(R)-14(Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. Chem. Eur. J. Org.

Chem. 2002, 8, 1621-1636) 为原料物质, 按照上述对映异构体 (S)-5b 所述的操作制备氧肟酸 (R)-5b。淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} +74.7$ (c 0.6, CHCl_3)。 ^1H -和 ^{13}C -NMR 分析与对外消旋 5b 报导的一致。HPLC $t_R = 4.00$ min。HRMS (ES+) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 281.14958$, 测定值 281.14913。

实施例 6

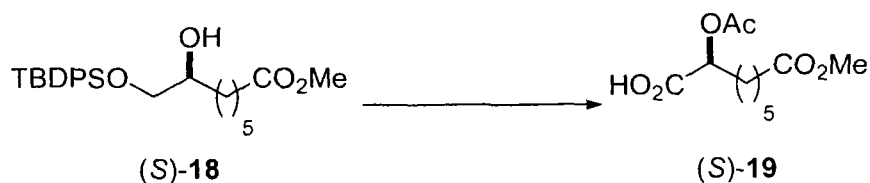
对映异构体纯的 8 个碳长链直链 ω -烷氧基衍生物的制备



8-(叔-丁基二苯基硅烷氧基)-7-(S)-甲氧基辛酸甲酯 [(S)-18]。按照一般操作 4A, 使烯烃 (S)-17 (Dixon, D. J.; Ley, S. V., Tate, E. W. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1998, 3125-3126) (2.50 g, 6.78 mmol) 发生交叉复分解反应, 使其与丙烯酸甲酯 (7.3 mL, 81.36 mmol) 在有 Grubbs 二代催化剂 (172 mg, 0.203 mmol) 存在下和无水 CH_2Cl_2 (13.5 mL) 中偶联。在通过快速色谱法纯化 (85:15 己烷/EtOAc) 后回收不饱和甲酯中间体, 产率 95% (2.75 g), 为无色油状物, ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 6.95 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.1, 7.5$ Hz, 2H), 2.21 (dd, $J = 13.0, 6.3$ Hz, 2H), 2.10 (b, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.09 (s, 9H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.7, 148.8, 135.2 (4C), 132.7 (2C), 129.5 (2C), 127.5 (4C), 120.8, 71.2, 67.5, 51.1, 31.7 (2C), 26.5 (3C), 23.6, 18.9。MS (ESI) m/z : 444.2 (M+18)。

按照一般操作 (方法 6A) 氢化该烯烃中间体。在进行快速色谱法 (8:2 己烷/EtOAc) 后得到饱和酯 (S)-18 (2.34 g), 产率 86%, 为无色

油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.69–7.67 (m, 4H), 7.48–7.40 (m, 6H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.4$, 7.5 Hz, 1H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.30 (b, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.46–1.24 (m, 6H), 1.09 (s, 9H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.9, 135.2 (4C), 132.8 (2C), 129.5 (2C), 127.4 (4C), 71.5, 67.6, 51.1, 33.6, 32.2, 28.8, 26.5 (3C), 24.8, 24.5, 18.9。 MS (ESI) m/z : 446.2 ($M+18$)。

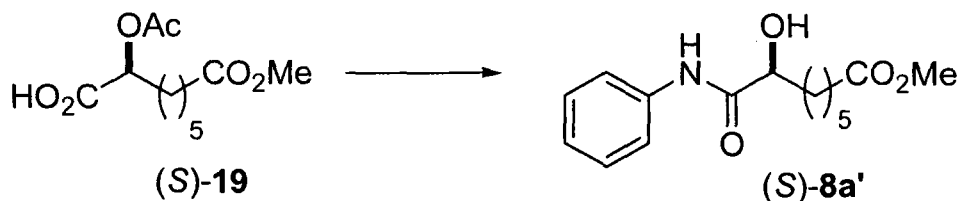


2-(S)-乙酰氧基辛二酸 8-甲酯 [(S)-19]。在搅拌下向在氩气环境中的醇 (S)-18 (2.30 g, 5.37 mmol) 在无吡啶 (14.0 mL) 中的溶液中加入乙酰 (0.61 mL, 6.4 mmol), 随后加入 DMAP (66 mg, 0.54 mmol)。在室温下搅拌过夜后, 用 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥全部合并的有机萃取物 (MgSO_4), 在真空中浓缩并且通过快速色谱法纯化 (85:15 己烷/ EtOAc) 而得到乙酸酯中间体 (2.58 g), 产率 98%, 为淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} -10.0$ (c 0.6, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70–7.67 (m, 4H), 7.47–7.38 (m, 6H), 5.01 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.69–1.57 (m, 4H), 1.38–1.27 (m, 4H), 1.07 (s, 9H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 135.3 (2C), 135.2 (2C), 133.1, 133.0, 129.4, 129.3, 127.3 (4C), 73.9, 64.6, 51.1, 33.6, 29.9, 28.6, 26.4 (3C), 24.5, 24.4, 20.8, 18.9。 MS (ESI) m/z : 471.3 ($M+1$), 493.3 ($M+\text{Na}^+$)。

在 0°C 下和氩气环境中用 TBAF/ AcOH 溶液 (1:1, 在 THF 中约 1M, 5.69 mL, 5.38 mmol) 处理该完全被保护的二醇中间体 (2.30 g, 4.89 mmol) 在 THF (49.0 mL) 中的溶液。在加温至室温后, 将该反应混合物

在室温下搅拌并且通过 TLC 监测, 直到原料物质完全转化为止。3 h 后, 判断反应完成, 用 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机相 (MgSO_4), 在减压下浓缩并且通过快速色谱法纯化 (梯度 1:1 - 8:2 EtOAc/己烷), 得到 1.11 g 去甲硅烷基化的醇中间体, 为无色油状物 (产率 97%): $[\alpha]_D^{20} \sim 0$ (c 1.6, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.91 (ddd, $J = 13.2, 6.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 12.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (b, 1H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.1, 75.0, 64.3, 51.2, 33.5, 29.9, 28.5, 24.6, 24.3, 20.8。MS (ESI) m/z : 233.2 ($M+1$), 255.1 ($M+\text{Na}^+$)。

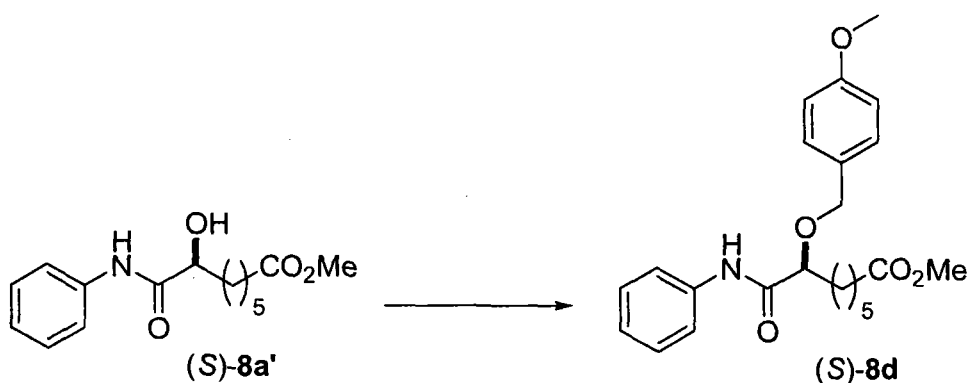
将该醇中间体溶于丙酮 (48.5 mL) 并且在 0°C 加入 15% NaHCO_3 水溶液 (14.1 mL), 随后加入固体 NaBr (99 mg, 0.96 mmol) 和 TEMPO (15 mg, 0.10 mmol)。然后在 0°C 下和 30 min 过程中分部分加入 TCCA (2.22 g, 9.56 mmol)。使该混合物达到室温并且搅拌至完成 (3h), 然后加入 2-丙醇。用 Celite[®] 过滤该混合物, 溶于 H_2O 并且用 EtOAc 萃取。干燥有机层 (MgSO_4) 并且在减压下除去溶剂而得到羧酸 (S)-19, 为非晶形白色固体 (1.17 g, 99% 产率), 将其不经进一步纯化用于下一步: $[\alpha]_D^{20} -11.2$ (c 1.3, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (b, 1H), 5.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.36 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 175.0, 173.9, 170.4, 71.4, 51.2, 33.5, 30.3, 28.2, 24.4, 24.2, 20.2。MS (ESI) m/z : 247.1 ($M+1$)。



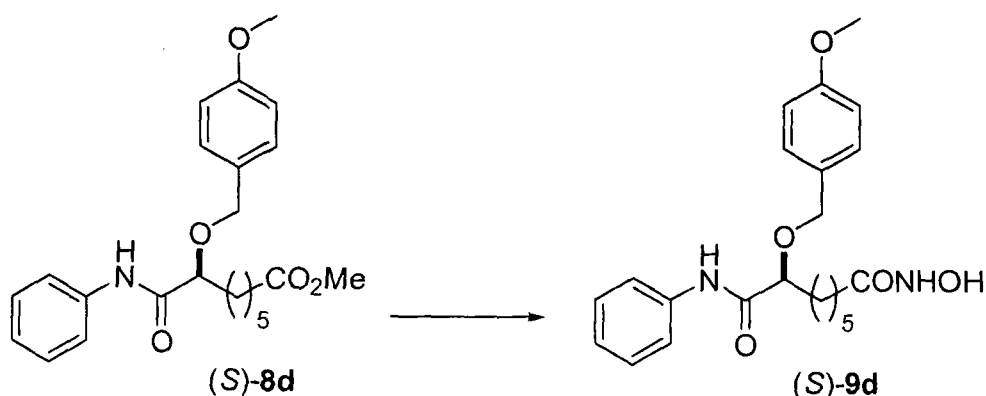
7-(S)-羟基-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 [(S)-8a']。按照一般操

作(方法 1B)使羧酸 19 和苯胺(0.65 mL, 7.13 mmol)在无水 CH_2Cl_2 (24 mL) 中偶联。在通过快速色谱法纯化(7:3 己烷/EtOAc)后分离纯的 N-酰基苯胺中间体(1.07 g), 产率 70%, 为淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} -32.6$ (c 0.43, CHCl_3)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 4H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 169.4, 167.5, 136.6, 128.7 (2C), 124.4, 119.7 (2C), 73.7, 51.2, 33.5, 31.2, 28.2, 24.2, 24.0, 20.7。MS (ESI) m/z : 322.1 (M+1)。

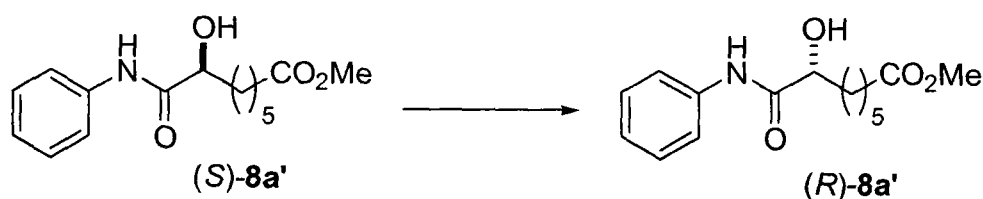
在氩气环境中向该溶于无水 MeOH (23.6 mL) 的中间体中加入固体 KCN (108 mg, 1.67 mmol) 并且将所得混合物在室温下搅拌 2 h。在真空中除去溶剂并且通过快速色谱法纯化(梯度 6:4 - 3:7 己烷/EtOAc), 得到 0.92 g 游离醇 (S)-8a' (99%), 为淡黄色固体: $[\alpha]_D^{20} -37.1$ (c 0.3, CHCl_3)。 ^1H -和 ^{13}C -NMR 分析与对外消旋 8a' 报导的一致。



(S)-7-(4-甲氧基苄氧基)-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 [(S)-8d]。按照一般操作(方法 2B)由醇 (S)-8a' 制备醚 (S)-8d, 产率 39%。淡黄色油状物, $[\alpha]_D^{20} -52.5$ (c 0.8, CHCl_3)。 ^1H -和 ^{13}C -NMR 分析与对外消旋 8d 报导的一致。



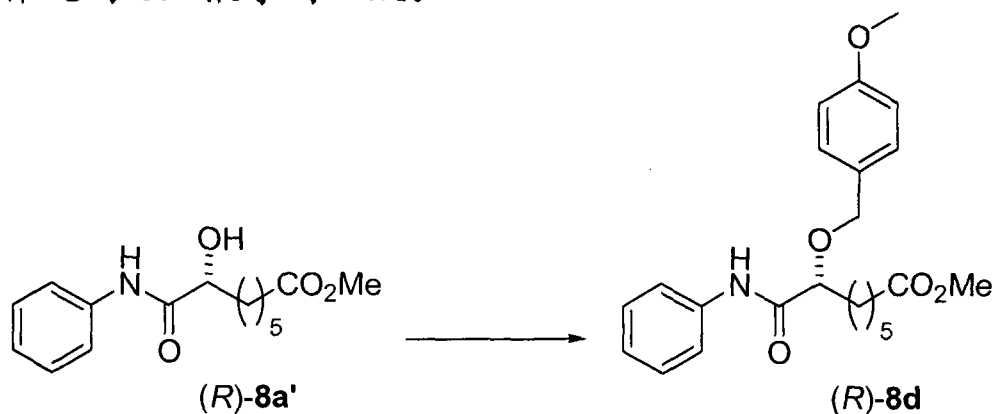
2-(S)-(4-甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺 [(S)-9d]。按照一般操作 6A 由相应的甲酯 (S)-8d 得到氧肟酸 (S)-9d, 产率 99%。淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} -50.0$ (c 0.05, CHCl_3)。 ^1H -和 ^{13}C -NMR 分析与对外消旋 9d 报导的一致。HPLC $t_R = 5.71$ min。HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 401.20710$, 测定值 401.20572。



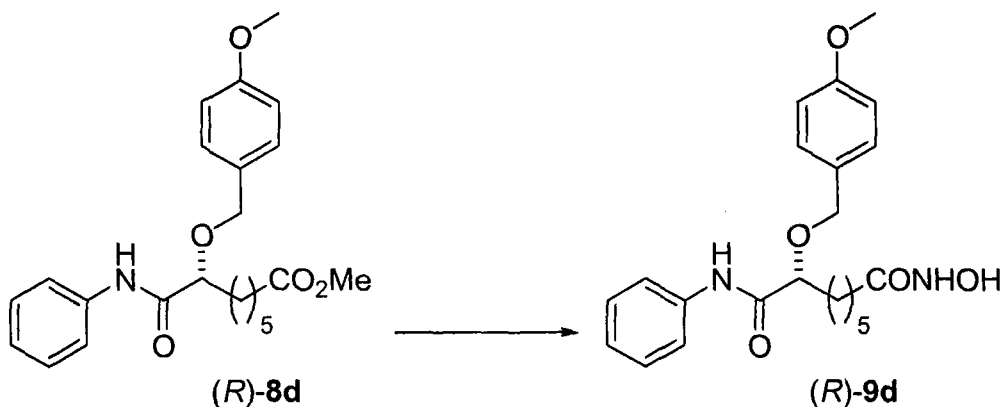
7-(R)-羟基-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 [(R)-8a']。向醇 (S)-8a' (0.50 g, 1.79 mmol), 对-硝基苯甲酸 (0.45 g, 2.69 mmol) 和 Ph_3P (0.70 g, 2.69 mmol) 在无水甲苯 (22.4 mL) 中的溶液中滴加 DIAD (0.53 mL, 2.69 mmol), 同时在 0°C 下和氩气环境中搅拌。然后将该反应混合物加温至室温并且使其反应至原料物质完全转化。2 h 后, 在减压下除去溶剂并且通过快速色谱法纯化残余物 (6:4 己烷/EtOAc) 而得到中间体苯甲酸对-硝基酯 (0.64 g), 为黄色固体: $[\alpha]_D^{20} -46.0$ (c 0.1, CHCl_3)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 ,

100 MHz) δ 173.8, 166.8, 163.6, 150.5, 136.5, 134.1, 130.6 (2C), 128.7 (2C), 124.6, 123.5 (2C), 119.7 (2C), 75.1, 51.2, 33.4, 31.1, 28.1, 24.2, 24.1.

在氩气环境中向溶于无水 MeOH (10.0 mL) 的该中间体中加入固体 KCN (49 mg, 0.75 mmol) 并且将所得混合物在室温下搅拌 1 h。在真空中除去溶剂并且通过快速色谱法纯化 (梯度 6:4 - 4:6 己烷/EtOAc), 得到 0.42 g 对映异构体 (R)-8a' (两步内产率 83%), 为淡黄色固体: $[\alpha]_D^{20} +37.5$ (c 0.2, CHCl₃)。¹H-和 ¹³C-NMR 分析与对外消旋和 (S)-对映异构体纯的 8a' 报导的一致。



(R)-7-(4-甲氧基苄氧基)-7-苯基氨基甲酰基庚酸甲酯 [(R)-8d]。按照一般操作 (方法 2B) 由醇 (R)-8a' 醚制备 (R)-8d, 39% 产率。淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} +51.7$ (c 0.2, CHCl₃)。¹H-和 ¹³C-NMR 分析与对外消旋和 (S)-对映异构体纯的 8d 报导的一致。



2-(R)-(4-甲氧基苄氧基)辛二酸 8-羟基酰胺 1-苯基酰胺

[(R)-9d]。按照一般操作 6A 由相应的甲酯 (R)-8d 获得氧肟酸 (R)-9d, 产率 99%。淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{20} +47.3$ (c 0.1, CHCl₃)。¹H-和 ¹³C-NMR 分析与对外消旋和 (S)-对映异构体纯的 9d 报导的一致。HPLC $t_R = 7.72$ min。HRMS (ES+) C₂₂H₂₈N₂O₅ 理论值 [MH]⁺ 401.20710, 测定值 401.20561。

实施例 7

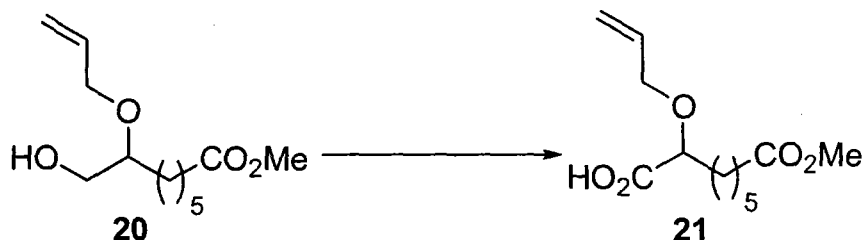
包含脂族链 (tether) 的大环氧肟酸的制备



(±)-7-烯丙氧基-8-羟基辛酸甲酯 (20)。向在室温下和氩气环境中搅拌的外消旋醇 18 (2.20 g, 5.13 mmol) 在环己烷 (35.0 mL) 中的溶液中加入新近制备的三氯乙酰亚胺酸烯丙酯 (allyl trichloroacetimidate) 的溶液 (Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A.; Sullivan, K. A.; Gillig, J. R.; Neel, D. A.; Rito, C. J.; Jirousek, M. R. J. Org. Chem. 1998, 63, 1961-1973) (1 M 在环己烷中的溶液, 10.26 mL), 随后加入三氟甲磺酸 (TfOH, 0.11 mL, 50 μL/g 醇)。在搅拌 72 h 后, 通过 Celite® 垫过滤该反应混合物以便除去沉淀, 用石油醚洗涤沉淀并且在真空中浓缩滤液。通过快速色谱法纯化所得粗残余物 (梯度 9:1 - 1:1 己烷/EtOAc), 得到 1.78 g O-烯丙基醚中间体 (74% 产率), 为无色油状物: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29-7.70 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H),

1.57–1.42 (m, 2H), 1.34–1.27 (m, 4H), 1.09 (s, 9H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.9, 135.3 (4C), 134.1, 133.2 (2C), 129.3 (2C), 127.3 (4C), 116.2, 79.2, 70.9, 65.8, 51.1, 33.7, 31.2, 28.9, 26.5 (3C), 24.7, 24.5, 18.8. MS (ESI) m/z : 486.3 (M+18).

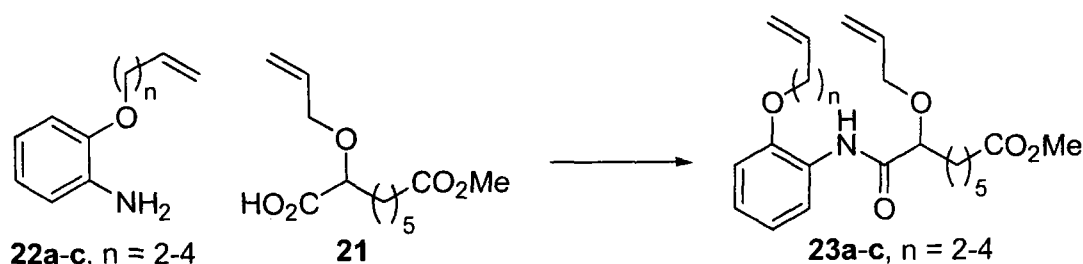
将该完全被保护的中间体在氩气环境中溶于无水 THF (36.0 mL) 并且在 0°C 下缓慢加入氟化四丁基铵 (TBAF, 1.0 M 在 THF 中的溶液, 4.18 mL)。将该反应混合物加温至室温并且通过 TLC 监测, 直到原料物质完全消耗。2 h 后, 用 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止并且用 EtOAc 萃取。干燥有机相 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩而得到粗产物, 将其通过快速色谱法纯化 (梯度 7:3 – 1:1 己烷/EtOAc)。得到醇 20 (0.86 g), 产率 99%, 为无色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 12.2, 6.0, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94 (b, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 4H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 134.6, 116.6, 79.1, 70.2, 63.8, 51.1, 33.6, 30.3, 28.9, 24.7, 24.4. MS (ESI) m/z : 231.1 (M+1)。



(±)-2-烯丙氧基辛二酸 8-甲酯 (21)。向在 -78°C 下和氩气环境中的草酰氯 (0.97 mL, 11.07 mmol) 在 CH_2Cl_2 (64.0 mL) 中的溶液中滴加 DMSO (1.05 mL, 14.76 mmol) 在 CH_2Cl_2 (11.0 mL) 中的溶液。10 min 后, 在相同温度下加入醇 20 (0.85 g, 3.69 mmol) 在 CH_2Cl_2 (20.0 mL) 中的

溶液。1 h 后, 加入 Et_3N (5.14 mL, 36.90 mmol), 在 -78°C 下持续搅拌 30 min, 然后使反应在 1 h 期限内达到室温。加入 NH_4Cl (饱和水溶液) 并且用 CH_2Cl_2 萃取该混合物。干燥有机相 (MgSO_4), 在真空中浓缩并且通过快速色谱法纯化所得残余物 (7:3 己烷/ EtOAc) 而得到纯的醛中间体 (0.83 g), 产率 99%, 为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 12.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.71 (dt, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.71–1.61 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 203.4, 173.7, 133.5, 117.8, 83.0, 71.2, 51.1, 33.5, 29.5, 28.5, 24.3, 24.1。 MS (ESI) m/z : 229.1 ($M+1$)。

用 Jones 试剂 (4.80 mL, 由 27.0 g 氧化铬(VI), 23.0 mL H_2SO_4 和 75.0 mL 水制备) 在 0°C 下处理该醛中间体在丙酮中的溶液 (36.0 mL)。在 0°C 下 15 min 后, 用 MeOH (180 mL) 使反应停止并且使其分配在 EtOAc 与水之间。用 10% NaHSO_4 , 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩而得到羧酸 21, 为非晶形白色固体 (0.88 g, 99% 产率), 将其不经进一步纯化使用: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.20 (b, 1H), 5.92, (ddt, $J = 17.0, 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.36 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 177.4, 173.8, 133.2, 118.1, 77.0, 71.3, 51.2, 33.6, 31.9, 28.4, 24.3 (2C)。 MS (ESI) m/z : 245.1 ($M+1$)。



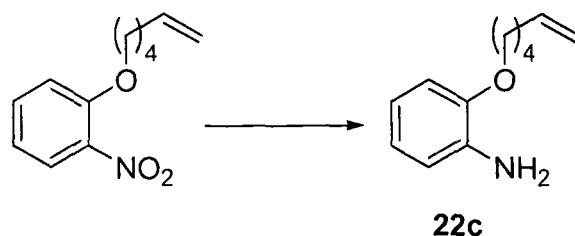
(±)-7-烯丙氧基-7-(2-丁-3-烯氧基苯基氨基甲酰基)庚酸甲酯 (23a), (±)-7-烯丙氧基-7-(2-戊-4-烯氧基苯基氨基甲酰基)庚酸甲酯 (23b), (±)-7-烯丙氧基-7-(2-己-5-烯氧基苯基氨基甲酰基)庚酸甲酯 (23c)。按照一般操作(方法 1B),以羧酸 21 (0.25 g, 1.02 mmol), 苯胺 22a (Beckwith, A. L. J.; Gara, W. B.; J. Chem. Soc., Perk. Trans. I 1975, 593-600) (0.28 g, 1.73 mmol), EDC (0.68 g, 3.57 mmol), HOBT (0.18 g, 1.35 mmol) 和 DIEA (0.62 mL, 3.57 mmol) 为原料物质在无水的 CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中制备 N-酰基苯胺 23a。通过快速色谱法纯化(梯度 9:1-7:3 己烷/EtOAc)而得到 N-酰基苯胺 23a (0.30 g), 为淡黄色油状物, 产率 75%: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.96 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.7$, 1H), 5.36 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 17.2, 2.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 4H), 3.91 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (ddd, $J = 13.2, 6.6, 1.1$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 15.4$ Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 147.1, 133.4, 126.8, 123.5, 120.7, 119.3, 117.5, 117.1, 110.5, 80.0, 71.3, 67.2, 51.1, 33.6, 33.3, 32.5, 28.6, 24.4, 24.3。 MS (ESI) m/z : 390.2 ($M+1$)。

按照一般操作(方法 1B),以羧酸 21 (0.25 g, 1.02 mmol), 苯胺 22b (Beckwith, A. L. J.; Meijs, G. F. J. Org. Chem. 1987, 52, 1922-1930; 可选择地由邻-硝基苯酚和 5-戊烯-1-醇制备 22b, 按照两步次序, 包括一般操作 2C2, 随后的方法 3A2 的总产率为 94%) (0.31 g, 1.73 mmol), EDC (0.68 g, 3.57 mmol), HOBT (0.18 g, 1.35 mmol) 和 DIEA (0.62 mL, 3.57 mmol) 为原料物质在无水的 CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中制

备N-酰基苯胺23b。通过快速色谱法纯化(梯度9:1-75:25己烷/EtOAc)而得到N-酰基苯胺23b(0.28 g),为淡黄色油状物,产率69%:¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.10(s, 1H), 8.43(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.06(dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.98(dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.89(dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.04(ddt, J = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.86(ddt, J = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.37(dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.25(dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.09(dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.04(dd, J = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 4.19-4.01(m, 4H), 3.91(dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.31(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.47(m, 2H), 1.34(m, 2H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 147.2, 137.1, 133.3, 126.8, 123.5, 120.6, 119.2, 117.5, 115.1, 110.5, 80.0, 71.3, 67.3, 51.1, 33.6, 32.5, 29.7, 28.6, 28.0, 24.4, 24.2。MS (ESI) m/z: 404.2 (M+1)。

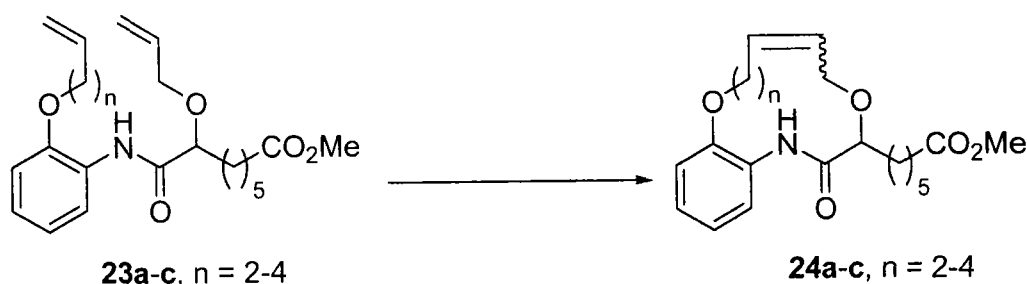
按照一般操作(方法1B),以羧酸21(0.25 g, 1.02 mmol),苯胺22c(0.33 g, 1.73 mmol),EDC(0.68 g, 3.57 mmol),HOBt(0.18 g, 1.35 mmol)和DIEA(0.62 mL, 3.57 mmol)为原料物质在无水CH₂Cl₂(5.0 mL)中制备N-酰基苯胺23c。通过快速色谱法纯化(梯度9:1-8:2己烷/EtOAc)而得到N-酰基苯胺23c(0.33 g),为淡黄色油状物,产率78%:¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.09(s, 1H), 8.43(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95(ddt, J = 16.8, 10.7, 5.7 Hz, 1H), 5.84(ddt, J = 17.1, 10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.38(d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.26, (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.06, (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.01(d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 4.06(m, 3H), 3.91(t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 2.32(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15(dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 1.89-1.78(m, 4H), 1.69-1.60, (m, 4H), 1.51-1.43(m, 2H), 1.42-1.32(m, 2H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 147.3, 137.9, 133.3, 123.5, 120.5, 119.2, 117.4, 114.6, 110.4,

81.5, 80.0, 71.3, 67.9, 51.1, 33.6, 33.0, 32.5, 28.6, 28.3, 24.9, 24.4, 24.3。MS (ESI) m/z : 418.3 (M+1)。



2-己-5-烯氧基苯胺(22c)。以相应的 1-硝基-2-己-5-烯氧基苯为原料物质制备苯胺 22c, 该 1-硝基-2-己-5-烯氧基苯按照一般操作(方法 2C1), 由邻-硝基苯酚(1.00 g, 7.19 mmol), 6-溴-1-己烯(7.76 mmol)和 Na_2CO_3 (0.46 g, 4.31 mmol)为原料物质在 H_2O (2.9 mL)中合成, 产率为 61%。橙色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.84(dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.53(dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02(dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.84(ddt, J = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.06(dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.00(dd, J = 10.2, 0.8 Hz, 1H), 4.12(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15(dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 1.87(dt, J = 6.8, 6.4 Hz, 2H), 1.62(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152.1, 138.0, 133.6(2C), 125.2, 119.7, 114.6, 114.0, 69.0, 32.9, 28.0, 24.7。

按照一般操作(酸/碱后处理), 将该硝基苯中间体还原成苯胺衍生物 22c。可选择地, 由邻-硝基苯制备 22c, 按照两步次序, 包括一般操作 2C2, 随后的方法 3A2 的总产率为 93%。橙色油状物(61%产率): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.79(m, 2H), 6.73(m, 2H), 5.86(ddt, J = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.05(dd, J = 17.1, 1.9, 1H), 5.00(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(b, 2H), 2.16(dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 2H), 1.85(m, 2H), 1.61(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 146.2, 138.2, 135.9, 120.6, 118.1, 114.7, 114.4, 110.1, 67.6, 33.1, 28.5, 25.1。MS (ESI) m/z : 192.1 (M+1)。



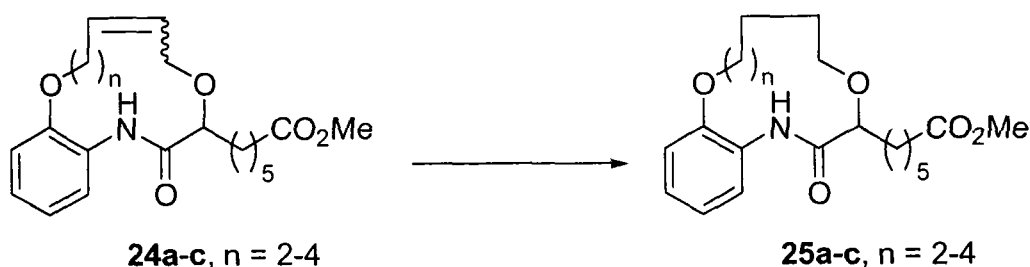
(±)-(E/Z)-6-(6-氧代-6, 7, 12, 13-四氢-5H, 9H-8, 14-二氧杂-5-氮杂苯并环十二烯-7-基) 己酸甲酯(24a), (±)-(E/Z)-6-(6-氧代-6, 7, 9, 12, 13, 14-六氢-5H-8, 15-二氧杂-5-氮杂苯并环十三烯-7-基) 己酸甲酯(24b), (±)-(E/Z)-6-(6-氧代-6, 7, 12, 13, 14, 15-六氢-5H, 9H-8, 16-二氧杂-5-氮杂苯并环十四烯-7-基) 己酸甲酯(24c)。按照一般操作 5A, 以相应的二烯前体 23a 为原料物质制备大环烯烃 24a。在通过快速色谱法纯化(梯度 8:2 - 7:3 己烷/EtOAc)后得到纯的大环 24a, 产率 78%, 为淡黄色油状物, 为不可分离的 45:54 顺式/反式混合物: HPLC $t_R = 6.82$ min, 顺式异构体; 7.03 min, 反式异构体。 $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz), 2 个异构体: δ 9.49(s, 1H, 顺式异构体), 9.23(s, 1H, 反式异构体), 9.10(dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, 反式异构体), 8.95(dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, 顺式异构体), 7.06(m, 2H, 顺式+反式异构体), 6.97(m, 2H, 顺式+反式异构体), 6.87(dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 反式异构体), 6.80(dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, 顺式异构体), 5.83(ddd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 1H, 顺式异构体), 5.64(ddd, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 1H, 反式异构体), 5.38(m, 2H, 顺式+反式异构体), 4.29(dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H, 顺式异构体), 3.93-3.81(m, 6H, 顺式+反式异构体), 3.72-3.64(m, 2H, 顺式+反式异构体), 3.53(m, 1H, 顺式异构体), 3.46(s, 6H, 顺式+反式异构体), 3.41(dd, $J = 11.7, 7.5$ Hz, 1H, 反式异构体), 2.17(t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 反式异构体), 2.16(t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 顺式异构体), 2.09-2.17(m, 8H, 顺式+反式异构体), 1.66-1.37(m, 10H, 顺式+反式异构体), 1.30-1.22(顺式+反式异构体)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 2 个异构体: δ 173.8(2C), 171.9, 171.0, 149.3, 147.9, 134.3, 131.5, 130.6, 129.4, 128.9, 126.7, 124.4, 124.0,

122.8, 122.5, 120.9, 120.4, 117.4, 117.1, 83.7, 80.4, 73.5, 72.8, 71.4, 65.1, 51.1 (2C), 33.9, 33.6 (2C), 33.0, 32.3, 28.6, 28.5, 24.9, 24.8 (2C), 24.4 (2C)。MS (ESI) m/z : 362.1 (M+1)。

按照一般操作 5A, 以相应的二烯前体 23b 为原料物质制备大环烯烃 24b。通过快速色谱法纯化(梯度 85:15 – 7:3 己烷/EtOAc)后得到纯的大环 24b, 产率 98%, 为无色油状物, 为不可分离的 10:90 顺式/反式混合物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 反式异构体: δ 9.24 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.04 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.98, (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (ddd, $J = 14.9, 7.1$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J = 15.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23–1.89 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.3, 146.8, 135.8, 127.1, 124.4, 123.3, 120.5, 118.9, 109.8, 82.2, 71.2, 68.9, 51.1, 33.7, 33.2, 31.1, 28.7, 28.5, 25.0, 24.5。MS (ESI) m/z : 376.1 (M+1)。

按照一般操作 5A, 以相应的二烯前体 23c 为原料物质制备大环烯烃 24c。通过快速色谱法纯化(梯度 9:1 – 7:3 己烷/EtOAc)后得到纯的大环 24c, 产率 99%, 为淡黄色油状物, 为不可分离的 46:54 顺式/反式混合物: HPLC $t_R = 8.07$ min, 顺式异构体; 8.24 min, 反式异构体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 2 个异构体: δ 9.26 (s, 1H, 反式异构体), 9.06 (s, 1H, 顺式异构体), 8.49 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, 反式异构体), 8.40 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, 顺式异构体), 7.10–7.95 (m, 4H, 顺式+反式异构体), 6.91 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, 反式异构体), 6.85 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, 顺式异构体), 5.95 (dt, $J = 15.2, 7.0$ Hz, 1H, 反式异构体), 5.80–5.73 (m, 2H, 顺式+反式异构体), 5.68 (dt, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H, 顺式异构体), 4.45 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, 顺式异构体), 4.37 (dd, $J = 11.9, 4.7$ Hz, 1H, 反式异构体), 4.17 (m, 1H, 顺式异构体), 4.04 (t, $J = 9.1$ Hz,

^1H , 反式异构体), 3.98 (m, 2H, 顺式+反式异构体), 3.87 (m, 2H, 顺式+反式异构体), 3.81 (dd, $J = 8.3, 3.4$ Hz, 1H, 顺式异构体), 3.76 (dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 1H, 反式异构体), 3.68 (s, 6H, 顺式+反式异构体), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, 顺式+反式异构体), 2.17–2.03 (m, 4H, 顺式+反式异构体), 2.00–1.36 (m, 24H, 顺式+反式异构体)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8 (2C), 171.1, 170.4, 147.6 (2C), 136.2, 133.7, 126.2, 8, 126.2, 124.6, 123.6, 123.5, 123.2, 120.7, 120.4, 119.5, 119.1, 110.8, 110.1, 81.8, 81.3, 72.3, 70.5, 69.0, 66.3, 51.1 (2C), 33.7 (2C), 33.3, 33.2 (2C), 31.1, 28.6 (2C), 26.1, 25.9, 25.7, 25.6, 24.9, 24.8 24.6 (2C)。 MS (ESI) m/z : 390.2 ($M+1$)。

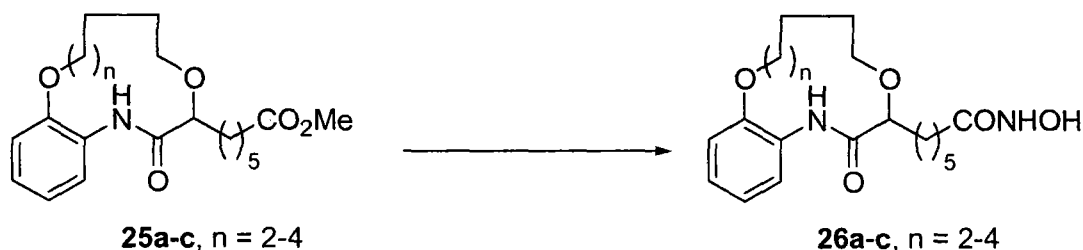


(±)-6-(6-氧代-6,7,9,10,11,12-六氢-5H-8,13-二氧杂-5-氮杂苯并环十一烯-7-基)己酸甲酯 (25a), (±)-6-(6-氧代-6,7,10,11,12,13-六氢-5H,9H-8,14-二氧杂-5-氮杂苯并环十二烯-7-基)己酸甲酯 (25b), (±)-6-(6-氧代-6,7,9,10,11,12,13,14-八氢-5H-8,15-二氧杂-5-氮杂环十三烯-7-基)己酸甲酯 (25c)。按照一般操作 (方法 6A), 氢化大环烯烃 24a (0.15 g, 0.42 mmol)。在进行快速色谱法 (7:3 己烷/EtOAc) 后得到饱和大环 25a (0.12 g), 产率 81%, 为无色油状物: HPLC $t_R = 7.44$ min。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.17 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15–7.06 (m, 3H), 4.26 (dt, $J = 11.2, 2.2$ Hz 1H), 4.05 (dt, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.78–1.34 (m, 12 H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.4, 148.4, 130.8, 124.0, 123.7, 120.3,

119.2, 81.6, 75.4, 67.3, 51.1, 33.6, 33.2, 28.5, 27.2, 26.1, 24.9, 24.4, 19.7. MS (ESI) m/z : 364.1 (M+1).

按照上述操作制备大环 25b, 产率为 99%。无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.99 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.39 (ddd, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 8.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.95–1.74 (m, 6H), 1.72–1.61 (m, 3H), 1.58–1.48 (m, 5H), 1.42–1.36 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.0, 147.1, 127.9, 123.4, 121.4, 119.2, 112.9, 81.4, 69.8, 68.5, 51.1, 33.7, 33.1, 28.6, 28.2, 26.4, 24.8, 24.7, 24.4, 23.4. MS (ESI) m/z : 378.2 (M+1).

按照上述操作制备大环 25c, 产率为 90%。无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.52 (dt, $J = 8.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.11–1.78 (m, 3H), 1.76–1.62 (m, 8H), 1.57–1.46 (m, 3H), 1.45–1.30 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.0, 147.3, 126.6, 123.3, 120.4, 118.8, 109.7, 81.4, 70.6, 69.5, 51.1, 33.7, 33.0, 29.4, 29.0, 28.6, 26.7, 25.3, 24.6, 24.5, 23.9. MS (ESI) m/z : 392.2 (M+1).



(±)-6-(6-氧代-6,7,9,10,11,12-六氢-5H-8,13-二氧杂-5-氮杂苯并环

十一烯-7-基)己酸羟基酰胺(26a), ($\pm$)-6-(6-氧代-6,7,10,11,12,13-六氢-5H,9H-8,14-二氧杂-5-氮杂苯并环十二烯-7-基)己酸羟基酰胺(26b), ($\pm$)-6-(6-氧代-6,7,9,10,11,12,13,14-八氢-5H-8,15-二氧杂-5-氮杂环十三烯-7-基)己酸羟基酰胺(26c)。按照一般操作 7A,以相应的甲酯 25a 为原料物质制备氧肟酸 26a,产率为 99%。无色油状物: HPLC t_R = 5.49 min。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.34(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.27(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.08(m, 2H), 4.18(t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.03(m, 2H), 4.76(dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.59(m, 1H), 3.47(t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.08(m, 1H), 1.94(t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.83(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.62(m, 2H), 1.51-1.46(m, 3H), 1.37(m, 2H), 1.26(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 100 MHz) δ 171.3, 169.1, 148.7, 130.9, 124.5, 123.6, 121.0, 119.0, 81.0, 75.2, 67.5, 33.0, 32.3, 28.4, 27.1, 26.0, 25.1, 24.8, 19.8。 HRMS (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 365.20710, 测定值 365.20708。

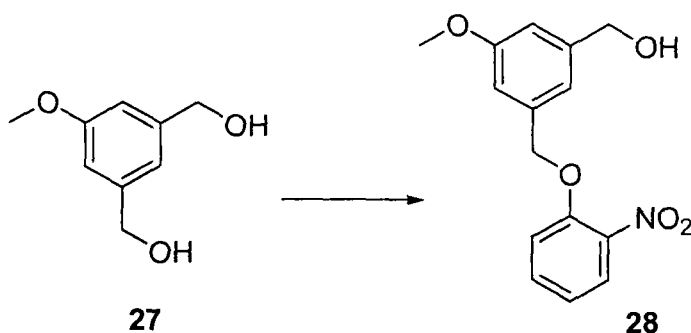
按照一般操作 7A,以相应的甲酯 25b 为原料物质制备氧肟酸 26b,产率为 99%。无色油状物: HPLC t_R = 6.02 min。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.35(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.23(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.16(dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.06(dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.97(dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 4.37(ddd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 3.97(dt, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 3.76(dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.62(m, 1H), 3.51(t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.94(t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.80-1.56(m, 6H), 1.52-1.23(m, 10H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 100 MHz) δ 170.8, 169.2, 147.2, 128.0, 123.9, 121.5, 118.6, 114.1, 80.7, 70.0, 68.8, 32.8, 32.3, 28.4, 28.2, 26.2, 25.1, 24.7(2C), 23.5。 HRMS (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 379.22275, 测定值 379.22294。

按照一般操作 7A,以相应的甲酯 25c 为原料物质制备氧肟酸 26c,产率为 99%。无色油状物: HPLC t_R = 6.54 min。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_6 -DMSO,

400 MHz) δ 10.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 1.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.92–1.70 (m, 6H), 1.69–1.58 (m, 3H), 1.55–1.43 (m, 3H), 1.40–1.20 (m, 6H). ^{13}C -NMR (δ , DMSO, 100 MHz) δ 170.6 (2C), 147.4, 126.6, 123.9, 120.4, 118.2, 111.1, 80.6, 70.9, 69.4, 32.6, 32.3, 29.3, 28.7, 28.5, 27.0, 25.3, 25.1, 24.4, 24.1. HRMS (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 393.23840, 测定值 393.23842。

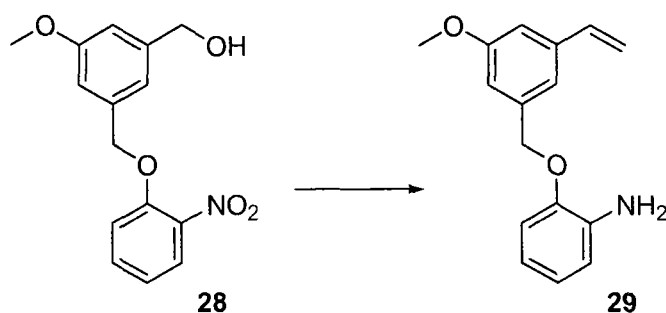
实施例 8

包含了第二个芳族环的大环氧肟酸的制备



[3-甲氧基-5-(2-硝基苯氧基甲基)苯基]甲醇(28)。按照一般操作(方法 2C2), 以醇 27 (Zimmerman, H. E.; Jones II, G. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 2753–2761) (1.23 g, 7.31 mmol), 邻-硝基苯酚 (1.22 g, 8.78 mmol), Ph_3P (2.36 g, 8.78 mmol) 和 DIAD (1.73 mL, 8.78 mmol) 为原料物质在无水 THF (94.0 mL) 中制备硝基苯氧基衍生物 28。通过快速色谱法纯化后 (梯度 1:1–6:4 EtOAc/己烷) 分离硝基苯氧基化合物 28 (1.29 g), 产率 61%, 为黄色固体: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 4.7$ Hz,

2H), 3.85 (s, 3H), 1.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.9 (2C), 151.5, 142.6, 137.1, 133.8, 125.4, 120.4, 116.9, 114.7, 111.9, 111.1, 70.5, 64.7, 55.0.

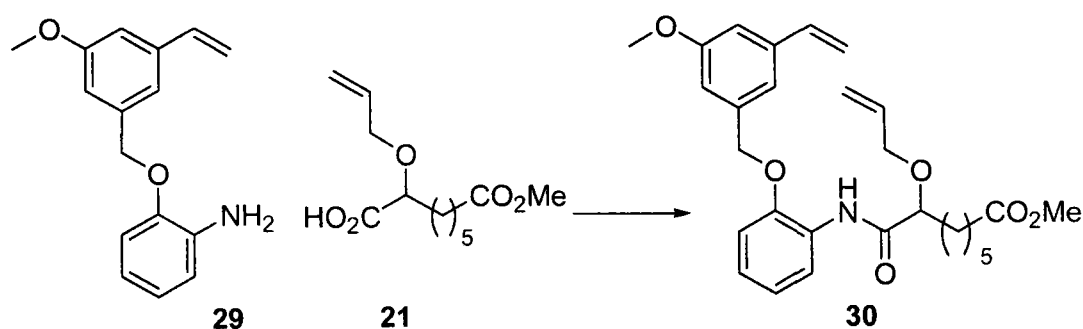


2-(3-甲氧基-5-乙烯基苄氧基)苯胺 (29)。在室温下和氩气环境中搅拌苄醇 28 (1.20 g, 4.15 mmol) 和重铬酸吡啶鎓 (PDC, 2.34 g, 6.23 mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液。18 h 后, 通过硅胶垫/Celite[®] 过滤该反应混合物, 用 EtOAc 洗涤。在真空中浓缩滤液并且通过快速色谱法纯化 (梯度 1:1 - 6:4 EtOAc/己烷) 而得到纯的醛中间体 (1.09 g), 产率 91%, 为淡黄色固体: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.0 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H); 7.10 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 191.5, 160.2 (2C), 151.2, 137.9, 137.7, 133.9, 125.5, 120.7 (2C), 118.7, 114.6, 112.5, 69.7, 55.3.

在 0°C 下向甲基三苯基磷鎓溴化物 (2.03 g, 5.67 mmol) 在无水 THF (27.0 mL) 中的溶液中滴加 NaHMDS (1.0 M 在 THF 中的溶液, 5.29 mL)。在相同温度下搅拌 15 min 后, 缓慢加入上述醛中间体在 THF (20.0 mL) 中的溶液并且使该黄色混合物在室温下反应。3 h 后, 判断反应完成, 用 H_2O 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机相 (MgSO_4), 在真空中浓缩并且进行快速色谱纯化 (7:3 己烷/EtOAc)。得到纯的烯烃中间体 (1.60 g), 产率 99%, 为橙色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (dt, $J = 7.9, 1.7$ Hz,

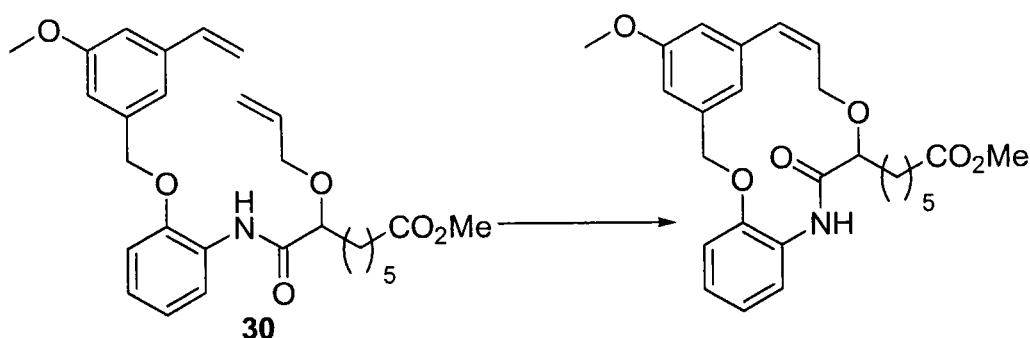
1H), 7.13(dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.06(dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.70(dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H), 5.79(d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.30(d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 3.86(s, 3H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.8(2C), 151.5, 139.0, 137.0, 136.0, 133.8, 125.4, 120.3, 116.7, 114.7, 114.4, 111.3, 111.2, 70.4, 55.0。

按照一般操作 3A1(水后处理和萃取)或按照方法 3A2,将该硝基苯中间体还原成苯胺衍生物 29。在进行快速色谱法(CH_2Cl_2 100%)后分离纯的苯胺 29(0.78 g), 产率 87%, 为橙色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.11(s, 1H), 6.95(m, 2H), 6.90-6.83(m, 2H), 6.79-6.74(m, 2H), 6.74(dd, $J = 17.2, 11.1$ Hz, 1H), 5.80(d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.32(d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.65(b, 2H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.7(2C), 146.1, 138.9, 138.6, 136.2, 121.2, 118.1, 117.7, 114.9, 114.3, 112.3, 111.8, 110.6, 69.9, 55.0。MS (ESI) m/z : 256.1 ($M+1$)。



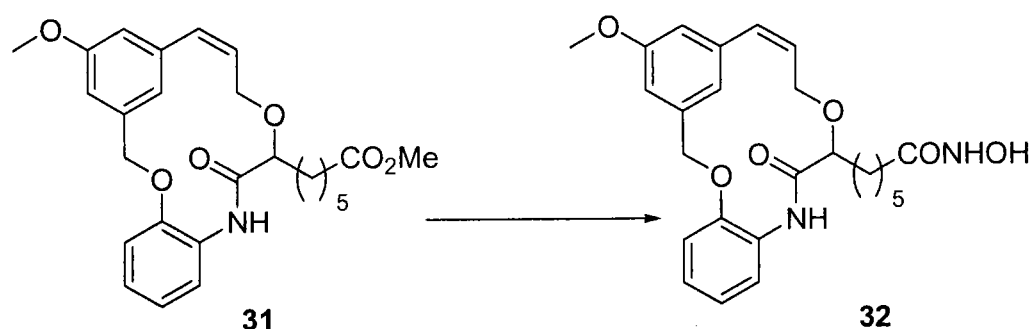
(±)-7-烯丙氧基-7-[2-(3-甲氧基-5-乙烯基苄氧基)苯基氨基甲酰基]庚酸甲酯(30)。按照一般操作(方法 1B),以羧酸 21(0.25 g, 1.02 mmol), 苯胺 29(0.39 g, 1.53 mmol), EDC(0.68 g, 3.57 mmol), HOBt(0.18 g, 1.35 mmol)和 DIPEA(0.62 mL, 3.57 mmol)为原料物质在无水的 CH_2Cl_2 (5.0 mL)中获得 N-酰基苯胺 31。在快速色谱纯化(梯度 8:2-75:25 己烷/EtOAc)后分离 N-酰基苯胺 30, 产率 60%, 为淡黄色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.15(s, 1H), 8.44(dd, $J = 7.8,$

1.7 Hz, 1H); 7.08–6.89 (m, 6H); 6.71 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H); 5.80 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 5.6$ Hz, 1H); 5.31 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.08 (dd, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.02 (ddd, $J = 24.1, 12.6, 5.4$ Hz, 2H), 3.88 (dd, $J = 7.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.6, 159.7, 147.0, 139.0, 137.7, 136.1, 133.1, 127.0, 123.6, 121.1, 119.5, 117.6 (2C), 114.4, 112.2, 111.1, 110.8, 79.8, 71.4, 70.1, 54.9, 51.1, 33.6, 32.5, 28.6, 24.4, 24.3. MS (ESI) m/z : 482.3 ($M+1$).

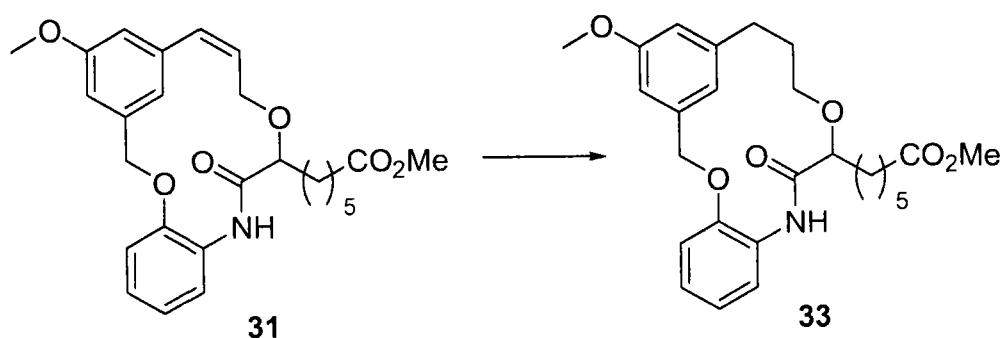


(±)-6-(19-甲氧基-11-氧代-3,13-二氧杂-10-氮杂三环[15.3.1.04,9]二十一烷-1(21),4(9),5,7,15,17,19-七烯-12-基)己酸甲酯(31)。按照一般操作 5A, 以相应的二烯前体 30 为原料物质制备大环烯烃 31。通过快速色谱法纯化后(梯度 8:2–1:1 己烷/EtOAc)后得到纯的大环 31, 产率 52% (83%, 两个周期), 为唯一的顺式异构体。淡黄色油状物: HPLC $t_R = 7.92$ min. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.05 (ddd, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz,

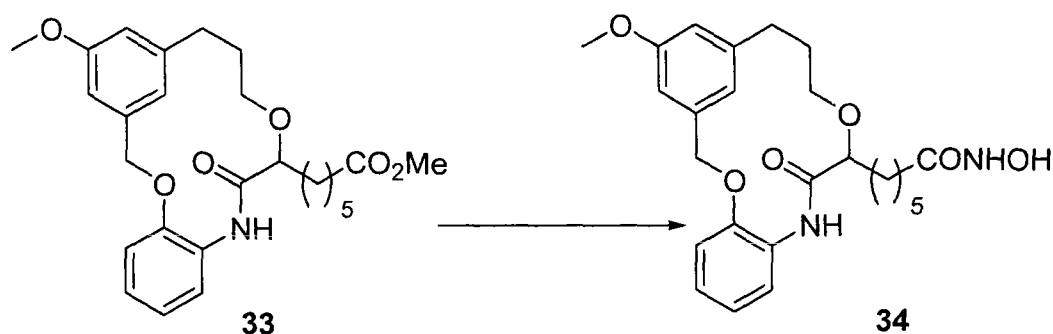
2H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.73–1.51 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).
 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 159.3, 147.2, 138.5, 137.3, 135.9, 128.2, 125.6, 123.7, 121.9, 119.5, 118.4, 113.7, 112.3, 111.0, 83.9, 70.9, 68.4, 55.0, 51.2, 33.7 (2C), 28.5 25.0, 24.5. MS (ESI) m/z : 454.2 ($M+1$).



(±)-6-(19-甲氧基-11-氧代-3,13-二氧杂-10-氮杂三环[15.3.1.0^{4,9}]-二十一烷-1(21),4(9),5,7,15,17,19-七烯-12-基)己酸羟基酰胺 (32)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 31 为原料物质制备氧肟酸 32, 产率为 99%。无色油状物: HPLC t_R = 6.08 min. ^1H -NMR (δ_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.37 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.00 (ddd, J = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.56–1.40 (m, 4H), 1.32 (m, 2H). ^{13}C -NMR (δ_6 -DMSO, 100 MHz) δ 170.5, 169.2, 159.4, 148.5, 139.2, 137.3, 135.4, 128.0, 126.5, 124.8, 121.7, 120.5, 118.5, 114.7, 112.9, 111.6, 82.5, 70.4, 67.6, 55.3, 33.1, 32.3, 28.5, 25.2, 24.7. HRMS (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 454.21766, 测定值 455.21716。



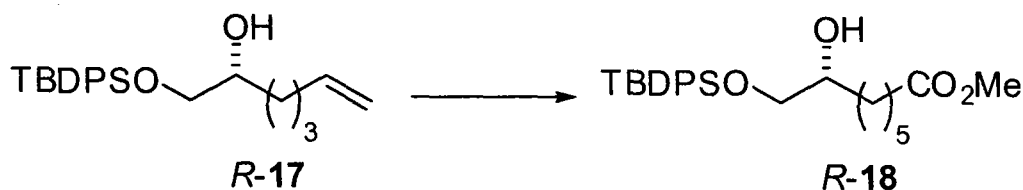
(±)-6-(19-甲氧基-11-氧代-3,13-二氧杂-10-氮杂三环[15.3.1.0^{4,9}]-二十一烷-1(21),4(9),5,7,17,19-六烯-12-基)己酸甲酯(33)。将大环烯烃 31(0.20 g, 0.42 mmol)溶于 EtOAc(4.0 mL), 然后加入正-丁胺(使用该添加剂是为了防止 O-苄基裂解, 参见 Czech, B. P.; Bartsch, R. A. J. Org. Chem. 1984, 49, 4076-4078.)(41 μL, 0.79 mmol)和催化剂 5%钨/碳(0.1 mg/mmol)。通过抽吸给反应容器抽真空并且用 H₂ 充分净化(三次)且在 H₂ 气囊存在下搅拌所得不均匀混合物。4 h 后, 给 H₂ 抽真空, 过滤出催化剂并且在减压下浓缩而得到粗产物, 使其进行快速色谱(7:3 己烷/EtOAc)。得到饱和大环 33(0.20 g), 产率 99%, 为无色油状物: HPLC t_R = 7.88 min. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.49(s, 1H), 8.29(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.17(dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.08(ddd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.02(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.31(d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.94(d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.66(t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.35(m, 1H), 3.81(m, 1H), 2.38(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18(m, 1H), 1.81(m, 3H), 1.66(m, 3H), 1.47-1.32(m, 5H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.7, 159.2, 147.6, 143.1, 138.1, 129.6, 123.9, 122.8, 121.1, 120.0, 117.7, 113.1, 110.7, 82.4, 75.2, 68.3, 54.8, 51.1, 33.6, 32.2, 31.8, 29.4, 28.6, 24.5, 24.1. MS (ESI) m/z: 456.1 (M+1)。



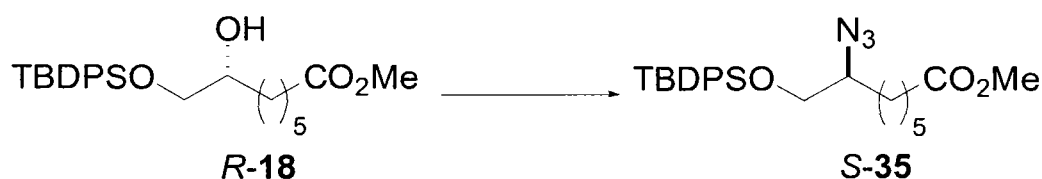
(±)-6-(19-甲氧基-11-氧代-3,13-二氧杂-10-氮杂三环[15.3.1.0^{4,9}]二十一烷-1(21),4(9),5,7,17,19-六烯-12-基)己酸羟基酰胺(34)。
按照一般操作 7A,以相应的甲酯 33 为原料物质制备氧肟酸 34,产率为 99%。无色油状物: HPLC $t_R = 6.08$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.35(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.96(dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.32(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13(dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.98(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.20(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.06(d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.12(dd, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.81(t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.40-3.35(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.75(m, 2H), 2.03(m, 1H), 1.93(t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.82(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.20-1.29(m, 4H)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 100 MHz) δ 170.4, 169.1, 159.1, 148.6, 143.1, 138.5, 129.2, 124.8, 122.5, 121.3, 120.7, 118.1, 113.2, 111.3, 81.0, 74.0, 67.9, 55.0, 32.3, 31.9, 31.5, 29.1, 28.5, 25.1, 24.0。HRMS (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ 理论值 $[\text{MH}]^+ 451.23331$, 测定值 451.23297。
分子量: 456, 53。

实施例 9

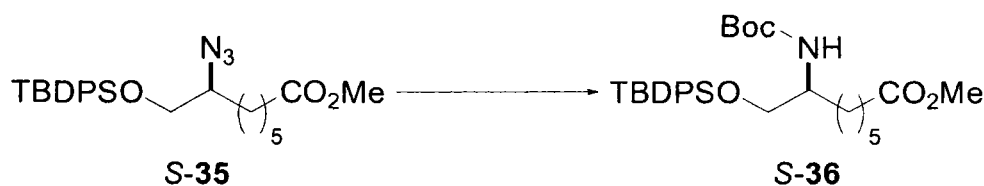
在脂族链(tether)上包含氨基的大环氧肟酸的制备



8-(叔-丁基二苯基硅烷氧基)-7-(R)-羟基辛酸甲酯[(R)-18]。由烯烃(R)-17, 按照与对映异构体(S)-18所述相同的操作制备对映异构体纯的(R)-18。无色油状物: ^1H -和 ^{13}C -NMR 分析与对(S)-18报导的那些一致。



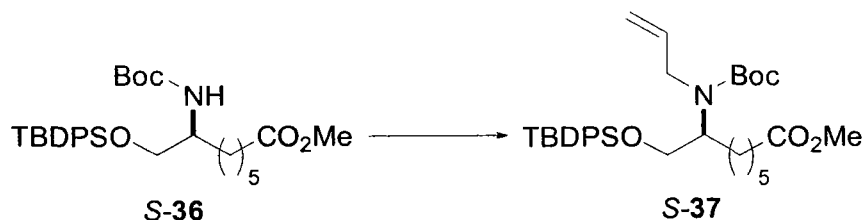
7-(S)-叠氮基-8-(叔-丁基二苯基硅烷氧基)辛酸甲酯[(S)-35]。在 0°C 下和氩气环境中向 DEAD (0.64 mL, 在甲苯中 40% wt, 1.40 mmol) 和 DPPA (0.39 mL, 1.40 mmol) 的溶液中滴加在无水甲苯 (3.7 mL) 中的醇(R)-18 (400 mg, 1.07 mmol), 随后滴加 PPh_3 (0.37 g, 1.40 mmol)。将该反应体系缓慢加温至室温并且搅拌 24 h。在真空中除去溶剂并且通过快速色谱法纯化粗残余物 (9:1 己烷/EtOAc) 而得到叠氮化物(S)-35 (0.36 g, 85% 产率), 为无色油状物: $[\alpha]_D^{20} -12.9$ (c 1.3, CHCl_3)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72-7.69 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 6H), 3.73 (dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 10.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 3H), 1.34-1.26 (m, 3H), 1.11 (s, 9H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.7, 135.2 (4C), 132.7 (2C), 129.4 (2C), 127.4 (4C), 66.6, 63.4, 51.1, 33.5, 29.8, 28.5, 26.4 (3C), 25.3, 24.3, 18.8。 MS (ESI) m/z : 454.2 ($M+1$)。



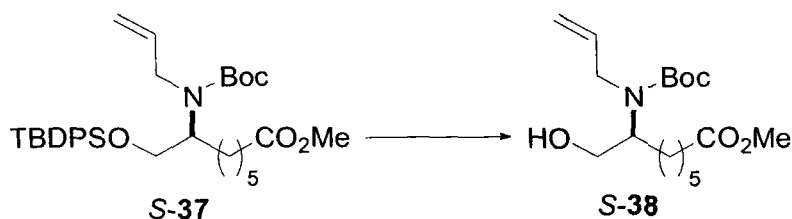
7-(S)-叔-丁氧羰基氨基-8-(叔-丁基二苯基硅烷氧基)辛酸甲酯

[(S)-36]。将叠氮化物 (S)-35 (0.35 g, 0.77 mmol) 溶于 MeOH (7.7 mL) 并且加入催化剂 10% 钨/碳 (0.1 mg/mmol)。通过抽吸给反应容器抽真空并且用 H₂ 充分净化 (三次) 且在 H₂ 气囊存在下搅拌所得不均匀混合物。18 h 后, 给 H₂ 抽真空, 过滤出催化剂并且在减压下浓缩滤液而得到粗胺中间体 (0.33 g, 99% 产率), 使其在不进行任何纯化的情况下进行下一步反应。为分析目的, 在进行快速色谱法 (100% EtOAc) 后分离纯的中间体。无色油状物: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 4H), 1.09 (s, 9H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 135.2 (4C), 132.3 (2C), 129.3 (2C), 127.3 (4C), 68.7, 52.6, 51.0, 33.6, 33.2, 28.9, 26.5 (3C), 25.4, 24.5, 18.9。MS (ESI) m/z: 428.3 (M+1)。

向该粗胺 (0.33 g, 0.77 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 中的溶液中一次加入 Boc_2O (0.20 g, 0.92 mmol) 并且将该反应体系保持在搅拌下 24 h。在真空中除去溶剂并且通过快速色谱法纯化粗产物 (9:1 己烷/EtOAc), 得到纯的 N-Boc 保护的胺 (S)-36 (0.37 g, 90% 产率), 为无色油状物: $[\alpha]_D^{20} -8.5$ (c 1.1, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.67–7.65 (m, 4H), 7.45–7.40 (m, 6H), 4.65 (bs, 1H), 3.73–3.58 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.49–1.44 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.34–1.24 (m, 3H), 1.10 (s, 9H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 155.2, 135.2 (4C), 133.0 (2C), 129.4, 129.3, 127.3 (4C), 65.3 (2C), 51.0, 33.6, 31.4, 28.7, 28.1 (4C), 26.6 (3C), 25.3, 24.5, 18.6。 MS (ESI) m/z : 528.4 ($M+1$)。

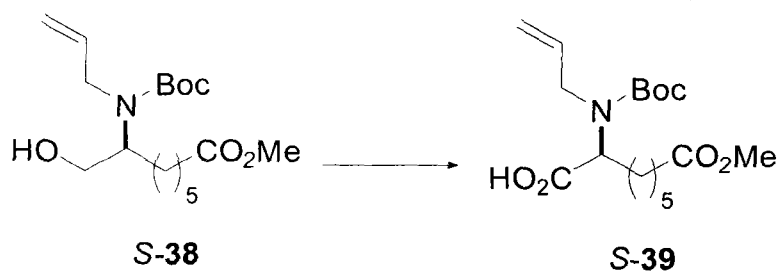


7-(S)-烯丙基-叔-丁氧羰基氨基)-8-(叔-丁基二苯基硅烷氧基)辛酸甲酯[(S)-37]。将被保护的胺(S)-36(0.36 g, 0.68 mmol)在氩气环境中溶于无水 DMF(5.0 mL)并且用冰浴冷却该溶液。小心地逐步加入 NaH(82 mg, 60% wt 在矿物油中的分散液, 2.05 mmol), 同时搅拌, 随后即刻加入烯丙基碘(0.37 mL, 4.09 mmol)。将该反应体系在相同温度下搅拌 1 h, 此后小心地加入 NH₄Cl(饱和水溶液)。在室温下 10 min 后, 用 EtOAc 萃取该混合物, 用盐水洗涤有机相, 干燥(MgSO₄)并且在真空中浓缩。进行快速色谱纯化(9:1 己烷/EtOAc)而得到 N-Boc-烯丙基胺(S)-37(0.35 g, 89% 产率), 为无色油状物: $[\alpha]_D^{20}$ -6.4(c 1.0, CHCl₃)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 7.68-7.67(m, 4H), 7.47-7.38(m, 6H), 5.99-5.80(m, 1H), 5.19-5.00(m, 2H), 4.20-4.10(m, $\frac{1}{2}$ H), 3.99-3.55(m, 4 H), 3.68(s, 3H), 2.30(bt, 2H), 1.65-1.60(m, 2H), 1.48-1.40(m, 12H), 1.32-1.23(m, 3H), 1.08(s, 9H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 173.7, 155.4, 136.2 + 135.6(1C), 135.2(4C), 133.2(2C), 129.3(2C), 127.3(4C), 115.4 + 114.8(1C), 78.8, 64.7 + 64.4(1C), 57.8 + 56.9(1C), 51.0, 33.6, 28.6, 28.1(4C), 26.7, 26.4(3C), 25.6, 24.4, 18.9。MS (ESI) m/z: 568.4 (M+1)。



7-(S)-烯丙基-叔-丁氧羰基氨基)-8-羟基辛酸甲酯[(S)-38]。在 0℃ 下和氩气环境中用 TBAF/AcOH 溶液(1:1, 在 THF 中约 1 M, 0.90 mL, 0.90 mmol)处理完全被保护的氨基醇(S)-37(0.34 g, 0.60 mmol)在 THF(6.0 mL)中的溶液。在加温至室温后, 将该反应混合物在室温下搅拌并且通过 TLC 监测至原料物质完全转化。24 h 后, 判断反应完成,

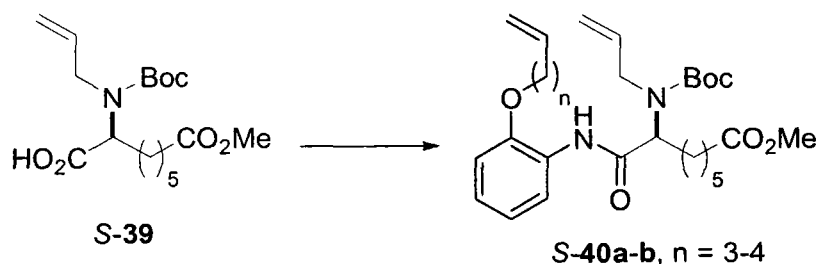
用 NH_4Cl (饱和水溶液) 使反应停止并且用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机相 (MgSO_4)，在减压下浓缩并且通过快速色谱法纯化 (1:1 己烷/ EtOAc)，得到 0.20 g 醇 (S)-38，为无色油状物 (97% 产率)： $[\alpha]_D^{20} -1.5$ (c 0.4, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)，阻转异构体混合物， δ 5.90–5.78 (m, 1H)，5.19–5.10 (m, 2H)，3.80–3.59 (m, 5H)，3.69 (s, 3H)，2.82 (bs, 1H)，2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H)，1.64–1.58 (m, 2H)，1.5–1.52 (m, 2H)，1.46 (s, 9H)，1.39–1.26 (m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz)，阻转异构体混合物， δ 173.7, 135.2 (2C), 115.9, 79.7, 58.6, 51.0, 33.6 (2C), 28.6 (2C), 28.0 (3C), 25.6, 24.4 (2C)。MS (ESI) m/z : 330.3 ($M+1$)。



2-(S)-(烯丙基-叔-丁氧羰基氨基)辛二酸 8-甲酯 [(S)-39]。向在 -78°C 下和氩气环境中的草酰氯溶液 (0.87 mL, 2.0 M 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 1.74 mmol) 中滴加 DMSO (0.17 mL, 2.32 mmol) 在 CH_2Cl_2 (11.5 mL) 中的溶液。10 min 后，在相同温度下加入醇 (S)-38 (0.19 g, 0.58 mmol) 在 CH_2Cl_2 (3.3 mL) 中的溶液。1 h 后，加入 Et_3N (0.80 mL, 5.77 mmol)，在 -78°C 下持续搅拌 30 min，然后使反应在 1 h 期限内达到室温。加入 NH_4Cl (饱和水溶液) 并且用 CH_2Cl_2 萃取该混合物。干燥有机相 (MgSO_4)，在真空中浓缩并且通过快速色谱法纯化所得残余物 (8:2 己烷/ EtOAc) 而得到纯的醛中间体 (0.18 g)，产率 93%，为无色油状物： $[\alpha]_D^{20} -56.2$ (c 0.7, CHCl_3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)，阻转异构体混合物， δ 9.56 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H)，5.80–5.75 (m, 1H)，5.25–5.15 (m, 2H)，4.35–4.25 (bdd, $\frac{1}{2}$ H)，4.05–3.90 (m, 1H)，3.68 (s, 3H)，3.62 (dd, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 1H)，3.58–3.51 (bdd, $\frac{1}{2}$ H)，

2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.05–1.94 (m, 1H), 1.72–1.62 (m, 3H), 1.48–1.33 (m, 13H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 199.8 + 199.4 (1C), 173.7, 155.0 + 154.9 (1C), 134.0 + 133.6 (1C), 118.1 + 117.0 (1C), 81.1 + 80.1 (1C), 65.3, 51.2, 50.7, 49.7, 33.5 (2C), 27.8 (3C), 24.3 (2C)。MS (ESI) m/z : 328.2 ($M+1$)。

用 Jones 试剂 (0.73 mL, 由 27.0 g 氧化铬(VI), 23.0 mL H_2SO_4 和 75.0 mL 水制备) 在 0°C 下处理该醛中间体在丙酮中的溶液 (5.5 mL)。在 0°C 下 15 min 后, 用 $i\text{PrOH}$ (27.0 mL) 使反应停止并且使其分配在 EtOAc 与水之间。用 10% NaHSO_4 , 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4) 并且在真空中浓缩而得到羧酸 21, 为非晶形白色固体 (0.20 g, 99% 产率), 将其不经进一步纯化使用: $[\alpha]_D^{20} -23.0$ (c 0.9, CHCl_3)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 9.00 (b, 1H), 6.00–5.80 (m, 1H), 5.30–5.11 (m, 2H), 4.39–4.36 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.15–4.11 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.00–3.91 (m, 1H), 3.78–3.61 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.65–1.60 (m, 2H), 1.47–1.32 (m, 13H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 177.0 + 176.1 (1C), 173.8, 155.9 + 149.5 (1C), 134.3, 117.2 + 116.4 (1C), 80.6, 68.2, 59.2 + 58.7 (1C), 51.2, 50.1 + 49.3 (1C), 33.6 (2C), 27.9 (3C), 24.3 (2C)。MS (ESI) m/z : 344.3 ($M+1$)。

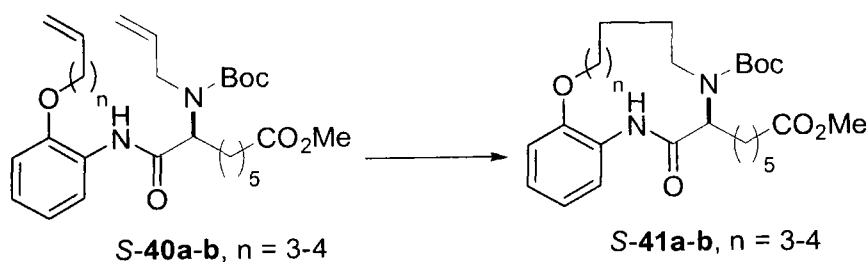


7-(S)-烯丙基-叔-丁氧羰基氨基)-7-(2-戊-4-烯氧基苯基氨基甲酰基)庚酸甲酯 [(S)-40a]。按照一般操作 (方法 1B2), 以酸 (S)-39 (0.1

g, 0.29 mmol), DEBPT (0.17 g, 0.58 mmol), DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 和苯胺 22b (51 mg, 0.29 mmol) 为原料物质在无水 THF (10.0 mL) 中获得酰胺 (S)-40a。在进行后处理和快速色谱 (9:1 己烷/EtOAc) 后分离纯的 (S)-40a (95 mg, 65% 产率), 为淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 8.66 (bs, 1H), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (bt, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.05–6.72 (m, 1H), 6.87 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.81–5.03 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.78–4.60 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.32–4.08 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.91–3.68 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.35–2.25 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.20–2.05 (m, 1H), 2.01–2.95 (m, 2H), 1.81–1.62 (m, 4H), 1.56–1.30 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 173.8, 169.0, 155.0, 146.9, 137.1, 135.2, 129.4, 127.4, 123.2, 120.5, 119.2, 116.3 + 115.2 (1C), 110.5, 67.4, 51.1, 36.2, 33.6 (2C), 29.6 (2C), 28.6, 27.9 (3C), 26.5, 24.2 (2C). MS (ESI) m/z : 503.3 ($M+1$).

7-(S)-烯丙基-叔-丁氧羰基氨基)-7-(2-己-5-烯氧基苯基氨基甲酰基)庚酸甲酯 [(S)-40b]。按照一般操作 (方法 1B2), 以酸 (S)-39 (0.1 g, 0.29 mmol), DEBPT (0.17 g, 0.58 mmol), DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol) 和苯胺 22c (56 mg, 0.29 mmol) 为原料物质在无水 THF (10.0 mL) 中获得酰胺 (S)-40b。在进行后处理和快速色谱 (9:1 己烷/EtOAc) 后分离纯的 (S)-40a (88 mg, 59% 产率), 为淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 8.65 (bs, 1H), 8.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.05–5.76 (m, 1H), 5.85 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.32–4.90 (m, 2H), 5.05 (dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.73–4.61 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.33–4.05 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.91–3.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.16 (dd, $J = 14.3, 7.2$

Hz, 2H), 2.16–2.00 (m, 1H), 1.95–1.80 (m, 2H), 1.78–1.56 (m, 5H), 1.48–1.30 (m, 13H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 173.8, 169.1, 155.0, 146.9, 137.9, 123.2 (3C), 120.5, 119.2, 114.6 (2C), 110.5, 68.0, 51.1, 36.2, 33.6 (2C), 33.0 (2C), 28.6, 28.2, 26.9 (3C), 24.8, 24.4, 24.3 (2C). MS (ESI) m/z : 517.4 (M+1).



7-(S)-(5-甲氧羰基-戊基)-6-氧代-6,7,9,10,11,12,13,14-八氢-5H-15-氧杂-5,8-二氮杂苯并环十三烯-8-甲酸叔-丁酯[(S)-41a]。以相应的二烯前体(S)-40a (50 mg, 0.1 mmol)为原料物质在两步次序, 包括一般操作 5A, 随后是氢化中间体大环烯烃中制备饱和大环(S)-41a。第一步后, 获得中间体大环烯烃(40 mg, 84%产率), 为无色油状物(快速色谱法: 7:3 己烷/EtOAc), 为异构体混合物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, E/Z 异构体混合物, δ 8.46 (bs, 1H), 8.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (dt, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.03–5.72 (m, 2H), 4.50–4.25 (m, $\frac{1}{2}$ H), 4.21–4.01 (m, 2H), 3.91–3.78 (m, $\frac{1}{2}$ H), 3.69 (m, 3H), 3.50–3.29 (m, 1H), 2.41–2.35 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.19–2.09 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 2H), 1.72–1.62 (m, 3H), 1.49–1.32 (m, 12H)。MS (ESI) m/z : 475.4 (M+1)。

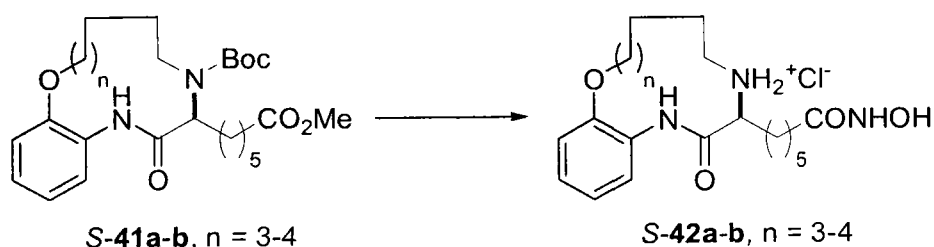
按照一般操作(方法 6A), 在有催化剂 3% 钯/碳(0.1 mg/mmol)存在下氢化该大环烯烃中间体 4 h。在进行快速色谱法(7:3 己烷/EtOAc)后得到纯的(S)-41a (40 mg, 99%产率), 为无色油状物: $[\alpha]_D^{20}$ -69.3 (c 0.6, CHCl_3)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 8.53 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz,

1H), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20–3.85 (m, 3H), 7.72–3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.15–2.87 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.30–2.19 (m, 1H), 2.05–1.74 (m, 6H), 1.72–1.50 (m, 5H), 1.49–1.27 (m, 13H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 173.8, 169.2, 154.9, 145.9, 127.1, 121.9, 120.7 (2C), 119.1, 109.9 (2C), 80.6, 70.0, 53.3, 51.1, 33.6 (2C), 28.8, 28.7, 27.8 (3C), 27.2, 26.3, 25.4, 24.5。MS (ESI) m/z : 477.4 ($M+1$)。

7-(S)-(5-甲氧羰基戊基)-6-氧代-6,7,10,11,12,13,14,15-八氢-5H,9H-16-氧杂-5,8-二氮杂苯并环十四烯-8-甲酸叔-丁酯[(S)-41b]。以相应的二烯前体(S)-40b (45 mg, 0.09 mmol)为原料物质在两步次序,包括一般操作 5A,随后是氢化中间体大环烯烃中制备饱和大环(S)-41b。第一步后,获得中间体大环烯烃(35 mg, 82%产率),为无色油状物(快速色谱法: 75:25 己烷/EtOAc),为异构体混合物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, E/Z 异构体混合物, δ 8.63 (bs, 1H), 8.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (bt, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.00–5.75 (m, 2H), 4.58–4.21 (m, 1H), 4.05–3.95 (m, 2H), 3.92–3.82 (m, $\frac{1}{2}$ H), 3.80–3.71 (m, $\frac{1}{2}$ H), 3.69 (s, 3H), 3.57–3.39 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.32–2.15 (m, 2H), 2.00–1.83 (m, 2H), 1.82–1.62 (m, 4H), 1.53–1.24 (m, 15H)。 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, E/Z 异构体混合物, δ 173.8, 169.3, 153.9, 147.2, 136.1, 127.4, 125.9, 125.0, 123.0 (2C), 120.5, 118.4, 110.1, 80.6, 69.1, 51.2, 33.6 (2C), 28.9, 28.7, 27.7 (3C), 26.1, 26.0, 24.5 (2C)。MS (ESI) m/z : 489.4 ($M+1$)。

按照一般操作(方法 6A),在有催化剂 3% 钨/碳(0.1 mg/mmol)存在下氢化该大环烯烃中间体 4 h。在进行快速色谱法(75:25 己烷/EtOAc)后得到纯的(S)-41a (35 mg, 99%产率),为无色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 8.60 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.9$ Hz,

1H), 4.23–4.10 (m, 1H), 4.09–3.89 (m, 2H), 3.82–3.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20–2.85 (m, 1H), 2.51–2.34 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15–1.78 (m, 4H), 1.76–1.59 (m, 5H), 1.56–1.19 (m, 17H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 173.8, 169.5, 155.2, 146.7, 127.1, 123.0, 120.4 (2C), 118.6, 109.4 (2C), 80.6, 69.8, 62.7, 51.2, 33.7 (2C), 29.0, 28.9, 27.7 (3C), 27.6, 26.5, 24.7, 24.5 (2C). MS (ESI) m/z : 491.4 ($M+1$).



6-(6-氧代-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-十氢-15-氧杂-5,8-二氮杂苯并环十三烯-7-(S基)己酸羟基酰胺盐酸盐[(S)-42a]。以相应的 N-Boc 保护的甲酯前体(S)-41a (40 mg, 0.08 mmol)为原料物质,在两步次序,包括一般操作 7A,随后是 N-Boc 保护的酸性裂解中制备氧肟酸(S)-42a。第一步后,得到氧肟酸中间体(40 mg, 99%产率),为无色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 9.50–8.50 (b, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (dt, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.20–4.05 (m, 2H), 4.05–3.80 (m, 1H), 3.80–3.55 (m, 1H), 3.22–2.87 (m, 1H), 2.28–2.12 (m, 3H), 1.95–1.51 (m, 10H), 1.49–1.27 (m, 13H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 170.8, 169.3, 155.3 + 155.1 (1C), 147.0, 127.3, 123.0 (2C), 118.1, 110.0 (2C), 80.7, 70.0, 63.2, 32.2, 28.6, 28.4, 28.1, 27.8 (3C), 27.1, 25.9, 25.4, 24.6, 21.4. MS (ESI) m/z : 478.4 ($M+1$).

按照一般操作(方法 8A),使该中间体 N-脱保护。得到纯的(S)-42a (95%产率),为结晶白色固体: HPLC $t_R = 16.49$ min. $[\alpha]_D^{20}$

+30.4 (c 0.3, MeOH)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.11–4.01 (m, 2H), 4.00–3.86 (m, 1H), 3.33–3.18 (m, 1H), 3.09–2.98 (m, 1H), 2.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19–1.93 (m, 2H), 1.90–1.82 (m, 3H), 1.80–1.62 (m, 4H), 1.62–1.40 (m, 7H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 169.1, 166.7, 153.7, 128.4, 127.6, 124.6, 120.2, 112.5, 79.8, 68.7, 58.9, 32.2, 29.9, 28.2, 25.9, 24.9, 24.5, 24.1, 23.5, 21.7。 MS (ESI) m/z : 378.3 ($M+1$)。

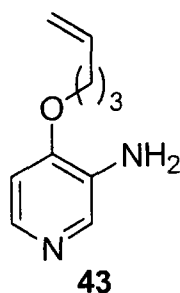
6-(6-氧代-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-十氢-5H-16-氧杂-5,8-二氮杂苯并环十四烯-7-(S)-基)己酸羟基酰胺[(S)-42b]。以相应的 N-Boc 保护的甲酯前体(S)-41b (30 mg, 0.06 mmol) 为原料物质,在两步次序,包括一般操作 7A,随后是 N-Boc 保护的酸性裂解中制备氧肟酸(S)-42b。第一步后,得到氧肟酸中间体(30 mg, 99%产率),为无色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 阻转异构体混合物, δ 9.20–8.30 (b, 2H), 8.58 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.25–4.03 (m, 1H), 4.02–3.87 (m, 2H), 3.73–3.50 (m, 1H), 3.21–2.84 (m, 1H), 2.43–2.17 (m, 3H), 2.11–1.79 (m, 4H), 1.77–1.60 (m, 5H), 1.60–1.28 (m, 17H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 阻转异构体混合物, δ 172.8, 169.7, 155.3, 146.8, 126.9, 123.2, 120.4 (2C), 118.7, 109.5 (2C), 80.7, 69.8, 62.6, 29.0 (2C), 27.7 (3C), 27.5 (2C), 27.4, 26.2, 24.8, 24.5, 24.2。 MS (ESI) m/z : 492.2 ($M+1$)。

按照一般操作(方法 8A),使该中间体 N-脱保护。得到纯的(S)-42a (96%产率),为结晶白色固体: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.25–4.18 (m, 1H), 4.12–4.01 (m, 2H), 3.26–3.13 (m, 1H), 3.07–2.95 (m, 1H), 2.19–2.13 (m, 2H), 2.04–1.81 (m, 4H), 1.80–1.64 (m, 5H), 1.66–1.44 (m, 9H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 169.0, 166.5, 152.9, 127.9, 126.5, 123.9, 119.9, 112.5, 67.5,

66.4, 59.4, 45.3, 30.2, 27.8, 26.7, 26.2, 25.5, 24.5, 24.1 22.7, 22.0。MS (ESI) m/z : 392.1 (M+1)。

实施例 10

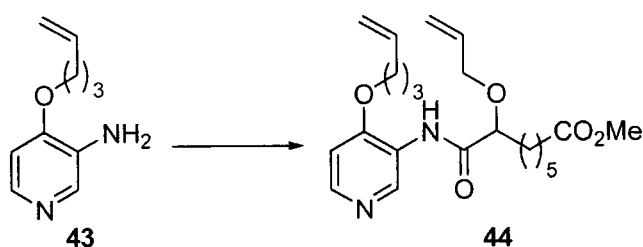
大环杂芳族基的包含脂族链(tether)的氧肟酸的制备



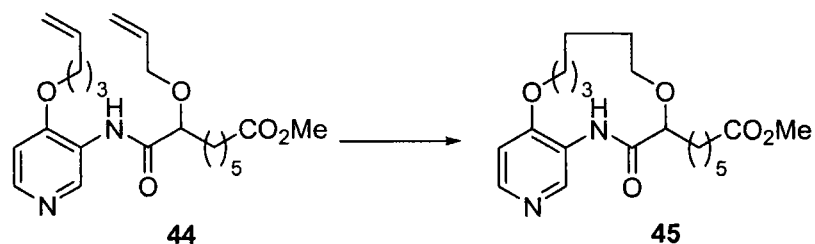
4-戊-4-烯氧基吡啶-3-基胺(43)。以 3-硝基-4-羟基吡啶和 5-戊烯-1-醇为原料物质在两步次序, 包括一般操作 2C2 (快速色谱法, 1:1 己烷/EtOAc, 60% 产率), 随后按照方法 3A2 还原所得 O-烷基化硝基吡啶中间体制备氨基吡啶 43 (99% 产率)。

3-硝基-4-戊-4-烯氧基吡啶中间体: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.82 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 17.1, 3.2$ Hz, 1H), 5.03, (dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.28 (bdd, $J = 14.5, 7.0$, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 209.1 (M+1)。

43, 黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.86 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.74 (bs, 2H), 2.26 (bdd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.9, 141.0, 137.0, 136.0, 132.5, 115.2, 105.8, 66.9, 29.7, 27.7。MS (ESI) m/z : 179.1 (M+1)。



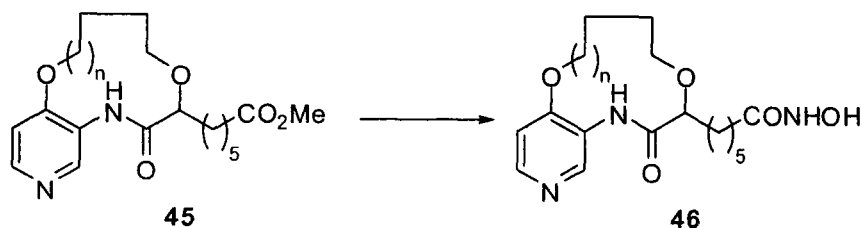
(±)-7-烯丙氧基-7-(4-戊-4-烯氧基吡啶-3-基氨基甲酰基)庚酸甲酯(44)。按照一般操作(方法 1B2)，以酸 21(0.1 g, 0.41 mmol)，DEBPT(0.25 g, 0.82 mmol)，DIPEA(0.14 mL, 0.82 mmol)和氨基吡啶 43(73 mg, 0.29 mmol)为原料物质在无水 THF(10.0 mL)中得到酰胺 44。在常规的后处理和快速色谱(梯度 7:3-100%在己烷中的 EtOAc)后分离纯的 44(75 mg, 45%产率)，为淡黄色油状物：¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.54(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.30(s, 1H), 6.82(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.95(ddt, J = 17.0, 10.6, 5.5 Hz, 1H), 5.85(ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.36(d, J = 17.2 Hz, 2H), 5.26(d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.11-5.04(m, 2H), 4.15-4.09(m, 4H), 3.94(dd, J = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 2.31(t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28-2.20(m, 2H), 2.00-1.94(m, 2H), 1.90-1.79(m, 2H), 1.69-1.61(m, 2H), 1.49-1.44(m, 2H), 1.40-1.36(m, 2H)。¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 153.1, 145.8, 140.7, 136.6, 133.1, 117.6, 115.5, 105.8, 79.8, 71.3, 67.5, 51.1, 33.6, 32.2, 29.5, 29.3, 28.5, 27.5, 24.4, 24.1。MS (ESI) m/z: 405.3 (M+1)。



(±)-6-(14-氧代-6,7,8,9,10,11,14,15-八氢-13H-5,12-二氧杂-2,15-二氮杂苯并环十三烯-13-基)己酸甲酯(45)。以相应的二烯前体 44(50 mg, 0.12 mmol)为原料物质在两步次序，包括一般操作 5A，

随后是氢化中间体大环烯烃中制备饱和大环 45。第一步后,得到中间体大环烯烃(21 mg, 45%产率),为 E/Z 异构体混合物(快速色谱法:梯度在 EtOAc 中的 MeOH 0-10%)。淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), E/Z 异构体混合物,主要异构体: δ 9.57(s, 1H), 9.08(s, 1H), 9.29(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.79(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.07-6.01(m, 1H), 5.76-5.64(m, 1H), 4.46-4.40(m, 2H), 4.03(bt, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.91(dd, $J = 8.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.71-3.65(m, 1H), 3.69(s, 3H), 2.34(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.36-2.13(m, 2H), 2.07-2.00(m, 1H), 2.00-1.87(m, 1H), 1.78-1.65(m, 4H), 1.59-1.47(m, 2H), 1.41-1.37(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), E/Z 异构体混合物,主要异构体: δ 173.7, 171.3, 152.7, 145.8, 140.4, 135.7, 129.9, 111.1, 105.5, 82.2, 71.5, 69.3, 51.1, 33.6, 33.1, 30.9, 28.5, 28.3, 21.9, 24.4。 MS (ESI) m/z : 377.2 (M+1)。

按照一般操作(方法 6A),在催化剂 3% 钨/碳(0.1 mg/mmol)存在下氢化该大环烯烃中间体 4 h。在进行快速色谱法(梯度在 CH_2Cl_2 中的 MeOH 0-10%),得到饱和大环 45(21 mg, 99%产率),为淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.45(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.30(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.86(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.44(q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.99(dt, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.77(dd, $J = 8.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.69-3.57(m, 2H), 3.68(s, 3H), 2.34(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.94-1.74(m, 6H), 1.73-1.50(m, 8H), 1.43-1.37(m, 2H)。 MS (ESI) m/z : 379.2 (M+1)。

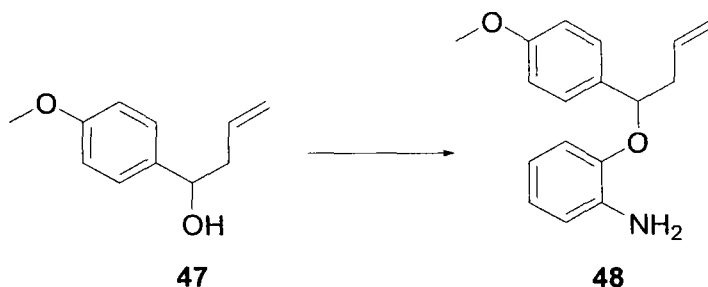


(±)-6-(14-氧代-6,7,8,9,10,11,14,15-八氢-13H-5,12-二氧杂-2,15-二氮杂苯并环十三烯-13-基)己酸羟基酰胺(46)。按照一般操

作 7A, 以相应的甲酯 45 为原料物质制备氧肟酸 45, 产率为 90%。在常规后处理后, 在真空中浓缩水相, 将残余物溶于 MeOH 并且过滤出固体。在蒸发溶剂后, 得到纯的 45, 为非晶形固体: HPLC $t_R = 16.54$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.76 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.36 (dt, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.71–3.65 (m, 2H), 2.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.01–1.85 (m, 6H), 1.74–1.58 (m, 6H), 1.56–1.49 (m, 2H), 1.45–1.36 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ 172.4, 171.0, 160.9, 138.7, 130.3, 126.9, 109.3, 80.6, 72.0, 69.7, 32.4, 31.9, 28.0, 27.9, 25.4, 25.3, 24.8, 24.3, 23.0. MS (ESI) m/z : 380.2 ($M+1$).

实施例 11

包含环外芳族环的大环氧肟酸的制备

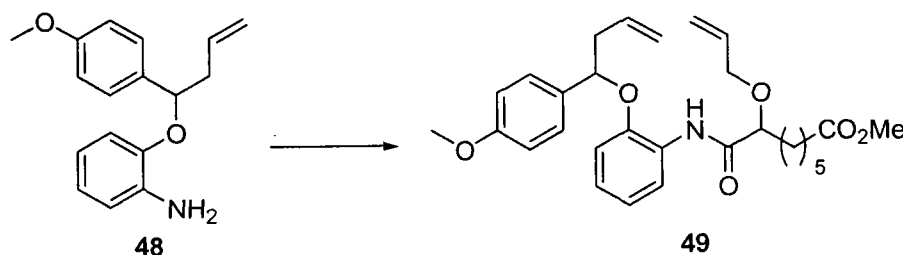


(±)-2-[1-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯氧基]苯胺 (48)。在两步操作, 包括一般操作 2C2, 随后将硝基苯氧基中间体还原成苯胺 48 (方法 3A1) 中以 1-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯-1-醇 (47) 为原料物质, 制备烷氧基苯胺 48 (总产率 48%)。

烷氧基硝基苯中间体 (69% 产率), 黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.77 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35–7.30 (m, 3H), 6.96–6.88 (m, 4H), 5.86 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 7.1, 5.8$ Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.86–2.79 (m, 1H), 2.67–2.60 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 159.0, 140.0,

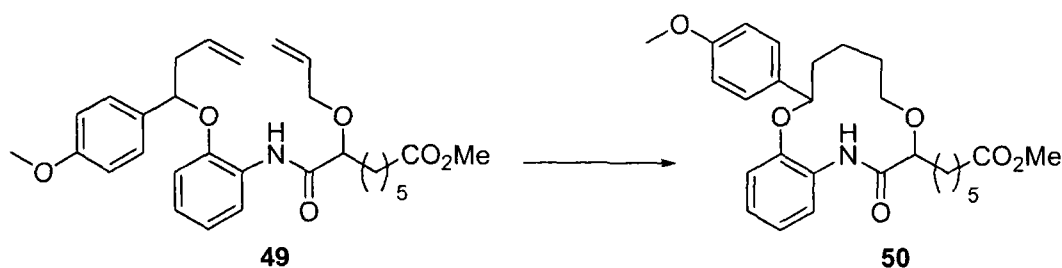
133.1, 133.0, 131.4, 128.4 (2C), 122.0, 125.0, 119.8, 117.9, 115.9, 113.7 (2C), 88.9, 54.9, 42.4。

烷氧基苯胺 48 (产率 69%), 橙色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.78–6.74 (m, 2H), 6.66–6.56 (m, 2H), 5.91 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.22–5.12 (m, 3H), 4.30–3.58 (b, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.88–2.78 (m, 1H), 2.70–2.61 (m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 159.9, 146.5, 137.6, 135.3, 134.4, 128.0 (2C), 122.2, 119.2, 118.5, 116.1, 114.9, 114.8 (2C), 80.8, 56.1, 43.9。 MS (ESI) m/z : 270.1 ($M+1$)。



(±)-7-烯丙氧基-7-[2-[1-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯氧基]-苯基氨基甲酰基]-庚酸甲酯 (49)。按照一般操作 (方法 1B), 以羧酸 21 (0.15 g, 0.61 mmol), 苯胺 48 (0.25 g, 0.92 mmol), EDC (0.41 g, 2.14 mmol), HOBt (0.29 g, 2.14 mmol) 和 DIPEA (0.37 mL, 2.14 mmol) 为原料物质在无 CH_2Cl_2 (2.0 mL) 中得到 N-酰基苯胺 49。在进行快速色谱纯化 (梯度 95: 05–75: 25 己烷/EtOAc) 后分离 N-酰基苯胺 49 (0.19 g, 69% 产率), 为非对映异构体的外消旋混合物。淡黄色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 非对映异构体混合物 (1:1), δ 9.23, 9.18 (2s, 1 + 1H), 8.43–8.38 (m, 2 + 2H), 7.27–7.74 (m, 3 + 3H), 6.91–6.87 (m, 2 + 2H), 6.77–6.73, 6.72–6.69 (2m, 1 + 1H), 6.06–6.96 (m, 1 + 1H), 5.90–5.78 (m, 1 + 1H), 5.41 (dd, $J = 17.2, 7.5$ Hz, 1 + 1H), 5.27 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 + 1H), 5.22–5.09 (m, 3 + 3H), 4.26–4.19 (m, 1 + 1H), 4.15–4.09 (m, 1 + 1H), 3.94 (dd, $J = 11.2, 5.0$ Hz, 1 + 1H), 3.81–3.80 (2s, 3 + 3H), 3.68 (s, 3 + 3H), 2.83–2.75 (m, 1 + 1H),

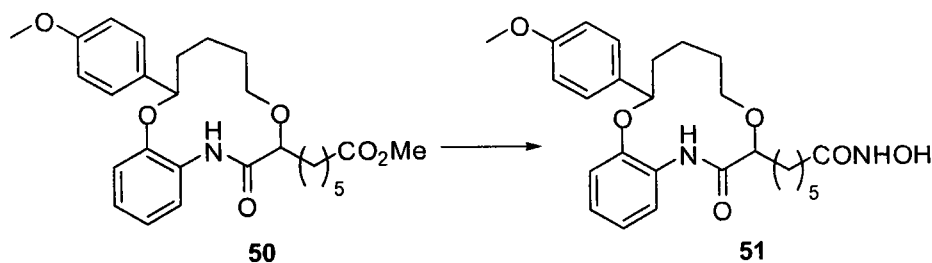
2.68–2.60 (m, 1 + 1H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 + 2H), 1.92–1.80 (m, 2 + 2H), 1.69–1.64 (m, 2 + 2H), 1.56–1.48 (m, 2 + 2H), 1.43–1.39 (m, 2 + 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 非对映异构体混合物 (1:1), δ 173.8 (2C), 170.5, 170.4, 158.8 (2C), 146.2 (2C), 133.5, 133.4, 133.3, 132.4, 132.0, 127.3, 127.2, 126.9 (2C), 126.7 (2C), 123.4, 123.3, 120.8, 120.7, 119.3, 119.1, 117.8, 117.7, 117.6, 117.5, 113.7 (2C), 113.5 (2C), 113.4, 112.9, 112.5, 80.2, 80.0, 79.8, 79.7, 71.4 (2C), 54.9 (2C), 51.1 (2C), 42.6, 42.2, 33.6 (2C), 32.6, 32.5, 28.6 (2C), 24.5 (2C), 24.3 (2C). MS (ESI) m/z : 496.1 ($M+1$).



(±)-6-[13-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-6,7,10,11,12,13-六氢-5H,9H-8,14-二氧杂-5-氮杂苯并环十二烯-7-基]-己酸甲酯 (50)。以相应的二烯前体 49 (100 mg, 0.22 mmol) 为原料物质在两步次序, 包括一般操作 5A, 随后在有吡啶存在下氢化中间体大环烯烃中制备饱和大环 50。第一步后, 得到中间体大环烯烃 (46 mg, 45% 产率), 为淡黄色油状物 (E/Z 异构体混合物) (快速色谱法, 梯度 EtOAc/己烷 10%–30%)。MS (ESI) m/z : 468.3 ($M+1$)。

按照一般操作 (方法 6A), 在有催化剂 5% 钯/碳 (0.1 mg/mmol) 和无水吡啶 (40 μL) 存在下氢化该大环烯烃中间体 4 h。在进行快速色谱法 (梯度 MeOH/ CH_2Cl_2 0–10%), 得到 45 (46 mg, 99% 产率), 为淡黄色油状物: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), 非对映异构体混合物, δ 9.33, 9.22 (2s, 1 + 1H), 8.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.04–6.82 (m 4 + 4H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

5.09 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 + 1H), 4.04 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84–3.82 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.69–3.66 (m, 1H); 3.64–3.58 (m, 1 + 1H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.25–2.10 (m, 1H), 2.08–2.01 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 4 + 4H), 1.83–1.75 (m, 1 + 1H), 1.73–1.64 (m, 3 + 3H), 1.57–1.36 (m, 5 + 5H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 非对映异构体混合物, δ 173.8 (2C), 171.5, 170.7, 158.8, 158.6, 148.2, 147.3, 132.7, 132.5, 130.3, 130.0, 127.4 (2C), 126.6 (2C), 123.9, 123.8, 123.6, 123.0, 120.4, 120.2, 120.1, 119.5, 113.4 (2C), 113.3 (2C), 85.2 (2C), 81.7, 80.3, 68.3, 65.5, 54.9 (2C), 51.1 (2C), 34.1, 33.6 (2C), 33.4, 32.5, 30.2, 28.5, 28.5, 28.4, 27.1, 25.1, 25.0, 24.5, 24.4, 19.2, 16.6. MS (ESI) m/z : 470.1 ($M+1$).

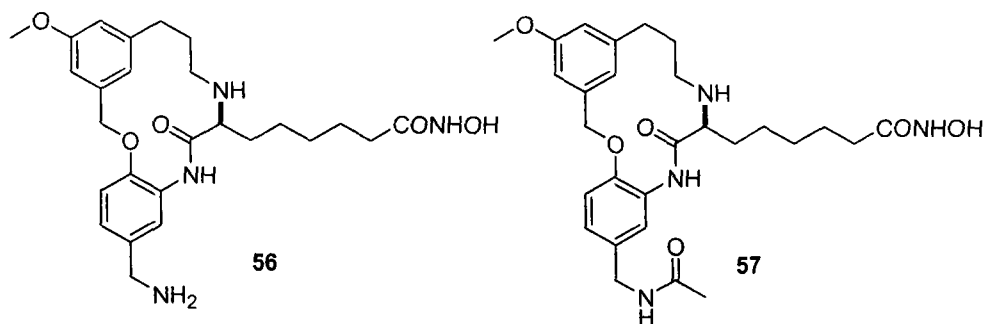


(±)-6-[13-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-6,7,10,11,12,13-六氢-5H,9H-8,14-二氧杂-5-氮杂苯并环十二烯-7-基]-己酸羟基酰胺 (51)。按照一般操作 7A, 以相应的甲酯 50 为原料物质制备氧肟酸 51, 产率为 93%。无色油状物: HPLC $t_R = 6.34$ min (次要), 6.55 (主要)。 ^1H -NMR (δ , DMSO , 400 MHz), 非对映异构体混合物, δ 10.37 (bs, 1 + 1H), 9.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 + 1H), 8.69 (bs, 1 + 1H), 8.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 + 1H), 7.35–7.29 (m, 2 + 2H), 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98–6.87 (m, 3 + 4H), 6.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.07 (bs, 1 + 1H), 4.17–4.15 (m, 1H), 4.02–3.99 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.77 (s,

3H), 3.76 (s, 3H), 3.76–7.71 (m, 1H), 3.68–3.53 (m, 2 + 1H), 1.98–1.93 (m, 2+2H), 1.83–1.59 (m, 4 + 4H), 1.54–1.47 (m, 3 + 3H), 1.43–1.36 (m, 2 + 2H), 1.34–1.27 (m, 5 + 5H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), 非对映异构体混合物, δ 171.4, 171.2, 169.1 (2C), 158.7, 158.6, 149.9, 148.3, 133.7, 133.1, 130.5, 129.6, 127.4 (2C), 127.3 (2C), 125.2, 124.3, 123.7, 123.1, 122.3, 121.1, 119.8, 118.9, 113.8 (2C), 113.7 (2C), 84.6, 84.3, 81.2, 80.1, 68.8, 66.5, 55.1 (2C), 35.1, 33.2, 33.1, 32.3 (2C), 30.6, 28.5, 28.4, 27.2 (2C), 25.1 (2C), 24.8 (2C), 20.0, 17.3. HRMS (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ 理论值 $[\text{MH}]^+$ 471.24896, 测定值 451.24826。

一般实施例 12

在 N-酰基苯胺环上包含额外的大环酰胺的制备

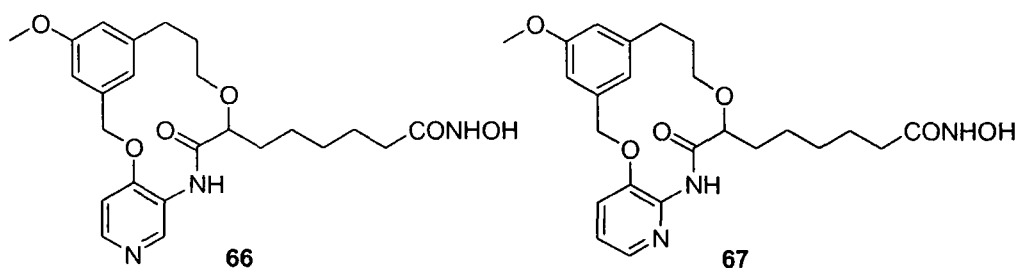


可以以苄氧基苯胺 55 为原料物质,按照图 1 中所述的一般多步骤次序制备大环 56, 57 及其类似物。可以由商购的 3-氨基-4-羟基-苯甲酸(52)在 6 步次序(方案 11),包括 N-保护(例如 Boc_2O , CH_2Cl_2 , Et_3N), O-保护(例如 TBSCl , 咪唑, CH_2Cl_2), 还原(例如 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$), 在改进的 Mitsunobu 条件(DPPA, PPh_3 , DIAD; Hughes, D.L. Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127; Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1)或在 Merck 条件(DPPA, DBU, THF; Thompson, A.S.; Humphrey, G.R.; DeMarco, A.M.; Mathre, D.J. Grabowski, E.J.J. J. Org. Chem. 1993, 58, 5886–5888)下的叠氮化物形成, O-脱保护(例如 TBAF, THF), O-烷基

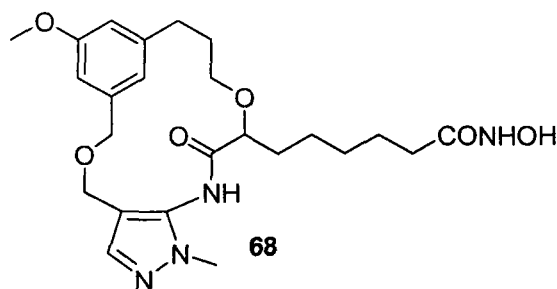
可以以商购的 2-氨基-3-羟基苯甲酸 (61) 为原料物质 (方案 13), 按照上述对化合物 60 所述的操作制备大环 64 和 65 及其类似物。

一般实施例 13

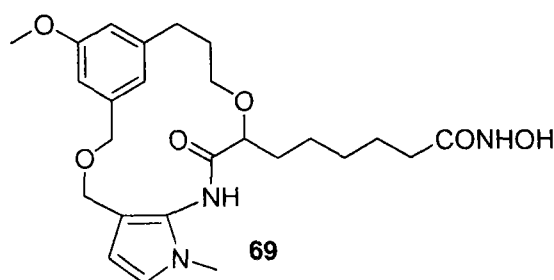
吡啶-, 吡唑并-和吡咯基大环羧酸类的制备



可以分别以商购的 3-氨基-4-羟基吡啶和 2-氨基-3-羟基吡啶为原料物质, 按照图 1 中所述的一般多步骤次序制备大环 66 和 67 及其类似物。就说明而言, 还参见化合物 46, 方案 9, 实施例 10。



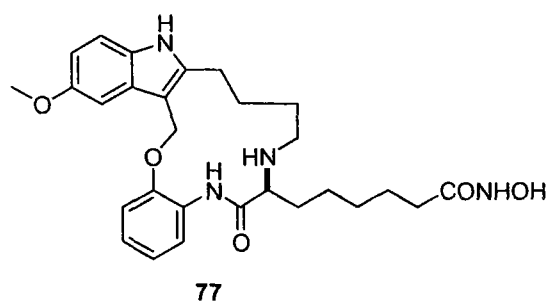
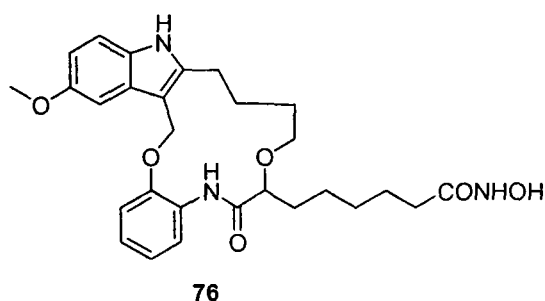
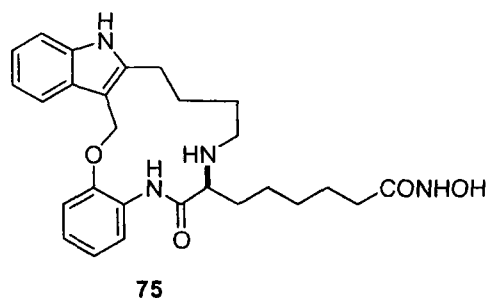
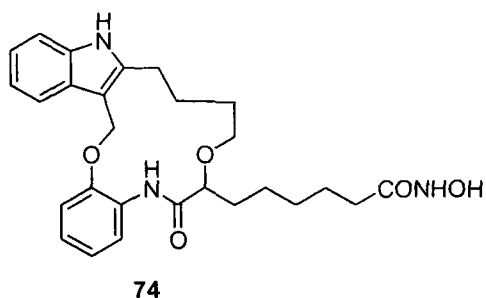
可以以 4-(羟基甲基)-1-甲基-1H-5-硝基吡唑为原料物质 (Hay, M.; Anderson, R.F.; Ferry, D.M.; Wilson, W.R.; Denny, W.A. J. Med. Chem. 2003, 46, 5533; Cheng, C.-C. J. Heterocycl. Chem. 1972, 15, 1035), 按照图 1 中所述的一般多步骤次序制备大环 68 及其类似物。



可以以 3-羟基甲基-1-甲基-1H-2-硝基吡咯为原料物质 (Hay, M.; Anderson, R.F.; Ferry, D.M.; Wilson, W.R.; Denny, W.A. J. Med. Chem. 2003, 46, 5533; Tercei, M.; Lee, A.E.; Hogg, A.; Anderson, R.F.; Lee, H.H.; Siim, B.G.; Denny, W.A.; Wilson, W.R. J. Med. Chem. 2001 44, 3511), 按照图 1 中所述的一般多步骤次序制备大环 69 及其类似物。

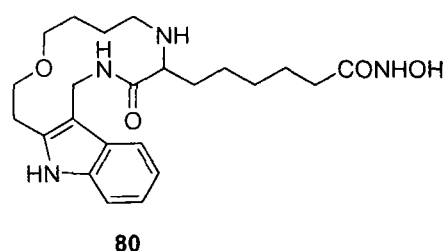
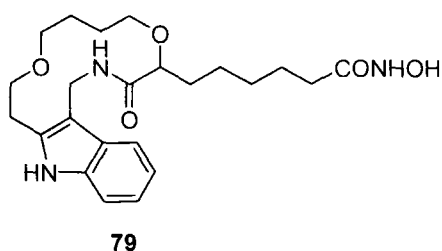
一般实施例 14

吲哚基大环酰胺酸的制备



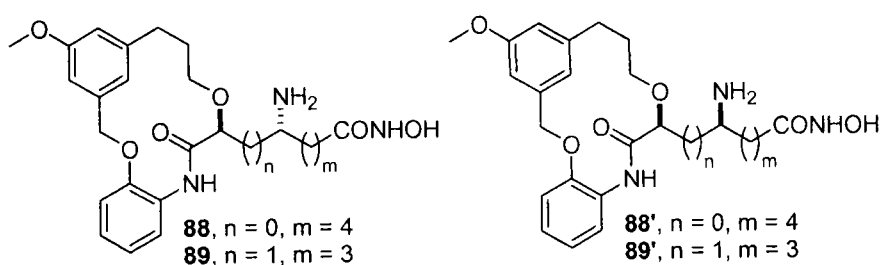
可以以合适的(吲哚-3-基甲氧基)苯胺类 73 为原料物质(方案 14), 按照图 1 中所述的一般多步骤次序制备大环 74-77 及其类似物。由此可以通过在适当取代的 2-烯丙基吲哚类的 TiCl_4 促进下用

Cl_2CHOMe 甲酰基化制备苯胺类 73 (Bennasar, M.-L.; Zulaica, E.; Tummers, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6283-6285。就取代吲哚类的 C2-烯丙基化而言, 参见: Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* 2006, 8, 5481-5485; 就取代的吲哚类的合成而言, 参见: Mahboobi, S.; Uecker, A.; Sellmer, A.; Cénac, C.; Höcher, H.; Pongratz, H.; Eichhorn, E.; Hufsky, H.; Trümpler, A.; Sicker, M.; Heidel, F.; Fisher, T.; Stocking, C.; Elz, S.; Böhmer, F.-D.; Dove, S. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3101-3115; Prieto, M.; Zurita, E.; Rosa, E.; Muñoz, L.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6812-6820), 随后将所得醛还原成醇 (NaBH_4), 使用邻-硝基苯酚 O-烷基化 (方法 2C2) 并且还原成苯胺衍生物 (方法 3A2)。



可以以合适的 2-(2-烯丙氧基乙基)-3-甲基氨基吲哚类 78 为原料物质 (方案 15), 按照图 1 中所述的一般多步骤次序制备大环 79, 80。可以由合适的 2-烯丙基-3-羟基甲基吲哚类 72 在 4-步次序, 包括在 Merck 条件下转化成叠氮化物 (DPPA, DBU, THF; Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J. *Grabowski, E. J. J. Org. Chem.* 1993, 58, 5886-5888), 双键氧化裂解, 随后还原 (OsO_4 , NaIO_4 , 然后 NaBH_4 ; 或 O_3 , 然后 NaBH_4 Hudlicky, M. *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, DC, 1990), O-烯丙基化 (NaH , 烯丙基碘) 和在 Staudinger 条件下叠氮化物还原 (PPh_3 , H_2O , THF, Golobolov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* 1992, 48, 1353-1406) 制备吲哚类 78。

一般实施例 15

在癸二酰基链上包含额外的大环氧肟酸的制备

完全描述

可以以羧酸 86, 86' 和 87, 87' 为原料物质, 按照方案 16 中所述的一般多步骤次序, 包括, 例如与苄氧基苯胺 29 偶联(方法 1B1 或 1B2), 闭环复分解(方法 5A), 氧肟酸形成(方法 7A), 叠氮化物和双键还原(H_2 , Pd-C)制备大环 88, 88' 和 89, 89', 其对映异构体及其类似物。

可以分别由对映异构体纯的 2, 3-0-亚异丙基甘油醛 81(商购)和 3, 4-0-亚异丙基-3, 4-二羟基丁醛 82(来自商购的 4-(2-羟甲基)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环的氧化, 例如 PDC, CH_2Cl_2), 按照如下次序, 包括按照 Brown 操作立体选择性 C-烯丙基化[(+)-或(-)-Ipc₂B 烯丙基, H_2O_2 , NaOH, (a) Srebnik, M.; Rachamandran, P. V. *Aldrichimica Acta*, 1987, 20, 9-24; (b) Roush, W. R. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds, Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 2, pp. 1-53; 84 的合成: Nicolaou, K. C.; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E.; Petrovic, G.; Rodriguez, M.; Sarlah, D.; Zou, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2244], 通过与合适的烯烃 83a 或 83b 的交叉复分解的 C2 或 C3 同系化和接下来的双键氢化(方法 4A, 6A), 通过 C3 或 C4 上的构型反转的叠氮化物形成(DPPA, DIAD, PPh_3 , Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996,

28, 127; Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1), 除去丙酮化合物保护 (AcOH), 伯醇的选择性保护 (TBDPSCl, 咪唑), 仲醇的 O-烯丙基化 (三氯乙酰亚氨酸烯丙酯, TfOH), 去甲硅烷基化 (TBAF) 和氧化伯醇 (Swern, 然后 Jones 氧化) (就该次序的具体实例而言, 参见方案 6, 化合物 20) 中制备羧酸 86, 87。可以在 C3 或 C4 上的构型 Mitsunobu 反转成 84', 85' 后由 84, 85 制备异构体 88' 和 89'。

“任选的”描述 (稠合 (condensed), 涉及图 1)

可以以羧酸 86, 87 为原料物质 (方案 16), 按照图 1 中所述的一般多步骤次序制备大环 88, 88' 和 89, 89', 其对映异构体及其类似物。

可以分别由对映异构体纯的 2, 3-O-亚异丙基甘油醛 81 (商购) 和 3, 4-O-亚异丙基-3, 4-二羟基丁醛 82 (来自商购的 4-(2-羟甲基)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环的氧化, 例如 PDC, CH_2Cl_2), 按照如下次序, 包括按照 Brown 操作立体选择性 C-烯丙基化 [(+)-或 (-)-Ipc₂B 烯丙基, H_2O_2 , NaOH, (a) Srebnik, M.; Rachamandran, P. V. *Aldrichimica Acta*, 1987, 20, 9-24; (b) Roush, W. R. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds, Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 2, pp. 1-53; 84 的合成: Nicolaou, K. C.; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E.; Petrovic, G.; Rodriguez, M.; Sarlah, D.; Zou, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2244], 通过与合适的烯烃 83a 或 83b 的交叉复分解的 C2 或 C3 同系化和接下来的双键氢化 (方法 4A, 6A), 通过 C3 或 C4 上的构型反转的叠氮化物形成 (DPPA, DIAD, PPh_3 , Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127; Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1), 除去丙酮化合物保护 (AcOH), 伯醇的选择性保护 (TBDPSCl, 咪唑), 仲醇的 O-烯丙基化 (三氯乙酰亚氨酸丙酯, TfOH), 去甲硅烷基化 (TBAF) 和氧化伯醇 (Swern, 然后 Jones 氧化) (就该次序的具体实例而言, 参见方案 6, 化合物 20) 中制备羧酸 86, 87。可以在 C3 或 C4 上的构型 Mitsunobu 反转成 84', 85' 后由 84, 85 制备异构体 88' 和 89'。

实施例 16

细胞毒性研究

为了测试所述化合物对细胞生长的作用, 使用 NB4 人早幼粒细胞性白血病, NCI-H460 非小细胞癌细胞和 HCT-116 人结肠癌细胞。使 NB4 和 NCI-H460 肿瘤细胞生长在包含 10% 胎牛血清 (GIBCO) 的 RPMI 1640 中, 其中使 HCT-116 肿瘤细胞生长在包含 10% 胎牛血清 (GIBCO) 的 McCoy's 5A 中。

将肿瘤细胞以约 10% 汇合率接种在 96-孔组织培养平板上并且使其贴壁并且恢复至少 24 h。然后向各孔中加入不同浓度的药物以便计算其 IC₅₀ 值 (抑制 50% 细胞存活的浓度)。将平板在 37℃ 下孵育 24 h。在处理结束时, 就 NB4 肿瘤细胞混悬液而言, 进行如下操作: 通过以 1600 x g 将平板离心 10 min 除去培养基并且除去上清液。加入 250 μ l PBS, 然后以 1600 x g 将平板离心 10 min, 除去上清液。加入包含 10% FCS 的 200 μ l/孔的培养基 RPMI 1640, 并且将平板在 37℃ 再孵育 48 h。以 1600 x g 将平板再离心 10 min, 除去培养基并且加入 200 μ l PBS 和 50 μ l 的冷 80% TCA。将平板在冰上孵育至少 1 h。除去 TCA, 将平板洗涤 3 次以便浸入蒸馏水并且在置于纸上前干燥, 然后置于 40℃ 的恒温箱 (thermostaterat) 中。随后加入 200 μ l 0.4% 在 1% 乙酸中的磺基罗丹明 B。将平板在室温下再孵育 30 min。除去磺基罗丹明 B, 洗涤平板以便浸入 1% 乙酸 3 次, 然后洗涤它们并且在纸上干燥。加入 200 μ l Tris 10 mM, 将平板保持搅拌 20 min。用 Multiskan 荧光分光计在 540 nm 处以光密度测定存活细胞, 。就粘着的肿瘤细胞 (NCI-H460 和 HCT-116) 而言, 操作如上所述, 但在处理结束时, 通过除去并且添加 3 次 PBS 洗涤平板, 但不通过离心洗涤。此外, 在测定的最后一天, 在不进行离心的情况下除去上清液。

将杀灭的细胞数量计算为与对照组培养物相比磺基罗丹明 B 结合数量的百分比减少。使用 "ALLFIT" 程序计算 IC₅₀ 值 (抑制 50% 细胞存活的浓度)。

在表 1 中, 对 NB4 肿瘤细胞评价的细胞毒性表明所述的化合物对 NB4 早幼粒细胞性白血病适当比对 NCI-H460 和 HCT116 细胞(分别为非小细胞肺和结肠癌)更具有活性。在处理 24 h 时, 所述的化合物显示出抗增殖作用, 其 IC₅₀ 值在 0.05 μ M – 20 μ M 范围。特别地, 许多化合物对三种肿瘤细胞系具有 <1 μ M 的平均 IC₅₀ 值, 诸如 9a, 9b, 9d, (S)-9d, (R)-9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9j, 9k, 9l, 9m, 13d, 26b, 26c, 32, 34 (ST3265, ST3267, ST3269, ST3339, ST3338, ST3429, ST3430, ST3431, ST3432, ST3434, ST3435, ST3436, ST3437, ST3270, ST3533, ST3534, ST3615, ST3616)。

表 1

不同化合物对 NB4, NCI-H460 和 HCT-116 肿瘤细胞的细胞毒性

化合物		NB4	NCI-H460	HCT-116
		IC ₅₀ $\pm$ SD, μ M		
5a	ST3239	3.7 $\pm$ 0.6	13.7 $\pm$ 2.6	8.6 $\pm$ 0.2
5b	ST3234	3.5 $\pm$ 0.4	5.7 $\pm$ 0.5	5.0 $\pm$ 0.1
(S)-5b	ST3336	3.5 $\pm$ 0.3	7.8 $\pm$ 0.5	6.8 $\pm$ 0.3
(R)-5b	ST3337	4.0 $\pm$ 0.6	9.6 $\pm$ 0.5	7.8 $\pm$ 0.5
5c	ST3236	4.5 $\pm$ 0.4	8.6 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.2
5d	ST3235	9.6 $\pm$ 0.8	14.7 $\pm$ 1.6	12.4 $\pm$ 0.2
5e	ST3233	4.1 $\pm$ 0.3	10.4 $\pm$ 1.2	8.5 $\pm$ 0.3
5f	ST3238	>5	5.5 $\pm$ 0.6	2.4 $\pm$ 0.06
5g	ST3237	1.0 $\pm$ 0.1	2.0 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.06
9a	ST3265	0.5 $\pm$ 0.03	1.0 $\pm$ 0.09	0.7 $\pm$ 0.02
9b	ST3267	0.5 $\pm$ 0.03	1.2 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.04
9c	ST3271	0.4 $\pm$ 0.02	1.8 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1
9d	ST3269	0.1 $\pm$ 0.01	0.5 $\pm$ 0.02	0.2 $\pm$ 0.006
(S)-9d	ST3339	0.1 $\pm$ 0.002	0.4 $\pm$ 0.03	0.2 $\pm$ 0.007
(R)-9d	ST3338	0.07 $\pm$ 0.01	0.5 $\pm$ 0.03	0.4 $\pm$ 0.01

9e	ST3429	0.2 ± 0.002	0.5 ± 0.06	0.4 ± 0.03
9f	ST3430	0.06 ± 0.004	0.5 ± 0.04	0.3 ± 0.05
9g	ST3431	0.1 ± 0.01	0.6 ± 0.01	0.3 ± 0.009
9h	ST3432	0.2 ± 0.007	0.6 ± 0.03	0.6 ± 0.1
9i	ST3433	4.0 ± 0.7	7.4 ± 0.5	7.5 ± 0.4
9j	ST3434	0.05 ± 0.005	0.4 ± 0.07	0.3 ± 0.008
9k	ST3435	0.2 ± 0.009	0.7 ± 0.04	0.7 ± 0.08
9l	ST3436	0.2 ± 0.02	1.0 ± 0.09	0.5 ± 0.06
9m	ST3437	0.1 ± 0.04	0.3 ± 0.04	0.3 ± 0.01
13a	ST3266	0.9 ± 0.1	3.6 ± 0.8	1.6 ± 0.05
13b	ST3268	0.8 ± 0.03	1.9 ± 0.1	1.1 ± 0.009
13c	ST3272	0.6 ± 0.06	1.5 ± 0.3	1.0 ± 0.05
13d	ST3270	0.3 ± 0.03	0.7 ± 0.03	0.5 ± 0.1
26a	ST3532	0.6 ± 0.1	2.0 ± 0.1	0.7 ± 0.1
26b	ST3533	0.3 ± 0.03	1.0 ± 0.05	0.6 ± 0.03
26c	ST3534	0.4 ± 0.02	0.6 ± 0.02	0.3 ± 0.03
32	ST3615	nd	0.9 ± 0.08	0.4 ± 0.03
34	ST3616	nd	0.9 ± 0.06	0.7 ± 0.01
(S)-42a	ST5511CL1	nd	1.1 ± 0.07	0.8 ± 0.07
46	ST5512AA1	nd	20	13 ± 1.7

nd = 未测定。