[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510112632.8

[51] Int. Cl.
C07D 319/06 (2006.01)
C07D 263/14 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
C07C 49/255 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 5 月 24 日

[11] 公开号 CN 1775774A

[22] 申请日 2002.1.21
[21] 申请号 200510112632.8
分案原申请号 02803992.0
[30] 优先权
[32] 2001. 1.22 [33] GB [31] 0101599.9
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 G·科克 O·卢瓦瑟勒尔
G·塞德尔迈耶

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 8 页 说明书 35 页

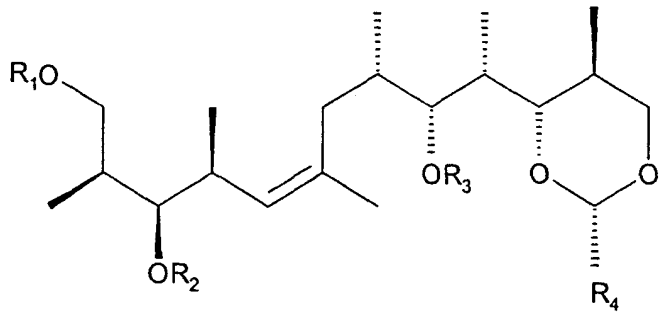
[54] 发明名称

用于生产海绵内酯和海绵内酯类似物的中间体的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备式(I)的取代的链烯烃的方法，其中 R_1、R_2和 R_3彼此独立地是羟基保护基或氢，R_4是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，所述链烯烃构成了制备海绵内酯和海绵内酯类似物的中间体。

1. 下式 I 的取代的链烯烃的制备方法



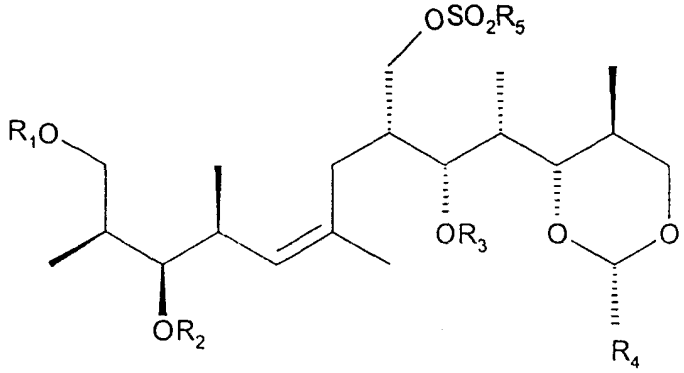
(I)

其中

R_1、R_2和R_3彼此独立地是羟基保护基或氢，并且

R_4是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，

在所述方法中，将下式(II)的磺酸酯还原，

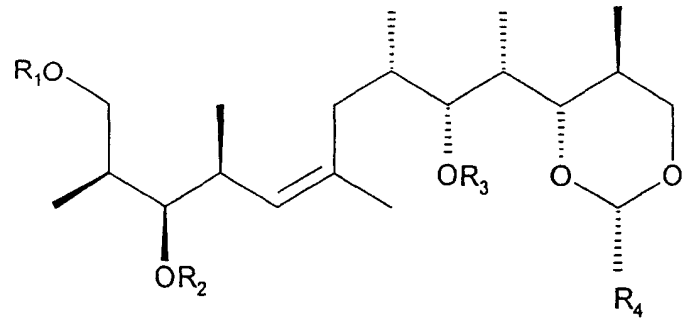


(II)

其中 R_1、R_2和 R_3均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_4具有如式 I 化合物中所定义的含义并且R_5是烷基或未取代的或烷基取代的芳基，

并且随后，如果需要的话，将一个、两个或所有的保护基 R_1、R_2和 R_3脱去。

2. 下式 I 的取代的链烯烃的制备方法



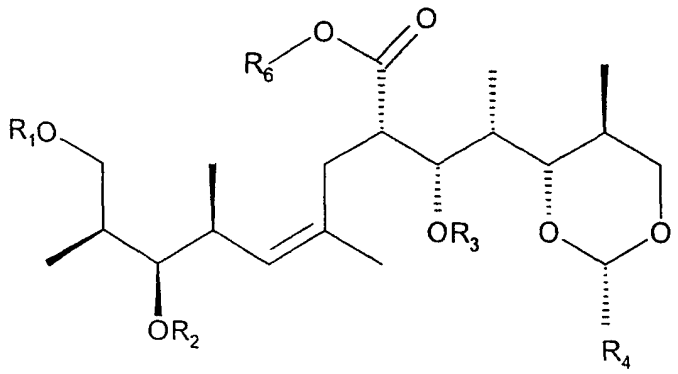
(I)

其中

R_1、R_2和R_3彼此独立地是羟基保护基或氢，并且

R_4是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，

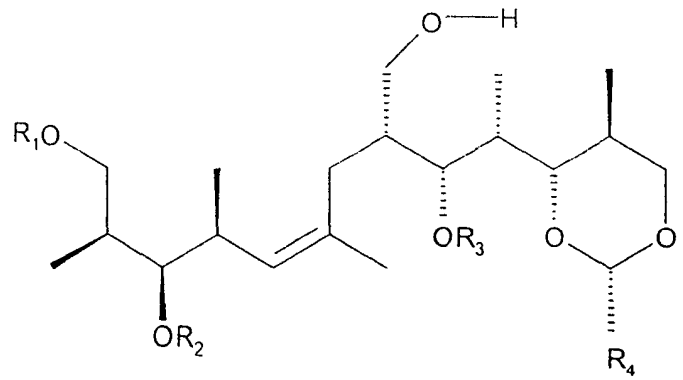
在所述方法中，首先将下式 III 的羧酸酯还原



(III)

其中 R_1、R_2和 R_3均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_6是烷基或芳基烷基并且 R_4具有如式 I 化合物中所定义的含义，

然后将所得到的下式 IV 的醇

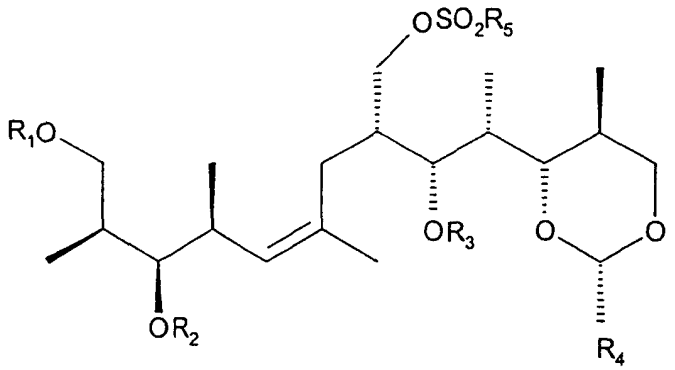


(IV)

其中 R_1、R_2、R_3和 R_4具有式 III 化合物中所定义的含义，与下式 V 的化合物反应

$$R_5SO_2Hal \qquad (V)$$

其中 R_5是烷基或未取代的或烷基取代的芳基并且 Hal 表示卤素，然后将所得到的下式 II 的磺酸酯进一步还原



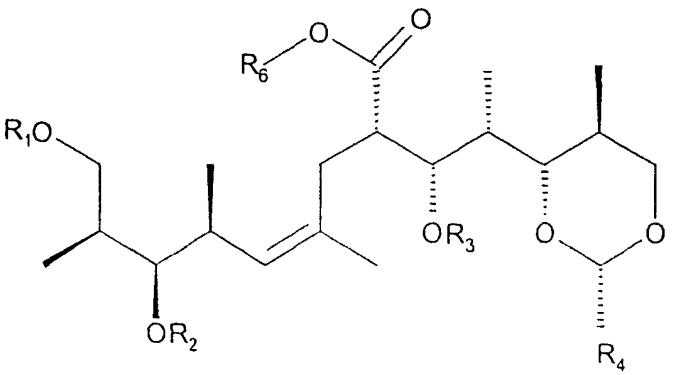
(II)

其中

R_1、R_2、R_3和 R_4具有式 III 的羧酸酯中所定义的含义并且 R_5是烷基或未取代的或烷基取代的芳基，

并且如果需要的话，通过本领域已知的方法将一个、两个或所有的保护基 R_1、R_2和 R_3脱去。

3. 下式 III 的羧酸酯的制备方法

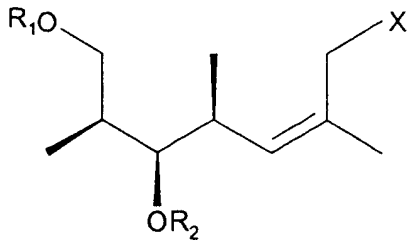


(III)

其中

R_1和 R_2是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，或者是氢，R_3是氢，R_4是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，并且 R_6是烷基或芳基烷基，

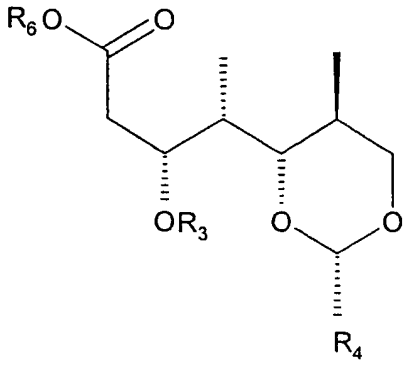
在所述方法中，将下式 VI 的烯丙基卤



(VI)

其中 R_1 和 R_2 具有如式 III 的羧酸酯中所定义的含义并且 X 是卤素，

与下式 VII 的羧酸酯在碱的存在下反应



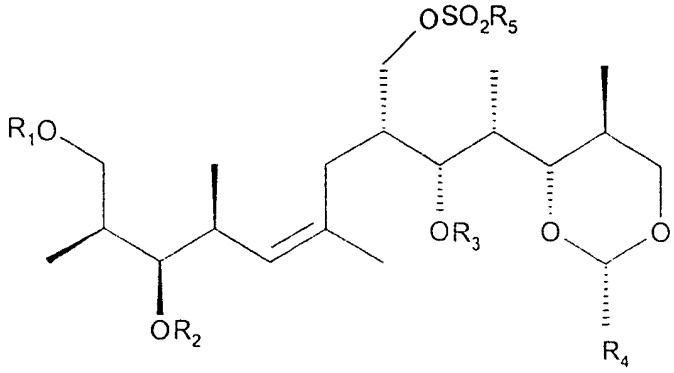
(VII)

其中 R_3、R_4 和 R_6 具有如式 III 的羧酸酯中所定义的含义，

并且随后，如果需要的话，将一个或所有的保护基 R_1 或 R_2 脱去。

4. 权利要求 1、2 或 3 任一项所述的方法，其中 R_1 和 R_2 是相同的并且 R_1、R_2 和 R_3 是甲硅烷基保护基。

5. 下式 II 的磺酸酯



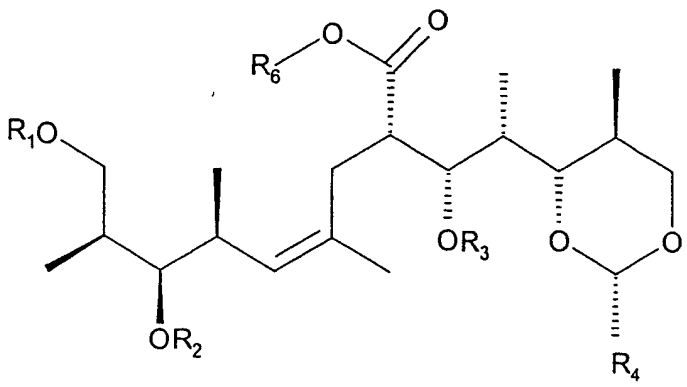
(II)

其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，并且 R_5 是烷基或未取代的或烷基取代的芳基。

6. 权利要求 5 所述的式 II 的磺酸酯，其中 R_1 和 R_2 是相同的，R_1、R_2 和 R_3 是苄基或甲硅烷基保护基，R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，并且 R_5 是低级烷基或低级烷基取代的苯基。

7. 权利要求 5 所述的式 II 的磺酸酯，其中 R_1 和 R_2 和 R_3 是叔丁基二甲基甲硅烷基，R_4 是未取代的或低级烷氧基单取代的苯基并且 R_5 是被低级烷基或低级烷基单取代的苯基。

8. 下式 III 的羧酸酯

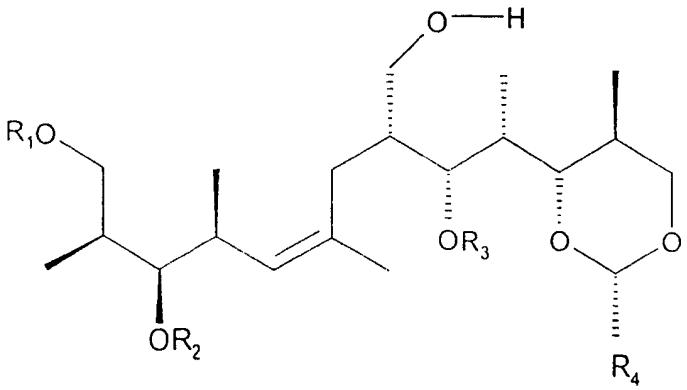


(III)

其中 R_1 和 R_2 是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_3 是羟基保护基或氢，R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，并且 R_6 是烷基或芳基烷基。

9. 权利要求 8 所述的式 III 的羧酸酯，其中 R_1 和 R_2 是相同的，R_1、R_2 和 R_3 是甲硅烷基保护基并且 R_6 是低级烷基。

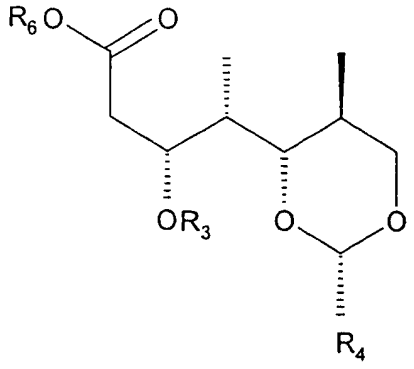
10. 下式 IV 的醇



(IV)

其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基。

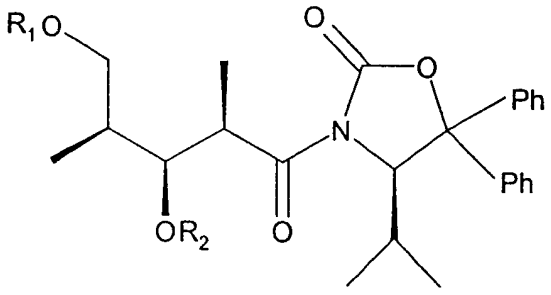
11. 下式 VII 的羧酸酯



(VII)

其中 R_3 是氢，R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基并且 R_6 是烷基或芳基烷基。

12. 下式 VIII 的噁唑烷酮



(VIII)

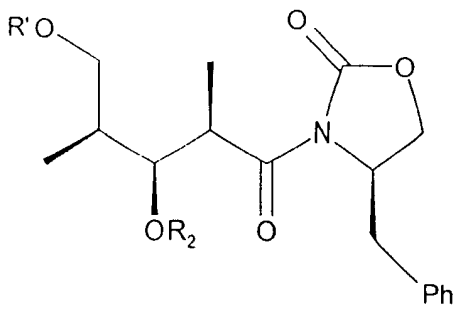
其中

Ph 表示苯基，并且

R_1 和 R_2 彼此独立地是甲硅烷基保护基、氢或是未取代的或被低级烷氧基单取代或二取代的苄基，或者

R_1 和 R_2 合在一起表示苯基取代的亚甲基，所述苯基是低级烷氧基单取代或二取代的。

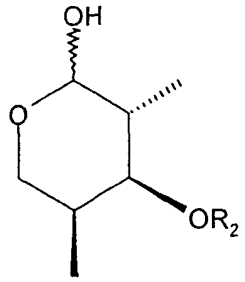
13. 下式 IX 的噁唑烷酮



(IX)

其中 Ph 表示苯基，并且 R'和 R_2 彼此独立地是甲硅烷基保护基、氢或是未取代的或被低级烷氧基单取代或二取代的苄基，条件是基团 R'和 R_2 二者之一是甲硅烷基保护基。

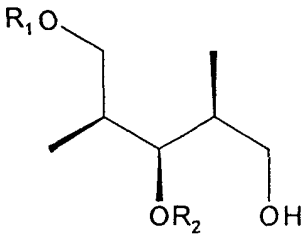
14. 下式 X 的δ-戊内半缩醛



(X)

其中 R_2 是羟基保护基。

15. 下式 XI 的醇

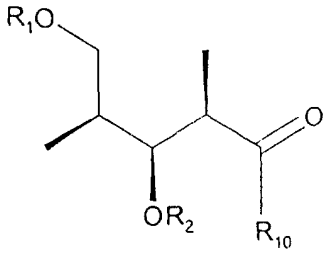


(XI)

其中 R_1 和 R_2 均表示甲硅烷基保护基。

16. 权利要求 5-7 任一项所述的式 II 的磺酸酯、权利要求 8 或 9 所述的式 III 的羧酸酯、权利要求 10 所述的式 IV 的醇或权利要求 11 所述的羧酸在生产海绵内酯或海绵内酯类似物的方法中的用途。

17. 下式 XXVI 的醚的制备方法



(XXVI)

其中

R_1 是被烷氧基单取代或二取代的苄基，

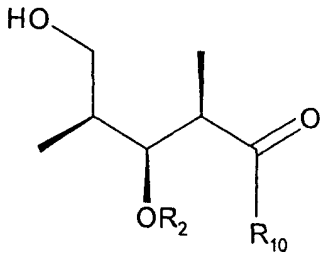
R_2 表示羟基保护基或氢，并且

R_{10}是未取代的或被烷基、苄基或苯基取代的 N-噁唑烷基;

OR_e，其中 R_e是烷基或苄基，或

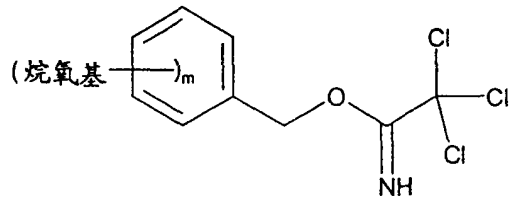
$N(R_a)_2$，其中 R_a是烷基或苄基，

其特征在于将下式 XXVII 的化合物



(XXVII)

其中基团 R_2和 R_{10} 如式 XXVI 化合物中所定义，与下式 XVII 的三氯亚氨乙酸酯在三氟甲磺酸钐或三氟甲磺酸镱的存在下反应



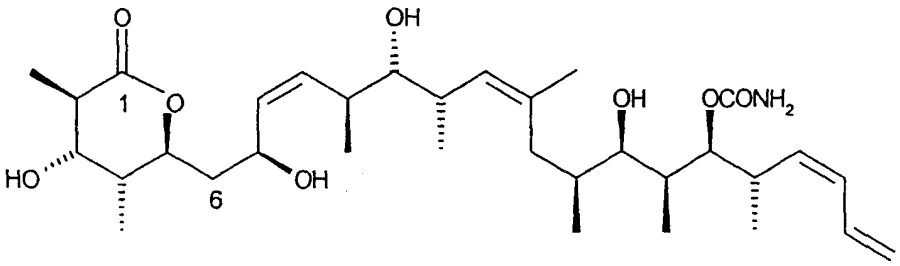
(XVII)

其中 m 是 1 或 2，

并且随后，如果需要的话，将保护基 R_2脱去。

用于生产海绵内酯和海绵内酯类似物的中间体的制备方法

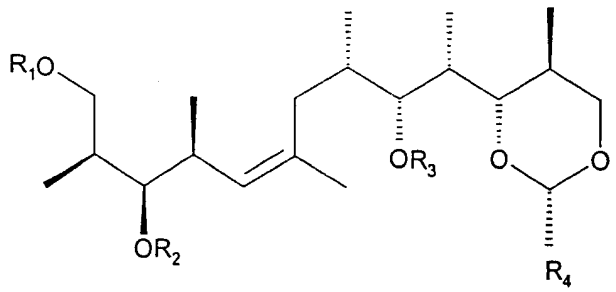
本发明涉及用于生产海绵内酯(Discodermolide)和海绵内酯类似物的中间体的制备方法，本发明还涉及在此方法过程中获得的中间体。



(+)-海绵内酯

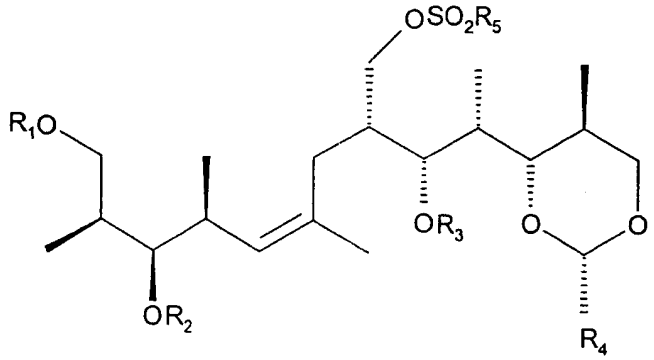
(+)-海绵内酯是由 Harbor Branch Oceano-graphic Institution 的研究人员从海洋的海绵动物深海海绵(*Discodermolide dissolute*)的提取物中分离出的一种聚酮化合物(polyketide)天然产物[S. P. Gunasekera 等，J. Org. Chem. 1990; 55: 4912-15 (公开的勘误表见 J. Org. Chem. 1991; 56: 1346)]。海绵内酯与紫杉醇的结构没有明显的相似之处，但它却与紫杉醇(药物 Taxol®中的活性物质)一样具有稳定微管的能力。已证实在临床实践中，紫杉醇可用于治疗某些类型的癌症。海绵内酯可与紫杉醇竞争性地和微管蛋白结合，并显示具有抗过度增殖性疾病的效用(参见，如，WO 97/20835)。由于缺乏提供大量化合物的天然来源，对海绵内酯或结构相关的类似物的进一步开发受到阻碍，这是因为天然存在的海绵内酯非常少并且收获生产生物存在后勤的问题。而且还缺乏可行的合成途径。因此，需要一种改进的生产海绵内酯及其类似物的方法以及用于这种生产方法的新的中间体，所述方法和中间体能够生产商业可接受数量的海绵内酯和结构相关的类似物。

本发明涉及一种下式 I 的取代的链烯烃的制备方法：



(I)

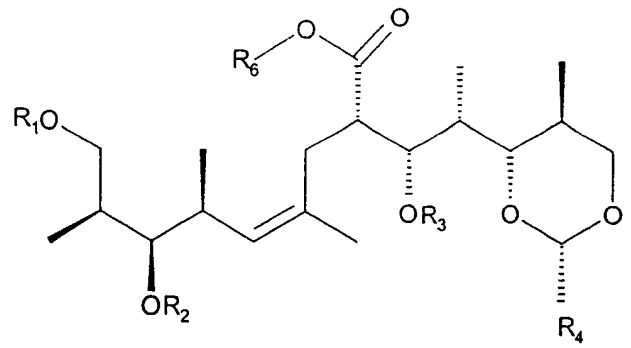
其中 R_1、R_2 和 R_3 彼此独立地是羟基保护基或氢并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，在所述方法中，通过例如用 $NaBH_4$、$LiBH_4$、二异丁基氢化铝、LiB(乙基)$_3$H、Zn、三丁基氢化锡或者优选用 $LiAlH_4$ 处理，将下式(II)的磺酸酯还原



(II)

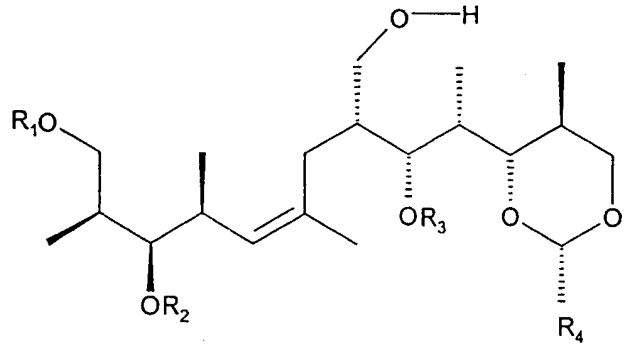
其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_4 具有如式 I 化合物中所定义的含义并且 R_5 是烷基或未取代的或烷基取代的芳基，并且随后，如果需要的话，将一个、两个或所有的保护基 R_1、R_2 和 R_3，特别是保护基 R_1 脱去。适于使用 $LiAlH_4$ 还原的反应条件描述于例如 J. Org. Chem. 1980，45，2550-2551 或 J. Am. Chem. Soc. 1951，73，第 2874 页(其中所描述的第二个实例)中。例如，通常可以将 $NaBH_4$ 在 15℃至 100℃、如 25℃或 85℃的二甲亚砜或环丁砜中使用，而三丁基氢化锡通常在回流的 1,2-二甲氧基乙烷(DME)中于碘化钠的存在下使用。

此外，本发明还涉及一种式 I 的取代的链烯烃的制备方法，其中 R_1、R_2 和 R_3 彼此独立地是羟基保护基或氢并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，在所述方法中，首先例如通过用 $LiAlH_4$ 处理，将下式 III 的羧酸酯还原



(III)

其中 R_1、R_2和 R_3均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_6是烷基或芳基烷基并且 R_4具有如式 I 化合物中所定义的含义，并且将所获得的下式 IV 的醇



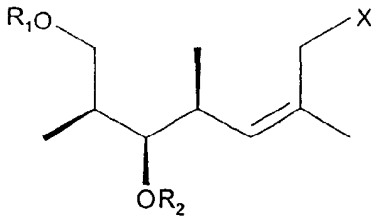
(IV)

其中 R_1、R_2、R_3和 R_4具有如式 III 化合物中所定义的含义，与下式 V 的化合物在本领域已知的反应条件下反应，

$$R_5SO_2Hal \qquad (V)$$

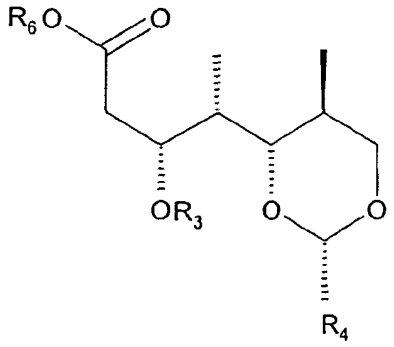
其中 R_5是烷基或未取代的或烷基取代的芳基，并且 Hal 表示卤素，然后将所获得的式 II 的磺酸酯例如通过用 $LiAlH_4$处理来进一步还原，其中 R_1、R_2、R_3和 R_4具有如式 III 的羧酸酯中所定义的含义并且 R_5是烷基或未取代的或烷基取代的芳基，并且如果需要的话，通过本领域已知的方法，将一个、两个或所有的保护基 R_1、R_2和 R_3脱去。

此外，本发明还涉及一种式 III 的羧酸酯的制备方法，其中 R_1和 R_2是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_3是氢、R_4是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基并且 R_6是烷基或芳基烷基，在所述方法中，将下式 VI 的烯丙基卤化物



(VI)

其中 R_1 和 R_2 具有如式 III 的羧酸酯中所定义的含义并且 X 是卤素，优选溴或碘，与下式 VII 的羧酸酯在碱的存在下反应，



(VII)

其中 R_3、R_4 和 R_6 具有如式 III 的羧酸酯中所定义的含义。

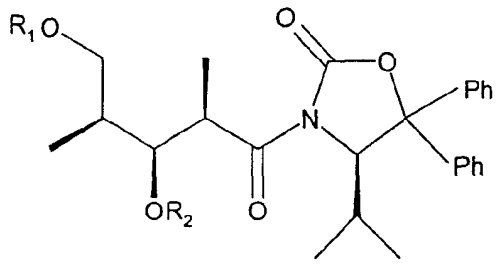
本发明还特别涉及式 II 的磺酸酯以及合成该磺酸酯的方法，其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，优选是被烷氧基单取代的，并且 R_5 是烷基或未取代的或烷基取代的芳基。优选在此式 II 的磺酸酯中、R_1 和 R_2 是相同的、R_1、R_2 和 R_3 是苄基或甲硅烷基保护基，并且 R_5 是低级烷基或被低级烷基取代、首选单取代的苯基。在一个非常优选的实施方案中，R_1 和 R_2 和 R_3 均是叔丁基二甲基甲硅烷基，R_4 是未取代的或被甲氧基单取代的苯基，并且 R_5 是甲基或被低级烷基单取代的苯基。

此外，本发明还特别涉及一种式 III 的羧酸酯，其中 R_1 和 R_2 是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_3 是羟基保护基或氢，R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，并且 R_6 是烷基或芳基烷基。在本发明的一个优选的实施方案中，式 III 的羧酸酯中含有相同的基团 R_1 和 R_2，R_1、R_2 和 R_3 是甲硅烷基保护基并且 R_6 是低级烷基。

此外，本发明还特别涉及式 IV 的醇，其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基。

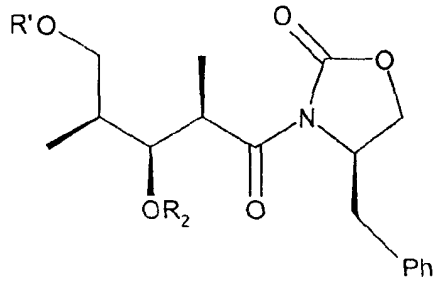
此外，本发明还涉及式 VII 的羧酸酯，其中 R_3 是氢，R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，并且 R_6 是烷基或芳基烷基。

此外，本发明还涉及下式 VIII 的噁唑烷酮



(VIII)

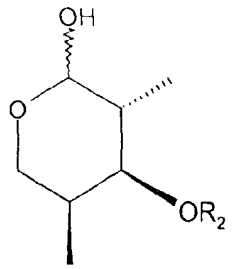
其中 Ph 表示苯基，并且 R_1 和 R_2 彼此独立地是甲硅烷基保护基、氢或未取代的或被低级烷氧基单取代或二取代的苄基，或者 R_1 和 R_2 一起表示苯基取代的亚甲基(methyliden)，所述苯基是被低级烷氧基单取代或二取代的，并且还涉及下式 IX 的噁唑烷酮



(IX)

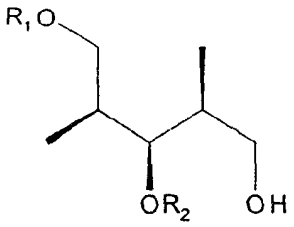
其中 Ph 表示苯基并且 R'和 R_2 彼此独立地是甲硅烷基保护基、氢或未取代的或低级烷氧基单取代或双取代的的苄基，条件是基团 R'和 R_2 二者之一是甲硅烷基保护基。

此外，本发明还涉及下式 X 的δ-戊内半缩醛



(X)

其中 R_2 是羟基保护基，并且还涉及下式 XI 的醇

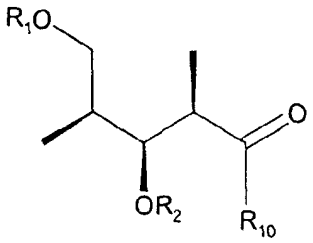


(XI)

其中 R_1 和 R_2 均表示甲硅烷基保护基。

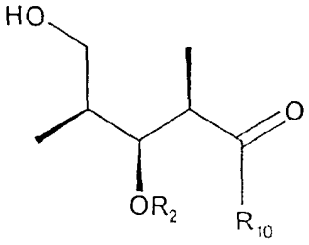
此外，本发明还涉及式 II 的磺酸酯、式 III 的羧酸酯、式 IV 的醇或式 VII 的羧酸(全部如上所定义)在生产(+)-海绵内酯或海绵内酯类似物的方法中的用途。

此外，本发明还涉及下式 XXVI 的醚的制备方法：



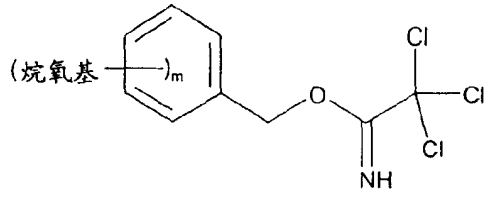
(XXVI)

其中 R_1 是被烷氧基单取代或二取代的苄基，R_2 表示羟基保护基或氢，并且 R_{10} 是未取代的或被烷基、苄基或苯基取代的 N-噁唑烷基；OR_e，其中 R_e 是烷基或苄基；或者是 $N(R_a)_2$，其中 R_a 是烷基或苄基，在所述方法中，将下式 XXVII 的化合物



(XXVII)

其中基团 R_2 和 R_{10} 如式 XXVI 化合物中所定义，与下式 XVII 的三氯亚氨乙酸酯



(XVII)

其中 m 是 1 或 2 并且烷氧基优选是低级烷氧基，特别是甲氧基，在催化量的三氟甲磺酸钐或三氟甲磺酸镱的存在下，在适宜溶剂、特别是二氯甲烷中，于-15℃至+15℃、优选-5℃至+5℃、特别是在约 0℃下反应，随后，如果需要的话，将保护基 R_2 脱去。

在本发明公开的范围内，如果没有其它指示，上文及下文中所用的一般定义优选具有如下含义：

前缀“低级"是指相应的部分优选具有最多 7 个(包括 7 个)碳原子，更优选最多 4 碳原子。

本文中定义的“羟基保护基”是指可以在碱性或中性条件下，即在 pH≥7 的介质中被脱去的保护基，并且特别是未取代的或被烷氧基、特别是低级烷氧基、优选甲氧基单取代或二取代的苄基，或者更特别是甲硅烷基保护基。甲硅烷基保护基是由硅原子组成的基团，所述硅原子具有自由价并且带有三个选自芳基、烷基和芳基烷基的基团。甲硅烷基保护基特别是三烷基甲硅烷基-或二芳基-烷基甲硅烷基保护基，如三乙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基，并且非常优选的是，叔丁基二甲基甲硅烷基。

烷基优选是低级烷基，其可以是直链或支链的，并且特别是乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或者，优选，甲基或叔丁基。

烷氧基优选是低级烷氧基，如乙氧基或叔丁氧基，并且非常优选的是甲氧基。

芳基特别是 C_6-C_{10} 芳基，尤其是苯基或萘基。

芳基烷基特别是苄基。

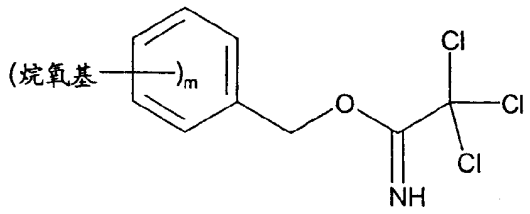
卤素优选是氟、氯、溴或碘。

本申请中的关于其它文献或公开出版物的任何参考是指将相应的文献或公开出版物引入本申请公开内容中作为参考。

如上定义的式 I 的取代的链烯烃是用于生产(+)海绵内酯和海绵内酯类似物的适宜的中间体。

具体地说，可以通过将化合物用三氟乙酸在四氢呋喃和水的混合物处理，将其中所有基团 R_1、R_2 和 R_3 都是叔丁基二甲基甲硅烷基的式 I 的取

代的链烯烃选择性地转变成其中 R_1 是氢并且 R_2 和 R_3 都是叔丁基二甲基甲硅烷基的式 I 的化合物。随后，可以通过将式 I 的化合物与适宜的试剂，如 4-甲基氯化物或溴化物在 Ag_2O 的存在下，于适宜的溶剂如二甲基甲酰胺中在室温下反应，将 R_1 基团中的氢原子替换成 4-甲氧基苄基。其它适宜的试剂和反应条件描述于 T. W. Greene，"有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)"，Wiley，纽约 1981，第 29 页及其引用的参考文献中。非常优选的是，通过将其中 R_1 是氢的式 I 的取代的链烯烃与下式 XVII 的化合物，



(XVII)

其中 m 是 1，在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于适宜催化剂如三氟甲磺酸钐或三氟甲磺酸镱的存在下反应，将 R_1 基团中的氢原子替换成 4-甲氧基-苄基。

Amos B. Smith III 等人在 J. Am. Chem. Soc. 2000，*122*，8654-8664 中证实了以上所得的其中 R_1 是 4-甲氧基-苄基，R_2 和 R_3 是叔丁基二甲基甲硅烷基并且 R_4 是 4-甲氧基苯基的式 I 的取代的链烯烃适用于生产(+)-海绵内酯，在该公开文献中，公开了将这种式 I 的取代的链烯烃转变成(+)-海绵内酯的方法(在第 8658 页之方案 7 和第 8659 页之方案 9 中的化合物"AB")。

其中 R_1、R_2 和 R_3 彼此独立地是羟基保护基或氢并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基的式 I 的取代的链烯烃，由式 II 的磺酸酯(其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_4 具有如式 I 化合物中所定义的含义并且 R_5 是烷基或未取代的或烷基取代的芳基)通过用 $LiAlH_4$ 在本领域已知的条件下将该磺酸酯还原来制备，例如，通过在-100 至-25℃、如-78℃下向式 II 化合物在适宜溶剂中的溶液添加 $LiAlH_4$ 来制备。适宜的溶剂是，如，二乙醚、二甘醇二甲醚以及特别是四氢呋喃。或者，可以用 $NaBH_4$ 在极性非质子溶剂中、用 $LiEt_3BH$、用 Bu_3SnH-NaI 或者用 NaI 和 Zn 在 1,2-二甲氧基乙烷中来完成还原反应。

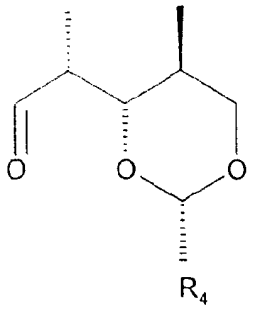
将式 III 的羧酸酯(其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_6 是烷基或芳基烷基并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基)还原形成式 IV 的醇(其中 R_1 至 R_4 具有如式 III 化合物中所定义的含义)是本领域已知的并且可以通过使用诸如以下的试剂：$LiBH_4$、(异丁基)$_2$AlH、三乙基硼氢化锂、BH_3-S(甲基)$_2$ 在回流的四氢呋喃中、三乙氧基硅烷或钠在乙醇中来完成。优选地，反应通过使用 $LiAlH_4$ 在适宜的溶剂如四氢呋喃来完成。

将式 IV 的醇(其中 R_1、R_2 和 R_3 均是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基)与式 V 的化合物(其中 R_5 是烷基或未取代的或烷基取代的芳基并且 Hal 表示卤素)在本领域已知的条件下反应，形成式 II 的磺酸酯(其中 R_1、R_2、R_3 和 R_4 具有如式 IV 的醇中所定义的含义并且 R_5 是烷基或未取代的或烷基取代的芳基)。优选地，反应在诸如吡啶的碱的存在下，于适宜的惰性溶剂中进行。

也可以将式 III 的化合物(其中 R_1 和 R_2 是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，R_3 是氢并且 R_6 是烷基或芳基烷基并且 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基)按单瓶合成方式反应，即不分离本文所述的中间体，形成式 I 的化合物，其中 R_1、R_2 和 R_4 具有与式 III 化合物中相同的含义并且 R_3 是羟基保护基。

式 VII 化合物的制备

例如，通过将下式 XII 的醛



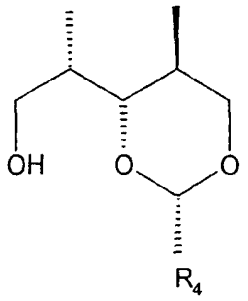
(XII)

其中 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基，与下式 XIII 的化合物

$$CH_3CO_2R_6 \qquad (XIII)$$

其中 R_6 是烷基或芳基烷基，在适宜的溶剂、特别是四氢呋喃中，于强碱、优选二异丙基氨基锂(LDA)和任选存在的 N,N,N',N',N'',N''-六甲基磷酰三胺(HMPTA)及手性介质或催化剂的存在下，在-100℃至-50℃，如-78℃下反应，生成式 VII 的化合物，其中 R_3 是氢、R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基并且 R_6 是烷基或芳基烷基。

式 XII 的醛(其中基团 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基)是通过将下式 XIV 的醇用常规的氧化反应如 Swern 氧化来制备的，



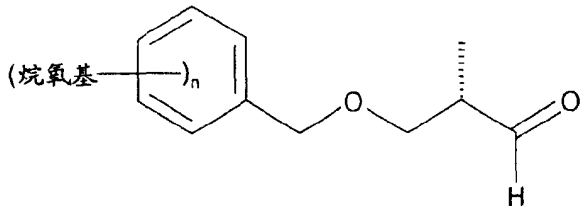
(XIV)

其中 R_4 具有如式 XII 中所定义的含义。优选将溶于适宜溶剂如二氯甲烷中的草酰氯与溶于相同溶剂中的二甲亚砜混合，然后在约-50℃至-100℃如-78℃的温度下加入式 XIV 的醇。随后，在相同温度下添加适宜的碱，特别是二异丙基乙胺。

式 XIV 的醇(其中 R_4 是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苯基)是由式 VIII 的缩醛(其中 R_1 和 R_2 一起表示苯基取代的亚甲基，所述苯基是被烷氧基单取代或二取代的)通过将其与 $LiAlH_4$ 在适宜的溶剂、特别是四氢呋喃中，于约-50℃至-100℃如-78℃下反应来制备的。

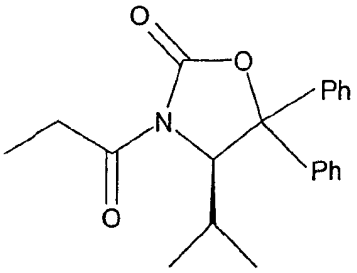
式 VIII 的缩醛(其中 R_1 和 R_2 一起表示苯基取代的亚甲基，所述苯基是被烷氧基单取代或二取代的)可以通过两条不同的合成路径来获得：

(a) 首先，将下式 XV 的醛



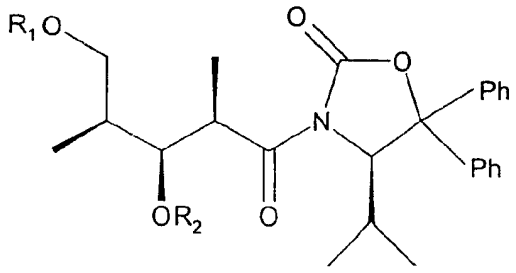
(XV)

其中 n 是 1 或 2，与下式 XVI 的酮



(XVI)

其中 Ph 表示苯基，在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于大于等摩尔量的二丁基硼烷基三氟甲磺酸酯和碱、优选二异丙基乙胺的存在下，在-15℃至+15℃如 0℃下反应，形成下式 VIII 的噁唑烷酮



(VIII)

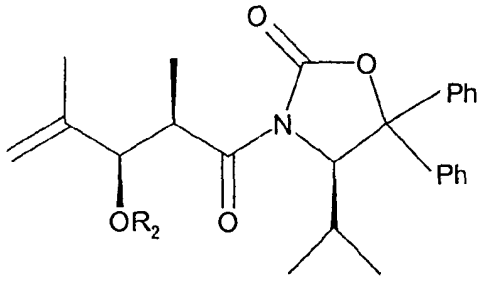
其中 R_1 是被烷氧基单取代或二取代的苄基，并且 R_2 是氢。

进而，将所述式 VIII 的噁唑烷酮转变成其中 R_2 是不能通过氢解脱去的羟基保护基例如叔丁基-二甲基甲硅烷基式 VIII 的相应化合物，这可以通过与能够引入这种保护基的试剂反应，例如通过与叔丁基-二甲基甲硅烷基-三氟甲磺酸酯在适宜的溶剂如甲苯、氯仿或二氯甲烷中，于碱如 2,6-二甲基吡啶的存在下反应来完成。

将得到的用甲硅烷基保护的式 VIII 的化合物氢解，例如通过将该化合物与氢在诸如钯碳的催化剂的存在下反应并使用醇作为溶剂，得到其中 R_1 是氢并且 R_2 是如前所定义的羟基保护基的式 VIII 化合物。

在本发明的另一个实施方案中，通过如下途径制备式 VIII 的化合物，其中 R_1 是氢并且 R_2 是羟基保护基。

首先，将如上所定义的式 XVI 化合物与异丁烯醛在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于大于等摩尔量的二丁基硼烷基三氟甲磺酸酯和碱、优选二异丙基乙胺的存在下，在-15℃至-90℃优选约-75 至-80℃下反应，形成下式 XVIII 的噁唑烷酮



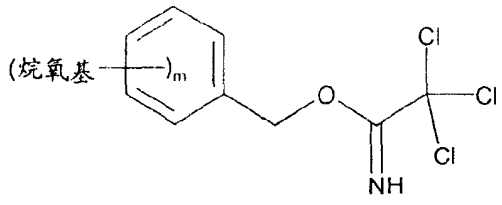
(XVIII)

其中 Ph 表示苯基并且 R_2 是氢。

然后，将所述式 XVIII 的噁唑烷酮进一步转变成其中 R_2 是羟基保护基如叔丁基-二甲基甲硅烷基的式 XVIII 的相应化合物，这可以通过与能够引入这种保护基的试剂反应，例如通过与叔丁基-二甲基甲硅烷基-三氟甲磺酸酯在适宜的溶剂如甲苯、氯仿或二氯甲烷中，于碱如 2,6-二甲基吡啶的存在下反应来完成。

最后，将所获得的其中 R_2 是羟基保护基的式 XVIII 的噁唑烷酮与 1,1,2-三甲基丙基硼烷或者优选 9-BBN (9-硼杂双环[3.3.1]-壬烷)在适宜的溶剂如四氢呋喃中，于-5℃至+35℃下反应，形成其中 R_1 是氢并且 R_2 是羟基保护基的式 VIII 的化合物。

然后，将其中 R_1 是氢并且 R_2 是羟基保护基的式 VIII 的化合物与下式 XVII 的三氯亚氨乙酸酯



(XVII)

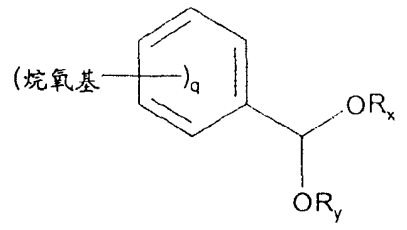
其中 m 是 1、2 或 3，在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于适宜催化剂如三氟甲

磺酸钐或三氟甲磺酸镱的存在下接触，以便形成式 VIII 的化合物，其中 R_1 是被烷氧基单取代或二取代的苄基并且 R_2 是不能通过氢解脱去的羟基保护基。

然后，将该式 VIII 的化合物进一步与能够脱去保护基 R_2 的试剂在保留基团 R_1 不变的条件下反应，这种条件是本领域已知的。例如，如果 R_2 是叔丁基-二甲基甲硅烷基，则能够脱去这种基团的试剂可以是氟化氢水溶液，可将其与式 VII 化合物在乙腈或其它适宜的低级烷基氰中混合。该反应获得式 VII 的化合物，其中 R_1 是被烷氧基单取代或二取代的苄基并且 R_2 是氢。

通过将该式 VII 的化合物(其中 R_1 是被烷氧基单取代或二取代的苄基并且 R_2 是氢)用 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)处理，获得式 VIII 的所需的缩醛(其中 R_1 和 R_2 一起表示苯基取代的亚甲基，所述苯基是被烷氧基单取代或二取代的)，该反应可以在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于-10℃至+10℃，优选约 0℃下进行。

(b) 也可以将如上述所获得的式 XVIII 的噁唑烷酮(其中 Ph 表示苯基并且 R_2 是氢)与 1,1,2-三甲基丙基硼烷或者优选 9-BBN (9-硼杂双环[3.3.1]壬烷)在适宜的溶剂如四氢呋喃中、于-5℃至+35℃下反应而无需事先将化合物中存在的羟基进行保护。反应产物是其中 R_1 和 R_2 都是氢的式 VIII 的化合物。可以将该产物进一步在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于诸如 15℃至 30℃的温度下，在适宜的酸如甲苯磺酸、樟脑磺酸或者优选大孔树脂 15 的存在下，与下式 XIXa 的化合物反应

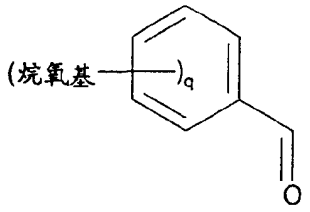


(XIXa)

其中 q 是 0、1 或 2，并且 R_x 和 R_y 是低级烷基，形成式 VIII 的所需的缩醛(其中 R_1 和 R_2 一起表示苯基取代的亚甲基，所述苯基是烷氧基单取代

或双取代的)。

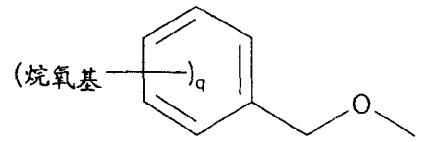
或者，也可以通过与下式 XIXb 的化合物



(XIXb)

其中 q 是 0、1 或 2，在适宜的溶剂如二氯甲烷或苯中，于本领域已知的反应条件下、特别是在溶剂的回流温度下，任选地在可与反应过程中产生的水反应的试剂的存在下，如在二环己基碳二亚胺的存在下反应，将其中 R_1 和 R_2 都是氢的式 VIII 的化合物转变成其中 R_1 和 R_2 一起表示苯基取代的亚甲基并且所述苯基是被烷氧基单取代或二取代的式 VIII 的缩醛。

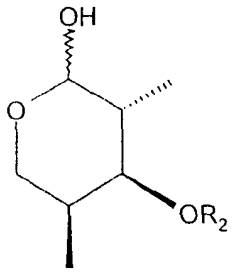
由其中 R_1 和 R_2 都是氢的式 VIII 化合物开始，获得其中 R_1 和 R_2 一起表示苯基取代的亚甲基并且所述苯基是被烷氧基单取代或二取代的式 VIII 的缩醛的另一种路径，是将其中 R_1 和 R_2 都是氢的式 VIII 化合物与下式 XIXc 的化合物和 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于本领域已知的反应条件下反应



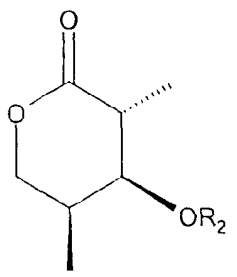
(XIXc)

其中 q 是 0、1 或 2。

下式 X 的δ-戊内半缩醛和下式 XX 的δ-戊内酯



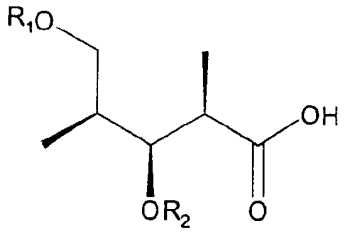
(X)



(XX)

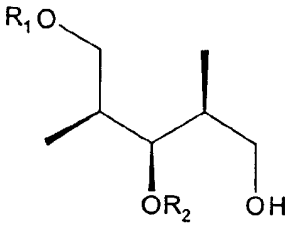
其中二者中的 R_2 都是羟基保护基，是合成式 VI 和 VII 化合物的适宜的起始物料。例如，可以将其中 R_2 是羟基保护基的式(XX)化合物与 LiOH 和能

够引入羟基保护基 R_2 的试剂在适宜的溶剂中反应得到下式 XXV 的化合物



(XXV)

其中 R_1 和 R_2 彼此独立地是羟基保护基。然后，将该化合物用本领域已知的试剂还原，例如用 $NaBH_4$ 和 $AlCl_3$ 在二甘醇二甲醚中还原、用 BH_3 在四氢呋喃中还原、用 $LiAlH(O\text{-甲基})_3$ 在四氢呋喃中还原、用 AlH_3 在二乙醚中还原、用 $LiAlH_4$ 在二乙醚中还原或用二异丁基氢化铝在四氢呋喃中还原，所有情形均在已知的条件下进行，以便生成下式 XI 的化合物



(XI)

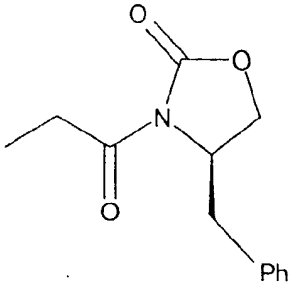
其中 R_1 和 R_2 具有如式 XXV 化合物中所定义的含义。

通过将所述式XX的内酯与DIBAH(二异丁基氢化铝)在适宜的溶剂如四氢呋喃中于约-85至-70℃下反应，获得所述式X的内半缩醛。

其中 R_2 是羟基保护基的式 XX 的内酯是其中 R_1 是氢并且 R_2 是羟基保护基的式 VIII 化合物与催化量的醇钾如叔丁醇钾在适宜的溶剂如四氢呋喃中于约-10℃至+10℃如0℃下反应的反应产物。

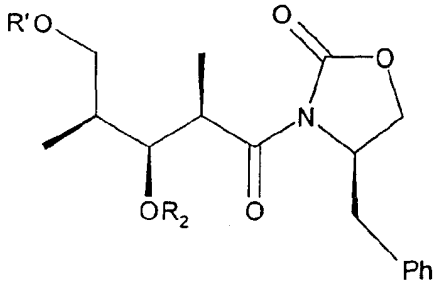
或者，可以通过如下的合成路径来制备其中 R_2 是羟基保护基的式 XX 的内酯:

首先，将式 XV 的醛(其中 n 是 1 或 2)与下式 XXI 的酮



(XXI)

其中 Ph 表示苯基，在适宜的溶剂如二氯甲烷中，于大于等摩尔量的二丁基硼烷基三氟甲磺酸酯和碱、优选二异丙基乙胺的存在下，在-15℃至+15℃如 0℃下反应，形成下式 IX 的噁唑烷酮



(IX)

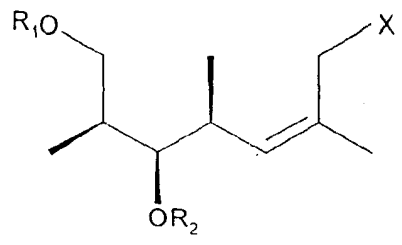
其中 Ph 表示苯基，R'是未取代的或被烷氧基单取代或二取代的苄基并且 R_2 是氢。

然后，将该式 IX 的噁唑烷酮进一步转变成其中 R_2 是不能通过氢解脱去的羟基保护基例如叔丁基-二甲基甲硅烷基的式 IX 的相应化合物，该转变通过与能够引入所述保护基的试剂反应，例如通过与叔丁基-二甲基甲硅烷基-三氟甲磺酸酯在适宜的溶剂如甲苯、氯仿或二氯甲烷中，于碱如 2,6-二甲基吡啶的存在下反应来完成。

将所获得的式 IX 的保护了的化合物氢解，例如通过将该化合物与氢在诸如钯碳的催化剂的存在下反应并使用醇作为溶剂，得到其中 R_1 是氢并且 R_2 是如前所定义的羟基保护基的式 IX 的化合物。

通过与 H_2O_2 在适宜溶剂如四氢呋喃与水的混合物中、在 LiOH 的存在下在-15℃至+15℃如 0℃下反应，由其中 R_1 是氢并且 R_2 是不能通过氢解脱去的羟基保护基的式 IX 化合物得到所需的内酯 XX。

式 VI 的烯丙基卤化物的制备

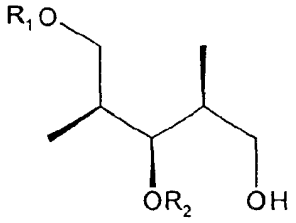


(VI)

其中 R_1 和 R_2 是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，并且 X 是卤素，通过如下反应步骤获得:

将如上所述获得的其中 Ph 表示苯基并且其中 R_1 和 R_2 都是氢的式 VIII 的噁唑烷酮转变成其中 R_1 和 R_2 都是羟基保护基(该保护基在随后获得式 VI 的所需化合物的反应步骤中的反应条件下是不可脱去的，优选是羟基的甲硅烷基保护基，例如叔丁基-二甲基甲硅烷基)的式 VIII 的相应化合物，该转变通过与能够引入这种保护基的试剂反应，例如通过与叔丁基-二甲基甲硅烷基-三氟甲磺酸酯在适宜的溶剂如甲苯、氯仿或二氯甲烷中于碱如 2,6-二甲基吡啶的存在下反应来完成。

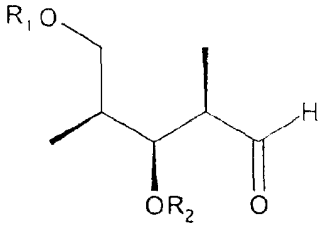
然后，将式 VIII 化合物与适宜的还原试剂、优选 $LiBH_4$，在适宜的溶剂如四氢呋喃和水的混合物中，于约-5℃至+30℃下反应，得到下式 XI 的醇



(XI)

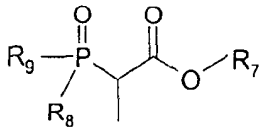
其中 R_1 和 R_2 都表示羟基保护基，该保护基在随后获得式 VI 的所需化合物的反应步骤中的反应条件下是不可脱去的，优选是甲硅烷基保护基。

然后，通过用适宜的试剂氧化式 XI 的醇，优选通过 Swern 氧化，得到下式 XXII 的相应的醛



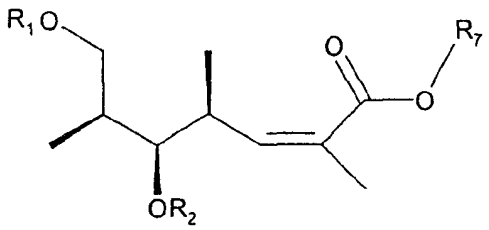
(XXII)

其中 R_1 和 R_2 如上式 XI 化合物中所定义，与下式 XXIII 的膦酸酯进行 Wittig 烯化作用



(XXIII)

其中 R_7 是烷基或芳基烷基并且 R_8 和 R_9 彼此独立地是未取代的或被卤素、优选氟取代的烷基，得到下式 XXIV 的α,β-不饱和羧酸酯



(XXIV)

其中 R_1 和 R_2 如上式 XI 化合物中所定义并且 R_7 是烷基或芳基烷基。反应优选在四氢呋喃中，于碱性六甲基二硅氮烷钾和 18-冠醚-6 的存在下进行。

然后，将所述式 XXIV 化合物与 DIBAH 或其它试剂、特别是本文公开的能够将羧酸酯转变成醇的试剂在适宜的溶剂中反应，例如，当使用 DIBAH 时在二氯甲烷中反应，形成式 VI 的烯丙醇，其中 R_1 和 R_2 是羟基保护基，这些保护基可以是相同或不同的，并且 X 是羟基。

最后，通过与碘在三苯基膦和咪唑的存在下，于适宜的溶剂如二乙醚和低级烷基腈的混合物中反应，将式 VI 的烯丙醇转变成式 VI 的所需的烯丙基卤化物，优选烯丙基碘化物。

本领域技术人员能够理解，上述给出的反应条件可以用本领域已知的原理上类似的反应条件来代替。此外，本领域技术人员知晓可以代替以下具体实施例中所用保护基的适宜的羟基保护基，以及怎样使这些基团连接到上文及下文中所述的化合物、特别是式 I、IV、VIII 或 IX 中存在的游离羟基上，以及如果需要的话怎样将这种基团脱去。除此之外，本领域技术人员能够选择适合于上文及下文中所述的反应步骤(在其中概括地描述了反应)的特定反应条件。所有这些反应条件都属于本发明的范围内。

将羟基用保护基保护、保护基本身以及它们的裂解反应描述于例如标准参考著作中，如 J. F. W. McOmie，"有机化学中的保护基(Protective Groups in Organic Chemistry)"，Plenum Press，伦敦和纽约 1973；T. W.

Greene，"有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)"，Wiley，纽约 1981；"肽(The Peptides)"，第 3 卷 (编者：E. Gross 和 J. Meienhofer)，Academic Press，伦敦和纽约 1981；"Methoden der organischen Chemie" (有机化学方法)，Houben-Weyl，第 4 版，第 15/I 卷，Georg Thieme Verlag，斯图加特 1974；H.-D. Jakubke 和 H. Jescheit，"Aminosäuren，Peptide，Proteine" (氨基酸、肽、蛋白质)，Verlag Chemie，Weinheim，Deerfield Beach 和 Basel 1982 以及 Jochen Lehmann，"Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (碳水化合物化学：单糖和衍生物)，Georg Thieme Verlag，斯图加特 1974。

以下实施例仅仅是举例说明性的，并且不以任何方式限制本发明的范围。起始物料是可以购买得到的或者可以通过如下所述的方法制备得到。

缩写：

aqu.	含水的
9-BBN	9-硼杂双环[3.3.1]壬烷
盐水	饱和氯化钠溶液
bu	丁基
DIBAH	二异丁基氢化铝
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DMSO	二甲亚砜
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
FC	快速色谱法
h	小时
HMPA	N,N,N',N',N'',N''-六甲基磷酰三胺
HRMS	高分辨质谱
K	开氏绝对温度
KHMDS	六甲基二硅氮烷钾

min	分钟
m.p.	熔点
Me	甲基
MS	质谱法
MS (EI)	电喷雾电离质谱
Ph	苯基
PTLC	制备型薄层色谱法
RT	室温
sat.	饱和的
TBDMS	叔丁基-二甲基甲硅烷基
TBME	叔丁基甲基醚
TBSOTf	叔丁基-二甲基甲硅烷基-三氟甲磺酸酯
Tf	三氟甲磺酸酯
THF	四氢呋喃

NMR 光谱数据中的缩写

b	宽峰
d	双峰
J	偶合常数
m	多重峰
q	四重峰
s	单峰
t	三重峰
ppm	每百万分之份数

实施例 1: (4*R*)-4-苄基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-(4-甲氧基苄氧基)-2,4-二甲基-3-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

将得自步骤 1.1 的醇(1.36g, 3.1mmol)在氩气氛围下溶于 10mL CH_2Cl_2

中并且冷却至0℃。添加2,6-二甲基吡啶(0.49mL, 4.0mmol, 1.3当量)，接着滴加TBSOTf (0.78mL, 3.4mmol, 1.1当量)。将反应混合物搅拌30分钟，倾倒在冰水上并且用己烷萃取。将有机层用1N HCl、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥并真空浓缩，得到无色油状的标题化合物。

步骤 1.1: 将(*R*)-4-苄基-(*N*)-丙酰基噁唑烷-2-酮(Aldrich，336mg, 1.44mmol)在3.0mL二氯甲烷中的溶液用1.0M Bu_2BOTf的溶液(1.6mL, 1.6mmol)在0℃下于氩气氛围下处理。向所得的棕红色混合物中，添加0.30mL (1.7mmol)二异丙基乙胺，得到无色、澄清的溶液，将其在0℃下搅拌1小时。然后在-78℃下缓慢添加溶解于1.5mL CH_2Cl_2中的(*S*)-3-(4-甲氧基苄氧基)-2-甲基-丙醛(Aldrich, 300mg, 1.44mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌60分钟并且在0℃下搅拌45分钟。添加pH 7.0的磷酸盐缓冲液，然后用TBME萃取(3次)。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。将残余物再溶解于5mL甲醇中并且用2mL H_2O_2水溶液(30%)在0℃下处理。搅拌1小时后，真空去除挥发性物质并且将水相用TBME萃取(3次)。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。经色谱纯化(SiO_2, 庚烷/乙酸乙酯2: 1)后得到无色油状的所需醇。

实施例2: (4*R*)-4-苄基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-羟基-2,4-二甲基-3-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

在23℃下，将132mg (0.24mmol)得自实施例1的TBDMS醚在3.0mL甲醇中的溶液于催化量Pd/C的存在下，在1巴氢气氛围下氢化6小时。将反应混合物通过cellflock垫过滤后，用乙酸乙酯洗涤3次，真空浓缩并且进行快速色谱(SiO_2, 己烷/EtOAc 1: 1)，得到无色油状的标题化合物。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K) δ 7.32-7.05 (m, 5H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.12-4.0 (m, 2H), 3.50 (dd, *J* = 12.0, 5.3 Hz, 1H),

3.42 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 1.9-1.85 (m, 1H), 1.65-1.45 (br m, 1H), 1.20 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0,00 (s, 3H)。 MS (EI) m/z 458 (100, $[M + Na]^+$)。

实施例 3: (1*RS*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-羟基-2,4-二甲基-3-叔丁基-二甲基甲硅烷氧基-δ-戊内半缩醛

将步骤 3.1 的内酯(1.00g, 3.87mmol)溶解于 40mL 甲苯中并且在-78℃下用 10 分钟的时间添加 3.10mL (4.65mmol) DIBAH (1.5M 的甲苯溶液)。在-78℃下 30 分钟后，通过添加 2mL MeOH 使反应混合物停止反应。将所得的混合物倾倒在饱和 NH_4Cl 水溶液上并且使两层分离。将含水层用 EtOAc 萃取(3 次)。将合并的有机相依次用 10% H_2SO_4 水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩，得到无色油状的标题化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K, 端基异构体的混合物, 比例= 4.2: 1.0) 主要的端基异构体: δ 4.68 (br s, 1H); 3.72 (dd, J = 11.2, 0.8 Hz, 1H); 3.62 (br m, 1H), 3.32 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H); 2.02-1.85 (两个 m, 2H), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.75 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); 次要的端基异构体: δ 5.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H, 因来自主要端基异构体的一个信号而不清楚), 3.43 (dd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 2.05-1.80 (两个 m, 2H), 0.90 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.82 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.00 (s, 3H), ?0.3 (s, 3H); MS (EI) m/z 244 (7, $[M - O]^+$), 204 (55, $[M - C(CH_3)_3]^+$), 145 (100, $[M - Si(CH_3)_2(CH_3)_3]^+$)。

步骤 3.1: 将得自实施例 2 的醇(43mg, 0.1mmol)在 1.5mL THF/H_2O (3: 1) 中的溶液在 0℃下用 40μl (0.4mmol, 4.0 当量) H_2O_2 (30%)处理，接着用 8mg (0.2mmol, 2.0 当量) LiOH 一水合物处理。搅拌 40 分钟后，加入 0.3mL 1.5M 的 Na_2SO_3 水溶液。用饱和碳酸氢钠水溶液终止反应并用 TBME 萃取。将

醚层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤两次。将合并的含水萃取物用 1N HCl 酸化(pH 3)并用乙酸乙酯萃取(3 次)。将有机层合并，用硫酸镁干燥并真空浓缩，得到无色粗品油状的所需内酯，其含有一些噁唑烷酮作为主要杂质。^{1}H-NMR (DMSO-d^6, 400 MHz, 300K) δ 4.20 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 5.3, 2.8 Hz, 1H), 2.47 (qd, *J* = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)。MS (EI) *m/z* 539 (30, $[M+2Na]^+$), 322 (55, $[M+CH_3CN]^+$)。

实施例 4: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-羟基-2,4-二甲基-3-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

在 0℃下，向 7.67g (14.7mmol)步骤 4.2 的 TBDMS 醚的 60mL THF 溶液中于氩气氛围下添加在 50mL THF 中的 3.59g (29.4mmol) 9-BBN。在 0℃下 15 分钟后，使反应混合物升温至室温并搅拌 5 小时。将混合物再冷却至 0℃并且用各自为 19.4mL 的 1: 1 (v/v) EtOH/ THF、pH 7 的含水磷酸盐缓冲液和 35%的过氧化氢水溶液终止反应。30 分钟后，让溶液再次升温至室温并搅拌 15 小时。添加庚烷(150mL)和 20% $NaHSO_3$ 水溶液(120mL)并且将含水层用庚烷萃取(2 x 100mL)。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤(1 x 100mL)，用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。通过快速色谱纯化(SiO_2, 己烷/AcOEt 4: 1)，得到无色油状的标题化合物，其在 4℃存放时结晶。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K) δ 7.55-7.15 (4 m, 10H), 5.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 3.76 (qd, *J* = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 1.79 (七重峰, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 1.72-1.65 (br s, 1H), 1.33-18 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.83, (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.00 (s, 6H)。

使用如下方法将标题化合物转化成步骤 3.1 的内酯:

将标题化合物(2.08g，3.85mmol)溶解于 40mL THF 中，并且在 0℃下于氩气氛围下添加 *t*-BuOK 的溶液(1.5 M 的 THF 溶液, 77μL, 77μMol)。将该澄清、无色的溶液搅拌 1 小时并且升温至最高 23℃。形成白色沉淀。将反应混合物用 50mL 己烷稀释并过滤。残余物用饱和氯化钠水溶液洗涤。收集滤液并且分离成两层。将有机层用硫酸镁干燥并且部分真空浓缩。浓缩过程中形成白色沉淀。将混合物过滤并且将残余物用 5mL 己烷洗涤。收集滤液并真空浓缩，得到无色油状的步骤 3.1 的纯内酯，其在 4℃存放时固化，形成 m.p.为 53-54℃的固体。

步骤 4.1: 将 14.9mL (87mmol, 1.45 当量)二异丙基乙胺的 30mL CH_2Cl_2 溶液在氩气氛围下于-5℃下在 10 分钟内用 1.0M Bu_2BOTf 的 CH_2Cl_2 溶液(78mL, 78mmol, 1.3 当量)处理，然后于-78℃下在 15 分钟内用(*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基丙酰基噁唑烷-2-酮(20.2g, 60mmol; 按照 T. Hintermann，D. Seebach，Helv. Chim. Acta 1998，*81*，2093 制备)的 60mL CH_2Cl_2 溶液处理，得到澄清橙色溶液。在-78℃下 10 分钟后，让溶液升温至 0℃并搅拌 1 小时，之后将其再冷却至-78℃。然后，在 30 分钟内，缓慢添加异丁烯醛(14.8mL, 180mmol, 3 当量)的 20ml CH_2Cl_2 溶液。继续搅拌 30 分钟后，让反应混合物升温至 0℃并搅拌 1 小时。在 0℃下，依次添加 pH 7.0 的磷酸盐缓冲液(60mL)、MeOH (180mL)和 MeOH/35% H_2O_2 (2: 1 v/v，180mL)。室温下搅拌 3 小时后，将混合物再冷却至 0℃并且用 40% $NaHSO_3$ 水溶液(80mL)处理。真空去除挥发性物质并且将含水相用甲苯萃取(3 x 200mL)。将合并的有机层用 1N HCl (60mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)和饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤，用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩，得到 28.6g 微黄色粗品固体残余物状的所需醇，将其样品通过快速色谱纯化(SiO_2，己烷/AcOEt 3: 1)，得到白色晶体状的纯醇，m.p. 99.5-100.0℃。

步骤 4.2: 将步骤 4.1 的粗品醇(13.9g)在氩气氛围下溶解于 50mL CH_2Cl_2 中并且冷却至 0℃。添加 2,6-二甲基吡啶(4.9mL, 42mmol)，接着用 10 分钟

的时间滴加 TBSOTf (7.1mL, 31mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟，之后顺序添加 100mL 己烷和 45mL 1N HCl。将含水层用己烷萃取(2 次)。将合并的有机层用 1N HCl (2 次)、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥并真空浓缩，得到 17.7g 黄色晶体状的粗品产物。用 20mL 己烷重结晶(添加晶种)后，得到微黄色晶体状的所需 TBDMS 醚，m.p. 116℃。

实施例 5: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-羟基-2,4-二甲基-3-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

在 23℃下，将 110mg (0.17mmol)步骤 5.2 的 TBDMS 醚的 3.0mL MeOH 溶液在催化量 Pd/C 的存在下于 1 巴氢气氛围下氢化 5 小时。将反应混合物通过 cellflock 垫过滤，用 MeOH 洗涤 3 次，真空浓缩并且进行快速色谱(SiO_2, 己烷/EtOAc 5: 1)，得到白色固体状的标题化合物(物理数据参见实施例 4)

步骤 5.1: 将(*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基丙酰基噁唑烷-2-酮(参见步骤 4.1; 1.00g，2.96mmol)的 7.5mL 二氯甲烷溶液在 0℃下用 1.0M 的 Bu_2BOTf 溶液(3.55mL, 3.55mmol)于氩气氛围下处理。向所得的棕红色混合物中添加 0.66mL (3.85mmol)二异丙基乙胺，得到无色、澄清的溶液，将其在 0℃下搅拌 1 小时。然后在-78℃下缓慢添加(*S*)-3-(4-甲氧基苄氧基)-2-甲基-丙醛(Aldrich，616mg, 2.96mmol)的 1.0ml CH_2Cl_2 溶液。将反应混合物在此温度下搅拌 60 分钟并且在 0℃下搅拌 60 分钟。在 0℃下顺序添加 pH 7.0 的磷酸盐缓冲液(3.0mL)、MeOH (8.9mL)和 MeOH/30% H_2O_2 (2: 1 v/v, 8.9mL)。在室温下搅拌 1 小时后，真空去除挥发性物质并且将含水相用 TBME 萃取(3 次)。将合并的有机层用 1N HCl、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。经过色谱纯化(SiO_2, 庚烷/EtOAc 4: 1)后，得到无色油状的所需醇。

步骤 5.2: 将得自步骤 5.1 的醇(96mg, 0.18mmol)在氩气氛围下溶解于 5mL CH_2Cl_2 中并且冷却至 0℃。添加 2,6-二甲基吡啶(31μL, 0.27mmol), 接着滴加 TBSOTf (50μL, 0.22mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 45 分钟, 倾倒在冰水上并用 TBME 萃取(3 次)。将合并的有机层用 1N HCl、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到白色油状的所需产物。

实施例 6: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-3,5-二羟基-2,4-二甲基-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

在 0℃、氩气氛围下, 向 10.2 g (25.0mmol)得自步骤 4.1 的烯丙醇的 100mL THF 溶液中用 30 分钟的时间添加 9-BBN (7.56g, 62.0mmol, 2.5 当量)的 130mL THF 溶液。在 0℃下 10 分钟后, 让反应混合物升温至室温并搅拌 6.5 小时。将混合物再冷却至-15℃并用各自为 78mL 的 1: 1 (v/v) EtOH/THF、pH 7 的含水磷酸盐缓冲液和 35%过氧化氢水溶液终止反应。30 分钟后, 让溶液再次升温至室温并且搅拌 15 小时。顺序添加 $NaHSO_3$ (210g)的 40%水溶液和庚烷(200mL), 并且将含水层用庚烷萃取(2 x 150mL)。将合并的有机层用 0.2 N NaOH (2 x 100mL)、饱和 NH_4Cl 水溶液 (1 x 100mL)和饱和氯化钠水溶液(1 x 100mL)洗涤, 用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。通过快速色谱纯化(SiO_2, 己烷/AcOEt 1: 1), 得到 7.38g 无色油状的标题化合物, 其在 4℃存放时结晶, 形成 m.p.为 103-104℃的固体。

实施例 7: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-3,5-双(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-2,4-二甲基-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

将实施例 6 的醇(1.10g, 2.04mmol)在氩气氛围下溶解于 20mL CH_2Cl_2 中并且冷却至 0℃。添加 2,6-二甲基吡啶 (0.28mL, 2.45mmol, 1.20 当量), 接着滴加 TBSOTf (0.49mL, 2.14mmol, 1.05 当量)。将反应混合物搅拌 60 分钟, 倾倒在 1N HCl 上并且用庚烷萃取(3 次)。将有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到无

色油状的标题化合物，其在4℃存放时结晶，形成m.p.为104-105℃的固体。

实施例8: (2*S*, 3*S*, 4*S*)-3,5-双(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-2,4-二甲基-戊-1-醇

在0℃下，用10分钟的时间将2.0M $LiBH_4$的THF溶液(6.55mL, 13.10mmol)添加到实施例7的双-TBDMS 醚(5.36g, 8.19mmol)在130mL乙醚和234μL (13.02mmol)水的溶液中，将混合物升温至室温过夜。手性辅剂形成白色晶体沉淀。在23℃下，补加73μL (4.06mmol)水和2.05mL (4.09mmol) 2M $LiBH_4$溶液。继续反应6.5小时后，在23℃下再加入73 μL (4.06mmol)水和2.05mL (4.09mmol) 2M $LiBH_4$溶液，并且将所得的混合物搅拌过夜。通过添加200mL 1N NaOH、接着添加400mL乙酸乙酯终止反应。将相分离并且将含水层用150mL乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用盐水(250mL)洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。将残余物悬浮于80mL庚烷中，在0℃下搅拌1.5小时并且过滤。将所得到的滤饼用冷的庚烷(75mL)洗涤并且在50℃下真空干燥，得到回收的辅剂。将合并的滤液浓缩，得到粗制的无色油状标题化合物。

通过以下过程，可以从标题化合物中得到顺-(4*S*, 5*R*, 6*S*)-5,7-双(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-2,4,6-三甲基-庚-2-烯-1-基碘化物:

步骤 8.1: 将0.455mL (5.30mmol)草酰氯在20mL CH_2Cl_2中的溶液用0.75mL (10.6mmol) DMSO的1.0mL CH_2Cl_2溶液于-78℃下处理。15分钟后，用30分钟的时间滴加标题化合物(1.0g, 2.65mmol)在8mL CH_2Cl_2中的溶液。用12分钟的时间添加Et_3N (2.3mL, 15.9mmol)并将反应混合物升温至室温。继续搅拌30分钟后，加入40mL TBME和50mL饱和NH_4Cl溶液。分离含水层并用30mL TBME萃取两次。将合并的有机层用50mL盐水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余的油通过快速色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯100: 1.5)，得到无色油状的所需醛。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K) δ = 9.67 (s, 1H), 4.19 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J* = 25.7, 10.0, 5.7 Hz, 2H), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (2s, 6H), -0.05 (s, 3H)。

步骤 8.2: 将2-[双-(2,2,2-三氟乙基)]-膦酰基丙酸乙酯(0.948g, 2.74mmol, 按照 Synthesis 1986, 16(11) 1285-1295 中描述的工艺制备)和 18-冠醚-6 (2.0g, 10.0mmol)在 20ml THF 中的溶液用 5.5mL 0.5M KHMDS 的甲苯溶液(2.74mmol)于-78℃处理。5 分钟后，用 15 分钟的时间滴加步骤 8.1 的醛(1.029g, 2.74mmol)在 8 ml THF 中的溶液。将淡黄色反应混合物在 0℃下继续搅拌 45 分钟。然后加入 20mL TBME 和 20mL 饱和 NH_4Cl 溶液，接着添加 10mL 水。将层分离，并且将含水相用 90mL TBME 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并真空浓缩。将残余物悬浮在 10mL 正庚烷中，搅拌 10 分钟然后过滤。将滤液浓缩，得到所需的顺式-乙酯。

步骤 8.3: 将步骤 8.2 的乙酯(97mg, 0.21mmol)在 5mL CH_2Cl_2 中的溶液在氩气氛围下用 1.5M DIBAH 的甲苯溶液(0.42mL, 0.63mmol, 3.0 当量)于-78℃下处理。让反应混合物升温至 0℃并搅拌 30 分钟，之后通过添加 10%的 H_2SO_4 水溶液终止反应。将含水层用 EtOAc 萃取(3 次)。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。通过快速色谱纯化(SiO_2, 己烷/AcOEt 9: 1)得到白色油状的所需烯丙醇。

步骤 8.4: 将步骤 8.3 的烯丙醇(59mg, 0.14mmol)在 4mL CH_3CN/Et_2O 混合物(1: 3 v/v)中的溶液在氩气氛围下用 PPh_3 (55mg, 0.21mmol, 1.5 当量)、咪唑(14mg, 0.21mmol, 1.5 当量)和碘(53mg, 0.21mmol, 1.5 当量)于 0℃下处理。将所得的黄色混悬液在 0℃下搅拌 30 分钟，之后加入 $NaHSO_3$ 的饱和水溶液。将含水层用 TBME 萃取(3 次)。将合并的有机层用 1N HCl、饱和

碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。通过快速色谱纯化(SiO_2, 己烷/AcOEt 20: 1)得到微黄色油状的所需烯丙基碘。

实施例 9: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-(4-甲氧基苄氧基)-2,4-二甲基-3-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

将实施例 4 的醇(3.61g, 6.69mmol)在 55mL CH_2Cl_2 中的溶液在氩气氛围下用 $SmOTf_3$ (160mg, 0.27mmol, 4 mol%)于 23℃下处理。将略微浑浊的溶液冷却至-20℃并且在 45 分钟的时间内滴加 4-甲氧基苄基-2,2,2-三氯亚氨乙酸酯(2.27g, 8.03mmol, 1.20 当量，按照 Tetrahedron 1999, 55, 1607-1630 中所述的方法制备)在 55mL CH_2Cl_2 中的溶液。添加完毕后，将所得的反应混合物在-20℃下搅拌 30 分钟，之后升温至-10℃并且用 50mL 水处理。分离层。将有机层用 0.5N NaOH (50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩，通过快速色谱纯化(SiO_2, 己烷/AcOEt 5: 1)后得到无色油状的标题化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K) δ = 7.50-7.22 (m, 12H), 6.83-6.78 (m, 2H), 5.39 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.00-3.83 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 9.4，6.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 9.4，7.1 Hz, 1H), 1.98 (七重峰 d, *J* = 6.8，3.3 Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)。

实施例 10: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-3-羟基-5-(4-甲氧基苄氧基)-2,4-二甲基-戊酰基]-噁唑烷-2-酮

将实施例 9 的 PMB 醚(162mg, 0.25mmol)在 5mL CH_3CN 中的溶液在 23℃下用 0.5mL 48% HF 水溶液处理。搅拌 24 小时后，用饱和碳酸氢钠水溶液终止反应并用 TBME 萃取(3 次)。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。通过快速色谱纯化(SiO_2, 庚烷/AcOEt 3: 1)后得到无色油状的标题化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K) δ 7.45-7.05 (m, 12H), 6.85-6.75 (m, 2H), 5.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (qd, *J* = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 3.32 (m. 1H), 3.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 1.90 (七重峰 d, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); HRMS (ESI) *m/z* 568.2671 ($[M+Na]^+$; $C_{33}H_{39}NO_6$ 的计算值: 568.2671)。

实施例 11: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[2-((1*S*, 3*R*, 6*S*)-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-2,4-二氧杂环己-1-基)-(2*R*)-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

在氩气氛围下，向实施例 10 的醇(54mg, 0.10mmol)的 1.0mL CH_2Cl_2 溶液中于 0℃下一次性地依次加入 4Å 分子筛(55mg)和 DDQ (30mg, 0,13mmol, 1.3 当量)。将所得的深绿色反应混合物在 0℃下搅拌 15 小时。形成沉淀。过滤出去沉淀后，真空浓缩并且 PTLC (SiO_2, 10x20cm 平板，庚烷/AcOEt 2: 1)，得到无色油状的标题化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K) δ 7.40-7.15 (两个 m, 8H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.00 (qd, *J* = 6.9，3.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.2，4.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.13 (t，*J* = 11.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 9.7，3.4 Hz, 1H), 1.93 (七重峰 d, *J* = 6.8，3.4 Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 12: (4*R*)-4-异丙基-5,5-二苯基-(*N*)-[2-((1*S*, 3*R*, 6*S*)-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-2,4-二氧杂环己-1-基)-(2*R*)-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

将 9.20g 实施例 6 的二醇(21.6mmol)的 150mL CH_2Cl_2 溶液在室温下依次用 2.8g 大孔树脂 15 和 4.83g 茴香醛二甲缩醛(24.9mmol, 1.22 当量)处理。将所得的反应混合物搅拌 2.5 小时，之后过滤。将滤液真空浓缩，得到粗品残余物状的所需缩醛。

实施例 13: (3*R*, 4*R*)-3-羟基-4-((1*S*, 3*R*, 6*S*)-3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-2,4-二氧杂环己-1-基)-戊酸叔丁基酯

在 0℃下，向 825μL 二异丙胺(5.84mmol, 2.9 当量)在 13mL THF/HMPA 混合物(85: 15 v/v)中的溶液中于氩气氛围下添加 3.65mL BuLi (1.6M 的己烷溶液，5.8mmol, 2.9 当量)。在 0℃下 15 分钟后，将反应混合物冷却至-78℃并且用 810μL 乙酸叔丁酯(6.0mmol, 3.0 当量)处理。在-78℃下 30 分钟后，用 10 分钟的时间向混合物中滴加 529mg 步骤 13.2 的醛(2.00mmol)在 9mL THF/HMPA (85: 15 v/v)中的溶液。在-78℃下 15 分钟后，将反应混合物倾倒在 40mL 饱和 NH_4Cl 水溶液上。将含水层用 TBME 萃取(3 x 40mL)。将合并的有机层用饱和 NH_4Cl 水溶液(30mL)、饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤，用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。通过快速色谱纯化(SiO_2, 己烷/AcOEt 4: 1)后，得到无色油状的标题化合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K, 差向异构体的混合物, 比例 = 3: 1) 主要的差向异构体: δ 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 15.5, 8.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 15.5, 5.0 Hz, 1H), 1.98-2.17 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); 次要的差向异构体: δ 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.0, 3.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 16.0, 8.7 Hz, 1H), 1.98-2.17 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (EI) *m/z* 783 (5, $[2M+Na]^+$), 403 (100, $[M+Na]^+$), 347 (25, $[M+Na - C_2H_8]^+$)。

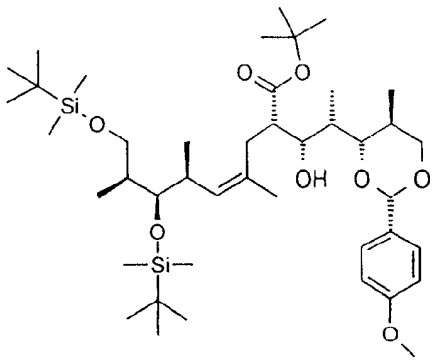
步骤 13.1: 在-78℃下，向 12.62g 实施例 11 的粗品缩醛的 60mL THF 溶液中于氩气氛围下用 30 分钟的时间添加 62mL 1M $LiAlH_4$ 的 THF 溶液(62mmol)。在-78℃下搅拌 3 小时后，让反应混合物升温至 0℃并且依次用

2.4mL 水、2.4mL 15% NaOH 水溶液和 7.1mL 水处理。过滤去除形成的沉淀并且用 THF 洗涤(2 x 10mL)。收集滤液并真空浓缩至其开始体积的一半。浓缩过程中形成白色沉淀。加入庚烷(100mL)，形成更多的沉淀。将混悬液真空蒸发至其开始体积的一半，在 0℃下搅拌 30 分钟然后过滤。将残余物用庚烷洗涤(3 x 10mL)。收集滤液并真空浓缩，得到黄色油状的粗品所需醇。

步骤 13.2: 在-78℃下，向 3.10g 草酰氯(24mmol)的 40mL CH_2Cl_2 溶液中于氩气氛围下依次滴加 4.22g DMSO (54mmol)的 16mL CH_2Cl_2 溶液和步骤 13.1 的粗品醇(6.20g)的 30mL CH_2Cl_2 溶液。将所得反应混合物在-78℃下搅拌 30 分钟。然后，向反应化合物中滴加 18.5mL 二异丙基乙胺(108mmol)并且在-78℃下搅拌 1 小时之后升温至 0℃。加入水(70mL)并将含水层用 CH_2Cl_2 萃取(2 x 40mL)。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(2 x 50mL)洗涤，用硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。在通过快速色谱纯化(SiO_2, 庚烷/AcOEt 3: 1)后，得到无色油状的所需醛。

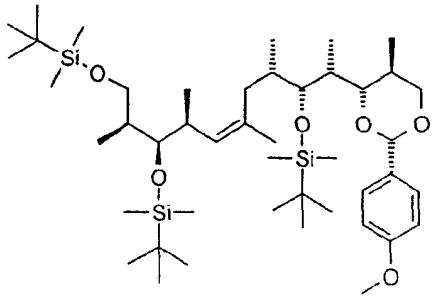
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 300K) δ 9.76 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.1, 2.50 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 11.3 Hz, 1H), 2.58 (qd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 2.10 (ddqd, J = 11.3, 10.1, 6.7, 4.7, Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 14:



在-50℃下，向搅拌中的 LDA (0.71mmol, 由 0.77mmol 二异丙胺和 0.71mmol 1.6M BuLi 的己烷溶液在 0℃下制备)的 THF (0.30mL)溶液中于氩气氛围下添加实施例 13 的产物(118mg, 0.31mmol)的 THF (0.30mL)溶液。让反应混合物升温至-10℃并且在此温度下搅拌 10 分钟。然后，将反应混合物冷却至-50℃并在此温度下搅拌 30 分钟。添加步骤 8.4 的产物(244mg, 0.42mmol)在 THF (0.10mL)和 HMPA (0.10mL)混合物中的溶液。将反应混合物在-50℃下搅拌 2 小时，之后用 TBME (2mL)稀释并且倾入 NH_4Cl 的饱和水溶液(2mL)中。然后，将反应混合物在 $NaHCO_3$ (2 x 5mL)和 TBME (2 x 5mL)之间分配。将合并的有机萃取物用 NaCl(5mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。经过 SiO_2 过滤(5% EtOAc/己烷)，得到无色油状的产物；MS (EI) *m/z* 801 (100，$[M+Na]^+$)。

实施例 15:



向搅拌中的步骤 15.3 的粗品产物(350mg, 0.39mmol)的 THF (10mL)溶液中在-78℃下添加 $LiAlH_4$ (4.0mL 1M/THF 溶液，4.00mmol)并使其在 1.5 小时内逐渐升温至-10℃。然后，通过添加 MeOH (2mL)终止反应，并且在酒石酸钠钾(15mL)和 TBME (3 x 50mL)之间分配。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。经快速色谱(95% EtOAc/己烷)得到无色固体状的所需化合物；IR (KBr): ν_{max}2959s, 2930s, 2857s, 1472m, 1462m, 1250s, 1113m, 1083s, 1062s, 1038m, 1019s, 1005w, 856w, 835s, 774s; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz,298K) δ 7.85 (dt, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 6.88 (dt, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz,

1H), 3.52 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.34 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.88 (td, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71 (br d, $J \approx$ 11 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, $J \approx$ 7 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (d, $J \approx$ 7 Hz, 3H), 0.889 (s, 9H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.50 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 9H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, 300K) δ 131.8, 131.7, 127.5, 114.5, 113.6, 101.2, 83.6, 78.6, 77.7, 73.5, 65.5, 55.4, 41.5, 38.3, 37.5, 35.4, 34.0, 31.0, 26.1, 26.0, 25.8, 23.3, 18.6, 18.5, 16.8, 13.8, 12.8, 12.3, 11.0, 5.9, -3.3, -3.4, -3.5, -3.6, -3.8, -5.1; MS (EI) m/z: 829 (7, $[M+Na]^+$), 826 (17, $[2M+Ca]^{2+}$), 377 (90), 313 (100)。

步骤 15.1: 向搅拌中的实施例 14 的粗产物(400mg, 0.51mmol)的 CH_2Cl_2 (10mL)溶液中于-78℃下添加 Et_3N (714μL, 5.13mmol)，然后添加 TBDMSOTf (586μL, 2.55mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌 4 小时。然后将反应混合物在 $NaHCO_3$ (20mL)和 CH_2Cl_2 (3 x 50mL)之间分配。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$)并真空浓缩。经过 SiO_2 过滤(5% EtOAc/己烷)，得到无色油状的粗品产物; MS (EI) m/z 915 (100，$[M+Na]^+$)。

步骤 15.2: 向搅拌中的步骤 15.1 的粗产物(561mg, 0.63mmol)的 THF (15mL)溶液中于-78℃下添加 $LiAlH_4$ (6.30mL 1M/THF 溶液, 6.30mmol)。将反应混合物在 1 小时内逐渐升温至-15℃。然后，通过小心地添加酒石酸钠钾的水溶液(30mL)使反应混合物停止反应并在室温下剧烈搅拌。30 分钟后，分离层并且将含水层用 TBME 萃取(3 x 100mL)。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。经过 SiO_2 过滤(5-30% EtOAc/己烷)，得到无色油状的所需醇; MS (EI) m/z 923 (100，$[M+Na]^+$)。

步骤 15.3：向搅拌中的步骤 15.2 的粗产物(400mg, 0.49mmol)的 CH_2Cl_2 (10mL)溶液中，于室温下添加 Et_3N (338μL, 2.43mmol)和甲磺酰氯(58μL, 0.74mmol)。20 小时后，将混合物在 $NaHCO_3$ (15mL)和 CH_2Cl_2 (3 x 20mL)之间分配。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。经过 SiO_2 过滤(10-20% EtOAc/己烷)，得到无色油状的粗产物；MS (EI) *m/z* 891 (100, $[M+Na]^+$)。