



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109942560 B

(45) 授权公告日 2022.06.17

(21) 申请号 201910122043.X

(22) 申请日 2014.11.04

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109942560 A

(43) 申请公布日 2019.06.28

(30) 优先权数据  
61/899697 2013.11.04 US(62) 分案原申请数据  
201480059909.2 2014.11.04(73) 专利权人 卫材R&D管理有限公司  
地址 日本东京都(72) 发明人 F.G.方 D-S.金 H-W.蔡  
C.E.查斯 J.李(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
专利代理师 罗文锋 黄登高

(51) Int.Cl.

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 493/14 (2006.01)

C07D 307/28 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 493/22 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2013/142999 A1, 2013.10.03

WO 2013/078559 A1, 2013.06.06

CN 102803254 A, 2012.11.28

CN 1993342 A, 2007.07.04

WO 2013/142999 A1, 2013.10.03

Peter C. Astles, et al.. Cembranoid  
Synthesis Using Ketophosphonate-Aldehyde  
Cyclization: Syntheses of Thunbergols and  
 $\alpha$ - and  $\beta$ -Cembra-2,7,11-triene-4,6-  
diols.《Synlett》.1989, (第1期), 第42-45页.

审查员 李青翠

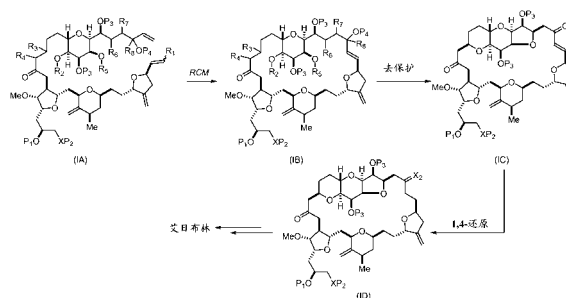
权利要求书5页 说明书207页 附图7页

## (54) 发明名称

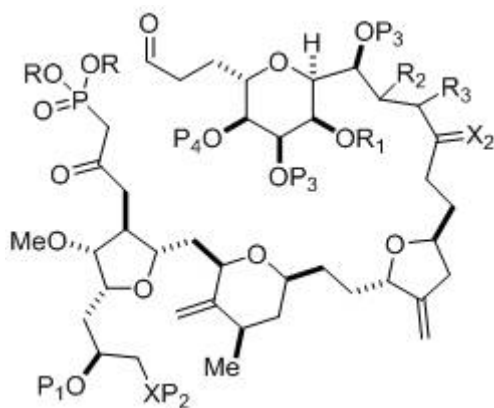
软海绵素B的类似物合成中有用的大环化反  
应和中间体

## (57) 摘要

本发明涉及软海绵素B的类似物合成中有用的大环化反应和中间体。本发明提供通过大环化策略合成艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)的方法。本发明的大环化策略包括使非大环中间体经受形成碳-碳键的反应(例如,烯化反应(例如,霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化)、迪克曼反应、催化闭环烯烃复分解或野崎-桧山-岸反应)以提供大环中间体。本发明还提供可用作艾日布林或其药学上可接受的盐的合成中的中间体的化合物和制备它们的方法。



1. 一种制备艾日布林的合成中的中间体的方法,所述方法包括对非大环中间体进行大环化反应,所述大环化反应通过形成艾日布林结构中的C.2-C.3键来产生所述艾日布林的合成中的中间体,其中所述进行所述大环化反应包括使所述非大环中间体与有机碱和路易斯酸接触,其中所述非大环中间体是式 (IIA) 的化合物或其盐:



(IIA),

其中

各R独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基;

(i)  $R_1$ 是H或羟基保护基, $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键;

或

(ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键,和 $R_3$ 是H;

各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基;或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

$P_4$ 是H或羟基保护基;和

X是O,和

$P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

或

$P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

或

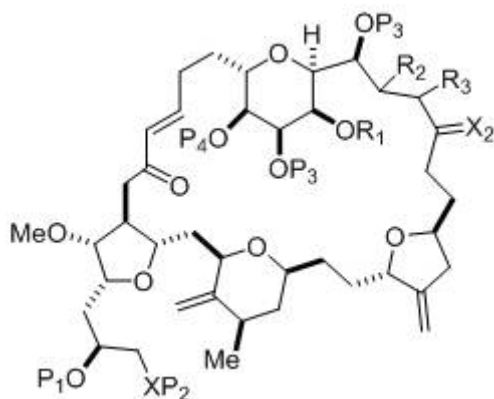
X是N,和

$P_1$ 是H或羟基保护基,X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

或

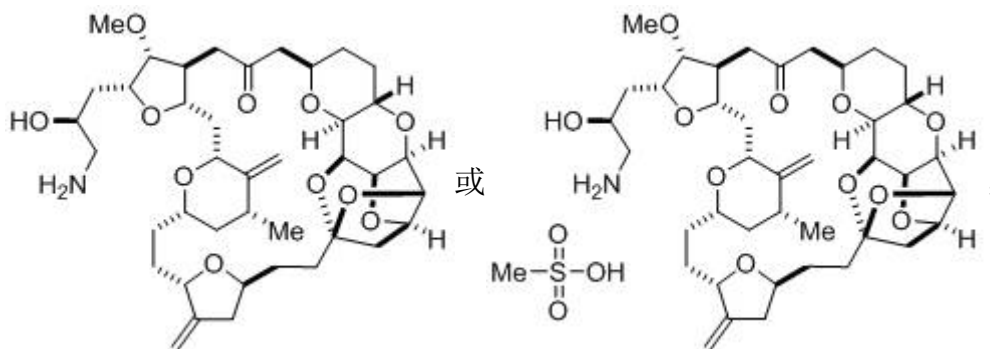
$P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;和

其中所述艾日布林的合成中的中间体是式 (IIB) 化合物或其盐:



(IIB)。

2. 权利要求1的方法, 其中各R是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基。
3. 权利要求1或2的方法, 其中P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的至少一个是羟基保护基。
4. 权利要求1或2的方法, 其中两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮。
5. 权利要求1或2的方法, 其中P<sub>4</sub>是羟基保护基。
6. 权利要求1或2的方法, 其中所述有机碱是DBU或三乙基胺。
7. 权利要求1或2的方法, 其中所述路易斯酸是Li或Zn的盐。
8. 权利要求1或2的方法, 其中X是O。
9. 权利要求1或2的方法, 其中X是N。
10. 权利要求9的方法, 其中X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基。
11. 一种制备下述化合物的方法:

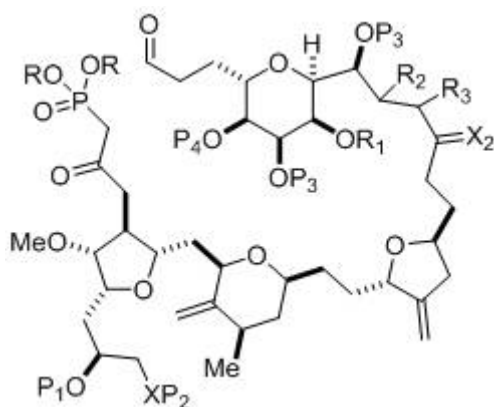


艾日布林

甲磺酸艾日布林

所述方法包括:

- (A) 由式 (IIA) 的化合物或其盐产生式 (IIB) 的化合物或其盐:



(IIA),

其中

各R独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基；

(i)  $R_1$ 是H或羟基保护基,  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键；

或

(ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键, 和 $R_3$ 是H；

各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基；或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；

$P_4$ 是H或羟基保护基；和

X是O, 和

$P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基，

或

$P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

或

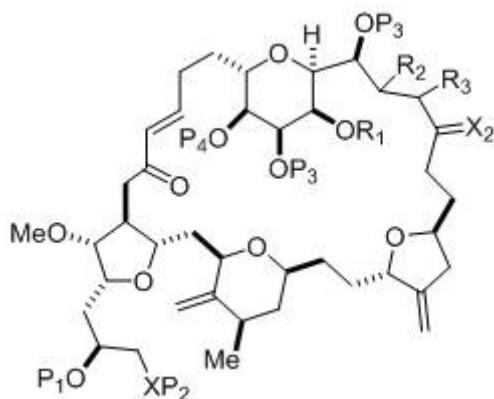
X是N, 和

$P_1$ 是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；

或

$P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；和

式 (IIB) 的化合物具有下述结构：

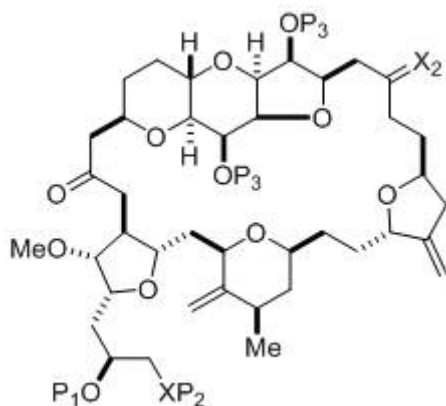


(IIB)；

(B) 由式 (IIB) 的化合物或其盐产生式 (ID) 的化合物或其盐, 式 (ID) 的化合物具有下



述结构：



(ID) ;

和

(C) 由式 (ID) 的化合物或其盐产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

12. 权利要求11的方法, 其中式 (IIB) 的化合物或其盐是通过使式 (IIA) 的化合物或其盐与有机碱和路易斯酸反应来产生。

13. 权利要求11或12的方法, 其中产生所述式 (ID) 的化合物或其盐包括使式 (IIB) 的化合物或其盐与羟基保护基去除剂反应。

14. 权利要求11或12的方法, 其中两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮。

15. 权利要求11或12的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物或其盐中, 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮。

16. 权利要求11或12的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物或其盐中,  $P_1$ 是H。

17. 权利要求11或12的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物或其盐中, X是O, 和 $P_2$ 是H。

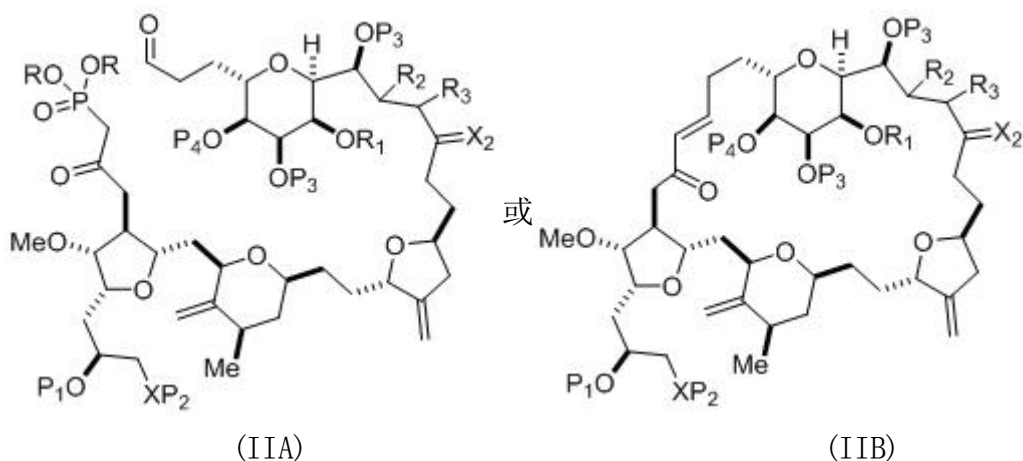
18. 权利要求17的方法, 其中所述由式 (ID) 的化合物或其盐产生艾日布林或甲磺酸艾日布林包括胺化式 (ID) 的化合物或其盐。

19. 权利要求11或12的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物或其盐中, X与 $P_2$ 组合形成被掩蔽的氨基。

20. 权利要求19的方法, 其中所述由式 (ID) 的化合物或其盐产生艾日布林或甲磺酸艾日布林包括使式 (ID) 的化合物或其盐与氨基去掩蔽剂反应。

21. 权利要求11或12的方法, 其中甲磺酸艾日布林是通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

22. 式 (IIA) 或 (IIB) 的化合物或其盐：



其中

各R独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基；

(i)  $R_1$ 是H或羟基保护基,  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键；

或

(ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键, 和 $R_3$ 是H；

各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基；或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；

$P_4$ 是H或羟基保护基；和

$X$ 是O, 和

$P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基，

或

$P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

或

$X$ 是N, 和

$P_1$ 是H或羟基保护基,  $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；

或

$P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

## 软海绵素B的类似物合成中有用的大环化反应和中间体

[0001] 本申请为分案申请，原申请的申请日为2014年11月4日，申请号为201480059909.2 (PCT/US2014/063960)，发明名称为“软海绵素B的类似物合成中有用的大环化反应和 中间体”。

### 背景技术

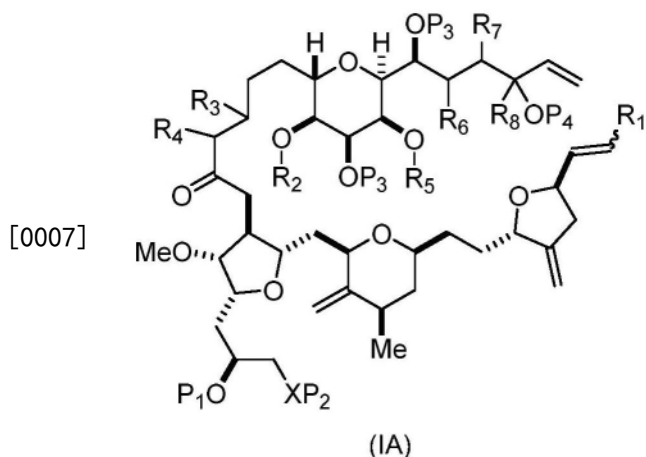
[0002] 本发明涉及药学上有效的大环内酯化合物的合成中有用的中间体和合成大环内酯化合物的方法。软海绵素 B (Halichondrin B) 是最初分离自海生海绵冈田软海绵 (Halichondria okadai) 的有力抗癌剂，并随后在 Axinella 属海绵 (Axinella sp.)、Phakellia carteri 和 Lissodendoryx 属海绵 (Lissodendoryx sp) 中发现。软海绵素B的完整合成公开于1992年 (Aicher, T.D. 等, J. Am. Chem. Soc. 114:3162-3164)。甲磺酸艾日布林 (也称为 Halaven®、E7389 和 B1939 的甲磺酸盐) 是一种非紫杉烷微管动力学抑制剂，其为软海绵素B的 结构简化的合成类似物。用于合成甲磺酸艾日布林和其它软海绵素B类似物的方法和中间体见述于：国际 公布号 W0 2005/118565、W0 2009/046308、W0 2009/064029 和 W0 2009/124237；美国专利号 6,214,865；Austad 等, Synlett 24 (3) :333-337, 2013；Austad 等, Synlett. 24 (3) :327-332, 2013；和 Chase 等, Synlett 24 (3) :323-326, 2013；上述文件各自通过引用以其整体结合到本文中。需要合成软海绵素B类 似物 (特别是艾日布林) 的新方法。

### [0003] 发明概述

[0004] 大体上，本发明提供用于艾日布林或其药学上可接受的盐 (例如，甲磺酸艾日布林) 的合成中的中间体的大环 化 (macrocyclization) 的方法。本发明还提供可用于本文所述大环化反应的中间体。

[0005] 在第一方面，本发明提供一种制备艾日布林的合成中的中间体的方法，所述方法包括对非大环中间体进行 大环化反应，该大环化反应通过形成艾日布林结构中的 C.15-C.16、C.2-C.3、C.3-C.4、C.19-C.20、C.0- C.1 或 C.26-C.27 键来产生艾日布林的合成中的中间体。

[0006] 在第一方面的一些实施方案中，进行大环化反应可包括使非大环中间体 (例如，式 (IA) 的化合物) 与烯烃复分 解催化剂 (例如，钨-碳烯络合物) 接触。大环中间体可以是式 (IA) 的化合物或其盐：



[0008] 其中

[0009]  $R_1$  是 H 或  $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , 其中  $\text{X}_1$  是 O、 $-\text{C}(\text{R}_9)_2$  或  $\text{NP}_5$ , 且其中各  $\text{R}_9$  独立地是 H 或  $-\text{COOR}_{10}$ ,  $\text{P}_5$  是 N-保护基, 和  $\text{R}_{10}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[0010] (a1)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基醚, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[0011] (a2)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  与  $\text{R}_4$  组合形成双键;

[0012] 或

[0013] (a3)  $\text{R}_2$  与  $\text{R}_3$  组合形成键, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[0014] (b1)  $\text{R}_5$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_6$  与  $\text{R}_7$  组合形成双键;

[0015] 或

[0016] (b2)  $\text{R}_5$  与  $\text{R}_6$  组合形成键, 和  $\text{R}_7$  是 H;

[0017] (c1)  $\text{R}_8$  是 H, 和  $\text{P}_4$  是 H 或羟基保护基;

[0018] 或

[0019] (c2)  $\text{R}_8$  与  $\text{P}_4$  组合形成双键;

[0020] 各  $\text{P}_3$  独立地是 H 或羟基保护基; 和

[0021]  $\text{X}$  是 O, 和

[0022]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[0023] 或

[0024]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0025] 或

[0026]  $\text{X}$  是 N, 和

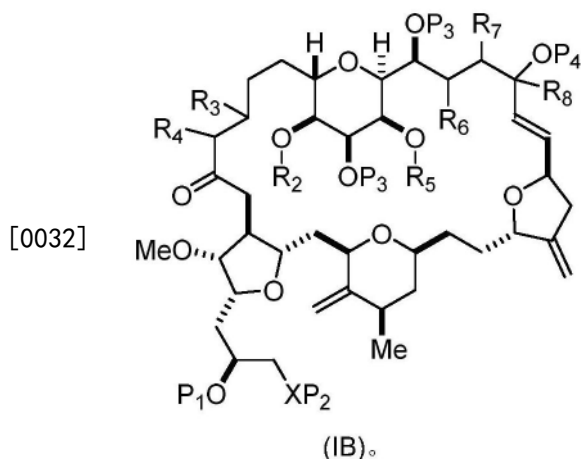
[0027]  $\text{P}_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $\text{X}$  与  $\text{P}_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0028] 或

[0029]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

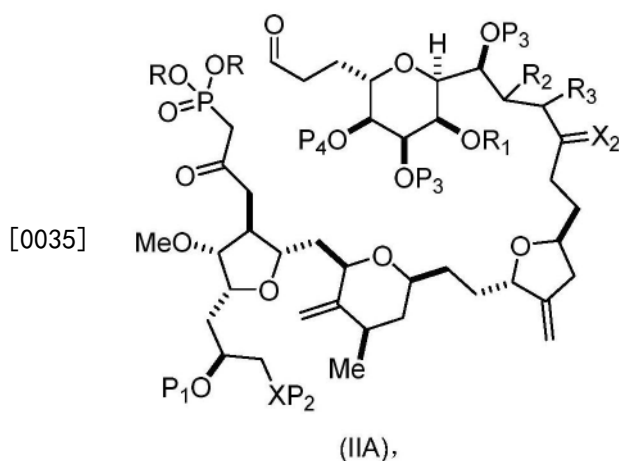
[0030] 和

[0031] 其中艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IB) 化合物或其盐:



[0033] 在式 (IA) 或 (IB) 中, 各  $P_3$  和  $P_4$  可独立地是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $P_1$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $X$  可以是 O。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $P_2$  是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $X$  可以是 N,  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩醛胺。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $R_2$  与  $R_3$  可组合形成键, 和  $R_4$  可以是 H。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $R_5$  与  $R_6$  可组合形成键, 和  $R_7$  可以是 H。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $R_8$  可以是 H, 和  $P_4$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。

[0034] 在第一方面的特定实施方案中, 进行大环化反应包括使非大环中间体 (例如, 式 (IIA) 的化合物) 与有机碱 (例如,  $pK_a$  为  $11 \pm 2$  的有机碱 (例如, DBU 或三烷基胺 (例如, 三乙基胺))) 和路易斯酸 (例如, Li、Mg 或 Zn 的盐 (例如, 氯化锂或三氟甲磺酸锌)) 反应。特别地, 该方法可包括对式 (IIA) 的化合物进行霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应 (Horner-Wadsworth-Emmons reaction) 以提供式 (IIB) 的化合物。非大环中间体可以是式 (IIA) 的化合物或其盐:



[0036] 其中

[0037] 各  $R$  独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基;

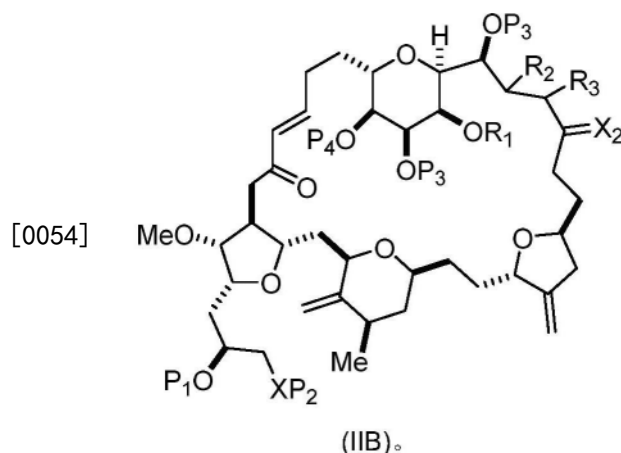
[0038] (i)  $R_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $R_2$  与  $R_3$  组合形成双键;

[0039] 或

[0040] (ii)  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键, 和  $R_3$  是 H;

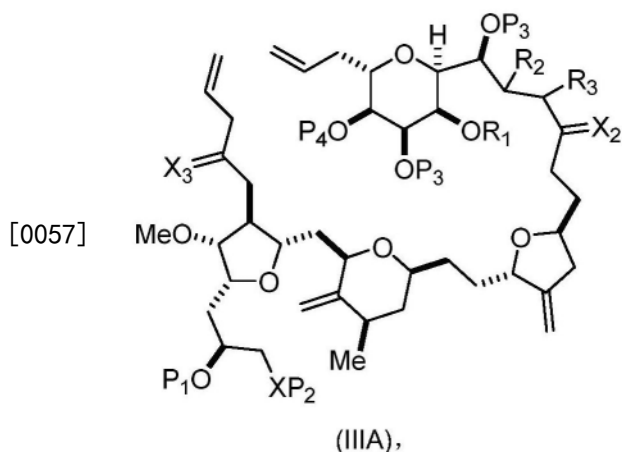
[0041] 各  $P_3$  独立地是 H 或羟基保护基, 和  $X_2$  是氧代基; 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮;

- [0042]  $P_4$ 是H或羟基保护基;和
- [0043] X是O,和
- [0044]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,
- [0045] 或
- [0046]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;
- [0047] 或
- [0048] X是N,和
- [0049]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;
- [0050] 或
- [0051]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;
- [0052] 和
- [0053] 其中艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IIB) 化合物或其盐:



[0055] 在式 (IIA) 中,各R可以是任选取代的烷基。在式 (IIA) 或 (IIB) 中, $P_1$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基)。在式 (IIA) 或 (IIB) 中, $P_2$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基)。在式 (IIA) 或 (IIB) 中,两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (IIA) 或 (IIB) 中, $R_1$ 和 $R_2$ 可形成键,和 $R_3$ 可以是H。在式 (IIA) 或 (IIB) 中, $P_4$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基)。

[0056] 在第一方面的一些实施方案中,进行大环化反应包括使非大环中间体(例如,式 (IIIA) 的化合物)与烯烃复分解催化剂(例如,钨-碳烯络合物)接触。非大环中间体可以是式 (IIIA) 的化合物或其盐:



[0058] 其中

[0059] (i)  $R_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $R_2$  与  $R_3$  组合形成双键;

[0060] 或

[0061] (ii)  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键, 和  $R_3$  是 H;

[0062]  $X_3$  是氧代基, 或  $X_3$  与其连接的碳原子组合形成缩酮、酮缩硫醇或  $-(CH(OP_5))-$ , 其中  $P_5$  是 H 或羟基保护基;

[0063] 各  $P_3$  独立地是 H 或羟基保护基, 和  $X_2$  是氧代基; 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0064]  $P_4$  是 H 或羟基保护基; 和

[0065]  $X$  是 O, 和

[0066]  $P_1$  和  $P_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[0067] 或

[0068]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0069] 或

[0070]  $X$  是 N, 和

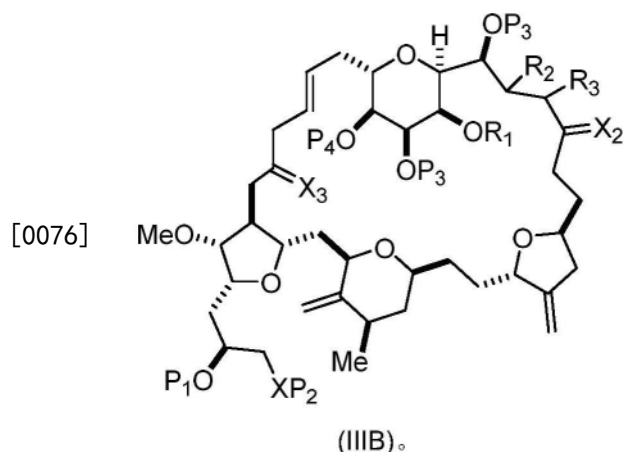
[0071]  $P_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $X$  与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0072] 或

[0073]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

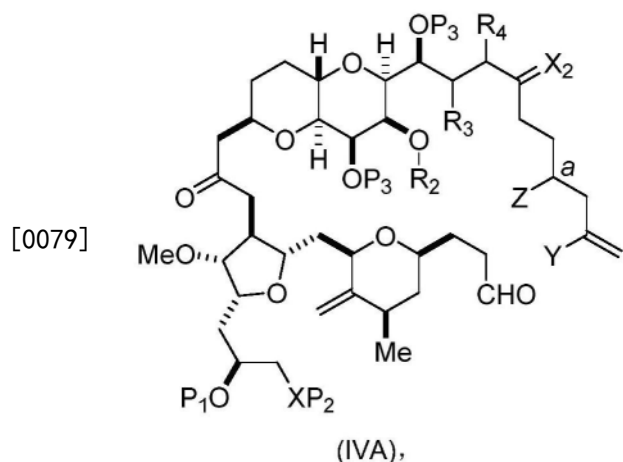
[0074] 和

[0075] 其中艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IIIB) 的化合物或其盐:



[0077] 在式 (IIIA) 或 (IIIB) 中,  $P_4$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IIIA) 或 (IIIB) 中, 两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (IIIA) 或 (IIIB) 中,  $R_1$  和  $R_2$  可形成键, 和  $R_3$  可以是 H。在式 (IIIA) 或 (IIIB) 中,  $X_3$  可与其连接的碳原子组合形成  $-(CH(OP_5))-$ 。特别地, 在式 (IIIA) 或 (IIIB) 中,  $P_5$  可以是 H。在式 (IIIA) 或 (IIIB) 中,  $P_1$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IIIA) 或 (IIIB) 中,  $P_2$  可以是羟基保护基。

[0078] 在第一方面的某些实施方案中, 进行大环化反应包括使非大环中间体 (例如, 式 (IVA) 的化合物) 与 Cr (II) 盐和 Ni (II) 盐接触。特别地, 该方法可包括使式 (IVA) 的化合物经受野崎-桧山-岸反应 (Nozaki-Hiyama-Kishi reaction) 条件。非大环中间体可以是式 (IVA) 的化合物或其盐:



[0080] 其中

[0081] Y 是碘、溴或三氟甲磺酯基;

[0082] a 可表示 R 立体异构中心 (stereogenic center), 和 Z 是磺酸酯基、氯、溴或碘; 或 a 可表示 S 立体异构中心, 和 Z 是  $OR_1$ , 其中  $R_1$  是羟基保护基;

[0083] (i)  $R_2$  是 H 或羟基保护基, 和  $R_3$  与  $R_4$  组合形成双键;

[0084] 或

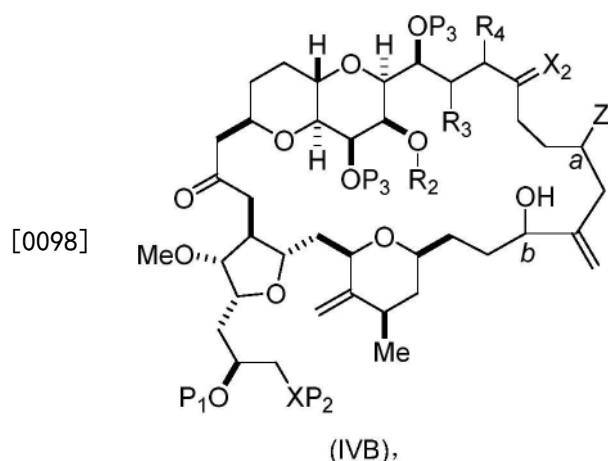
[0085] (ii)  $R_2$  与  $R_3$  组合形成键, 和  $R_4$  是 H;

[0086] 各  $P_3$  独立地是 H 或羟基保护基, 和  $X_2$  是氧代基; 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮; 和

[0087] X 是 O, 和

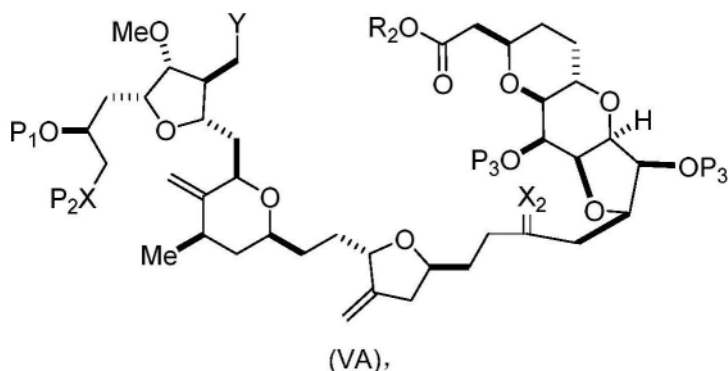


- [0088]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基，  
 [0089] 或  
 [0090]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；  
 [0091] 或  
 [0092] X是N, 和  
 [0093]  $P_1$ 是H或羟基保护基, 和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；  
 [0094] 或  
 [0095]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；  
 [0096] 和  
 [0097] 其中艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IVB) 的化合物或其盐：



- [0099] 其中  
 [0100] a表示R立体异构中心, b表示S立体异构中心, 和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘；  
 [0101] 或  
 [0102] a表示S立体异构中心, b表示R立体异构中心, 和Z是 $OR_1$ , 其中 $R_1$ 是羟基保护基。在式 (IVA) 或 (IVB) 中, Y可以是溴。在式 (IVA) 或 (IVB) 中,  $R_2$ 与 $R_3$ 可组合形成键, 和 $R_4$ 可以是H。在式 (IVA) 或 (IVB) 中, 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (IVA) 或 (IVB) 中,  $P_1$ 可以是 羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IVA) 或 (IVB) 中,  $P_2$ 可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IVA) 或 (IVB) 中, Z可以是磺酸酯基。在式 (IVA) 或 (IVB) 中, Z可以是 $OR_1$ , 其中 $R_1$ 可以是羟基保护基 (例如, Z可以是酯基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基 (例如, Z可以是酯基))。  
 [0103] 在第一方面的一些实施方案中, 进行大环化反应包括使非大环中间体 (例如, 式 (VA) 的化合物) 与碱 (例如,  $C_{4-6}$ 叔醇盐 (例如, 碱性 $C_{4-6}$ 叔醇盐)) 接触。特别地, 该方法可包括使式 (VA) 的化合物经受迪克曼反应 (Dieckmann reaction) 条件。非大环中间体可以是式 (VA) 的化合物或其盐：

[0104]



[0105] 其中

[0106] Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 或 $\text{COOR}_1$ , 其中, 当Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 时,  $\text{R}_1$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基, 和当Y是 $\text{COOR}_1$ 时,  $\text{R}_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0107] 各 $\text{P}_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $\text{X}_2$ 是氧代基, 或两个 $\text{P}_3$ 基团和 $\text{X}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0108]  $\text{R}_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基; 和

[0109] X是O, 和

[0110]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 的每一个独立地是羟基保护基,

[0111] 或

[0112]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0113] 或

[0114] X是N, 和

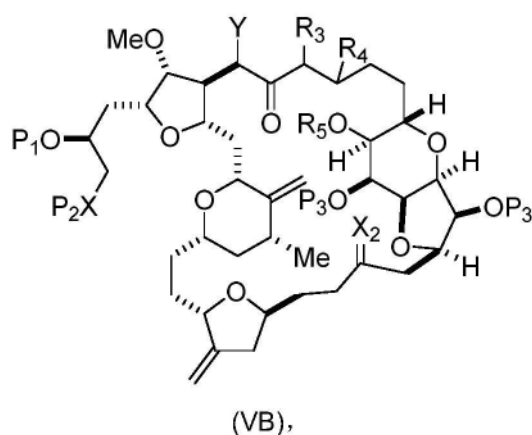
[0115]  $\text{P}_1$ 是H或羟基保护基, 和X与 $\text{P}_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0116] 或

[0117]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基; 和

[0118] 其中艾日布林的合成中的中间体可以是式(VB)的化合物或其盐:

[0119]



[0120] 其中

[0121] (i)  $\text{R}_3$ 是H,  $\text{R}_4$ 是任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基醚, 和 $\text{R}_5$ 是H;

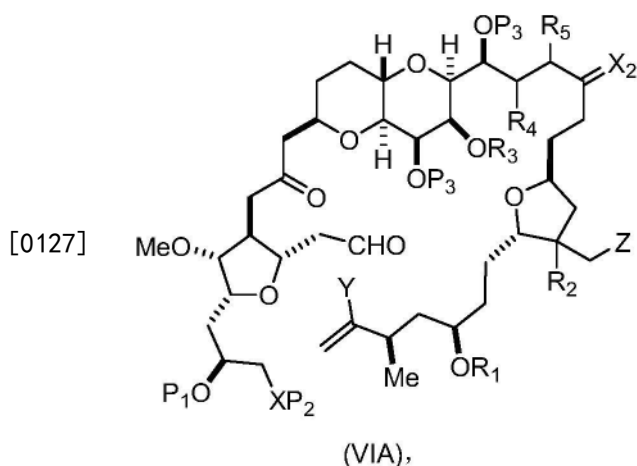
[0122] (ii)  $\text{R}_5$ 是H, 和 $\text{R}_3$ 与 $\text{R}_4$ 组合形成双键;

[0123] 或

[0124] (iii)  $R_3$  是 H, 和  $R_4$  与  $R_5$  组合形成键。

[0125] 在式 (VA) 或 (VB) 中, Y 可以是  $SO_2R_1$  (例如,  $R_1$  可以是任选取代的芳基)。在式 (VA) 或 (VB) 中, 两个  $P_3$  基团 和  $X_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (VA) 或 (VB) 中,  $R_2$  可以是任选取代的烷基 (例如, 未取代 的  $C_{1-6}$  烷基)。在式 (VA) 或 (VB) 中,  $R_3$  可以是 H, 和  $R_4$  与  $R_5$  可组合形成键。

[0126] 在第一方面的其它实施方案中, 进行大环化反应包括使非大环中间体 (例如, 式 (VIA) 的化合物) 与 Cr (II) 盐和 Ni (II) 盐接触。特别地, 该方法可包括使式 (VIA) 的化合物经受野崎-桧山-岸反应条件。非大环中间体可以是 式 (VIA) 的化合物或其盐:



[0128] 其中

[0129] Y 是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[0130] (a1)  $R_3$  是 H 或羟基保护基,  $R_4$  与  $R_5$  组合形成双键, 各  $P_3$  独立地是 H 或羟基保护基, 和  $X_2$  连同 其连接的碳形成羰基或  $-(CH(OR_6))-$ , 其中  $R_6$  是 H 或羟基保护基;

[0131] 或

[0132] (a2)  $R_3$  与  $R_4$  组合形成键,  $R_5$  是 H, 和

[0133] 各  $P_3$  独立地是 H 或羟基保护基, 和  $X_2$  连同其连接的碳形成羰基或  $-(CH(OR_6))-$ ;

[0134] 或

[0135] 两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0136] (b1) Z 是氯、溴或碘, 和  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键;

[0137] 或

[0138] (b2) Z 与  $R_2$  组合形成双键, 和  $R_1$  是羟基保护基;

[0139] 和

[0140] X 是 O, 和

[0141]  $P_1$  和  $P_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[0142] 或

[0143]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0144] 或

[0145] X 是 N, 和

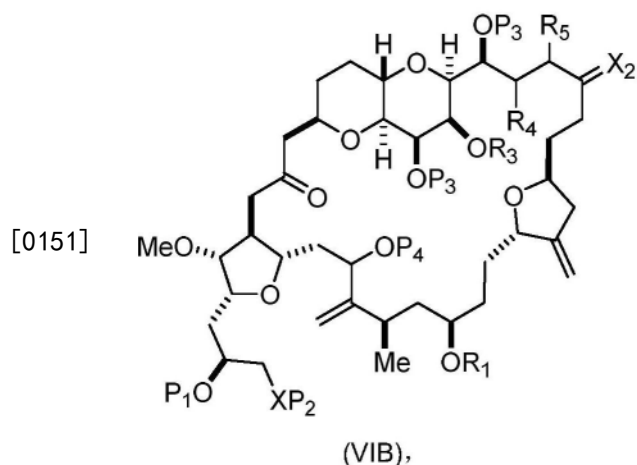
[0146]  $P_1$  是 H 或羟基保护基, 和 X 与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0147] 或

[0148]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[0149] 和

[0150] 其中艾日布林的合成中的中间体是式(VIB)的化合物或其盐:

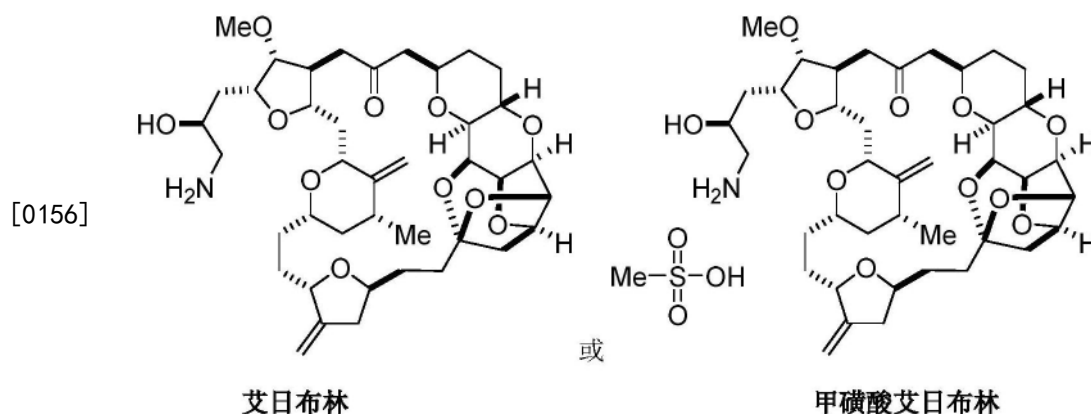


[0152] 其中 $P_4$ 是H或羟基保护基。

[0153] 在式(VIA)中,Z可以是碘,和 $R_1$ 与 $R_2$ 可组合形成键。在式(VIA)中,Y可以是三氟甲磺酸酯基。在式(VIA)或(VIB)中, $R_1$ 可以是H,或O与 $R_1$ 可组合形成磺酸酯基。在式(VIA)或(VIB)中, $P_1$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基)。在式(VIA)或(VIB)中, $P_2$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基)。在式(VIA)或(VIB)中, $R_3$ 可以是H或羟基保护基, $R_4$ 与 $R_5$ 可组合形成双键,各 $P_3$ 可以独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 连同其连接的碳可形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ,其中 $R_6$ 可以是H或羟基保护基。在式(VIA)或(VIB)中, $R_3$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基), $R_4$ 与 $R_5$ 可组合形成双键,各 $P_3$ 可以独立地是羟基保护基,和 $X_2$ 连同其连接的碳可形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ,其中 $R_6$ 可以是H或羟基保护基(例如,O可与 $R_6$ 组合形成酯基)。在式(VIB)中, $P_4$ 可以是羟基保护基(例如,O与 $P_4$ 可组合形成酯基)。

[0154] 由式(VIA)的化合物制备式(VIB)的化合物可进一步包括

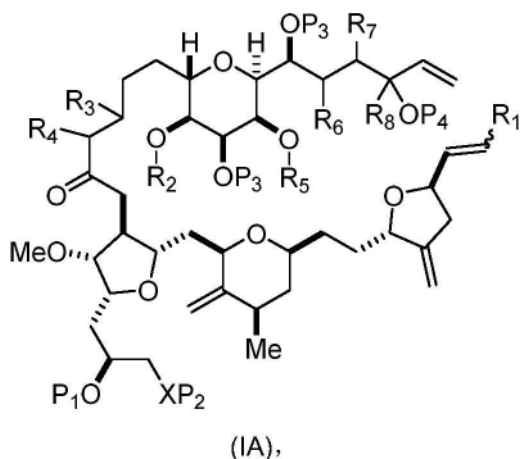
[0155] 在第二方面,本发明提供一种制备下述化合物的方法:



[0157] 在第二方面的一些实施方案中,该方法包括:

[0158] (A) 由式(IA)的化合物产生式(IB)的化合物,式(IA)的化合物具有下述结构:

[0159]



[0160] 其中

[0161]  $R_1$  是 H 或  $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , 其中  $\text{X}_1$  是 O、 $-\text{C}(\text{R}_9)_2$  或  $\text{NP}_5$ , 和其中各  $\text{R}_9$  独立地是 H 或  $-\text{COOR}_{10}$ ,  $\text{P}_5$  是 N-保护基, 和  $\text{R}_{10}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[0162] (a1)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基醚, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[0163] (a2)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基, 和  $\text{R}_3$  与  $\text{R}_4$  组合形成双键;

[0164] 或

[0165] (a3)  $\text{R}_2$  与  $\text{R}_3$  组合形成键, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[0166] (b1)  $\text{R}_5$  是 H 或羟基保护基, 和  $\text{R}_6$  与  $\text{R}_7$  组合形成双键;

[0167] 或

[0168] (b2)  $\text{R}_5$  与  $\text{R}_6$  组合形成键, 和  $\text{R}_7$  是 H;

[0169] (c1)  $\text{R}_8$  是 H, 和  $\text{P}_4$  是 H 或羟基保护基;

[0170] 或

[0171] (c2)  $\text{R}_8$  与  $\text{P}_4$  组合形成双键;

[0172] 各  $\text{P}_3$  独立地是 H 或羟基保护基; 和

[0173]  $\text{X}$  是 O, 和

[0174]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[0175] 或

[0176]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0177] 或

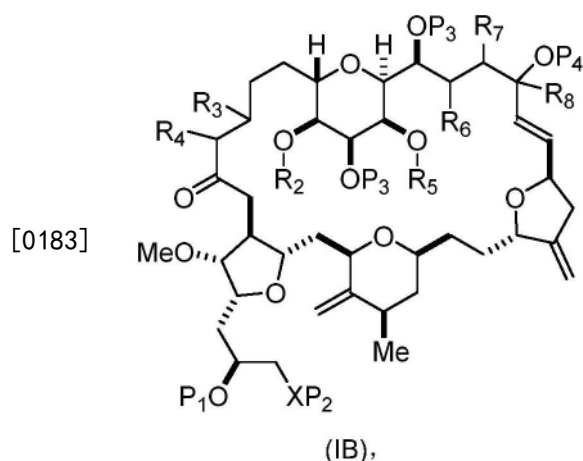
[0178]  $\text{X}$  是 N, 和

[0179]  $\text{P}_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $\text{X}$  与  $\text{P}_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0180] 或

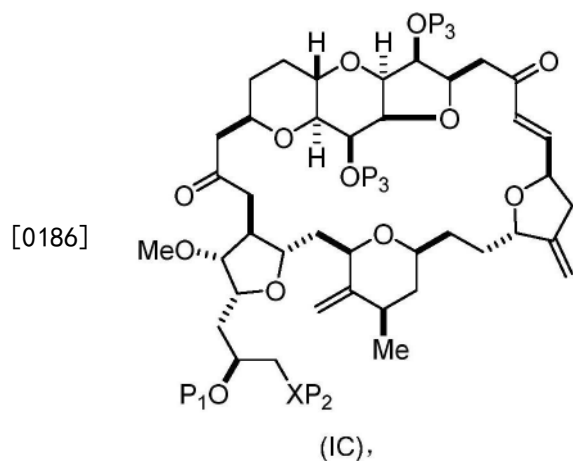
[0181]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[0182] 式 (IB) 的化合物具有下述结构:



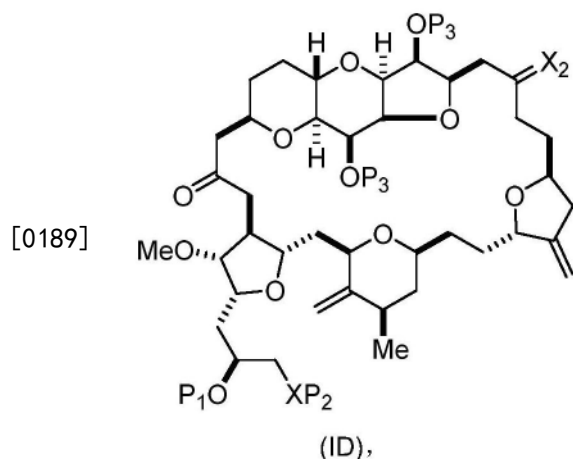
[0184] 其中各变量如对式 (IA) 所定义的。

[0185] 该方法可包括 (B) 由式 (IB) 的化合物产生式 (IC) 的化合物, 式 (IC) 的化合物具有下述结构:



[0187] 其中各变量可以是如式 (IB) 所定义的。

[0188] 该方法可包括 (C) 由式 (IC) 的化合物产生式 (ID) 的化合物, 式 (ID) 的化合物具有下述结构:



[0190] 其中各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基; 或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮; 和剩余变量的每一个如对式 (IC) 所定义的。

[0191] 该方法可进一步包括 (D) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[0192] 在式 (IA) 或 (IB) 中,  $P_4$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $R_2$  与  $R_3$  可组合形成键, 和  $R_4$  可以是 H。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $R_5$  与  $R_6$  可组合形成键, 和  $R_7$  可以是 H。在式 (IA) 或 (IB) 中,  $R_8$  可以是 H, 和  $P_4$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。

[0193] 在式 (IA) 或 (IB) 中, 各  $P_3$  可以独立地是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IC) 中,  $P_3$  可以是 H 或羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。

[0194] 在式 (IA)、(IB)、(IC) 或 (ID) 中,  $P_1$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IA) 或 (IB) 中, X 可以是 O。在式 (IA)、(IB)、(IC) 或 (ID) 中,  $P_2$  是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IA)、(IB)、(IC) 或 (ID) 中, X 可以是 N, 和  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩醛胺。

[0195] 该方法可进一步包括利用烯烃复分解催化剂氧化式 (IB) 的化合物 (例如, 当  $R_8$  是 H 时), 例如通过与能够将醇氧化为羰基的氧化剂 (例如, 戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane)) 反应。如果  $P_4$  是式 (IB) 的化合物的羟基保护基 (例如, 甲硅烷基), 那么该化合物可以与羟基保护基去除剂反应, 然后氧化式 (IB) 的化合物。由式 (IA) 的化合物产生式 (IB) 的化合物可包括使式 (IA) 的化合物与烯烃复分解催化剂反应。

[0196] 产生式 (IC) 的化合物可包括氧化式 (IB) 的化合物, 其中式 (IB) 的化合物中,  $R_8$  是 H, 和  $P_4$  是 H, 例如通过使式 (IB) 的化合物与能够将醇氧化为羰基的氧化剂 (例如, 戴斯-马丁高碘烷) 反应。

[0197] 产生式 (ID) 的化合物可包括使式 (IC) 的化合物与 1,4-还原剂反应。各  $P_3$  独立地是羟基保护基的式 (ID) 的化合物可以与羟基保护基去除剂反应, 以提供式 (ID) 的化合物, 其中各  $P_3$  是 H 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮。

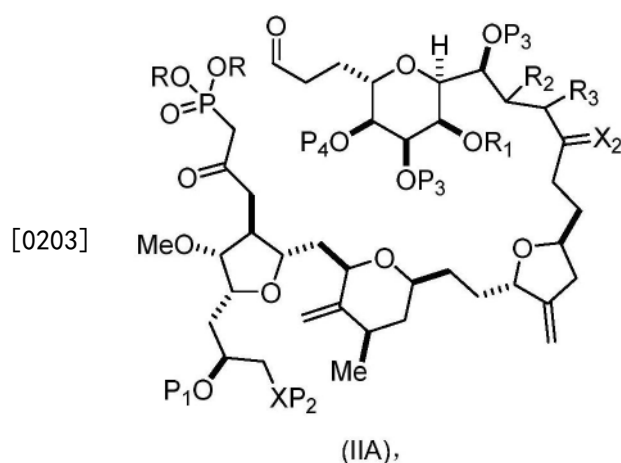
[0198] 在式 (ID) 中, 两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (ID) 中,  $P_1$  可以是 H。在式 (ID) 中, X 可以是 O, 和  $P_2$  可以是 H。由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括胺化式 (ID) 的化合物。

[0199] 在式 (ID) 中, X 与  $P_2$  可组合形成被掩蔽的氨基。由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括使式 (ID) 的化合物与氨基去掩蔽剂反应。

[0200] 甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

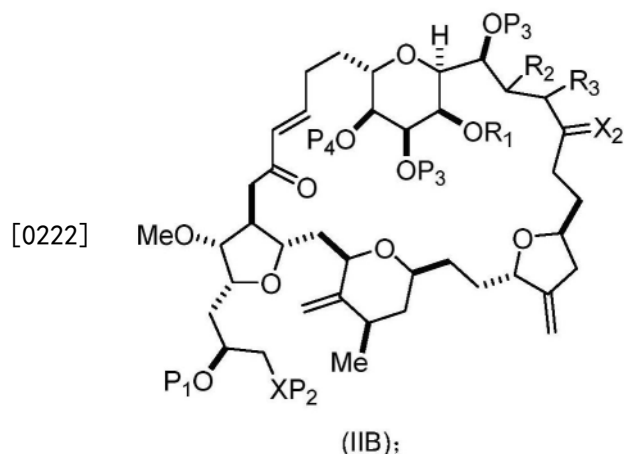
[0201] 在第二方面的某些实施方案中, 该方法包括:

[0202] (A) 由式 (IIA) 的化合物或其盐产生式 (IIB) 的化合物:

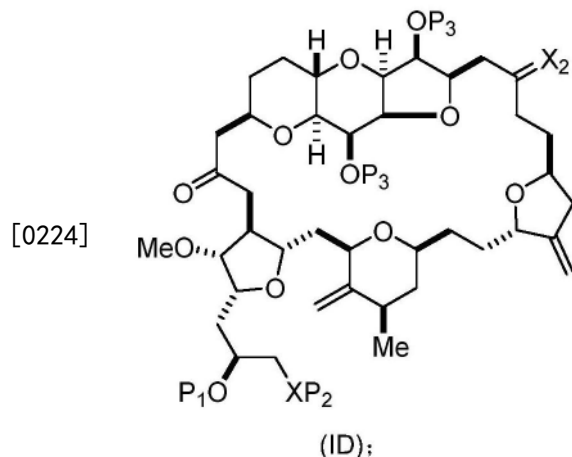


[0204] 其中

- [0205] 各R独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基；
- [0206] (i)  $R_1$ 是H或羟基保护基，和 $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键；
- [0207] 或
- [0208] (ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键，和 $R_3$ 是H；
- [0209] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基，和 $X_2$ 是氧代基；或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；
- [0210]  $P_4$ 是H或羟基保护基；和
- [0211] X是O，和
- [0212]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基，
- [0213] 或
- [0214]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；
- [0215] 或
- [0216] X是N，和
- [0217]  $P_1$ 是H或羟基保护基，和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；
- [0218] 或
- [0219]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；
- [0220] 和
- [0221] 式(IIB)的化合物具有下述结构：



- [0223] (B) 由式(IIB)的化合物产生式(ID)的化合物，式(ID)的化合物具有下述结构：





[0225] 和

[0226] (C) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[0227] 在式 (IIA) 中, 各R可以是任选取代的烷基。在式 (IIA) 或 (IIB) 中,  $P_1$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IIA) 或 (IIB) 中,  $P_2$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IIA) 或 (IIB) 中,  $R_1$  与  $R_2$  可形成键, 和  $R_3$  可以是H。在式 (IIA) 或 (IIB) 中,  $P_4$  可以是羟基保护基 (例如, 甲硅烷基)。在式 (IIA)、(IIB) 或 (ID) 中, 两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩酮。

[0228] 产生式 (IIB) 的化合物可包括使式 (IIA) 的化合物与有机碱 (例如,  $pK_a$  为  $11 \pm 2$  的有机碱 (例如, DBU 或三烷基胺 (例如, 三乙基胺))) 和路易斯酸 (例如, Li、Mg 或 Zn 的盐 (例如, 氯化锂或三氟甲磺酸锌)) 反应。

[0229] 产生式 (ID) 的化合物可包括使式 (IIB) 的化合物与羟基保护基去除剂反应。

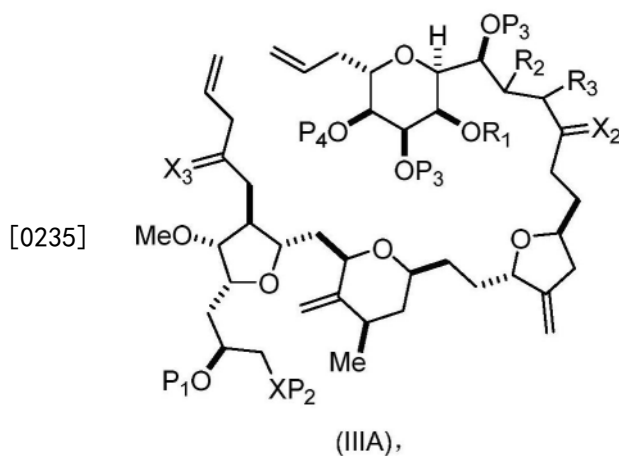
[0230] 在式 (ID) 中, 两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (ID) 中,  $P_1$  可以是H。在式 (ID) 中, X可以是O, 和  $P_2$  可以是H。由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括胺化式 (ID) 的化合物。

[0231] 在式 (ID) 中, X与  $P_2$  可组合形成被掩蔽的氨基。由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括使式 (ID) 的化合物与氨基去掩蔽剂反应。

[0232] 甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

[0233] 在第二方面的某些实施方案中, 该方法包括:

[0234] (A) 由式 (IIIA) 的化合物产生式 (IIIB) 的化合物, 式 (IIIA) 的化合物具有下述结构:



[0236] 其中

[0237] (i)  $R_1$  是H或羟基保护基, 和  $R_2$  与  $R_3$  组合形成双键;

[0238] 或

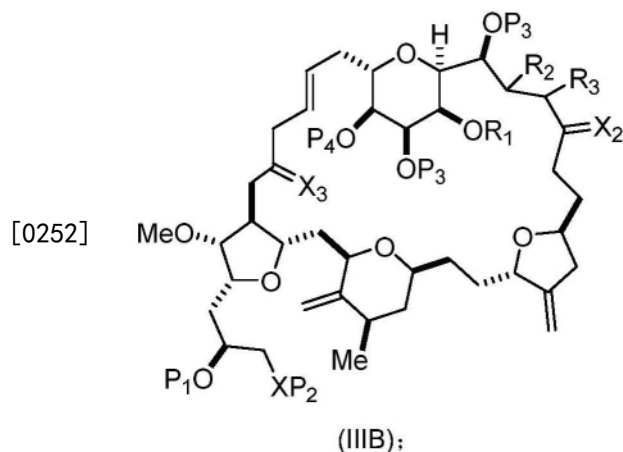
[0239] (ii)  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键, 和  $R_3$  是H;

[0240]  $X_3$  是氧代基, 或  $X_3$  与其连接的碳原子组合形成缩酮、酮缩硫醇或  $-(CH(OP_5))-$ , 其中  $P_5$  是H或羟基保护基; 各  $P_3$  独立地是H或羟基保护基, 和  $X_2$  是氧代基; 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮;

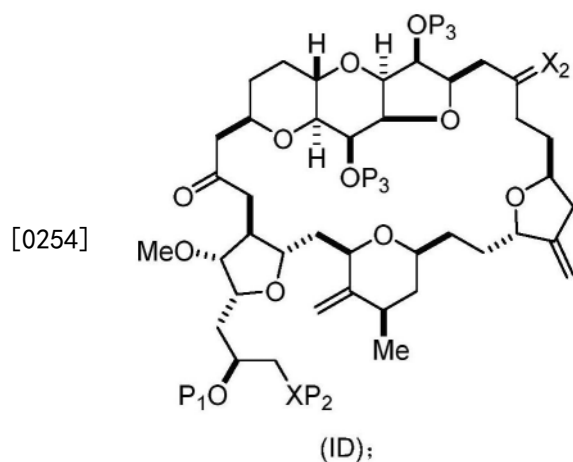
[0241]  $P_4$  是H或羟基保护基; 和

[0242] X是O, 和

- [0243]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基，  
 [0244] 或  
 [0245]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；  
 [0246] 或  
 [0247] X是N, 和  
 [0248]  $P_1$ 是H或羟基保护基, 和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；  
 [0249] 或  
 [0250]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；  
 [0251] 式(IIIB)的化合物具有下述结构：



- [0253] (B) 由式(IIIB)的化合物产生式(ID)的化合物, 式(ID)的化合物具有下述结构：



- [0255] 和  
 [0256] (C) 由式(ID)的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。  
 [0257] 在式(IIIA)或(IIIB)中,  $P_4$ 可以是羟基保护基(例如, 甲硅烷基)。在式(IIIA)或(IIIB)中,  $R_1$ 与 $R_2$ 可形成键, 和  $R_3$ 可以是H。在式(IIIA)或(IIIB)中,  $X_3$ 可与其连接的碳原子组合形成 $-(CH(OP_5))-$ 。特别地, 在式(IIIA)或(IIIB)中,  $P_5$ 可以是H。在式(IIIA)或(IIIB)中,  $P_1$ 可以是羟基保护基(例如, silyl)。在式(IIIA)或(IIIB)中,  $P_2$ 可以是羟基保护基。在式(IIIA)、(IIIB)或(ID)中, 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子可组合形成缩酮。  
 [0258] 产生式(IIIB)的化合物可包括使式(IIIA)的化合物与烯烃复分解催化剂反应。  
 [0259] 产生式(ID)的化合物可包括氧化(例如, 通过与能够将醇氧化为羰基的氧化剂反

应)式(IIIB)的化合物,其中式(IIIB)的化合物中, $X_3$ 连同其连接的碳形成 $-(CH(OP_5))-$ ,其中 $P_5$ 是H。

[0260] 产生式(ID)的化合物也可包括使式(IIIB)的化合物(其中式(IIIB)的化合物中, $P_4$ 是羟基保护基,和 $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键)与羟基保护基去除剂反应。

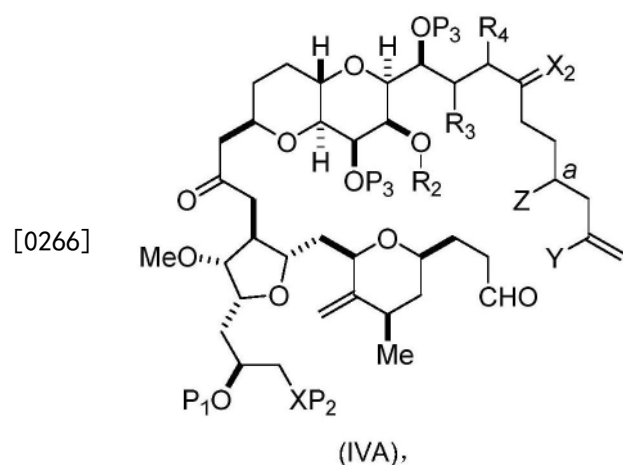
[0261] 在式(ID)中,两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式(ID)中, $P_1$ 可以是H。在式(ID)中, $X$ 可以是O,和 $P_2$ 可以是H。由式(ID)的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括胺化式(ID)的化合物。

[0262] 在式(ID)中, $X$ 与 $P_2$ 可组合形成被掩蔽的氨基。由式(ID)的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括使式(ID)的化合物与氨基去掩蔽剂反应。

[0263] 甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

[0264] 在第二方面的某些实施方案中,该方法包括:

[0265] (A) 由式(IVA)的化合物产生式(IVB)的化合物,式(IVA)的化合物具有下述结构:



[0267] 其中

[0268]  $Y$ 是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[0269]  $a$ 表示R立体异构中心,和 $Z$ 是磺酸酯基、氯、溴或碘;或 $a$ 表示S立体异构中心,和 $Z$ 是 $OR_1$ ,其中 $R_1$ 是羟基保护基;

[0270] (i)  $R_2$ 是H或羟基保护基,和 $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成双键;

[0271] 或

[0272] (ii)  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成键,和 $R_4$ 是H;

[0273] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基;或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;和

[0274]  $X$ 是O,和

[0275]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0276] 或

[0277]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0278] 或

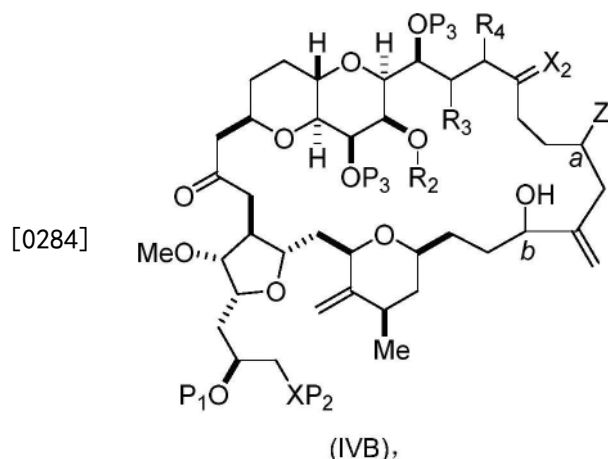
[0279]  $X$ 是N,和

[0280]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0281] 或

[0282]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[0283] 式 (IVB) 的化合物具有下述结构:



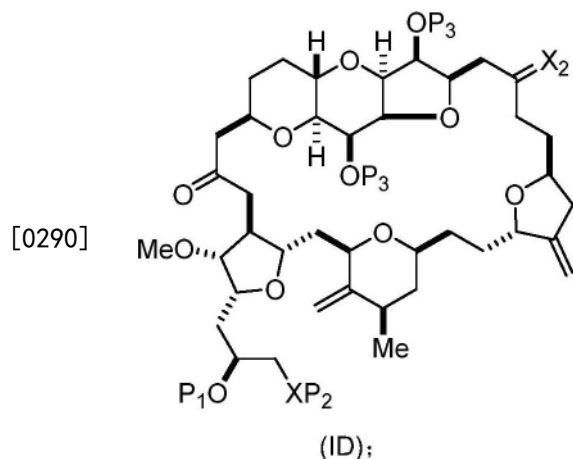
[0285] 其中

[0286] a表示R立体异构中心,b表示S立体异构中心,和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘;

[0287] 或

[0288] a表示S立体异构中心,b表示R立体异构中心,和Z是 $OR_1$ ,其中 $R_1$ 是羟基保护基;

[0289] (B) 由式 (IVB) 的化合物产生式 (ID) 的化合物,式 (ID) 的化合物具有下述结构:



[0291] 和

[0292] (C) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[0293] 在式 (IVA) 或 (IVB) 中,Y可以是溴。在式 (IVA) 或 (IVB) 中, $R_2$ 与 $R_3$ 可组合形成键,和 $R_4$ 可以是H。在式 (IVA) 或 (IVB) 中, $P_1$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基)。在式 (IVA) 或 (IVB) 中, $P_2$ 可以是羟基保护基(例如,甲硅烷基)。在式 (IVA) 或 (IVB) 中,Z可以是磺酸酯基。在式 (IVA) 或 (IVB) 中,Z可以是 $OR_1$ ,其中 $R_1$ 可以是羟基保护基(例如,Z可以是酯基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基(例如,Z可以是酯基))。在式 (IVA)、(IVB) 或 (ID) 中,两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子可组合形成缩酮。

[0294] 产生式 (IVB) 的化合物可包括使式 (IVA) 的化合物与Cr (II) 盐和Ni (II) 盐反应。产生式 (IVB) 的化合物可包括使式 (IVA) 的化合物经受野崎-松山-岸反应条件。

[0295] 产生式 (ID) 的化合物可包括式 (IVB) 的化合物的亲核环-封闭步骤。

[0296] 在式 (ID) 中,两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (ID) 中,

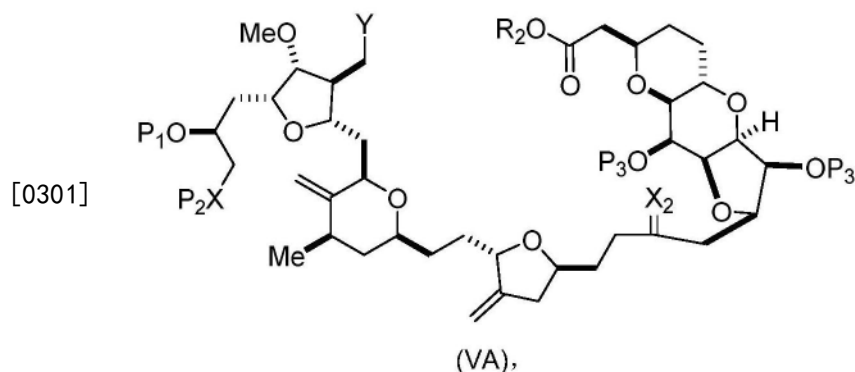
$P_1$ 可以是H。在式(ID)中,X可以是O,和 $P_2$ 可以是H。由式(ID)的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括胺化式(ID)的化合物。

[0297] 在式(ID)中,X与 $P_2$ 可组合形成被掩蔽的氨基。由式(ID)的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括使式(ID)的化合物与氨基去掩蔽剂反应。

[0298] 甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

[0299] 在第二方面的特定实施方案中,该方法包括:

[0300] (A) 由式(VA)的化合物产生式(VB)的化合物:



[0302] 其中

[0303] Y是 $SO_2R_1$ 或 $COOR_1$ ,其中当Y是 $SO_2R_1$ 时, $R_1$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基,和当Y是 $COOR_1$ 时, $R_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0304] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基,或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0305]  $R_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基;和

[0306] X是O,和

[0307]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是羟基保护基,

[0308] 或

[0309]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0310] 或

[0311] X是N,和

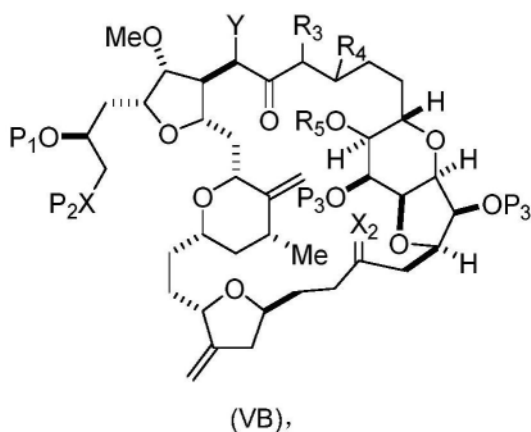
[0312]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0313] 或

[0314]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[0315] 式(VB)的化合物具有下述结构:

[0316]



[0317] 其中

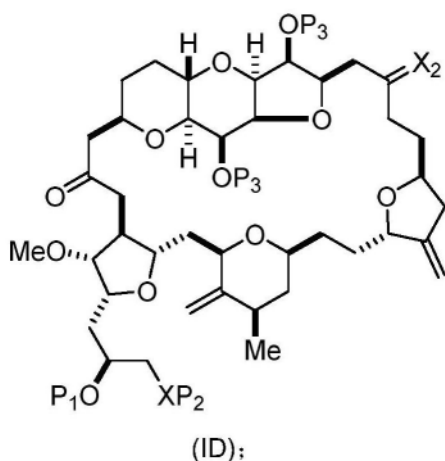
[0318] (i)  $R_3$  是 H,  $R_4$  是醚, 和  $R_5$  是 H;[0319] (ii)  $R_5$  是 H, 和  $R_3$  和  $R_4$  连同连接各自连接的原子的键组合形成双键;

[0320] 或

[0321] (iii)  $R_3$  是 H, 和  $R_4$  与  $R_5$  组合形成键;

[0322] (B) 由式 (VB) 的化合物产生式 (ID) 的化合物, 式 (ID) 的化合物具有下述结构:

[0323]



[0324] 和

[0325] (C) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[0326] 在式 (VA) 或 (VB) 中, Y 可以是  $\text{SO}_2\text{R}_1$  (例如,  $\text{R}_1$  可以是任选取代的芳基)。在式 (VA) 或 (VB) 中,  $\text{R}_2$  可以是任 选取代的烷基 (例如, 未取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基)。在式 (VB) 中,  $\text{R}_3$  可以是 H, 和  $\text{R}_4$  与  $\text{R}_5$  可组合形成键。在式 (VA)、(VB) 或 (ID) 中, 两个  $\text{P}_3$  基团和  $\text{X}_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩酮。

[0327] 产生式 (VB) 的化合物可包括使式 (VA) 的化合物与强碱 (例如,  $\text{C}_{4-6}$  叔醇盐) 反应。

[0328] 产生式 (ID) 的化合物可包括使式 (VB) 的化合物 (其中, Y 是  $\text{SO}_2\text{R}_1$ , 和  $\text{R}_1$  是任选取代的芳基) 与电子转移还 原剂 (例如,  $\text{SmI}_2$ 、 $\text{Mg}(0)$  或  $\text{Cr}(\text{III})$  与  $\text{Mn}(0)$ ) 反应。

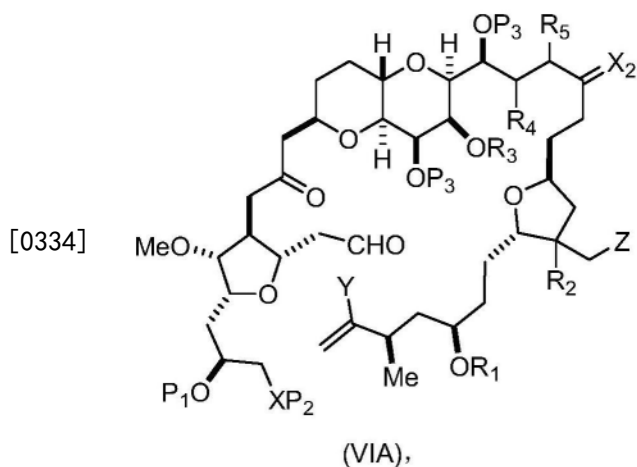
[0329] 在式 (ID) 中, 两个  $\text{P}_3$  基团和  $\text{X}_2$  连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (ID) 中,  $\text{P}_1$  可以是 H。在式 (ID) 中, X 可以是 O, 和  $\text{P}_2$  可以是 H。由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括胺化式 (ID) 的化 合物。

[0330] 在式 (ID) 中, X 与  $\text{P}_2$  可组合形成被掩蔽的氨基。由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括使 式 (ID) 的化合物与氨基去掩蔽剂反应。

[0331] 甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

[0332] 在第二方面的实施方案中,该方法包括:

[0333] (A) 由式 (VIA) 的化合物产生式 (VIB) 的化合物,式 (VIA) 的化合物具有下述结构:



[0335] 其中

[0336] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[0337] (a1)  $R_3$ 是H或羟基保护基, $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键,各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ,其中 $R_6$ 是H或羟基保护基;

[0338] 或

[0339] (a2)  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成键, $R_5$ 是H,和

[0340] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ;

[0341] 或

[0342] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0343] (b1) Z是氯、溴或碘,和 $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键;

[0344] 或

[0345] (b2) Z与 $R_2$ 组合形成双键,和 $R_1$ 是羟基保护基;

[0346] 和

[0347] X是O,和

[0348]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0349] 或

[0350]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0351] 或

[0352] X是N,和

[0353]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

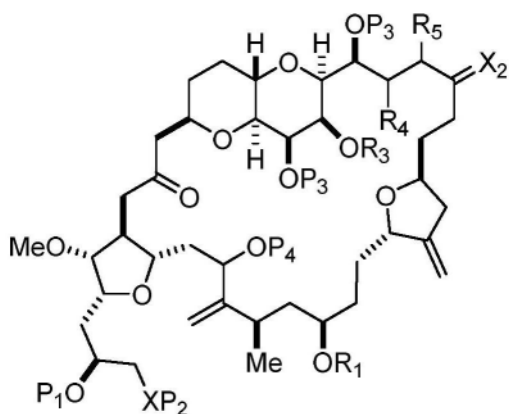
[0354] 或

[0355]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[0356] 和

[0357] 式 (VIB) 的化合物具有下述结构:

[0358]



(VIB),

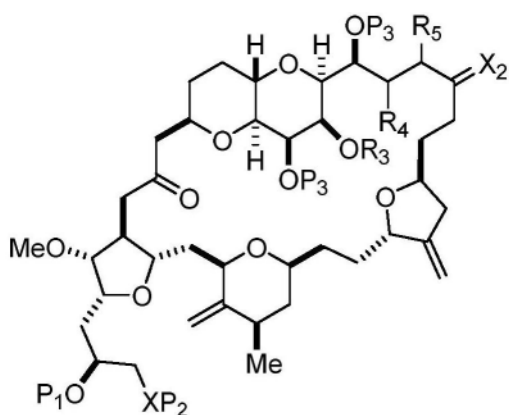
[0359]

其中 $P_4$ 是H或羟基保护基;

[0360]

(B) 由式 (VIB) 的化合物产生式 (VIC) 的化合物, 式 (VIC) 的化合物具有下述结构:

[0361]

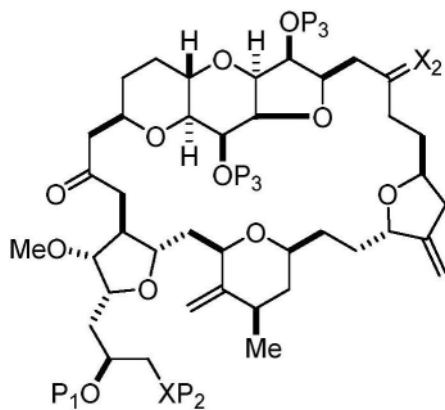


(VIC);

[0362]

(C) 由式 (VIC) 的化合物产生式 (ID) 的化合物, 式 (ID) 的化合物具有下述结构:

[0363]



(ID);

[0364]

和

[0365]

(D) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[0366]

产生式 (VIB) 的化合物可包括使式 (VIA) 的化合物与Cr (II) 盐和Ni (II) 盐反应。

[0367]

产生式 (ID) 的化合物可包括使式 (VIB) 的化合物与羟基保护基去除剂反应。

[0368]

在式 (ID) 中, 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子可组合形成缩酮。在式 (ID) 中,  $P_1$ 可以是H。在式 (ID) 中, X可以是O, 和 $P_2$ 可以是H。由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺



酸艾日布林可包括胺化式(ID)的化合物。

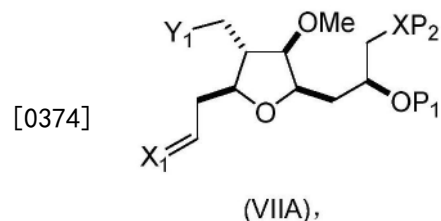
[0369] 在式(ID)中,X与P<sub>2</sub>可组合形成被掩蔽的氨基。由式(ID)的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林可包括使式(ID)的化合物与氨基去掩蔽剂反应。

[0370] 甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

[0371] 在第三方面,本发明提供一种制备艾日布林的合成中的中间体的方法,该方法包括通过使式(VIIA)的化合物与式(VIIB)的化合物和R<sub>3</sub>OH反应来进行普林斯反应(Prins reaction),

[0372] 其中R<sub>3</sub>可以是任选取代的酰基;

[0373] 其中式(VIIA)的化合物可具有下述结构:



[0375] 其中

[0376] Y<sub>1</sub>是SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>或COOR<sub>1</sub>,和R<sub>1</sub>是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0377] X<sub>1</sub>是O,或X<sub>1</sub>连同其连接的碳形成环状缩醛;和

[0378] X是O,和

[0379] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0380] 或

[0381] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0382] 或

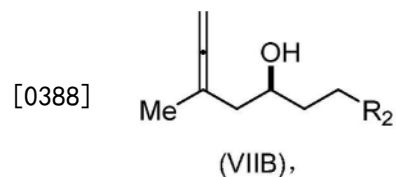
[0383] X是N,和

[0384] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基,和X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基;

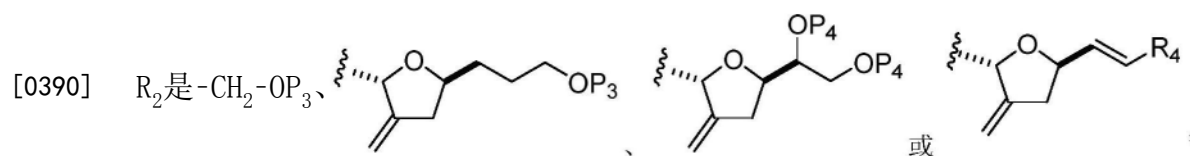
[0385] 或

[0386] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[0387] 其中式(VIIB)的化合物可具有下述结构:



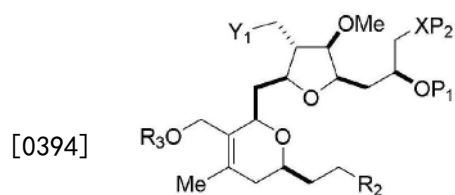
[0389] 其中



[0391] 其中P<sub>3</sub>是H或羟基保护基;各P<sub>4</sub>独立地是羟基保护基,或两个P<sub>4</sub>基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和R<sub>4</sub>是H或-CH<sub>2</sub>X<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,

[0392] 其中 $X_2$ 是O、 $-CH_2-$ 或 $NP_5$ ,其中 $P_5$ 是磺酰基;

[0393] 和其中中间体是式(VIIC)的化合物:

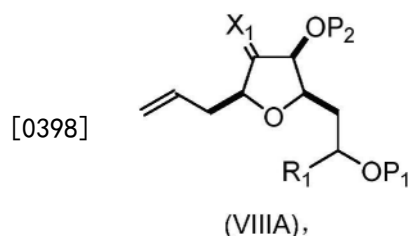


(VIIC)。

[0395] 进行普林斯反应可包括使式(VIIA)的化合物与路易斯酸(例如,三氟化硼或其溶剂合物)反应。

[0396] 在第四方面,本发明提供一种制备艾日布林的合成中的中间体的方法,该方法可包括:

[0397] (A) 切割式(VIIIA)的化合物中的双键以提供式(VIIIB)的化合物,式(VIIIA)的化合物具有下述结构:



[0399] 其中

[0400]  $X_1$ 可以是氧代基,或 $X_1$ 连同其连接的碳原子形成缩酮或 $-(CH(OP_3))-$ ,其中 $P_3$ 可以是H

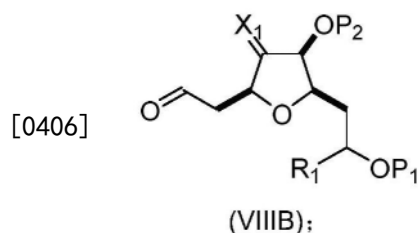
[0401] 或羟基保护基;

[0402]  $R_1$ 可以是H或 $-CH_2OP_4$ ;

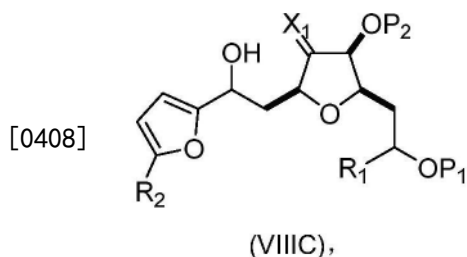
[0403]  $P_1$ 、 $P_2$ 和 $P_4$ 的每一个可以独立地是羟基保护基,或

[0404]  $P_1$ 和 $P_4$ 连同各自可连接的原子可组合形成环状被保护的二醇;和

[0405] 式(VIIIB)的化合物具有下述结构:

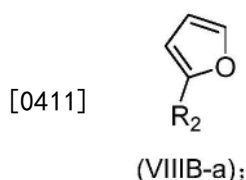


[0407] (B) 使式(VIIIB)的化合物与式(VIIIB-a)的化合物反应以提供式(VIIIC)的化合物:

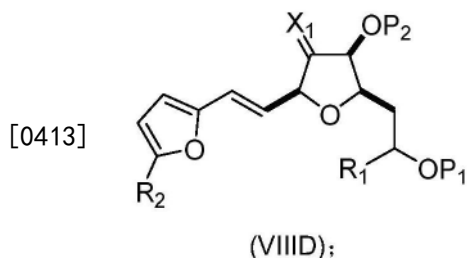


[0409] 其中 $R_2$ 可以是H或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}_5$ ,和 $\text{P}_5$ 可以是羟基保护基;

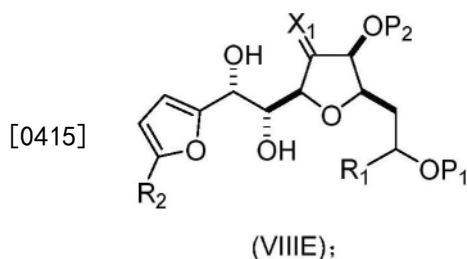
[0410] 和式(VIII B-a)的化合物具有下述结构:



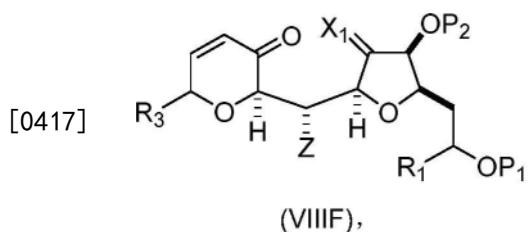
[0412] (C) 使式(VIII C)的化合物与脱水剂反应以提供式(VIII D)的化合物:



[0414] (D) 使式(VIII D)的化合物与二羟基化剂反应以提供式(VIII E)的化合物:

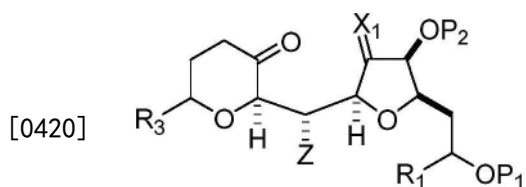


[0416] (E) 通过反应序列制备式(VIII F)的化合物,该反应序列包括:使式(VIII E)的化合物与N-溴琥珀酰亚胺反应以提供第一中间体,使第一中间体与酰化剂(例如,羧酸酐)反应以提供第二中间体,和(a)当 $R_2$ 可以是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}_5$ 时,使第二中间体与还原剂接触,或(b)当 $R_2$ 可以是H时,烯丙基化第二中间体,以提供式(VIII F)的化合物:



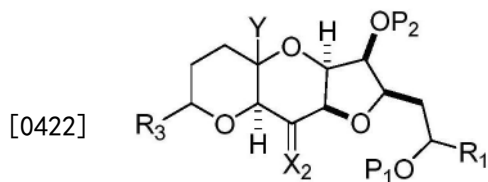
[0418] 其中Z可以是酯基或 $-\text{OP}_7$ ,其中 $\text{P}_7$ 可以是H或羟基保护基,和 $R_3$ 可以是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}_5$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ;

[0419] (F) 使式(VIII F)的化合物与1,4-还原剂反应以提供式(VIII G)的化合物:



(VIII G); 和

[0421] (G) 通过反应序列形成式 (VIII H) 的化合物, 该反应序列包括使式 (VIII G) 的化合物与布朗斯台德酸 (Brønsted acid) 和 Y-H 反应, 其中 Y 可以是任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 式 (VIII H) 的化合物具有下述结构:

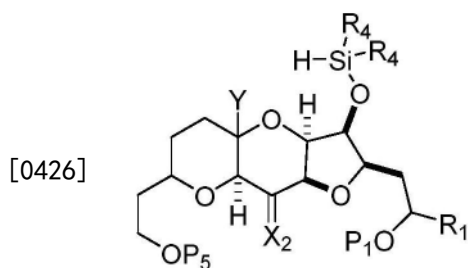


(VIII H),

[0423] 其中 Y 可以是任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基醚; R<sub>2</sub> 可以是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP<sub>5</sub>; X<sub>2</sub> 可以是氧代基, 或 X<sub>2</sub> 连同其可连接的碳形成缩酮或 - (CH (OP<sub>6</sub>)) -, 其中 P<sub>6</sub> 可以是羟基保护基。

[0424] 在第四方面的一些实施方案中, 该方法进一步包括:

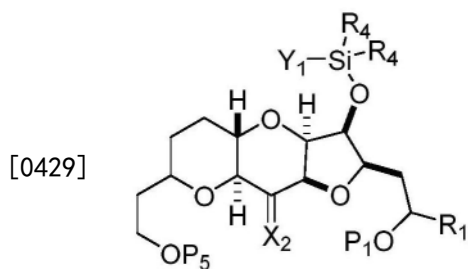
[0425] (H) 用 -Si (R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>H 置换式 (VIII H) 的化合物中的 P<sub>2</sub> 以提供式 (VIII J) 的化合物:



(VIII J),

[0427] 其中各 R<sub>4</sub> 独立地是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

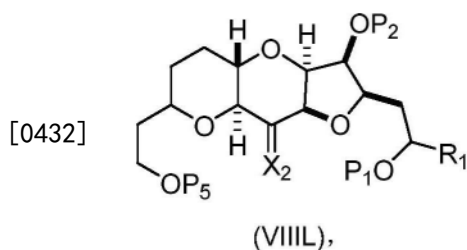
[0428] (I) 使式 (VIII J) 的化合物与路易斯酸反应以提供式 (VIII K) 的化合物:



(VIII K);

[0430] 其中 Y<sub>1</sub> 是氟、氯或溴; 和

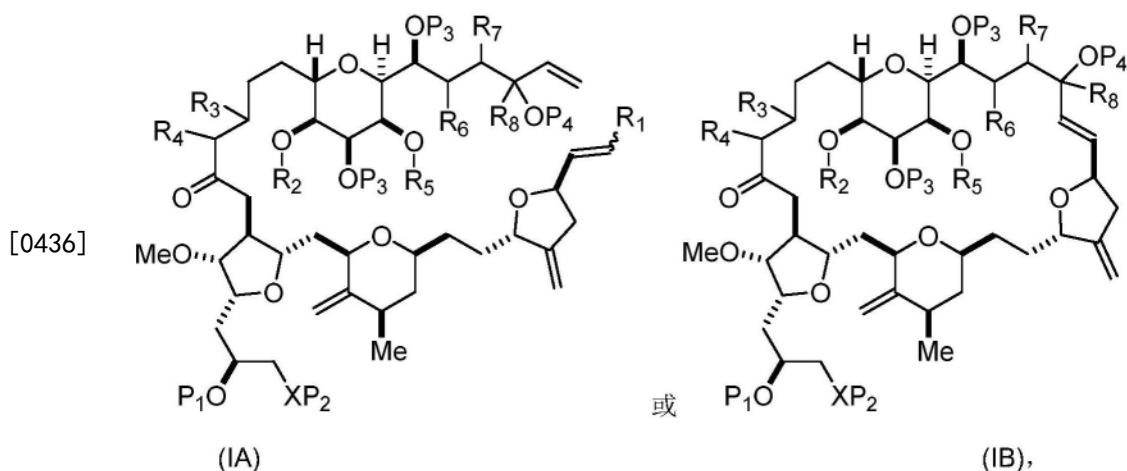
[0431] (J) 使式 (VIII K) 的化合物与羟基保护基去除剂反应, 然后与羟基保护剂反应以提供式 (VIII L) 的化合物:



[0433] 其中P<sub>o</sub>是羟基保护基。

[0434] 在第五方面,本发明提供式(IA)、(IB)、(IC)、(IIA)、(IIB)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、(IVB)、(IVE)、(VA)、(VB)、(VIA)、(VIB)、(VIIB)和(VIIC)的化合物。本发明还提供式(VIIIC)、(VIIID)、(VIIIE)、(VIIIF)、(VIIIG)、(VIIIH)、(VIIIJ)、(VIIIK)和(VIIIL)的化合物。

[0435] 第五方面的化合物可以是式 (IA) 或 (IB) 的化合物或其盐:



[0437] 其中

[0438]  $R_1$ 是H或 $-CH_2X_1CH_2CH=CH_2$ ,其中 $X_1$ 是O、 $-C(R_9)_2$ -或 $NP_5$ ,和其中各 $R_9$ 独立地是H或 $-COOR_{10}$ , $P_5$ 是N-保护基,和 $R_{10}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基;

[0439] (a1) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基, R<sub>3</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基醚, 和R<sub>4</sub>是H;

[0440] (a2)  $R_2$  是H或羟基保护基, 和 $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成双键;

[0441] 或

[0442] (a3)  $R_9$ 与 $R_3$ 组合形成键,和 $R_4$ 是H;

[0443] (b1)  $R_5$  是H或羟基保护基, 和 $R_6$ 与 $R_7$ 组合形成双键;

[0444] 或

[0445] (b2)  $R_5$ 与 $R_6$ 组合形成键,和 $R_7$ 是H;

[0446] (c1)  $R_8$  是 H, 和  $P_4$  是 H 或羟基保护基;

[0447] 或

[0448] (c2)  $R_8$ 与 $P_4$ 组合形成双键;

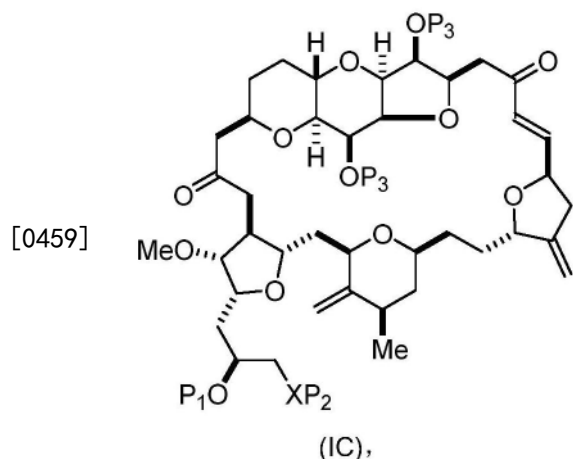
[0449] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基;和

[0450] X是0,和

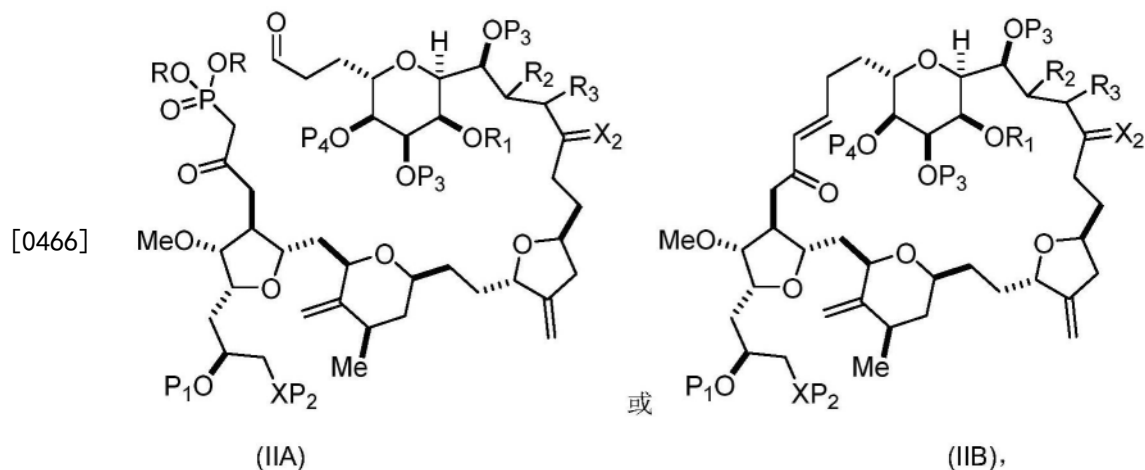
[0451]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0452] 或

- [0453]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；  
 [0454] 或  
 [0455] X是N, 和  
 [0456]  $P_1$ 是H或羟基保护基, 和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；  
 [0457] 或  
 [0458]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。第五方面的化合物可以是式(IC)的化合物或其盐：



- [0460] 其中  
 [0461] 各 $P_3$ 独立地是羟基保护基；和  
 [0462] X是O,  $P_1$ 是羟基保护基, 和 $P_2$ 是H或羟基保护基；  
 [0463] 或  
 [0464]  $P_1$ 是羟基保护基, 和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基。  
 [0465] 第五方面的化合物可以是式(IIA)或(IIB)的化合物或其盐：

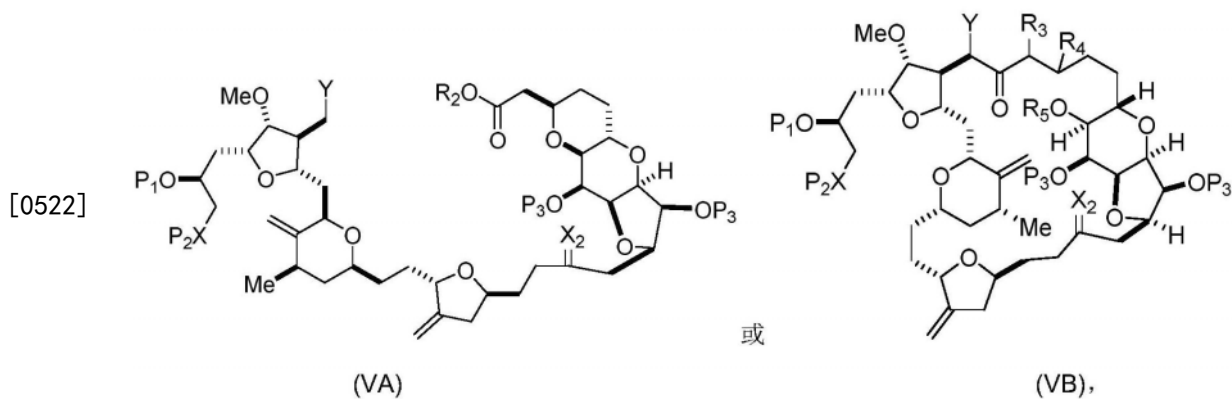


- [0467] 其中  
 [0468] 各R独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基；  
 [0469] (i)  $R_1$ 是H或羟基保护基, 和 $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键；  
 [0470] 或  
 [0471] (ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键, 和 $R_3$ 是H；  
 [0472] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基；或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的









[0523] 其中

[0524] Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 或 $\text{COOR}_1$ ,其中当Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基,和当Y是 $\text{COOR}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0525] 各 $\text{P}_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $\text{X}_2$ 是氧代基,或两个 $\text{P}_3$ 基团和 $\text{X}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0526]  $\text{R}_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基;和

[0527] X是O,和

[0528]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 的每一个独立地是羟基保护基,

[0529] 或

[0530]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0531] 或

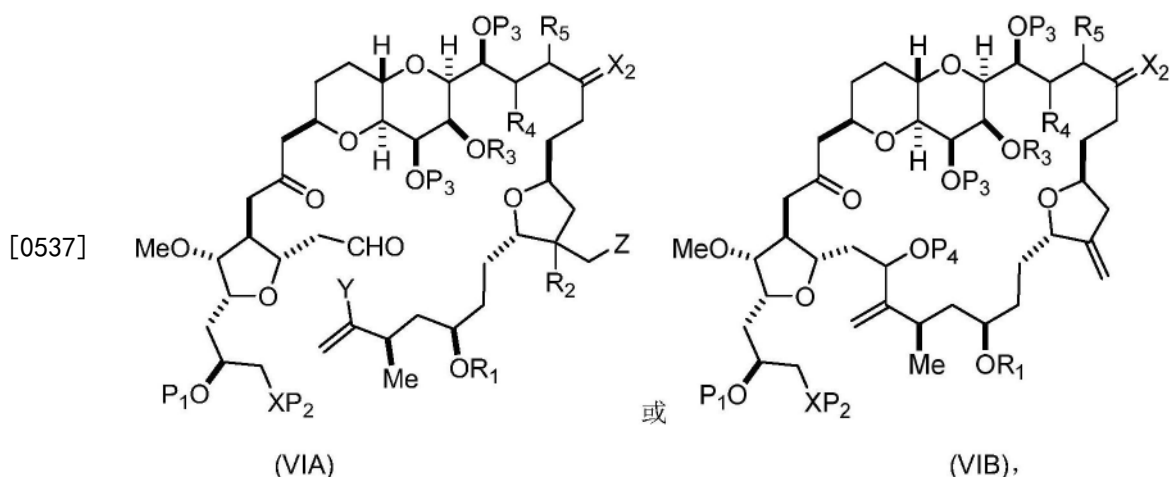
[0532] X是N,和

[0533]  $\text{P}_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $\text{P}_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0534] 或

[0535]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0536] 式(VIA)或(VIB)的化合物或其盐:



[0538] 其中

[0539] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[0540]  $\text{P}_4$ 是H或羟基保护基;

[0541] (a1)  $R_3$  是H或羟基保护基,  $R_4$  与  $R_5$  组合形成双键, 各  $P_3$  独立地是H或羟基保护基, 和  $X_2$  连同其连接的形成羰基或  $-(CH(OR_6))-$ , 其中  $R_6$  是H或羟基保护基;

[0542] 或

[0543] (a2)  $R_3$  与  $R_4$  组合形成键,  $R_5$  是H, 和

[0544] 各  $P_3$  独立地是H或羟基保护基, 和  $X_2$  连同其连接的碳形成羰基或  $-(CH(OR_6))-$ ;

[0545] 或

[0546] 两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0547] (b1) Z 是氯、溴或碘, 和  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键;

[0548] 或

[0549] (b2) Z 与  $R_2$  组合形成双键, 和  $R_1$  是羟基保护基;

[0550] 和

[0551] X 是O, 和

[0552]  $P_1$  和  $P_2$  的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0553] 或

[0554]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0555] 或

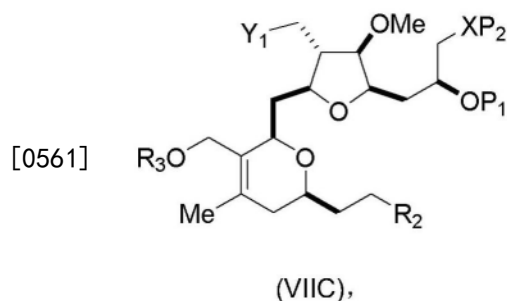
[0556] X 是N, 和

[0557]  $P_1$  是H或羟基保护基, 和X与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0558] 或

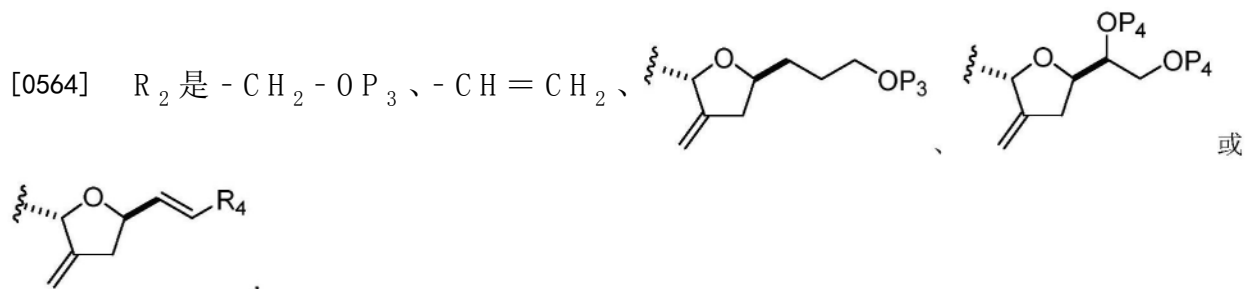
[0559]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0560] 第五方面的化合物可以是式 (VIIC) 的化合物或其盐:



[0562] 其中

[0563]  $Y_1$  是  $SO_2R_1$  或  $COOR_1$ , 和  $R_1$  是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;



[0565] 其中  $P_3$  是H或羟基保护基; 各  $P_4$  独立地是羟基保护基, 或两个  $P_4$  基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇; 和  $R_4$  是H或  $-CH_2X_2CH=CH_2$ , 其中  $X_2$  是O、 $-CH_2-$  或  $NP_5$ ,

其中P<sub>5</sub>是磺酰基；

[0566] R<sub>3</sub>是任选取代的酰基；和

[0567] X是O, 和

[0568] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基，

[0569] 或

[0570] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[0571] 或

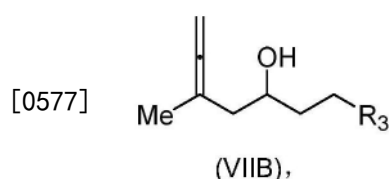
[0572] X是N, 和

[0573] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基，和X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基；

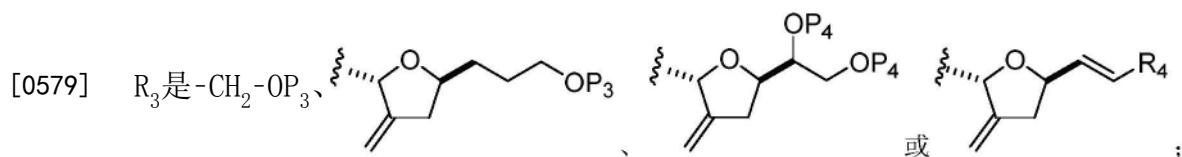
[0574] 或

[0575] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0576] 第五方面的化合物可以是式 (VIIB) 的化合物：



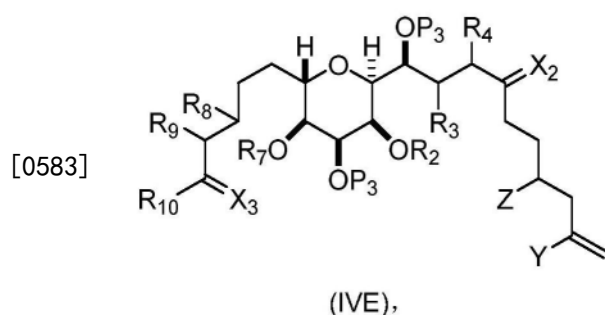
[0578] 其中



[0580] 其中

[0581] P<sub>3</sub>是羟基保护基；各P<sub>4</sub>独立地是羟基保护基，或两个P<sub>4</sub>基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；和R<sub>4</sub>是H或-CH<sub>2</sub>X<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>，其中X<sub>2</sub>是O、-CH<sub>2</sub>-或NP<sub>5</sub>，其中P<sub>5</sub>是磺酰基。

[0582] 第五方面的化合物可以是式 (IVE) 的化合物：



[0584] 其中

[0585] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[0586] Z是酯基、磺酸酯基、氯、溴或碘；

[0587] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基，和X<sub>2</sub>是氧代基；或两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮；和

[0588] (a1) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基，R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成双键；

[0589] 或

[0590] (a2)  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成键,和 $R_4$ 是H;

[0591] (b1)  $R_7$ 与 $R_8$ 组合形成键,和 $R_9$ 是H;

[0592] 或

[0593] (b2)  $R_7$ 是H或羟基保护基,和 $R_8$ 与 $R_9$ 组合形成双键;

[0594] (c1)  $X_3$ 是氧代基和 $R_{10}$ 是H或 $-OP_5$ ,其中 $P_5$ 是H或醚羟基保护基;

[0595] 或

[0596] (c2)  $X_3$ 和 $R_{10}$ 连同给它们连接的碳原子形成 $-CH_2OP_6$ ,其中 $P_6$ 是H或羟基保护基,和 $R_{10}$ 是H。

[0597] 定义

[0598] 本发明中有用的化合物可以是同位素标记的化合物。可用的同位素包括氢、碳、氮和氧(例如, $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ 和 $^{17}O$ )。同位素标记的化合物可通过使用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素 标记的试剂合成化合物来制备。

[0599] 对于任何下述化学定义,原子符号后的数字表示在特定化学部分中存在的该元素的原子总数。如可理解的,可视需要存在本文所述的其它原子(例如氢原子)或取代基以满足原子的化合价。例如,未取代的 $C_2$ 烷基具有式 $-CH_2CH_3$ 。当用于本文定义的基团时,提及碳原子数包括缩醛和缩酮基团中的二价碳,但不包括 酰基、酯基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基中的羰基碳。提及杂芳基中的氧、氮或硫原子数则仅包括构成杂环 的一部分的那些原子。

[0600] 所谓“缩醛”是指 $-O-(CHR)-O-$ ,其中R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0601] 所谓“酰基”是指 $-C(O)R$ ,其中R是H、烷基、烯基、芳基或芳基烷基。在示例性酰基中,R是H、 $C_{1-12}$ 烷基(例如, $C_{1-8}$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{2-7}$ 、 $C_{3-12}$ 或 $C_{3-6}$ 烷基)、 $C_{2-12}$ 烯基(例如, $C_{2-8}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{3-12}$ 或 $C_{3-6}$ 烯基)、 $C_{6-20}$ 芳基(例如, $C_{6-15}$ 、 $C_{6-10}$ 、 $C_{8-20}$ 或 $C_{8-15}$ 芳基)、单环 $C_{1-6}$ 杂芳基(例如,单环 $C_{1-4}$ 或 $C_{2-6}$ 杂芳基)、 $C_{4-19}$ 杂芳基(例如, $C_{4-10}$ 杂芳基)、 $(C_{6-15})$ 芳基( $C_{1-6}$ )烷基、 $(C_{1-6})$ 杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基或 $(C_{4-19})$ 杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基。如本文中定义,酰基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。酰基可以是未取代或 取代的(例如,任选取代的酰基)。在任选取代的酰基中,取代基R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0602] 所谓“酰化剂”是指与胺或羟基反应分别产生酰胺或酯的化合物。酰化剂具有式 $R-LG$ ,其中R是酰基,和 LG是卤素、碳酸酯基或 $-OR'$ ,其中 $R'$ 是酰基。

[0603] 所谓“醇盐”是指阴离子化合物 $RO$ ,其中R是烷基。醇盐的平衡离子可以是碱金属阳离子、碱土金属阳离子 或四烷基铵阳离子。醇盐可以是以与烷基相同的方式任选取代的。

[0604] 所谓“烷氧基”是指 $-OR$ ,其中R是烷基。烷氧基可以是以与烷基相同的方式任选取代的。

[0605] 所谓“烷氧基烷基”是指 $-OR$ ,其中R是被烷氧基取代的烷基。烷氧基烷基的各部分可以是以与烷基相同的 方式任选取代的。

[0606] 所谓“烷基”是指直链或支链饱和环状(即,环烷基)或非环状的1-12个碳的烃基,除非另外指定。示例性烷基包括 $C_{1-8}$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{2-7}$ 、 $C_{3-12}$ 和 $C_{3-6}$ 烷基。具体实例包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基-1-丙基、1-丁基、2-丁基等。烷基可以是被1、2、3或4个选自卤

素、烷氧基、芳氧基、芳基烷基氧基、氧代基、烷基硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳基烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基和叠氮基的取代基任选取代的。

[0607] 所谓“烷基氨基”是指-NHR，其中R是烷基。所谓“[烯基]烷基氨基”是指-NRR'，其中R是烷基，和R'是烯基。所谓“[芳基]烷基氨基”是指-NRR'，其中R是烷基，和R'是芳基。所谓“[芳基烷基]烷基氨基”是指-NRR'，其中R是烷基，和R'是芳基烷基。所谓“二烷基氨基”是指-NR<sub>2</sub>，其中各R是独立选择的烷基。

[0608] 所谓“亚烷基”是指二价烷基。亚烷基基团可以是以与烷基相同的方式任选取代的。例如，C<sub>1</sub>亚烷基是-CH<sub>2</sub>-。

[0609] 所谓“亚烷基二硫基”是指-S-亚烷基-S-。亚烷基二硫基可以是以与烷基相同的方式任选取代的。

[0610] 所谓“烷基硫基”是指-SR，其中R是烷基。烷基硫基可以是以与烷基相同的方式任选取代的。

[0611] 所谓“烯基”是指直链或支链的环状或非环状的2-12个碳(除非另外指定)且含有一个或多个碳-碳双键的烃基。示例性烯基包括C<sub>2-8</sub>、C<sub>2-7</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烯基。具体实例包括乙烯基(ethenyl或vinyl)、1-丙烯基、2-丙烯基(即，烯丙基)、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基(即，巴豆基)等。烯基可以是以与烷基相同的方式任选取代的。在本文的任何语境中使用的烯基也可以被芳基取代。

[0612] 所谓“酰胺基”是指-NHR，其中R是酰基。酰胺基可以是以与酰基相同的方式任选取代的。

[0613] 所谓“缩醛胺”是指-O-CR<sub>2</sub>-NR'，其中各R独立地是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基，或两个R基一起是任选取代的亚烷基，和R'是H或N-保护基。特别地，R'可以是N-保护基(例如，Boc)。

[0614] 所谓“氨基”是指-NR<sub>2</sub>，其中N与R<sub>2</sub>组合形成叠氮基，或各R独立地是H或N-保护基，或两个R组合形成N-保护基。当各R是H时，氨基可以是未掩蔽的，或当至少一个R不是H时，是掩蔽的。因此，任选被掩蔽的氨基可以是掩蔽的或未被掩蔽的氨基。

[0615] 所谓“芳基”是指具有一个或多个芳环的单环或多环的环系统，其中该环系统是碳环的或杂环的。杂环芳基也称为杂芳基。杂芳基包括1-4个独立选自O、N和S的原子。示例性碳环芳基包括C<sub>6-20</sub>、C<sub>6-15</sub>、C<sub>6-10</sub>、C<sub>8-20</sub>和C<sub>8-15</sub>芳基。优选的芳基是C<sub>6-10</sub>芳基。碳环芳基的具体实例包括苯基、茛满基、茛基、萘基、菲基、蒽基和芴基。示例性杂芳基包括具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子和1-6个碳(例如，C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-4</sub>和C<sub>2-6</sub>)的单环环。单环杂芳基优选包括5-9个环成员。其它杂芳基优选包括4-19个碳原子(例如，C<sub>4-10</sub>)。杂芳基的具体实例包括吡啶基、喹啉基、二氢喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、二氢喹唑啉基和四氢喹唑啉基。芳基可以是被1、2、3、4或5个选自烷基、烯基、芳基、芳基烷基、卤素、烷氧基、芳氧基、芳基烷基氧基、烷基硫基、亚烷基二硫基、烷基氨基、[烯基]烷基氨基、[芳基]烷基氨基、[芳基烷基]烷基氨基、二烷基氨基、甲硅烷基、磺酰基、氰基、硝基、羧基和叠氮基的取代基任选取代的。

[0616] 所谓“芳基烷基”是指-R'R，其中R'是亚烷基，和R是芳基。芳基烷基可以是以与对各R'和R基的定义相同的方式任选取代的。

[0617] 所谓“芳基烷基氧基”是指-OR，其中R是芳基烷基。芳基烷基氧基可以是以与对芳

基烷基的定义相同的方式任选取代的。

[0618] 所谓“芳氧基”是指-OR,其中R是芳基。芳氧基可以是以与芳基相同的方式任选取代的。

[0619] 所谓“叠氮基”是指-N<sub>3</sub>。

[0620] 所谓“硼酸酯基”是指-OBRO-,其中R是烷基、烯基、芳基、芳基烷基、烷氧基或2,6-二乙酰胺基苯基。

[0621] 硼酸酯基可以是取代的,当R是取代烷基、取代烯基、取代芳基、取代芳基烷基或取代烷氧基时。备选地,硼酸酯基可以是未取代的,当R是未取代的烷基、未取代的烯基、芳基、未取代的芳基烷基、未取代的烷氧基或2,6-二乙酰胺基苯基。

[0622] 所谓“氨基甲酸酯基”是指下述基团:当为羟基保护基时,具有式-OC(O)NR<sub>2</sub>,或当为胺保护基时,具有式-NR'-C(O)OR,其中各R和R'独立地是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0623] 所谓“碳酸酯基”是指-OC(O)OR,其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0624] 所谓“羰基”是指-C(O)-。

[0625] 所谓“羧基”是指游离酸、离子化或盐形式的-C(O)OH。

[0626] 所谓“羧酸”是指R-OH,其中R是任选取代的酰基。

[0627] 所谓“羧酸酐”是指R-O-R,其中各R独立地是任选取代的酰基。

[0628] 所谓“二羰基”是指-C(O)-C(O)-。

[0629] 所谓“酯基”是指-OC(O)R,其中-C(O)R是任选取代的酰基。

[0630] 所谓“醚基”是指-OR,其中R是烷基、烯基、芳基烷基、甲硅烷基或2-四氢吡喃基。醚基可以是任选取代的,如对各R基所定义的。

[0631] 所谓“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0632] 所谓“羟基保护基”是指任何能够保护其连接的氧原子免于反应或成键的基团。羟基保护基是本领域已知的,例如,见述于:Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 第4版, 2006。示例性保护基(具有它们连接的氧原子)独立选自酯基、碳酸酯基、氨基甲酸酯基、磺酸酯基和醚基。在示例性酯基羟基保护基中,酰基的R是C<sub>1-12</sub>烷基(例如, C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>2-7</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烷基)、C<sub>2-12</sub>烯基(例如, C<sub>2-8</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烯基)、碳环C<sub>6-20</sub>芳基(例如, C<sub>6-15</sub>、C<sub>6-10</sub>、C<sub>8-20</sub>和C<sub>8-15</sub>芳基)、单环C<sub>1-6</sub>杂芳基(例如, C<sub>1-4</sub>和C<sub>2-6</sub>杂芳基)、C<sub>4-19</sub>杂芳基(例如, C<sub>4-10</sub>杂芳基)、(C<sub>6-15</sub>)芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>4-19</sub>)杂芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基或(C<sub>1-6</sub>)杂芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基。用于酯基的酰基的具体实例包括甲酰基、苯甲酰基、甲酰基、乙酰基(例如, 未取代的或氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、三苯基甲氧基乙酰基和p-氯苯氧基乙酰基)、3-苯基丙酰基、4-氧代戊酰基、4,4-(亚乙基二硫基)戊酰基、新戊酰基(Piv)、乙烯基新戊酰基、巴豆酰基、4-甲氧基-巴豆酰基、萘酰基(例如, 1-或2-萘酰基)和苯甲酰基(例如, 未取代或取代的, 例如, p-甲氧基苯甲酰基、邻苯二甲酰基(包括盐, 例如三乙基胺盐和钾盐)、p-溴苯甲酰基和2,4,6-三甲基苯甲酰基)。如本文所定义, 酯基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。在示例性碳酸酯基羟基保护基中, R是C<sub>1-12</sub>烷基(例如, C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>2-7</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烷基)、C<sub>2-12</sub>烯基(例如, C<sub>2-8</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烯基)、碳环C<sub>6-20</sub>芳基(例如, C<sub>6-15</sub>、C<sub>6-10</sub>、C<sub>8-20</sub>和C<sub>8-15</sub>芳基)、单环

C<sub>1-6</sub> 杂芳基 (例如, C<sub>1-4</sub> 和 C<sub>2-6</sub> 杂芳基)、C<sub>4-19</sub> 杂芳基 (例如, C<sub>4-10</sub> 杂芳基)、(C<sub>6-15</sub>) 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>4-19</sub>) 杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基或 (C<sub>1-6</sub>) 杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基。具体实例包括甲基、9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、乙烯基、烯丙基、t-丁基、p-硝基苄基和苄基的碳酸酯基。如本文所定义, 碳酸酯基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。在示例性氨基甲酸酯基羟基保护基中, 各R独立地是H、C<sub>1-12</sub>烷基 (例如, C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>2-7</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烷基)、C<sub>2-12</sub>烯基 (例如, C<sub>2-8</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烯基)、碳环C<sub>6-20</sub>芳基 (例如, C<sub>6-15</sub>、C<sub>6-10</sub>、C<sub>8-20</sub>和C<sub>8-15</sub>芳基)、单环C<sub>1-6</sub>杂芳基 (例如, C<sub>1-4</sub>和C<sub>2-6</sub>杂芳基)、C<sub>4-19</sub>杂芳基 (例如, C<sub>4-10</sub>杂芳基)、(C<sub>6-15</sub>) 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>4-19</sub>) 杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基或 (C<sub>1-6</sub>) 杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基。具体实例包括N-苯基和N-甲基-N-(o-硝基苯基)的氨基甲酸酯基。如本文所定义, 氨基甲酸酯基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。示例性醚基羟基保护基包括C<sub>1-12</sub>烷基 (例如, C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>2-7</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烷基)、C<sub>2-12</sub>烯基 (例如, C<sub>2-8</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烯基)、(C<sub>6-15</sub>) 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>4-19</sub>) 杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 杂芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷基硫基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>6-10</sub>) 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基和甲硅烷基 (例如, 三(C<sub>1-6</sub>烷基)甲硅烷基、三(C<sub>6-10</sub>芳基或C<sub>1-6</sub>杂芳基)甲硅烷基、二(C<sub>6-10</sub>芳基或C<sub>1-6</sub>杂芳基)(C<sub>1-6</sub>烷基)甲硅烷基和(C<sub>6-10</sub>芳基或C<sub>1-6</sub>杂芳基)二(C<sub>1-6</sub>烷基)甲硅烷基)。烷基醚基的具体实例包括甲基和t-丁基, 和烯基醚基的实例是烯丙基。醚基羟基保护基可用于保护羧基 (例如, 具有C<sub>1-12</sub>烷基 (例如, C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>2-7</sub>、C<sub>3-12</sub>和C<sub>3-6</sub>烷基)、(C<sub>6-15</sub>) 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷基硫基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基或(C<sub>6-10</sub>) 芳基 (C<sub>1-6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1-6</sub>) 烷基)。可用作醚基羟基保护基的烷氧基烷基和烷基硫基烷基的实例包括甲氧基甲基、甲基硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基和β-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基。可用作醚基羟基保护基的芳基烷基实例包括苄基、p-甲氧基苄基 (MPM)、3,4-二甲氧基苄基、三苯基甲基 (三苯甲基)、o-硝基苄基、p-硝基苄基、p-卤代苄基、2,6-二氯苄基、p-氰基苄基、萘基甲基和2-和4-吡啶甲基的醚基。甲硅烷基醚基的具体实例包括三甲基甲硅烷基 (TMS)、三乙基甲硅烷基 (TES)、t-丁基二甲基甲硅烷基 (TBS)、t-丁基二苯基甲硅烷基 (TBDPS)、三异丙基甲硅烷基 (TIPS) 和三苯基甲硅烷基 (TPS) 醚基。芳基烷基氧基烷基醚基的实例是苄基氧基甲基醚基。如本文所定义, 醚基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。邻或1,3-二醇可用二醇保护基保护 (例如, 以产生“环状被保护的二醇”), 二醇保护基例如缩醛 (例如, 含有C<sub>1-6</sub>亚烷基)、缩酮 (例如, 含有C<sub>3-6</sub>亚烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基)、环状亚甲硅烷基、环状碳酸酯基和环状硼酸酯基。缩醛和缩酮的实例包括亚甲基-二氧化代基、亚乙基-二氧化代基、亚苄基-二氧化代基、亚异丙基-二氧化代基、亚环己基-二氧化代基和亚环戊基-二氧化代基。环状亚甲硅烷基的实例是二-t-丁基亚甲硅烷基。另一种二醇保护基是1,1,3,3-四异丙基硅氧烷二基。环状硼酸酯基的实例包括甲基、乙基、苯基和2,6-二乙酰胺基苯基的硼酸酯基。保护基可以是取代的, 如本领域已知; 例如, 芳基和芳基烷基 (例如苯基、苄基、萘基或吡啶基) 可以被C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、硝基、氰基、羧基或卤素取代。烷基 (例如甲基、乙基、异丙基、正丙基、t-丁基、正丁基和仲丁基) 和烯基 (例如乙烯基和烯丙基) 也可被氧代基、芳基磺酰基、卤素和三烷基甲硅烷基取代。优选的保护基是TBS和Piv。在不同的条件下除去正交 (orthogonal) 的保护基, 如本领域已知。

[0633] 所谓“酰亚胺基”是指-NR<sub>2</sub>, 其中各R独立地是任选取代的酰基。

[0634] 所谓“缩酮”是指-O-CR<sub>2</sub>-O-, 其中各R独立地是任选取代的烷基、任选取代的烯基、

任选取代的芳基或任 选取代的芳基烷基,或两个R基团一起是任选取代的亚烷基。

[0635] 所谓“大环化”是指将非大环化合物转变成含有至少一个n-元环的化合物的反应,其中n等于或大于16。

[0636] 所谓“非可烯醇化的”是指单独或与其连接的基团组合都不可能通过去质子化/再质子化顺序形成烯醇的基 团。例如,“非可烯醇化的烷基”可通过季碳原子(即,不与氢原子键合的碳原子)键合于砜基团或羰基。

[0637] 所谓“非大环”是指不含环或含有一个或多个m-元环的化合物,其中m小于或等于15。

[0638] 所谓“N-保护基”是指保护分子中的氮原子免于参与在化学合成期间的一个或多个非所需反应(例如,氧化反 应或特定的亲核和亲电子取代)的基团。常用的N-保护基公开于Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 第4版, 2006。示例性N-保护基包括:酰基(例如,甲酰基、乙酰 基、三氟乙酰基、丙酰基、新戊酰基、t-丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰 基、酞酰基、o-硝基苯氧基乙酰基、 $\alpha$ -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基和4-溴苯甲酰基);含磺酰基的基团(例如,苯磺酰基、p-甲苯磺酰基、o-硝基苯磺酰基和p-硝基苯磺酰基);形成氨基甲酸酯基的基团(例 如,苄基氧基羰基、p-氯苄基氧基羰基、p-甲氧基苄基氧基羰基、p-硝基苄基氧基羰基、2-硝基苄基氧基羰 基、p-溴苄基氧基羰基、3,4-二甲氧基苄基氧基羰基、3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、2,4-二甲氧基苄基氧基 羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄基氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄基氧基羰基、1-(p-联 苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 $\alpha, \alpha$ -二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁氧基羰基、二 异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙基氧基羰基、2,2,2,-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊基氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己基 氧基羰基,和苯基硫基羰基)、芳基烷基(例如,三苯基甲基);甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基);和形成亚 胺的基团(例如,二苯基亚甲基)。优选的N-保护基是乙酰基、苯甲酰基、苯基磺酰基、p-甲苯磺酰基、p-硝 基苯磺酰基、o-硝基苯磺酰基、叔丁氧基羰基(Boc)和苄基氧基羰基(Cbz)。

[0639] 所谓“1,3-噁唑烷-2-酮-5-基”是指1,3-噁唑烷-2-酮-5-基,其中氮原子被H或N-保护基(例如,Boc)取代。

[0640] 所谓“氧代(基)”或(O)是指=O。

[0641] 所谓“药学上可接受的盐”是指合理的医学判断范围内的盐,其适合用于与人和动物的组织接触而无过度的毒 性、刺激、过敏反应等,且匹配合理的效益/风险比。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,药学上可 接受的盐见述于:Berge等, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977, 以及Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008。代表性酸加成盐 包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、氢氯酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸 盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、



果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基 丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。优选的是甲磺酸盐。

[0642] 所谓“甲硅烷基”是指 $-\text{SiR}_3$ ，其中各R独立地是烷基、烯基、芳基或芳基烷基。甲硅烷基的实例包括三( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)甲硅烷基、三( $\text{C}_{6-10}$ 芳基或 $\text{C}_{1-6}$ 杂芳基)甲硅烷基、二( $\text{C}_{6-10}$ 芳基或 $\text{C}_{1-6}$ 杂芳基)( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)甲硅烷基和( $\text{C}_{6-10}$ 芳基或 $\text{C}_{1-6}$ 杂芳基)二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)甲硅烷基。应当理解，当甲硅烷基包括两个以上的烷基、烯基、芳基、杂芳基或芳基烷基时，独立地选择这些基团。如本文所定义，甲硅烷基中存在的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。甲硅烷基可以是以与对各R基团的定义相同的方式任选取代的。

[0643] 所谓“亚甲硅烷基”是指 $-\text{SiR}_2-$ ，其中各R独立地是烷基、烯基、芳基、芳基烷基或烷氧基。所谓“二烷基亚 甲硅烷基”是指亚甲硅烷基，其中各R是烷基。亚甲硅烷基可以是以与各R基团的定义相同的方式任选取代的。

[0644] 所谓“强碱”是指布朗斯台德碱，其共轭酸的 $\text{pK}_a$ 大于或等于13。强碱的非限制性实例包括烷基碱金属(例如，丁基锂或施洛瑟碱(Schlosser's base))、格氏试剂(Grignard reagent)(例如，烷基镁卤化物)、醇盐(例如，叔醇盐，例如t-丁醇盐)、酰胺(例如，二异丙基酰胺、四甲基哌啶或双(三甲基甲硅烷基)酰胺)和膦胍碱(例如，Schwesinger碱)。

[0645] 所谓“磺酰胺”是指 $-\text{NR}$ ，其中R是磺酰基。

[0646] 所谓“磺酸酯基”是指 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}$ ，其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。在示例性磺酸酯基中，R是 $\text{C}_{1-12}$ 烷基(例如， $\text{C}_{1-8}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 、 $\text{C}_{2-7}$ 、 $\text{C}_{3-12}$ 或 $\text{C}_{3-6}$ 烷基)、 $\text{C}_{2-12}$ 烯基(例如， $\text{C}_{2-8}$ 、 $\text{C}_{2-6}$ 、 $\text{C}_{2-4}$ 、 $\text{C}_{3-12}$ 或 $\text{C}_{3-6}$ 烯基)、碳环 $\text{C}_{6-20}$ 芳基(例如， $\text{C}_{6-15}$ 、 $\text{C}_{6-10}$ 、 $\text{C}_{8-20}$ 或 $\text{C}_{8-15}$ 芳基)、单环 $\text{C}_{1-6}$ 杂芳基(例如， $\text{C}_{1-4}$ 和 $\text{C}_{2-6}$ 杂芳基)、 $\text{C}_{4-19}$ 杂芳基(例如， $\text{C}_{4-10}$ 杂芳基)、( $\text{C}_{6-15}$ )芳基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基、( $\text{C}_{4-19}$ )杂芳基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基或( $\text{C}_{1-6}$ )杂芳基( $\text{C}_{1-6}$ )烷基。如本文所定义，磺酸酯基中的任何杂芳基具有1-4个独立选自O、N和S的杂原子。

[0647] 所谓“磺酰基”是指 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，其中R是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基或甲硅烷基。磺酰基的优选R基与上述对磺酸酯基描述的那些相同。

[0648] 所谓“硫缩醛基”是指 $-\text{S}-(\text{CHR})-\text{S}-$ ，其中R是H、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0649] 所谓“酮缩硫醇”是指 $-\text{S}-(\text{CR}_2)-\text{S}-$ ，其中各R独立地是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基。

[0650] 所谓“三氟甲烷磺酸酯基(triflate)”是指三氟甲磺酸酯基。

[0651] 本文记载的 $\text{pK}_a$ 值是指室温下共轭布朗斯台德酸在水中的 $\text{pK}_a$ 值，除非另外说明。

[0652] 附图简述

[0653] 图1是显示通过形成C.15-C.16键的大环化来制备艾日布林的流程图。

[0654] 图2是显示通过形成C.2-C.3键的大环化来制备艾日布林的流程图。

[0655] 图3是显示通过形成C.3-C.4键的大环化来制备艾日布林的流程图。

[0656] 图4是显示通过形成C.19-C.20键的大环化来制备艾日布林的流程图。

[0657] 图5是显示通过形成C.0-C.1键的大环化来制备艾日布林的流程图。

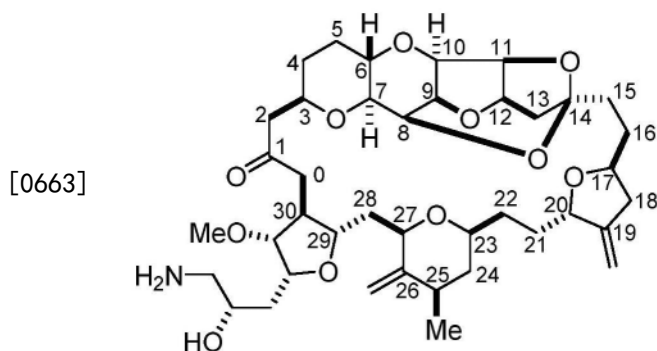
[0658] 图6是显示通过形成C.26-C.27键的大环化来制备艾日布林的流程图。

[0659] 图7是新戊酸2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3,9-二羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯及其C3-差向异构体的共晶的图示。

[0660] 详细说明

[0661] 本发明提供通过大环化来合成艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)的方法。本发明的大环化包括使非大环中间体经受形成碳-碳键的反应(例如,催化闭环烯烃复分解(catalytic Ring-Closing Olefin Metathesis)、烯化反应(例如,霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思烯化(Horner-Wadsworth-Emmons olefination)、野崎-桧山-岸反应或迪克曼反应)以提供大环中间体(例如,式(IB)、(IIB)、(IIIB)、(IVB)、(VB)或(VIB)的化合物)。该形成碳-碳键的反应提供艾日布林或其药学上可接受的盐的结构中的C.0-C.1、C.2-C.3、C.3-C.4、C.15-C.16、C.19-C.20或C.26-C.27键。艾日布林及其药学上可接受的盐的碳原子编号方案示于图表1。

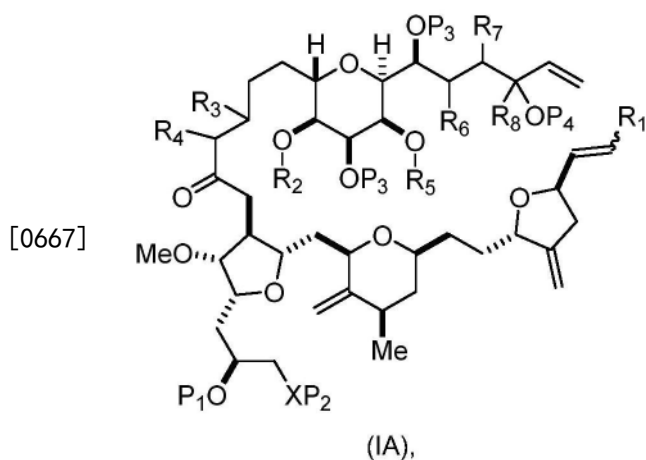
[0662] 图表1



[0664] 本发明还提供艾日布林的合成中的中间体和制备它们的方法,如本文所述。

[0665] 形成C.15-C.16键的大环化

[0666] 本发明的大环化反应可以是形成碳-碳键的反应(例如,催化闭环烯烃复分解(RCM)),其提供艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)中的C.15-C.16键。包括可用于制备艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸盐)的RCM的一般合成序列示于图1。如图1所示,艾日布林的合成中的非大环中间体可以是式(IA)的化合物:



[0668] 其中

[0669]  $R_1$  是H或  $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , 其中  $\text{X}_1$  是O、 $-\text{C}(\text{R}_9)_2$ -或 $\text{NP}_5$ , 和其中各 $\text{R}_9$ 独立地是H或-

$\text{COOR}_{10}$ ,  $\text{P}_5$  是 N-保护基, 和  $\text{R}_{10}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[0670] (a1)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基醚, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[0671] (a2)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基, 和  $\text{R}_3$  与  $\text{R}_4$  组合形成双键;

[0672] 或

[0673] (a3)  $\text{R}_2$  与  $\text{R}_3$  组合形成键, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[0674] (b1)  $\text{R}_5$  是 H 或羟基保护基, 和  $\text{R}_6$  与  $\text{R}_7$  组合形成双键;

[0675] 或

[0676] (b2)  $\text{R}_5$  与  $\text{R}_6$  组合形成键, 和  $\text{R}_7$  是 H;

[0677] (c1)  $\text{R}_8$  是 H, 和  $\text{P}_4$  是 H 或羟基保护基;

[0678] 或

[0679] (c2)  $\text{R}_8$  与  $\text{P}_4$  组合形成双键;

[0680] 各  $\text{P}_3$  独立地是 H 或羟基保护基; 和

[0681] X 是 O, 和

[0682]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[0683] 或

[0684]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0685] 或

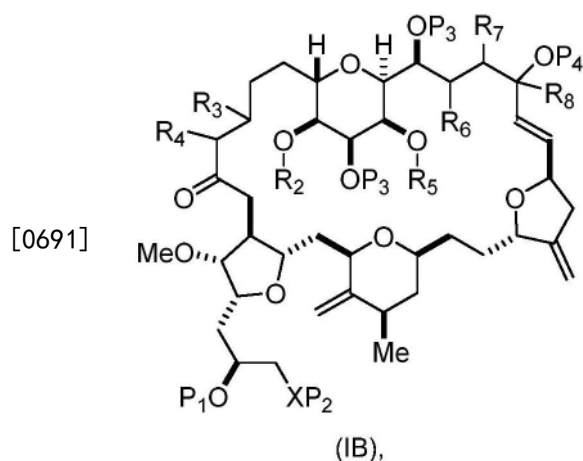
[0686] X 是 N, 和

[0687]  $\text{P}_1$  是 H 或羟基保护基, 和 X 与  $\text{P}_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0688] 或

[0689]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0690] 艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IB) 的化合物, 其可通过使式 (IA) 的化合物与烯烃复分解催化剂 (例如, 钌-碳烯络合物) 反应来产生。式 (IB) 的化合物具有下述结构:

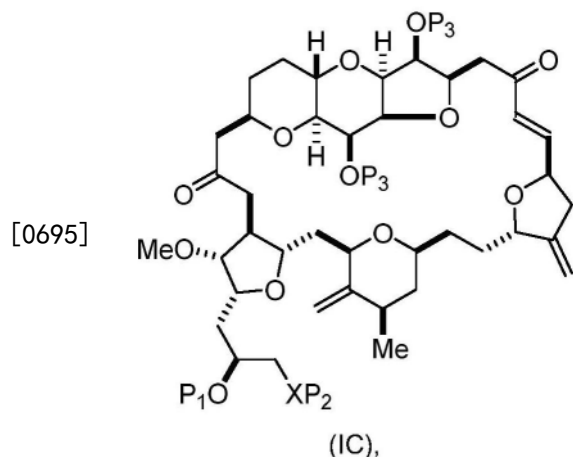


[0692] 其中所有变量如对式 (IA) 的化合物所定义。

[0693] 可用于将式 (IA) 的化合物转变为式 (IB) 的化合物的催化剂可以是本领域已知的那些。烯烃复分解催化剂包括 Ru-碳烯络合物 (例如, Grubbs 催化剂和 Hoveyda-Grubbs 催化剂)。

[0694] 式 (IB) 的化合物可以与羟基保护基去除剂反应, 并任选与能够将醇转变为羰基 (例如, 能够将烯丙型醇转变为烯酮) 的氧化剂反应 (例如, 当式 (IB) 的化合物中  $\text{R}_8$  是 H 时),

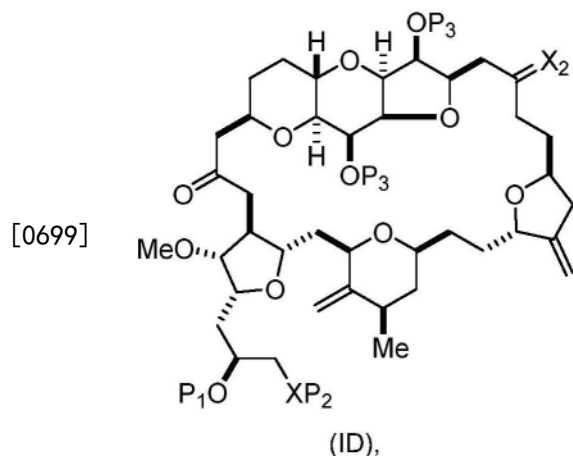
以提供式 (IC) 的化合物:



[0696] 其中 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 和X如对式 (IB) 的化合物所定义。

[0697] 该步骤中用于形成式 (IC) 的化合物的羟基保护基去除剂可以是布朗斯台德酸 (例如, 羧酸, 例如 $pK_a$ 为 $4 \pm 1$  的羧酸)。

[0698] 式 (ID) 的化合物可通过合成由式 (IC) 的化合物制备, 该合成包括使式 (IC) 的化合物与1,4-还原剂反应以提供 式 (ID) 的化合物:

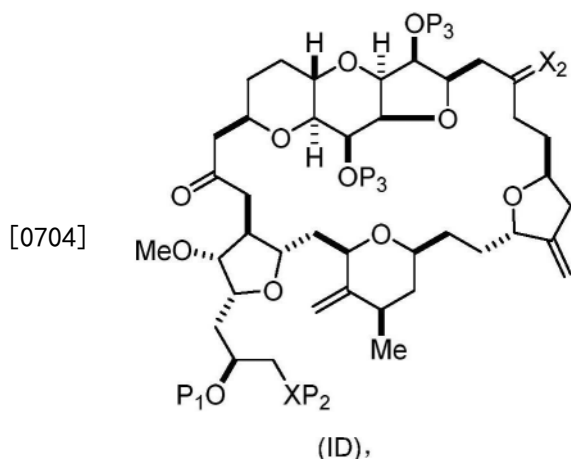


[0700] 其中 $P_1$ 、 $P_2$ 和X如对式 (IC) 的化合物所定义; 和

[0701] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基; 或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮。

[0702] 1,4-还原剂包括氢化铜(I), 其可以是分离的 (例如, 斯瑞克试剂 (Stryker's reagent)) 或原位制备的 (例如, 由 铜(I) 或铜(II) 盐和氢化物源)。铜盐 (铜(I) 或铜(II) 盐) 的催化量与氢化物源 (例如, 硼氢化物盐、硼烷、PMHS或 含氢硅烷 (hydrosilane) (例如,  $Ph_2SiH_2$ )) 的化学计量量或过化学计量量组合。可用于将式 (IC) 的化合物转化为式 (ID) 的化合物的反应条件的非限制性实例见述于例如: Baker等, Org. Lett., 10:289-292, 2008, 其公开内容通过引用结合到本文中。其它金属可用于催化式 (IC) 的化合物的1,4-还原以提供式 (ID) 的化合物, 例如, Ru、Pd和Ir化合物。

[0703] 如果式 (ID) 的化合物中 $P_1$ 是羟基保护基, 则式 (ID) 的化合物可以与羟基保护基去除剂反应以提供:



[0705] 其中

[0706] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；和

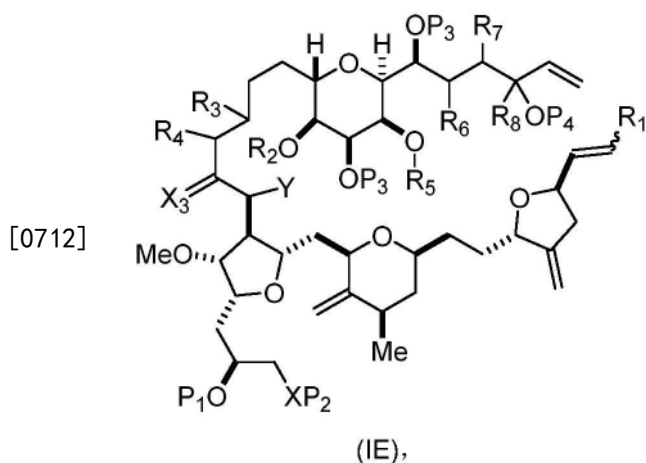
[0707]  $X$ 是 $O$ ，和 $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个是 $H$ ，

[0708] 或

[0709]  $P_1$ 是 $H$ ，和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基。

[0710] 式 (ID) 的化合物 (例如，式 (ID) 的化合物，其中 $X$ 是 $O$ ， $P_2$ 是 $H$ ，和两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子 组合形成缩酮) 可以被胺化以提供艾日布林，例如，利用磺酰化之后用氮源 (例如，氨 (例如，氨水) 或氨基磺 酸) 处理。当氮源不是氨或氨基磺酸时，进一步与氨基去掩蔽剂接触可用于提供艾日布林。 $P_1$ 是羟基保护基 的式 (ID) 的化合物可以与羟基保护基去除剂反应，然后进行胺化反应。备选地，式 (ID) 的化合物 (其中 $P_1$ 是  $H$ ， $X$ 与 $P_2$ 组合形成被掩蔽的氨基，和两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮) 可以与氨基去掩蔽剂反应以提供艾日布林，如本文所述。甲磺酸艾日布林可然后通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。胺化和成盐反应如下所述。

[0711] 式 (IA) 的化合物可以由式 (IE) 的化合物制备：



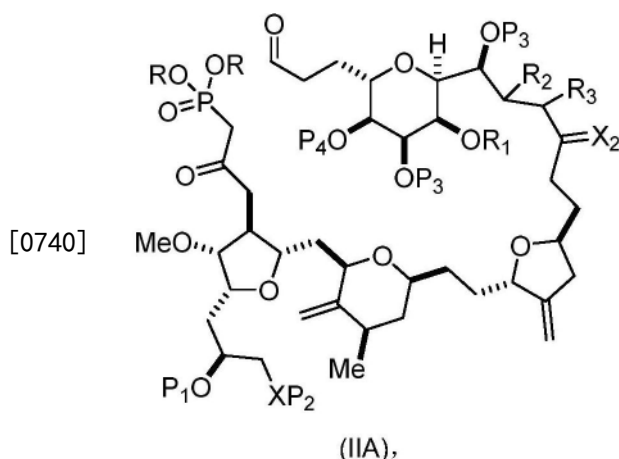
[0713] 其中

[0714]  $R_1$ 是 $H$ 或 $-CH_2X_1CH_2CHCH_2$ ，其中 $X_1$ 是 $O$ 、 $-C(R_9)_2-$ 或 $NP_5$ ，和其中各 $R_9$ 独立地是 $H$ 或 $-COOR_{10}$ ， $P_5$ 是 $N$ -保护基，和 $R_{10}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基；

[0715] (a1)  $R_2$ 是 $H$ 或羟基保护基， $R_3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基醚，和 $R_4$ 是 $H$ ；

[0716] (a2)  $R_2$ 是 $H$ 或羟基保护基，和 $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成双键；

- [0717] 或
- [0718] (a3)  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成键,和 $R_4$ 是H;
- [0719] (b1)  $R_5$ 是H或羟基保护基,和 $R_6$ 与 $R_7$ 组合形成双键;
- [0720] 或
- [0721] (b2)  $R_5$ 与 $R_6$ 组合形成键,和 $R_7$ 是H;
- [0722] (c1)  $R_8$ 是H,和 $P_4$ 是H或羟基保护基;
- [0723] 或
- [0724] (c2)  $R_8$ 与 $P_4$ 组合形成双键;
- [0725] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基;
- [0726] Y是 $SO_2R_{11}$ 和 $R_{11}$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基;或Y是 $COOR_{11}$ ,和 $R_{11}$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;
- [0727]  $X_3$ 是氧代基,或 $X_3$ 连同其连接的碳原子形成 $-(CH(OH))-$ ;和
- [0728] X是O,和
- [0729]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,
- [0730] 或
- [0731]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;
- [0732] 或
- [0733] X是N,和
- [0734]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;
- [0735] 或
- [0736]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。
- [0737] 在一些实施方案中,由式(IE)的化合物制备式(IA)的化合物包括脱羧化反应(当 $X_3$ 是氧代基,和Y是 $COOR_{11}$ )或脱磺酰化(当 $X_3$ 是氧代基,和Y是 $SO_2R_{11}$ )反应。脱羧化或脱磺酰化反应的条件可以是本文所述的那些。由式(IE)的化合物制备式(IA)的化合物可进一步包括氧化式(IE)的化合物(例如,式(IE)的化合物,其中 $X_3$ 连同其连接的碳原子形成 $-(CH(OH))-$ ),例如通过与能够将醇氧化为羰基的氧化剂接触。
- [0738] 形成C.2-C.3键的大环化
- [0739] 本发明的大环化反应可以是形成碳-碳键的反应(例如,霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应),其提供艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)中的C.2-C.3键。包括可用于制备艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸盐)的霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应的一般合成序列示于图2。如图2所示,非大环中间体可以是式(IIA)的化合物:



[0741] 其中

[0742] 各R独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基；

[0743] (i)  $R_1$ 是H或羟基保护基,和 $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键；

[0744] 或

[0745] (ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键,和 $R_3$ 是H；

[0746] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基；或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；

[0747]  $P_4$ 是H或羟基保护基；和

[0748] X是O,和

[0749]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0750] 或

[0751]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[0752] 或

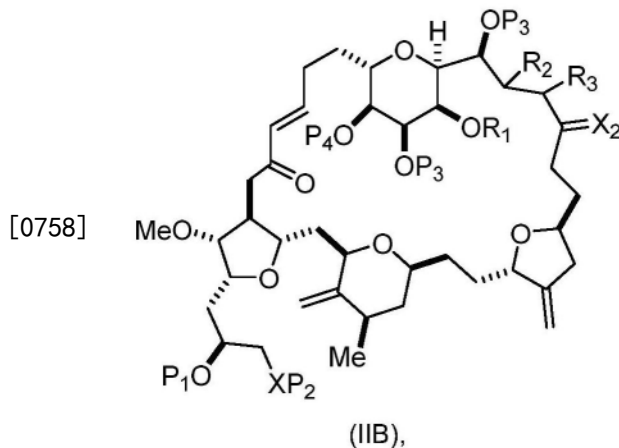
[0753] X是N,和

[0754]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；

[0755] 或

[0756]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

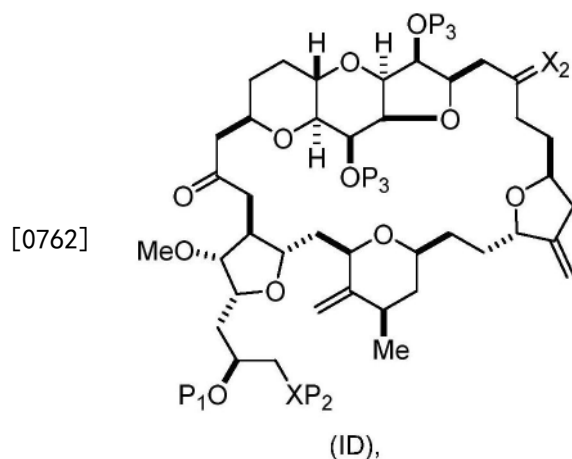
[0757] 艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IIB) 的化合物,其可以利用霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应由式 (IIA) 的化合物产生。式 (IIB) 的化合物具有下述结构：



[0759] 其中所有变量如对式 (IIA) 的化合物所定义。

[0760] 可用于将式 (IIA) 的化合物转变成式 (IIB) 的化合物的反应条件包括本领域已知用于霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应的那些,例如,Masamune-Roush条件或Helquist方案。特别地,式 (IIA) 的化合物可以与有机碱(例如,有机碱,其共轭酸的pKa为 $11 \pm 2$ )和路易斯酸(例如,Li、Mg或Zn的盐)反应。可用于霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应的有机碱的非限制性实例包括三烷基胺(例如,三乙胺或Hünig's碱)、DBU和DBN。可用于霍纳尔-沃尔沃思-埃蒙思反应的路易斯酸的非限制性实例包括LiCl、Zn(OTf)<sub>2</sub>和MgCl<sub>2</sub>。

[0761] 式 (IIB) 的化合物可以转变为式 (ID) 的化合物:



[0763] 其中

[0764] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基,和X<sub>2</sub>是氧代基;或两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮;和

[0765] X是O,和

[0766] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0767] 或

[0768] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0769] 或

[0770] X是N,和

[0771] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基,和X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0772] 或

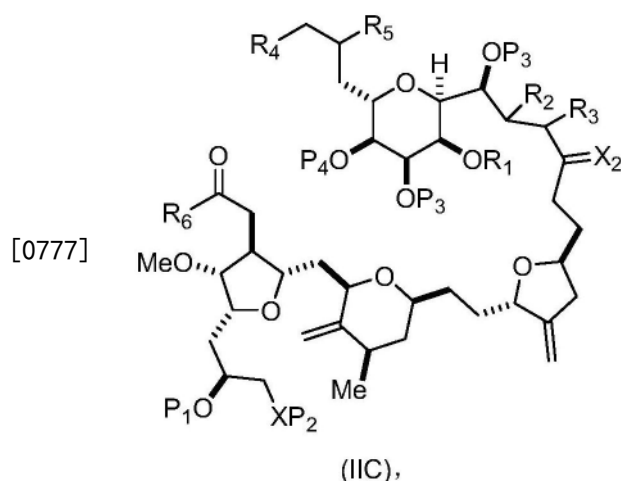
[0773] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0774] 在一个非限制性实例中,由式 (IIB) 的化合物合成式 (ID) 的化合物可包括使式 (IIB) 的化合物(例如,式 (IIB) 的化合物,其中P<sub>4</sub>是保护基,R<sub>1</sub>与R<sub>2</sub>形成键,和R<sub>3</sub>是H)与羟基保护基去除剂反应。

[0775] 式 (ID) 的化合物(其中X是O,P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>是H,和两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮)可以被胺化以提供艾日布林,如本文所述。备选地,式 (ID) 的化合物(其中P<sub>1</sub>是H,X与P<sub>2</sub>组合形成被掩蔽的氨基,和两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮)可以与氨基去掩蔽剂反应以提供艾日布林,如本文所述。甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林成盐来产生,如本文所述。

[0776] 式 (IIA) 的化合物可以由式 (IIC) 的化合物制备:





[0778] 其中

[0779] (i)  $R_1$  是H或羟基保护基, 和 $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键;

[0780] 或

[0781] (ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键, 和 $R_3$ 是H;

[0782]  $R_4$ 是OH, 和 $R_5$ 是H, 或 $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键;

[0783]  $R_6$ 是 $-OP_5$ 或 $CH_2P(O)(OR_6)_2$ , 其中 $P_5$ 是醚羟基保护基, 和各 $R_6$ 独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基;

[0784] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基; 或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0785]  $P_4$ 是H或羟基保护基; 和

[0786]  $X$ 是O, 和

[0787]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0788] 或

[0789]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0790] 或

[0791]  $X$ 是N, 和

[0792]  $P_1$ 是H或羟基保护基, 和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选取被掩蔽的氨基;

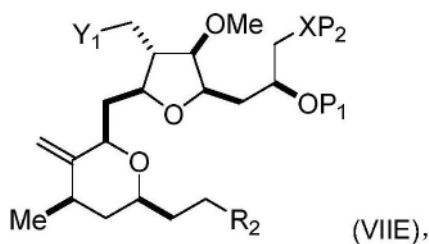
[0793] 或

[0794]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0795] 在一些实施方案中, 由式 (IIC) 的化合物制备式 (IIA) 的化合物可包括对式 (IIC) 的化合物 (例如, 式 (IIC) 的化合物, 其中 $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键;  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键; 和 $R_3$ 是H) 进行硼氢化/氧化反应。制备可包括使式 (IIC) 的化合物 (例如, 式 (IIC) 的化合物, 其中 $R_6$ 是 $-OP_5$ ) 经受与 $CH_3P(O)(OR_6)_2$ 的phospha-Claisen反应。Phospha-Claisen反应条件可以是本领域已知的那些。在一个非限制性实例中,  $CH_3P(O)(OR_6)_2$ 可以去质子化 (例如, 通过与强碱接触), 并随后与式 (IIC) 的化合物接触。制备也可包括氧化式 (IIC) 的化合物 (例如, 式 (IIC) 的化合物, 其中 $R_4$ 是OH,  $R_5$ 是H, 和 $R_6$ 是 $CH_2P(O)(OR_6)_2$ ), 例如通过使该产物与能够将醇氧化为羰基的氧化剂接触。

[0796] 式 (IIC) 的化合物可以由式 (VIIE) 的化合物制备, 式 (VIIE) 的化合物具有下述结构:

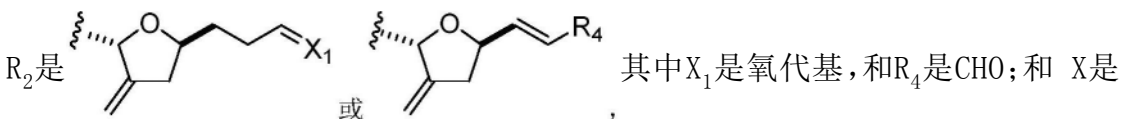
[0797]



[0798] 其中

[0799]  $Y_1$  是  $SO_2R_1$  和  $R_1$  是任选取代的非可烯醇化的烷基或任选取代的芳基, 或  $Y_1$  是  $COOR_1$ , 和  $R_1$  是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0800]



O, 和

[0801]  $P_1$  和  $P_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[0802] 或

[0803]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0804] 或

[0805]  $X$  是 N, 和

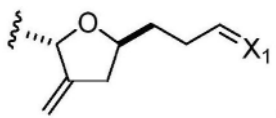
[0806]  $P_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $X$  与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0807] 或

[0808]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0809] 在一个非限制性实例中, 式 (IIC) 的化合物通过使式 (VIIIE) 的化合物 (例如, 式

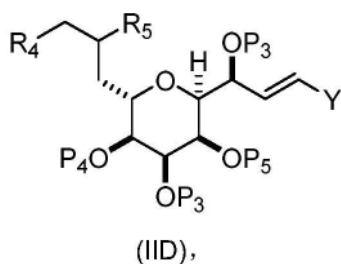
(VIIIE) 的化合物, 其中  $R_2$  是



和  $X_1$  是氧代基) 与式 (IID) 的化合物反应来

制备, 式 (IID) 的化合物具有下述结构:

[0810]



[0811] 其中

[0812]  $R_4$  是 OH 或  $OP_5$ , 和  $R_5$  是 H, 或  $R_4$  与  $R_5$  组合形成双键;

[0813] 各  $P_3$ 、 $P_4$  和  $P_5$  独立地是羟基保护基; 和

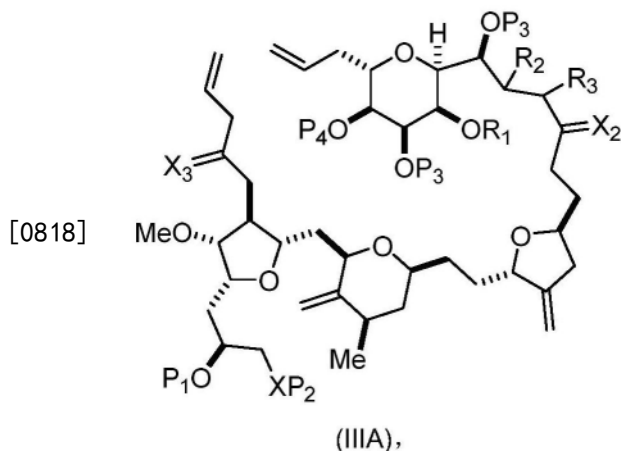
[0814]  $Y$  是氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基。

[0815]  $X_1$  是氧代基的式 (VIIIE) 的化合物可以在野崎-桧山-岸反应条件下与式 (IID) 的化合物反应, 如本文所述。

[0816] 形成 C.3-C.4 键的大环化

[0817] 本发明的大环化反应可以是形成碳-碳键的反应 (例如, 催化闭环烯烃复分解

(RCM)), 其提供艾日布林或其药学上可接受的盐 (例如, 甲磺酸艾日布林) 中的 C.3-C.4 键。包括可用于制备艾日布林或其药学上可接受的盐 (例如, 甲磺酸盐) 的 RCM 的一般合成序列示于图 3。如图 3 所示, 艾日布林的合成中的非大环中间体可以是式 (IIIA) 的化合物:



[0819] 其中

[0820] (i)  $R_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $R_2$  与  $R_3$  组合形成双键;

[0821] 或

[0822] (ii)  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键, 和  $R_3$  是 H;

[0823]  $X_3$  是氧代基, 或  $X_3$  与其连接的碳原子组合形成缩酮、酮缩硫醇或  $-(CH(OP_5))-$ , 其中  $P_5$  是 H 或羟基保护基;

[0824] 各  $P_3$  独立地是 H 或羟基保护基, 和  $X_2$  是氧代基; 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0825]  $P_4$  是 H 或羟基保护基; 和

[0826]  $X$  是 O, 和

[0827]  $P_1$  和  $P_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[0828] 或

[0829]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0830] 或

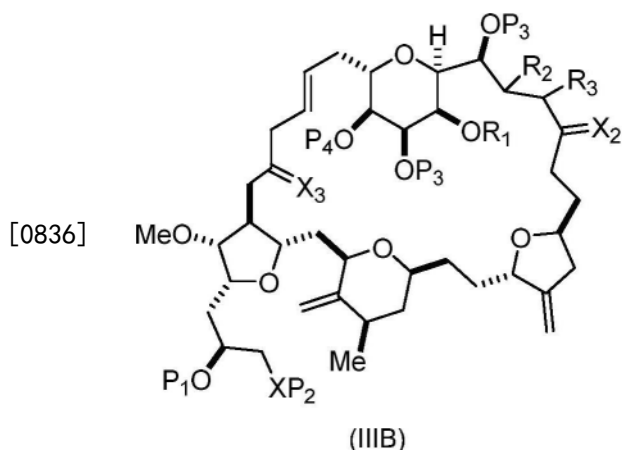
[0831]  $X$  是 N, 和

[0832]  $P_1$  是 H 或羟基保护基, 和  $X$  与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0833] 或

[0834]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0835] 艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IIIB) 的化合物, 其可以通过使式 (IIIA) 的化合物与烯烃复分解催化剂 (例如, 钨-碳烯络合物) 反应来产生。式 (IIIB) 的化合物具有下述结构:



[0837] 其中所有变量如对式 (IIIA) 所定义。

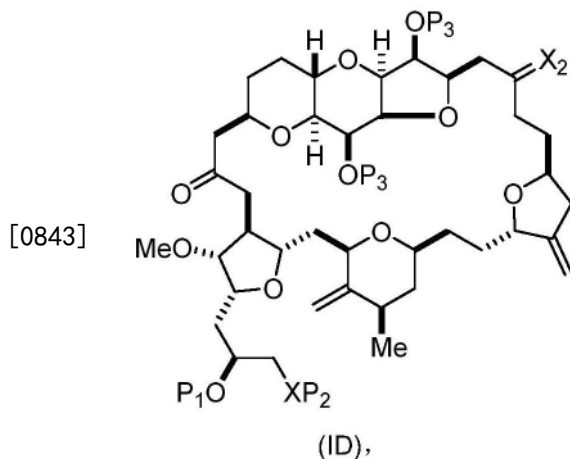
[0838] 可用于将式 (IIIA) 的化合物转化为式 (IIIB) 的化合物的催化剂可以是本领域已知的那些。烯烃复分解催化剂包括 Ru-碳烯络合物 (例如, Grubbs 催化剂和 Hoveyda-Grubbs 催化剂)。

[0839] 式 (IIIB) 的化合物可以转变为式 (ID) 的化合物, 可如本文所述由其制备艾日布林或甲磺酸艾日布林。下面提供由式 (IIIB) 的化合物制备式 (ID) 的化合物的非限制性实例。

[0840] 式 (IIIB) 的化合物 (其中  $X_3$  连同其连接的碳形成  $-(CH(OP_5))-$ , 其中  $P_5$  是 H) 可以被氧化以提供式 (IIIB) 的化合物 (其中  $X_3$  是氧代基)。

[0841] 氧化式 (IIIB) 的化合物中  $-(CH(OH))-$  以得到式 (IIIB) 的化合物 (其中  $X_3$  是氧代基), 这可以利用本领域已知的用于将醇氧化为羰基的方法进行, 例如通过使式 (IIIB) 的化合物与能够将醇转变为羰基的氧化剂接触。

[0842] 式 (IIIB) 的化合物 (例如, 式 (IIIB) 的化合物, 其中  $X_3$  是氧代基, 和  $P_1$  是羟基保护基) 可以与羟基保护基去除剂反应以提供式 (ID) 的化合物:



[0844] 其中

[0845] 各  $P_3$  是 H, 和  $X_2$  是氧代基; 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮; 和

[0846]  $X$  是 O, 和  $P_1$  和  $P_2$  是 H;

[0847] 或

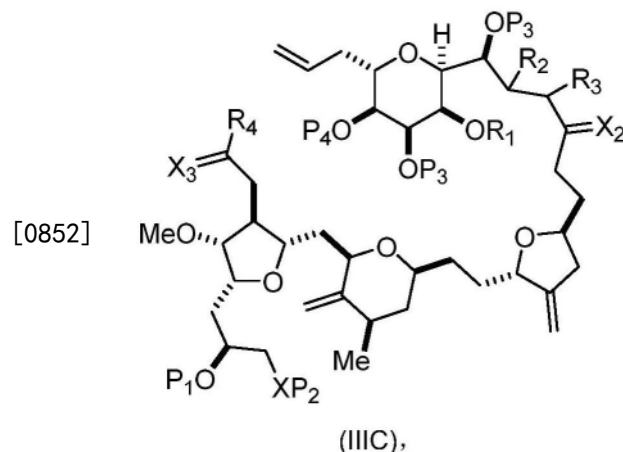
[0848]  $P_1$  是 H, 和  $X$  与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基。

[0849] 用于由式 (IIIB) 的化合物制备式 (ID) 的化合物的反应的条件可以是允许  $\beta, \gamma$ -烯

酮异构化为 $\alpha, \beta$ -烯酮的那些(例如,包括碱性或酸性化合物)。例如,羟基保护基去除剂(例如氟化物源(例如, TBAF))可介导 $\beta, \gamma$ -烯酮向 $\alpha, \beta$ -烯酮的异构化,同时去掩蔽被任选取代的甲硅烷基保护的羟基。

[0850] 式(ID)的化合物(其中X是O,  $P_1$ 和 $P_2$ 是H,和两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮)可以被胺化以提供艾日布林,如本文所述。备选地,式(ID)的化合物(其中 $P_1$ 是H, X与 $P_2$ 组合形成被掩蔽的氨基,和两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮)可以与氨基去掩蔽剂反应以提供艾日布林,如本文所述。甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林成盐来产生,如本文所述。

[0851] 式(IIIA)的化合物可以由式(IIIC)的化合物制备:



[0853] 其中

[0854] (i)  $R_1$ 是H或羟基保护基,和 $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键;

[0855] 或

[0856] (ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键,和 $R_3$ 是H;

[0857]  $X_3$ 是氧代基和 $R_4$ 是H或 $OP_6$ ,或 $X_3$ 和 $R_4$ 与它们连接的碳原子组合形成缩醛、硫缩醛或 $-CH_2OP_5$ ;其中 $P_5$ 是H或羟基保护基,和 $P_6$ 是醚羟基保护基;

[0858] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基;或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0859]  $P_4$ 是H或羟基保护基;和

[0860] X是O,和

[0861]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0862] 或

[0863]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0864] 或

[0865] X是N,和

[0866]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0867] 或

[0868]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0869] 在一些实施方案中,由式(IIIC)的化合物制备式(IIIA)的化合物包括烯丙基化式(IIIC)的化合物(例如,式(IIIC)的化合物,其中 $R_4$ 是H,和 $X_3$ 是氧代基,或 $X_3$ 和 $R_4$ 连同它们

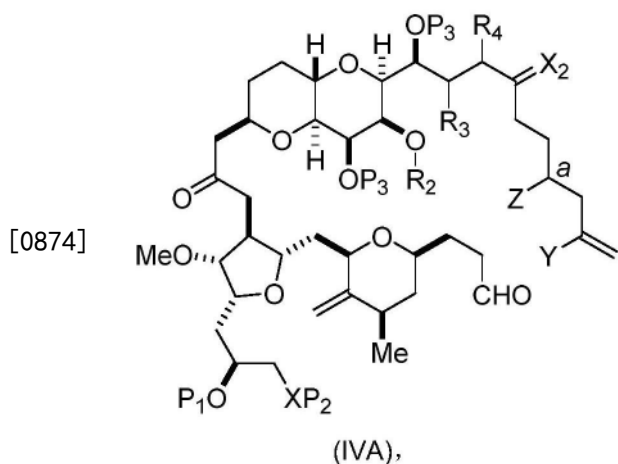
连接的碳原子形成硫缩醛)。烯丙基化式 (IIIC) 的化合物可以利用本领域已知的条件进行。在一个非限制性实例中,当 $X_3$ 是氧代基且 $R_4$ 是H时,烯丙基化式 (IIIC) 的化合物可以是亲核烯丙基化(例如,通过使式 (IIIC) 的化合物与亲核烯丙基化剂(例如,烯丙基硼试剂(例如,烯丙基硼酸酯基或烯丙基硼烷)、烯丙基锡烷、烯丙基格式试剂(Grignard reagent)、烯丙基硅烷或烯丙基钢)接触。备选地,烯丙基化式 (IIIC) 的化合物可以利用亲电子烯丙基化进行(例如,当 $X_3$ 和 $R_4$ 组合它们连接的碳形成硫缩醛)。在亲电子烯丙基化的非限制性实例中,式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 和 $R_4$ 组合它们连接的碳形成硫缩醛)可以在与强碱接触后与烯丙型亲电体(例如,烯丙基卤化物或磺酸烯丙基酯)接触。

[0870] 由式 (IIIC) 的化合物制备式 (IIIA) 的化合物也可包括用1,2-还原剂还原式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 是氧代基和 $R_4$ 是 $OP_6$ )以提供式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 是氧代基或 $-(CH(OH))-$ ,和 $R_4$ 是H)。式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 是氧代基,和 $R_4$ 是H)的形成可以是直接的(例如,通过在约 $-70^\circ C$ 和约 $-80^\circ C$ 的温度下用DIBAL处理)或间接的,经由式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 与其连接的碳原子组合形成 $-(CH(OH))-$ ,和 $R_4$ 是H)。式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 是氧代基,和 $R_4$ 是H)的间接途径因此包括:首先用1,2-还原剂还原式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 是氧代基,和 $R_4$ 是 $OP_6$ )以得到式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 与其连接的碳原子组合形成 $-(CH(OH))-$ ,和 $R_4$ 是H)。后者的化合物可以与能够将醇氧化为羰基的氧化剂反应以提供式 (IIIC) 的化合物(其中 $X_3$ 是氧代基,和 $R_4$ 是H)。

[0871] 贯穿上文所述的氧化、还原和烯丙基化反应,式 (IIIC) 的化合物中存在的敏感官能团可以被保护(例如, $R_1$ 和各 $P_3$ 独立地是羟基保护基)或可以非反应形式存在(例如,两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮)。

[0872] 形成C.19-C.20键的大环化

[0873] 本发明的大环化反应可以是形成碳-碳键的反应(例如,野崎-桧山-岸反应(NHK)),其提供艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)中的C.19-C.20键。包括可用于制备艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸盐)的NHK的一般合成序列示于图4。如图4所示,艾日布林的合成中的非大环中间体可以是式 (IVA) 的化合物:

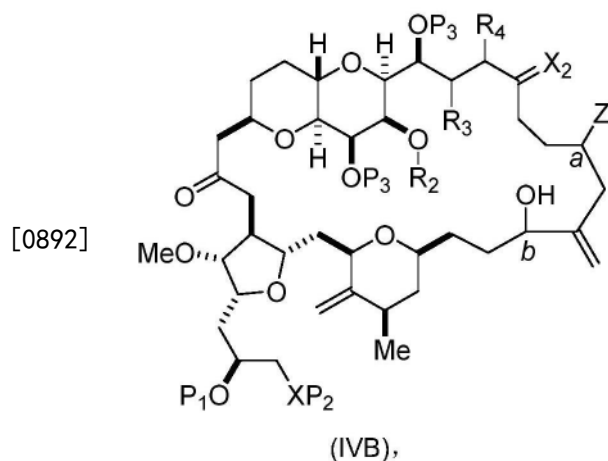


[0875] 其中

[0876] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[0877] a表示R立体异构中心,和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘;或a表示S立体异构中心,和Z是 $OR_1$ ,其中 $R_1$ 是羟基保护基;

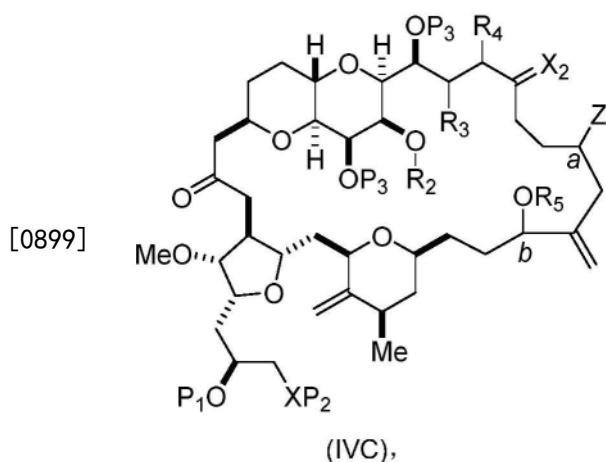
- [0878] (i)  $R_2$ 是H或羟基保护基,  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成双键;  
 [0879] 或  
 [0880] (ii)  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成键, 和 $R_4$ 是H;  
 [0881] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基; 或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮; 和  
 [0882]  $X$ 是O, 和  
 [0883]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,  
 [0884] 或  
 [0885]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;  
 [0886] 或  
 [0887]  $X$ 是N, 和  
 [0888]  $P_1$ 是H或羟基保护基, 和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;  
 [0889] 或  
 [0890]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。  
 [0891] 艾日布林的合成中的中间体可以是式 (IVB) 的化合物, 其可以通过使式 (IVA) 的化合物经受野崎-桧山-岸反应 条件 (例如, 通过与Cr (II) 盐和Ni (II) 盐反应) 来产生。式 (IVB) 的化合物具有下述结构:



- [0893] 其中 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $X$ 和 $X_2$ 如对式 (IVB) 的化合物所定义;  
 [0894]  $a$ 表示R立体异构中心,  $b$ 表示S立体异构中心,  $Z$ 是磺酸酯基、氯、溴或碘;  
 [0895] 或  
 [0896]  $a$ 表示S立体异构中心,  $b$ 表示R立体异构中心, 和 $Z$ 是 $OR_1$ , 其中 $R_1$ 是羟基保护基。可用于由式 (IVA) 的化合物制备式 (IVB) 的化合物的野崎-桧山-岸反应条件可以是本领域已知的那些。式 (IVA) 的化合物的野崎-桧山-岸反应可包括使式 (IVA) 的化合物与Cr (II) 盐和Ni (II) 盐反应。辅助配体可以与金属盐 组合使用。在一个非限制性实例中, 取代的1,10-菲咯啉可以与Ni (II) 盐组合使用。手性辅助配体可用于赋予反应立体选择性。在一个非限制性实例中, 手性N-(二氢噁唑基-苯基)-磺酰胺可以与Cr (II) 盐一起使用, 以控制在野崎-桧山-岸反应期间添加有乙烯基亲核体的羰基碳的立体化学。  
 [0897] 式 (IVB) 的化合物可以转变为式 (ID) 的化合物, 可如本文所述由其制备艾日布林或甲磺酸艾日布林。下面提供由式 (IVB) 的化合物到式 (ID) 的化合物的非限制性示例性反

应序列。

[0898] 式 (IVB) 的化合物可以直接转变为式 (ID) 的化合物或经由式 (IVC) 的中间体转变。因此,式 (IVB) 的化合物(其中 Z 是酯基,a 表示 S 立体异构中心,b 表示 R 立体异构中心)可以转变为式 (IVC) 的化合物,例如通过与磺酰基亲电子体(例如磺酰氯或磺酸酐)反应。



[0900] 其中

[0901] a 表示 S 立体异构中心;

[0902] b 表示 R 立体异构中心;

[0903] Z 是酯基;

[0904] (i) R<sub>2</sub> 是 H 或羟基保护基, R<sub>3</sub> 与 R<sub>4</sub> 组合形成双键;

[0905] 或

[0906] (ii) R<sub>2</sub> 与 R<sub>3</sub> 组合形成键, 和 R<sub>4</sub> 是 H;

[0907] R<sub>5</sub> 是磺酰基;

[0908] 各 P<sub>3</sub> 独立地是羟基保护基, 和 X<sub>2</sub> 是氧代基; 或两个 P<sub>3</sub> 基团和 X<sub>2</sub> 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0909] 和

[0910] X 是 O, 和

[0911] P<sub>1</sub> 和 P<sub>2</sub> 的每一个独立地是羟基保护基,

[0912] 或

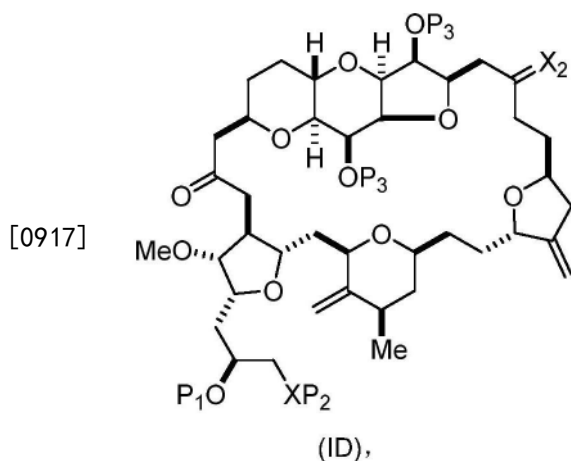
[0913] P<sub>1</sub> 和 P<sub>2</sub> 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0914] 或

[0915] P<sub>1</sub> 是羟基保护基, 和 X 与 P<sub>2</sub> 组合形成任选被掩蔽的氨基。

[0916] 由式 (IVC) 的化合物制备式 (ID) 的化合物可包括使式 (IVC) 的化合物与 C<sub>1-6</sub> 醇盐反应。式 (ID) 的化合物具有下述结构:





[0918] 其中

[0919] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基;或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;和

[0920]  $X$ 是O,和

[0921]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是羟基保护基,

[0922] 或

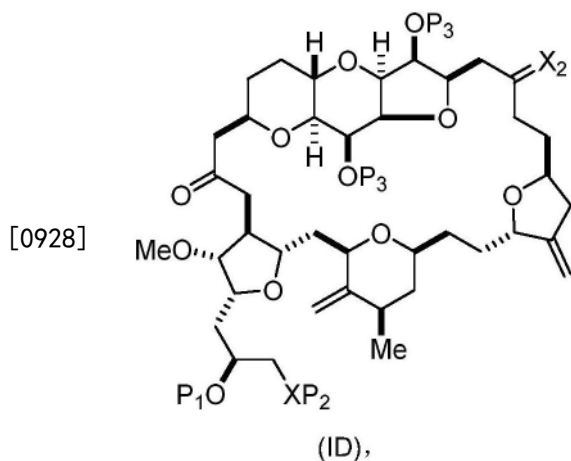
[0923]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0924] 或

[0925]  $P_1$ 是羟基保护基,和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基。

[0926] 式(IVB)的化合物(其中 $Z$ 是磺酸酯基、氯、溴或碘, $a$ 表示R立体异构中心, $b$ 表示S立体异构中心, $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成键,和 $R_4$ 是H)可以直接转变为式(ID)的化合物,例如在由野崎-桧山-岸反应混合物分离时(例如,通过用碱处理),或通过使含有野崎-桧山-岸反应产物的混合物与硅胶接触。

[0927] 式(ID)的化合物(例如, $P_1$ 是羟基保护基的式(ID)的化合物)可以与羟基保护基去除剂反应以提供:



[0929] 其中

[0930] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基;或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;和

[0931]  $X$ 是O,和

[0932]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0933] 或

[0934]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0935] 或

[0936] X是N, 和

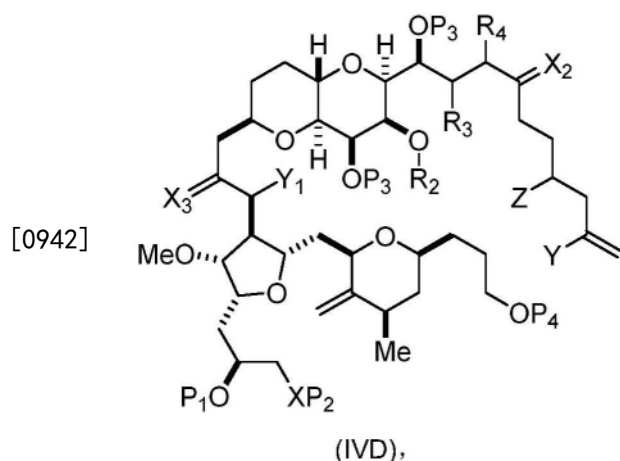
[0937]  $P_1$ 是H或羟基保护基, 和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0938] 或

[0939]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0940] 式(ID)的化合物(其中X是O,  $P_1$ 和 $P_2$ 是H, 和两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮)可以被胺化以提供艾日布林, 如本文所述。备选地, 式(ID)的化合物(其中 $P_1$ 是H, X与 $P_2$ 组合形成被掩蔽的氨基, 和两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮)可以与氨基去掩蔽剂反应以提供艾日布林, 如本文所述。甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林成盐来产生, 如本文所述。

[0941] 式(IVA)的化合物可以由式(IVD)的化合物制备:



[0943] 其中

[0944] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[0945]  $Y_1$ 是H、 $COOR_6$ 或 $SO_2R_6$ , 其中当 $Y_1$ 是 $COOR_6$ 时,  $R_6$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基, 和当 $Y_1$ 是 $SO_2R_6$ 时,  $R_6$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基;

[0946] Z是酯基、磺酸酯基、氯、溴或碘;

[0947] (i)  $R_2$ 是H或羟基保护基,  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成双键;

[0948] 或

[0949] (ii)  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成键, 和 $R_4$ 是H;

[0950] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基; 或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0951]  $X_3$ 是氧代基, 或 $X_3$ 与其连接的碳原子组合形成 $-(CH(OH))-$ ; 和

[0952] X是O, 和

[0953]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[0954] 或

[0955]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[0956] 或

[0957] X是N,和

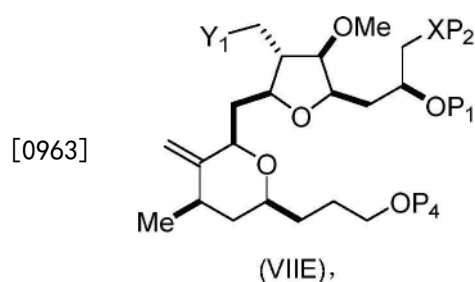
[0958]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；

[0959] 或

[0960]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

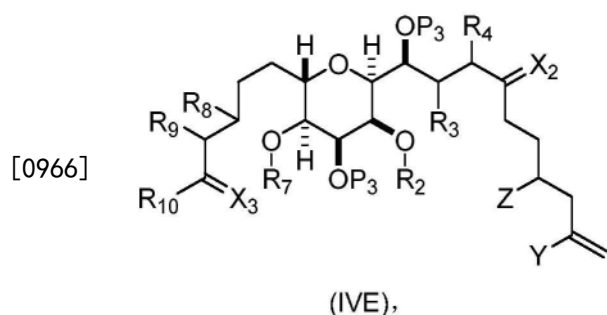
[0961] 在一些实施方案中,制备式(IVA)的化合物包括氧化式(IVD)的化合物(其中 $X_3$ 是 $-(CH(OH))-$ ,和/或 $P_4$ 是H)例如,通过与能够将醇氧化为羰基的氧化剂反应。制备式(IVA)的化合物也可包括对式(IVA)的化合物(其中 $Y_1$ 是 $COOR_6$ (脱羧化)或 $SO_2R_6$ (脱磺酰化))进行脱羧化或脱磺酰化反应。

[0962] 在某些实施方案中,式(IVD)的化合物可以由式(IVE)的化合物和下述式(VIIE)的化合物或其盐制备:



[0964] 其中所有变量如式(IVD)中所定义。

[0965] 式(IVE)的化合物可具有下述结构:



[0967] 其中

[0968] (a1)  $R_7$ 与 $R_8$ 组合形成键,和 $R_9$ 是H;

[0969] 或

[0970] (a2)  $R_7$ 是H或羟基保护基,和 $R_8$ 与 $R_9$ 组合形成双键;

[0971]  $X_3$ 是氧代基,和 $R_{10}$ 是H或 $-OP_5$ ,其中 $P_5$ 是H或醚羟基保护基;和

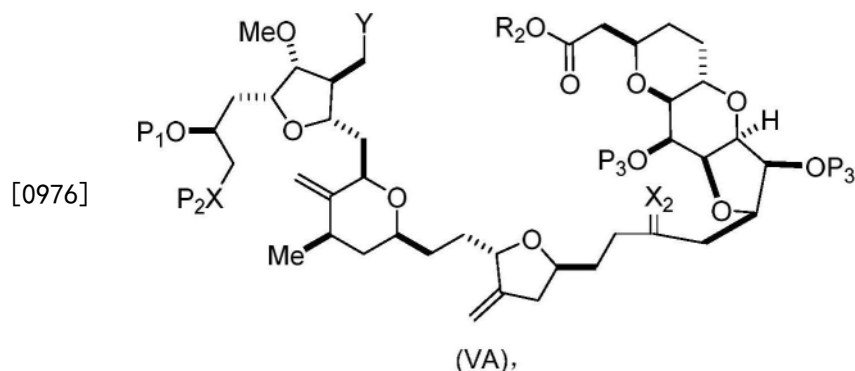
[0972] 剩余变量如式(IVD)中所定义。

[0973] 在特定实施方案中,式(IVD)的化合物通过使式(IVE)的化合物(例如,X是氧代基的式(IVE)的化合物)与预先用强碱处理的式(VIIE)的化合物反应。

[0974] 形成C.0-C.1键的大环化

[0975] 本发明的大环化反应可以是形成碳-碳键的反应(例如,迪克曼反应),其提供艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)中的C.0-C.1键。包括可用于制备艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸盐)的迪克曼反应的一般合成序列示于图5。

如图5所示,艾日布林的合成中的非大环中间体可为:



[0977] 其中

[0978] Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 或 $\text{COOR}_1$ ,其中当Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基,和当Y是 $\text{COOR}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[0979] 各 $\text{P}_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $\text{X}_2$ 是氧代基,或两个 $\text{P}_3$ 基团和 $\text{X}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[0980]  $\text{R}_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基;和

[0981] X是O,和

[0982]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 的每一个独立地是羟基保护基,

[0983] 或

[0984]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[0985] 或

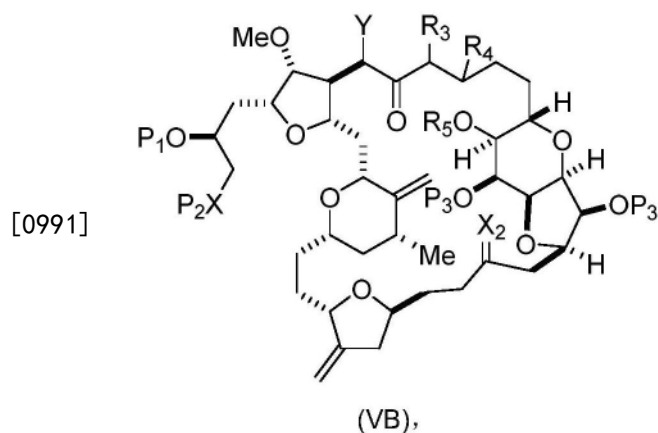
[0986] X是N,和

[0987]  $\text{P}_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $\text{P}_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[0988] 或

[0989]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[0990] 艾日布林的合成中的中间体可以是式(VB)的化合物,其可以利用迪克曼反应由式(VA)的化合物产生。式(VB)的化合物具有下述结构:



[0992] 其中 $\text{P}_1$ 、 $\text{P}_2$ 、 $\text{P}_3$ 、X、 $\text{X}_2$ 和Y如对式(VA)的化合物所定义;和

[0993] (i)  $\text{R}_3$ 是H, $\text{R}_4$ 是任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基醚,和 $\text{R}_5$ 是H;

[0994] (ii)  $R_5$  是 H, 和  $R_3$  与  $R_4$  组合形成双键;

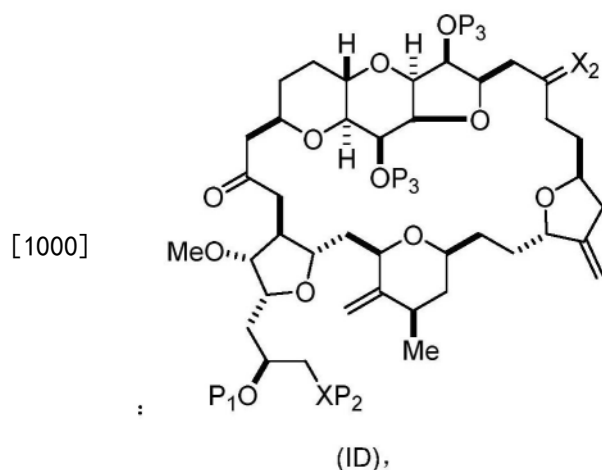
[0995] 或

[0996] (iii)  $R_3$  是 H, 和  $R_4$  与  $R_5$  组合形成键

[0997] 可用于将式 (VA) 的化合物转变成式 (VB) 的化合物的反应条件包括本领域已知用于迪克曼反应或克莱森缩合 (Claisen condensation) 的那些。特别地, 式 (VA) 的化合物可以与强碱 (例如,  $C_{4-6}$  醇盐) 接触以提供式 (VB) 的化合物。式 (VB) (i) 或 (VB) (ii) 的化合物可以在下式步骤之前转变为式 (VB) 的化合物 (iii), 通过使式 (IIB) (i) 或 (VB) (ii) 的化合物与碳酸氢盐水溶液 (例如, 在对迪克曼反应混合物后处理期间) 接触或与硅胶 (例如, 通过硅胶层析纯化式 (VB) 的化合物) 接触。

[0998] 式 (VB) 的化合物可以转变为式 (ID) 的化合物, 可如本文所述由其产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。例如, 由式 (VB) 的化合物到式 (ID) 的化合物的反应序列可包括: (i) 脱磺酰化或脱羧化反应, 和 (ii) 与羟基保护基去除剂或氨基去掩蔽剂反应。脱羧化反应条件可以是本领域已知的那些, 例如 Krapcho 脱羧化或包括去保护 (将  $R_1$  转变为 H) 和质子脱羧化 (protodecarboxylation) 的序列。脱磺酰化反应条件可以是本领域已知的那些。例如, 脱磺酰化反应可包括使式 (IIB) 的化合物 (其中 Y 是  $SO_2R_1$ ) 与电子转移还原剂 (例如,  $SmI_2$ ; Cr (III) 盐和 Mn (0); 或 Mg (0)) 接触。对于示例性脱磺酰化条件, 参见 WO 2009/064029。

[0999] 式 (ID) 的化合物 (例如,  $P_1$  是羟基保护基的式 (ID) 的化合物) 可以与羟基保护基去除剂反应以提供:



[1001] 其中

[1002] 两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮; 和

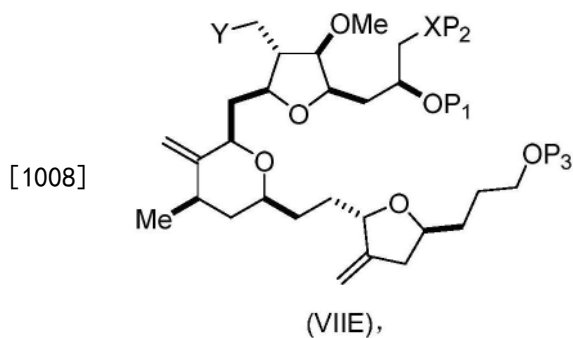
[1003] X 是 O, 和  $P_1$  和  $P_2$  的每一个是 H,

[1004] 或

[1005]  $P_1$  是 H, 和 X 与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基。

[1006] 式 (ID) 的化合物 (其中 X 是 O,  $P_1$  和  $P_2$  是 H, 和两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮) 可以被胺化以提供艾日布林, 如本文所述。备选地, 式 (ID) 的化合物 (其中  $P_1$  是 H, X 与  $P_2$  组合形成被掩蔽的氨基, 和两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮) 可以与氨基去掩蔽剂反应以提供艾日布林, 如本文所述。甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林成盐来产生, 如本文所述。

[1007] 式 (VA) 的化合物可以由式 (VIIE) 的化合物制备:



[1009] 其中

[1010] Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 或 $\text{COOR}_1$ ,其中当Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基,和当Y是 $\text{COOR}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[1011]  $\text{P}_3$ 是H或羟基保护基;和

[1012] X是O,和

[1013]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[1014] 或

[1015]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[1016] 或

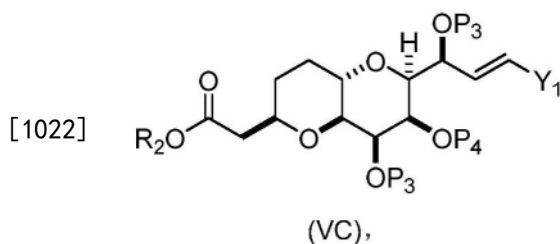
[1017] X是N,和

[1018]  $\text{P}_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $\text{P}_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[1019] 或

[1020]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1021] 由式(VIIIE)的化合物制备式(VA)的化合物可包括氧化式(VIIIE)的化合物(其中 $\text{P}_3$ 是H)和使产物经受与式(VC)的化合物的野崎-桧山-岸反应:



[1023] 其中

[1024]  $\text{R}_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基;

[1025]  $\text{Y}_1$ 是氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯基;和

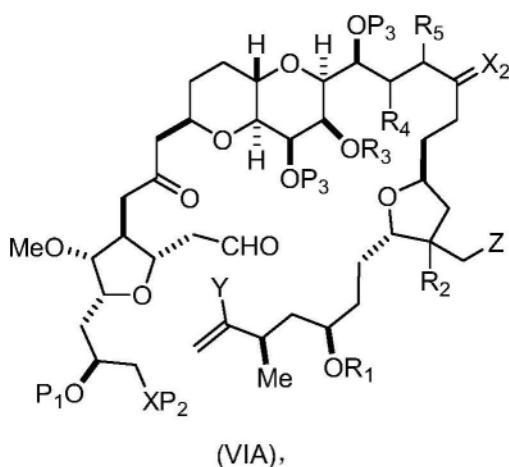
[1026] 各 $\text{P}_3$ 和 $\text{P}_4$ 独立地是羟基保护基。

[1027] 进一步与羟基保护基去除剂反应和与布朗斯台德酸反应可提供式(VA)的化合物。

[1028] 形成C.26-C.27键的大环化

[1029] 本发明的大环化反应可以是形成碳-碳键的反应(例如,野崎-桧山-岸反应(NHK)),其提供艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)中的C.26-C.27键。包括可用于制备艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸盐)的NHK的一般合成序列示于图6。如图6所示,艾日布林的合成中的非大环中间体可以是式(VIA)的化合物:

[1030]



[1031] 其中

[1032] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[1033] (a1) R<sub>3</sub>是H或羟基保护基, R<sub>4</sub>与R<sub>5</sub>组合形成双键, 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基, 和X<sub>2</sub>连同其连接的碳形成羰基或-(CH(OR<sub>6</sub>))- , 其中R<sub>6</sub>是H或羟基保护基；

[1034] 或

[1035] (a2) R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成键, R<sub>5</sub>是H, 和

[1036] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基, 和X<sub>2</sub>连同其连接的碳形成羰基或-(CH(OR<sub>6</sub>))- ;

[1037] 或

[1038] 两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮；[1039] (b1) Z是氯、溴或碘, 和R<sub>1</sub>与R<sub>2</sub>组合形成键；

[1040] 或

[1041] (b2) Z与R<sub>2</sub>组合形成双键, 和R<sub>1</sub>是H或羟基保护基；

[1042] 和

[1043] X是O, 和

[1044] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基,

[1045] 或

[1046] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[1047] 或

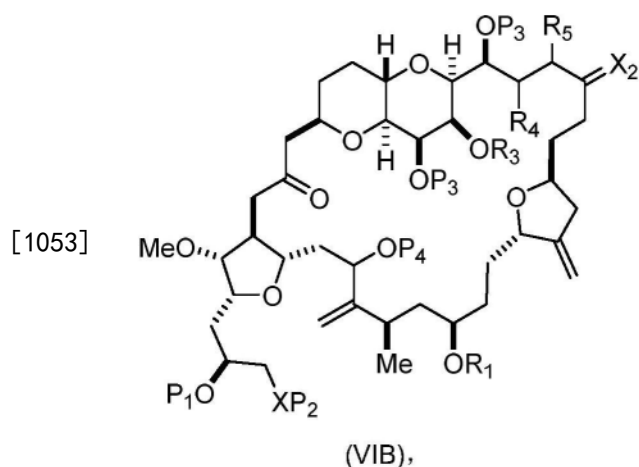
[1048] X是N, 和

[1049] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基, 和X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基；

[1050] 或

[1051] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1052] 艾日布林的合成中的中间体可以是式(VIB)的化合物, 其可以通过使式(VIA)的化合物经受野崎-松山-岸反应 条件(例如, 通过与Cr(II)盐和Ni(II)盐反应)来产生。式(VIB)的化合物具有下述结构:

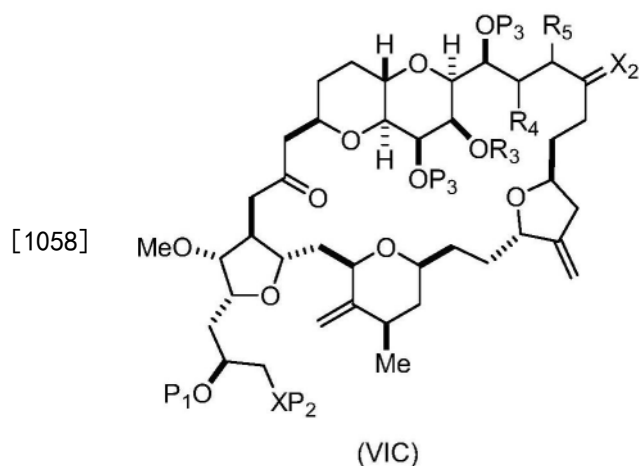


[1054] 其中所有变量如对式 (VIA) 的化合物所定义; 和

[1055]  $P_4$  是 H 或羟基保护基。

[1056] 野崎-桧山-岸反应条件如上所述。

[1057] 式 (VIC) 的化合物可以由式 (VIB) 的化合物制备:



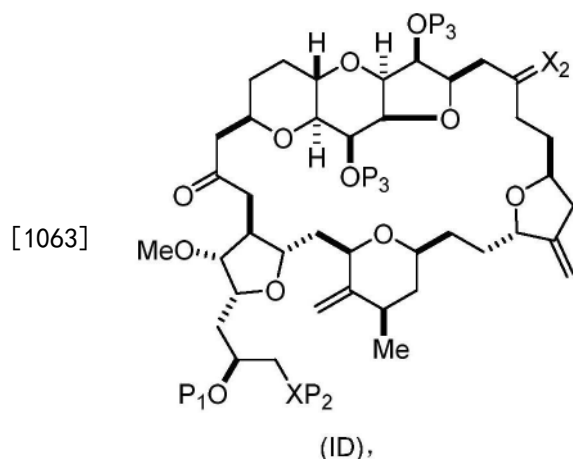
[1059] 其中所有变量如对式 (VIB) 的化合物所定义。

[1060] 合成式 (VIC) 的化合物可包括 Vasella 片段化、与一种或多种羟基保护剂反应、亲核环化反应和氧化反应, 例如在 NHK 步骤 (即, 提供式 (VIB) 的化合物的反应) 之前或之后。

[1061] 式 (VIC) 的化合物可以转变为式 (ID) 的化合物, 可如本文所述由其制备艾日布林或甲磺酸艾日布林。在一个非限制性实例中, 式 (VIC) 的化合物 (例如, 式 (VIC) 的化合物, 其中  $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$  和  $R_3$  的每一个是羟基保护基,  $X_2$  是氧代基, 和  $R_4$  与  $R_5$  组合形成双键) 可以通过合成转变为式 (ID) 的化合物, 该合成包括使式 (VIC) 的化合物与羟基保护基去除剂反应。该合成可进一步包括在式 (VIC) 的化合物与羟基保护基去除剂的反应之后与布朗斯台德酸 (例如,  $pK_a$  为  $5 \pm 3$  的布朗斯台德酸) 反应。

[1062] 式 (ID) 的化合物 (例如,  $P_1$  是羟基保护基的式 (ID) 的化合物) 可以与羟基保护基去除剂反应:





[1064] 其中

[1065] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；和

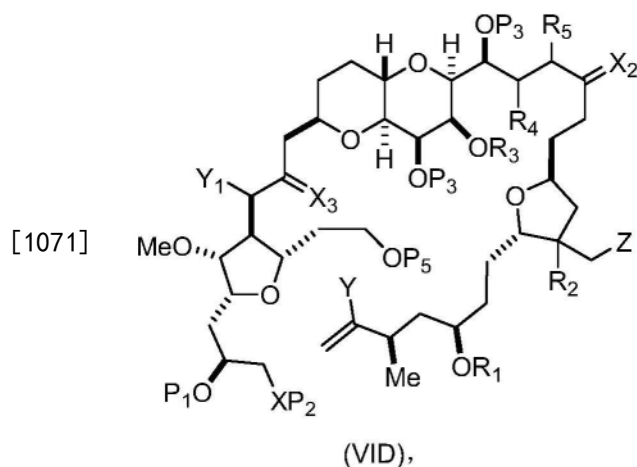
[1066]  $X$ 是 $O$ ，和 $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个是 $H$ ，

[1067] 或

[1068]  $P_1$ 是 $H$ ，和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基。

[1069] 式 (ID) 的化合物 (其中 $X$ 是 $O$ ， $P_1$ 和 $P_2$ 是 $H$ ) 可以被胺化以提供艾日布林，如本文所述。备选地，式 (ID) 的化合物 (其中 $P_1$ 是 $H$ ， $X$ 与 $P_2$ 组合形成被掩蔽的氨基) 可以与氨基去掩蔽剂反应以提供艾日布林，如本文所述。甲磺酸艾日布林可以通过使艾日布林成盐来产生，如本文所述。

[1070] 式 (VIA) 的化合物可以由下述式 (VID) 的化合物制备：



[1072] 其中

[1073]  $Y$ 是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

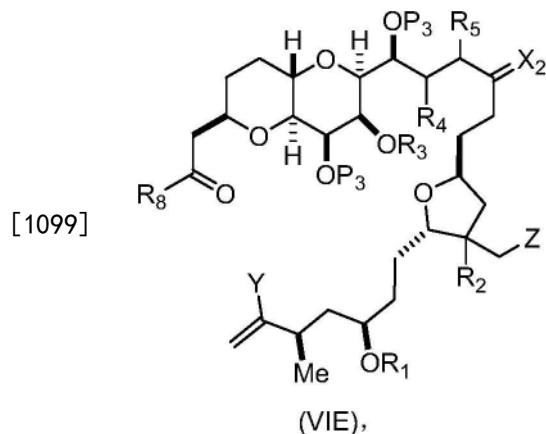
[1074]  $Y_1$ 是 $H$ 、 $SO_2R_7$ 或 $COOR_7$ ，其中当 $Y_1$ 是 $COOR_7$ 时， $R_7$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基，和当 $Y_1$ 是 $SO_2R_7$ 时， $R_7$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基；

[1075]  $X_3$ 是氧代基，或 $X_3$ 与其连接的碳组合形成 $-(CH(OR_6))-$ ；

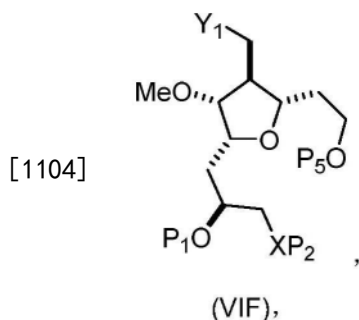
[1076]  $P_5$ 是 $H$ 或羟基保护基；

[1077] (a1)  $R_3$ 是 $H$ 或羟基保护基， $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键，各 $P_3$ 独立地是 $H$ 或羟基保护基，和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ；

- [1078] 或
- [1079] (a2)  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成键, $R_5$ 是H,和
- [1080] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ;
- [1081] 或
- [1082] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;
- [1083] (b1) Z是氯、溴或碘,和 $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键;
- [1084] 或
- [1085] (b2) Z与 $R_2$ 组合形成双键,和 $R_1$ 是羟基保护基;
- [1086] 和
- [1087] X是O,和
- [1088]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,
- [1089] 或
- [1090]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;
- [1091] 或
- [1092] X是N,和
- [1093]  $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;
- [1094] 或
- [1095]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;
- [1096] 其中各 $R_6$ 独立地是H或羟基保护基。
- [1097] 制备式(VIA)的化合物可包括氧化式(VID)的化合物(例如,式(VID)的化合物,其中 $P_5$ 是H或羟基保护基,和/或 $X_3$ 与其连接的碳组合形成 $-(CH(OR_6))-$ ),例如通过与能够将羟基氧化为羰基的氧化剂反应。含有氧化剂的混合物也可用作羟基保护去除剂。制备可进一步包括脱磺酰化反应(当 $Y_1$ 是 $COOR_7$ )或脱磺酰化(当 $Y_1$ 是 $SO_2R_7$ ),如本文所述。
- [1098] 式(VID)的化合物可以通过使式(VIE)的化合物与式(VIF)的化合物反应来形成。式(VIE)的化合物可具有下述结构:



- [1100] 其中
- [1101]  $R_8$ 是H或 $-OR_9$ ,其中 $R_9$ 是H或醚羟基保护基;和
- [1102] 剩余变量如式(VID)中所定义。
- [1103] 式(VIF)的化合物可具有下述结构:



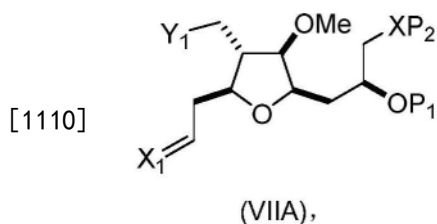
[1105] 其中所有变量如式 (VID) 中所定义。

[1106] 制备艾日布林的C.20-C.35、C.16-C.35和C.14-C35片段中的丙二烯-普林斯反应

[1107] 本发明的特征进一步在于一种制备艾日布林的片段 (例如, C.20-C.35、C.16-C.35和C.14-C35片段) 的方法, 该片段可以是艾日布林或其药学上可接受的盐 (例如, 甲磺酸艾日布林) 的合成中的中间体。该方法与目前的艾日布林的C.14-C.35、C.16-C.35和C.20-C.35片段的合成相比的优点包括不利用C.23离去基团的 非金属介导的装配。此外, 该方法消除对手性配体的需要。该方法包括对式 (VIIA) 的化合物、式 (VIIB) 的 化合物和R<sub>3</sub>OH进行丙二烯-普林斯反应以提供艾日布林的合成中的中间体,

[1108] 其中R<sub>3</sub>是任选取代的酰基;

[1109] 其中式 (VIIA) 的化合物具有下述结构:



[1111] 其中

[1112] Y<sub>1</sub>是SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>或COOR<sub>1</sub>, 和R<sub>1</sub>是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[1113] X<sub>1</sub>是O, 或X<sub>1</sub>连同X<sub>1</sub>基团连接的碳形成环状缩醛;

[1114] X是O, 和

[1115] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基,

[1116] 或

[1117] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[1118] 或

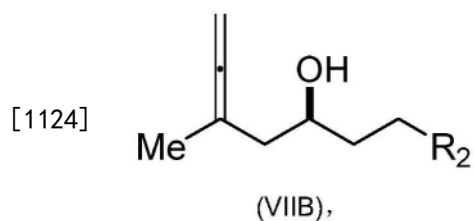
[1119] X是N, 和

[1120] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基, 和X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基;

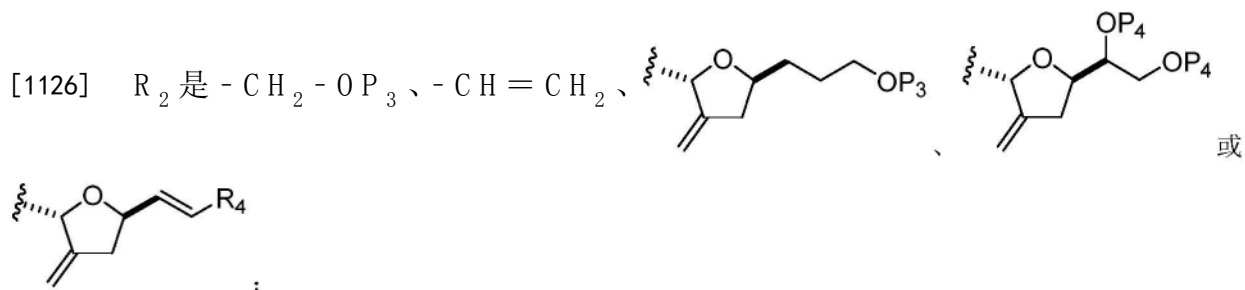
[1121] 或

[1122] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基; 和

[1123] 其中式 (VIIB) 的化合物具有下述结构:



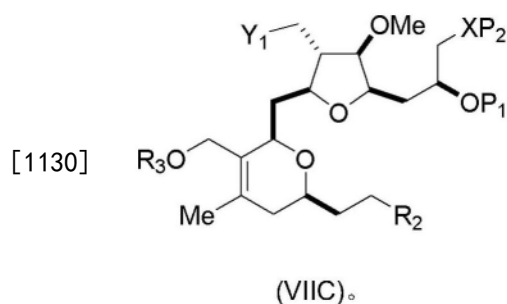
[1125] 其中



[1127] 其中

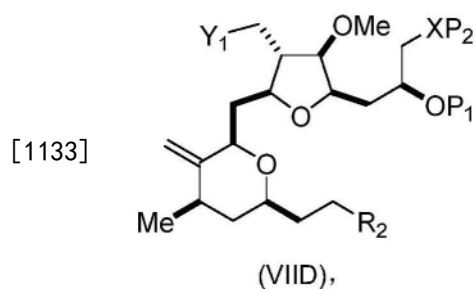
[1128]  $P_3$  是 H 或羟基保护基；各  $P_4$  独立地是羟基保护基，或两个  $P_4$  基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；和  $R_4$  是 H 或  $-\text{CH}_2\text{X}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ，其中  $\text{X}_2$  是 O、 $-\text{CH}_2-$  或  $\text{NP}_5$ ，其中  $P_5$  是磺酰基；

[1129] 和其中艾日布林的合成中的中间体是下述式 (VIIC) 的化合物：

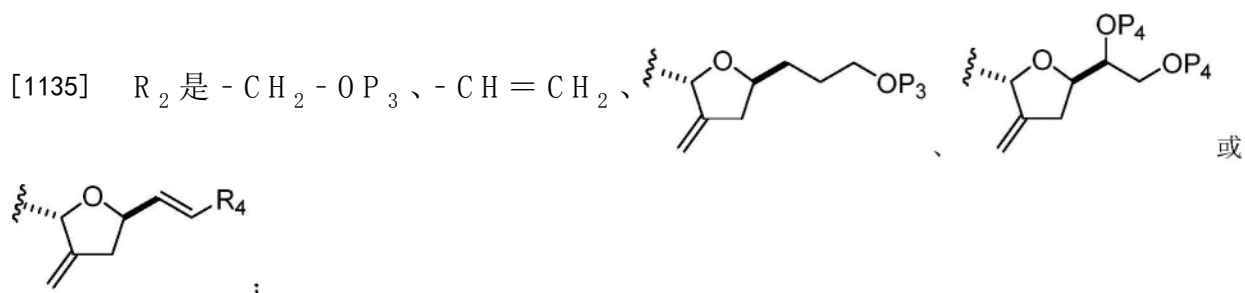


[1131] 可用于利用丙二烯-普林斯反应制备式 (VIIC) 的化合物的反应条件是本领域已知用于普林斯反应的那些，可包括使式 (VIIA) 的化合物、式 (VIIB) 的化合物和  $R_3\text{OH}$  与路易斯酸（例如，三氟化硼或其溶剂合物）反应。

[1132] 式 (VIIC) 的化合物可以经受烯丙型还原条件以提供式 (VIID) 的化合物：



[1134]  $Y_1$  是  $\text{SO}_2\text{R}_1$  或  $\text{COOR}_1$ ，和  $R_1$  是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；



[1136] 其中

[1137]  $P_3$  是 H 或羟基保护基；各  $P_4$  独立地是羟基保护基，或两个  $P_4$  基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；和  $R_4$  是 H 或  $-\text{CH}_2\text{X}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ，其中  $\text{X}_2$  是 O、 $-\text{CH}_2-$  或  $\text{NP}_5$ ，其中  $P_5$  是磺酰基；

[1138]  $\text{X}$  是 O，和

[1139]  $P_1$  和  $P_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基，

[1140] 或

[1141]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[1142] 或

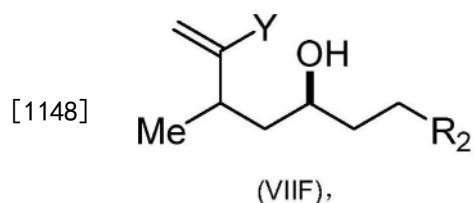
[1143]  $\text{X}$  是 N，和

[1144]  $P_1$  是 H 或羟基保护基，和  $\text{X}$  与  $P_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基；

[1145] 或

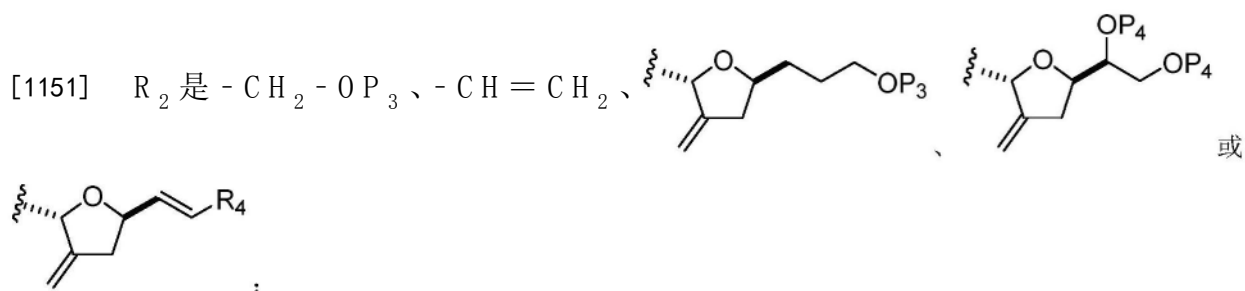
[1146]  $P_1$  和  $P_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1147] 式 (VIIB) 的化合物可以由式 (VIIF) 的化合物制备：



[1149] 其中

[1150]  $\text{Y}$  是氯、溴、碘或磺酸酯基；和



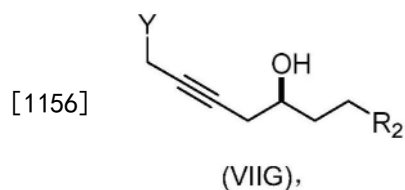
[1152] 其中

[1153]  $P_3$  是羟基保护基；各  $P_4$  独立地是羟基保护基，或两个  $P_4$  基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；和  $R_4$  是 H 或  $-\text{CH}_2\text{X}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ，其中  $\text{X}_2$  是 O、 $-\text{CH}_2-$  或  $\text{NP}_5$ ，其中  $P_5$  是磺酰基。

[1154] 式 (VIIF) 的化合物可以与可原位制备的  $\text{Pd}(0)$  络合物和碱反应以提供式 (VIIB) 的

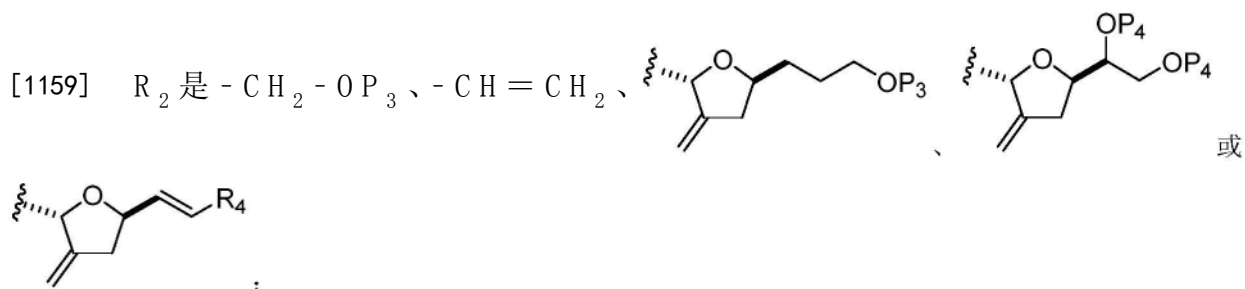
化合物。备选地,式(VIIB)的化合物可以直接与碱(例如,N-甲基咪唑)反应以提供式(VIIB)的化合物。

[1155] 式(VIIB)的化合物可以由式(VIIG)的化合物制备:



[1157] 其中

[1158] Y是氯、溴、碘或磺酸酯基;和

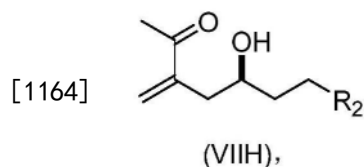


[1160] 其中

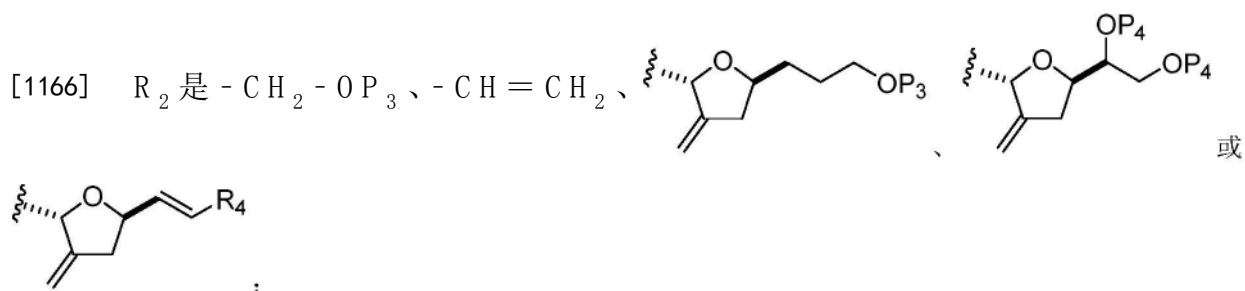
[1161]  $P_3$ 是羟基保护基;各 $P_4$ 独立地是羟基保护基,或两个 $P_4$ 基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和 $R_4$ 是H或 $-\text{CH}_2\text{X}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,其中 $\text{X}_2$ 是O、 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{NP}_5$ ,其中 $P_5$ 是磺酰基。

[1162] 式(VIIG)的化合物可以与甲基铜酸(I)盐(例如,甲基-氰基铜酸锂)反应以形成式(VIIB)的化合物。

[1163] 式(VIIB)的化合物可以由式(VIIH)的化合物制备:



[1165] 其中



[1167] 其中

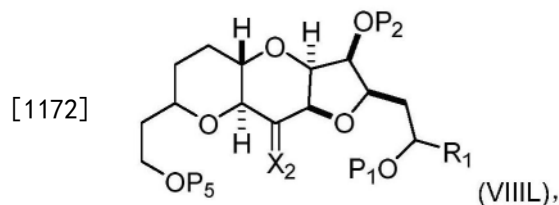
[1168]  $P_3$ 是羟基保护基;各 $P_4$ 独立地是羟基保护基,或两个 $P_4$ 基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和 $R_4$ 是H或 $-\text{CH}_2\text{X}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,其中 $\text{X}_2$ 是O、 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{NP}_5$ ,其中 $P_5$ 是磺酰基。

[1169] 式(VIIH)的化合物可以与磺酰肼(例如,均三甲苯基磺酰肼)和碱(例如,pKa为10-

14的有机碱)反应。

[1170] C.1-C.15片段

[1171] 本发明的特征还在于艾日布林的C.1-C.15片段,其可以用于合成艾日布林。C.1-C.15片段可以由W0 2005/118565中公开的艾日布林的合成中的废物流(参见中间体ER-806055的制备)制备。C.1-C.15片段可以是式(VIIIL)的化合物:



[1173] 其中

[1174]  $R_1$ 是H或 $-CH_2OP_4$ ;

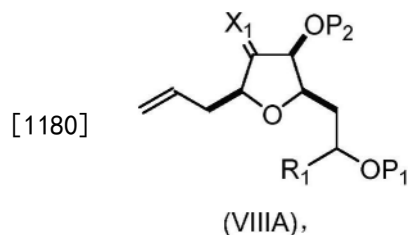
[1175]  $X_2$ 是氧代基,或 $X_2$ 连同其连接的碳形成缩酮或 $-(CH(OP_6))-$ ;

[1176] 当存在时, $P_1$ 和 $P_4$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,或当存在时, $P_1$ 和 $P_4$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和

[1177]  $P_2$ 、 $P_5$ 和 $P_6$ 的每一个独立地是H或羟基保护基。

[1178] 制备C.1-C.15片段的方法可包括:

[1179] (A) 切割式(VIIIA)的化合物的双键以提供式(VIIIB)的化合物,式(VIIIA)的化合物具有下述结构:



[1181] 其中

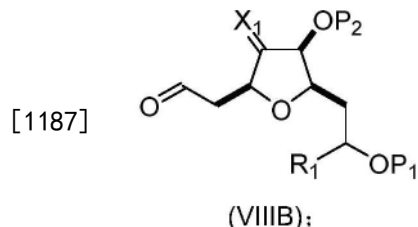
[1182]  $X_1$ 是氧代基,或 $X_1$ 连同其连接的碳原子形成缩酮或 $-(CH(OP_3))-$ ,其中 $P_3$ 是H或羟基保护基;

[1183]  $R_1$ 是H或 $-CH_2OP_4$ ;

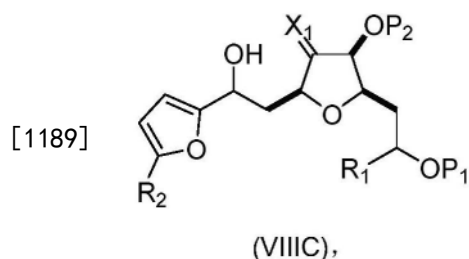
[1184]  $P_1$ 、 $P_2$ 和 $P_4$ 的每一个独立地是羟基保护基,或

[1185]  $P_1$ 和 $P_4$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和

[1186] 式(VIIIB)的化合物具有下述结构:

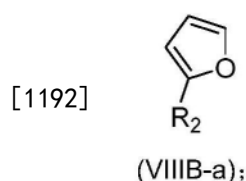


[1188] (B) 使式(VIIIB)的化合物与式(VIIIB-a)的化合物反应以提供式(VIIIC)的化合物:

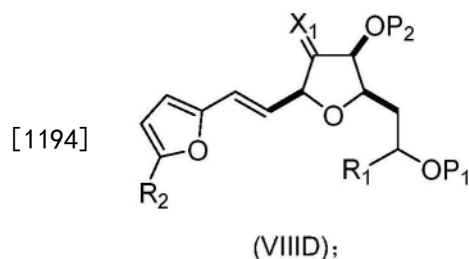


[1190] 其中R<sub>2</sub>是H或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP<sub>5</sub>,和P<sub>5</sub>是羟基保护基;

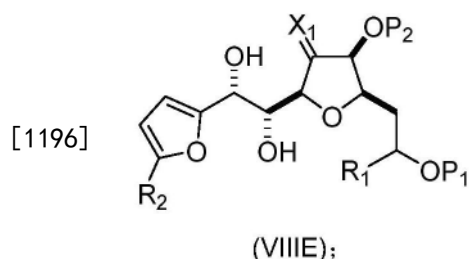
[1191] 和式(VIII B-a)的化合物具有下述结构:



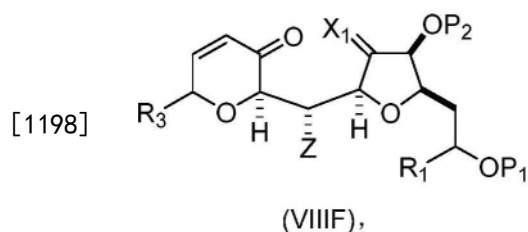
[1193] (C) 使式(VIII C)的化合物与脱水剂反应以提供式(VIII D)的化合物:



[1195] (D) 使式(VIII D)的化合物与二羟基化剂反应以提供式(VIII E)的化合物:



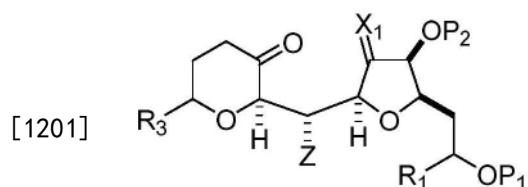
[1197] (E) 通过反应序列制备式(VIII F)的化合物,该反应序列包括:使式(VIII E)的化合物与N-溴琥珀酰亚胺反应以提供第一中间体;(a)当R<sub>2</sub>是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP<sub>5</sub>时,使所述第一中间体与还原剂(例如,含氢硅烷和布朗斯台德酸或路易斯酸)接触,或(b)当R<sub>2</sub>是H时,使所述第一中间体与酰化剂(例如,羧酸酐)反应以提供第二中间体;和烯丙基化所述第二中间体以提供式(VIII F)的化合物:



[1199] 其中Z是酯基或-OP<sub>7</sub>,其中P<sub>7</sub>是H或羟基保护基,和R<sub>3</sub>是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP<sub>5</sub>或-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

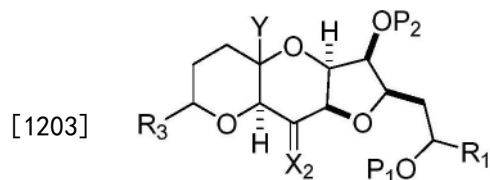
[1200] (F) 使式(VIII F)的化合物与1,4-还原剂反应以提供式(VIII G)的化合物:





(VIII G);

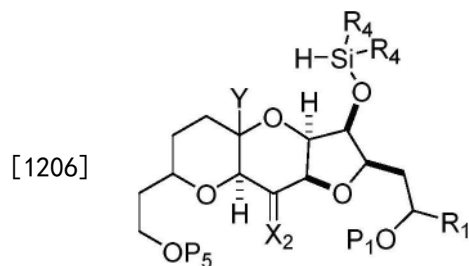
[1202] (G) 通过反应序列形成式 (VIII H) 的化合物, 该反应序列包括使式 (VIII G) 的化合物与布朗斯台德酸和 Y-H (其中 Y 是任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基) 反应, 式 (VIII H) 的化合物具有下述结构:



(VIII H),

[1204] 其中 Y 是任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基醚; R<sub>3</sub> 是 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP<sub>5</sub>; X<sub>2</sub> 是氧代基, 或 X<sub>2</sub> 连同其连接的碳形成缩酮或 -(CH(OP<sub>6</sub>))-, 其中 P<sub>6</sub> 是羟基保护基;

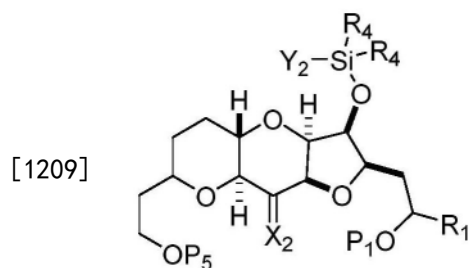
[1205] (H) 用 -Si(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>H 置换式 (VIII H) 的化合物中的 P<sub>2</sub> 以提供式 (VIII J) 的化合物:



(VIII J),

[1207] 其中各 R<sub>4</sub> 独立地是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[1208] (I) 使式 (VIII J) 的化合物与路易斯酸反应以提供式 (VIII K) 的化合物:

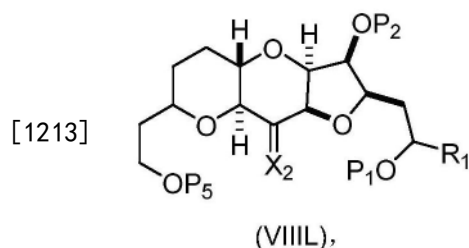


(VIII K),

[1210] 其中 Y<sub>2</sub> 是氟、氯或溴;

[1211] 和

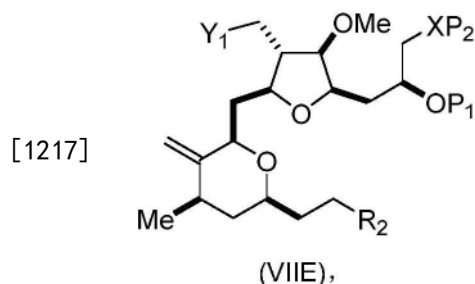
[1212] (J) 使式 (VIII K) 的化合物与羟基保护基去除剂反应, 然后与羟基保护剂反应以提供式 (VIII L) 的化合物:



[1214] 其中 $P_2$ 是羟基保护基。

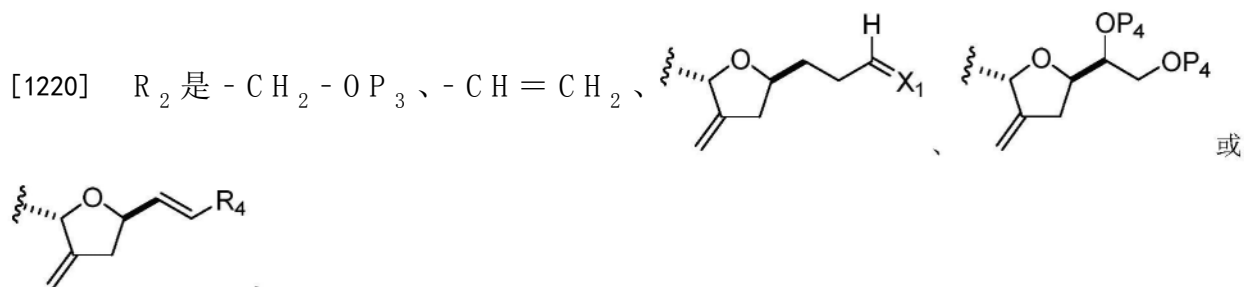
[1215] 化合物

[1216] 本发明还提供可以用于艾日布林或其药学上可接受的盐(例如,甲磺酸艾日布林)的合成的化合物,例如式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IIA)、(IIB)、(IIC)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIC)、(IVA)、(IVB)、(IVC)、(IVD)、(VA)、(VB)、(VIA)、(VIB)、(VIC)、(VID)、(VIIB)、(VIIC)、(VIIF)、(VIIG)、(VIIH)或(VIII L)的化合物或其盐。本发明还包括式(VIIE)的化合物或其盐:



[1218] 其中

[1219]  $Y_1$ 是 $SO_2R_1$ 或 $COOR_1$ ,和 $R_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

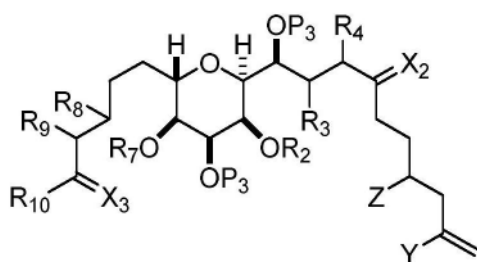


[1221] 其中 $X_1$ 是氧代基,或 $X_1$ 与其连接的碳原子组合形成 $-(CH(OP_3))-$ ;各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基;各 $P_4$ 独立地是H或羟基保护基,或两个 $P_4$ 基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇; $R_4$ 是H、CHO或 $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$ ,其中 $X_2$ 是O、 $-CH_2-$ 或 $NP_5$ ,其中 $P_5$ 是磺酰基;和

[1222] X是N,和 $P_1$ 是H或羟基保护基,和X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;或 $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[1223] 本发明包括式(IVE)的化合物:

[1224]



(IVE),

[1225] 其中

[1226] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[1227] Z是酯基、磺酸酯基、氯、溴或碘；

[1228] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基,和X<sub>2</sub>是氧代基;或两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮;[1229] (a1) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基,R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成双键;

[1230] 或

[1231] (a2) R<sub>2</sub>与R<sub>3</sub>组合形成键,和R<sub>4</sub>是H;[1232] (b1) R<sub>7</sub>与R<sub>8</sub>组合形成键,和R<sub>9</sub>是H;

[1233] 或

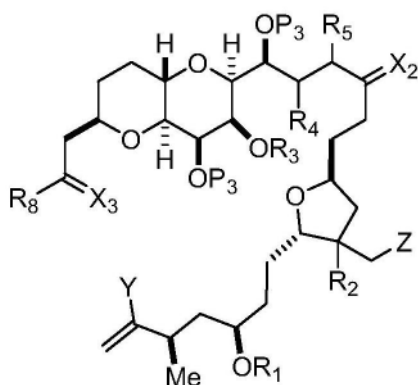
[1234] (b2) R<sub>7</sub>是H或羟基保护基,和R<sub>8</sub>与R<sub>9</sub>组合形成双键;和[1235] (c1) X<sub>3</sub>是氧代基,和R<sub>10</sub>是H或-OP<sub>5</sub>,其中P<sub>5</sub>是H或醚羟基保护基;

[1236] 或

[1237] (c2) X<sub>3</sub>和R<sub>10</sub>连同它们连接的碳原子形成缩醛或-CH<sub>2</sub>OP<sub>6</sub>,其中P<sub>6</sub>是H或羟基保护基。

[1238] 本发明包括式(VIE)的化合物:

[1239]



(VIE),

[1240] 其中

[1241] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[1242] (a1) R<sub>3</sub>是H或羟基保护基,R<sub>4</sub>与R<sub>5</sub>组合形成双键,各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基,和X<sub>2</sub>连同其连接的碳形成羰基或-(CH(OR<sub>6</sub>))-;

[1243] 或

[1244] (a2) R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成键,R<sub>5</sub>是H,和[1245] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基,和X<sub>2</sub>连同其连接的碳形成羰基或-(CH(OR<sub>6</sub>))-;

[1246] 或

[1247] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；

[1248] (b1)  $Z$ 是氯、溴或碘，和 $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键；

[1249] 或

[1250] (b2)  $Z$ 与 $R_2$ 组合形成双键，和 $R_1$ 是H或羟基保护基；

[1251] (c1)  $X_3$ 是氧代基，和 $R_8$ 是H或 $-OR_9$ ，其中 $R_9$ 是H或羟基保护基；

[1252] (c2)  $X_3$ 和 $R_8$ 与它们连接的碳组合形成缩醛；

[1253] (c3)  $X_3$ 和 $R_8$ 与它们连接的碳组合形成 $-CH_2OR_6$ ；

[1254] 或

[1255] (c4)  $X_3$ 和 $R_8$ 与它们连接的碳组合形成 $-CN$ ；

[1256] 和

[1257]  $X$ 是O，和

[1258]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基，

[1259] 或

[1260]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[1261] 或

[1262]  $X$ 是N，和

[1263]  $P_1$ 是H或羟基保护基，和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；

[1264] 或

[1265]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；

[1266] 其中各 $R_6$ 独立地是H或羟基保护基。

[1267] 胺化

[1268] 胺化条件可以是本领域已知的那些。在一个非限制性实例中，式(IC)的化合物(例如，式(IC)的化合物，其中 $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个是H，和 $X$ 是O)中的C.35羟基可以被磺酰化(例如，通过与磺酐或磺酰氯反应)，并与氮源(例如，氨、叠氮化物、氨基磺酸、尿素( $H_2NCONH_2$ )或硫脲( $H_2NCSNH_2$ ))反应，以在任选将氨基去掩蔽时(如果氮源是叠氮化物、尿素或硫脲)提供艾日布林或其药学上可接受的盐。在另一个非限制性实例中，式(IC)的化合物(例如，式(IC)的化合物，其中 $P_1$ 是羟基保护基， $P_2$ 是H，和 $X$ 是O)中的C.35羟基可以被卤化(例如，通过Appel反应或与亚硫酰氯、硫酰氯、氯化磷(III)或氧氯化磷(V)的反应)，并与氮源(例如，氨、叠氮化物、氨基磺酸、邻苯二甲酰亚胺盐、尿素( $H_2NCONH_2$ )或硫脲( $H_2NCSNH_2$ ))反应，以在任选将氨基去掩蔽时(如果氮源是叠氮化物、邻苯二甲酰亚胺盐、尿素或硫脲)提供艾日布林或其药学上可接受的盐。在又一个非限制性实例中，式(IC)的化合物(例如，式(IC)的化合物，其中 $P_1$ 是羟基保护基，和 $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基)中的C.35羟基可以与羟基保护基去除剂反应以提供艾日布林(当 $X$ 与 $P_2$ 组合形成未掩蔽的氨基时)，或者，当 $X$ 与 $P_2$ 组合形成被掩蔽的氨基时，在用羟基保护基去除剂处理之前或之后，式(IC)的化合物可以与氨基去掩蔽剂反应以提供艾日布林。氨基去掩蔽剂在本文中有进一步的描述。胺化反应可直接提供艾日布林的药学上可接受的盐。备选地，胺化反应可提供呈游离碱形式的艾日布林。艾日布林的药学上可接受的盐可以由艾日布林通过本文所述的成盐反应来制备。

[1269] 成盐

[1270] 成盐反应条件是本领域已知的。艾日布林的成盐可提供艾日布林的药学上可接受

的盐(例如,甲磺酸艾日布林)。特别地,成盐反应可包括使艾日布林与布朗斯台德酸(例如,药学上可接受的布朗斯台德酸(例如,甲磺酸))接触以提供艾日布林的药学上可接受的盐(例如,Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 编辑: Stahl and Wermuth, Wiley-VCH/VHCA, Weinheim/Zurich, 2002)。艾日布林的药学上可接受的盐(例如甲磺酸艾日布林)可以通过本领域已知的方法形成,例如,在最终分离和纯化化合物期间原位形成或另外通过使游离碱基与合适的有机酸反应来形成。在一个实例中,用MsOH和NH<sub>4</sub>OH在水和乙腈中的溶液来处理艾日布林。浓缩混合物。将残余物溶解在DCM-戊烷中,将溶液加入无水戊烷中。将所得沉淀过滤并在真空下干燥,以提供甲磺酸艾日布林。

[1271] 能够将醇转变为羰基的氧化剂

[1272] 能够将醇转变为羰基的氧化剂是本领域已知的。这些氧化剂的非限制性实例包括戴斯-马丁高碘烷、TEMPO(在漂白剂或BAIB存在下)、二甲基钨化合物(例如,二甲基氯钨氯化物)、具有过量的酮(例如,丙酮)的三醇化铝和催化性四丙基铵过钨酸盐(TPAP)(在N-甲基吗啉氧化物存在下)。二甲基钨化合物可以在用于Parikh-Doering氧化、斯文氧化(Swern oxidation)、Corey-Kim氧化或Pfitzner-Moffatt氧化的已知条件下原位制备。醇氧化为羰基(例如,酮)的反应可以在本领域用于Oppenauer氧化的已知条件下利用三醇化铝和过量的酮(例如,丙酮)进行。烯丙型醇和卞型醇也可以用MnO<sub>2</sub>氧化。

[1273] 还原剂

[1274] 可在本发明的方法中使用的还原剂是本领域已知的那些。还原剂可以是电子转移还原剂、金属氢化物或非金属氢化物。电子转移还原剂的非限制性实例包括氧化态(0)的碱金属、氧化态(0)的碱土金属、碱性砷盐(alkali arenides)、镧系元素(II)盐(例如,SmI<sub>2</sub>)、Zn(0)、Fe(0)和Mn(0)。金属氢化物和非金属氢化物的非限制性实例包括硼氢化物化合物(例如,NaBH<sub>4</sub>、LiBH<sub>4</sub>、LiB(Et)<sub>3</sub>H、selectrides(例如,L-selectride)和硼烷(例如,9-BBN和Alpine-硼烷))、铝氢化合物(例如,LiAlH<sub>4</sub>、Red-Al®和铝烷(例如,DIBAL))、含氢硅烷(例如,PMHS和Ph<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub>)、氢化锡烷(例如,Bu<sub>3</sub>SnH)、铜氢化物络合物(例如,斯瑞克试剂)、钯氢化物络合物、铂氢化物络合物、铑氢化物络合物、铈氢化物络合物和钕氢化物络合物。还原剂可以原位形成,例如,铜氢化物络合物可以通过铜盐与例如硼氢化物化合物或含氢硅烷的反应来形成。因此,一些还原剂(例如,硼氢化物化合物、含氢硅烷和氢化锡烷)可以与催化量的金属盐(例如,Cu、Pd、Pt、Ir、Rh或Ru盐)组合使用。备选地,催化性还原剂可以是与醇组合的金属盐(例如,异丙醇铝或钕络合物),其在无需中间的金属氢化物的情况下进行含羰基化合物的转移氢化。转移氢化反应的非限制性实例包括Meerwein-Ponndorf-Verley还原(例如,利用异丙醇铝/异丙醇)和Ru-催化的转移氢化(例如,Hashiguchi等, J. Am. Chem. Soc., 117:7562-7563, 1995)。

[1275] 当底物是 $\alpha,\beta$ -不饱和的羰基化合物(例如, $\alpha,\beta$ -烯酮)时,还原剂可以是1,2-还原剂或1,4-还原剂。例如, $\alpha,\beta$ -不饱和的羰基化合物和1,2-还原剂之间的反应可提供例如烯丙型醇(或烯丙型胺,若起始化合物是烯酰胺),而 $\alpha,\beta$ -不饱和的羰基化合物和1,4-还原剂之间的反应可提供 $\alpha,\beta$ -不饱和的化合物,并可在对反应混合物进行后处理后保持羰基完整。1,2-还原剂的非限制性实例包括金属氢化物和非金属氢化物,例如,铝氢化物化合物、硼氢化物化合物(例如,具有NaBH<sub>4</sub>的CeCl<sub>3</sub>)和钕氢化物络合物。1,4-还原剂的非限制性实例

包括硼氢化物化合物、氢化锡烷、铜氢化物络合物(例如,斯瑞克试剂)、钪氢化物络合物、铂氢化物络合物、铟氢化物络合物、铋氢化物络合物和钪氢化物络合物。

[1276] 具有烯丙型离去基团(例如,羧酸酯基、卤素或磺酸酯基)的化合物可以用烯丙型还原剂处理以将离去基团替换为氢原子。烯丙型还原剂的非限制性实例是与甲酸盐(例如,三烷基铵甲酸盐)组合的钪盐。

[1277] 被掩蔽的胺和胺去掩蔽剂

[1278] 本发明的方法中使用的化合物可含有被掩蔽的或去掩蔽的胺(例如,在艾日布林结构的C.35碳上)。未掩蔽的胺是 $\text{-NH}_2$ 。胺可以用本领域已知的方法掩蔽,例如通过用N-保护基保护胺。备选地,胺可以被掩蔽为含氮部分,其可以与胺去掩蔽剂反应以提供胺。含氮部分的非限制性实例包括叠氮化物、酰亚胺(例如,邻苯二甲酰亚胺)。胺去掩蔽剂可以是本领域已知用于从胺除去N-保护基的那些。在一个非限制性实例中,Boc基团可以利用本领域已知的胺去掩蔽剂除去,例如布朗斯台德酸(例如,HCl的1,4-二噁烷溶液或三氟乙酸)。当胺被掩蔽为叠氮化物时,胺可以通过使含有被掩蔽的胺的化合物经受Staudinger反应条件(例如,通过与膦(例如三烷基膦、二烷基芳基膦、烷基二芳基膦或三芳基膦)接触)或通过使含有被掩蔽的胺的化合物与还原剂(例如, $\text{LiAlH}_4$ )反应来去掩蔽。当胺被掩蔽为酰亚胺(例如,邻苯二甲酰亚胺)时,胺可以通过与本领域已知的胺去掩蔽剂(例如,肼)反应来去掩蔽。

[1279] 羟基保护基和羟基保护基去除剂

[1280] 羟基保护基可以如本文所定义。特别地,羟基保护基可以是酰基、磺酰基、芳基烷基(例如,苄基或p-甲氧基苄基)、芳基(例如,p-甲氧基苯基)或任选取代的甲硅烷基(例如,TMS、TES、TBS、TIPS、TBDPS或TPS)。可以选择羟基保护基、羟基保护剂和羟基保护反应条件以选择性保护化合物中的特定羟基基团,同时保持其它羟基不受保护。选择化合物的羟基保护基可有助于后续的去保护策略,因为一些羟基保护基可以利用合适的羟基保护基去除剂在其它羟基保护基存在下除去。这些策略中涉及选择甲硅烷基羟基保护基的一些见述于例如Silicon-Based Blocking Agents, Gelest, Inc., 2011。

[1281] 羟基保护基去除剂是可以与具有被保护的羟基的化合物反应以提供具有去保护的羟基的化合物的那些试剂。羟基保护基去除剂和去保护反应条件可以是本领域已知的那些。在一个非限制性实例中,被掩蔽为甲硅烷基醚的羟基可以通过与氟化物源(例如,氟化物盐,例如KF或TBAF)的反应来去掩蔽。备选地,被保护为TMS或TES醚的羟基可以通过与布朗斯台德酸(例如,羧酸)的反应来去保护。在另一个非限制性实例中,被保护为酯的羟基可以通过与 $\text{C}_{1-6}$ 醇盐(例如,碱金属 $\text{C}_{1-6}$ 醇盐或碱土金属 $\text{C}_{1-6}$ 醇盐)的反应来去保护。在又一个非限制性实例中,被保护为芳基烷基醚(例如,1-芳基烷-1-基醚)的羟基可以利用还原反应(例如,与Pd/C和 $\text{H}_2$ ,或与Na/ $\text{NH}_3$ )来去保护。备选地,被保护为烷氧基-芳基烷基醚(例如,MPM醚)的羟基可以通过与2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)的反应来去保护。在又一个非限制性实例中,被保护为烷氧基烷基醚(例如,1-烷氧基烷-1-基)或THP醚的羟基可以通过与布朗斯台德酸的反应来去保护。环状被保护的二醇(例如缩醛或缩酮(例如,2-烷基-1,3-二氧戊烷、2,2-二烷基-1,3-二氧戊烷、2-烷基-1,3-二噁烷或2,2-二烷基-1,3-二噁烷))可以通过与布朗斯台德酸(例如,羧酸)反应来去保护。

[1282] 二羟基化和氧化性碳-碳键切割

[1283] 二羟基化反应由烯烃产生二醇。反应条件可以是本领域已知的那些。二羟基化反应可以是直接的(例如, Sharpless二羟基化、Upjohn二羟基化或Milas二羟基化)或间接的(例如, 通过环氧化/水解、二硼基化/氧化或羧基化/水解(例如, Woodward反应或Prévost反应))。直接的二羟基化反应可以利用钨络合物(例如,  $\text{OsO}_4$ 或钨酸盐)进行。催化量的钨络合物可以与另外的氧化剂(例如, N-甲基吗啉N-氧化物或过氧化氢)组合用于二羟基化反应。二羟基化反应可以通过包括手性配体(例如, 呈AD-混合物, 其是钨酸盐和手性配体的混合物)而赋予立体选择性。

[1284] 当二羟基化反应是利用钨络合物和高碘酸盐作为氧化剂进行时, 可以切割烯烃的碳-碳双键以提供两个羰基。烯烃转化为两个羰基在本文中称为切割反应。切割反应条件可以是本领域已知的那些。切割反应条件的非限制性实例可以是臭氧分解反应条件或利用钨络合物(例如,  $\text{OsO}_4$ 或钨酸盐)和高碘酸盐的反应。连位的二醇可以通过高碘酸钠或高锰酸钾切割。

[1285] 差向异构体化

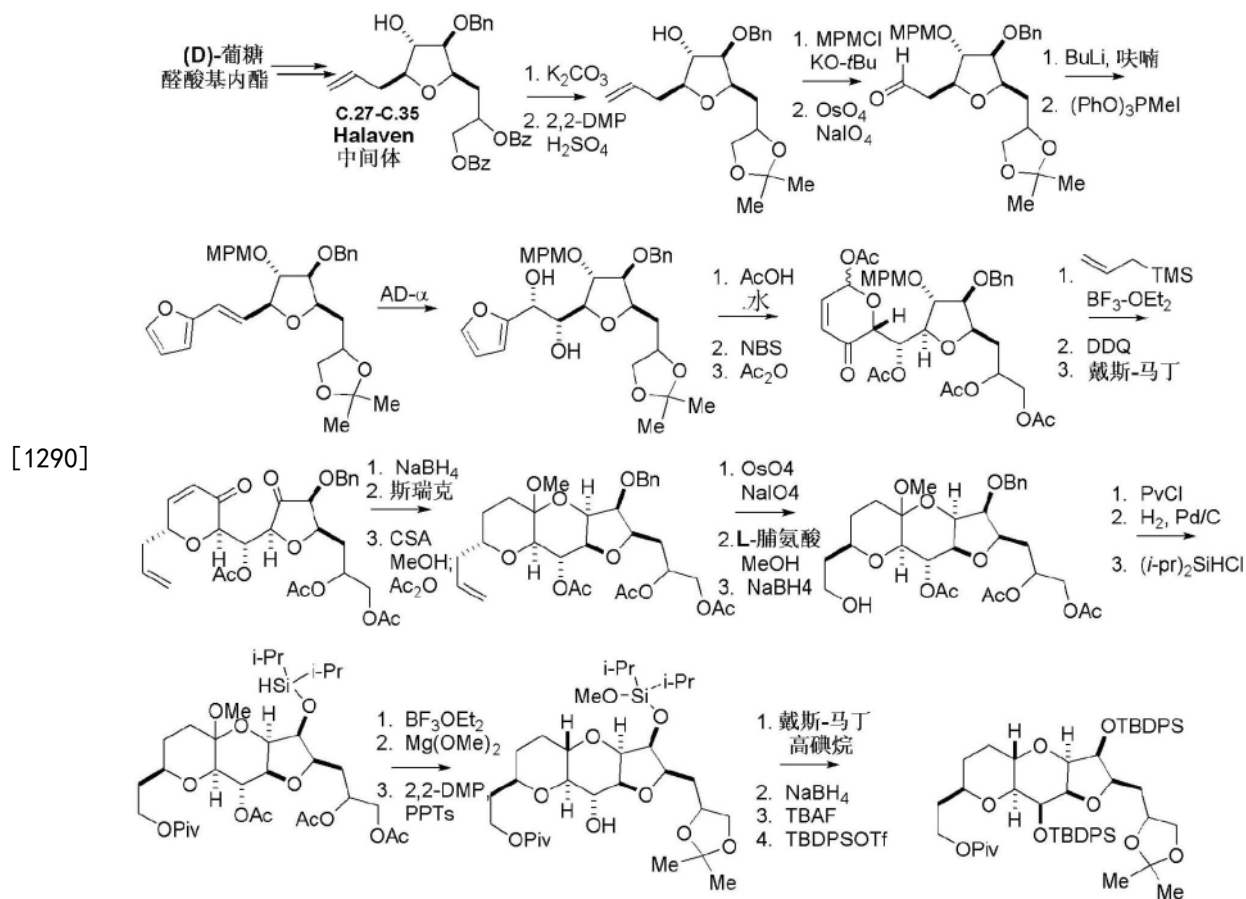
[1286] 差向异构体化反应可用于转化具有非所需的立体化学性质的立体异构中心。例如, 通过差向异构体化, R 立体异构中心可以转变为S立体异构中心, 反之亦然。与一个氢原子和一个羟基键合的立体异构 $\text{sp}^3$ -碳的差向异构体化可以通过反应序列实现, 该反应序列包括将羟基氧化为羰基之后进行1,2-还原反应。1,2-还原反应可非立体选择性地提供所需的立体化学性质, 或反应可以利用手性催化剂、手性助剂或手性还原剂完成。手性还原剂的非限制性实例包括阿尔品硼(alpine-borane)和布来品硼(prapine-borane)。包括手性催化剂的1,2-还原反应的非限制性实例有科里-巴克什-柴田还原(Corey-Bakshi-Shibata reduction)、野依氢化(Noyori hydrogenation)和野依转移氢化。氧化/还原反应序列可以利用动态动力学拆分来原位进行。动态动力学拆分可进一步包括与羟基保护剂反应, 其从还原/氧化平衡中除去所需的立体异构体。在一个非限制性实例中, 手性仲醇的动态动力学拆分可包括: 利用 $\eta^5\text{-Ph}_5\text{CpRu(CO)}_2\text{H}$ 的还原/氧化平衡, 其联合脂酶(例如, 来自南极假丝酵母(*Candida Antarctica*)的脂酶B, 参见例如Martin-Matute等, J. Am. Chem. Soc., 127:8817-8825, 2005)催化的利用乙酸异丙烯基酯的对映选择性酯化。

[1287] 差向异构体化也可以对含有四氢吡喃-2-基-乙醛部分的化合物进行, 其中吡喃环的碳2表现出非所需的立体化学性质。使该化合物与L-脯氨酸接触可提供两种立体异构体之间的平衡。否则, 未平衡的立体异构中心存在于化合物中, 最稳定的立体异构体会相对于与该最稳定的立体异构体处于平衡的其它立体异构体以较大量存在。

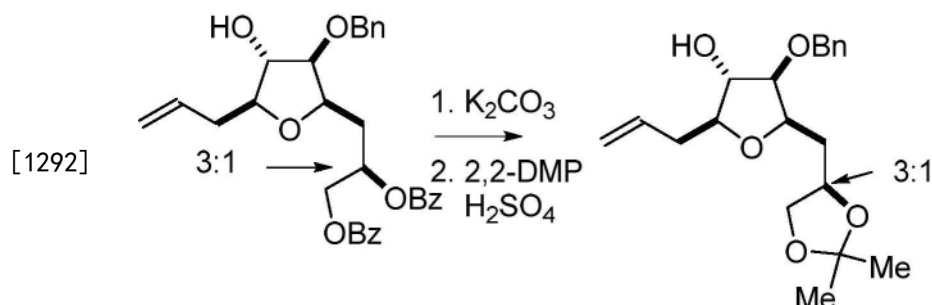
[1288] 下述实施例旨在阐明本发明。它们不旨在以任何方式限制本发明。

## 实施例

[1289] 实施例1-制备C.1-C.15片段



[1291] (2S,3S,4R,5R)-2-烯丙基-4-(苄基氧基)-5-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)四氢呋喃-3-醇

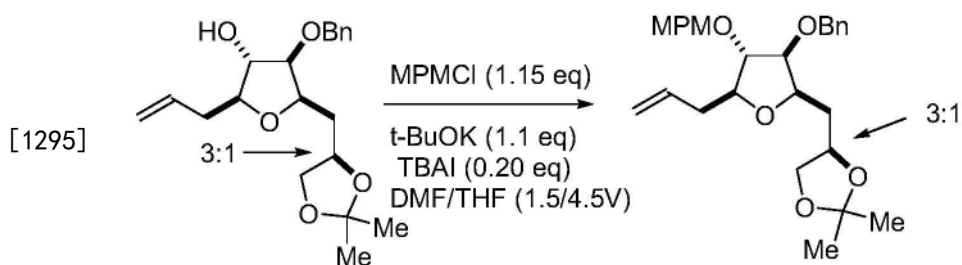


[1293] 在环境温度下将二苯甲酸(R)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-烯丙基-3-(苄基氧基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯和二苯甲酸(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-烯丙基-3-(苄基氧基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯的3:1非对映混合物(600g)溶解于甲醇(1800mL)中。加入碳酸钾(241g,1742mmol),将所得混合物在55和60℃之间搅拌4h。加入水(1500mL),用正庚烷(2400mL/次)萃取所得混合物四次。用水(1200mL)稀释水层,并用乙酸乙酯(3000mL/次)萃取两次。真空浓缩合并的有机层,并与甲苯(1200mL/次)共沸两次。在加入丙酮(1200mL)时,产生白色不溶物。将混合物通过200g硅胶垫过滤,然后用丙酮(1200mL)冲洗。真空浓缩合并的滤液,得到216g棕色油状物,在环境温度下将其溶解于丙酮(864mL)。加入2,2-二甲氧基丙烷(103mL,841mmol)和硫酸(1.9mL,35mmol)。将所得混合物搅拌4h,然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(8%) (216mL)和水(540mL)处理。用MTBE(864mL/次)萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(430mL/次)洗涤两次,然后用水



(450mL/次)洗涤三次。真空浓缩所得有机层,并与甲苯(864mL)共沸 两次,得到219g棕色油状物的目标产物。<sup>1</sup>H NMR (3:1非对映混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.31 (s,3 H(次要的)) 1.36 (s,3H(主要的)) 1.40 (s,3H) 1.93 (t,J=6.4Hz,2H) 1.96-2.09 (m,1H) 2.32-2.41 (m,1H) 2.42-2.52 (m,1H) 3.53-3.62 (m,1H) 3.66 (td,J=6.7,4.7Hz,1H) 3.79 (dd,J=4.7,2.1Hz,1H(主要的)) 3.81 (dd,J=4.7,2.1Hz,1H(次要的)) 3.97-4.04 (m,1H) 4.06-4.12 (m,1H) 4.12-4.17 (m,1H) 4.24 (dt,J=13.1,6.5Hz,1H) 4.51 (d,J=12.0Hz,1H(次要的)) 4.54 (d,J=12.0Hz,1H(主要的)) 4.65 (d,J=11.7Hz,1H(主要的)) 4.66 (d,J=12.0Hz,1H(次要的)) 5.05-5.18 (m,2H) 5.77-5.93 (m,1H) 7.28-7.41 (m,5H)。

[1294] 4-(((2R,3S,4S,5S)-5-烯丙基-3-(苄氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷



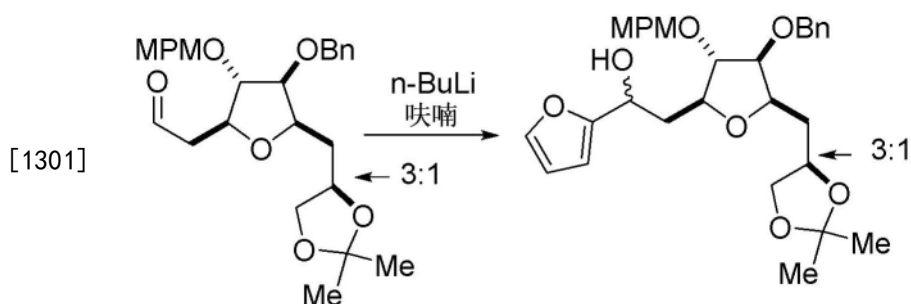
[1296] 将(2S,3S,4R,5R)-2-烯丙基-4-(苄氧基)-5-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)四氢呋喃-3-醇和(2S,3S,4R,5R)-2-烯丙基-4-(苄氧基)-5-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)四氢呋喃-3-醇的3:1非对映混合物(219g,629mmol)与无水THF(329mL)共沸。将所得油状物与DMF(329mL)加入反应器中。加入TBAI(46.4g,126mmol),冷却所得混合物至0-5℃的温度。以维持内部温度低于10℃的速率加入1.0M叔丁醇钾衍生物(691mL,691mmol)。在加入时,将反应物搅拌15分钟。然后,以维持内部温度低于15℃的速率加入α-氯-4-甲氧基甲苯(98mL,720mmol)。在加入时,在0-5℃之间搅拌反应物。在起始原料消耗结束后,以内部温度保持低于10℃的速率,用在无水甲醇(288mL)中稀释的MeONa(25%)的MeOH(21.6mL,94.3mmol)溶液猝灭反应。然后将混合物升温至20-25℃,继而真空浓缩除去挥发物。在水(1095mL)和MTBE(1643mL)中分配剩余溶液。将有机层用30%NaCl水溶液(876mL)洗涤两次,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并真空浓缩。将所得残余物用MTBE(219mL)稀释,滤除剩余的固体。真空浓缩滤液,得到295g微红的棕色油状物的目标产物。<sup>1</sup>H NMR (3:1非对映混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.31 (s,3H(次要的)) 1.35 (s,3H(主要的)) 1.37-1.42 (m,3H) 1.87-2.03 (m,2H) 2.26-2.52 (m,2H) 3.57 (t,J=7.9Hz,1H) 3.72 (dd,J=7.3,3.5Hz,1H(主要的)) 3.74 (d,J=3.2Hz,1H(次要的)) 3.78-3.86 (m,5 H) 3.98-4.14 (m,2H) 4.15-4.30 (m,1H) 4.33-4.41 (m,2H) 4.42-4.46 (m,1H) 4.57 (d,J=12.0Hz,1 H) 5.00-5.10 (m,2H) 5.73-5.91 (m,1H) 6.85-6.91 (m,2H) 7.19-7.24 (m,2H) 7.27-7.39 (m,5 H)。

[1297] 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)乙醛



[1299] 将2-((2S,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)乙醛和2-((2S,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)乙醛的3:1非对映混合物(100g,213mmol)溶解于1,4-二噁烷(600mL)和水(200mL)中。加入2,6-二甲基吡啶(49.7mL,427mmol)和钨酸(2.5wt%,25mL,2.458mmol)的t-BuOH溶液。将所得混合物冷却至低于20℃的温度,加入偏高碘酸钠(137g,640mmol)。在环境温度下搅拌5h后,用水(1250mL)处理反应混合物。将所得混合物用甲苯(1000mL/次)萃取两次。依次用下述溶液洗涤合并的有机层:亚硫酸钠(40.3g,320mmol)水溶液(200mL)、1.0M盐酸水溶液(500mL,500mmol)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%)(200mL)和30%NaCl水溶液(200mL)。真空浓缩有机层,将残余物通过硅胶垫过滤(150mL),用正庚烷/乙酸乙酯(1/1=1000mL)冲洗。真空浓缩提供102g深棕色油状物的目标产物。<sup>1</sup>H NMR(3:1非对映混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.31(s,1H(次要的))1.35(s,3H(主要的))1.39(s,3H)1.87-2.14(m,2H)2.66(dd,J=5.8,1.8Hz,1H)2.70-2.78(m,1H)3.55(dd,J=8.2,7.3Hz,1H)3.76(dd,J=2.9,0.8Hz,1H(主要的))3.77(dd,J=2.7,0.6Hz,1H(次要的))3.79-3.84(m,4H)4.00(dd,J=7.8,6.0Hz,1H(主要的))4.06(dd,J=8.2,5.8Hz,1H(次要的))4.12(dt,J=8.9,3.8Hz,1H)4.17-4.24(m,1H)4.28(ddd,J=7.3,5.6,2.9Hz,1H)4.36-4.50(m,3H)4.54(d,J=12.2Hz,1H)4.55(d,J=11.9Hz,1H)6.85-6.91(m,2H)7.15-7.39(m,7H)9.73(t,J=2.0Hz,1H)。

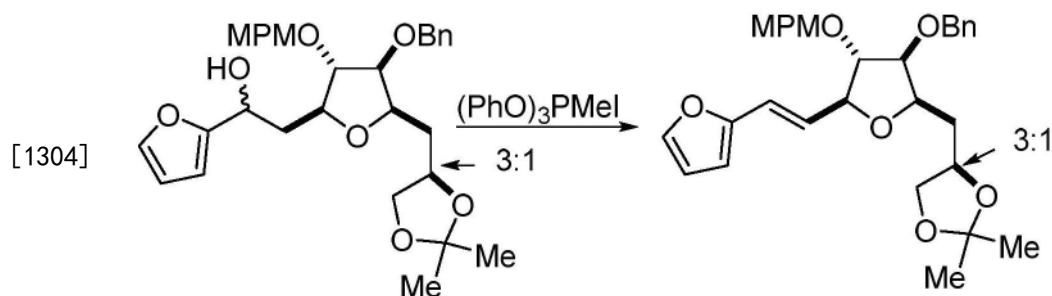
[1300] 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)-1-(呋喃-2-基)乙-1-醇



[1302] 将呋喃(22.40mL,308.0mmol)和THF(800mL)加入反应器中,冷却至0℃。加入n-BuLi(1.6M,110mL,276mmol),同时保持内部温度低于15℃。在10-20℃的温度搅拌1h后,将所得溶液冷却至低于-20℃的温度。加入2-((2S,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)乙醛和2-((2S,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)乙醛的3:1非对映混合物(102g,212mmol)的THF

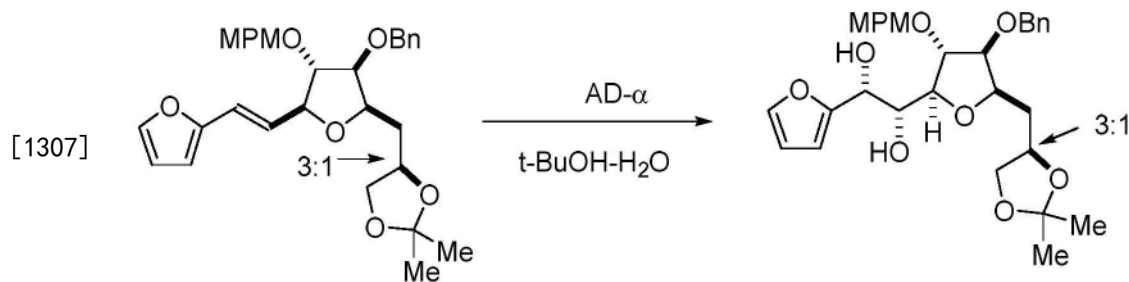
(300mL) 溶液, 同时保持内部温度低于  $-10^{\circ}\text{C}$ 。在  $-5$  至  $-15^{\circ}\text{C}$  的温度搅拌所得反应混合物 1h。加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (27wt%) (500mL) 和水 (200mL), 使混合物升温至环境温度。分离各层, 将有机层用 30%  $\text{NaCl}$  水溶液 (400mL) 洗涤两次, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶垫过滤 (300mL), 用正庚烷/乙酸乙酯 (3/2, 1300mL) 冲洗。浓缩滤液提供 94g 棕色油状物的目标产物。

[1303] 4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(苄氧基)-5-((E)-2-(呋喃-2-基)乙烯基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷



[1305] 将 2-((2S,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)-1-(呋喃-2-基)乙-1-醇 (94g) 溶解于二甲基乙酰胺 (893mL)。加入甲基三苯氧基碘化磷 (99g, 218 mmol), 同时保持内部温度低于  $25^{\circ}\text{C}$ 。在  $20-25^{\circ}\text{C}$  暗室中持续搅拌所得反应物 2.5h。用 MTBE (1410mL) 稀释反应混合物, 并冷却至低于  $10^{\circ}\text{C}$ 。加入  $\text{KOH}$  (88g, 1571mmol) 的水 (1128mL) 溶液, 同时保持内部温度低于  $30^{\circ}\text{C}$ 。分离出水层, 用 MTBE (940mL) 萃取两次。将合并的有机层用 30%  $\text{NaCl}$  水溶液 (1128mL) 洗涤三次, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶垫过滤 (200mL), 然后用正庚烷/乙酸乙酯 (2/1, 1500mL) 冲洗。浓缩滤液得到 87.9g 棕色油状物的目标产物。 $^1\text{H}$  NMR (3:1 非对映混合物, 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1.31 (s, 3H(次要的)) 1.35 (s, 3H(主要的)) 1.40 (s, 3H) 1.87-2.20 (m, 2H) 3.58 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 3.78-3.81 (m, 3H) 3.88 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H(主要的)) 3.89 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H(次要的)) 4.03 (dd,  $J=7.8, 6.0\text{Hz}$ , 1H(次要的)) 4.09 (dd,  $J=8.2, 6.1\text{Hz}$ , 1H(主要的)) 4.17 (dt,  $J=9.5, 3.7\text{Hz}$ , 1H) 4.22-4.31 (m, 1H) 4.36 (dd,  $J=7.3, 3.4\text{Hz}$ , 1H) 4.42-4.51 (m, 3H) 4.59 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H(主要的)) 4.60 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H(次要的)) 6.15-6.26 (m, 2H) 6.37 (dd,  $J=3.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 6.39-6.49 (m, 1H) 6.84-6.89 (m, 2H) 7.19-7.24 (m, 2H) 7.26-7.38 (m, 5H)。

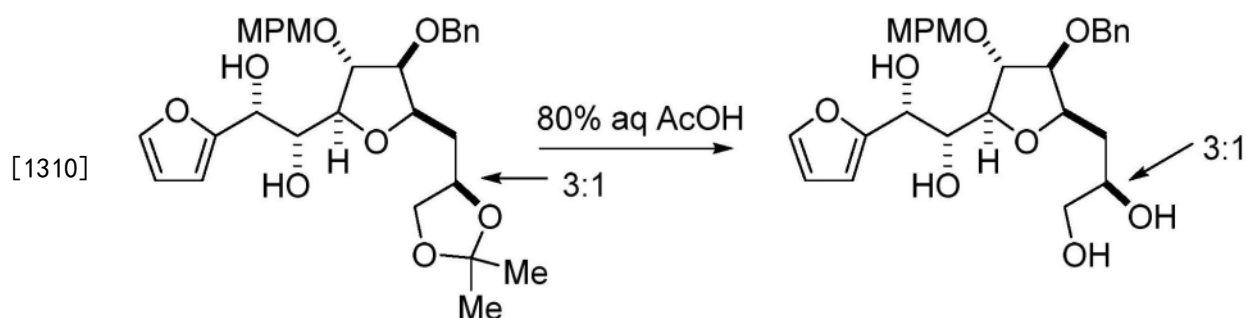
[1306] (2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)-2-(呋喃-2-基)乙-1,2-二醇



[1308] 向反应器中加入  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (1.267g, 1.627mmol)、氧化钾钨(VI) (0.216g, 0.651mmol)、碳酸钾 (67.5g, 488mmol) 和铁氰化钾(III)水合物 (161g, 488mmol)。加入水

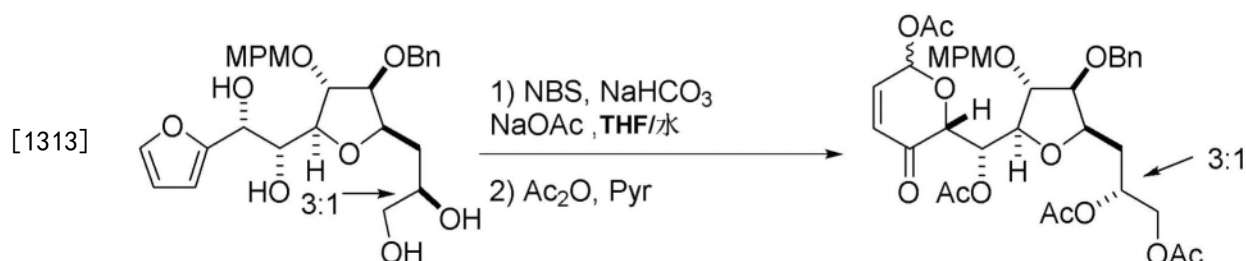
(847mL) 和 2-甲基丙-2-醇 (424mL)。将所得混合物冷却至低于 7℃。加入甲磺酰胺 (18.57g, 195mmol), 之后加入 (R)-4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(苄氧基)-5-((E)-2-(呋喃-2-基)乙烯基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷和 (S)-4-(((2R,3S,4S,5S)-3-(苄氧基)-5-((E)-2-(呋喃-2-基)乙烯基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷的 3:1 非对映混合物 (84.7g, 162.693mmol) 的叔丁醇 (424mL) 溶液。在 13-18℃ 搅拌所得混合物 3 天。加入亚硫酸钠 (103g, 813mmol) 和水 (339mL), 将所得混合物搅拌 30-60 分钟, 同时升温至环境温度。用乙酸乙酯 (2100mL) 萃取混合物两次。将合并的有机层用 2M KOH 水溶液 (296mL) 和 30% NaCl 水溶液 (424mL) 洗涤。真空浓缩, 然后利用 25-66% 梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液进行硅胶塞 (plug) 纯化, 提供 71.6g 棕色油状物的目标产物。<sup>1</sup>H NMR (3:1 非对映混合物, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.33-1.38 (m, 3H) 1.39-1.42 (m, 3H) 1.85-2.09 (m, 2H) 3.57 (t, J=7.8Hz, 1H) 3.78 (d, J=3.1 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.83-3.87 (m, 1H) 3.89 (br. s., 1H) 4.04-4.12 (m, 3H) 4.16-4.24 (m, 1H) 4.34-4.49 (m, 3H) 4.62 (d, J=11.6Hz, 1H (主要的)) 4.63 (d, J=11.6Hz, 1H (次要的)) 4.73 (d, J=7.0Hz, 1H (主要的)) 4.76 (d, J=6.1Hz, 1H (次要的)) 6.34-6.37 (m, 2H) 6.86-6.91 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 2H) 7.27-7.44 (m, 6H)。

[1309] 3-((2R,3S,4R,5S)-3-(苄氧基)-5-((2R)-2-(呋喃-2-基)-1,2-二羟基乙基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇



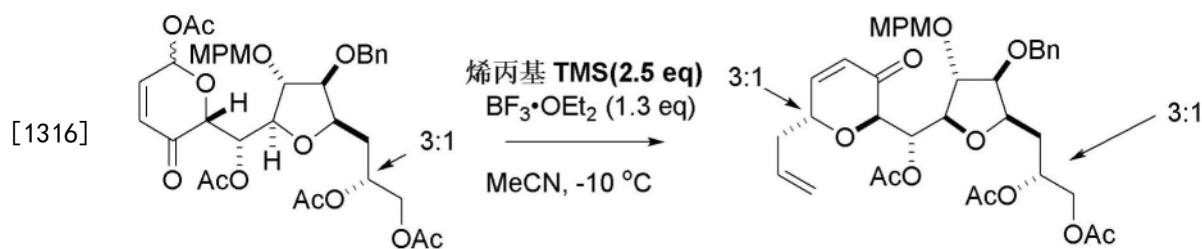
[1311] 将 (2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)-2-(呋喃-2-基)乙-1,2-二醇和 (2R)-1-((2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)-2-(呋喃-2-基)乙-1,2-二醇的 3:1 非对映混合物 (71.6g, 129mmol) 溶解于乙酸 (501mL)。加入水 (125mL), 在环境温度下搅拌所得混合物过夜。将反应混合物真空浓缩, 并与甲苯 (500mL) 共沸。将残余物通过硅胶垫过滤 (200mL), 然后用正庚烷/乙酸乙酯 (1/1, 1L) 和乙酸乙酯 (3.5L) 冲洗。浓缩滤液得到 69.4g 棕色油状物的目标产物。

[1312] 二乙酸 3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-乙酰氧基((2R)-6-乙酰氧基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



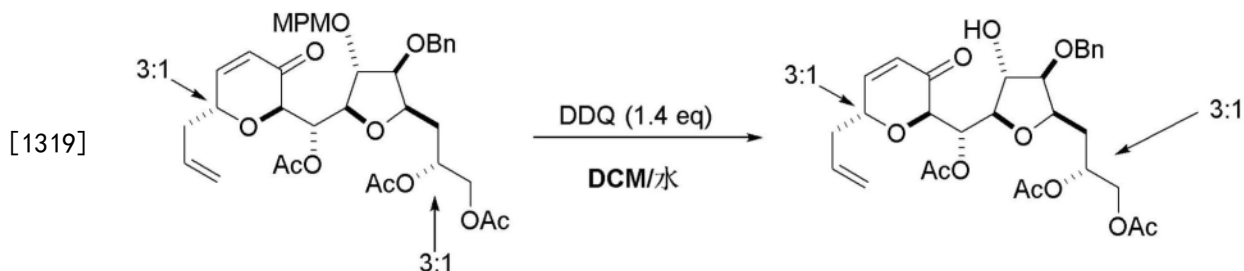
[1314] 将(R)-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(苄氧基)-5-((1R,2R)-2-(呋喃-2-基)-1,2-二羟基乙基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇和(S)-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(苄氧基)-5-((1R,2R)-2-(呋喃-2-基)-1,2-二羟基乙基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇的3:1非对映混合物(69.4g)溶解于THF(989mL)和水(247 mL),并冷却至低于5℃。加入碳酸氢钠(21.53g,256.3mmol)和乙酸钠(10.51g,128.1mmol)。加入NBS(23.94g,134.5mmol),同时保持内部温度低于5℃。在0-5℃的温度搅拌1h后,将反应混合物用碘化钾(10.63g,64.06mmol)的水(165mL)溶液处理,并用EtOAc(2000mL)稀释。将有机层用硫代硫酸钠(16.21 g,102.5mmol)的水(198mL)溶液洗涤,然后用30%NaCl水溶液(132mL)洗涤。真空除去溶剂。将所得残余物(71g)溶解于二氯甲烷(613mL),并冷却至0℃。加入吡啶(198mL,2444mmol)、乙酸酐(121mL,1285 mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.57g,12.8mmol)。在0-15℃的温度搅拌过夜,将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%)(545mL)和水(136mL)处理。分离各层,并用二氯甲烷(341mL)萃取水层。将合并的有机层用0.5M盐酸水溶液(409mL)洗涤两次,然后用30%NaCl水溶液(477mL)洗涤。浓缩后通过硅胶垫过滤(60mL),然后用庚烷/乙酸乙酯(1/1,1500mL)冲洗,提供92g棕色油状物的目标产物。

[1315] 二乙酸3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1317] 将二乙酸3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-乙酰氧基((2R)-6-乙酰氧基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(92g,129mmol)溶解于乙腈(902mL),并冷却至-15℃。加入烯丙基三甲基硅烷(51.3mL,323mmol),之后加入BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(21.26mL,167.7mmol),同时保持内部温度低于-10℃。在-10至0℃的温度搅拌所得溶液,直到反应结束。然后加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%)(902mL)和MTBE(721mL),使所得混合物升温至环境温度。分离各层,并用MTBE(721mL)萃取水层。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(721mL)洗涤两次,并真空浓缩。将残余物用MTBE(1500mL)稀释,并依次用下述溶液洗涤:1M HCl(250mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%)(250mL)和30% NaCl水溶液(250mL)。浓缩后通过硅胶垫过滤(100mL),然后用正庚烷/乙酸乙酯(2/3,1200mL)冲洗,提供54.2g棕色油状物的目标产物。

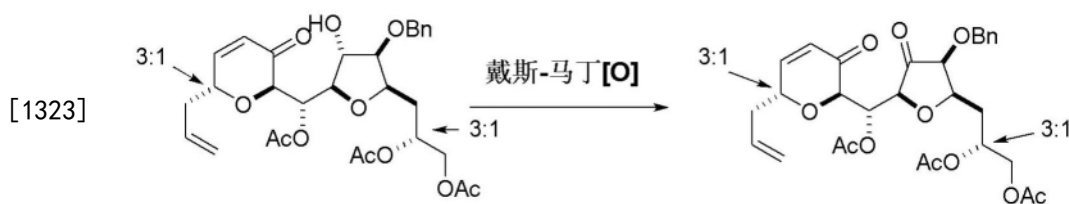
[1318] 二乙酸3-((2R,3R,4R,5R)-5-((1S)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄基氧基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1320] 将二乙酸3-((2R,3S,4R,5R)-5-((1S)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄基氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(54.2g)溶解于二氯甲烷(542mL),并用水(136 mL)和DDQ(25.3g,111mmol)处理。在环境温度下搅拌2h后,将反应混合物用二氯甲烷(700mL)和水(700mL)稀释。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%)(870mL)和硫代硫酸钠(35.2g,223mmol),在环境温度下搅拌所得混合物10分钟。分离各层,并用二氯甲烷(271mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%)(325mL)和30%NaCl水溶液(217mL)洗涤。真空浓缩,通过利用20-60%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供31.2g棕色油状物的目标产物。

[1321] <sup>1</sup>H NMR(4种非对映异构体的9:3:3:1混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub> 1.84-1.98(m, 2H) 2.04(d, J=12.9Hz, 9H) 2.43(d, J=8.2Hz, 2H) 3.89(dt, J=7.6, 2.1Hz, 1H) 3.98-4.06(m, 2H) 4.07-4.18(m, 2H) 4.34(dd, J=11.9, 3.3Hz, 1H) 4.43(d, J=5.1Hz, 1H) 4.55(d, J=11.7Hz, 1H) 4.60-4.65(m, 1H) 4.66-4.73(m, 1H) 5.12-5.23(m, 3H) 5.51(dd, J=6.6, 5.1Hz, 1H(主要的)) 5.55(dd, J=5.9, 4.7Hz, 1H(次要的)) 5.75-5.88(m, 1H) 6.12(dd, J=10.6, 2.3Hz, 1H) 6.90(dd, J=10.4, 1.4Hz, 1H(次要的)) 6.95(dd, J=10.6, 2.3Hz, 1H(主要的)) 7.27-7.40(m, 5H)。

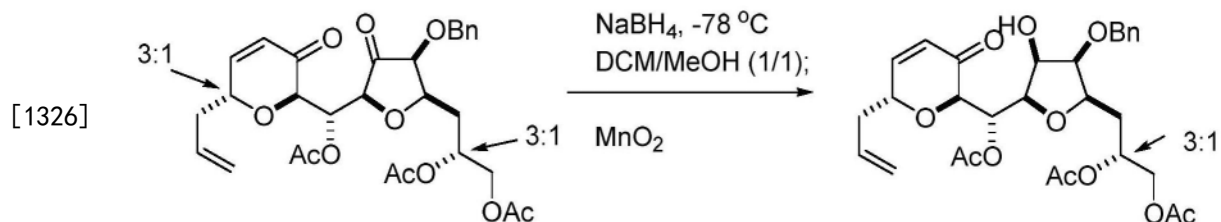
[1322] 二乙酸3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄基氧基)-4-氧代四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1324] 在环境温度下向二乙酸3-((2R,3R,4R,5R)-5-((1S)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄基氧基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(27.4g,48.9mmol)中加入二氯甲烷(219mL)。加入碳酸氢钠(12.32g,146.6mmol)、戴斯-马丁高碘烷(30.1g,70.872mmol)和水(0.176mL,9.78mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物,直到所有起始原料均被消耗。然后用水(301mL)和MTBE(301mL)稀释。加入碳酸氢钠(12.32g,146.6mmol)和硫代硫酸钠(19.32g,122.2mmol),在环境温度下用10分钟搅拌所得混合物。分离各层,并用MTBE(219mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%)(137mL)和30%NaCl水溶液(137mL)洗涤。真空浓缩后与甲苯共沸,提供33.1g深棕色

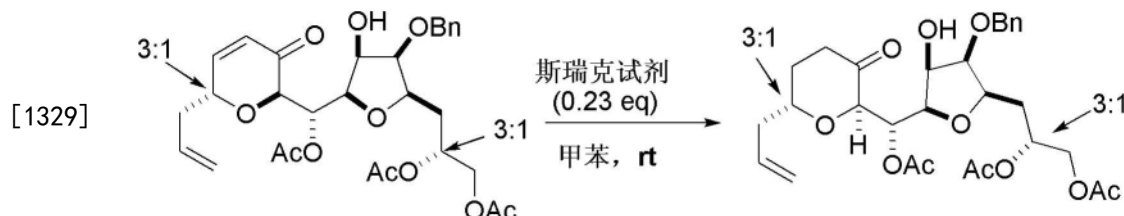
油状物的目标产物。

[1325] 二乙酸3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄氧基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



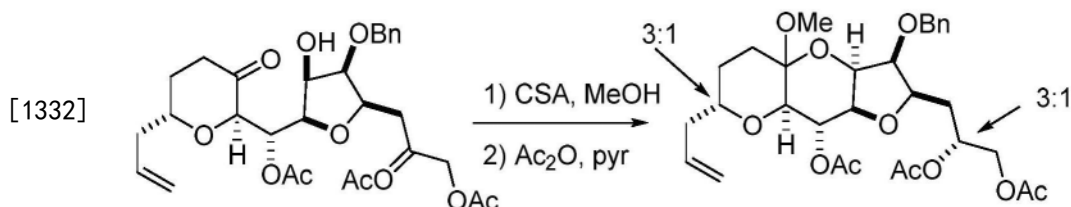
[1327] 将二乙酸3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄氧基)-4-氧代四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯溶解于二氯甲烷(406mL)和MeOH(406mL),并冷却至低于-75℃ 的温度。分批加入硼氢化钠(2.75g, 72.3mmol),同时保持内部温度低于-75℃。在1h后,加入丙酮(95 mL,1290mmol),同时保持内部温度低于-75℃。加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (216mL)、水(108mL) 和MTBE(325mL)。使所得混合物升温至环境温度。分离各层,并用MTBE(271mL)萃取水层。将合并的 有机层用30%NaCl水溶液(189mL)洗涤两次,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,提供30.8g棕色稠 油状物,将其溶解于二氯甲烷(271mL)。向所得溶液中加入二氧化锰(42.1g,484mmol)。在环境温度下剧烈搅拌所得浆液过夜。然后加入40g Celite®,并在环境温度下搅拌所得浆液20分钟。通过 Celite®垫过滤、真空浓缩并通过利用正庚烷/乙酸乙酯(1/2)作为洗脱液的硅胶柱层析纯化,得到23.8g的泡沫固体状物 的目标产物。

[1328] 二乙酸3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄氧基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1330] 在环境温度下将二乙酸3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄氧基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(20g,35.7mmol)溶解于脱氧的甲苯(460mL)。用氮 吹洗所得溶液1h,加入脱氧的(用氮吹洗40分钟)的水(1.22mL,67.8mmol)。分3批加入氢化(三苯基膦) 铜(I)六聚体(16.0g, 8.16mmol)。用4h搅拌所得红色浆液。在结束后,将反应物暴露于空气。含铜分解产 物沉淀出来。将所得棕色浆液通过Celite垫过滤,然后用甲苯冲洗,直到在洗脱液中观察不到产物。真空 浓缩后通过利用20-66%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的柱层析进行纯化,得到18.07g的棕 色油状物的目标产物。

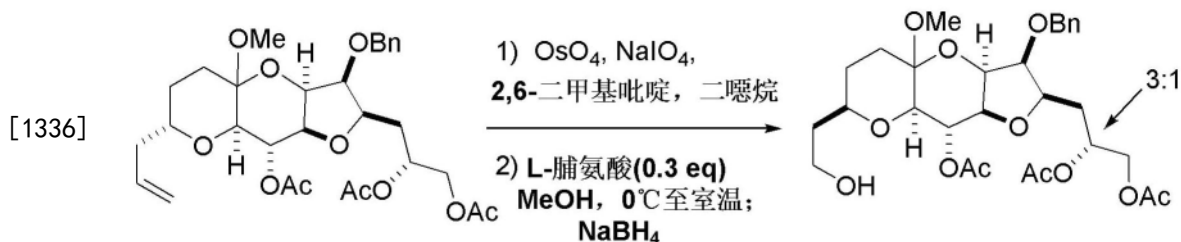
[1331] 二乙酸3-((2R,3S,3aS,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-7-烯丙基-3-(苄氧基)-4a-甲氧基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃 并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1333] 将二乙酸3-((2R,3S,5S)-5-((1R)-乙酰氧基((2R)-6-烯丙基-3-氧代四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-(苄基氧基)-4-氧代四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(23.4g, 41.6mmol)溶解于甲醇(281mL)。加入((1S,4R)-7,7-二甲基-2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸(1.1g, 5.0mmol), 在60℃搅拌所得溶液, 直到所有起始原料均被消耗。将混合物冷却至环境温度, 并用TEA(0.870mL, 6.24mmol)处理。除去溶剂, 将残余物溶解于乙酸乙酯(468 mL)。将所得溶液用30%NaCl水溶液(70.2mL)洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并真空浓缩。在环境温度下将残余物溶解于二氯甲烷(140mL)和吡啶(46.8mL)。加入乙酸酐(23.59mL, 249.6mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.508g, 4.16mmol), 并在环境温度下搅拌所得溶液1h。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (140mL)、水(46.8mL)和MTBE(281mL)处理。分离有机层, 并依次用下述溶液洗涤: 1M盐酸水溶液(94 mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (70.2mL)和30%NaCl水溶液(70.2mL)。经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤、浓缩, 并通过利用25-40%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化, 提供12.3g的浅棕色油状物的目标产物。

[1334] <sup>1</sup>H NMR(4种非对映异构体的9:3:3:1混合物, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.29-1.48(m, 1H) 1.54-1.78(m, 3H) 1.93-2.16(m, 11H) 2.17-2.40(m, 2H) 3.25(s, 3H(次要的1)) 3.29(s, 3H(次要的2)) 3.30(s, 3H(主要的)) 3.55(d, J=11.1Hz, 1H(主要的)) 3.56(d, J=11.4Hz, 1H(次要的)) 3.62-3.75(m, 1H) 3.98-4.26(m, 4H) 4.29-4.38(m, 1H) 4.39-4.45(m, 1H) 4.50(d, J=11.7Hz, 1H(次要的2)) 4.52(d, J=12.0Hz, 1H(主要的)) 4.57(d, J=12.0Hz, 1H(次要的3)) 4.59(d, J=12.3Hz, 1H(次要的1)) 4.73-4.83(m, 1H) 4.96-5.09(m, 2H) 5.18-5.27(m, 1H) 5.26(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H) 5.37(dd, J=11.4, 5.9Hz, 1H(主要的)) 5.72(dd, J=17.1, 10.1Hz, 1H(次要的)) 7.27-7.40(m, 5H)。

[1335] 二乙酸3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-(苄基氧基)-7-(2-羟基乙基)-4a-甲氧基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯

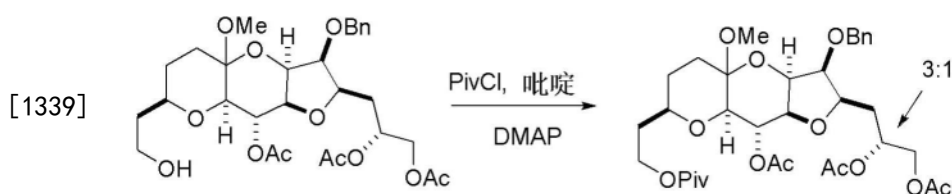


[1337] 将二乙酸3-((2R,3S,3aS,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-7-烯丙基-3-(苄基氧基)-4a-甲氧基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯(13.5g, 23.4mmol)溶解于1,4-二噁烷(176mL)和水(58.1mL)。加入2,6-二甲基吡啶(8.18mL, 70.2mmol)、4.0%钨酸水溶液(3.27mL, 0.515mmol)和偏高碘酸钠(25.04g, 117.1mmol)。在环境温度下搅拌所得溶液, 直到所有起始原料均被消耗。在结束后, 加入水(203mL)和甲苯(203mL)。分离水层, 并用甲苯(135mL)萃取。将合并的有机层依次用下述溶液洗涤: 1M盐酸(67.5mL, 67.5mmol)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (54.0mL)、10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(40.5mL)和



30% NaCl水溶液 (81mL)。经MgSO<sub>4</sub>干燥所得溶液,并真空浓缩。在环境温度下将残余物 (15.6g) 溶解于甲醇 (201mL)。将 所得溶液冷却至低于10℃的温度,并一次加入L-脯氨酸 (0.801g, 6.96mmol)。将所得溶液搅拌过夜,同时 升温至环境温度。在环境温度下搅拌另6h后,用MTBE (335mL) 稀释反应混合物,并加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8%) (201mL) 和水 (108mL)。分离各层,并将水层用MTBE (201mL/次) 萃取两次。将合并的有机 层用30% NaCl水溶液 (107mL) 洗涤两次,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。将残余物 (21g) 溶解于甲醇 (201 mL),并冷却至0℃。分5批加入硼氢化钠 (1.14g, 30.1mmol)。一旦反应结束,加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (27wt%) (134mL) 和水 (67.1mL, 3723.506mmol)。用乙酸乙酯 (470mL) 萃取混合物两次。将合并的有机 层用30% NaCl水溶液 (107mL) 洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶垫过滤 (200 mL),然后用正庚烷/乙酸乙酯 (1/1, 400mL) 和乙酸乙酯 (1200mL) 冲洗。真空浓缩合并的滤液,得到10.75 g的目标产物。

[1338] 二乙酸3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-(苄基氧基)-4a-甲氧基-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯

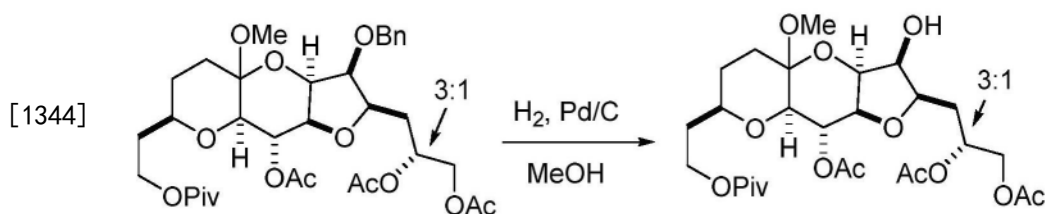


[1340] 在17-22℃将二乙酸3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-(苄基氧基)-7-(2-羟基乙基)-4a-甲氧基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯 (10.6g, 18.3mmol) 溶解于二氯甲烷 (106mL)。加入 吡啶 (10.60mL, 131mmol)、新戊酰氯 (6.74mL, 54.8mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (0.446g, 3.65mmol)。在 环境温度下2h后,加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8%) (106mL)、水 (31.8mL) 和MTBE (159mL)。在环境温 度下搅拌10分钟后,分离各层,并将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8%) (53.0mL) 和30% NaCl水溶液 (53.0mL) 洗涤。经MgSO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,并通过利用33-50%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱 液的硅胶柱层析进行纯化,提供12.1g的浅棕色油状物的目标产物。

[1341] <sup>1</sup>H NMR (仅主要异构体, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.14-1.20 (m, 9H) 1.43-1.88 (m, 6H) 1.93-2.14 (m, 1H) 2.02 (s, 3H) 2.03 (s, 3H) 2.05 (s, 3H) 2.16-2.28 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.32-3.42 (m, 1H) 3.76 (s, 1H) 4.01-4.20 (m, 6H) 4.24 (t, J=4.0Hz, 1H) 4.36 (dd, J=12.0, 2.9Hz, 1H) 4.58 (d, J=12.3Hz, 1H)

[1342] 4.80 (dd, J=12.0, 3.8Hz, 1H) 5.02 (s, 1H) 5.13-5.29 (m, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H)。

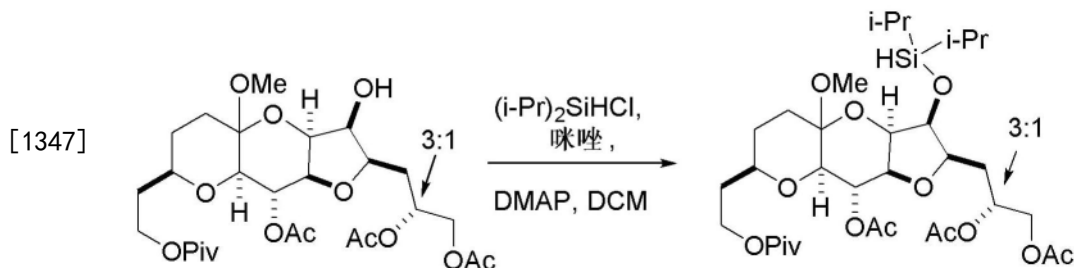
[1343] 二乙酸3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-羟基-4a-甲氧基-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃 并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1345] 将二乙酸3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-(苄基氧基)-4a-甲氧基

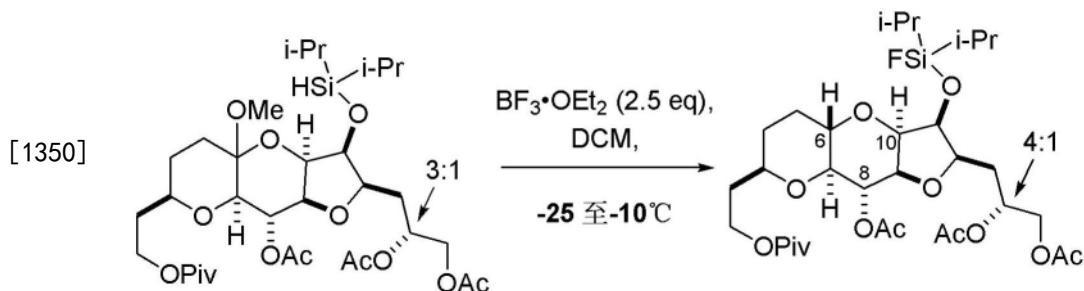
基-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯(12.08g, 18.17mmol)溶解于甲醇(121mL)和EtOAc (60.4mL)。加入10%钨/碳(4.8g), 在环境温度下利用氢气球用氢气处理所得混合物,直到所有起始原料均被消耗。用氮吹洗所得混合物,通过Celite®垫(20g)过滤,然后用EtOAc冲洗,直到垫中不残留目标产物。将滤液真空浓缩,并与甲苯(72.5mL)共沸。将残余物通过硅胶垫过滤(200mL),然后用正庚烷/乙酸乙酯(50%-100%)冲洗。浓缩合并的滤液,提供9.5g的目标产物。

[1346] 二乙酸3-((2R,3S,3aR,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-((二异丙基甲硅烷基)氧基)-4a-甲氧基-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1348] 在环境温度下将二乙酸3-((2R,3S,3aS,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-羟基-4a-甲氧基-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯(9.5g, 16.5mmol)溶解于二氯甲烷(95mL, 1480mmol)。加入咪唑(3.49g, 51.3mmol)、二异丙基氯硅烷(5.64mL, 33.1mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.202g, 1.65mmol)。在环境温度下搅拌2h后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (95mL)猝灭反应。用MTBE(143mL)萃取所得混合物,将有机层用30%NaCl水溶液(47.5mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,真空浓缩,并通过利用正庚烷/EtOAc/TEA(500/50/1mL)预处理了的180g硅胶的硅胶柱层析进行纯化,提供9.5g的无色油状物的目标产物。<sup>1</sup>H NMR (3:1非对映混合物, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.99- 1.10 (m, 14H) 1.18 (s, 9H) 1.44-2.00 (m, 7H) 2.01-2.07 (m, 9H) 2.08-2.19 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.33-3.43 (m, 1H) 3.72 (t, J=3.2Hz, 1H(次要的)) 3.76 (t, J=3.8Hz, 1H(主要的)) 3.98-4.19 (m, 5H) 4.28 (s, 1H) 4.35 (dd, J=12.2, 2.8Hz, 1H) 4.47 (dd, J=6.9, 4.5Hz, 1H) 4.96 (t, J=2.9Hz, 1H(次要的)) 5.01 (t, J=3.4Hz, 1H(主要的)) 5.12-5.32 (m, 1H)。

[1349] 二乙酸3-((2R,3S,3aR,7R,8aS,9R,9aR)-9-乙酰氧基-3-((氟二异丙基甲硅烷基)氧基)-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯

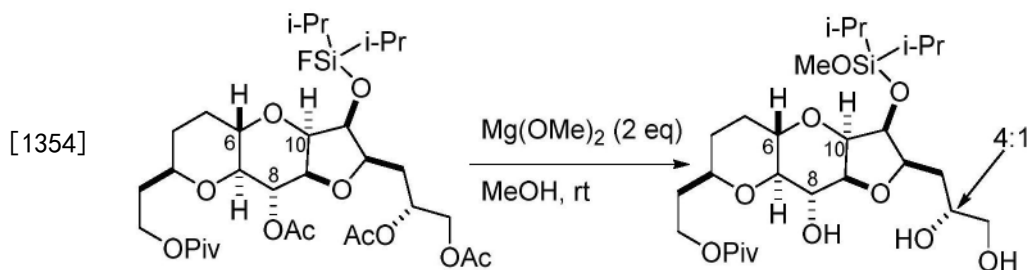


[1351] 将二乙酸3-((2R,3S,3aR,7R,8aR,9S,9aR)-9-乙酰氧基-3-((二异丙基甲硅烷基)

氧基)-4a-甲氧基-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯(9.50g,13.8mmol)溶解于二氯甲烷(143mL,2215mmol),并冷却至低于-25℃。加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.55mL,20.7mmol),搅拌所得浅黄色溶液5h,同时升温至-10℃。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(8%)(95mL)和二氯甲烷(47.5mL)。分离各层,并用二氯甲烷(28.5mL)萃取水层。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(47.5mL)洗涤,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。真空浓缩,并通过利用20-100%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供5.24 g的目标产物。

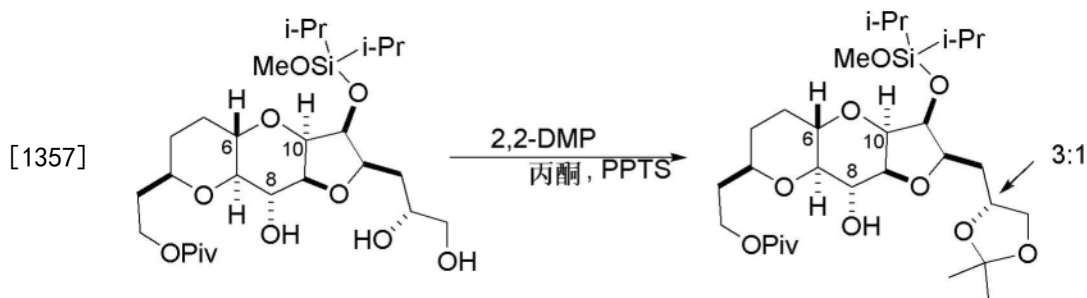
[1352]  $^1\text{H}$  NMR (4:1非对映混合物,400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) d ppm 1.12-1.16 (m,14H) 1.18 (s,9H) 1.23-1.47 (m,2 H) 1.64-1.77 (m,3H) 1.78-1.88 (m,1H) 1.91-2.03 (m,2H) 2.04 (s,3H) 2.05 (s,3H) 2.09 (s,3H) 2.92 (dd,  $J=10.3, 9.4\text{Hz}$ , 1H) 3.29-3.40 (m,1H) 3.84-3.97 (m,2H) 3.98-4.19 (m,4H) 4.29 (dd,  $J=12.0, 3.2\text{Hz}$ , 1H) 4.38-4.49 (m,2H) 5.13-5.25 (m,1H) 5.32 (dd,  $J=10.5, 7.9\text{Hz}$ , 1H)。

[1353] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-2-(2,3-二羟基丙基)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-9-羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



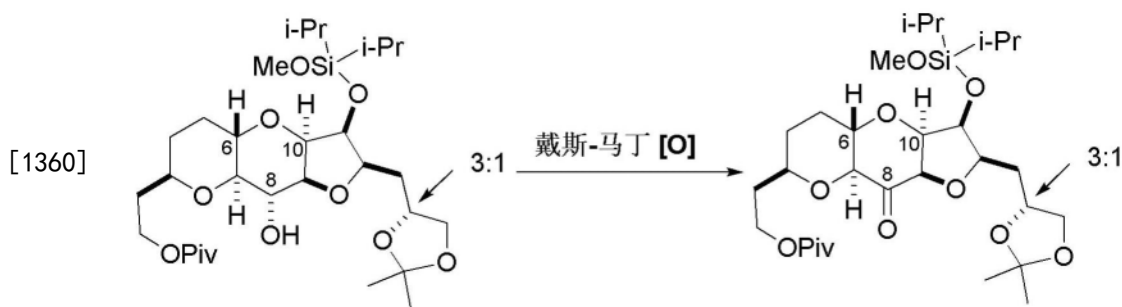
[1355] 在环境温度下将二乙酸3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9R,9aR)-9-乙酰氧基-3-((氟二异丙基甲硅烷基)氧基)-7-(2-(新戊酰基氧基)乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)丙-1,2-二基酯(297mg,0.439mmol)溶解于甲醇(4.46mL)。加入0.5M甲醇镁的 $\text{MeOH}$ (1.573mL,0.878mmol)溶液,并搅拌所得溶液过夜。加入另外的甲醇镁溶液(0.5M,1.57mL,0.878mmol),在环境温度下搅拌所得溶液10h,然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(27wt%)(5.0mL)猝灭。加入 $\text{EtOAc}$ (10mL)和水(2.0mL),并在环境温度下搅拌所得白色混合物20分钟。分离各层,并将水层用 $\text{EtOAc}$ (16mL)萃取两次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(4.0mL)洗涤两次,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。过滤并真空浓缩,提供0.211g的米色泡沫固体状物的目标产物。

[1356] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-9-羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



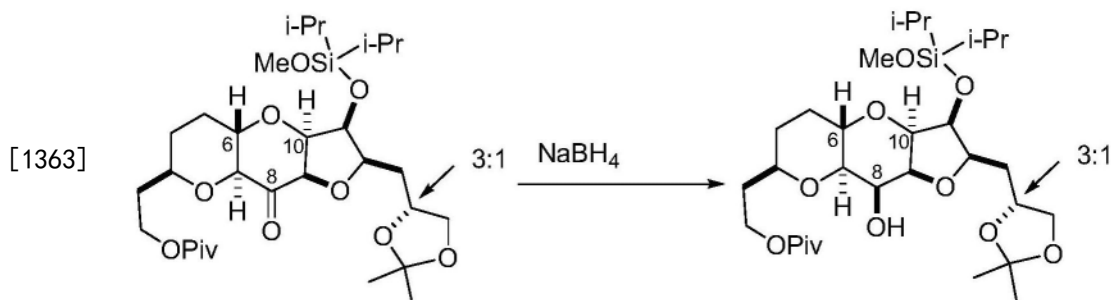
[1358] 将新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-2-(2,3-二羟基丙基)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-9-羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(0.190g,0.338mmol)溶解于丙酮(2.280mL)。加入2,2-二甲氧基丙烷(0.570mL,4.641mmol)和p-甲苯磺酸吡啶(0.017g,0.068mmol)。在环境温度下用1h 搅拌所得溶液,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (3.80mL) 处理。将所得混合物用MTBE (10mL) 萃取两次,将合并的有机层用30%NaCl水溶液(1.900mL,33.299mmol)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤并浓缩,得到0.214g的目标产物。

[1359] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9aR)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-9-氧代十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



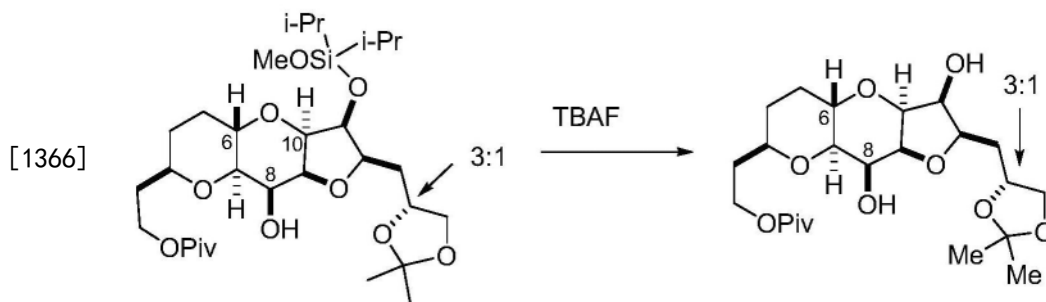
[1361] 将新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9R,9aS)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-9-羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(0.214g)溶解于二氯甲烷(4.07 mL)。加入碳酸氢钠(0.113g,1.349mmol)和戴斯-马丁高碘烷(0.286g,0.674mmol)。在环境温度下搅拌过夜后,将反应混合物用MTBE(10.17mL,85.34mmol)和水(4.07mL,225.7mmol)稀释。然后加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (2.033mL)和硫代硫酸钠(0.213g,1.349mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物30 分钟。分离各层,并用MTBE(6.10mL)萃取水层。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(2.033mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后浓缩,得到206mg的目标产物。

[1362] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-9-羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



[1364] 将新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9aR)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-9-氧代十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(206mg)溶解于甲醇(4.04mL),并冷却至0℃。然后加入硼氢化钠(0.019g,0.504mmol)。在0℃搅拌反应物30分钟,并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (4.0mL)猝灭。将所得混合物用MTBE(8.0mL)萃取两次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(2.0mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,得到216mg的目标产物。

[1365] 新戊酸2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3,9-二羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯

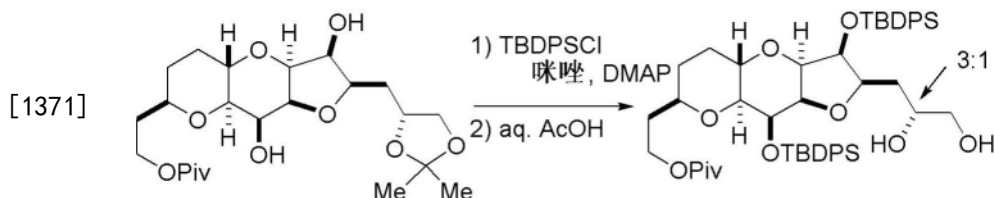


[1367] 在环境温度下将新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3-((二异丙基(甲氧基)甲硅烷基)氧基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-9-羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(216mg)溶解于THF(4.0mL),并冷却至低于10℃。加入1.0M TBAF的THF(0.500mL,0.50mmol)溶液。一旦所有起始原料均被消耗,加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (4.0mL),并将所得混合物用MTBE(10.04mL)萃取两次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(2.0mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后浓缩,并通过利用33-80%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,得到117mg的白色固体状物的目标产物。

[1368] <sup>1</sup>H NMR (3:1非对映混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.19(s,9H) 1.35(s,3H(次要的)) 1.36(s,3H(主要的)) 1.40(s,3H(次要的)) 1.41(s,3H(主要的)) 1.70-2.01(m,7H) 2.13-2.21(m,1H) 3.00(dd,J=9.7,2.1Hz,1H(主要的)) 3.01(dd,J=9.7,2.1Hz,1H(次要的)) 3.46-3.54(m,1H) 3.59(dd,J=8.2,7.3Hz,1H(主要的)) 3.61(dd,J=8.1,7.2Hz,1H(次要的)) 4.00-4.22(m,8H) 4.22-4.31(m,1H) 4.43(dd,J=8.9,4.5Hz,1H)

[1369] 获得了所需产物和C3-差向异构体的共晶,并通过单晶X-射线分析证实了结构(参见图7)。

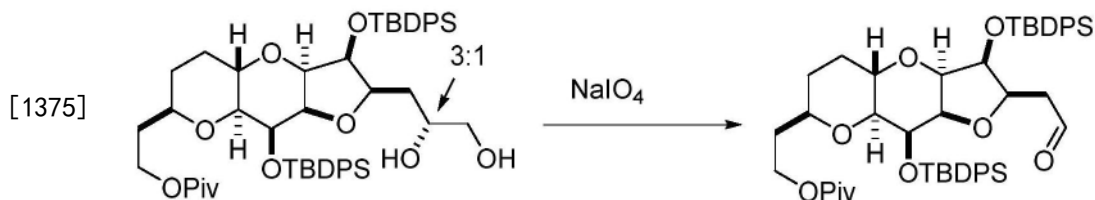
[1370] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2,3-二羟基丙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



[1372] 在环境温度下将新戊酸2-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-3,9-二羟基十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(110mg,0.24mmol)溶解于DMF(2.200mL)。加入咪唑(131mg,1.92mmol)、叔丁基二苯基氯硅烷(308μl,1.20mmol)和4-二甲基氨基吡啶(14.65mg,0.12mmol)。在45℃搅拌所得混合物过夜。加入另外的咪唑(163mg,2.40mmol)、TBDPS-Cl(308μl,1.199mmol)和4-二甲基氨基吡啶(29.3mg,0.24mmol)。在60-70℃的温度搅拌10h后,将反应混合物用MTBE(15mL)和饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(8mL)处理。分离水层,并用MTBE(10mL)萃取。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(3mL/次)洗涤两次,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后通过硅胶柱层析纯化,提供0.75g的10 wt%纯度的新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯,以及单硅醚(mono silyl ether)(81mg)和起始原料(19mg)。将单硅醚(81mg,0.116mmol)和回收的起始原料(19mg,0.041mmol)溶解于二氯甲烷(1.5mL),并冷却至0℃。加入2,6-二甲基吡啶(0.068mL,0.581mmol)和三氟甲磺酸叔丁基二苯基甲硅烷基酯(0.097mL,0.314mmol)。在环境温度下搅拌过夜后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(5mL)处理反应混合物。将所得混合物用MTBE(12mL)萃取两次。将合并的有机层用1M盐酸水溶液(3mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(2mL)和30%NaCl水溶液(2mL)洗涤。经MgSO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩,提供0.215g的稠油状物,将其合并入先前分离的产物中。在环境温度下向合并的粗产物中加入乙酸(8.0mL)和水(2.0mL)。在25-30℃搅拌所得混合物过夜。加入另外的乙酸(5mL)和水(1mL),并在35-40℃的温度搅拌反应混合物4h。真空浓缩后通过利用20-60%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供0.171g的薄膜油状物的目标产物。

[1373] <sup>1</sup>H NMR(3:1非对映混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.05-1.12(m,18H) 1.18(s,9H) 1.28-1.68(m,5H) 1.82-1.93(m,2H) 1.95-2.10(m,1H) 2.63(d,J=4.7Hz,1H(主要的)) 2.75(d,J=5.6Hz,1H(次要的)) 3.00(dd,J=9.7,4.1Hz,1H(主要的)) 3.15(dd,J=10.3,4.7Hz,1H(次要的)) 3.23-3.30(m,1H) 3.31-3.38(m,1H) 3.43-3.51(m,1H) 3.61(dd,J=6.7,4.7Hz,1H) 3.70(t,J=5.0Hz,1H) 3.79-3.84(m,1H) 3.87(ddd,J=9.3,6.2,3.2Hz,1H) 3.95(t,J=6.6Hz,2H) 4.06-4.14(m,1H) 4.23(t,J=5.3Hz,1H) 4.30(dd,J=6.3,5.1Hz,1H(主要的)) 4.33(dd,J=6.6,4.2Hz,1H(次要的)) 7.28-7.45(m,12H) 7.62-7.79(m,8H)。

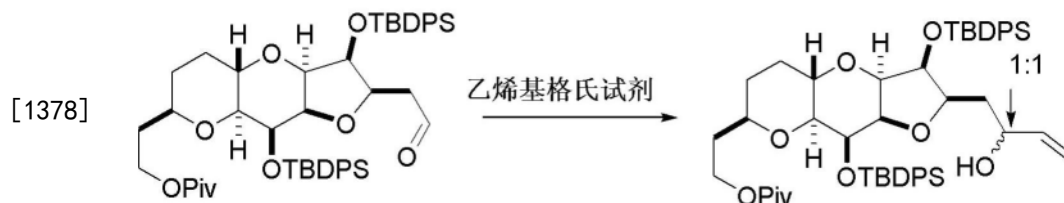
[1374] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氧代乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



[1376] 在环境温度下向新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二

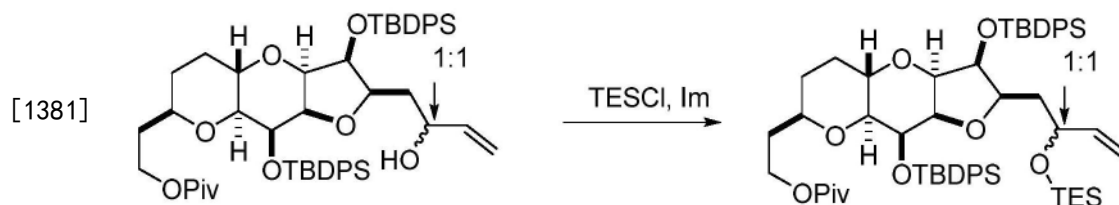
苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2,3-二羟基丙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(143mg,0.16mmol)加入THF(2.9mL)和水(1.4mL)。将所得混合物冷却至0℃,并用高碘酸钠(180mg,0.842mmol)处理。在环境温度下搅拌2h后,用MTBE(12mL)稀释反应混合物。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%)(3.0mL)和30%NaCl水溶液(2.0mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,提供136mg的目标产物。

[1377] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-羟基丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



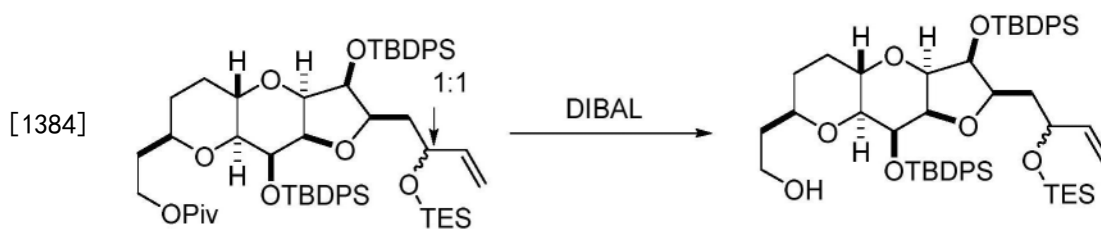
[1379] 将新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-氧代乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(136mg)溶解于THF(2.72mL,33.2mmol),并冷却至-30℃。加入乙烯基溴化镁(1.0M in THF,0.394mL,0.394mmol),并在-30至-35℃的温度搅拌所得溶液20分钟。加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%)(4.0mL),并将所得混合物升温至环境温度。用MTBE(10mL)萃取混合物,将有机层用30%NaCl水溶液(2.0mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤并浓缩滤液,提供129mg的白色泡沫固体状物的目标产物。

[1380] 新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯



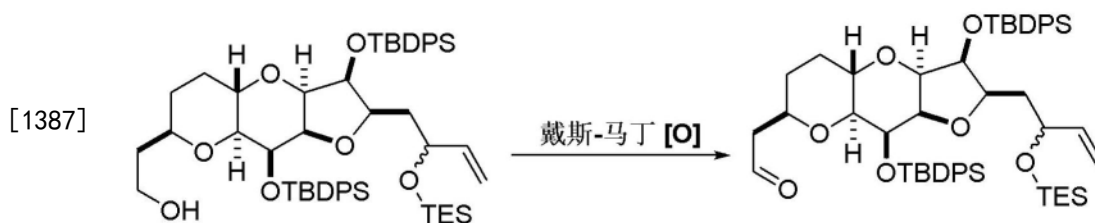
[1382] 在环境温度下将新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-羟基丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(129mg)溶解于二氯甲烷(3.0mL)。加入咪唑(39.4mg,0.579mmol)、氯三乙基硅烷(0.049mL,0.289mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.884mg,7.24 μmol)。在环境温度下搅拌2h后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%,5.0mL)猝灭反应。用MTBE(15mL)萃取所得混合物。将有机层用30%NaCl水溶液(3.0mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并真空浓缩,提供0.155g油状物的所需产物。

[1383] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醇



[1385] 将新戊酸2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙基酯(155mg,0.145mmol)溶解于二氯甲烷(2.91mL),并冷却至-78℃。加入DIBAL的甲苯溶液(1.0M,0.724mL,0.724mmol),并搅拌所得溶液1 h。加入甲醇(0.1mL,2.5mmol)和罗谢尔盐(Rochelle's salt)(613mg,2.173mmol)的水(2.9mL)溶液,并使所得混合物升温至环境温度。分离各层,并用二氯甲烷(2.91mL)萃取水层。将合并的有机层用30% NaCl水溶液(1.457mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,浓缩,并通过利用20-33%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供107mg的白色泡沫状物的目标产物。<sup>1</sup>H NMR(1:1非对映混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.48-0.57(m,3H) 0.58-0.67(m,3H) 0.83-0.93(m,4.5H) 0.94-1.02(m,4.5H) 1.06-1.18(m,18H) 1.28-1.72(m,6.5H) 1.85-1.94(m,1H) 1.95-2.04(m,0.5H) 2.12(dd,J=10.3,4.4Hz,1H) 2.98(dd,J=9.7,3.2Hz,0.5H) 3.11(dd,J=9.7,6.2Hz,0.5H) 3.30(t,J=5.1 Hz,0.5H) 3.33-3.40(m,0.5H) 3.41-3.57(m,2.5H) 3.58-3.70(m,2H) 3.84-3.90(m,0.5H) 3.92-4.02(m,0.5H) 4.03-4.25(m,2.5H) 4.32(dd,J=5.9,3.2Hz,0.5H) 4.34-4.41(m,0.5H) 4.93-5.16(m,2H) 5.59-5.80(m,1H) 7.24-7.46(m,12H) 7.57-7.83(m,8H)。

[1386] 2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醛



[1388] 在环境温度下将2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醇(80mg,0.087mmol)溶解于二氯甲烷(1.60mL,24.9mmol)。加入碳酸氢钠(36.5mg,0.434mmol)和戴斯-马丁高碘烷(110mg,0.26 mmol)。在搅拌3h后,将反应混合物用MTBE(10mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (2.0mL)、水(1.0mL)和硫代硫酸钠(137mg,0.868mmol)处理。在环境温度下用30分钟搅拌所得混合物。分离各层,将有机层用30% NaCl水溶液(2.0mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,浓缩,并通过利用正庚烷/EtOAc(2/1,20 mL)的硅胶塞过滤,提供76mg的无色薄膜状物的目标产物。

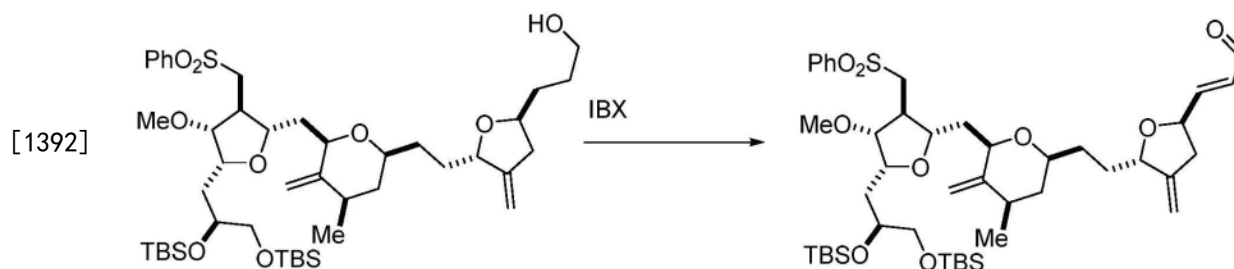
[1389] <sup>1</sup>H NMR(1:1非对映混合物,400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.45-0.56(m,3H) 0.56-0.65(m,3H) 0.79-1.00(m,9H) 1.06-1.17(m,18H) 1.27-1.40(m,4.5H) 1.59-1.67(m,1H) 1.77(m,0.5H) 1.85-1.99(m,1 H) 2.04-2.09(m,1H) 2.14(br.s.,0.5H) 2.16-2.20(m,0.5H) 2.23(dd,



$J=4.5, 1.9\text{Hz}, 0.5\text{H}$  2.30 (dd,  $J=7.9, 2.1\text{Hz}, 0.5\text{H}$ ) 2.97 (dd,  $J=9.7, 3.2\text{Hz}, 0.5\text{H}$ ) 3.03 (m,  $J=9.8, 5.7\text{Hz}, 0.5\text{H}$ ) 3.47 (dd,  $J=6.3, 4.5\text{Hz}, 0.5\text{H}$ ) 3.54-3.76 (m, 2.5H) 3.92 (dd,  $J=7.0, 5.6\text{Hz}, 0.5\text{H}$ ) 3.98-4.29 (m, 3.5H) 4.37 (dd,  $J=6.2, 3.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ) 4.94 (dt,  $J=10.3, 1.4\text{Hz}, 0.5\text{H}$ ) 4.99-5.07 (m, 1H) 5.09-5.18 (m, 0.5H) 5.58-5.78 (m, 1H) 7.27-7.44 (m, 12H) 7.63-7.82 (m, 8H) 9.43 (t,  $J=2.1\text{Hz}, 0.5\text{H}$ ) 9.51 (t,  $J=1.9\text{Hz}, 0.5\text{H}$ )。

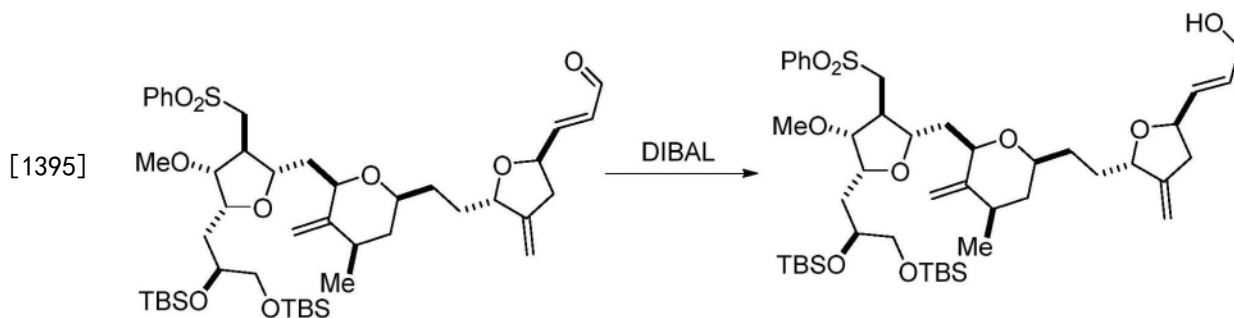
[1390] 实施例2:制备用于C.15-C.16大环化的底物

[1391] (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙烯醛



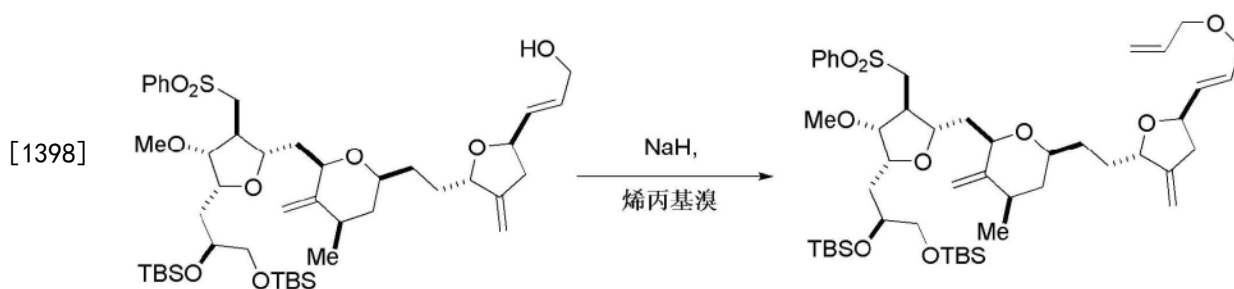
[1393] 在环境温度下向3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-1-醇 (2.5g, 2.9mmol) 在DMSO/甲苯 (20/40mL) 中的经搅拌的溶液加入IBX (4.11g, 14.7mmol)、苯甲酸 (1.79g, 14.7mmol) 和碳酸氢钠 (0.42g, 5.0mmol)。在脱气后,在75℃搅拌反应混合物6h (反应烧瓶包裹有铝箔以避免光)。加入另外的IBX (5h后2g, 10h后3g), 在77℃搅拌混合物另外的6h。加入150mL MTBE, 将所得混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤两次。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并通过硅胶柱层析纯化, 得到1.5g的目标产物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm-0.03-0.02 (m, 12H) 0.79-0.82 (m, 18H) 1.01 (d,  $J=6.6\text{Hz}, 3\text{H}$ ) 1.38-1.341 (m, 1H) 1.42-1.54 (m, 3H) 1.58-1.85 (m, 4H) 1.90-1.95 (m, 1H) 1.97-2.16 (m, 3H) 2.35-2.45 (m, 2H) 2.46-2.49 (m, 2H) 2.76-2.81 (m, 1H) 2.91-3.00 (m, 2H) 3.34 (s, 3H) 3.35-3.42 (m, 2H) 3.46-3.62 (m, 2H) 3.56-3.62 (m, 1H) 3.65-3.68 (m, 2H) 3.70-3.77 (m, 2H) 4.07-4.28 (m, 1H) 4.66-4.70 (m, 2H) 4.78 (br s, 1H) 4.84-4.90 (m, 1H) 6.17 (ddd,  $J=15.6, 7.8, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ) 6.70 (dd,  $J=15.6, 4.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ) 7.50-7.55 (m, 2H) 7.60-7.64 (m, 1H) 7.87 (d,  $J=9.9\text{Hz}, 2\text{H}$ ) 9.49 (d,  $J=7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ )。

[1394] (E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-2-烯-1-醇



[1396] 将(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙烯醛(3.4g)溶解于THF(70mL),并冷却至-70℃。在该温度下加入DIBAL的甲苯溶液(1.0M, 5.42mL),并在2h时间内使所得溶液缓慢升温至-50℃。此时,用甲醇猝灭反应,然后加入氯化铵水溶液和MTBE。在室温搅拌所得混合物2h。该混合物的萃取操作提供粗产物,其通过利用己烷/乙酸乙酯(3:1至1:1)作为洗脱液的快速硅胶层析纯化,提供2.4g的油状物的所需产物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm-0.03-0.05(m,12H)0.80-0.86(m,18H)0.94-1.03(m, 4H)1.31-1.41(m,2H)1.42-1.53(m, 3H)1.61-1.88(m,3H)1.92-1.98(m,2H)2.10-2.17(m, 2H)2.20-2.33(m,1H)2.46-2.49(m,1H)2.50-2.66(m,1H)2.92-3.01(m,2H)3.38(s,3H)3.39-3.43(m,2H)3.47-3.59(m,1H)3.61-3.63(m,1H)3.64-3.78(m,3H)4.07-4.08(m,1H)4.02-4.05(m,1H)4.36-4.41(m,1H)4.60-4.63(br s,1H)4.71(br s,1H)4.85-4.89(m,1H)5.62-5.68(m,1H)5.79-5.81(m,1H)7.52-7.56(m,2H)7.60-7.64(m,1H)7.87-7.89(m,1H)。

[1397] (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷(disiladecane)

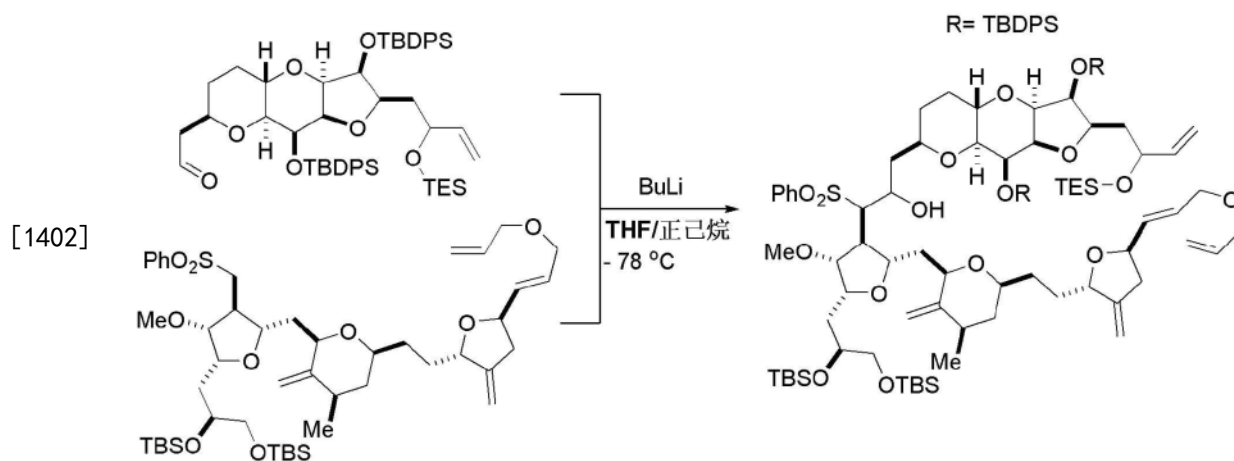


[1399] 在5℃向(E)-3-((2R,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-2-烯-1-醇(0.42g,0.50mmol)的无水THF(5mL)溶液加入氢化钠(60%在油中,30mg, 0.74mmol),并在环境温度使所得浆液老化20分钟。加入烯丙基溴(0.060mL,0.69mmol)和TBAI(0.018 mg,0.049mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物16h。通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液来猝灭反应。用乙酸乙酯萃取,真空浓缩,并通过硅胶柱层析纯化,得到0.28g油状物的目标产物。

[1400] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.037(s,3H)0.044(s,3H)0.09(s,3H)0.10(s,3H)

0.87-0.89 (m, 18H) 1.06 (d, J=6.6Hz, 3H) 1.22-1.32 (m, 1H) 1.37-1.48 (m, 2H) 1.52-1.62 (m, 2H) 1.71-1.78 (m, 1H) 1.79-1.93 (m, 2H) 1.96-2.07 (m, 1H) 2.13-2.26 (m, 2H) 2.31-2.42 (m, 1H) 2.52-2.60 (m, 1H) 2.63-2.74 (m, 1H) 2.96-3.08 (m, 2H) 3.35-3.41 (m, 1H) 3.43 (s, 3H) 3.48 (m, J=5.5Hz, 1H) 3.54-3.62 (m, 2H) 3.64-3.71 (m, 1H) 3.76-3.87 (m, 3H) 3.94-4.00 (m, 4H) 4.26-4.34 (m, 1H) 4.43 (q, J=6.6Hz, 1H) 4.63-4.72 (m, 1H) 4.77 (d, J=1.6Hz, 1H) 4.85 (s, 1H) 4.89-4.96 (m, 1H) 5.17 (dq, J=10.5, 1.3Hz, 1H) 5.27 (dq, J=17.2, 1.6Hz, 1H) 5.65-5.82 (m, 2H) 5.84-5.98 (m, 1H) 7.61 (d, J=7.8 Hz, 2H) 7.65-7.73 (m, 1H) 7.90-8.01 (m, 2H)。

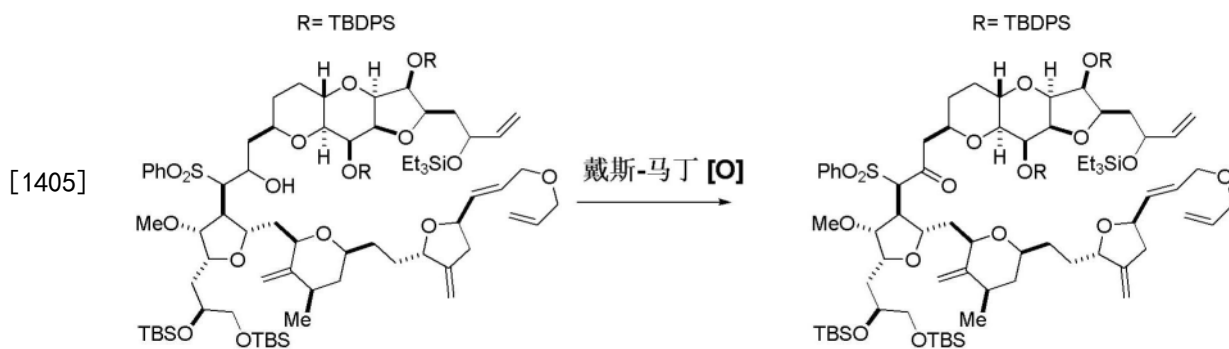
[1401] (1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-1-(苯基磺酰基)丙-2-醇



[1403] 将2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醛(76mg,0.083mmol)溶解于THF(0.760mL, 9.275mmol),并冷却至0℃。加入正丁基锂(1.6M,0.108mL,0.174mmol),在0℃搅拌所得溶液30分钟,然后冷却至-78℃。加入(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷(147mg,0.165mmol)的正己烷(1.52mL)溶液,在-78℃搅拌反应混合物1h。加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (3.0mL)、水(1.0mL)和MTBE(8.0mL),使所得混合物升温至环境温度。分离有机层,用30%NaCl水溶液(2.0mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,真空浓缩,并通过利用20-50%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析纯化,提供152mg的目标产物。

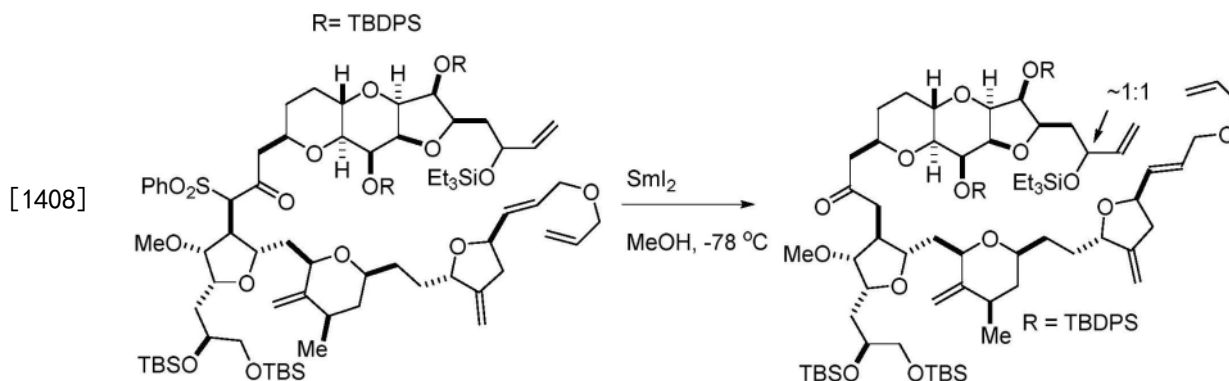
[1404] (1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-

((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-1-(苯基磺酰基)丙-2-酮



[1406] 在环境温度下将(1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-1-(苯基磺酰基)丙-2-醇(152mg,0.084mmol)溶解于二氯甲烷(3.04mL)。加入碳酸氢钠(35.3mg,0.42mmol)和戴斯-马丁高碘烷(89mg,0.21mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物过夜。加入MTBE(7.600mL)、水(1.52 mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (3.04mL)和硫代硫酸钠(133mg,0.84mmol)。在环境温度下搅拌1h后,分离各层。将有机层用30%NaCl水溶液(3.0mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,浓缩,并通过利用12-25%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化,提供77mg的目标产物。

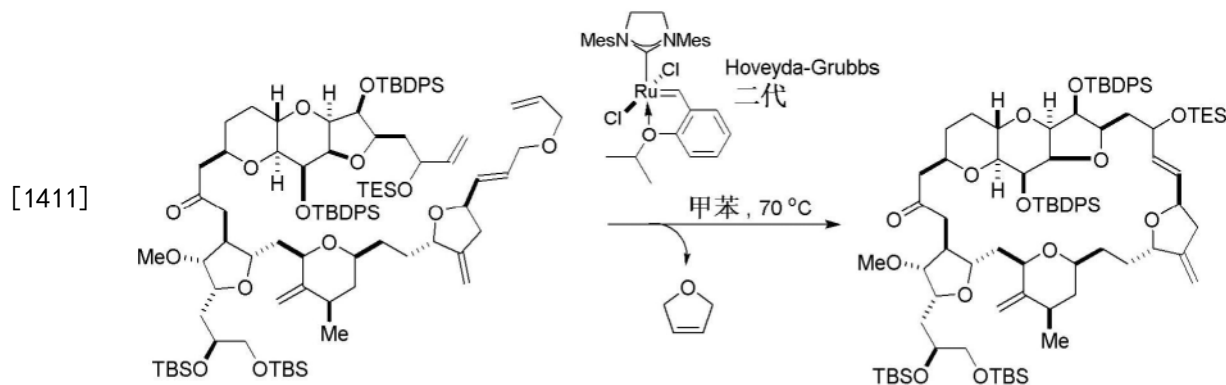
[1407] 1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)丙-2-酮



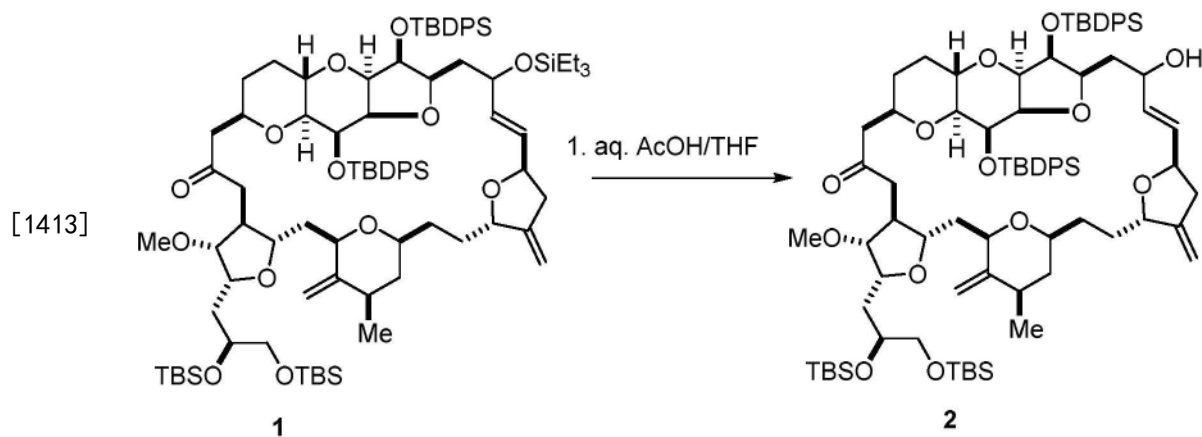
[1409] 将(1S)-1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-

(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-1-(苯基磺酰基)丙-2-酮 (77mg) 溶解于 THF (1.2mL) 和 MeOH (0.77mL)。将所得溶液冷却至 -78℃, 并用 0.1M 二碘化钨 (1.28mL, 0.128mmol) 处理 1h。用下述混合物猝灭反应: 罗谢尔盐 (385mg, 1.36mmol)、碳酸钾 (385mg, 2.79 mmol) 和水 (3.85mL) 的混合物。加入 MTBE (5.0mL), 并使所得混合物升温至环境温度。分离各层, 并用 MTBE (5.0mL) 萃取水层。将合并的有机层用 30% NaCl 水溶液 (2.0mL) 洗涤, 并经  $\text{MgSO}_4$  干燥。过滤, 浓缩, 并通过利用 25-33% 梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化, 提供 46mg 的目标产物。 $^1\text{H}$  NMR (1:1 非对映混合物, 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm-0.01-0.13 (m, 12H) 0.46-0.65 (m, 6H) 0.84-0.99 (m, 27H) 1.02-1.16 (m, 21H) 1.22-1.36 (m, 1H) 1.45-1.82 (m, 10H) 1.87-2.29 (m, 9H) 2.32-2.45 (m, 2H) 2.65-2.77 (m, 1H) 2.98 (dd,  $J=9.5, 3.1\text{Hz}$ , 0.5H) 3.04 (dd,  $J=9.7, 5.3\text{Hz}$ , 0.5H) 3.20 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (s, 1.5H) 3.34 (m, 1.5H) 3.39-3.90 (m, 12H) 3.92-4.03 (m, 4H) 4.06-4.24 (m, 3H) 4.31-4.39 (m, 1H) 4.39-4.51 (m, 2H) 4.73-4.86 (m, 3H) 4.91-5.06 (m, 3H) 5.16 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H) 5.22-5.30 (m, 1H) 5.58-5.82 (m, 3H) 5.84-5.97 (m, 1H) 7.26-7.43 (m, 12H) 7.62-7.80 (m, 8H)。

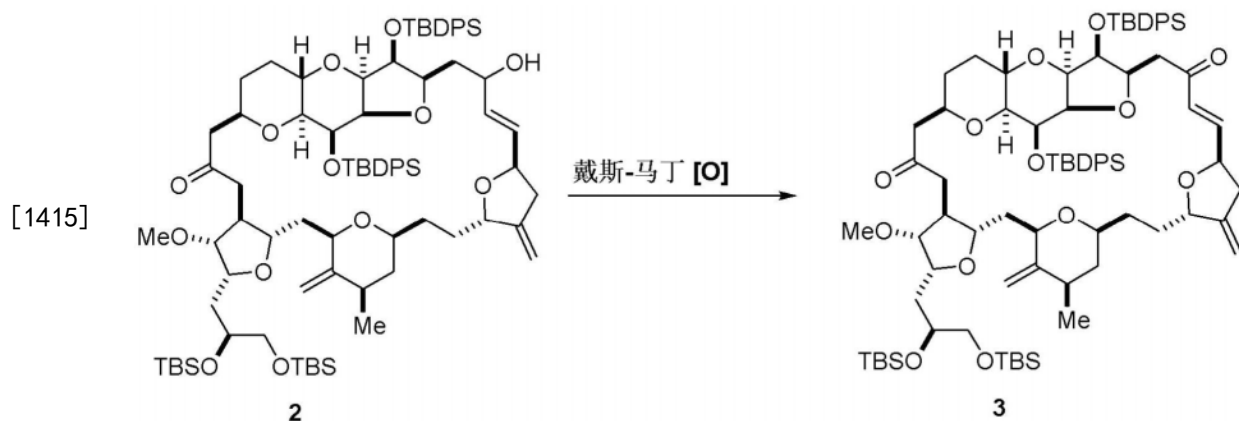
[1410] 实施例3: 通过 C.15-C.16 大环化来制备式 (ID) 的化合物



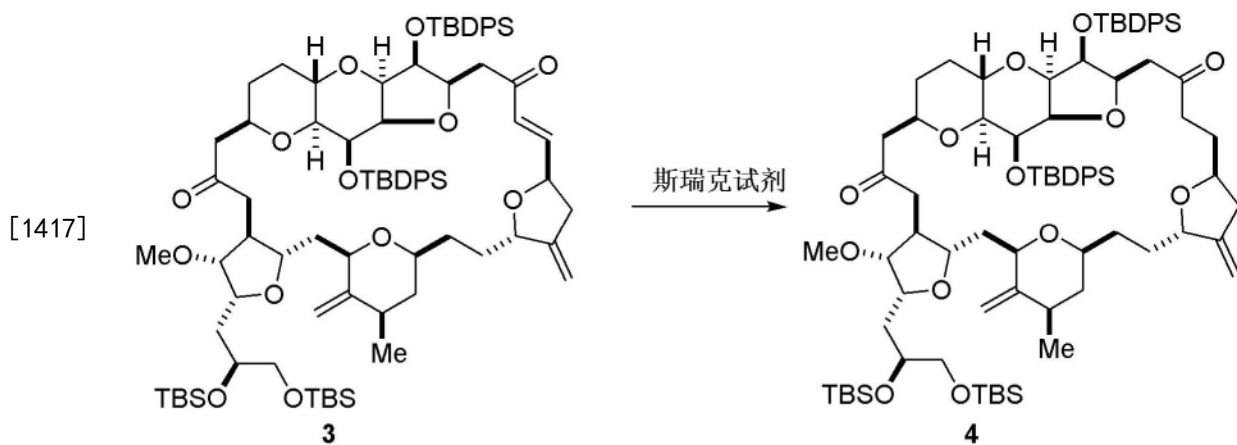
[1412] 将 1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)丙-2-酮 (32mg, 0.019mmol) 溶解于甲苯 (7.0mL)。加入 Hoveyda-Grubbs 二代催化剂 (1.448mg, 2.304 $\mu$ mol), 并将所得溶液加热至 70℃。在 70℃ 搅拌过夜后, 将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。利用 10-50% 梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液进行残余物的硅胶柱层析, 提供 9.3mg 的目标产物。MS  $m/z$  1591.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (1.5:1 非对映混合物, 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0.01-0.10 (m, 12H) 0.58 (td,  $J=7.8, 5.7\text{Hz}$ , 6H) 0.81-0.97 (m, 30H) 1.00-1.12 (m, 18H) 1.17-2.80 (m, 24H) 2.88 (t,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H (主要的)) 2.97 (t,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H (次要的)) 3.29-3.35 (m, 1H) 3.37 (s, 3H (主要的)) 3.42 (s, 3H (次要的)) 3.42-3.85 (m, 10H), 3.96-4.15 (m, 3H) 4.34 (m, 2H) 4.40-4.48 (m, 1H) 4.54-4.70 (m, 1H) 4.78-4.82 (m, 1H) 4.85 (br. s., 1H) 4.90-4.92 (m, 1H) 4.96-5.01 (m, 1H) 5.51 (dd,  $J=15.2, 7.0\text{Hz}$ , 1H (次要的)) 5.81 (ddd,  $J=15.4, 7.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H (主要的)) 6.32 (dd,  $J=15.2, 3.5\text{Hz}$ , 1H (主要的)) 6.59 (dd,  $J=15.4, 8.9\text{Hz}$ , 1H (次要的)) 7.28-7.45 (m, 12H) 7.52-7.78 (m, 8H)。



[1414] 在环境温度将化合物1 (4.6mg, 2.9 $\mu$ mol) 溶解于THF (1.1mL)。向溶液中加入乙酸 (0.5mL) 和水 (0.3 mL)。在环境温度下搅拌3h后, 真空浓缩所得混合物。通过利用10-33%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液 作为洗脱液的硅胶柱层析纯化残余物, 得到4.0mg的化合物 2。<sup>1</sup>H NMR (主要异构体, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm-0.02-0.09 (m, 12H) 0.88 (s, 9H) 0.89 (s, 9H) 1.03 (s, 9H) 1.05 (d, J=6.4Hz, 3H) 1.07 (s, 9H) 1.25-2.81 (m, 24H) 2.95 (t, J=9.1Hz, 1H) 3.33 (d, J=3.5Hz, 1H) 3.40 (s, 3H) 3.44-3.53 (m, 2H) 3.53 -3.61 (m, 2H) 3.66-3.85 (m, 8H) 4.08 (dd, J=8.6, 3.7Hz, 1H) 4.29-4.40 (m, 2H) 4.42-4.48 (m, 1H) 4.60-4.69 (m, 2H) 4.79 (s, 1H) 4.86 (br. s., 1H) 4.90 (s, 1H) 4.99 (br. s., 1H) 5.79 (ddd, J=15.7, 7.9, 1.6Hz, 1H) 6.54 (dd, J=15.4, 3.7Hz, 1H) 7.28-7.45 (m, 12H) 7.52-7.76 (m, 8H)。

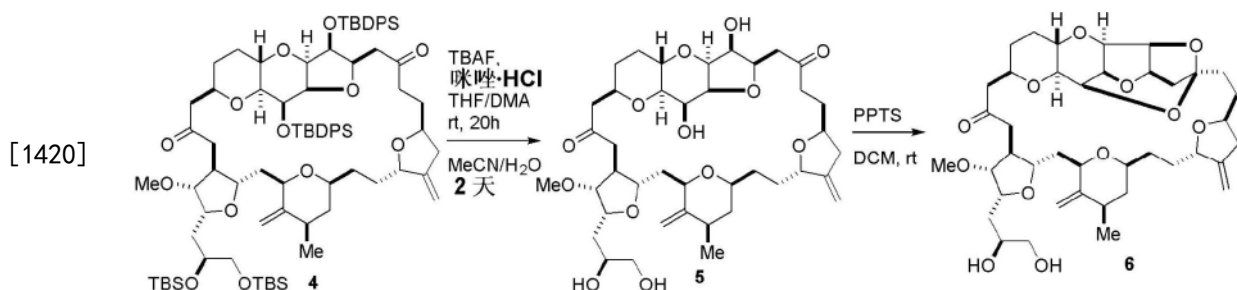


[1416] 在环境温度下将化合物2 (4.0mg, 2.751 $\mu$ mol) 溶解于二氯甲烷 (1.0mL)。加入碳酸氢钠 (1.4mg, 0.017 mmol) 和戴斯-马丁高碘烷 (3.5mg, 8.3 $\mu$ mol), 并在环境温度下搅拌所得混合物过夜。加入MTBE (3.0 mL)、水 (1.0mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8%) (1.0mL) 和硫代硫酸钠 (2.174mg, 0.014mmol)。在环境温度 下用30分钟搅拌所得混合物。分离有机层, 用30% NaCl水溶液 (0.5mL) 洗涤, 并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤 后真空浓缩, 提供3.3mg的化合物3。



[1418] 在环境温度下将化合物3 (3.3mg, 2.3 $\mu$ mol) 溶解于脱氧的甲苯 (0.5mL)。加入脱氧的 (用氮吹洗40分钟) 水 (2 $\mu$ L, 0.11mmol), 之后加入斯瑞克试剂 (4.5mg, 2.3 $\mu$ mol)。在1h后, 加入另外的斯瑞克试剂 (约2 mg)。在搅拌另外的1h后, 用空气处理反应混合物。形成了沉淀。浓缩后通过利用10-20%梯度的乙酸 乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的柱层析进行纯化, 提供2.5mg的化合物4。

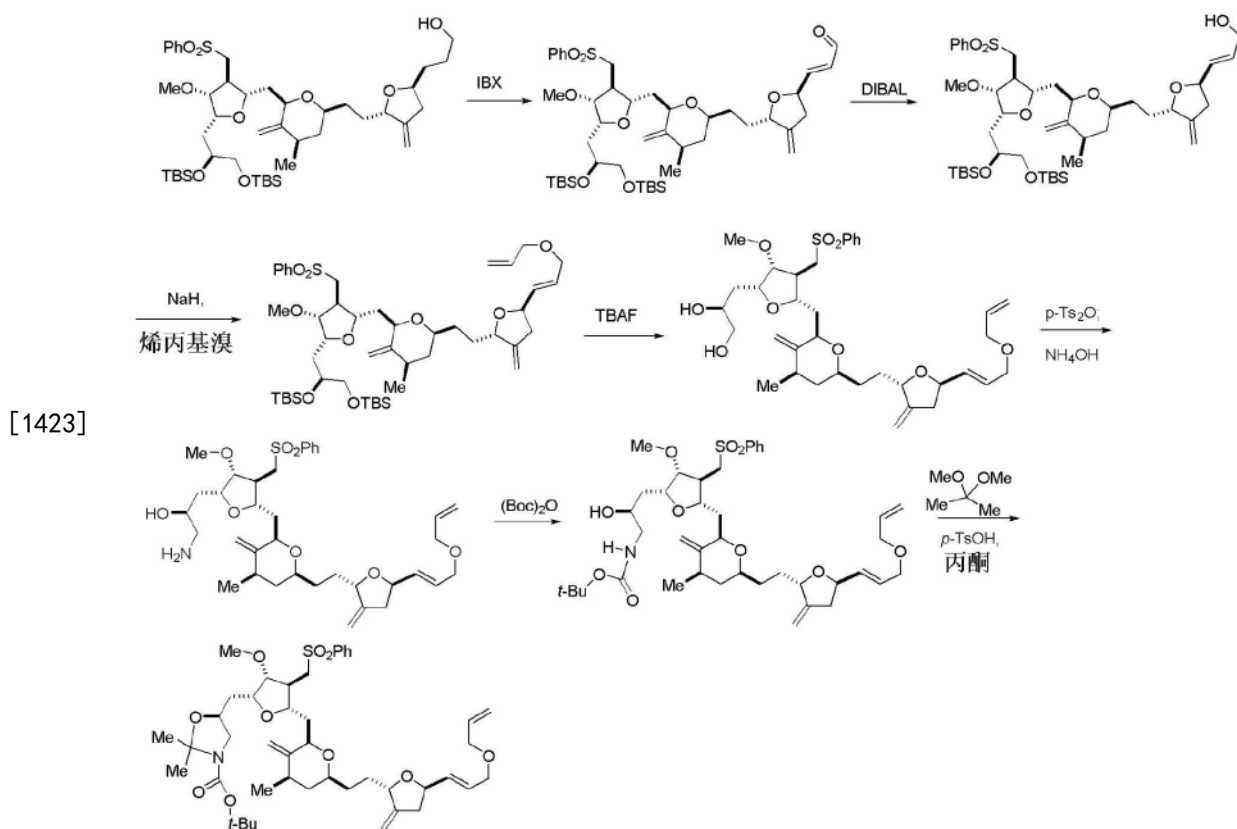
[1419]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  0.03-0.10 (m, 12H) 0.88 (s, 9H) 0.90 (s, 9H) 1.00 (s, 9H) 1.05 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) 1.08 (s, 9H) 1.20-2.20 (m, 21H) 2.25-2.35 (m, 1H) 2.46-2.81 (m, 6H) 2.90-2.99 (m, 1 H) 3.05 (t,  $J=11.7\text{Hz}$ , 1H) 3.09 (t,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H) 3.32 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H) 3.42 (s, 3H) 3.48 (dd,  $J=4.5, 3.7\text{Hz}$ , 1H) 3.51 (dd,  $J=10.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H) 3.58 (dd,  $J=10.4, 5.7\text{Hz}$ , 1H) 3.69-3.92 (m, 7H) 4.05 (dd,  $J=8.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H) 4.11-4.20 (m, 1H) 4.35 (m, 1H) 4.37-4.44 (m, 1H) 4.78 (s, 1H) 4.86 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H) 4.90 (s, 1H) 4.98 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H) 7.27-7.46 (m, 12H) 7.58-7.69 (m, 8H)。



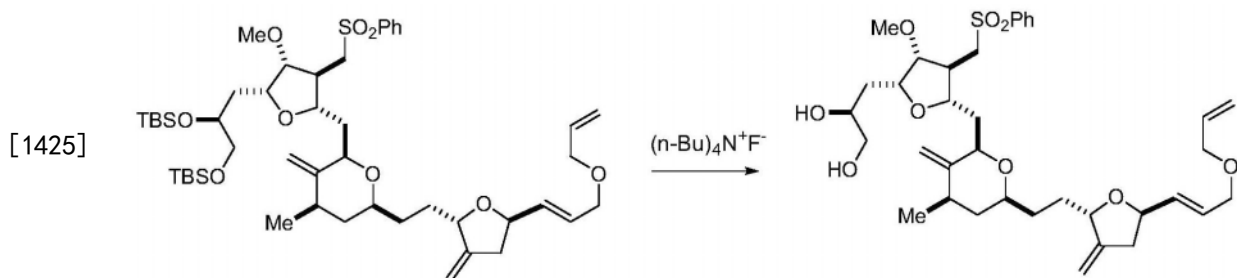
[1421] 在环境温度下向小瓶中的化合物4 (2.5mg, 1.719 $\mu$ mol) 加入THF (230 $\mu$ L) 和N,N-二甲基乙酰胺 (88 $\mu$ L)。加入TBAF (34 $\mu$ L, 0.034mmol) 和盐酸咪唑 (1.8mg, 0.017mmol) 的混合物, 在环境温度下用20h搅拌所得混合物。加入乙腈 (60 $\mu$ L) 和水 (20 $\mu$ L) 的混合物, 在环境温度下搅拌所得混合物2天。加入30%NaCl水溶液 (0.13mL) 和甲苯 (0.7mL)。分离各层, 并将水层用THF (1.4mL) 和甲苯 (1.4mL) 的混合物萃取两次。在氮 气流下浓缩合并的有机层。在环境温度下将残余物溶解于二氯甲烷 (0.2mL), 加入PPTS (0.80mg, 3.2  $\mu$ mol)。在1h后和4h后, 加入另外的PPTS (分别为0.4mg和3mg)。一旦所有起始原料均被消耗, 通过利用庚烷/乙酸乙酯 (1/1)、乙酸乙酯和MTBE/MeCN (1/1) 作为洗脱液的硅胶柱层析将反应混合物纯化, 得到1.6mg的化合物6。通过将 $^1\text{H}$  NMR光谱与报道的光谱比较, 证实了结构。

[1422]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.01-1.10 (m, 2H) 1.14 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H) 1.30-1.64 (m, 7H) 1.70- 2.54 (m, 17H) 2.67-2.81 (m, 2H) 2.87-2.94 (m, 1H) 2.96-2.98 (m, 1H) 3.38-3.41

(m, 1H) 3.45 (s, 3 H) 3.50 (dd,  $J=11.4, 6.2\text{Hz}$ , 1H) 3.54 (dd,  $J=11.0, 4.4\text{Hz}$ , 1H) 3.69-3.80 (m, 2H) 3.84-3.94 (m, 3H) 4.01 (t,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H) 4.10-4.18 (m, 2H) 4.21 (dd,  $J=6.4, 4.6\text{Hz}$ , 1H) 4.27-4.39 (m, 2H) 4.51 (d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H) 4.64 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H) 4.74 (t,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H) 4.86 (br. s., 1H) 4.92 (s, 1H) 5.06 (s, 1H) 5.17 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H)。



[1424] (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇



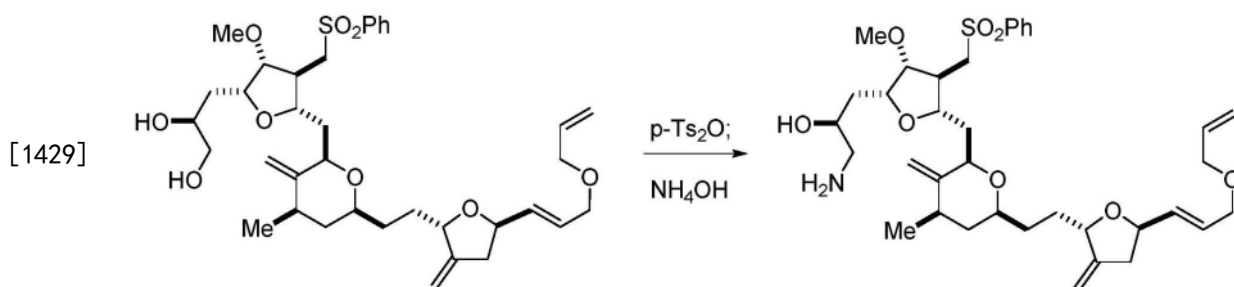
[1426] 在5℃向(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷(3.8g, 4.27mmol)在THF(50mL)中的搅拌了的溶液加入TBAF的1M THF溶液(12.8mL, 12.8mmol)。使反应物升温至室温。在该温度下老化16h后, 通过加入氯化铵水溶液(10mL)来猝灭反应。在用乙酸乙酯(30mL)稀释后, 分离各相。用乙酸乙酯(2x 50 mL)反萃取水层, 并合并有机层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥。减压下除去溶剂, 并利用庚烷-乙酸乙酯(2:1至1:2)作为洗脱液进行残余物的快速硅胶层析,



提供2.3g (81%) 油状物的所需产物。

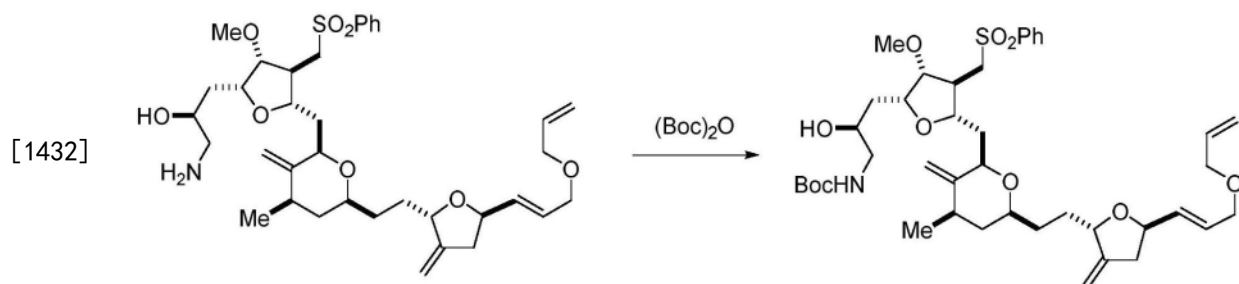
[1427]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1.34-1.41 (m, 2H) 1.47-1.54 (m, 4H) 1.67-1.77 (m, 3H) 1.86- 1.96 (m, 3H) 2.10-2.17 (m, 2H) 2.28-2.33 (m, 1H) 2.51-2.55 (m, 1H) 2.56-2.66 (m, 1H) 2.99- 3.08 (m, 2H) 3.29-3.34 (m, 2H) 3.38 (s, 3H) 3.39-3.59 (m, 4H) 3.73-3.78 (m, 1H) 3.84-3.90 (m, 3H) 3.90-3.92 (m, 4H) 4.20-4.28 (m, 1H) , 4.37-4.39 (m, 1H) 4.63-4.64 (m, 1H) 4.73 (br s, 1H) , 4.78 (br s, 1H) 4.86 (m, 1H) 5.10-5.13 (m, 1H) 5.19-5.23 (m, 1H) 5.66-5.73 (m, 1H) 5.81-5.88 (m, 1H) 7.53-7.57 (m, 2H) 7.62-7.67 (m, 1H) 7.86-7.90 (m, 2H) 。

[1428] (S)-1-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)-3-氨基 丙-2-醇



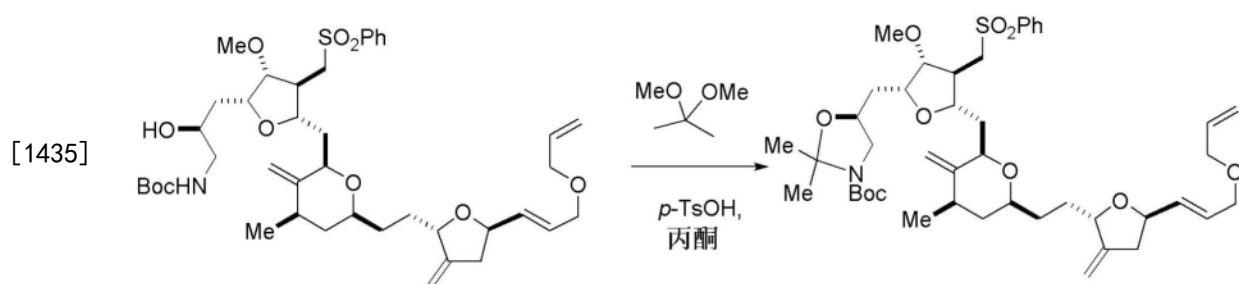
[1430] 向(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇(1.05g, 1.59mmol)在二氯甲烷(30mL)中的搅拌了的溶液加入2,4,6-三甲基吡啶(0.84mL, 6.35 mmol)和吡啶(7 $\mu$ l, 0.08mmol)。将所得混合物冷却至-10℃,并分两次加入 $\text{Ts}_2\text{O}$ (1.1g, 1.75mmol)。在-10至-5℃的温度搅拌反应物3h,并在0℃搅拌2h。然后使反应物升温至室温,加入异丙醇(75mL)和氢氧化铵(85mL)。在室温老化16h后,加入另外的氢氧化铵(20mL),并在26-30℃的温度持续搅拌6h。在减压下除去有机溶剂后,用二氯甲烷(3x 40mL)萃取残余物。将合并的有机层用盐水洗涤,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。除去溶剂,利用己烷/乙酸乙酯(2:1至纯乙酸乙酯)作为洗脱液进行残余物的硅胶层析,提供泡沫状物的所需产物。因为产物被少量2,4,6-三甲基吡啶污染,所以进一步通过使产物从环己烷或正庚烷沉淀来纯化(740mg, 70.6%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0.95-1.11 (m, 3H) 1.22-1.37 (m, 2H) 1.46-1.50 (m, 2H) 1.78-1.84 (m, 3H) 2.04-2.19 (m, 3H) 2.26-2.37 (m, 2H) 2.50-2.59 (m, 2H) 2.63-2.90 (m, 2H) 2.92-3.04 (m, 2H) 3.12-3.22 (m, 1H) 3.26 (s, 3H) 3.36-3.39 (m, 2H) 3.44-3.49 (m, 1H) 3.54-3.56 (m, 1H) 3.60-3.68 (m, 1H) 3.78-3.94 (m, 4H) , 4.03-4.06 (m, 1H) 4.07-4.19 (m, 1H) 4.36-4.38 (m, 1H) , 4.58-4.86 (m, 4H) 5.08-5.16 (m, 2H) 5.63-5.68 (m, 2H) 5.66-5.83 (m, 1H) 7.48-7.62 (m, 3H) 7.84-7.89 (m, 2H) 。

[1431] ((S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁基酯



[1433] 在室温向(S)-1-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)-3-氨基丙-2-醇(0.7g,1.06mmol)和三乙胺(0.22mL,1.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌了的溶液加入二碳酸二叔丁基酯(290mg,1.34mmol)。在具有用于CO<sub>2</sub>释放的出口的氮条件下,在室温老化混合物14h。在用饱和氯化铵水溶液(15mL)猝灭后,分离各相。用二氯甲烷(15mL)萃取水层,并将合并的有机层用盐水洗涤,浓缩至干。通过利用己烷-乙酸乙酯(3:1至1:1)的硅胶柱层析纯化所得粗产物,得到油状物的产物(0.6g,74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.15-1.25(m,7H) 1.30-1.42(m,2H) 1.37(br s, 9H) 1.43-1.56(m,3H) 1.67-1.72(m,2H) 1.81-1.93(m,2H) 2.09-2.19(m,2H) 2.27-2.33(m,1 H) 2.40-2.50(m,1H) 2.51-2.59(m,1H) 2.61-2.65(m,1H) 3.00-3.10(m,2H) 3.20-3.30(m,1H) 3.33-3.39(m,1H) 3.36(s,3H) 3.51-3.53(m,1H) 3.65-3.74(m,1H) 3.79-3.86(m,2H) 3.90-3.91(m,3H) 4.24-4.34(m,1H) 4.36-4.38(m,1H) 4.62(d,J=1.9Hz,1H) 4.72(br s,1H) 4.77(br s,1H) 4.85(d,J=1.9Hz,1H) 4.93(br s,1H) 5.12(dd,J=10.5,1.5Hz,1H), 5.18-5.23(m,1H) 5.65-5.72(m,2H) 5.80-5.87(m,1H) 7.52-7.56(m,2H) 7.61-7.65(m,1H) 7.845-7.89(m,2H)。

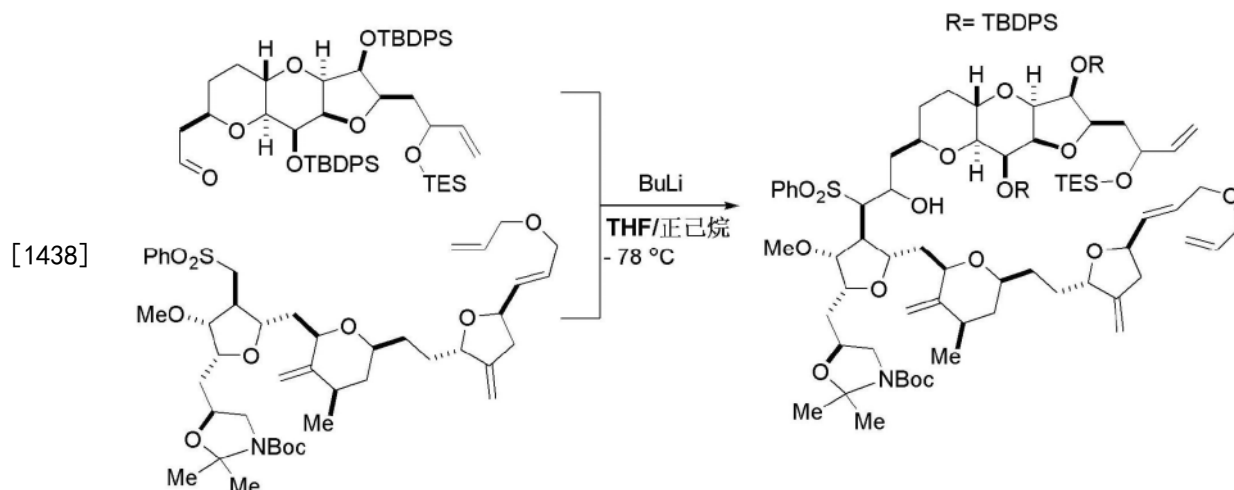
[1434] (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁基酯



[1436] 向((S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)-2-羟基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.50g,0.66mmol)在丙酮(10mL)中的搅拌了的溶液加入2,2-二甲氧基丙烷(1.0 mL,8.16mmol)和对甲苯磺酸单水合物(15mg,0.08mmol)。在室温搅拌反应混合物1.5h。在加入碳酸氢钠(200mg)后,搅拌反应物另外的10分钟。在用乙酸乙酯(40mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)稀释后,对所得混合物进行相分离。用乙酸乙酯(25mL)反萃取有机层。将合并

的有机层用盐水洗涤,并浓缩至干。通过利用梯度为4:1至2:1的庚烷/乙酸乙酯作为洗脱液的硅胶柱层析进一步纯化所得粗产物,得到400mg 的油状物的所需产物(76%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.15-1.29(m,4H) 1.3-1.5(m,4H), 1.40(br s 9H) 1.49(s,6H) 1.66-1.69(m,1H) 1.78-1.83(m,1H) 1.89-1.98(m,1H) 2.03-2.12(m, 3H) 2.27-2.32(m,1H) 2.51-2.59(m,1H) 2.61-2.64(m,1H) 2.97-3.08(m,3H) 3.20-3.33(m,1H) 3.37(s,3H) 3.46-3.53(m,1H) 3.61-3.67(m,3H) 3.80-3.91(m,4H) 4.07-4.11(m,1H) 4.20- 4.25(m,1H) 4.34-4.37(m,1H) 4.65(d,d=2.0Hz,1H) 4.71(br s,1H) 4.78(br s,1H) 4.84(d J=2.0 Hz,1H) 5.10-5.23(m,2H) 5.61-5.72(m,2H) 5.80-5.87(m,1H) 7.53-7.57(m,2H) 7.61-7.65 (m,1H) 7.89-7.90(m,2H)。

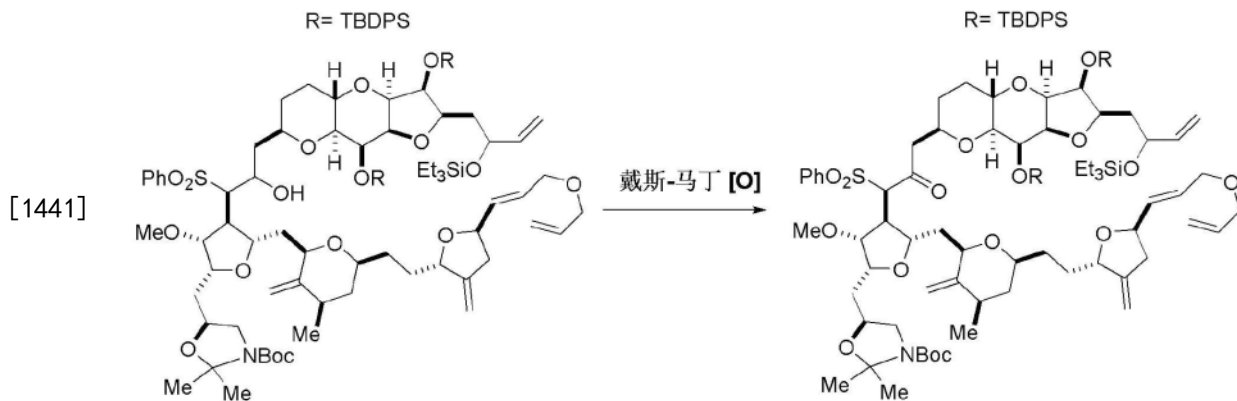
[1437] 1-((5S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-羟基-1-(苯基磺酰基)丙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮



[1439] 将2-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙醛(100mg,0.109mmol)溶解于THF(1.0mL),并冷却至0℃。加入正丁基锂(1.6M,0.109mL,0.174mmol),在0℃搅拌所得溶液30分钟,然后冷却至-78℃。加入1-((S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(0.128g,0.163mmol)在正庚烷(2.0mL)中的溶液,在-78℃搅拌反应混合物1h。加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%)(4.0mL)、水(1.3mL)和MTBE(10.5 mL),并使所得混合物升温至环境温度。分离有机层,用30%NaCl水溶液(2.6mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,真空浓缩,并通过利用20-66%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供142mg的目标产物。

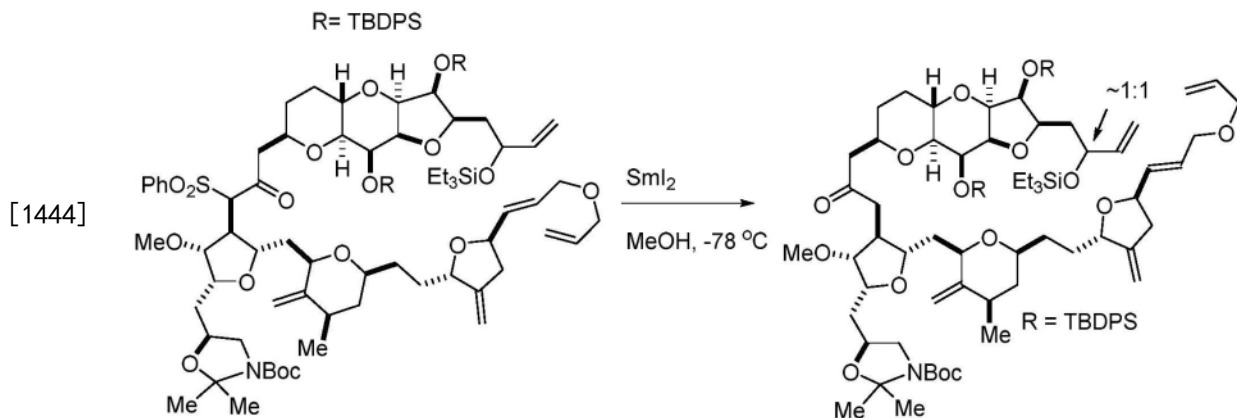
[1440] (5S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基

氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代-1-(苯基磺酰基)丙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁基酯

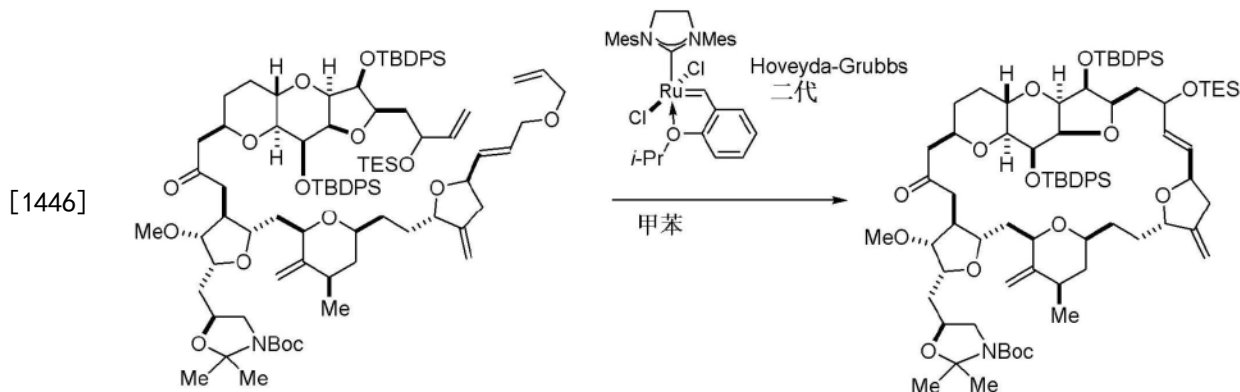


[1442] 在环境温度下将(5S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-羟基-1-(苯基磺酰基)丙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁基酯(0.142g, .083mmol)溶解于二氯甲烷(5.0mL)。加入碳酸氢钠(35mg, 0.41mmol)和戴斯-马丁高碘烷(105mg, 0.248mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物过夜。加入MTBE (14.2mL)、水(7.1mL)和硫代硫酸钠(131mg, 0.83mmol)。在环境温度下搅拌1h后,分离各层。将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (2.84mL)、30%NaCl水溶液(2.8mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,浓缩,并通过硅胶塞过滤,然后用33%乙酸乙酯的正庚烷溶液冲洗,提供120mg的无色薄膜状物的目标产物。

[1443] (5S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-(E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁基酯

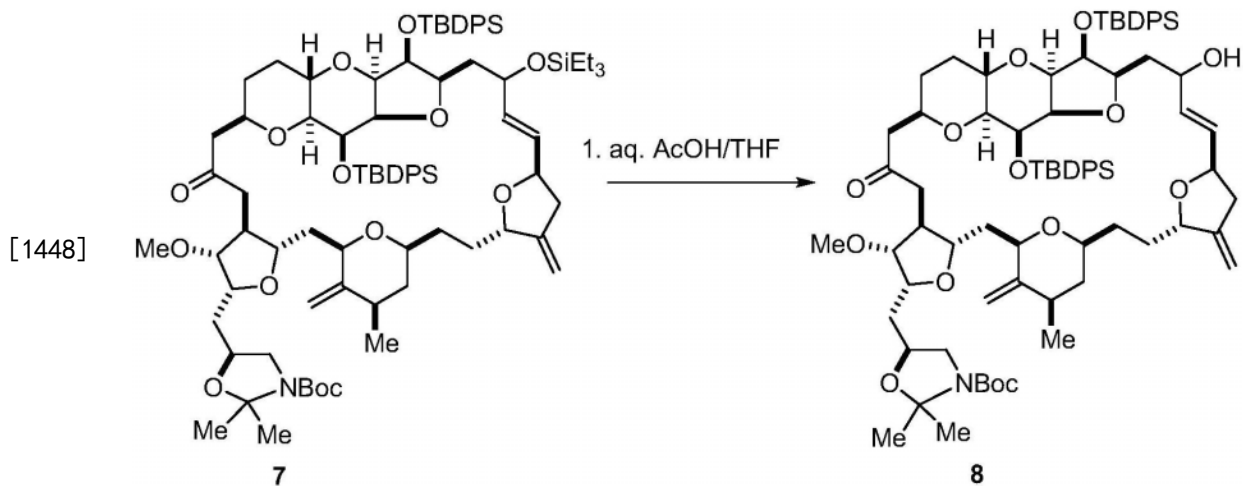


[1445] 将(5S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((1S)-3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代-1-(苯基磺酰基)丙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁基酯(0.120g,0.07mmol)溶解于THF(1.9mL)和MeOH(1.2mL)。将所得溶液冷却至-78℃,并用0.1M二碘化钐(2.1mL,0.21mmol)处理30分钟。加入另外的0.1M二碘化钐(2.1mL,0.21mmol),在-78℃搅拌所得混合物30分钟。用饱和罗谢尔盐溶液(8mL)猝灭反应。加入水(4mL)和MTBE(7.2mL),并使所得混合物升温至环境温度。分离各层,并用MTBE(7.2mL)萃取水层。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(2.4 mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,浓缩,并通过利用20-50%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供74mg的白色泡沫状物的目标产物。<sup>1</sup>H NMR(1:1非对映混合物, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.45-0.65(m,6H) 0.82-1.00(m,9H) 1.03(d, J=7.0Hz, 1.5H) 1.04(d, J=7.0Hz, 1.5H) 1.06-1.17(m,18H) 1.27-1.82(m,14H) 1.47(br.s., 12H) 1.85-2.47(m, 10H) 2.67-2.77(m,1H) 2.95-3.07(m,1H) 3.08-3.18(m,1H) 3.23(br.s., 1H) 3.29(s, 1.5H) 3.31(s, 1.5H) 3.36-3.82(m,10 H) 3.87(t, J=6.3Hz, 0.5H) 3.96(d, J=5.5Hz, 4H) 3.99-4.25(m,5H) 4.33(dd, J=6.3, 3.1Hz, 1H) 4.41(br.s., 1H) 4.44-4.52(m,1H) 4.73-4.82(m, 2H) 4.83(s, 1H) 4.91-5.15(m,2H) 4.97(d, J=2.0Hz, 1 H) 5.16(br.s., 0.5H) 5.18(s, 0.5H) 5.24(d, J=1.6Hz, 0.5H) 5.28(d, J=1.6Hz, 0.5H) 5.61-5.81(m,3 H) 5.84-5.97(m,1H) 7.27-7.43(m,12H) 7.62-7.81(m,8H)。

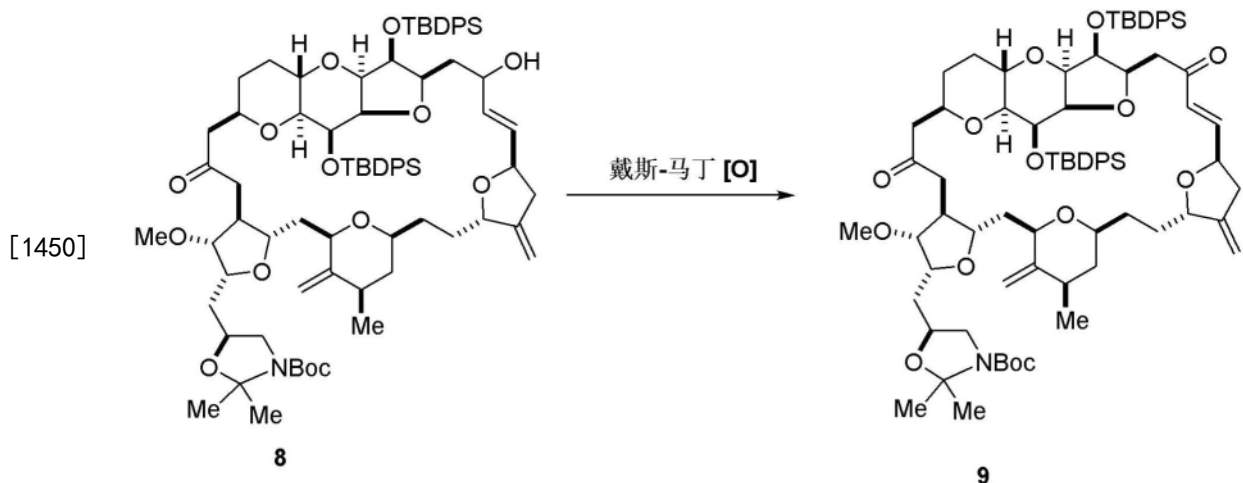


[1447] 在70℃,在4h内向Hoveyda-Grubbs二代催化剂(11.8mg,0.019mmol)的甲苯(50mL)

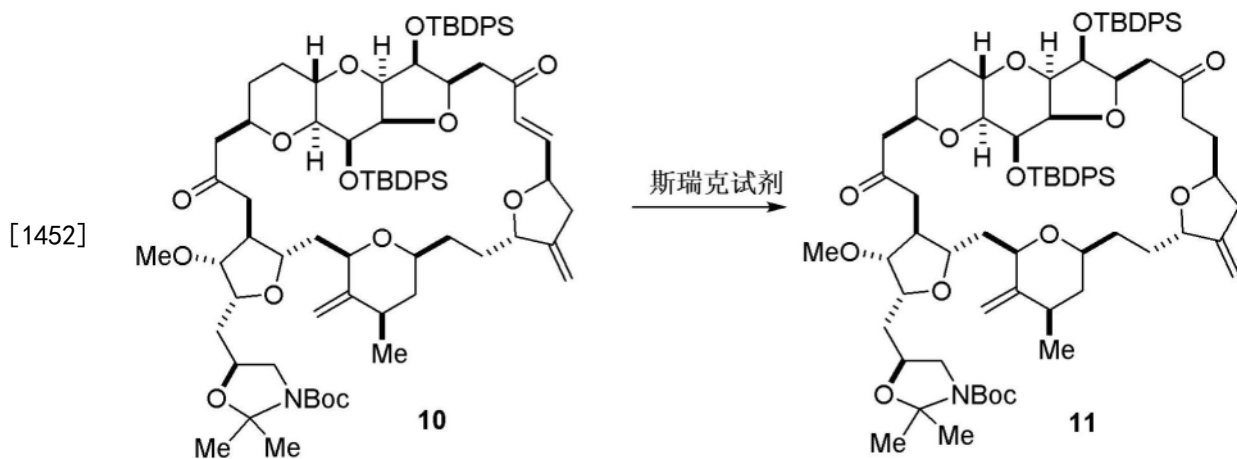
溶液加入(5S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-5-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5R)-5-((E)-3-(烯丙基氧基)丙-1-烯-1-基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-(3-((2R,3S,3aR,4aS,7R,8aS,9S,9aR)-3,9-双((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)-2-氧代丙基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁基酯(74mg, 0.047mmol)的甲苯(10 mL)溶液。在80℃搅拌10h后,将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。利用10-33%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液进行残余物的硅胶柱层析,提供35mg的目标产物。<sup>1</sup>H NMR (1.4:1非对映混合物, 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.45-0.66 (m, 6H) 0.83-0.96 (m, 9H) 0.99-1.16 (m, 21H) 1.27-3.03 (m, 31H) 1.47 (br. s., 9H) 3.10-3.20 (m, 1H) 3.28-3.91 (m, 12H) 3.35 (s, 3H(主要的)) 3.40 (s, 3H(次要的)) 3.99-4.09 (m, 1H) 4.11-4.17 (m, 1H) 4.29-4.38 (m, 1H) 4.41-4.49 (m, 1H) 4.56-4.70 (m, 1H) 4.77-4.82 (m, 1H) 4.85 (br. s., 1H) 4.89-4.93 (m, 1H) 4.97-5.01 (m, 1H) 5.51 (dd, J=15.4, 7.6Hz, 1H(次要的)) 5.81 (ddd, J=15.4, 7.8, 1.4Hz, 1H(主要的)) 6.33 (d, J=15.6Hz, 1H(主要的)) 6.58 (dd, J=15.4, 9.2Hz, 1H(次要的)) 7.27-7.45 (m, 12H) 7.58-7.79 (m, 8H)。



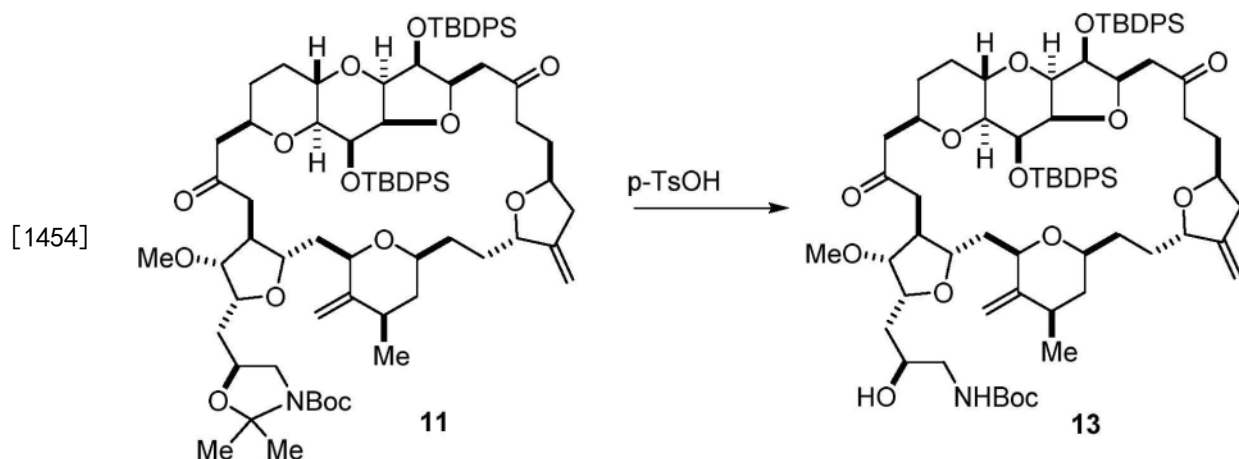
[1449] 在环境温度下将化合物7 (35mg, 24μmol) 溶解于THF (3.9mL)。向溶液中加入乙酸 (1.8mL) 和水 (1.1 mL)。在环境温度下搅拌3.5h后,真空浓缩所得混合物。通过利用20-50%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化残余物,得到32mg的化合物8。



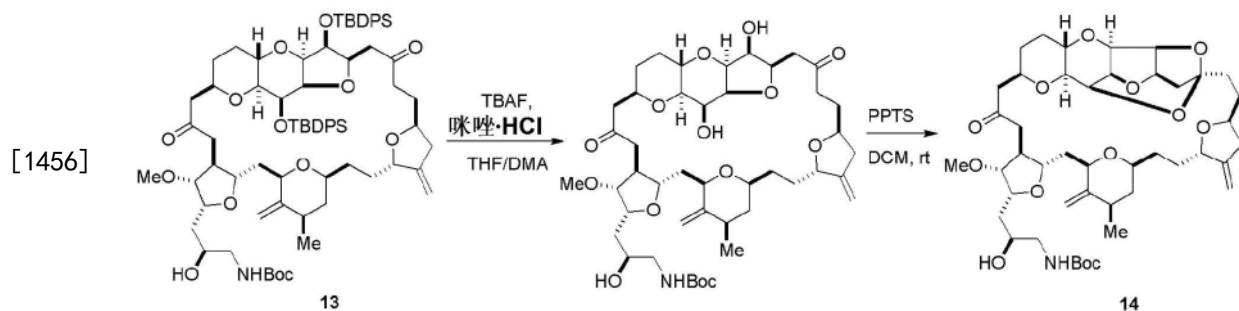
[1451] 在环境温度下将化合物8 (32mg, 23 $\mu$ mol) 溶解于二氯甲烷 (1.9mL)。加入碳酸氢钠 (11.8mg, 0.141mmol) 和戴斯-马丁高碘烷 (30mg, 0.070mmol), 在环境温度下搅拌所得混合物5h。加入MTBE (10mL)、水 (5 mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8%) (2.0mL) 和硫代硫酸钠 (56mg, 0.35mmol)。在环境温度下用30分钟搅拌 所得混合物。分离有机层, 用30% NaCl水溶液 (2mL) 洗涤, 并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩, 并通过 利用20-50%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化, 提供17mg的无色薄膜状 物的化合物9。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 0.98 (s, 9H) 1.04-1.10 (m, 12H) 1.26 (br. s., 3H) 1.29-1.84 (m, 8H) 1.47 (br. s., 9H) 1.55 (s, 3H) 1.90-1.98 (m, 2H) 2.03-2.11 (m, 3H) 2.13-2.24 (m, 2 H) 2.46-2.56 (m, 3H) 2.61 (dd, J=16.0, 7.4Hz, 2H) 2.74-2.83 (dd, J=16.2, 5.7Hz, 2H) 3.06-3.21 (m, 2 H) 3.25-3.33 (m, 1H) 3.37 (d, J=3.9Hz, 1H) 3.38 (s, 3H) 3.44-3.52 (m, 1H) 3.63-3.93 (m, 8H) 4.06 (dd, J=8.4, 3.7Hz, 1H) 4.12-4.21 (m, 1H) 4.35 (t, J=6.4Hz, 1H) 4.46-4.54 (m, 1H) 4.70 (q, J=6.8Hz, 1H) 4.79 (s, 1H) 4.87-4.95 (m, 2H) 5.03 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.58 (dd, J=16.0, 7.8Hz, 1H) 6.79 (dd, J=16.0, 5.5Hz, 1H) 7.28-7.44 (m, 12H) 7.56-7.70 (m, 8H)。



[1453] 在环境温度下将化合物10 (17mg, 0.012mmol) 溶解于脱氧的甲苯 (2.6mL)。加入脱氧的(用氮吹洗40分钟) 水 (10 $\mu$ L, 0.57mmol), 然后加入斯瑞克试剂 (24.5mg, 12 $\mu$ mol)。在1h后, 加入另外的斯瑞克试剂 (约20 mg)。在搅拌另外的1h后, 用空气处理反应混合物。形成了沉淀。通过利用10-50%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的柱层析进行纯化, 提供14.7mg的无色薄膜状物的化合物11。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 1.00 (s, 9H) 1.06 (d, J=6.3Hz, 3H) 1.08 (s, 9H) 1.23-1.33 (m, 6H) 1.47 (br s, 12H) 1.50-2.00 (m, 11H) 2.06-2.23 (m, 4H) 2.26-2.34 (m, 1H) 2.46-2.54 (m, 1H) 2.54-2.82 (m, 5H) 2.89-3.00 (m, 1H) 3.03-3.12 (m, 2H) 3.13-3.20 (m, 1H) 3.36 (d, J=3.1Hz, 1H) 3.41 (s, 3H) 3.47-3.51 (m, 1H) 3.63-3.85 (m, 7H) 3.92 (ddd, J=10.9, 7.4, 3.5Hz, 1H) 4.05 (dd, J=8.8, 3.3Hz, 1H) 4.11-4.22 (m, 2H) 4.31-4.42 (m, 2H) 4.79 (s, 1H) 4.85 (s, 1H) 4.90 (s, 1H) 4.98 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.26-7.48 (m, 12H) 7.57-7.71 (m, 8H)。

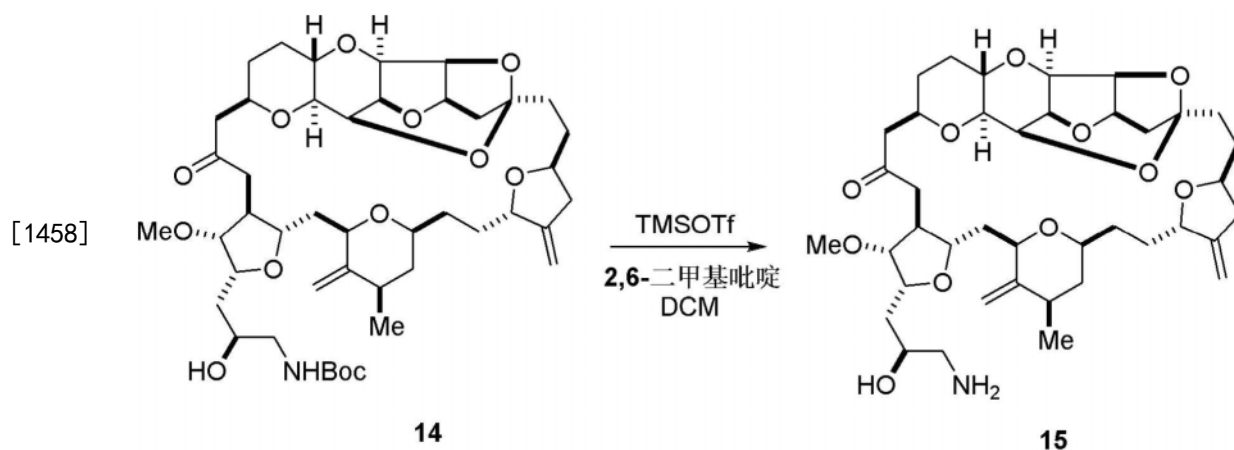


[1455] 在环境温度下向化合物11 (14.7mg, 10.8 $\mu$ mol) 的甲醇 (1mL) 溶液加入对甲苯磺酸单水合物 (2.05mg, 10.8  $\mu$ mol)。将所得溶液搅拌3h,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8%) (3mL) 处理。用MTBE (12mL) 萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液 (2mL) 洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,提供14.7 mg无色油状物的化合物13。



[1457] 在环境温度下将化合物13 (14.7mg, 10.7 $\mu$ mol) 溶解于THF (1.3mL) 和N,N-二甲基乙酰胺 (0.5mL)。加入 1.0M TBAF的THF (0.22mL, 0.022mmol) 溶液和盐酸咪唑 (11.3mg, 0.108mmol),并在环境温度下搅拌 所得混合物20h。加入30%NaCl水溶液 (2mL) 和甲苯 (3mL)。分离各层,并将水层用THF (3mL) 和甲苯 (3mL) 的混合物萃取两次。真空浓缩合并的有机层。在环境温度下将残余物溶解于二氯甲烷 (1.5mL),并加入p-甲苯磺酸吡啶 (27mg, 0.107mmol)。在3h后,通过利用乙酸乙酯作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化反应混合物,得到6.5mg白色泡沫状物的化合物14。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 1.10 (d, J=6.6Hz, 3H) 1.28-1.79 (m, 11H) 1.44 (s, 9H) 1.89-2.51 (m, 15H) 2.71 (dd, J=16.0, 10.2Hz, 1H) 2.85 (dd, J=6.6, 2.0Hz, 1H) 2.89 (dd, J=7.4, 2.3Hz, 1H) 3.08-3.17 (m, 1H) 3.26 (d, J=3.1Hz, 1H) 3.42 (s, 3H) 3.55 (br. s., 1H) 3.58-3.66 (m, 2H) 3.81 (dt, J=9.4, 3.3Hz, 1H) 3.87-3.99 (m, 3H) 4.03 (dd, J=6.3, 4.3 Hz, 1H) 4.09-4.16 (m, 1H) 4.19 (dd, J=6.4, 4.5Hz, 1H) 4.29 (dd, J=10.6, 4.3Hz, 1H) 4.31-4.38 (m, 2 H) 4.60 (t, J=4.5Hz, 1H) 4.69 (t, J=4.7Hz, 1H) 4.81 (d, J=1.2Hz, 1H) 4.89 (s, 1H) 4.93 (br. s, 1H) 4.98-5.05 (m, 1H) 5.07 (d, J=2.0Hz, 1H)。



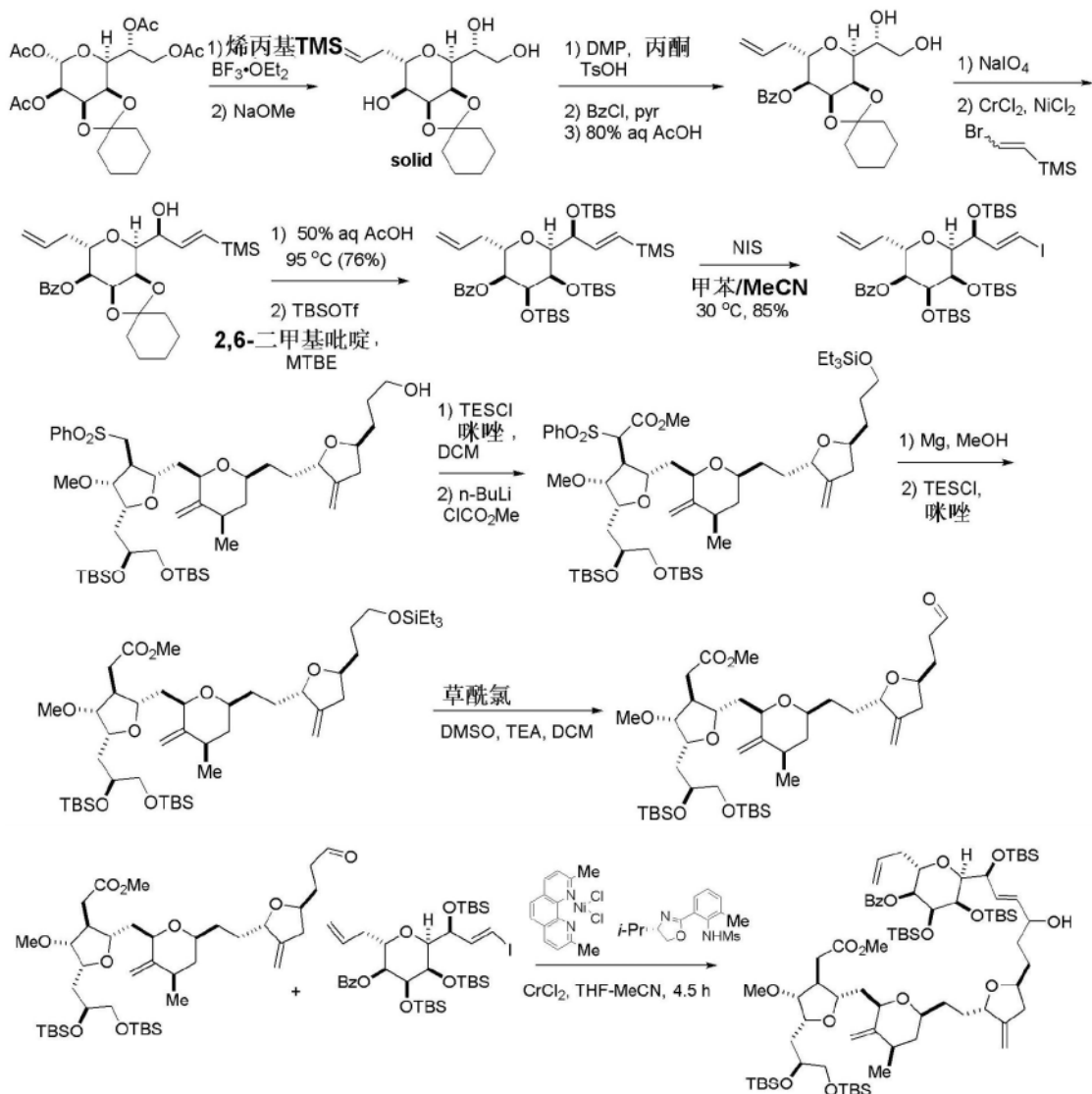


[1459] 在0℃向化合物14 (3.2mg, 3.9μmol) 的二氯甲烷 (0.5mL) 溶液加入2,6-二甲基吡啶 (4.9μL, 0.042mmol) 和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (5.9μL, 0.033mmol), 并使所得溶液升温至环境温度。在1h和3h后, 各自加入另外的2,6-二甲基吡啶 (5μl) 和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯 (6μl)。在搅拌另外的1.5h后, 用水 (3 mL) 猝灭反应。将所得混合物用二氯甲烷 (5mL/次) 萃取两次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物溶解于甲醇 (0.5mL), 在环境温度加入碳酸钾 (1mg, 7μmol)。搅拌所得混合物过夜, 然后真空浓缩。通过利用乙酸乙酯、DCM/甲醇 (9/1) 和DCM/甲醇/NH<sub>4</sub>OH (9/1/0.1) 作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化残余物, 得到1.6mg化合物15。通过将<sup>1</sup>H NMR光谱与报道的光谱比较, 证实了结构。

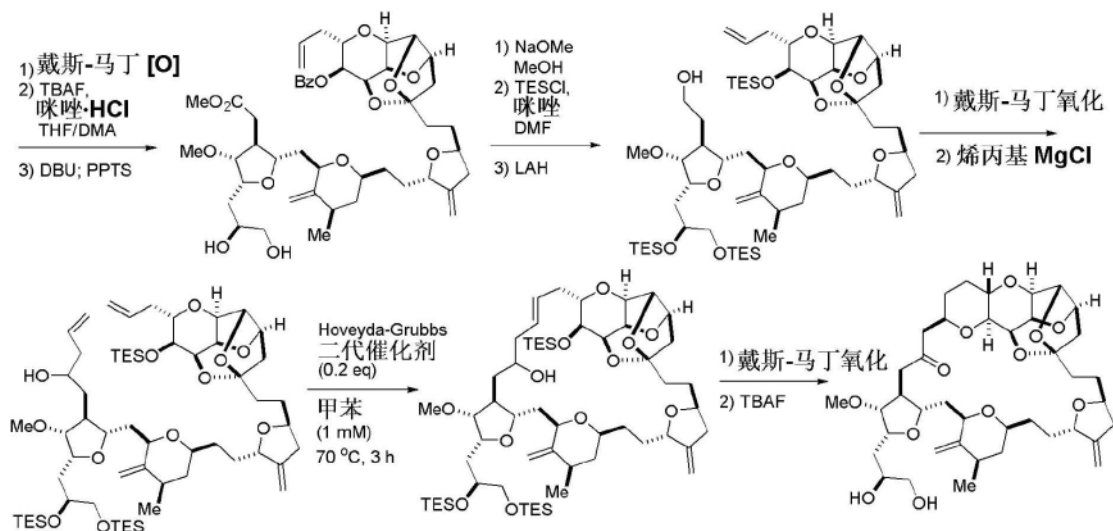
[1460] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 0.97-1.07 (m, 1H) 1.11 (d, J=6.3Hz, 3H) 1.30-1.62 (m, 6H) 1.67-2.26 (m, 13H) 2.27-2.42 (m, 3H) 2.42-2.51 (m, 2H) 2.62-2.78 (m, 2H) 2.83-2.96 (m, 3H) 3.04 (dd, J=12.7, 3.3Hz, 1H) 3.37 (d, J=3.1Hz, 1H) 3.43 (s, 3H) 3.74 (d, J=11.7Hz, 1H) 3.82-4.02 (m, 5H) 4.08-4.14 (m, 2H) 4.18 (dd, J=4.7, 6.6Hz, 1H) 4.26-4.35 (m, 2H) 4.48 (d, J=10.9Hz, 1H) 4.62 (t, J=4.3Hz, 1H) 4.71 (t, J=4.3Hz, 1H) 4.82-4.84 (m, 1H) 4.86-4.87 (m, 1H) 5.02 (br. s, 1H) 5.14 (d, J=1.6Hz, 1H)。

[1461] 实施例4: 通过C.3-C.4大环化来制备式 (ID) 的化合物

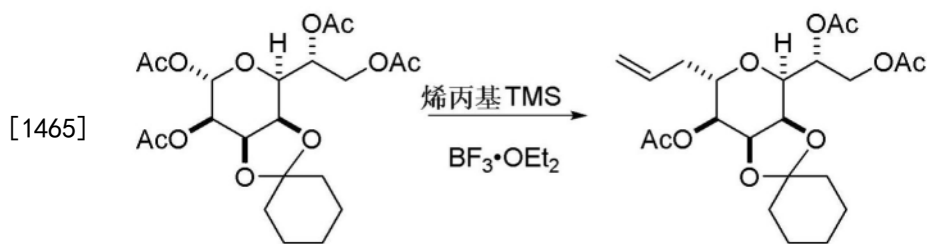
[1462]



[1463]



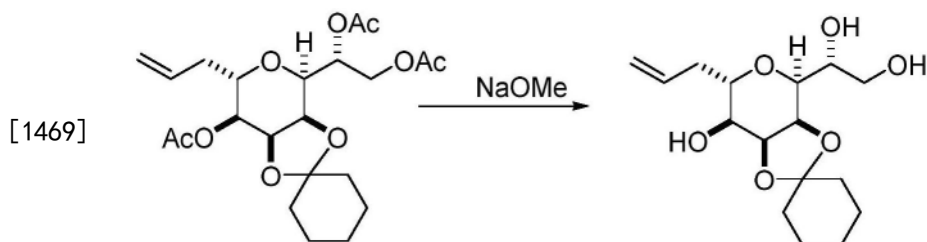
[1464] (R)-二乙酸1-((3aR,4S,6S,7S,7aR)-7-乙酰氧基-6-烯丙基四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-4-基)乙-1,2-二基酯



[1466] 向二乙酸(3aR,4S,6S,7R,7aR)-4-((R)-1,2-二乙酰氧基乙基)四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-6,7-二基酯(10g,21.812mmol)的乙腈(70.0mL)溶液加入烯丙基三甲基硅烷(10.40mL,65.44 mmol)。将所得溶液冷却至0℃,加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.53mL,43.6mmol),同时保持内部温度低于10℃。在0-10℃的温度搅拌6h后,将反应混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(8%)(100mL)处理。用甲苯(200mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用水(200mL)洗涤两次,并真空浓缩,得到11g白色固体状物的目标产物。

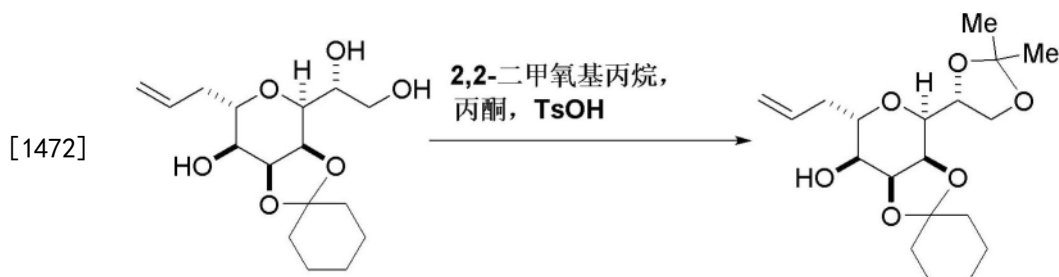
[1467]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1.23-1.85(m,10H) 2.07(s,3H) 2.10(s,3H) 2.14(s,3H) 2.21-2.33(m,2H) 3.74(dd, $J=7.6,1.8\text{Hz}$ ,1H) 4.11(ddd, $J=9.7,6.6,5.1\text{Hz}$ ,1H) 4.25(dd, $J=12.6,4.4\text{Hz}$ ,1H) 4.32(dd, $J=7.9,1.8\text{Hz}$ ,1H) 4.46(dd, $J=12.6,2.6\text{Hz}$ ,1H) 4.59(dd, $J=7.9,2.6\text{Hz}$ ,1H) 4.92(dd, $J=9.7,2.6\text{Hz}$ ,1H) 5.07(t, $J=1.2\text{Hz}$ ,1H) 5.09-5.16(m,1H) 5.22(ddd, $J=7.5,4.8,2.6\text{Hz}$ ,1H) 5.69-5.90(m,1H)。

[1468] (R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-烯丙基-7-羟基四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-4-基)乙-1,2-二醇



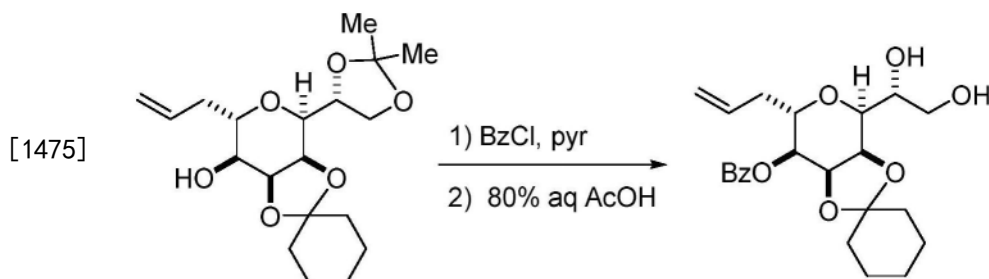
[1470] 在环境温度下向二乙酸(R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aR)-7-乙酰氧基-6-烯丙基四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-4-基)乙-1,2-二基酯(11.0g,21.7mmol)在甲醇(12mL)和MTBE(57mL)中的溶液加入甲醇钠的MeOH溶液(25wt%,7.45mL,32.6mmol)。在2.5h后,将反应混合物冷却至10-15℃。加入乙酸(2.0mL,35mmol),同时保持内部温度低于20℃。真空浓缩所得混合物。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(8%)(38.3mL),将所得混合物用EtOAc(191mL)萃取四次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(19mL)洗涤,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。过滤,真空浓缩,并通过利用50-100%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供6.75g黄色油状物的目标产物。

[1471]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1.33-1.80(m,10H) 2.29-2.39(m,1H) 2.47-2.56(m,1H) 3.58-3.67(m,2H) 3.73(dd, $J=11.7,4.1\text{Hz}$ ,1H) 3.78(dd, $J=12.0,3.8\text{Hz}$ ,1H) 3.83-3.95(m,2H) 4.43(dd, $J=8.1,1.6\text{Hz}$ ,1H) 4.54(dd, $J=7.9,3.5\text{Hz}$ ,1H) 5.03-5.30(m,2H) 5.78-5.99(m,1H)。



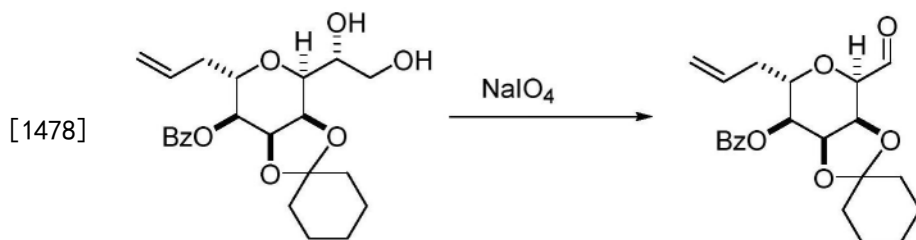
[1473] 在环境温度下将(R)-1-((3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-烯丙基-7-羟基四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-4-基)乙-1,2-二醇(1.0g,3.18mmol)溶解于丙酮(5.0mL,68.1mmol)。加入2,2-二甲氧基丙烷(1.369 mL,11.13mmol)和对甲苯磺酸单水合物(0.061g,0.318mmol),并搅拌所得混合物30分钟。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL),将所得混合物用EtOAc(12mL/次)萃取三次。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,得到1.09g的白色固体状物的目标产物。

[1474] (3aR,4S,6S,7S,7aR)-苯甲酸6-烯丙基-4-((R)-1,2-二羟基乙基)四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-7-基酯



[1476] 在环境温度下向(3aR,4S,6S,7S,7aS)-6-烯丙基-4-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-7-醇(1.09g,3.075mmol)的吡啶(5.45mL)溶液加入苯甲酰氯(0.714mL,6.151mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.019g,0.154mmol)。在起始原料全部消耗后,加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (15mL)、MTBE(40mL)和水(5.0mL)。分离各层,并依次用下述溶液洗涤有机层:1M盐酸水溶液(10mL,10.00mmol)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (5.0mL)和30%NaCl水溶液(5.0mL)。将所得有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将残余物(1.1g)溶解于乙酸(16mL)和水(4mL)。在环境温度下搅拌所得混合物过夜,然后在35-40℃的温度搅拌24h。然后将混合物真空浓缩,并与甲苯共沸两次。通过硅胶塞纯化来纯化残余物,得到1.1g的浅黄色固体状物的目标产物。

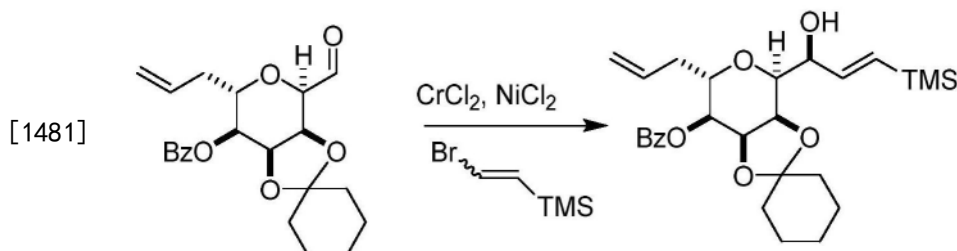
[1477] (3aS,4R,6S,7S,7aR)-苯甲酸6-烯丙基-4-甲酰基四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-7-基酯



[1479] 将(3aR,4S,6S,7S,7aR)-苯甲酸6-烯丙基-4-((R)-1,2-二羟基乙基)四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-7-基酯(1.1g,2.629mmol)溶解于乙酸乙

酯(11.00mL)和水(11.00mL),并冷却至0℃。加入高碘酸钠(0.843g,3.943mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物2.5h。然后加入另外的高碘酸钠(0.2g)。在搅拌另外的2.5h后,分离各层。用EtOAc(11.00mL)萃取水层两次,将合并的有机层用30%NaCl水溶液(5.50mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,提供0.98g的泡沫固体状物。

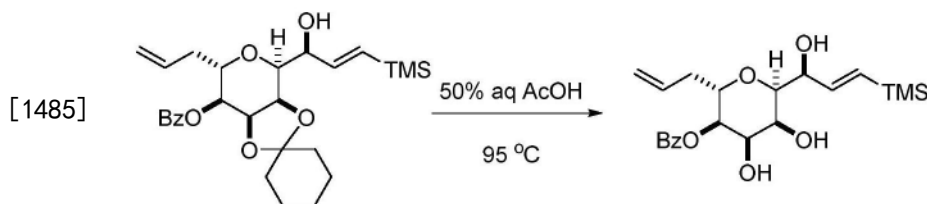
[1480] (3aR,4S,6S,7S,7aR)-苯甲酸6-烯丙基-4-((S,E)-1-羟基-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-7-基酯



[1482] 向(3aS,4R,6S,7S,7aR)-苯甲酸6-烯丙基-4-甲酰基四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-7-基酯(0.98g)的乙腈(7mL)溶液加入(2-溴乙烯基)三甲基硅烷(1.941mL,12.68mmol)。将所得溶液脱气0.5h。向另一个反应器加入氯化铬(II)(3.12g,25.36mmol)、氯化镍(II)(0.033g,0.254mmol)、DMSO(6.86mL)和MeCN(6.86mL),并将所得混合物冷却至0-5℃。将乙醛和乙烯基溴溶液加入铬和镍混合物中。在5-15℃搅拌反应混合物过夜,然后用甲醇(20.42mL)、水(20.58mL)和MTBE(24.50mL)处理。分离各层,并将水层用MTBE(34.3mL)萃取两次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(19.60mL)洗涤两次,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,提供0.521g的白色泡沫固体状物的目标产物。

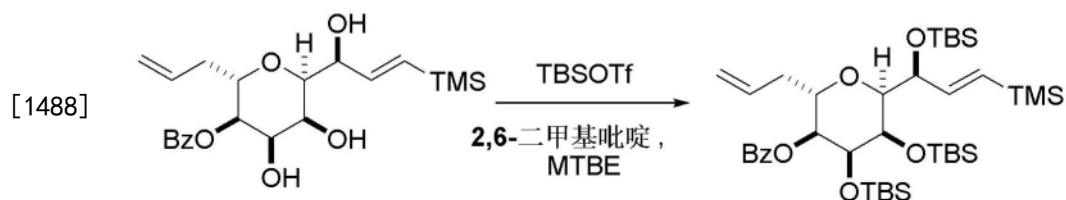
[1483] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.07(s,9H) 1.21-1.87(m,10H) 2.24-2.33(m,1H) 2.34-2.43(m,1H) 2.59-2.68(m,1H) 3.49(dd,J=6.6,2.0Hz,1H) 4.28-4.37(m,2H) 4.54(dd,J=8.0,1.8Hz,1H) 4.72(dd,J=7.8,2.7Hz,1H) 5.02-5.09(m,2H) 5.13(dd,J=9.8,2.7Hz,1H) 5.77-5.93(m,1H) 6.07(dd,J=18.7,1.6Hz,1H) 6.23(dd,J=19.1,4.3Hz,1H) 7.43-7.48(m,2H) 7.57(d,J=7.4Hz,1H) 8.07(dd,J=8.4,1.4Hz,2H)。

[1484] (2S,3R,4R,5S,6S)-苯甲酸2-烯丙基-4,5-二羟基-6-((S,E)-1-羟基-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯



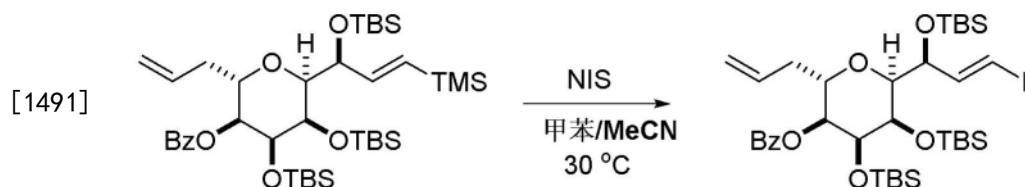
[1486] 向(3aR,4S,6S,7S,7aR)-苯甲酸6-烯丙基-4-((S,E)-1-羟基-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)四氢-3aH-螺[[1,3]二氧戊环并[4,5-c]吡喃-2,1'-环己烷]-7-基酯(0.521g,1.071mmol)加入乙酸(7.8mL)和水(7.8mL)。将反应混合物加热至90-97℃持续100分钟,并真空浓缩。将残余物与甲苯共沸,并通过硅胶塞纯化,得到0.33g的白色泡沫固体状物的目标产物。

[1487] (2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯



[1489] 将(2S,3R,4R,5S,6S)-苯甲酸2-烯丙基-4,5-二羟基-6-((S,E)-1-羟基-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯(0.33g)溶解于MTBE(4.95mL),并冷却至0℃。加入2,6-二甲基吡啶(0.95mL,8.1mmol)和三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯(0.84mL,3.7mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物过夜。加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (4.95mL)、MTBE(9.90mL)和水(3.30mL)。分离有机层,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤,浓缩,并通过利用0-10%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供0.619g的油状物的目标产物。

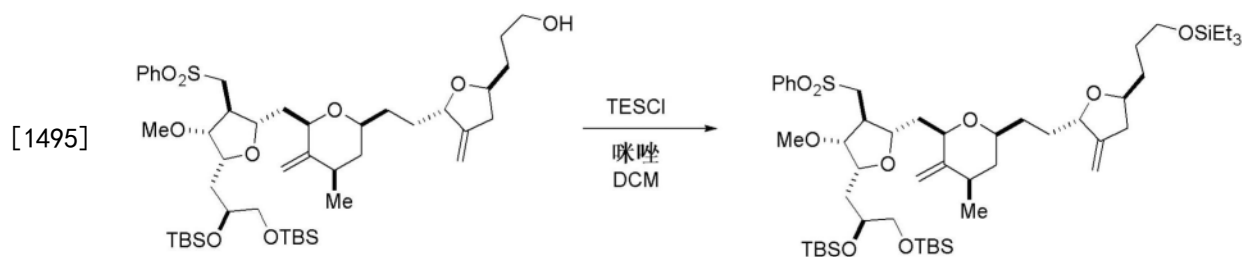
[1490] (2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯



[1492] 在环境温度下将(2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(三甲基甲硅烷基)烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯(0.510g,0.681mmol)溶解于甲苯(2.295mL)和MeCN(4.59mL)。向溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(7.69mg,0.051mmol)和NIS(0.919g,4.08mmol)。在28-31℃搅拌反应混合物20h,冷却至环境温度。加入甲苯(24.29mL)、硫代硫酸钠(1.076g,6.806mmol)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (5.10mL),并在环境温度下用2h搅拌所得混合物。分离各层,将有机层用30%NaCl水溶液(7.29mL)洗涤两次,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后浓缩,并通过利用0-10%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供467mg的浅黄色油状物的目标产物。

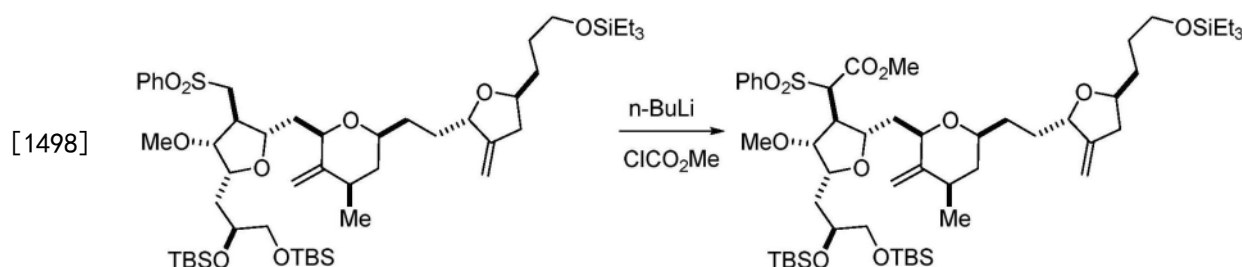
[1493] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm-0.04-0.27(m,18H) 0.89(br.s.,9H) 0.90(br.s.,9H) 0.96(s,9H) 2.22-2.53(m,2H) 3.24-3.69(m,1H) 3.76-4.50(m,4H) 4.95-5.35(m,3H) 5.71-5.90(m,1H) 6.36(d,J=14.9Hz,1H) 6.50-6.73(m,1H) 7.33-7.46(m,1H) 7.48-7.60(m,2H) 7.96-8.15(m,2H)。

[1494] (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-(苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷



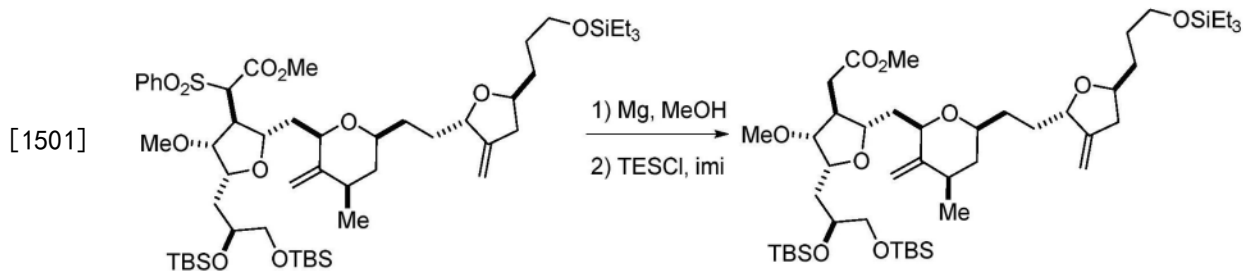
[1496] 在环境温度下将3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-1-醇(1.00g,1.175mmol)溶解于二氯甲烷(7.00mL)。加入咪唑(0.240g,3.52 mmol)和氯三乙基硅烷(0.300mL,1.76mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物1h,此时加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%)(12.00mL,64.205mmol),并用MTBE(15.00mL,125.924mmol)萃取所得混合物。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(10.00mL,52.578mmol)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。浓缩,并与甲苯共沸,提供1.177g的油状物的目标产物。

[1497] (R)-2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-(苯基磺酰基)乙酸甲酯



[1499] 将(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷(1.177g,1.17mmol)溶解于THF(11.3mL),并冷却至0℃。加入n-BuLi(1.6M,0.95mL,1.5mmol)。在0℃搅拌所得溶液20分钟,并冷却至-78℃。加入氯甲酸甲酯(0.14mL,1.8mmol),并搅拌所得溶液1.5h,同时升温至-40℃。加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%)(10mL)、水(5mL)和MTBE(11mL),并使所得混合物升温至环境温度。分离各层,将有机层用饱和NaCl水溶液(4mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,提供1.267g的无色油状物的目标产物。

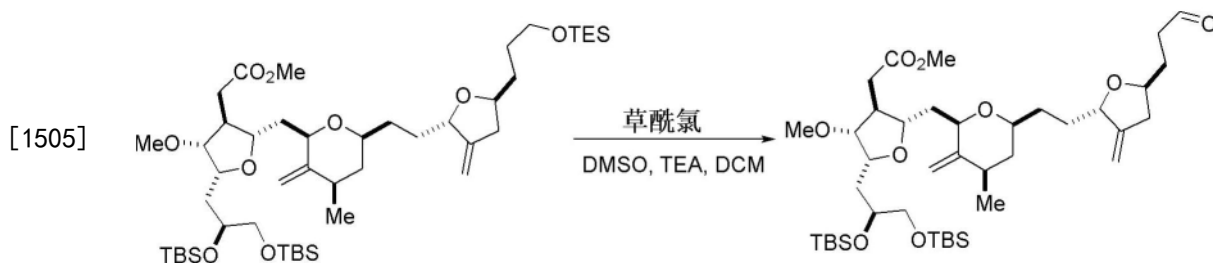
[1500] 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)乙酸甲酯



[1502] 在环境温度下将(S)-2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-(苯基磺酰基)乙酸甲基酯(1.267g,1.176mmol)溶解于甲醇(36.1mL)。加入镁(0.286g,11.8mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物。在20h内加入另外的镁(0.56g)和甲醇(32mL)。一旦起始原料被消耗完,将反应混合物冷却至低于10℃,并用磷酸二氢钠(4.66g,38.8mmol)处理。真空浓缩所得混合物。向残余物中加入MTBE(36.1mL)、饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(27wt%) (18.0mL)和水(12.0mL)。在环境温度下搅拌所得混合物,并通过Celite®垫过滤。分离各层,并用MTBE(24.0mL)萃取水层。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(12.0mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并真空浓缩。在环境温度下将残余物溶解于二氯甲烷(12.0mL),并用咪唑(0.400g,5.88mmol)和氯三乙基硅烷(0.59mL,3.53mmol)处理。在环境温度下2h后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)猝灭反应。用MTBE(30mL)萃取所得混合物。将有机层用30%NaCl水溶液(10mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。通过利用5-20%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化残余物,得到0.42g无色油状物的目标产物。

[1503] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.03(s,3H) 0.04(s,3H) 0.06(s,3H) 0.07(s,3H) 0.55-0.62(m,6H) 0.87-0.88(m,9H) 0.88(s,9H) 0.92-0.97(m,9H) 1.07(d,J=6.6Hz,3H) 1.43-1.70(m,8H) 1.79(s,2H) 1.92-2.02(m,2H) 2.09-2.19(m,1H) 2.20-2.45(m,6H) 2.59-2.69(m,1H) 3.29(s,3H) 3.41(d,J=3.9Hz,1H) 3.46-3.65(m,5H) 3.67-3.73(m,1H) 3.69(s,3H) 3.74-3.81(m,2H) 3.83-3.91(m,1H) 3.95-4.06(m,1H) 4.34-4.43(m,1H) 4.79(d,J=1.6Hz,1H) 4.82(d,J=2.0Hz,1H) 4.87(s,1H) 4.96(d,J=2.0Hz,1H)。

[1504] 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-氧代丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)乙酸甲基酯



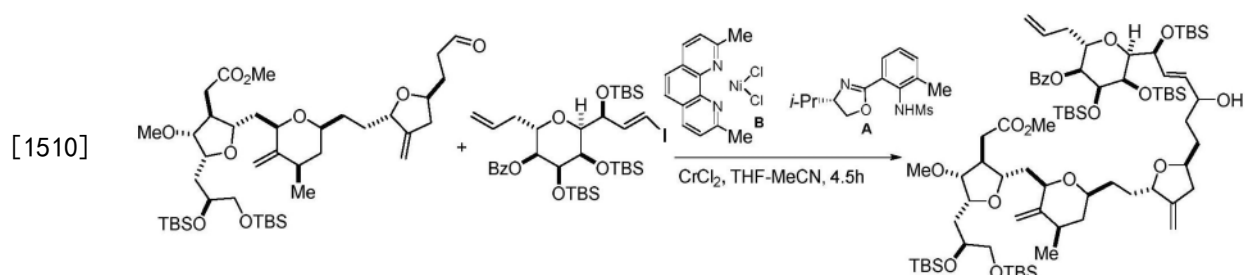
[1506] 将草酰氯(0.2M,0.10mL,0.20mmol)的二氯甲烷溶液用二氯甲烷(1.0mL)稀释,并冷却至-78℃。加入DMSO(0.030mL,0.419mmol)的二氯甲烷(0.300mL,4.66mmol)溶液,然后加入2-((2S,3S,4R,5R)-5-



[1507] ((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)乙酸 甲基酯(0.10g, 0.113mmol)的二氯甲烷(0.500mL)溶液。在-50℃搅拌所得溶液30分钟,冷却至-78℃,并用三乙基胺(0.095mL,0.679mmol)处理。在1h内将混合物升温至环境温度,用MTBE(15mL)稀释,并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(5mL)和30%NaCl水溶液(3mL)洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物通过具有MTBE的硅胶塞过滤。真空浓缩滤液,提供89mg油状物的目标产物。

[1508] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.04(s,3H) 0.04(s,3H) 0.06(s,3H) 0.07(s,3H) 0.88(s,9H) 0.89(s,9H) 1.08(d,J=6.3Hz,3H) 1.42-1.69(m,5H) 1.74-1.85(m,4H) 1.93-2.03(m,2H) 2.10-2.19(m,1H) 2.22-2.32(m,3H) 2.34-2.46(m,2H) 2.47-2.62(m,2H) 2.63-2.73(m,1H) 3.29(s,3H) 3.42(d,J=3.5Hz,1H) 3.50(d,J=5.1Hz,2H) 3.56(d,J=5.9Hz,1H) 3.67-3.73(m,1H) 3.70(s,3H) 3.78(d,J=5.5Hz,2H) 3.84-3.91(m,1H) 4.04(quin,J=6.4Hz,1H) 4.34(d,J=6.6Hz,1H) 4.79-4.81(m,1H) 4.84(d,J=2.3Hz,1H) 4.88(s,1H) 4.98(d,J=2.3Hz,1H) 9.79(t,J=1.4Hz,1H)。

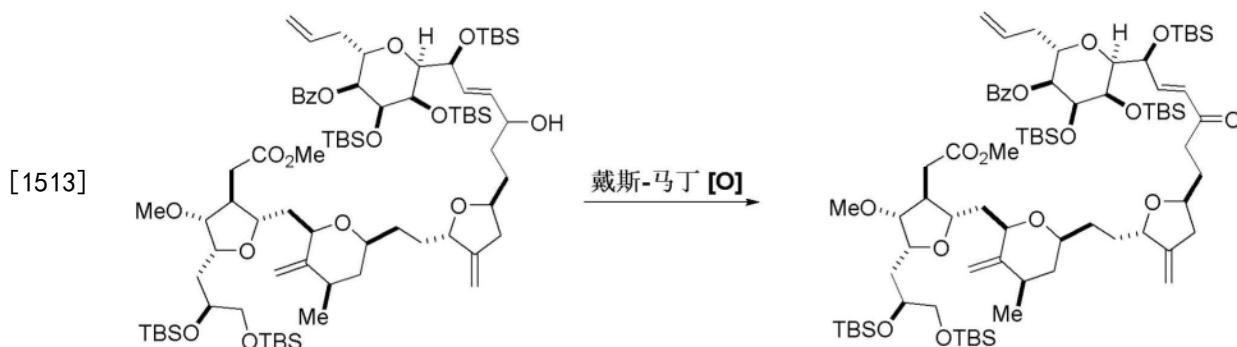
[1509] (2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-6-((1S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基己-2-烯-1-基)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-基酯



[1511] 将(S)-N-(2-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-6-甲基苯基)甲磺酰胺(688mg, 2.32mmol)溶解于乙腈(4mL),并用氮吹洗30分钟。加入氯化亚铬(285mg,2.32mmol)和三乙基胺(320μL,2.32mmol),在35℃搅拌所得深绿色混合物1h。在另一个反应器中,将2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-氧代丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)乙酸甲基酯(89mg,0.116mmol)和(2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)四氢-2H-吡喃-3-基酯(107mg,0.133mmol)溶解于THF(870μL)和乙腈(680μL),并用氮吹洗10分钟。加入氯化镍(II)络合物与2,9-二甲基-1,10-菲咯啉(7.84mg,0.023mmol),然后加入上面制备的磺酰胺络合物溶液。在15-23℃剧烈搅拌所得混合物5h,并用正庚烷(6.5mL)稀释。将所得混合物通过Celite®垫过滤,然后用正庚烷(10mL)和乙腈(10mL)冲洗。分离各层,将底部的乙腈层用正庚烷(7mL/次)萃取两次。将合并的正庚烷层用乙腈(5mL/次)洗涤两次,并真空浓缩。通过利用10-33%梯度的乙

酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液 的硅胶柱层析来纯化残余物,得到99mg的白色泡沫固体状物的目标产物。

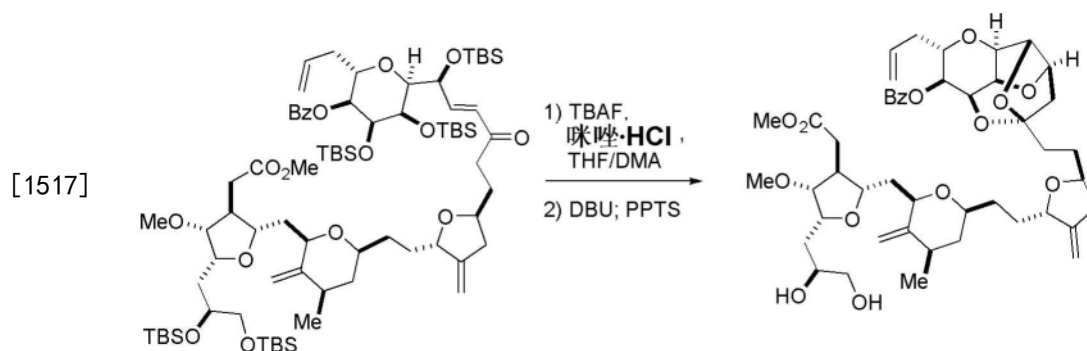
[1512] (2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-6-((S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代己-2-烯-1-基)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-基酯



[1514] 在环境温度下向(2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-6-((1S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基己-2-烯-1-基)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-基酯(0.284g,0.197 mmol)的二氯甲烷(5.7mL)溶液加入碳酸氢钠(83mg,0.98mmol)和戴斯-马丁高碘烷(250mg,0.59mmol)。在环境温度下用2h搅拌后,将反应混合物用MTBE(8.5mL)稀释。加入水(2.8mL)、硫代硫酸钠(0.155 mg,0.983mmol)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (2.84mL),并搅拌所得混合物30分钟。分离各层,将有机层用30%NaCl水溶液(1.4mL/次)洗涤两次,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤并真空浓缩,提供270mg的白色泡沫状物的目标产物。

[1515] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm-0.13-0.23 (m, 30H) 0.87 (s, 9H) 0.88 (br. s, 18H) 0.90-0.91 (m, 9 H) 0.96 (s, 9H) 1.07 (d, J=6.3Hz, 3H) 1.41-1.70 (m, 6H) 1.72-1.86 (m, 4H) 1.93-2.03 (m, 2H) 2.09-2.19 (m, 1H) 2.20-2.56 (m, 7H) 2.57-2.80 (m, 3H) 3.29 (s, 3H) 3.41 (d, J=3.5Hz, 2H) 3.43-3.55 (m, 4H) 3.56 (m, J=5.5Hz, 1H) 3.65-3.73 (m, 1H) 3.69 (s, 3H) 3.74-3.82 (m, 2H) 3.84-3.90 (m, 1H) 3.92-4.15 (m, 4H) 4.30-4.41 (m, 1H) 4.59-4.70 (m, 1H) 4.79 (d, J=1.2Hz, 1H) 4.81-4.85 (m, 1H) 4.87 (s, 1H) 4.95-5.00 (m, 1H) 5.05-5.29 (m, 2H) 5.62-5.83 (m, 1H) 6.27 (d, J=15.2Hz, 1H) 6.65-6.85 (m, 1H) 7.34-7.48 (m, 2H) 7.50-7.60 (m, 1H) 7.92-8.14 (m, 2H)。

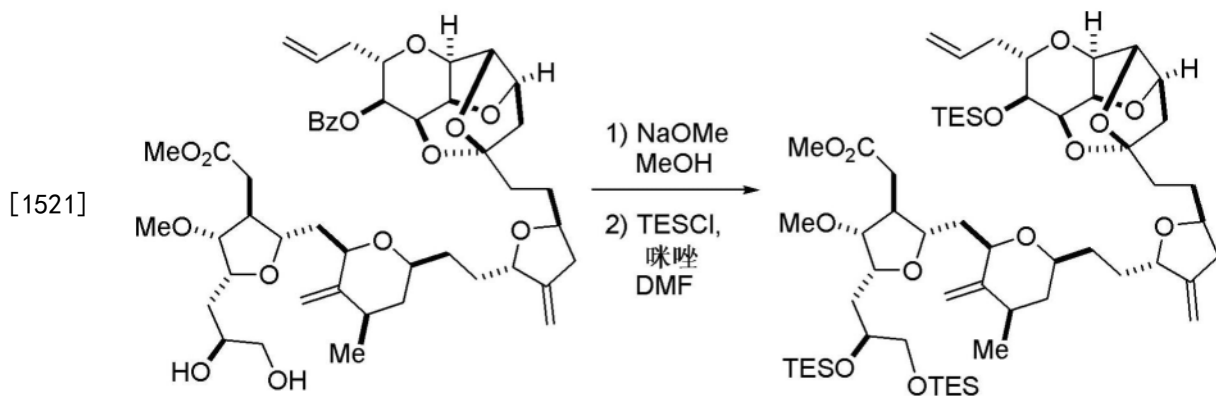
[1516] (2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-苯甲酸7-烯丙基-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-6-基酯



[1518] 在环境温度下将(2S,3S,4S,5R,6S)-苯甲酸2-烯丙基-6-((S,E)-6-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代己-2-烯-1-基)-4,5-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢-2H-吡喃-3-基酯(0.270g,0.187 mmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(4.3mL)和THF(10.8mL)。加入四丁基氯化铵(1.0M,1.9mL,1.9mmol)和盐酸咪唑(0.098g,0.936mmol)的混合物,在环境温度下搅拌所得溶液20h。加入水(5.4mL)和甲苯(11 mL)并分离各层。将水层用甲苯(11mL)和THF(11mL)的混合物萃取两次。将合并的有机层用30%NaCl 水溶液(5.4mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将残余物与乙腈(3.2mL)和水(1.1mL)的混合物共沸三次,得到0.26g的棕色油状物。在环境温度下将粗产物溶解于二氯甲烷(5.0mL),并用DBU(0.050 mL,0.332mmol)处理1h。加入p-甲苯磺酸吡啶(496mg,1.98mmol),并在环境温度下搅拌所得混合物 3h。通过利用0-100%梯度的乙腈的乙酸乙酯溶液作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化反应混合物,提供44 mg的目标产物。

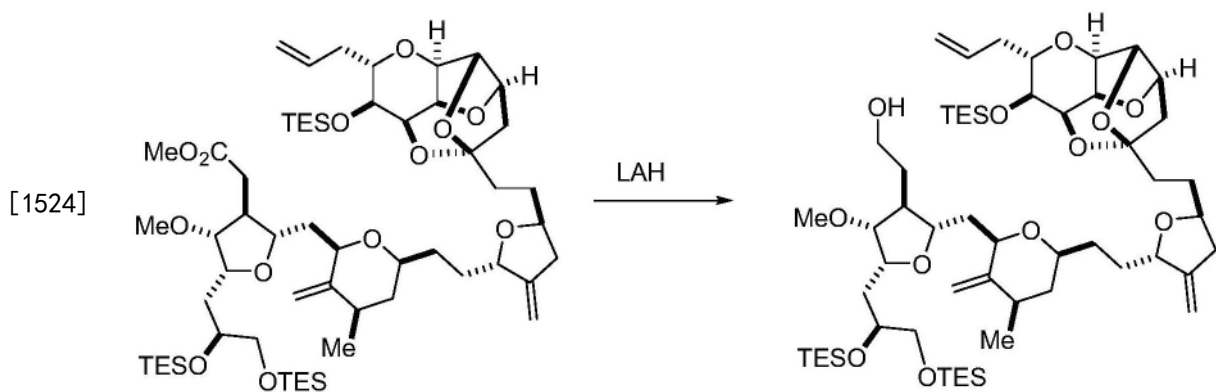
[1519] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub> 1.08(d,J=6.6Hz,3H) 1.43-2.49(m,23H) 2.68(ddd,J=15.7,6.5,1.6 Hz,1H) 3.32(s,3H) 3.46-3.57(m,3H) 3.61-3.66(m,1H) 3.69(s,3H) 3.76(dd,J=9.0,3.9Hz,1H) 3.83(dt,J=7.7,5.3Hz,1H) 3.90-4.01(m,2H) 4.03(d,J=7.0Hz,1H) 4.21(dd,J=6.6,4.3Hz,1H) 4.30(dd,J=6.4,4.5Hz,1H) 4.35-4.40(m,1H) 4.64(dd,J=4.1,2.1Hz,1H) 4.66-4.69(m,1H) 4.70-4.80(m,3H) 4.81(d,J=1.6Hz,1H) 4.85(d,J=1.6Hz,1H) 4.86(s,1H) 4.97(d,J=2.0Hz,1H) 5.00-5.04(m,1H) 5.06(d,J=1.6Hz,1H) 5.80-5.99(m,1H) 7.41-7.46(m,2H) 7.54-7.59(m,1H) 8.04(dd,J=8.4,1.4Hz,2H)。

[1520] 2-((2S,3S,4R,5R)-2-((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙酸甲基酯



[1522] 将(3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-苯甲酸7-烯丙基-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-6-基酯(48.7 mg, 0.057 mmol) 溶解于THF (1.5 mL), 并冷却至0℃。加入甲醇钠的甲醇溶液(25wt%, 17 μL, 0.074 mmol), 并在环境温度下搅拌所得溶液1 h。加入乙酸(6.54 μL, 0.114 mmol), 并用氮气流除去溶剂。将残余物与甲苯共沸, 并在环境温度下溶解于DMF (1.5 mL)。向所得溶液中加入咪唑(58.4 mg, 0.857 mmol)、氯三乙基硅烷(0.096 mL, 0.572 mmol)和4-二甲基氨基吡啶(7.0 mg, 0.057 mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物2天, 然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(8%) (3.0 mL) 处理。用MTBE (12 mL) 萃取所得混合物两次。将合并的有机层用30% NaCl水溶液(4.0 mL) 洗涤, 并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后浓缩, 并通过利用10-33%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化, 提供110 mg的目标产物。

[1523] 2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙-1-醇

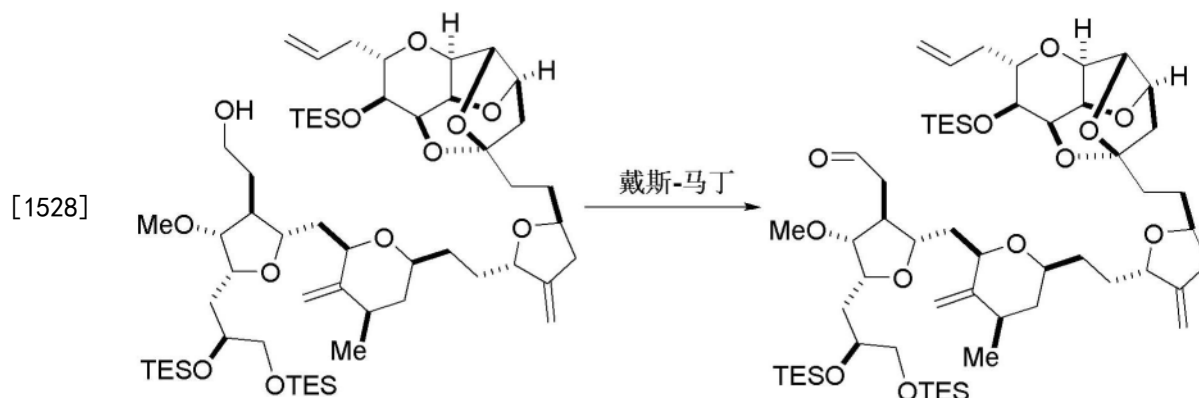


[1525] 将2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙酸甲酯(110 mg) 溶解于THF (3.0 mL), 并冷却至0℃。加入氢化铝锂的THF溶液

(1.0M, 0.11 mL, 0.11mmol), 并搅拌所得溶液30分钟。加入饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(27wt%) (3.0mL) 和水(1mL), 将所得混合物用MTBE (6mL/次) 萃取两次。将合并的有机层用30%NaCl水溶液(4.0mL) 洗涤, 并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。过滤后浓缩, 并通过利用25-50%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化, 提供26.6mg的目标产物。

[1526]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  0.56-0.65 (m, 18H) 0.91-0.99 (m, 27H) 1.07 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H) 1.46 -1.83 (m, 12H) 1.89-2.17 (m, 8H) 2.20-2.31 (m, 2H) 2.51-2.59 (m, 1H) 2.60-2.69 (m, 1H) 3.22 (dd,  $J=9.4, 2.3\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (s, 3H) 3.45 (dd,  $J=4.3, 3.1\text{Hz}$ , 1H) 3.50-3.62 (m, 3H) 3.68-3.78 (m, 3H) 3.78-3.84 (m, 1H) 3.84-3.90 (m, 1H) 3.90-3.96 (m, 1H) 3.97-4.05 (m, 2H) 4.18 (dd,  $J=6.6, 4.7\text{Hz}$ , 1H) 4.29 (dd,  $J=4.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H) 4.30-4.36 (m, 1H) 4.37-4.43 (m, 1H) 4.58 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H) 4.66 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H) 4.79-4.80 (m, 1H) 4.83 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 4.88 (s, 1H) 4.96 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H) 5.07 (d,  $J=10.2\text{Hz}$ , 1H) 5.14 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H) 5.91 (dddd,  $J=17.3, 10.1, 7.7, 5.9\text{Hz}$ , 1H)。

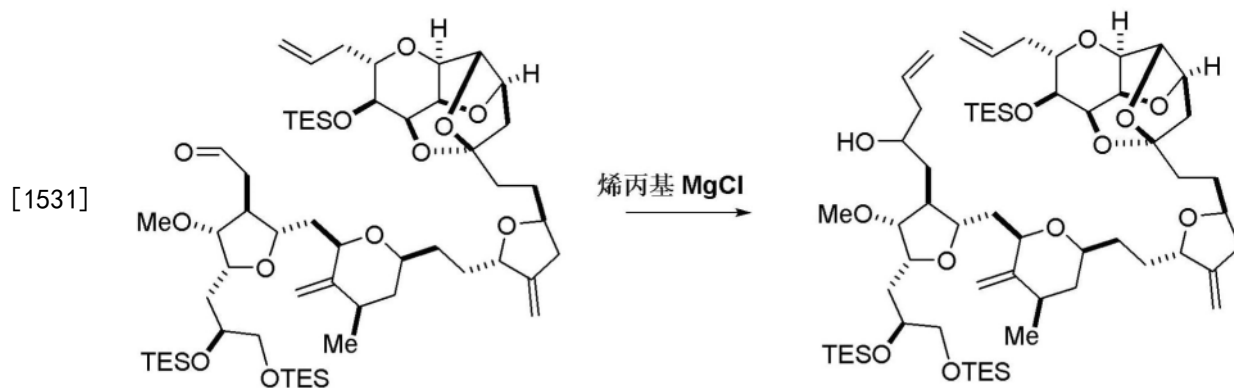
[1527] 2-((2S, 3S, 4R, 5R)-2-(((2R, 4R, 6S)-6-(2-((2S, 5S)-5-(2-((3aR, 4aR, 5R, 6S, 7S, 8aR, 8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2', 3':4, 5]呋喃并[3, 2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙醇



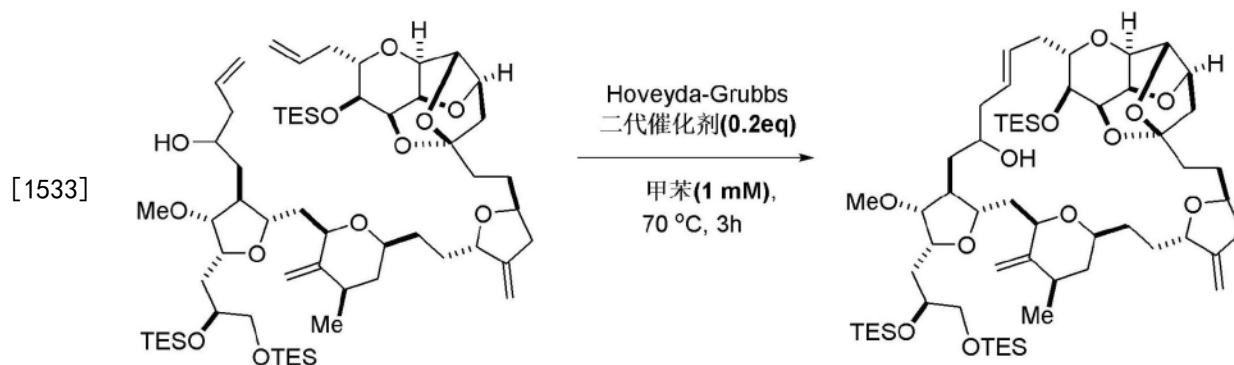
[1529] 在环境温度下向2-((2S, 3S, 4R, 5R)-2-(((2R, 4R, 6S)-6-(2-((2S, 5S)-5-(2-((3aR, 4aR, 5R, 6S, 7S, 8aR, 8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2', 3':4, 5]呋喃并[3, 2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙醇(13.3mg, 0.013mmol)的二氯甲烷(1.0mL)溶液加入碳酸氢钠(10.5mg, 0.125 mmol)和戴斯-马丁高碘烷(26.5mg, 0.063mmol)。在搅拌40分钟后, 将反应混合物用MTBE (6.0mL)、水 (3.0mL) 和硫代硫酸钠(15.82mg, 0.10mmol)处理。在搅拌10分钟后, 分离各层, 将有机层用30%NaCl水溶液(2.0mL) 洗涤两次, 并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。真空浓缩, 提供12mg的目标产物。

[1530] 1-((2S, 3S, 4R, 5R)-2-(((2R, 4R, 6S)-6-(2-((2S, 5S)-5-(2-((3aR, 4aR, 5R, 6S, 7S, 8aR, 8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2', 3':4, 5]呋喃并[3, 2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙醇

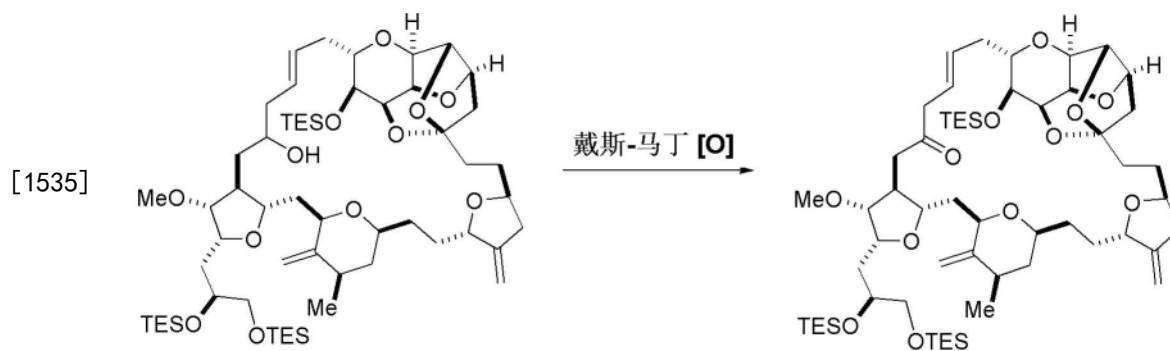
喃-3-基)戊-4-烯-2-醇



[1532] 将2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙醛 (12mg, 0.011mmol) 溶解于THF (1.0mL), 并冷却至0℃。加入烯丙基氯化镁的THF (2.0M, 0.017mL, 0.034mmol) 溶液。搅拌所得溶液20分钟, 然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (27wt%) (3.0mL) 处理。用MTBE (10mL) 萃取所得混合物。将有机层用30%NaCl水溶液 (2.0mL) 洗涤两次, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。通过利用20-33%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析来纯化残余物, 提供11.7mg的目标产物。

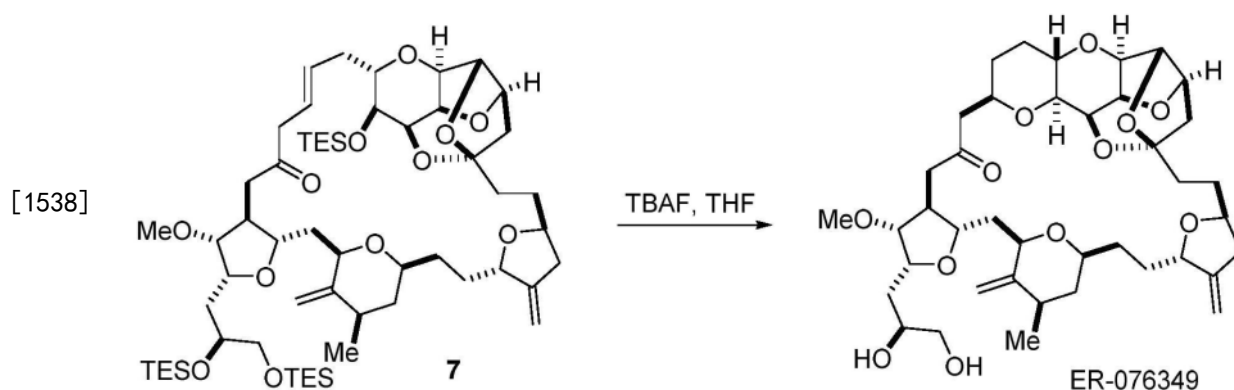


[1534] 将1-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-烯丙基-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)戊-4-烯-2-醇 (11.7mg, 10.60 $\mu\text{mol}$ ) 溶解于甲苯 (10mL), 并加热至50℃。加入Hoveyda-Grubbs 二代催化剂 (1.333mg, 2.12 $\mu\text{mol}$ ), 在68-73℃的温度搅拌所得溶液3h。将反应混合物冷却至环境温度, 并通过利用20-33%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化, 提供7.7mg的目标产物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0.56-0.68 (m, 18H) 0.85-1.02 (m, 27H) 1.08 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3 H) 1.28-2.35 (m, 23H) 2.39-2.84 (m, 3H) 3.17 (ddd,  $J=9.5, 5.6, 2.1\text{Hz}$ , 1H) 3.31 (s, 3H) 3.41-3.64 (m, 4H) 3.65-4.07 (m, 6H) 4.17 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H) 4.28 (dd,  $J=4.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H) 4.31-4.41 (m, 3H) 4.56-4.69 (m, 2H) 4.79 (s, 1H) 4.83 (br. s., 1H) 4.92 (s, 1H) 4.96 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H) 5.45-5.61 (m, 1H) 5.62-5.76 (m, 1H)。



[1536] 将起始原料 (7.7mg, 7.158 $\mu$ mol) 溶解于二氯甲烷 (0.70mL), 并用碳酸氢钠 (6.01mg, 0.072mmol) 和戴斯-马丁高碘烷 (12.14mg, 0.029mmol) 处理。在环境温度下搅拌 1h 后, 将反应混合物用 MTBE (5.0mL) 和水 (3.0mL) 处理。加入硫代硫酸钠 (11.32mg, 0.072mmol), 搅拌所得混合物 20 分钟。分离各层, 将有机层用 30% NaCl 水溶液 (1.0mL) 洗涤, 并经  $\text{MgSO}_4$  干燥。过滤后浓缩, 并通过利用正庚烷/乙酸乙酯 (2/1) 作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化, 提供 6.8mg 的薄膜状物的目标产物。

[1537]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  0.55-0.65 (m, 18H) 0.91-1.02 (m, 27H) 1.08 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H) 1.40-2.33 (m, 20H) 2.49-2.67 (m, 4H) 3.03 (dd,  $J=15.6, 7.8\text{Hz}$ , 1H) 3.08-3.14 (m, 1H) 3.16 (dd,  $J=9.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 3.30 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H) 3.35 (s, 3H) 3.44-3.57 (m, 3H) 3.73-3.87 (m, 3H) 3.87-3.94 (m, 1H) 3.97-4.00 (m, 1H) 4.18 (dd,  $J=6.6, 4.3\text{Hz}$ , 1H) 4.29 (dd,  $J=4.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H) 4.32-4.44 (m, 3H) 4.59-4.66 (m, 2H) 4.79 (s, 1H) 4.83 (s, 1H) 4.91 (s, 1H) 4.98 (s, 1H) 5.57 (dt,  $J=15.2, 7.0\text{Hz}$ , 1H) 5.69 (dt,  $J=14.8, 6.2\text{Hz}$ , 1H)。

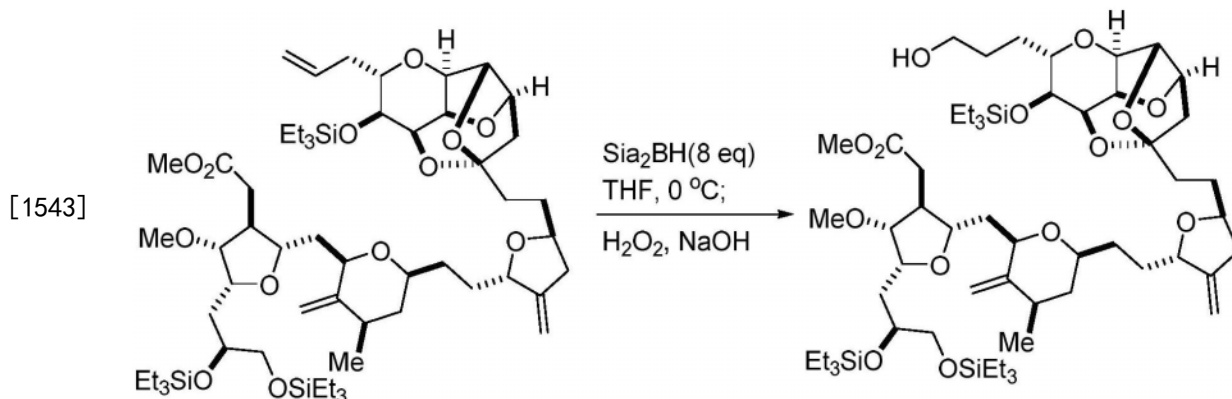


[1539] 在环境温度下向化合物 7 (3.4mg, 3.167 $\mu$ mol) 的 THF (0.5mL) 溶液加入 TBAF (1.0M, 0.025mL, 0.025 mmol)。在环境温度下搅拌所得溶液 25h, 然后通过利用 0-100% 梯度的乙腈的乙酸乙酯溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化, 提供 1.6mg 的目标产物。通过将  $^1\text{H}$  NMR 光谱与可信样品的比较, 证实了结构。

[1540]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.10 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H) 1.19-1.83 (m, 8H) 1.92-2.36 (m, 12H) 2.39-2.58 (m, 3H) 2.72 (dd,  $J=16.0, 9.8\text{Hz}$ , 1H) 2.82-2.92 (m, 2H) 2.94-3.02 (m, 1H) 3.29 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H) 3.44 (s, 3H) 3.51-3.69 (m, 4H) 3.86 (dt,  $J=9.0, 3.1\text{Hz}$ , 1H) 3.89-3.99 (m, 3H) 4.03 (dd,  $J=6.3, 4.3\text{Hz}$ , 1H) 4.08-4.16 (m, 1H) 4.19 (dd,  $J=6.6, 4.7\text{Hz}$ , 1H) 4.26-4.41 (m, 3H) 4.61 (t,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H) 4.69 (t,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H) 4.82 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H) 4.89 (br. s., 1H) 4.93 (br. s., 1H) 5.07 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H)。

[1541] 实施例 5: 通过 C.2-C.3 大环化来制备式 (ID) 的化合物

[1542] 2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-羟基丙基)-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙酸甲基酯



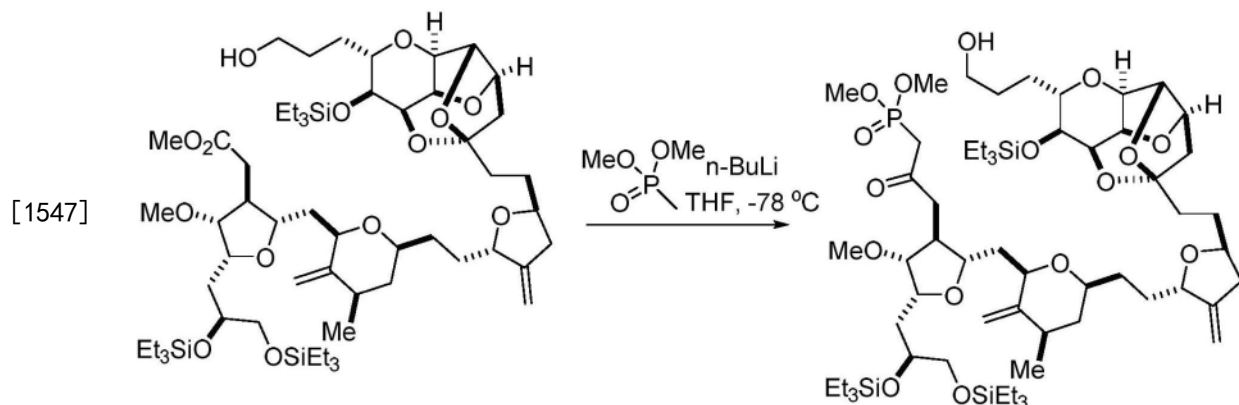
[1544] 在0℃向2-((2S,3S,4R,5R)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-烯丙基)-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙酸甲基酯(10mg,9.16μmol)的THF(0.2mL)溶液加入新鲜制备的二异戊基硼烷(disiamylborane)的THF溶液(0.45M,0.041mL,0.018mmol)。将所得溶液升温至环境温度。在1h、2h和4h后,加入另外的二异戊基硼烷溶液(40μL/次)。在搅拌2h后,将反应混合物用MTBE(1.0mL)稀释,并冷却至0℃。加入3M氢氧化钠(0.10mL,0.30mmol)和30%过氧化氢(0.10mL,0.979mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物2h,并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2m)和MTBE(2mL)处理。分离各层,并用MTBE(3mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaHSO<sub>3</sub>水溶液(1mL)和30%NaCl水溶液(1mL)洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤后真空浓缩,并通过利用20-33%梯度的乙酸乙酯的正庚烷溶液作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供3.6mg的目标产物。

[1545] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub> 0.53-0.66(m,18H) 0.91-0.99(m,27H) 1.08(d,J=6.6Hz,3H) 1.17-1.24(m,1H) 1.36(m,2H) 1.65-1.85(m,9H) 1.88-2.03(m,6H) 2.14(d,J=12.9Hz,2H) 2.21-2.32(m,3H) 2.35(m,1H) 2.40(m,1H) 2.59-2.69(m,1H) 3.19(dd,J=9.6,2.1Hz,1H) 3.29(s,3H) 3.43(d,J=3.5Hz,1H) 3.49(dd,J=10.2,5.1Hz,2H) 3.56(dd,J=10.9,6.6Hz,1H) 3.62-3.69(m,2H) 3.69-3.72(m,4H) 3.78(dd,J=9.0,4.7Hz,1H) 3.80-3.90(m,3H) 3.97-4.06(m,2H) 4.18(dd,J=6.8,4.5 Hz,1H) 4.24-4.31(m,2H) 4.34-4.41(m,1H) 4.57(t,J=4.7Hz,1H) 4.68(t,J=4.7Hz,1H) 4.80(s,1H) 4.82(s,1H) 4.87(s,1H) 4.96(d,J=2.0Hz,1H)。

[1546] (3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-羟基丙基)-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-

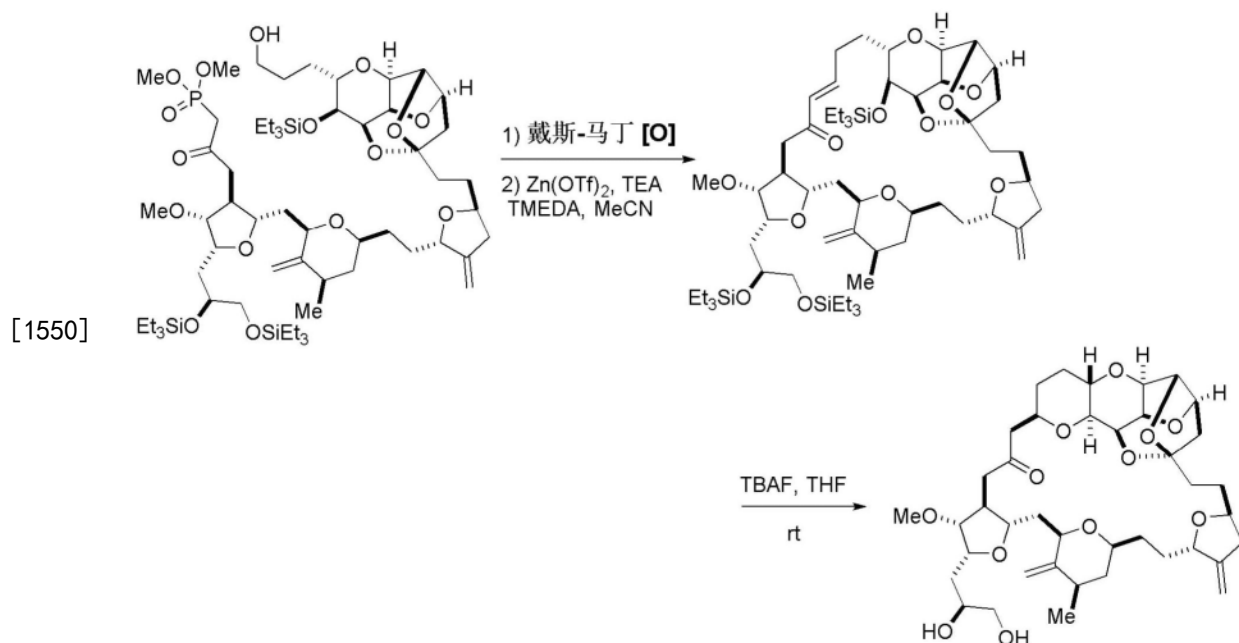


## 4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基) 膦酸二甲基酯



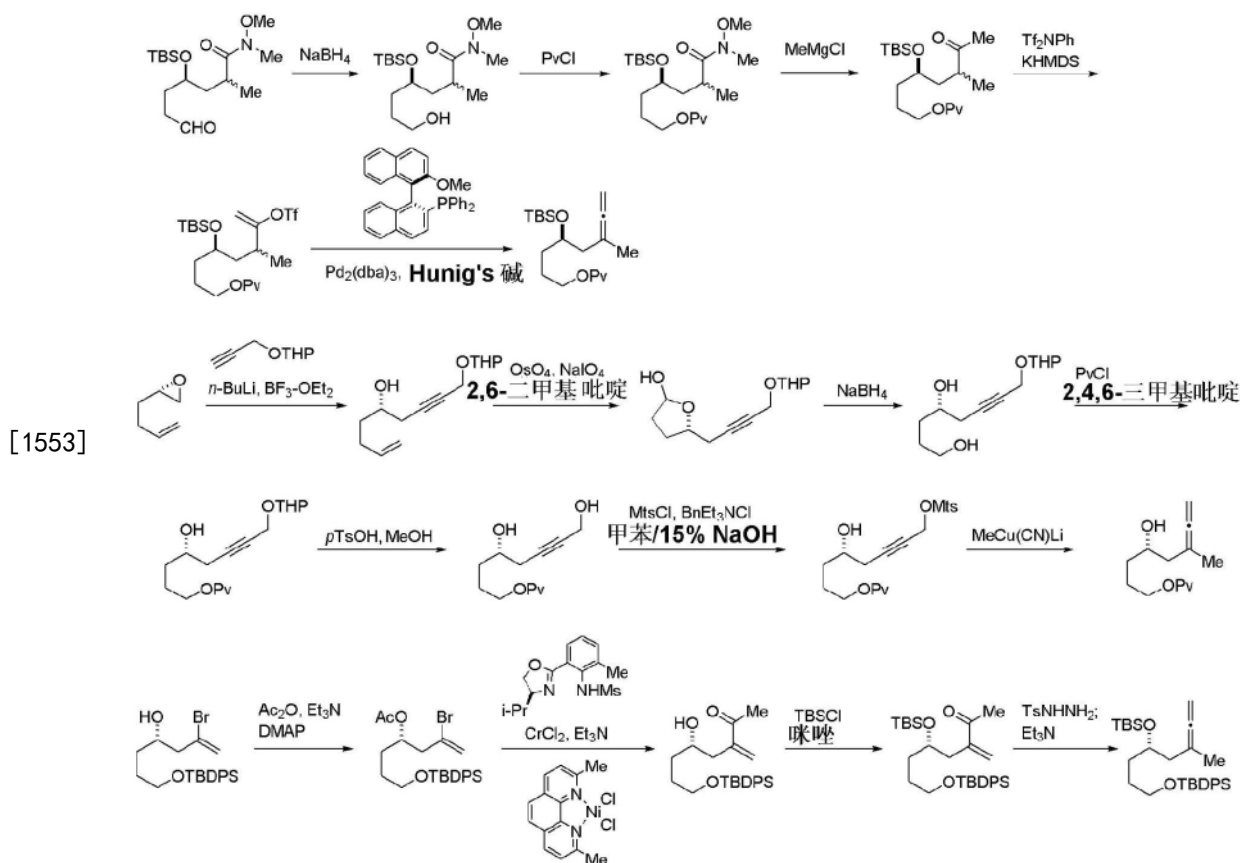
[1548] 在-78℃向甲基膦酸二甲基酯(11μL, 0.097mmol)的THF(0.50mL)溶液加入n-BuLi(1.6M, 0.061mL, 0.097mmol),并在-78℃搅拌所得溶液40分钟。然后加入2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-羟基丙基)-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)乙酸甲酯(3.6mg, 3.244μmol)的THF(0.50mL)溶液。在-78℃搅拌反应混合物1.5h,并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2mL)处理。将所得混合物用乙酸乙酯(2mL)稀释,并升温至环境温度。分离各层,并用乙酸乙酯(5mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩,并通过利用庚烷/EtOAc(1/1)、EtOAc、EtOAc/MeCN(1/1)和DCM/MeOH(10/1)作为洗脱液的硅胶柱层析进行纯化,提供1mg的目标产物。

[1549] MS m/z 1202.2[M+H]<sup>+</sup>, 1203.2, 1204.2. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.55-0.66(m, 18H) 0.92-0.99(m, 27H) 1.07(d, J=6.6Hz, 3H) 1.15-2.18(m, 22H) 2.20-2.30(m, 1H) 2.64-2.70(m, 1H) 3.07(d, J=9.8Hz, 1H) 3.13(d, J=9.8Hz, 1H) 3.16-3.24(m, 1H) 3.33(dd, J=10.2, 3.5Hz, 1H) 3.33(s, 3H) 3.48-3.59(m, 4H) 3.63-3.72(m, 2H) 3.73-3.88(m, 4H) 3.77-3.79(m, 3H) 3.81(s, 3H) 3.99-4.06(m, 2H) 4.16-4.21(m, 1H) 4.26-4.31(m, 2H) 4.34-4.40(m, 1H) 4.57(t, J=4.3Hz, 1H) 4.68(t, J=4.7 Hz, 1H) 4.79(s, 1H) 4.84(br.s, 1H) 4.86(s, 1H) 4.97(br.s, 1H)。

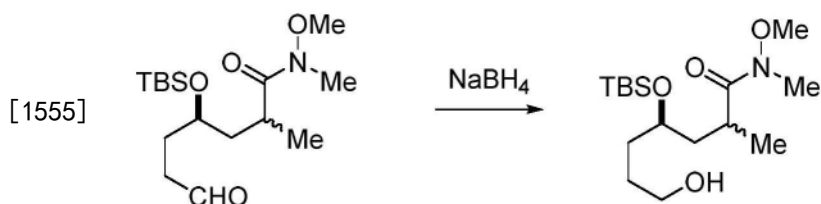


[1551] 在环境温度下将(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-(((2R,4R,6S)-6-(2-((2S,5S)-5-(2-((3aR,4aR,5R,6S,7S,8aR,8bS)-7-(3-羟基丙基)-6-((三乙基甲硅烷基)氧基)八氢-2H-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙基)-3-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)磷酸二甲基酯(1mg,0.832 $\mu\text{mol}$ )溶解于二氯甲烷,并用碳酸氢钠(1.4mg,0.017mmol)和戴斯-马丁高碘烷(3.5mg,8.3 $\mu\text{mol}$ )处理。在2h后,将反应混合物用MTBE(1mL)和水(0.5mL)稀释。加入硫代硫酸钠(3mg),并在环境温度下搅拌所得混合物20分钟。分离各层,并用EtOAc(2mL)萃取水层。将合并的有机层经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并真空浓缩。将残余物用甲苯稀释,并通过硅胶塞过滤,然后用EtOAc冲洗。真空浓缩滤液,并将所得的残余物溶解于THF(1.0mL)。加入三氟甲磺酸锌(2.4mg,0.0067mmol)、TEA(3 $\mu\text{L}$ ,0.020mmol)和TMEDA(0.5 $\mu\text{L}$ ,0.0033mmol)在THF(2mL)中的浆液混合物。在环境温度下搅拌所得反应混合物1天,并用MTBE(6mL)和30%NaCl水溶液(2mL)处理。分离有机层,并用30%NaCl水溶液(1.5mL)洗涤。干燥,过滤,并真空浓缩,得到目标产物。MS  $m/z$  1073.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在环境温度下将粗大环产物溶解于THF(0.5mL),并用1.0M TBAF的THF(0.020 mL,0.02mmol)溶液处理。在环境温度搅拌过夜后,通过利用可信样品的LCMS分析证实了目标产物的形成(保留时间和MS数据)。MS  $m/z$  731.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,753.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[1552] 实施例6:制备式(VIIB)的化合物

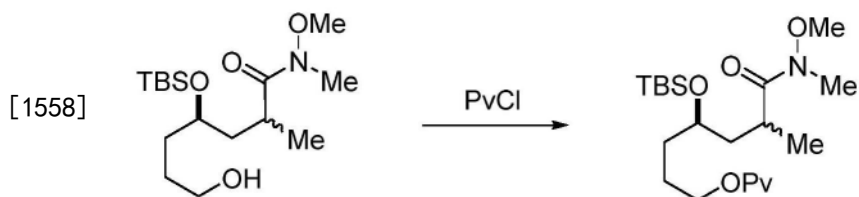


[1554] (4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-羟基-N-甲氧基-N,2-二甲基庚酰胺



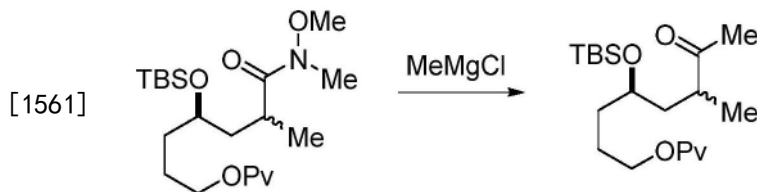
[1556] 将(4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲氧基-N,2-二甲基-7-氧代庚酰胺(27g, 81.4mmol)的甲醇(203 mL)溶液冷却至0℃,并用在30分钟内分批加入的NaBH<sub>4</sub>(1.54g, 40.7mmol)处理,同时保持内部温度低于10℃。在0℃搅拌反应混合物2h,并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(67.5mL)猝灭。在室温搅拌20分钟后,用MTBE(189mL)稀释混合物。分离有机层,并用MTBE(50mL)萃取水层。合并有机层,用盐水(47.3mL)洗涤,并真空浓缩。将残余物通过硅胶垫过滤(约40g),然后用乙酸乙酯/正庚烷=1/1(300mL)冲洗。真空浓缩滤液,得到标题化合物(26g, 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.02(s, 6H), 0.86(s, 9H), 1.12(d, 3H), 1.42-1.68(m, 6H), 1.96(m, 1H), 3.18(s, 3H), 3.62(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.75(m, 1H)。

[1557] (4R)-新戊酸4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-(甲氧基(甲基)氨基)-6-甲基-7-氧代庚基酯



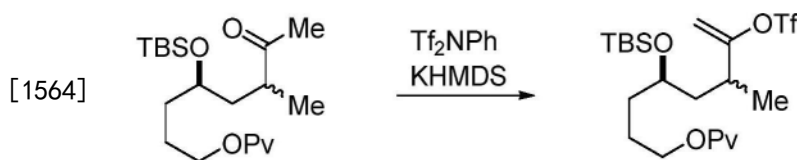
[1559] 将(4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-羟基-N-甲氧基-N,2-二甲基庚酰胺(26g, 78.0mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130mL)溶液冷却至0℃,并用三乙基胺(19.56mL, 140.3mmol)、TMEDA(1.18mL, 7.80mmol)和新戊酰氯(PvCl)(10.6mL, 85.8mmol)处理。在室温搅拌15h后,将混合物用PvCl(0.96mL, 7.8mmol)和三乙基胺(5.43mL, 39.0mmol)处理,并在rt搅拌另外的5h。用水(260mL)猝灭反应。分离有机层,并用MTBE(260mL)萃取水层。合并有机层,用盐水洗涤,并经MgSO<sub>4</sub>干燥,得到标题化合物(32.07g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.02(s, 6H), 0.86(s, 9H), 1.12(d, 3H), 1.18(s, 9H), 1.40-1.55(m, 4H), 1.68(m, 2H), 1.92(m, 1H), 3.17(s, 3H), 3.69(m, 4H), 4.03(t, 2H)。

[1560] (4R)-新戊酸4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-甲基-7-氧代辛基酯



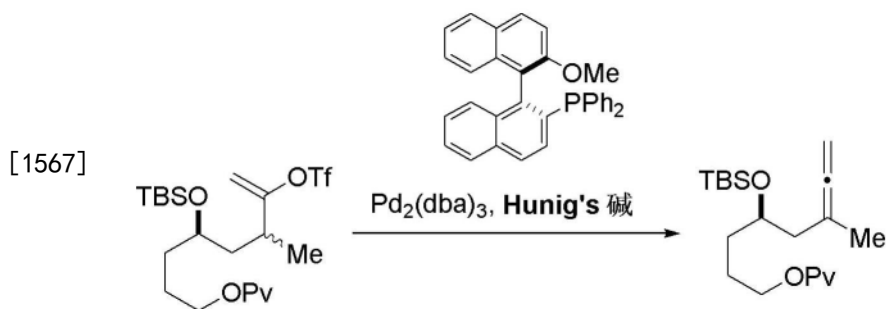
[1562] 将(4R)-新戊酸4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-(甲氧基(甲基)氨基)-6-甲基-7-氧代庚基酯(32.07g, 76.79 mmol)的THF(96mL)溶液冷却至-20℃,并在10分钟内用3M MeMgCl的THF(30.7mL, 92.1mmol)溶液处理,同时保持内部温度低于-10℃。在2h内使混合物升温至0℃,并在0℃搅拌13h。加入另外的3M MeMgCl的THF(5.12mL, 15.4mmol)溶液,并在0℃持续搅拌另外的5h。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(80mL)猝灭反应,并用MTBE(96mL)萃取两次。合并有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到标题化合物(28.64g, 100%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.02(s, 6H), 0.86(s, 9H), 1.10(d, 3H), 1.19(s, 9H), 1.34(m, 1H), 1.50(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.88(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.68(m, 1H), 3.68(m, 1H), 4.03(t, 2H)。

[1563] (4R)-新戊酸4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-甲基-7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)辛-7-烯-1-基酯



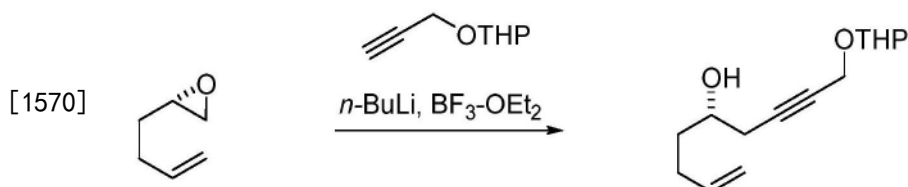
[1565] 将(4R)-新戊酸4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-甲基-7-氧代辛基酯(15.0g, 40.3mmol)和1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基甲磺酰胺(21.6g, 60.4mmol)在THF(150mL)中的混合物冷却至-20℃,并在20分钟内用0.5M KHMDS的甲苯(105mL, 52.3mmol)溶液处理,同时保持内部温度低于-20℃。在-20℃搅拌混合物1h。加入另外的0.5M KHMDS的甲苯(8.05mL, 4.03mmol)溶液,并在-20℃持续搅拌另外的1h。将反应应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(105mL)猝灭,并用正庚烷(105mL)萃取两次。合并有机层,用盐水洗涤,并真空浓缩。将残余物用正庚烷(80mL)处理,并在冰箱(-20℃)中老化过夜。将沉淀过滤,并用正庚烷冲洗。真空浓缩滤液,并通过柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/10)纯化,得到标题化合物(14.25g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.02(d, 6H), 0.86(s, 9H), 1.15(d, 3H), 1.18(s, 9H), 1.40-1.55(m, 4H), 1.6-1.71(m, 2H), 2.54(m, 1H), 3.74(m, 1H), 4.03(t, 2H), 4.90(d, 1H), 5.09(d, 1H)。

[1566] (R)-新戊酸4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-甲基辛-6,7-二烯-1-基酯



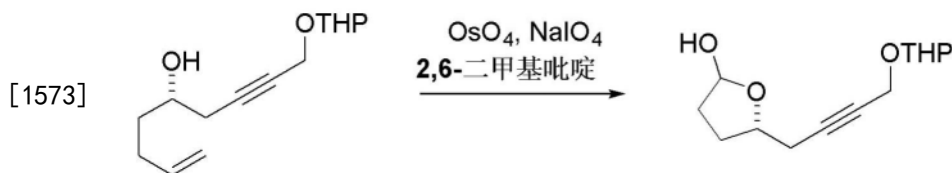
[1568] 用氮吹洗 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (7.3mg, 7.9 $\mu\text{mol}$ ) 和(S)-(-)-(二苯基膦基)-2'-甲氧基-1,1'-联萘(0.015g, 0.032mmol)的混合物,并用正庚烷(2.0mL)处理。在50℃搅拌混合物4.5h。在冷却至室温(rt)后,将混合物通过Celite®垫过滤以除去催化剂,并用正庚烷冲洗Celite®垫。在浓缩后,通过柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/10)纯化残余物,得到标题化合物(130mg, 93%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 1.40-1.75 (m, 4H), 1.68 (t, 3H), 2.02-2.17 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.55 (m, 2H)。

[1569] (5S)-9-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)壬-1-烯-7-炔-5-醇



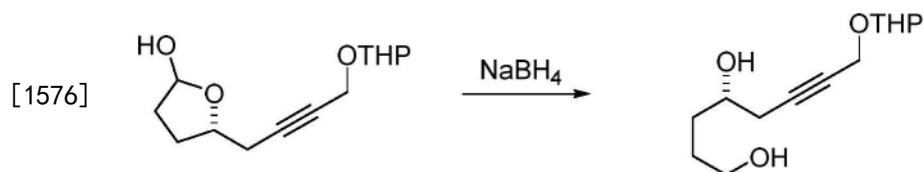
[1571] 将四氢-2-(2-丙炔基氧基)-2H-吡喃(27g, 192.6mmol)的THF(270mL)溶液冷却至-78℃,并在30分钟内用2  $\text{Mn-BuLi}$ 的环己烷(99mL, 198.4mmol)溶液处理,同时保持内部温度低于-65℃。在-78℃搅拌40分钟后,在5分钟内向混合物加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (25.1mL, 198.4mmol),并将所得混合物在-78℃搅拌15分钟。在30分钟内加入(S)-2-(丁-3-烯-1-基)环氧乙烷(20.79g, 211.9mmol)的THF(54.0mL)溶液,同时保持内部温度低于-65℃,并在-78℃持续搅拌1h。用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(270mL)猝灭反应,并升温至rt。分离有机层,并用MTBE(270mL)萃取水层。合并有机层,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(81mL)和盐水(80mL)洗涤,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,得到标题化合物(40.1g, 87%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.88 (m, 7H), 2.00-2.30 (m, 3H), 2.34-2.50 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.81 (m, 1H)。

[1572] (4S)-4-羟基-8-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)辛-6-炔醛



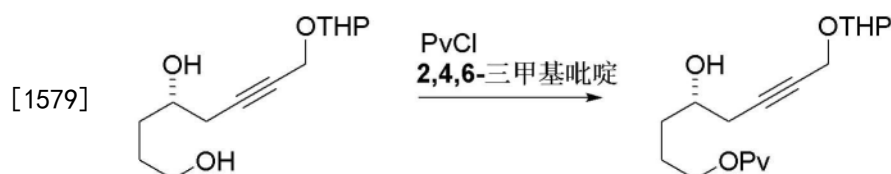
[1574] 将(5S)-9-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)壬-1-烯-7-炔-5-醇(38g, 159.4mmol)、1,4-二噁烷(798mL)和水(266 mL)的混合物用高碘酸钠(136g, 637.8mmol)和2,6-二甲基吡啶(37.1mL, 319.0mmol)处理。将混合物用冰浴冷却,并用 $\text{OsO}_4$  (0.020g, 0.08mmol)处理;除去冰浴,并在室温(rt)搅拌混合物20分钟。加入另外的 $\text{OsO}_4$  (0.020g, 0.08mmol),并在rt持续搅拌另外的6h。将混合物用水(1824mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (836mL)稀释。分离有机层,并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (836mL)萃取水层。合并有机层,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并真空浓缩,得到标题化合物(55g, 144%)。

[1575] (4S)-8-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)辛-6-炔-1,4-二醇



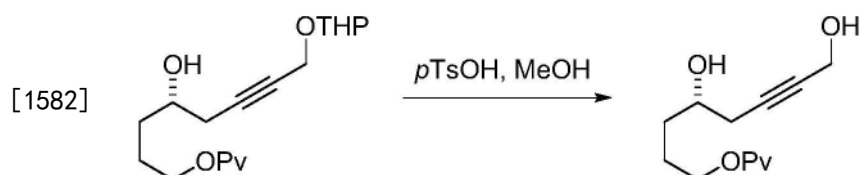
[1577] 将(4S)-4-羟基-8-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)辛-6-炔醛(55g,160mmol)的甲醇(308mL)溶液冷却至0℃,并用分批加入的硼氢化钠(1.818g,48.066mmol)处理。在0℃搅拌1h后,以0.5h的间隔分两批加入另外的硼氢化钠(0.606g,16.0mmol),并在0℃搅拌另外的0.5h。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(308mL)猝灭反应,并在室温(rt)搅拌0.5h。将混合物依次用MTBE(308mL x2)和乙酸乙酯(308mL x2)萃取。合并有机层,并用盐水(116mL)洗涤。在浓缩后,将残余物加载至硅胶垫上并用MTBE(约600mL)洗脱。真空浓缩滤液,得到标题化合物(33.66g,87%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ1.48-1.86(m,10H),2.34-2.50(m,2H),3.51(m,1H),3.60-3.72(m,2H),3.72-3.88(m,2H),4.25(m,2H),4.80(m,1H)。

[1578] (4S)-新戊酸4-羟基-8-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)辛-6-炔-1-基酯



[1580] 将(4S)-8-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)辛-6-炔-1,4-二醇(15.0g,61.9mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(120mL)溶液用2,4,6-三甲基吡啶(34.4mL,260mmol)处理,并冷却至0℃。在加入新戊酰氯(8.38mL,68.094mmol)和DMAP(0.378g,3.095mmol)后,在0℃搅拌混合物4.5h。用水(105mL)猝灭反应,并用MTBE(105mL)萃取两次。合并有机层,用1N HCl(105mL)和盐水(45.0mL)洗涤,并真空浓缩,得到标题化合物(22g,109%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ1.21(s,9H),1.48-1.86(m,10H),2.30-2.50(m,2H),3.52(m,1H),3.72-3.86(m,2H),4.06(m,2H),4.16-4.32(m,2H),4.79(m,1H)。

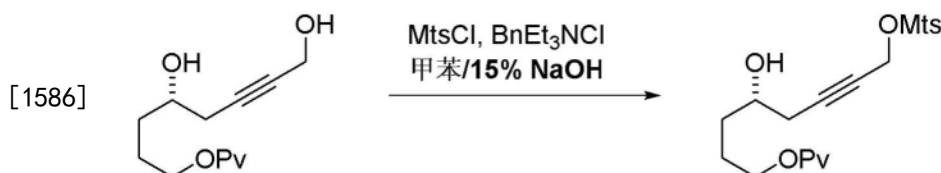
[1581] (S)-新戊酸4,8-二羟基辛-6-炔-1-基酯



[1583] 用p-TsOH(0.641g,3.37mmol)处理(4S)-新戊酸4-羟基-8-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)辛-6-炔-1-基酯(22g,67.4mmol)的甲醇(110mL)溶液。在rt搅拌5.5h后,将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(56.6mL)处理,并真空浓缩。将残余物依次用MTBE(154mL)和乙酸乙酯(154mL x2)萃取。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至3/2)纯化残余物,得到标题化合物(7.2g,五步收率37%)。

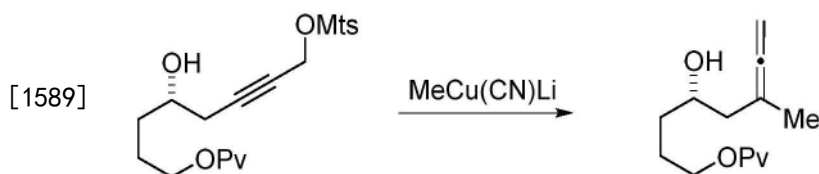
[1584] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ1.19(s,9H),1.55-1.63(m,2H),1.63-1.83(m,2H),2.35(m,1H),2.47(m,1H),3.77(m,1H),4.08(t,2H),4.25(m,2H)。

[1585] (S)-新戊酸4-羟基-8-((均三甲苯基磺酰基)氧基)辛-6-炔-1-基酯



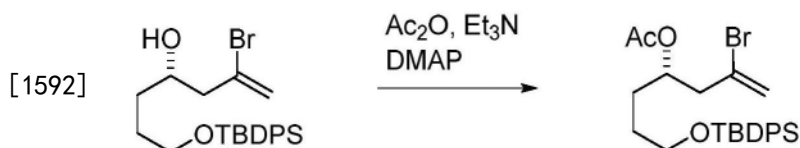
[1587] 在0℃,在20分钟内用2-均三甲苯基磺酰氯(MtsCl)(3.61g,16.5mmol)的甲苯(40.0mL)溶液处理(S)-新戊酸4,8-二羟基辛-6-炔-1-基酯(6.67g,27.527mmol)、卞基三乙基氯化铵(0.313g,1.38mmol)、甲苯(66.7 mL)和15%NaOH水溶液(66.7mL,250mmol)的混合物,同时保持内部温度低于5℃。在0℃搅拌混合物另 外的1h。分离有机层,并用MTBE(74.1mL)萃取水层。合并有机层,并经MgSO<sub>4</sub>干燥。在浓缩后,通过 硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至5/3)纯化残余物,得到标题化合物(2.49g,21%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19(s,9H),1.45-1.55(m,2H),1.55-1.83(m,4H),2.30(s,3H),2.62(s,6H),3.65(m,1H),4.08(t,2H),4.69(m,2H),6.99(s,2H)。

[1588] (S)-新戊酸4-羟基-6-甲基辛-6,7-二烯-1-基酯



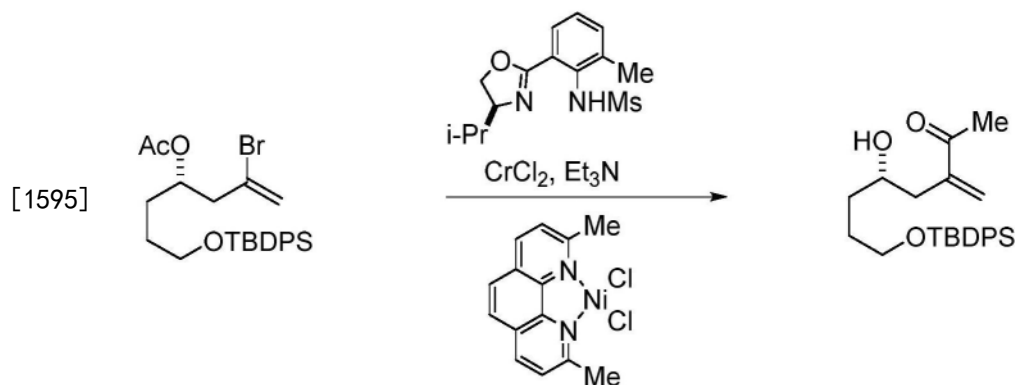
[1590] 将氰化铜(I)(0.788g,8.80mmol)的THF(21.4mL)悬浮液冷却至-78℃,并在20分钟内用1.6M MeLi的二乙 基醚(5.50mL,8.80mmol)溶液处理,同时保持内部温度低于-60℃。在-78℃搅拌混合物20分钟,并在40 分钟内升温至0℃。将混合物冷却至-78℃,搅拌另外的10分钟,并在20分钟内用(S)-新戊酸4-羟基-8-((均三甲苯基磺酰基)氧基)辛-6-炔-1-基酯(2.49g,5.87mmol)的THF(10.7mL)溶液处理,同时保持内部温度低 于-65℃。在-78℃搅拌1h后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(37.4mL)和28%NH<sub>4</sub>OH水溶液(4.98mL)的混合物猝灭 反应,并升温至室温(rt)。分离有机层,并用MTBE(24.90mL)萃取水层两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/3)纯化残余物,得到标题化合物(1.136g,81%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28(s,9H),1.48-1.56(m,2H),1.65-1.75(m,3H),1.75-1.85(m,2H),2.00-2.13(m,2H),3.78(m,1H),4.08(m,2H),4.68(m,2H)。

[1591] (S)-乙酸2-溴-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基酯



[1593] 将(S)-2-溴-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-醇(6.0g,13.408mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(48.0mL)溶液用三 乙基胺(3.74mL,26.8mmol)、乙酸酐(1.52mL,16.1mmol)和DMAP(0.164g,1.34mmol)处理。在室温(rt) 搅拌20h后,用水(30.0mL)猝灭反应,并用MTBE(30.0mL)稀释。分离有机层,并用盐水洗涤。在浓缩 后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/8)纯化残余物,得到标题化合物(5.254g,80%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05(s,9H),1.52-1.70(m,3H),1.76(m,1H),2.02(s,3H),2.60(dd,1H),2.73(dd,1H),3.68(m,2H),5.19(m,1H),5.49(s,1H),5.63(s,1H),7.39(m,6H),7.65(m,4H)。

[1594] (S)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-羟基-3-亚甲基辛-2-酮



[1596] 将(S)-N-(2-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-6-甲基苯基)甲磺酰胺(2.44g, 8.23mmol)在脱气的THF(26.0mL)中的溶液用氯化铬(II)(1.01g, 8.23mmol)处理,用氮吹洗5分钟,并加热至30℃。在加入三乙基胺(1.15mL, 8.23mmol)后,在30-35℃搅拌混合物1h。将混合物冷却至0℃,用氯化镍(II)2,9-二甲基-1,10-菲咯啉络合物(0.090g, 0.27mmol)处理,用氮吹洗5分钟,并用(S)-乙酸2-溴-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基酯(1.3g, 2.7mmol)的THF(10mL)(8mL+2mL冲洗)溶液处理。在0℃搅拌混合物10分钟,并在rt搅拌2h。将反应混合物用florisil®(5.8g)处理,并在rt搅拌30分钟。将混合物用正庚烷(19.5mL)稀释,通过florisil垫过滤,并用MTBE(19.5mL)冲洗。用水(13mL)和盐水(6.50mL)洗涤滤液。在浓缩后,通过柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/2)纯化残余物,得到标题化合物(613mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01(s, 9H), 1.42-1.70(m, 4H), 2.32(dd, 1H), 2.36(s, 3H), 2.55(m, 1H), 3.69(m, 3H), 5.90(s, 1H), 6.11(s, 1H), 7.39(m, 6H), 7.65(m, 4H)。

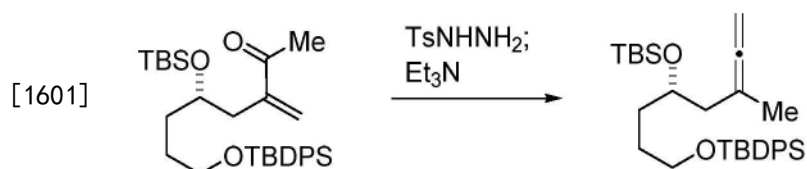
[1597] (S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-亚甲基辛-2-酮



[1599] 将(S)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-5-羟基-3-亚甲基辛-2-酮(0.643g, 1.57mmol)的DMF(5.14mL)溶液用TBSCl(0.283g, 1.88mmol)和咪唑(0.213g, 3.13mmol)处理。在rt搅拌混合物4.5h。用水(12.86mL)猝灭反应,并用MTBE(19.29mL)萃取两次。合并有机层,并用水(12.9mL)和盐水(6.43mL)洗涤。在浓缩后,通过柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/8)纯化残余物,得到标题化合物(456mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.03(s, 9H), 1.42-1.70(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.32(dd, 1H), 2.44(dd, 1H), 3.63(t, 2H), 3.79(m, 1H), 5.81(s, 1H), 6.04(s, 1H), 7.39(m, 6H), 7.66(m, 4H)。

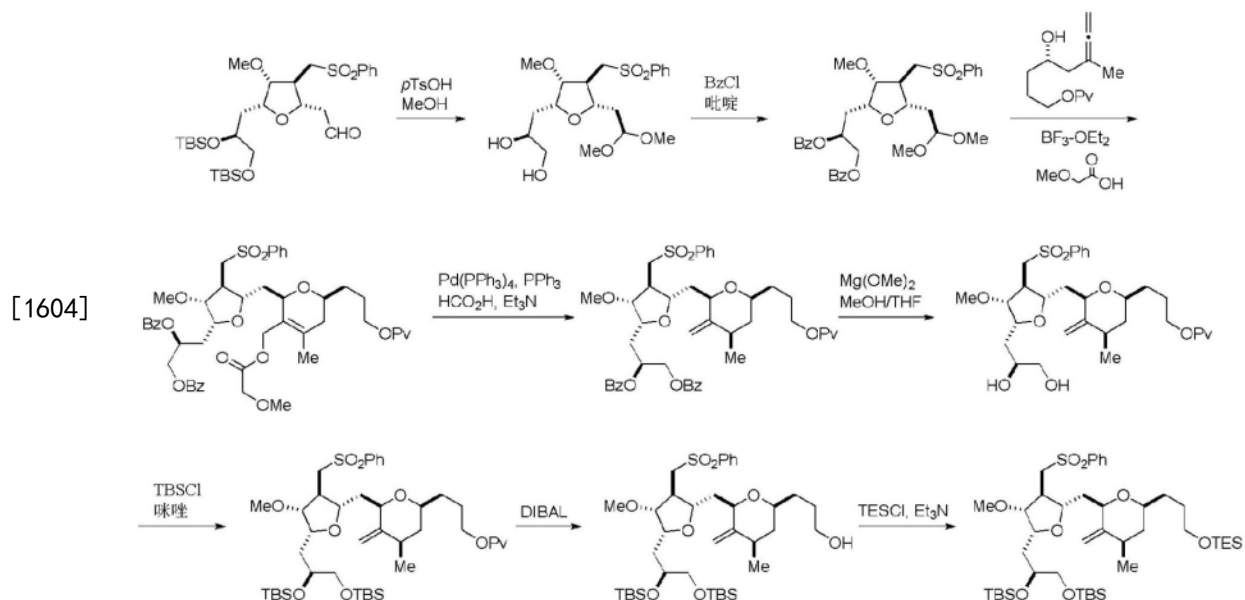
[1600] (S)-2,2,3,3,11,11-六甲基-5-(2-甲基丁-2,3-二烯-1-基)-10,10-二苯基-4,9-二氧杂-3,10-二硅杂十二烷



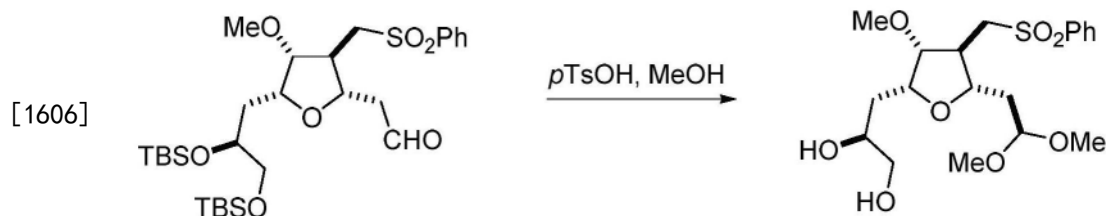


[1602] 将(S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-8-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-亚甲基辛-2-酮(0.20g, 0.381 mmol)的乙醇(2.0mL)溶液用p-甲苯磺酰肼(0.078g, 0.42mmol)处理,并在rt搅拌59h。将所得混合物用乙醇(2.000mL)、三乙基胺(0.11mL, 0.76mmol)和分子筛4A(500mg)处理。在85℃(浴)搅拌1d后,将混合物通过Celite®垫过滤以除去分子筛,并用MTBE(20.0mL)冲洗。将滤液用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,并真空浓缩。通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/10)纯化残余物,得到标题化合物(68mg, 35%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.01(s, 3H), 0.02(s, 3H), 0.87(s, 9H), 1.04(s, 9H), 1.42-1.66(m, 4H), 1.68(t, 3H), 2.00-2.20(m, 2H), 3.63(t, 2H), 3.79(m, 1H), 4.52(m, 2H), 7.39(m, 6H), 7.66(m, 4H)。

[1603] 实施例7:制备式(VIIC)的化合物



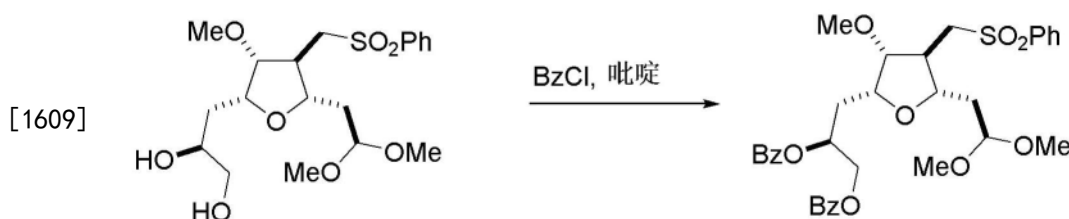
[1605] (S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇



[1607] 将2-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)乙醛(20.0g, 33.28mmol)的甲醇(100mL)溶液用CSA(0.773g, 3.33mmol)处理,并在rt搅拌3 d。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)猝灭反应,并用MTBE(100mL)和乙酸乙酯(100mL x3)萃取。合并有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到标题化合物(19.79g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.80(m, 1H), 1.85-2.00(m, 3H),

2.56 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.98 (m, 2H)。

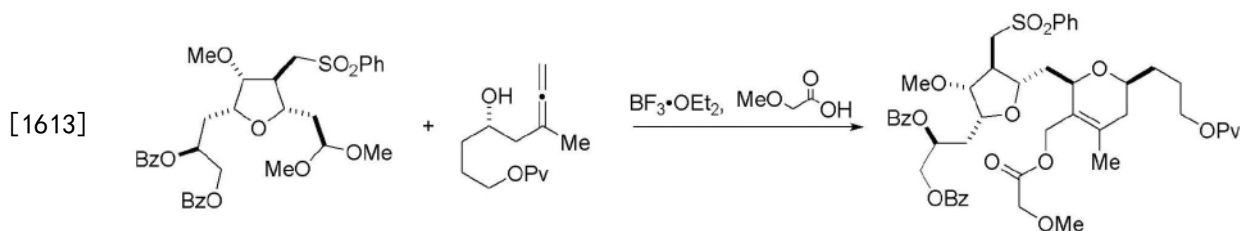
[1608] (S)-二苯甲酸3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1610] 将(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇 (19.79g, 47.29mmol) 的吡啶 (99mL, 1223.429mmol) 溶液冷却至0℃,并用苯甲酰氯 (12.08mL, 104.0 mmol) 处理。在rt搅拌混合物20h。加入另外的试剂并持续搅拌3d。用水 (400mL) 猝灭反应,并用MTBE (200mL x3) 萃取。合并有机层,用1N HCl (100mL) 洗涤,然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50mL) 洗涤,经 MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。

[1611] 将残余物溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (297mL),并用三乙基胺 (26.4mL, 189.2mmol)、苯甲酰氯 (10.98mL, 94.58mmol) 和DMAP (0.289g, 2.364mmol) 处理。在rt搅拌混合物24h。加入更多的三乙基胺 (23.2mL, 166.3mmol)、苯甲酰氯 (7.74mL, 66.6mmol) 和DMAP (0.578g, 4.72mmol),并在rt持续搅拌7d。用水 (300mL) 猝灭反应。分离有机层,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150mL) 萃取水层。合并有机层并真空浓缩。通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/1)纯化残余物,得到标题化合物 (17.82g, 两步收率85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.57 (d, 2H), 5.63 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.56 (m, 4H), 7.68 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.04 (m, 4H)。

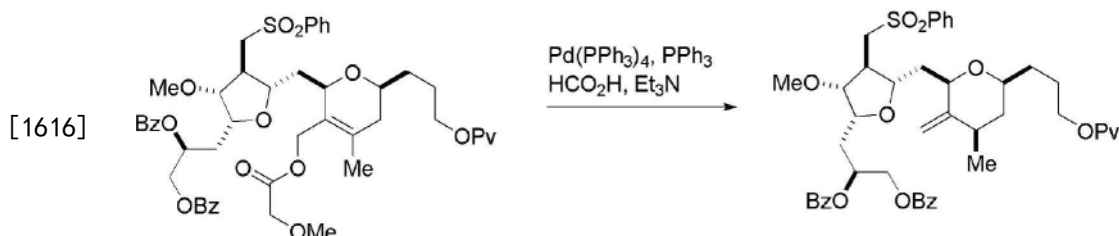
[1612] (S)-二苯甲酸3-((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,6S)-4-甲基-3-(2-甲氧基乙酰氧基)甲基-6-(3-(新戊酰基氧基)丙基)-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1614] 将(S)-新戊酸4-羟基-6-甲基辛-6,7-二烯-1-基酯 (1.14g, 4.73mmol) 和(S)-二苯甲酸3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯 (3.41g, 5.44mmol) 的混合物溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (47.7mL),并冷却至-40℃。将混合物依次用甲氧基乙酸 (5.44mL, 70.9mmol) 和BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.80mL, 14.2mmol) 处理。用1h使混合物升温至-30℃,并在-30℃搅拌0.5h。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (119mL) 猝灭反应,并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取两次。合并有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至2/3)纯化残余物,得到标题化合物 (3.61g, 86%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.40-1.55 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.72 (s, 3H),

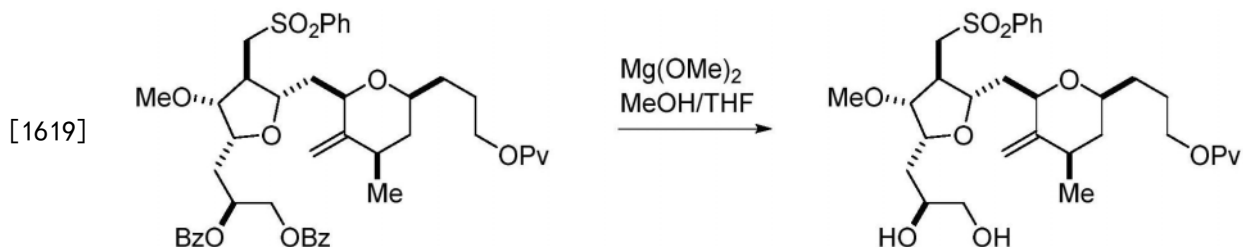
1.81 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.63 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 4.02 (d, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.01 (m, 4H)。

[1615] (S)-二苯甲酸3-((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1617] 将Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0.467g, 0.404mmol) 和三苯基膦 (0.424g, 1.62mmol) 在脱气的THF (36.1mL) 中的混合物加热至60℃, 并搅拌5分钟。将该混合物用(S)-二苯甲酸3-((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,6S)-4-甲基-3-(2-甲氧基乙酰氧基)甲基)-6-(3-(新戊酰基氧基)丙基)-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯 (3.61g, 4.04mmol)、甲酸 (0.775mL, 20.2mmol) 和三乙基胺 (2.82mL, 20.2mmol) 在脱气的THF (36.1 mL) 中的混合物处理。在60℃搅拌混合物52h。在冷却至rt后, 将混合物用MTBE (36.1 mL) 稀释, 并用水 (18.1mL) 洗涤, 然后用盐水洗涤。在浓缩后, 通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷=1/10至 1/2) 纯化残余物, 得到标题化合物 (2.8g, 由丙二烯开始的两步收率74%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.38 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.1-2.32 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.52 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.01 (m, 4H)。

[1618] 新戊酸3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)丙基酯



[1620] 将(S)-二苯甲酸3-((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯 (2.8g, 3.5mmol) 在THF (2.80mL) 和 甲醇 (56.0mL) 的混合物中的溶液用6-10% Mg(OMe)<sub>2</sub> 的甲醇 (18.5g, 13.9mmol) 溶液处理。在rt搅拌22h 后, 用饱和NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (22.4mL) 猝灭反应, 并用MTBE (56.0mL) 和乙酸乙酯 (42.0mL x2) 萃取。合并有机层

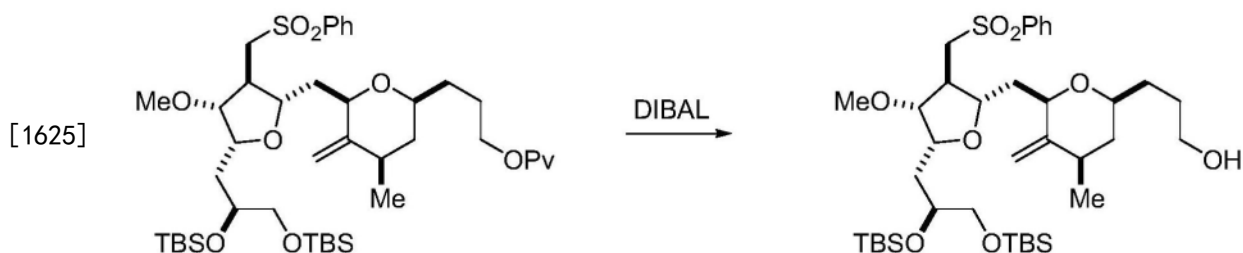
并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在浓缩后,使残余物与甲醇和甲苯共沸,得到粗产物,不经进一步纯化而将其用于下一步骤。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.38 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.05-2.27 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.05 (bd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80-4.01 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.95 (m, 2H)。

[1621] 新戊酸3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)丙基酯



[1623] 将新戊酸3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)丙基酯 (2.07g, 3.469mmol) 的DMF (16.56mL, 213.871 mmol) 溶液用咪唑 (0.945g, 13.9mmol) 和TBSCl (1.20g, 7.98mmol) 处理。在rt搅拌混合物1h。加入另外的咪唑 (0.945g, 13.9mmol) 和TBSCl (1.20g, 7.98mmol), 并在rt持续搅拌另外的18h。用水 (41.4mL) 猝灭反应, 并用MTBE (41.4mL x2) 萃取。合并有机层并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在浓缩后,通过硅胶柱层析 (1/10至 1/5) 纯化残余物,得到标题化合物 (3.115g, 109%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 6H), 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 18H), 1.02 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.40 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 3H), 3.85-4.0 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.92 (m, 2H)。

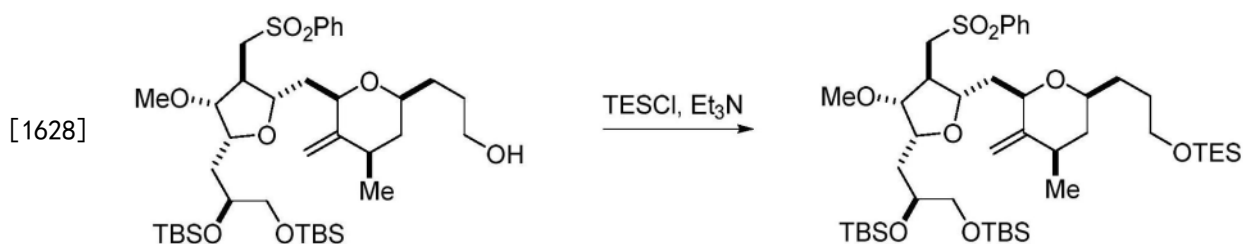
[1624] 3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)丙-1-醇



[1626] 将新戊酸3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)丙基酯 (3.11g, 3.77mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (31.1mL) 溶液冷却至-78℃,并用1M DIBAL的甲苯 (8.29mL, 8.29mmol) 溶液处理。在-78℃搅拌混合物1h。加入另外的1M DIBAL的甲苯 (1.507mL, 1.507mmol) 溶液,并持续搅拌另外的1.5h。在用甲 醇

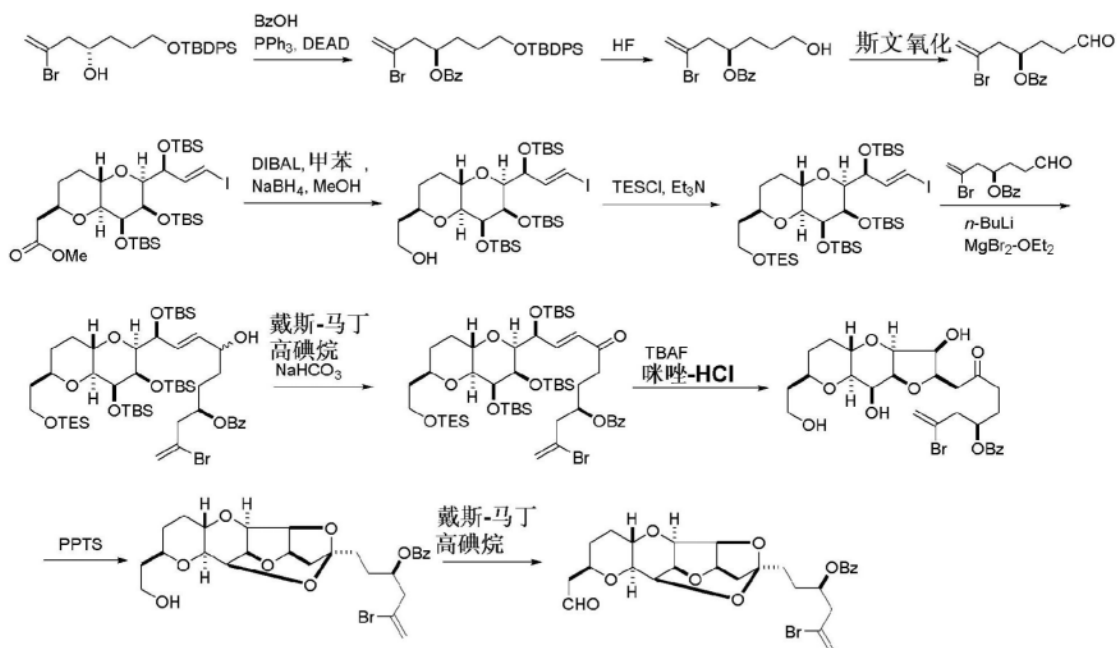
(1.53mL, 37.7mmol) 猝灭反应后,将混合物用1N HCl (37.7mL) 处理,并在rt搅拌1h。用MTBE (31.1 mL x2) 萃取混合物。合并有机层,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (15.6mL) 洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到标题化合物 (2.9g, 104%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.03 (s, 6H), 0.09 (s, 6H), 0.88 (s, 18H), 1.08 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.97 (m, 2H)。

[1627] (S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷

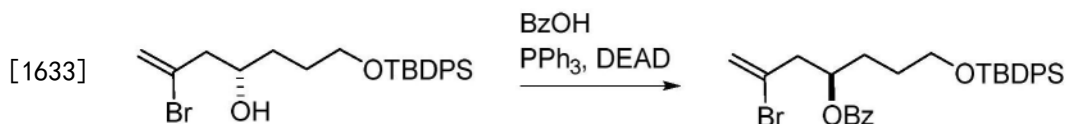


[1629] 将3-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)丙-1-醇 (2.9g, 3.9mmol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29.0mL) 溶液用三乙基胺 (1.09mL, 7.83mmol) 和氯三乙基硅烷 (0.799mL, 4.70mmol) 处理。在rt搅拌17h 后,用水 (29.0mL) 猝灭反应,并用MTBE (29.0mL) 萃取两次。合并有机层并用盐水洗涤。在浓缩后,通过 硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/5) 纯化残余物,得到标题化合物 (2.95g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.03 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.56 (q, 6H), 0.82-1.00 (m, 27H), 1.02 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 1.30-1.52 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.43-3.62 (m, 5H), 3.68 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.96 (m, 2H)。

[1630] 实施例7:制备式(VD)的化合物

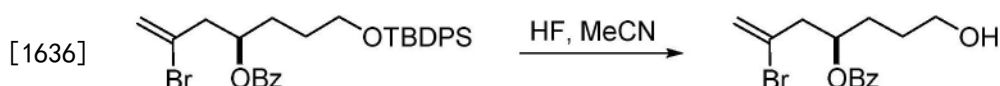


[1632] (R)-苯甲酸2-溴-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基酯



[1634] 将(S)-2-溴-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-醇(25.0g, 55.9mmol)的甲苯(200mL)溶液用苯甲酸(8.19g, 67.0mmol)和三苯基膦(17.58g, 67.0mmol)处理。在冷却至0℃后,在20分钟内用DEAD(24.32 mL, 61.46mmol)处理混合物,同时保持内部温度低于6℃,并在0℃搅拌2h。将混合物用正庚烷(83mL)处理,并在0℃搅拌30分钟。将沉淀过滤,并用正庚烷(83mL)洗涤。真空浓缩滤液,得到标题化合物(46.6 g)。

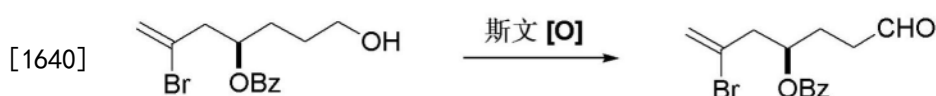
[1635] (R)-苯甲酸2-溴-7-羟基庚-1-烯-4-基酯



[1637] 将(R)-苯甲酸2-溴-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基酯(30.8g, 55.8mmol)的乙腈(200mL)溶液用48%HF的水(10.1mL, 279mmol)溶液处理,并在rt搅拌13h。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(308mL)猝灭反应,并用MTBE(154mL)稀释。分离有机层,并用MTBE(154mL)萃取水层。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/2)纯化残余物,得到标题化合物(14.67g, 84%)。

[1638] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.29(m, 1H), 1.61-1.71(m, 2H), 1.75-1.90(m, 2H), 2.73(dd, 1H), 2.90(dd, 1H), 3.69(t, 2H), 5.46(m, 1H), 5.48(s, 1H), 5.69(s, 1H), 7.41(m, 2H), 7.58(m, 1H), 8.02(m, 2H)。

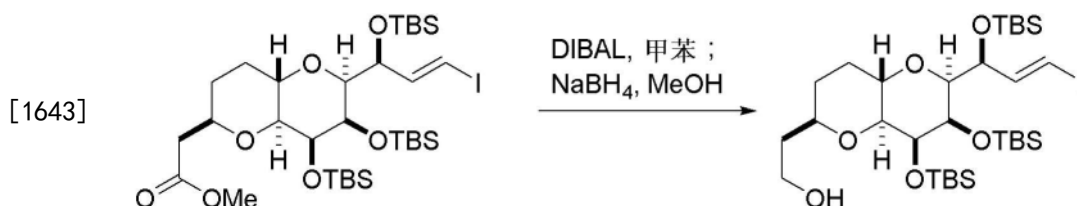
[1639] (R)-苯甲酸2-溴-7-氧代庚-1-烯-4-基酯



[1641] 将CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(21.80mL)中的2M草酰氯的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.96mL, 13.9mmol)溶液冷却至-78℃,并用DMSO(1.976 mL, 27.843mmol)处理,同时保持内部温度低于-60℃。在-78℃搅拌10分钟

后,加入(R)-苯甲酸2-溴-7-羟基庚-1-烯-4-基酯(2.18g,6.961mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10.90mL)溶液,并在 $-78^\circ\text{C}$ 持续搅拌30分钟。加入三乙基胺(9.70mL,69.6mmol),同时保持内部温度低于 $-60^\circ\text{C}$ 。然后,在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌混合物10分钟,并在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。将混合物用水(21.80mL)处理,并用MTBE(32.7mL)萃取两次。合并有机层,并用水(21.80mL)和盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/3)纯化残余物,得到标题化合物(1.477 g,68%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 2.04(m,1H),2.14(m,1H),2.60(m,2H),2.73(dd,1H),2.92(dd,1H),5.45(m,1H),5.50(s,1H),5.70(s,1H),7.43(m,2H),7.58(m,1H),8.02(m,2H),9.79(s,1H)。

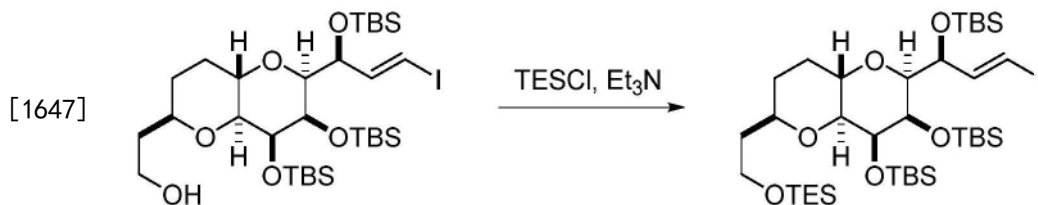
[1642] 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙醇



[1644] 将2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲酯(90.0g,31.5mmol,甲苯溶液,约27%)用甲苯(316 mL)稀释,并冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。将混合物用1M DIBAL的甲苯(37.8mL,37.8mmol)溶液处理,并在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌1 h。在除去冷浴后,用甲醇(7.65mL,189mmol)猝灭反应,并用1N HCl(243mL,243mmol)和MTBE(170 mL)处理。在rt搅拌30分钟,分离有机层,并用MTBE(170mL)萃取水层。合并有机层,并依次用1N HCl(122mL)、水(122mL)、饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(122mL)和盐水(120mL)洗涤。

[1645] 在浓缩后,将残余物溶解于甲醇(194mL),冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,并用硼氢化钠(0.596g,15.8mmol)处理。在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌反应混合物1h,并用1N HCl(63.0mL,63.0mmol)猝灭。在用MTBE(365mL)稀释后,分离有机层,并依次用1N HCl(63.0mL)和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(122mL)(用盐水)洗涤。经 $\text{MgSO}_4$ 干燥有机层并真空浓缩,得到标题化合物(23.44g,100%)。

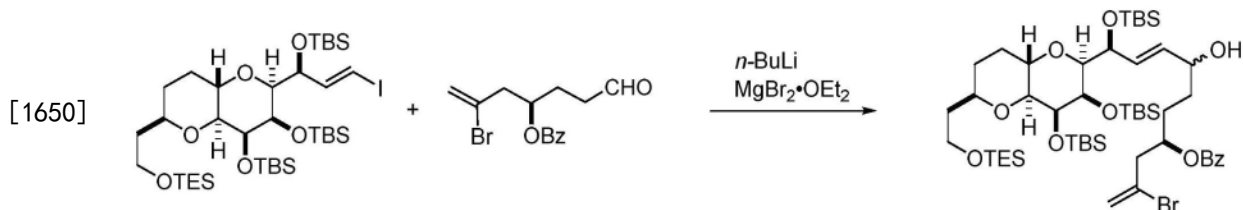
[1646] (((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3,4-二基)双(氧基))双(叔丁基二甲基硅烷)



[1648] 将2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙醇(23.44g,31.548mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (211mL)溶液用氯三乙基硅烷(6.44mL,37.9mmol)和三乙基胺(8.79mL,63.1mmol)处理,并在rt搅拌3h。加入另外的氯三乙基硅烷(1.06mL,6.31mmol)和三乙基胺(1.32mL,9.46mmol),并在rt持续搅拌另外的8h。用水(117mL)猝灭反应。分离有机层,并用MTBE(117mL)萃取水层。合并有机层,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在浓缩后,通过硅胶柱

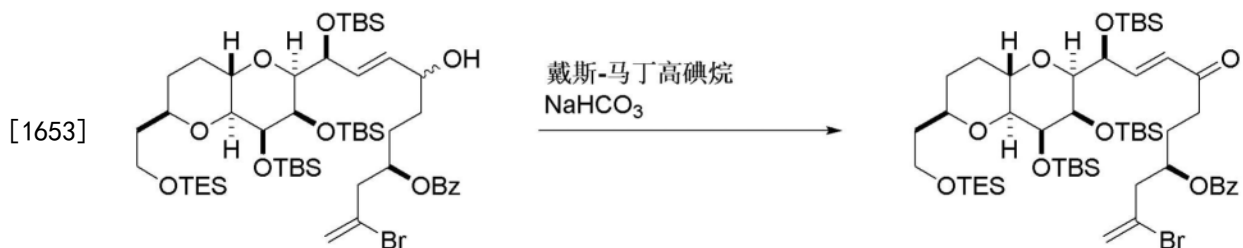
层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/10)纯化残余物,得到标题化合物(23.7g,95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.59 (q, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.9-1.0 (m, 27H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.84 (d, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H)。

[1649] (4R,10S,E)-苯甲酸10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-2-溴-10-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-羟基癸-1,8-二烯-4-基酯



[1651] 将((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3,4-二基)双(氧基)双(叔丁基二甲基硅烷)(4.48g,5.22mmol)的THF (32.5mL)溶液冷却至-78℃,并用1.6M n-BuLi的正己烷(3.26mL,5.22mmol)溶液处理,同时保持内部温度低于-65℃。在-78℃搅拌20分钟后,将混合物用溴化镁二乙基醚络合物(1.35g,5.22mmol)的THF (16.25 mL)溶液处理,同时保持内部温度低于-65℃,并在-78℃搅拌30分钟。加入(R)-苯甲酸2-溴-7-氧代庚-1-烯-4-基酯(1.477g,4.747mmol)和溴化镁二乙基醚络合物(1.35g,5.22mmol)的THF (18.3mL)溶液,并在-78℃搅拌所得混合物10分钟,并用4h缓慢升温至-25℃,在-25℃搅拌1h。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(29.5mL)猝灭反应,并用MTBE (29.5mL)萃取两次。合并有机层并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/5)纯化残余物,得到标题化合物(3.35g,68%)。

[1652] (4R,10S,E)-苯甲酸10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-2-溴-10-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-氧代癸-1,8-二烯-4-基酯

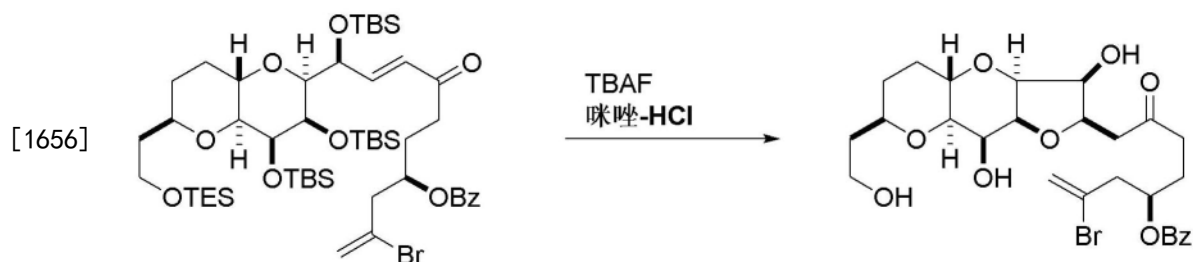


[1654] 将(4R,10S,E)-苯甲酸10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-2-溴-10-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-羟基癸-1,8-二烯-4-基酯(3.35g,3.213mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33.5mL)溶液用碳酸氢钠(0.540g,6.43mmol)和戴斯-马丁高碘烷(1.64 g, 3.86mmol)处理。在rt搅拌混合物1h。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25.1mL)和20%Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (25.1mL)猝灭反应,并用MTBE (26.8mL)萃取两次。合并有机层并用盐水(16.75mL)洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/8)纯化残余物,得到标题化合物(2.26g,



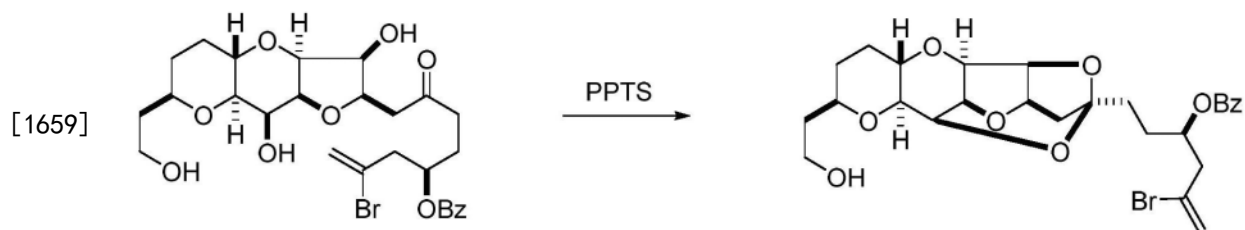
68%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.60 (q, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.88 (t, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 1.05-1.25 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.82 (d, 2H), 2.91 (dd, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.10 (bs, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (m, 2H)。

[1655] (R)-苯甲酸2-溴-8-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3,9-二羟基-7-(2-羟基乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-7-氧代辛-1-烯-4-基酯



[1657] 将盐酸咪唑 (0.704g, 6.73mmol) 和 1M TBAF 的 THF (14.12mL, 14.1mmol) 溶液在 THF (45.2mL) 中的混合物用 (4R,10S,E)-苯甲酸10-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-2-溴-10-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-7-氧代癸-1,8-二烯-4-基酯 (2.26g, 2.17mmol) 的 THF (31.6mL) 溶液处理。在 rt 搅拌混合物 7d。将混合物用甲苯 (56.5mL) 和水 (56.5mL) 处理。分离有机层, 并用甲苯 (38.4mL) 和 THF (38.4mL) 的混合物萃取水层两次。合并有机层, 真空浓缩, 然后与乙腈 (18.1mL) 共沸三次, 得到标题化合物 (1.4g)。

[1658] (R)-苯甲酸5-溴-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-羟基乙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)己-5-烯-3-基酯

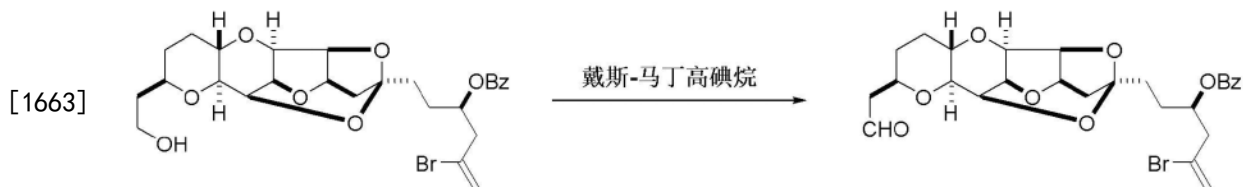


[1660] 将 (R)-苯甲酸2-溴-8-((2R,3S,3aS,4aS,7R,8aR,9S,9aS)-3,9-二羟基-7-(2-羟基乙基)十氢呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-7-氧代辛-1-烯-4-基酯 (1.27g, 2.17mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68.4mL) 溶液用 PPTS (3.00g, 11.9 mmol) 处理, 并在 rt 搅拌 23h。在浓缩后, 将残余固体 (PPTS) 用乙酸乙酯 (50.7mL) 处理, 在 rt 搅拌 10 分钟, 过滤, 并用乙酸乙酯冲洗。浓缩滤液, 再次用乙酸乙酯 (10.14mL) 处理, 并在 rt 搅拌 2h。将沉淀过滤, 用乙酸乙酯 (3mL) 洗涤, 并在 N<sub>2</sub> 吹洗下干燥, 得到标题化合物 (第1次收获, 495mg, 被 14% PPTS 污染)。

[1661] 在 40℃ 用乙酸乙酯 (约 3mL) 处理滤液, 并在环境温度下搅拌 2h。将沉淀过滤, 用乙酸乙酯 (1mL) 洗涤, 并在 N<sub>2</sub> 吹洗下干燥, 得到标题化合物 (第2次收获, 175mg, 两步收率总计 47% (合并第1和第2次收获))。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.50 (m, 2H), 1.65-2.16 (m, 10H), 2.79 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 4.19

(dd, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.03 (m, 2H)。

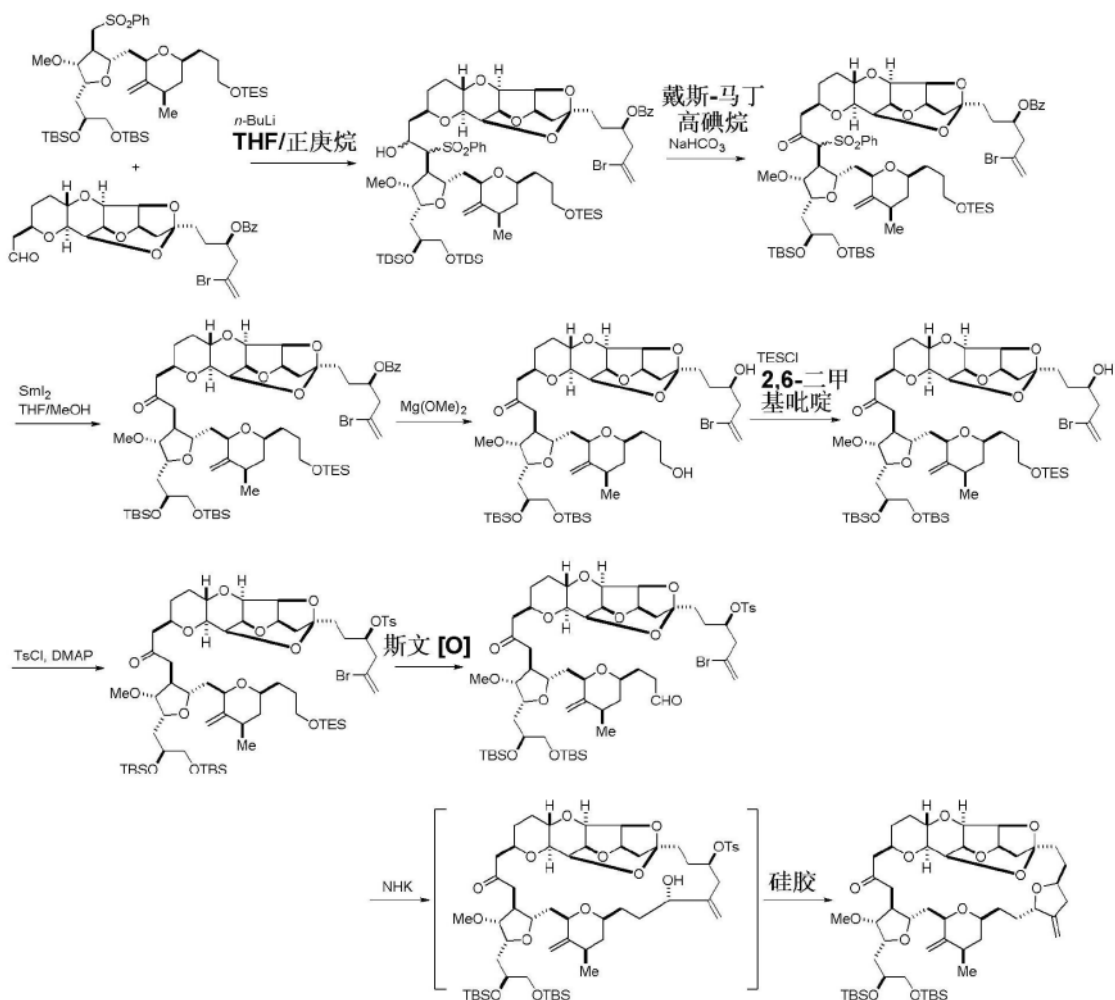
[1662] (R)-苯甲酸5-溴-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-氧代乙基)十氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2(3H)-基)己-5-烯-3-基酯



[1664] 将(R)-苯甲酸5-溴-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-羟基乙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)己-5-烯-3-基酯(0.49g, 0.87mmol)和碳酸氢钠(0.182g, 2.17 mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.9mL)中的混合物用戴斯-马丁高碘烷(0.551g, 1.30mmol)处理,并在rt搅拌2h。用20% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(2.5mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2.5mL)猝灭反应。将混合物用MTBE(4.9mL)和乙酸乙酯(4.9mL)萃取三次。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。

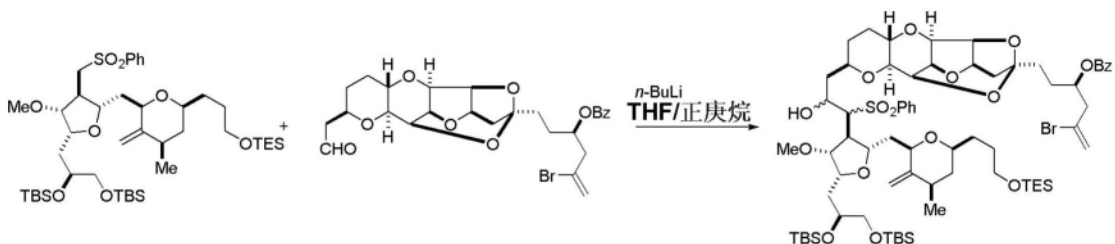
[1665] 将残余物在加热下溶解于乙酸乙酯(约3mL),并用20h缓慢冷却至rt。将沉淀过滤,用乙酸乙酯(1mL)洗涤,并在N<sub>2</sub>吹洗下干燥2h,得到标题化合物(216mg, 44%),以及从滤液得到200mg。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.92-2.16 (m, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.69 (dd, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 9.79 (s, 1H)。

[1666]



[1667] (3R)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-羟基-3-(苯基磺酰基)丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯

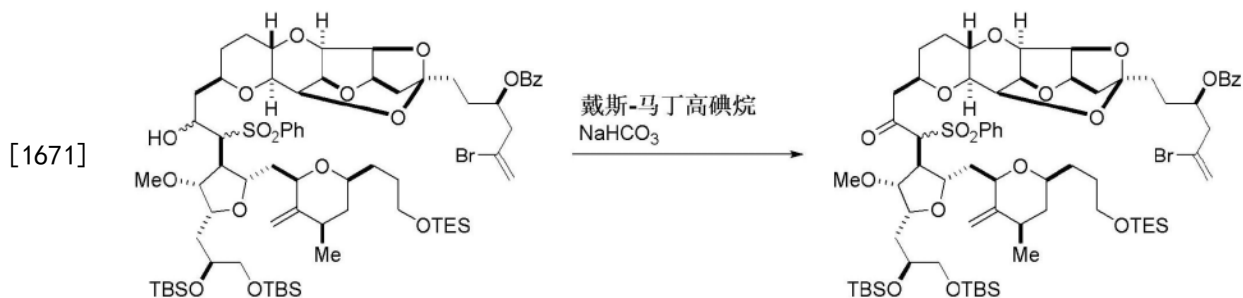
[1668]



[1669] 将(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷(0.478g, 0.559mmol)的THF(4.2mL)溶液冷却至-5℃。将混合物用1.6M n-BuLi的正己烷(0.349 mL, 0.559mmol)溶液处理,并在-5℃搅拌30分钟。在冷却至-78℃后,用(R)-苯甲酸5-溴-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(2-氧代乙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)己-5-烯-3-基酯(0.21g,0.373mmol)在

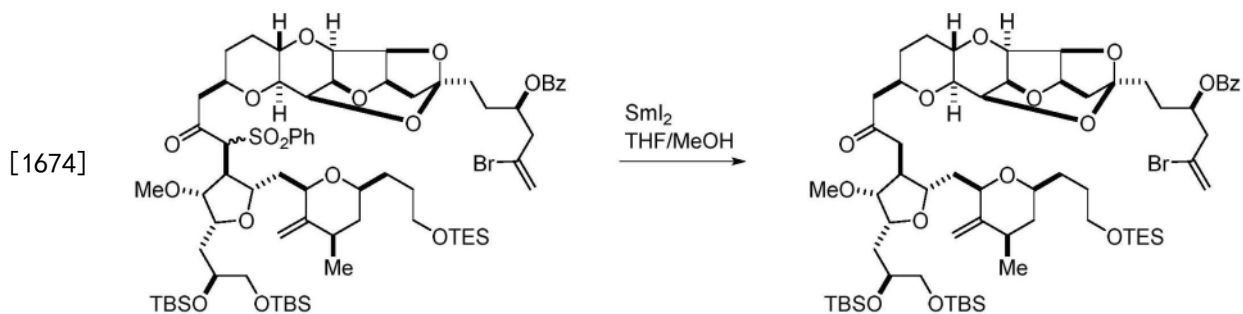
正庚烷 (1.1mL) 和THF (3.2mL) 的混合物中的溶液处理混合物,同时保持内部温度低于-65℃。在-78℃处理4h后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (5mL) 猝灭反应,并用MTBE (10mL) 萃取三次。合并有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到标题化合物 (690mg, 130%)。

[1670] (R)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基 甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯



[1672] 将(3R)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-羟基-3-(苯基磺酰基)丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯(0.69g,0.49mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.9mL)溶液用碳酸氢钠(0.061g,0.73mmol)和戴斯-马丁高碘烷(0.248g,0.584mmol)处理。将反应混合物在rt搅拌1h,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(6.9mL)和20%Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(6.9mL)猝灭,并用MTBE(10.35mL,86.888mmol)萃取两次。合并有机层并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/2)纯化残余物,得到标题化合物(366mg,两步收率69%)。

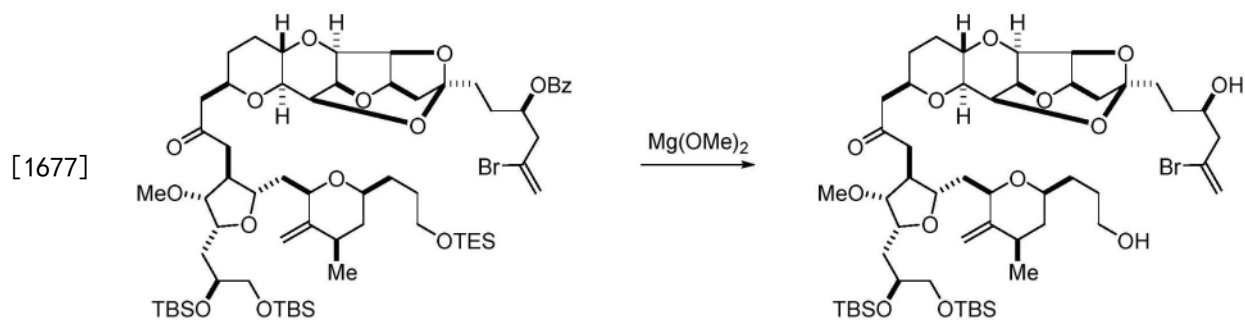
[1673] (R)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基 甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯



[1675] 将(R)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢

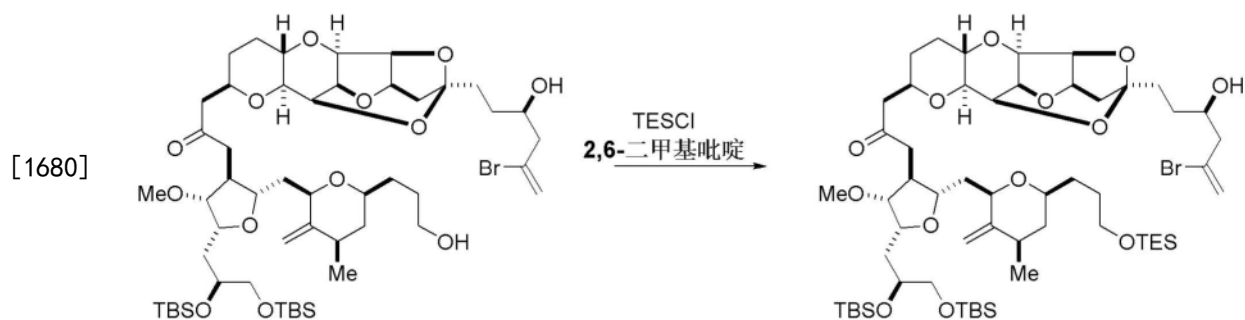
呋喃-3-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯(0.366g,0.258mmol)在THF(2.9mL)和甲醇(1.8mL)的混合物中的溶液冷却至-78℃,并用0.1M  $\text{SmI}_2$ 的THF(5.55mL,0.555mmol)溶液处理。在-78℃搅拌1h,除去冷浴,并将该混合物用酒石酸钠钾(1.83g,6.48mmol)和碳酸钾(1.7g,13mmol)在水(18.3mL)中的混合物处理。在rt剧烈搅拌混合物10分钟,并用MTBE(7.32mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/2)纯化残余物,得到标题化合物(289mg,88%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 0.15(s,9H),0.30(s,3H),0.58(q,6H),0.88(s,9H),0.89(s,9H),0.95(t,9H),0.98-1.05(m,2H),1.06(d,3H),1.20-1.72(m,7H),1.72-1.84(m,3H),1.84-2.16(m,9H),2.25(m,1H),2.42(m,2H),2.55(dd,1H),2.72-2.86(m,2H),2.92(m,2H),3.34(dd,1H),3.52(s,3H),3.44-3.68(m,6H),3.75(m,2H),3.85(m,2H),4.04(m,1H),4.19(dd,1H),4.24(m,1H),4.39(m,1H),4.59(m,1H),4.67(m,1H),4.78(s,1H),4.84(m,1H),5.45(m,1H),5.48(s,1H),5.68(s,1H),7.41(m,2H),7.58(m,1H),8.02(m,2H)。

[1676] 1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-(((2R,4R,6S)-6-(3-羟基丙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-溴-3-羟基己-5-烯-1-基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)丙-2-酮



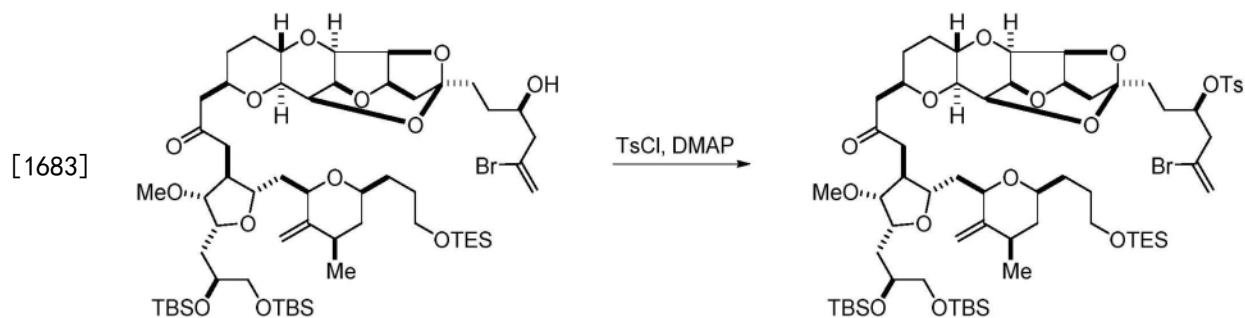
[1678] 将(R)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯(0.285g,0.223mmol)在甲醇(5.7mL)和THF(0.29mL)的混合物中的溶液用6-10% $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ 的甲醇(1.29g,0.893mmol)溶液处理,并在rt搅拌5d。加入碳酸钾(0.093g,0.67mmol),并在rt持续搅拌另外的1d。用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(4.28mL)和盐水(4.28mL)猝灭反应,并用MTBE(11.40mL)萃取三次。合并有机层,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并真空浓缩,得到标题化合物(280mg,119%)。

[1679] 1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-溴-3-羟基己-5-烯-1-基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)丙-2-酮



[1681] 将1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-(((2R,4R,6S)-6-(3-羟基丙基)-4-甲基-3-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-溴-3-羟基己-5-烯-1-基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)丙-2-酮(0.28g,0.265mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.6mL)溶液冷却至-78℃,并用2,6-二甲基吡啶(0.123mL,1.06mmol)和氯三乙基硅烷(0.054mL,0.32mmol)处理。在-78℃ 搅拌反应混合物2h。用甲醇(0.107mL,2.65mmol)猝灭反应,并在-78℃搅拌10分钟。在除去冷浴后,将混合物用水(5.6mL)处理,并升温至rt。将混合物用MTBE(11.20mL)萃取两次。合并有机层,用0.1N HCl(6.09mL,0.609mmol)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2.80mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩,得到标题化合物(327mg,105%)。

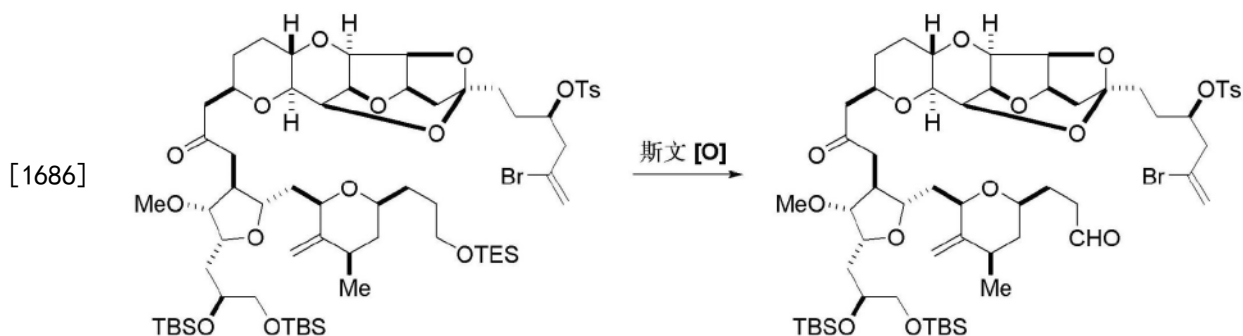
[1682] (R)-4-甲基苯磺酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-bis((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2(3H)-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯



[1684] 将1-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-3-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-((R)-5-溴-3-羟基己-5-烯-1-基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)丙-2-酮(0.327g,0.279mmol)溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.9mL),并用 DMAP(0.102g,0.837mmol)和p-TsCl(0.064g,0.34mmol)处理。在rt搅拌混合物16h。加入另外的 DMAP(0.020g,0.17mmol)和p-TsCl(0.016g,0.084mmol),并在rt持续搅拌另外的24h。将反应混合物用MTBE(20mL)稀释,并依次用0.1N HCl(8.4mL x2)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3.3mL)和盐水(3.3mL)洗涤。在浓缩后,通过柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至2/3)纯化残余物,得到标题化合物(215mg,三步收率 72%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 0.03(2s,9H),0.60(s,

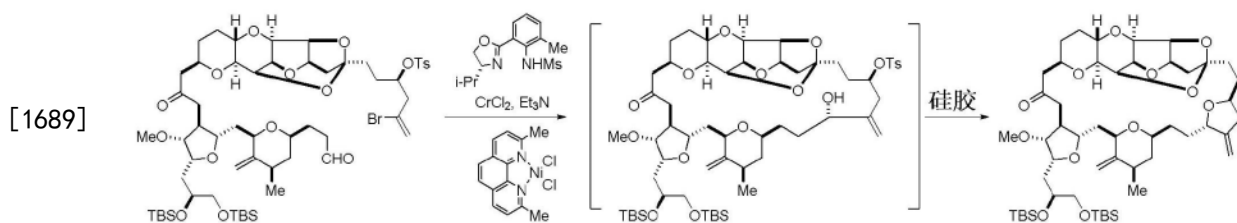
3H), 0.59 (q, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.94 (t, 9H), 0.96-1.10 (m, 2H), 1.06 (d, 3H), 1.28-1.60 (m, 5H), 1.60-1.84 (m, 6H), 1.84-2.16 (m, 8H), 2.24 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.51 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.68 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)。

[1685] (R)-4-甲基苯磺酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-氧代丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯



[1687] 将 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.30mL) 中的2M草酰氯的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.810mL, 1.62mmol) 溶液冷却至 $-78^\circ\text{C}$ , 并用DMSO (0.230mL, 3.24mmol) 处理。在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌10分钟后, 加入(R)-4-甲基苯磺酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯 (0.215g, 0.162mmol) 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.2mL) 溶液。在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌混合物10分钟, 并在 $-40^\circ\text{C}$  搅拌1h。在冷却回 $-78^\circ\text{C}$ 后, 将混合物用三乙基胺 (1.13mL, 8.10mmol) 处理, 并在 $-78^\circ\text{C}$  搅拌10分钟, 在 $0^\circ\text{C}$  搅拌20分钟。将所得混合物用水 (4.3mL) 处理, 并用MTBE (21.5mL) 稀释。分离有机层并用盐水洗涤。在浓缩后, 通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/1) 纯化残余物, 得到标题化合物 (166mg, 85%)。

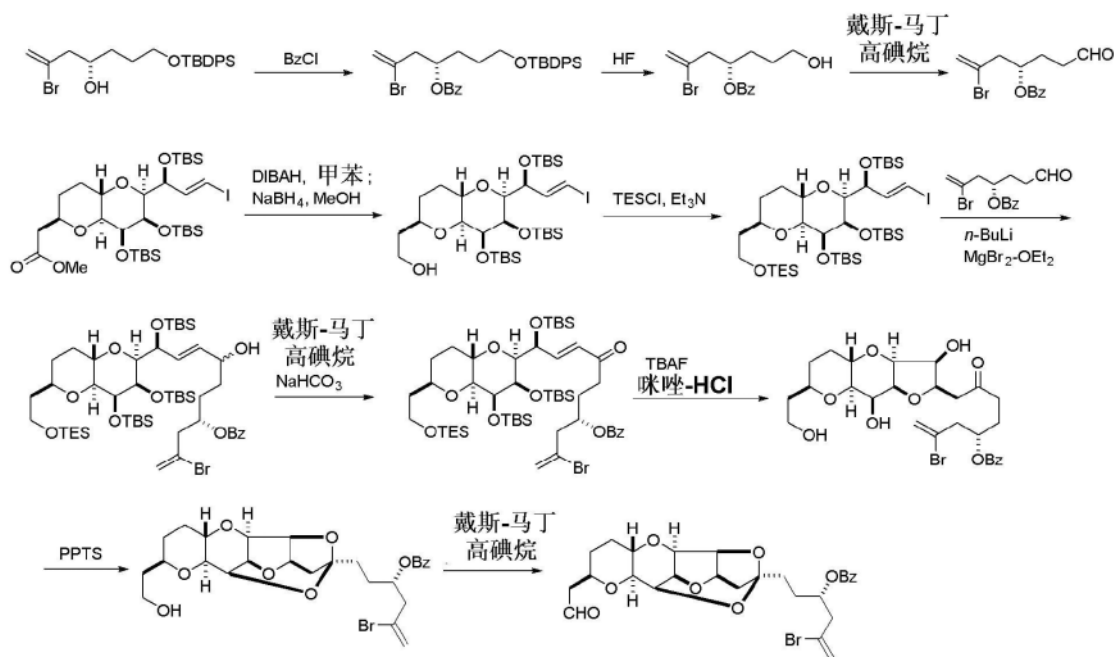
[1688] 双TBS醚



[1690] 将氯化亚铬 (0.520g, 4.23mmol) 加入用 $\text{N}_2$ 吹洗5分钟的3-颈烧瓶, 向烧瓶中加入(R)-N-(2-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-6-甲基苯基)甲磺酰胺 (1.25g, 4.23mmol) 在脱气的THF (7.5mL) 中的溶液。将混合物加热至 $30^\circ\text{C}$ , 并三乙基胺 (0.590mL, 4.23mmol) 处理, 并在 $33^\circ\text{C}$  搅拌1h。在冷却至 $0^\circ\text{C}$ 后, 将混合物用氯化镍 (II) 2,9-二甲基-1,10-菲咯啉络

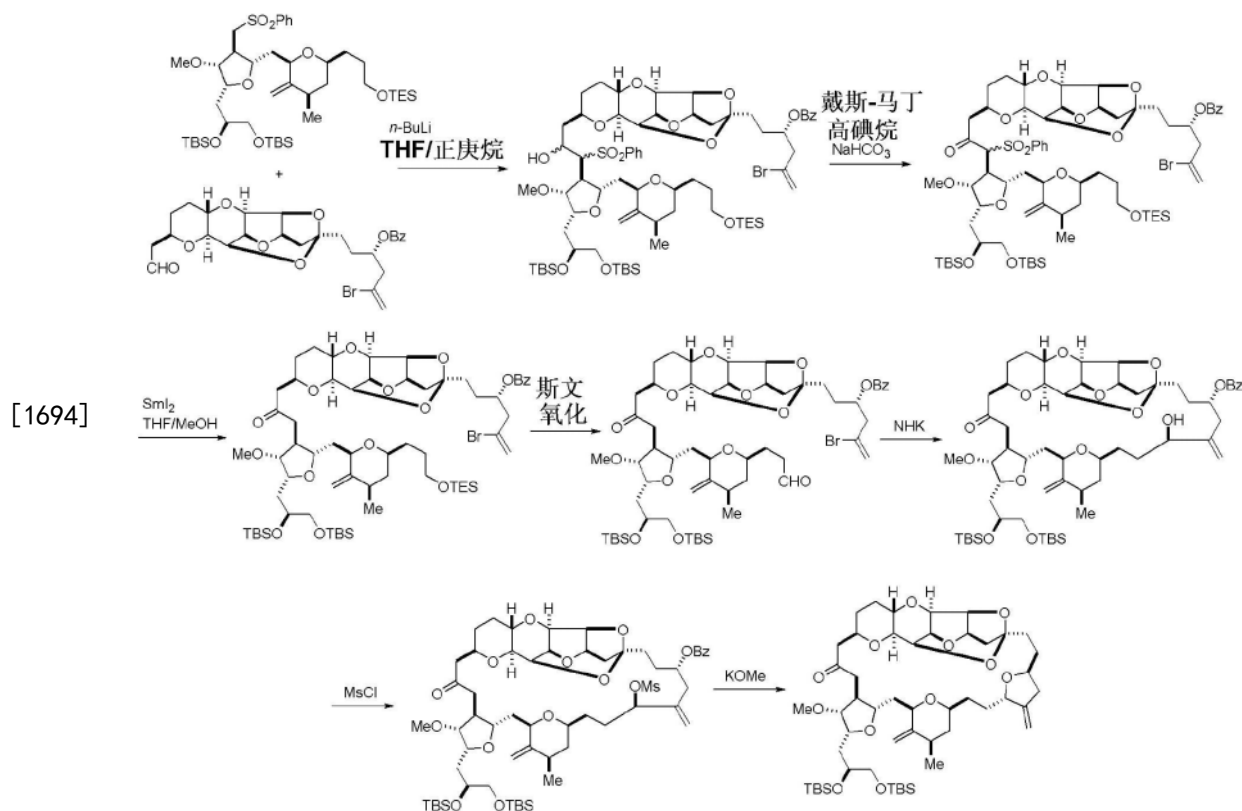
合物 (0.023g, 0.069mmol) 处理, 并用  $N_2$  吹洗 5 分钟。在除去冰浴后, 通过注射泵在 2h 内加入 (R)-4-甲基苯磺酸 1-((2S, 3aR, 4aR, 5S, 5aS, 7R, 9aS, 10aR, 10bS)-7-(3-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R, 4R, 6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-氧代丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2', 3':4, 5]呋喃并[3, 2-b]吡喃并[2, 3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯 (0.083g, 0.069mmol) 在脱气的 THF (4.98mL) 中的溶液。在 rt 搅拌混合物另外的 2h。在冷却至 0℃ 后, 用乙二胺 (0.926mL, 13.7mmol) 猝灭反应, 同时保持内部温度低于 10℃, 并在 rt 搅拌 10 分钟。将混合物用水 (9.96mL) 处理, 并用 MTBE (9.96mL) 萃取两次。合并有机层, 经  $MgSO_4$  干燥, 并真空浓缩。

[1691] 将残余物溶解于异丙醇 (IPA) (4.98mL), 用硅胶 (166mg) 处理, 并在 rt 搅拌 23h。将沉淀过滤, 并用 IPA (3 mL) 和庚烷 (3mL) 洗涤。将滤液在冰箱中老化 2d。过滤所得沉淀, 并用 IPA (5mL) 洗涤。浓缩滤液, 并通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷 = 1/10 至 3/2) 纯化, 得到标题化合物 (33mg, 50%), 通过将其  $^1H$  NMR 光谱与可信样品比较, 证实了其结构。 $^1H$  NMR (400MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  0.05 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.77 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.05-1.30 (m, 2H), 1.30-1.46 (m, 3H), 1.20-1.72 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.84-2.00 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.22 (m, 7H), 4.04 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.56 (bm, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.98 (m, 2H)。

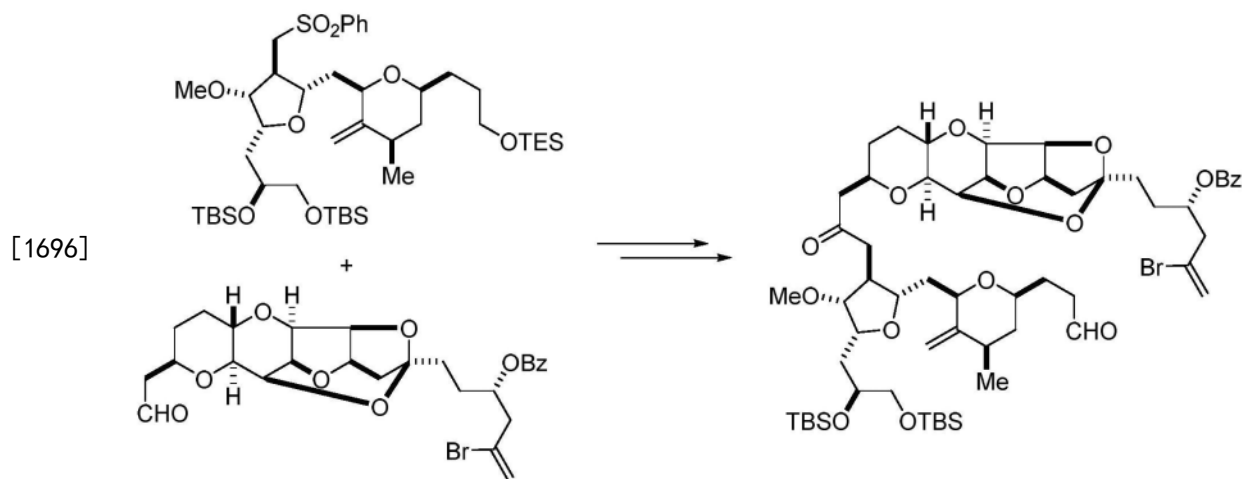


[1693] 全部化合物均是遵照上文所示的相同程序, 由 (S)-苯甲酸 2-溴-7-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基酯开始制备。





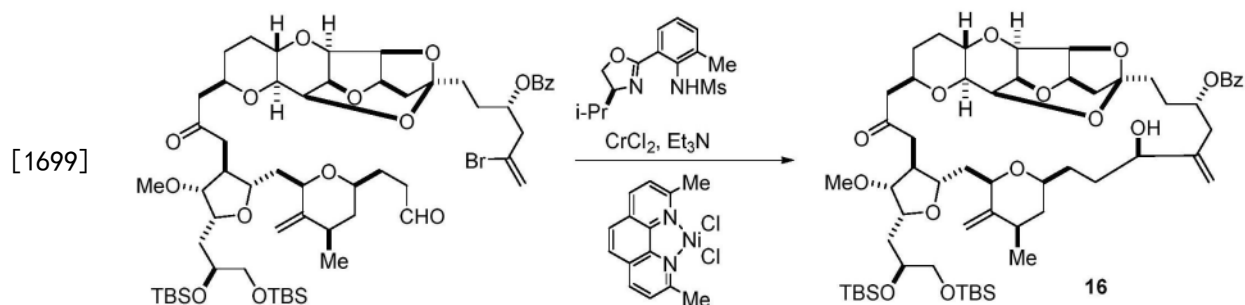
[1695] (S)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-氧代丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯



[1697] 该化合物的制备是遵照上文对(3R)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-羟基-3-(苯基磺酰基)丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯所示的相同程序,不同之处在于使用(S)-苯甲酸5-溴-1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,

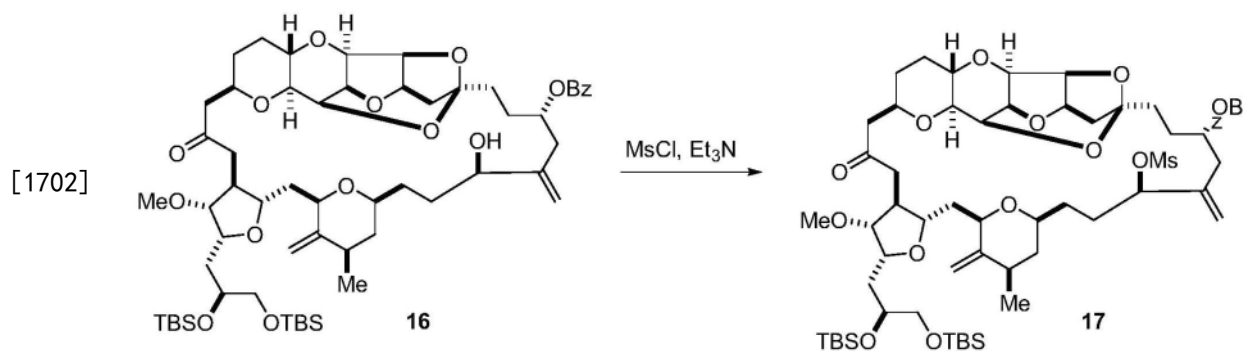
10aR,10bS)-7-(2-氧代乙基)十氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2(3H)-基)己-5-烯-3-基酯作为起始原料。

[1698] NHK大环化



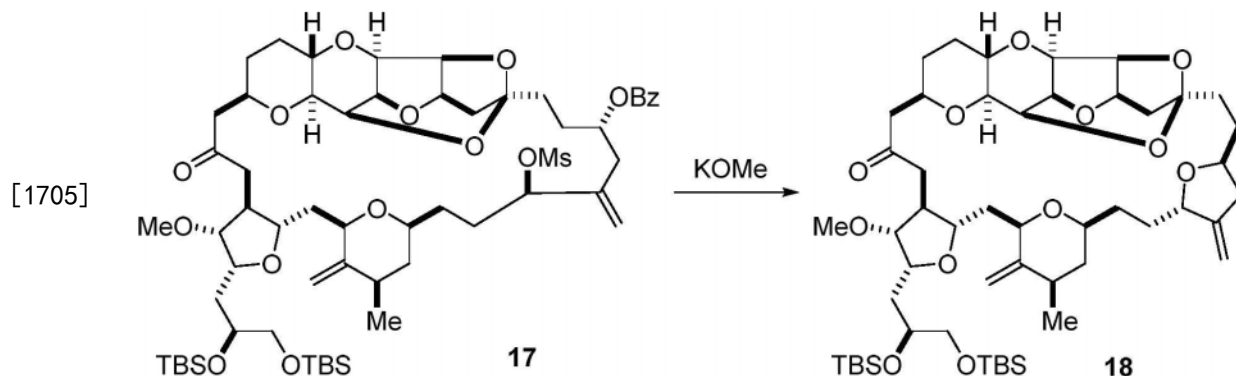
[1700] 将氯化亚铬(0.636g,5.18mmol)加入用 $N_2$ 吹洗5分钟的3-颈烧瓶,向烧瓶中加入(S)-N-(2-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-6-甲基苯基)甲磺酰胺(1.535g,5.18mmol)在脱气的THF(6.80mL)中的溶液。将所得混合物加热至30℃,加入三乙基胺(0.722mL,5.18mmol),并在33℃搅拌1h。在冷却至0℃后,将混合物用氯化镍(II)2,9-二甲基-1,10-菲咯啉络合物(0.040g,0.12mmol)处理,并用 $N_2$ 吹洗5分钟。在除去冰浴后,通过注射泵在1.5h内加入(S)-苯甲酸1-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-7-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(3-氧代丙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-2-基)-5-溴己-5-烯-3-基酯(化合物8;0.136g,0.117mmol)在脱气的THF(6.80mL)中的溶液。在rt搅拌混合物另外的2h。将反应冷却至0℃,用乙二胺(1.045mL,15.47mmol)猝灭,同时保持内部温度低于10℃,并在rt搅拌10分钟。将混合物用水(16.3mL)处理,并用正庚烷(8.2mL)萃取,然后用MTBE(16.3 mL)萃取两次。合并有机层,经 $MgSO_4$ 干燥,并真空浓缩。将残余物用正庚烷(20mL)处理,并在rt搅拌20分钟。滤除沉淀的配体,并用庚烷(20mL)和IPA(10mL)冲洗。将滤液在冰箱(-20℃)中老化20h。过滤沉淀,并用IPA冲洗。浓缩滤液,并通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/1)纯化,得到化合物16(88 mg,69%)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ )  $\delta$ 0.02(s,9H),0.6(s,3H),0.86(s,18H),1.10(m,4H),1.42(m,3H),1.64-2.00(m,8H),2.06-2.30(m,8H),2.45(m,2H),2.64(m,2H),2.94(m,2H),3.11(m,1H),3.19(m,1H),3.36(s,3H),3.48(m,1H),3.56(m,1H),3.64-3.90(m,5H),3.80-4.30(m,4H),4.41(m,1H),4.59(m,1H),4.68(m,1H),4.79(m,1H),4.92(s,1H),5.06(s,1H),5.28(s,1H),5.40(m,1H),7.41(m,2H),7.58(m,1H),8.02(m,2H)。

[1701] NHK产物的甲磺酰化



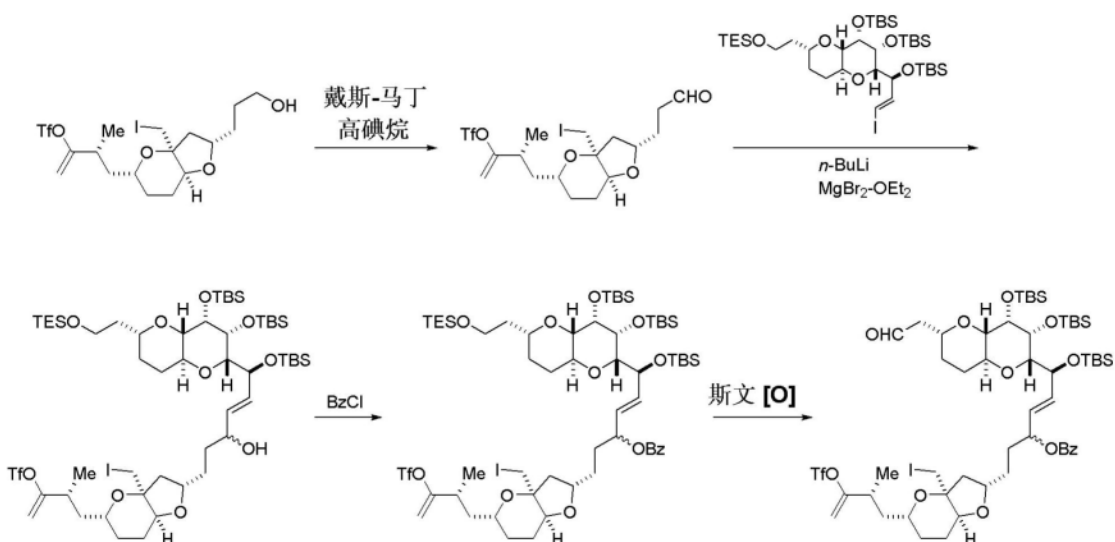
[1703] 将化合物16 (0.084g, 0.078mmol) 的THF (2.94mL) 溶液冷却至0℃, 并用三乙基胺 (0.043mL, 0.31mmol) 和甲烷磺酰氯 (0.018mL, 0.23mmol) 处理。在0℃搅拌30分钟后, 用水 (3.36mL) 猝灭反应, 并用MTBE (5.04mL) 萃取三次。合并有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩, 得到化合物17 (88mg)。

[1704] 用KOMe环化

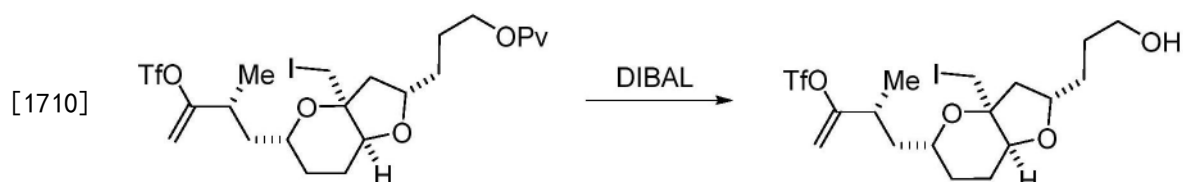


[1706] 将化合物17 (0.080g, 0.069mmol) 的THF (4.0mL) 溶液冷却至0℃, 并用25%甲醇钾的甲醇 (0.068g, 0.24 mmol) 溶液处理。用20h将混合物缓慢升温至rt。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (2.4mL) 猝灭反应, 并用MTBE (6.4 mL) 萃取三次。合并有机层并经MgSO<sub>4</sub>干燥。在浓缩后, 通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷=1/10至2/1) 纯化 残余物, 得到化合物18 (45mg, 两步收率68%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 0.05 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.77 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.05-1.30 (m, 2H), 1.30-1.46 (m, 3H), 1.20-1.72 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.84-2.00 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.22 (m, 7H), 4.04 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.56 (bm, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.98 (m, 2H)。

[1707] 实施例8: 通过C.26-C.27大环化来制备式 (ID) 的化合物

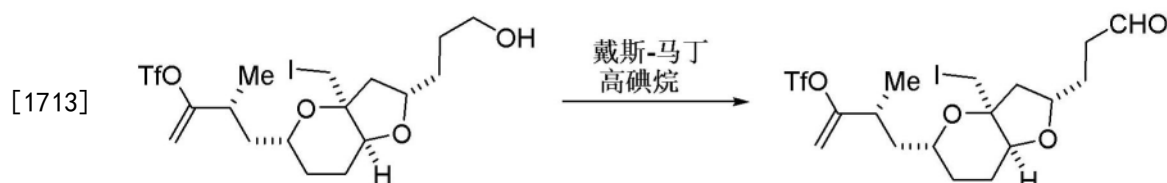


[1709] (R)-三氟甲磺酸4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-(3-羟基丙基)-3a-(碘代甲基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-5-基)-3-甲基 丁-1-烯-2-基酯



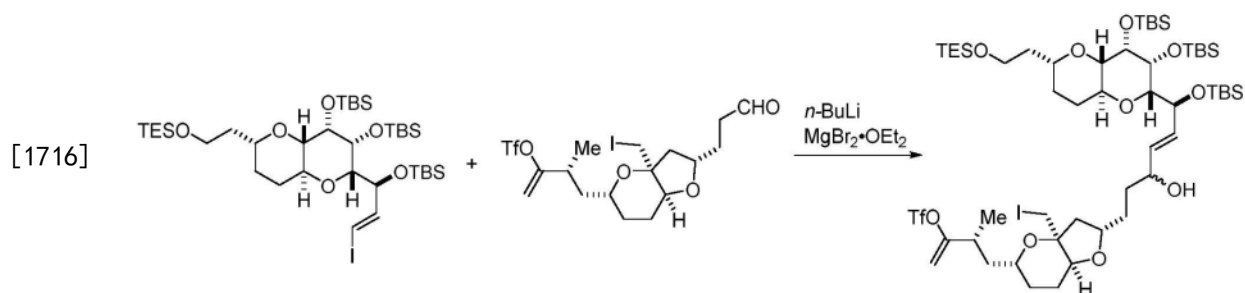
[1711] 将新戊酸3-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)丙基酯(6.80g, 10.9mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (68.0mL)溶液冷却至 $-78^\circ\text{C}$ ,并在20分钟内用1M DIBAL的甲苯(23.88mL, 23.88mmol)溶液处理,同时保持内部温度低于 $-70^\circ\text{C}$ 。将反应混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟。用甲醇(4.39mL)猝灭反应,同时保持内部温度低于 $-60^\circ\text{C}$ 。在除去冷浴后,将混合物用1 N HCl(109mL)和MTBE(102mL)处理,并在环境温度下搅拌20分钟。分离有机层,并用MTBE(102mL)萃取水层。合并有机层,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,并浓缩,得到标题化合物(8.8g,被甲苯污染)。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.45-1.70 (m, 8H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.10 (d, 1H)。

[1712] (R)-三氟甲磺酸4-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-2-(3-氧代丙基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-5-基)-3-甲基丁-1-烯-2-基酯



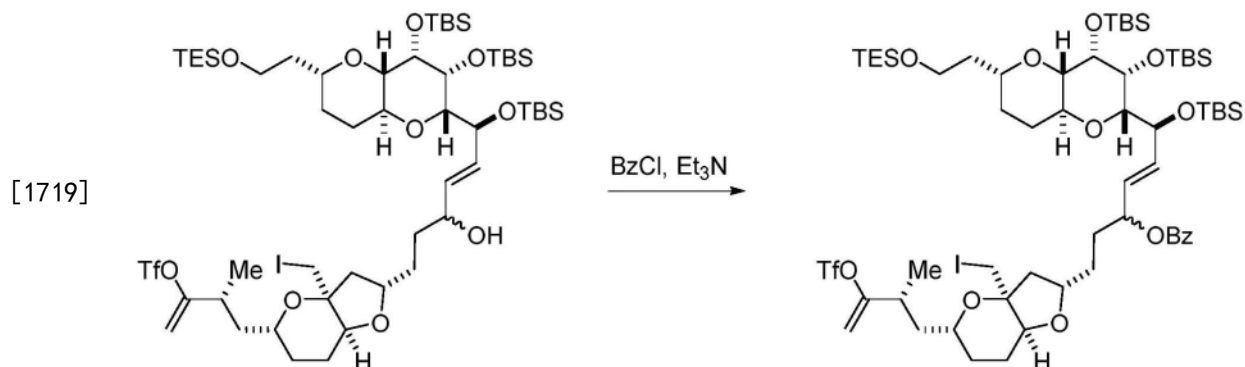
[1714] 将(R)-三氟甲磺酸4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-(3-羟基丙基)-3a-(碘代甲基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-5-基)-3-甲基丁-1-烯-2-基酯(2.64g, 4.87mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (26.4mL)溶液用戴斯-马丁高碘烷(3.10g, 7.30mmol)处理,并在rt搅拌1h。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20mL)和20% $\text{Na}_2\text{SO}_3$ (20mL)猝灭反应,并用MTBE(20mL)萃取三次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷1=10至1/3)纯化残余物,得到标题化合物(970mg, 两步收率56%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (d, 3H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.45-1.70 (m, 5H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.32 (dd, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[1715] (3R)-三氟甲磺酸4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-((6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基己-4-烯-1-基)-3a-(碘代甲基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-5-基)-3-甲基丁-1-烯-2-基酯



[1717] 将((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-2-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-3,4-二基)双(氧基))双(叔丁基二甲基硅烷)(1.295g,1.51mmol)的THF(10.20mL)溶液冷却至-78℃,并用1.6M n-BuLi的己烷(0.944mL,1.51mmol)溶液处理,同时保持内部温度低于-60℃。在-78℃搅拌15分钟之后,将混合物用溴化镁二乙基醚络合物(0.390g,1.51mmol)在THF(6 mL)和甲苯(1mL)的混合物中的溶液处理,同时保持内部温度低于-60℃,并在-78℃搅拌30分钟。加入(R)-三氟甲磺酸4-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-2-(3-氧代丙基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-5-基)-3-甲基丁-1-烯-2-基酯(0.68g,1.258mmol)的THF(6.80mL)溶液,将所得混合物在-78℃搅拌3h,并用14h缓慢升温至 rt。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(6.80mL)猝灭反应,并用MTBE(0.150mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/3)纯化残余物,得到标题化合物(455mg, 28%)。

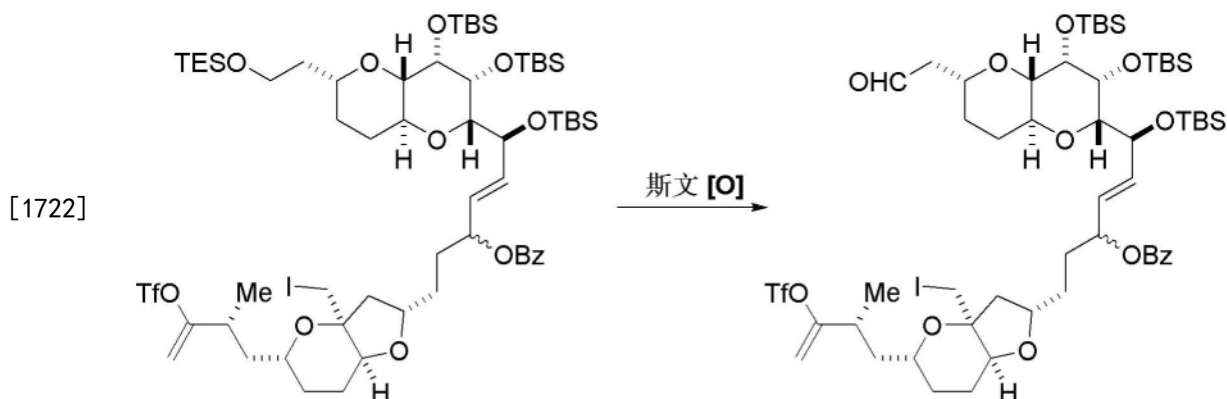
[1718] (6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯



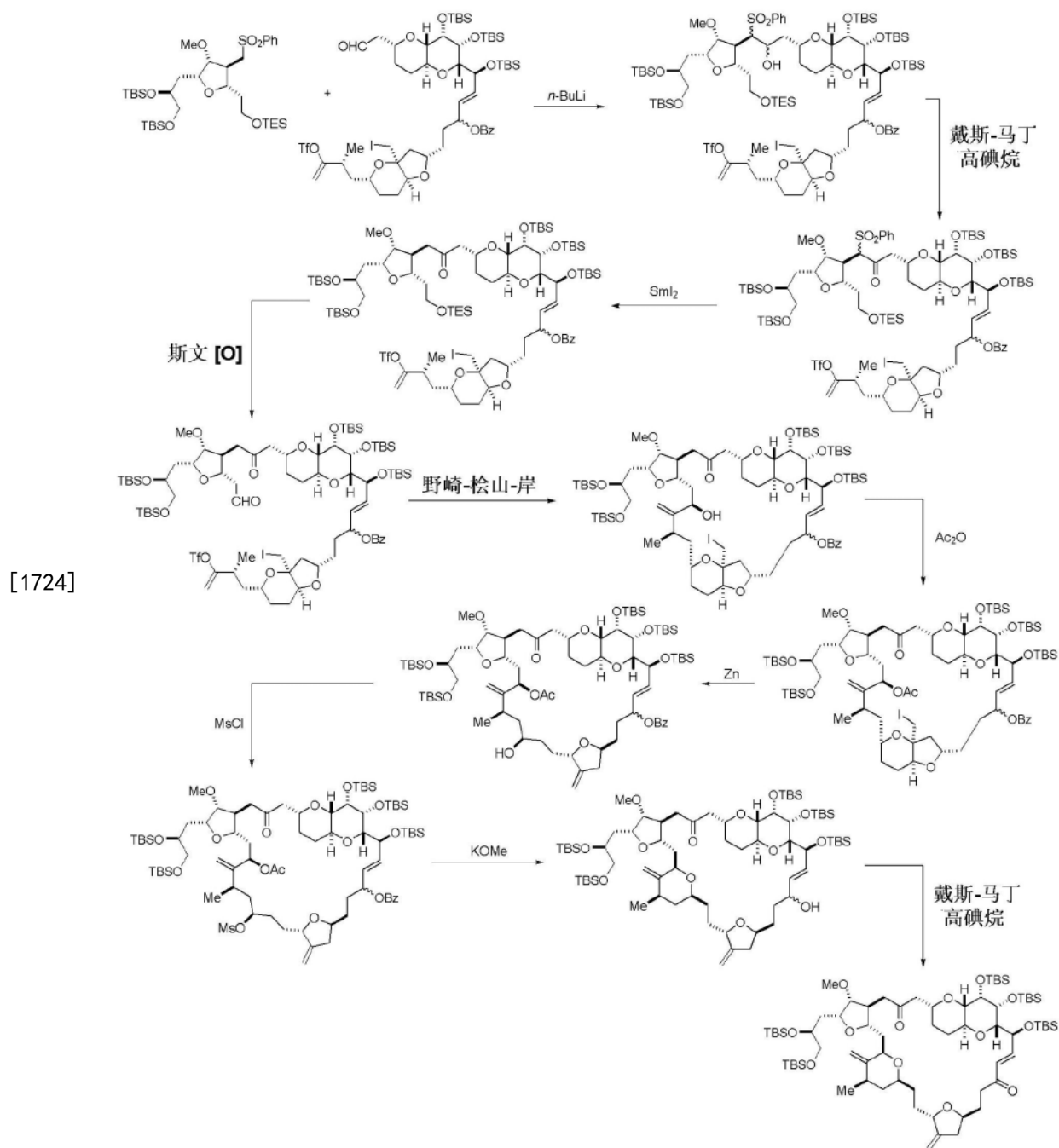
[1720] 将(3R)-三氟甲磺酸4-((2S,3aS,5R,7aS)-2-((6S,E)-6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基己-4-烯-1-基)-3a-(碘代甲基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-5-基)-3-甲基丁-1-烯-2-基酯(0.455g, 0.358 mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.55mL)溶液用苯甲酰氯(0.083mL,0.72mmol)、三乙基胺(0.15mL, 1.1mmol)和DMAP(4.4mg,0.036mmol)处理。将混合物在环境温度下搅拌40h。用水(4.6mL)猝灭反应,并用MTBE(9.1mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/5)纯化残余物,得到标题化合物(316mg,64%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ-0.08-0.12(多s,18H),0.55(m,6H),0.81(2s,9H),0.85-1.00(m,27H),

1.05-1.30 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 1.40-1.90 (m, 16H), 2.29 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.02 (m, 2H)。

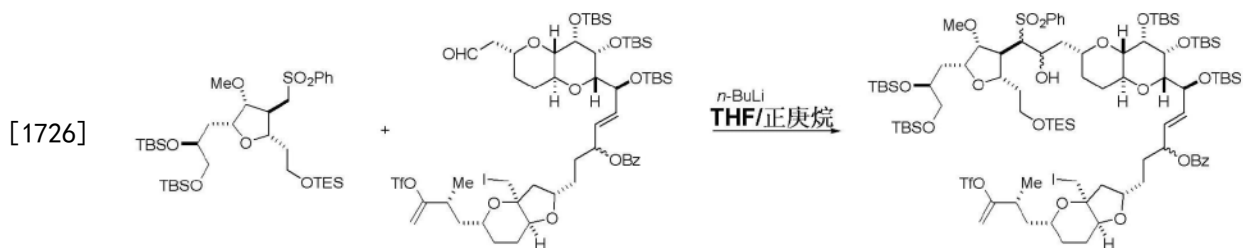
[1721] (6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-氧代乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯



[1723] 将草酰氯 (0.141mL, 1.61mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.32mL) 溶液冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并用 DMSO (0.228mL, 3.22mmol) 处理。在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 10 分钟后, 将混合物用 (6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯 (0.316g, 0.230mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.8mL) 溶液处理。将混合物在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 20 分钟, 并在  $-40^\circ\text{C}$  搅拌 1h。在冷却至  $-78^\circ\text{C}$  后, 将混合物用三乙基胺 (1.12mL, 8.04mmol) 处理, 并在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 10 分钟, 在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 20 分钟。将反应混合物用水 (6.3mL) 处理, 并用 MTBE (6.32mL) 稀释。分离有机层, 并用盐水洗涤。在浓缩后, 通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷 = 1/10 至 1/2) 纯化残余物, 得到标题化合物 (284mg)。

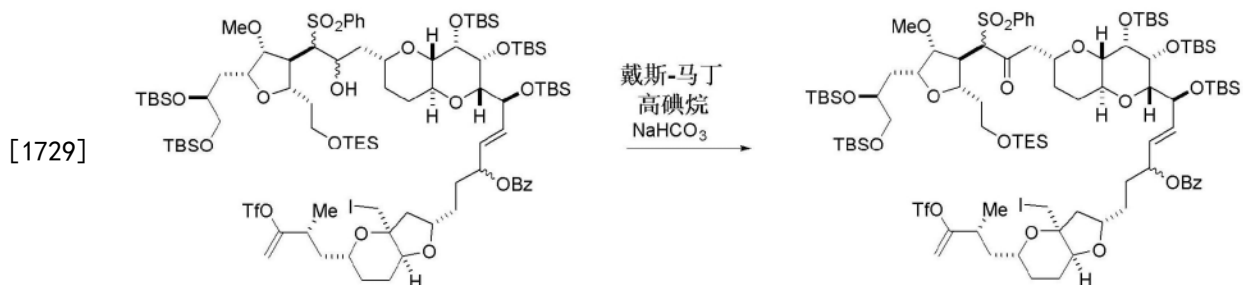


[1725] (6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)四氢呋喃-3-基)-2-羟基-3-(苯基磺酰基)丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯



[1727] 将(S)-5-(((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)-5-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)四氢呋喃-2-基)甲基)-2,2,3,3,8,8,9,9-八甲基-4,7-二氧杂-3,8-二硅杂癸烷(0.214g,0.298mmol)的THF(3mL)溶液冷却至-5℃。将混合物用1.6M n-BuLi的己烷(0.186mL,0.298mmol)溶液处理,并在-5℃搅拌20分钟。在冷却至-78℃后,将混合物用(6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-(2-氧代乙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯(0.150g,0.119mmol)的正庚烷(4.2mL)溶液处理。将混合物在-78℃搅拌4h。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(7.5mL)猝灭反应,并用MTBE(15mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/20至1/2)纯化残余物,得到标题化合物(177mg,75%)。

[1728] (6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯

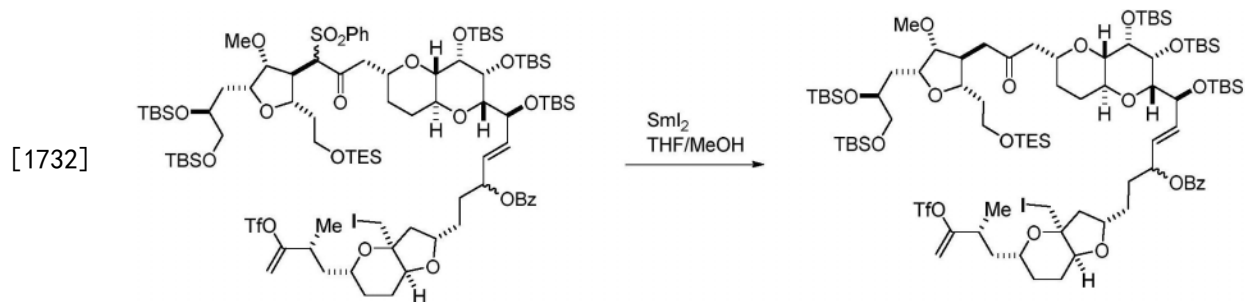


[1730] 将(6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)四氢呋喃-3-基)-2-羟基-3-(苯基磺酰基)丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯(0.177g,0.09mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.54mL)溶液用碳酸氢钠(0.011g,0.13mmol)和戴斯-马丁高碘烷(0.057g,0.13mmol)处理,并在rt搅拌1h。加入另外的戴斯-马丁高碘烷(0.019g,0.045mmol),并在rt持续搅拌另外的1h。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3.5mL)和20%Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(3.5mL)猝灭反应,并用MTBE(3.5mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/3)纯化残余



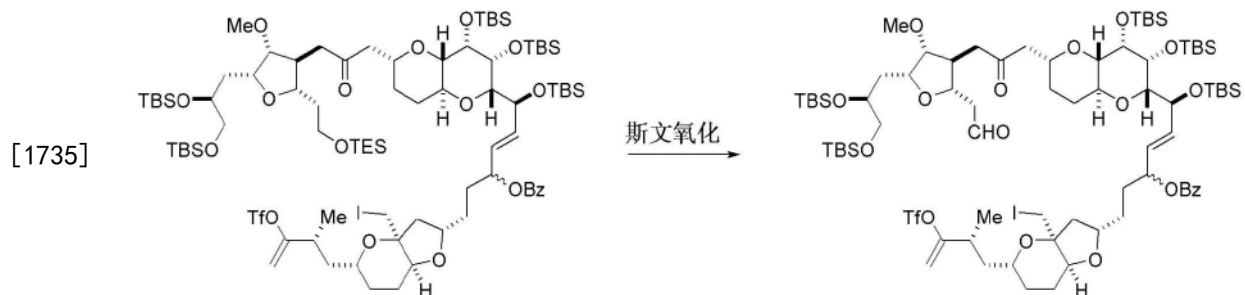
余物,得到标题化合物(170mg,96%)。

[1731] (6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯



[1733] 将(6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代-3-(苯基磺酰基)丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯(0.17g,0.086mmol)在THF(1.4mL)和甲醇(0.85mL)的混合物中的溶液冷却至-78℃,并用0.1M SmI<sub>2</sub>的THF(1.29mL,0.129mmol)溶液处理。在-78℃搅拌1h后,加入另外的0.1 M SmI<sub>2</sub>的THF(0.86mL,0.086mmol)溶液,并在-78℃持续搅拌另外的2h。用罗谢尔盐(510mg,1.807 mmol)、碳酸钾(509mg,3.69mmol)和水(5.1mL)的混合物猝灭反应,并用MTBE(8.5mL)萃取两次。合并有机层,并经MgSO<sub>4</sub>干燥,得到标题化合物(127mg,80%)。

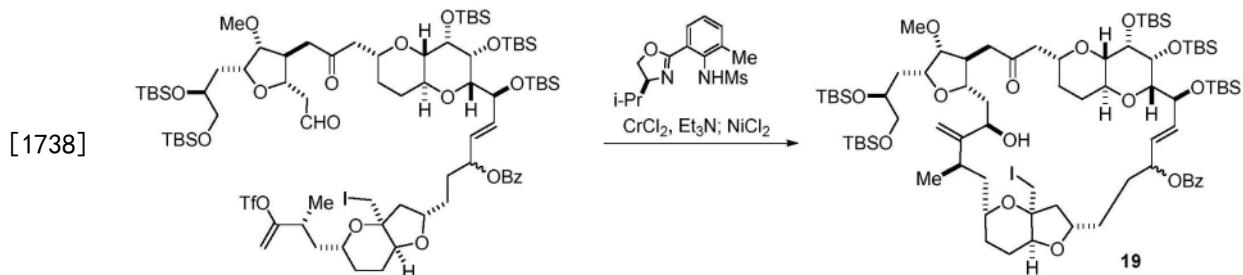
[1734] (6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-氧代乙基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯



[1736] 将草酰氯(0.061mL,0.69mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.54mL)溶液冷却至-78℃,并用DMSO(0.098mL,1.4mmol)处理。在-78℃搅拌10分钟后,加入(6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,

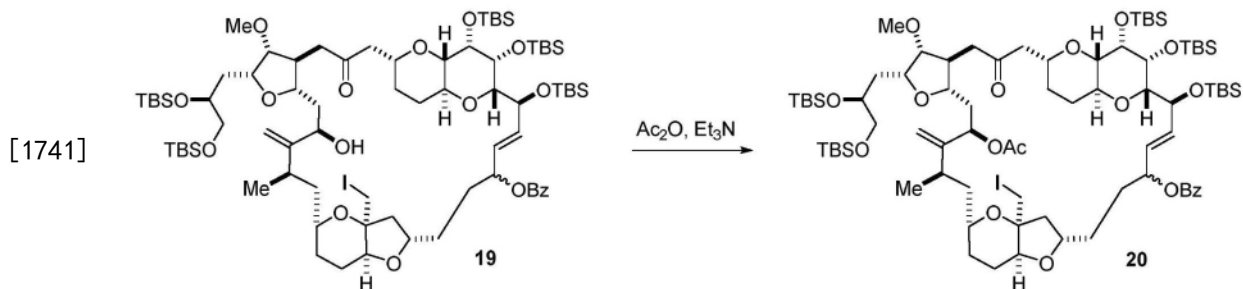
6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-((三乙基甲硅烷基)氧基)乙基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯(0.127g, 0.069mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5mL)溶液。将所得溶液在-78℃搅拌10分钟,并在-40℃搅拌1h。在冷却至-78℃后,将混合物用三乙基胺(0.5mL,3.6mmol)处理,并在-78℃搅拌10分钟,在0℃搅拌20分钟。将混合物用水(5mL)处理,并用MTBE(10mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/5)纯化残余物,得到标题化合物(86mg,72%)。

[1737] NHK大环化



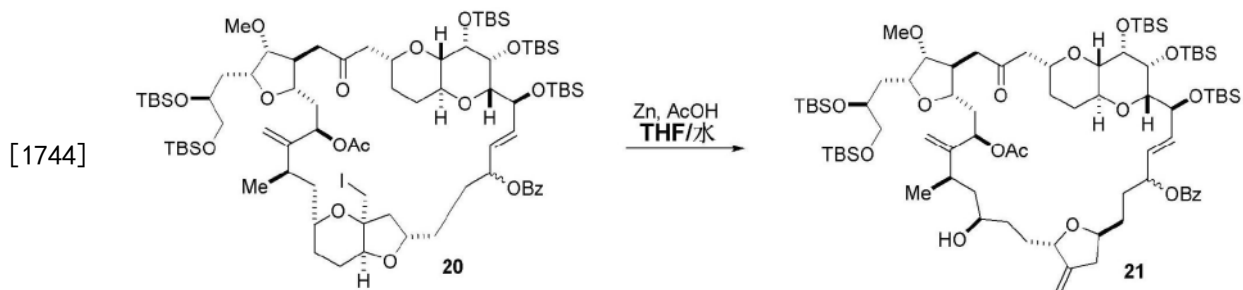
[1739] 将(S)-N-(2-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-6-甲基苯基)甲磺酰胺(0.829g, 2.797mmol)溶解于脱气的乙腈(7.12mL)中,并用氯化亚铬(0.346g,2.82mmol)处理。在用氮气吹洗5分钟后,将混合物加热至30℃,并用Et<sub>3</sub>N(0.39mL,2.8mmol)处理。将混合物在34℃搅拌1h。在冷却至0℃后,将混合物用氯化镍(6.7mg, 0.052mmol)处理,并用氮气吹洗5分钟。在除去冰浴后,在40分钟内通过注射泵用(6S,E)-苯甲酸6-((2S,3R,4S,4aS,6R,8aS)-6-(3-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-2-(2-氧代乙基)四氢呋喃-3-基)-2-氧代丙基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((2S,3aS,5R,7aS)-3a-(碘代甲基)-5-((R)-2-甲基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)丁-3-烯-1-基)六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃-2-基)己-4-烯-3-基酯(0.089g,0.052mmol)在THF(3.1mL)和乙腈(1.4mL)的混合物中的溶液处理混合物。将混合物在20℃搅拌另外的2h。将混合物用正庚烷(8.90 mL)稀释,过滤以除去不溶性残余物,并用正庚烷(8.90mL)洗涤。分离庚烷层,并用正庚烷(8.9mL)萃取乙腈层。合并庚烷层,并用乙腈(8.90mL)洗涤两次。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/2)纯化残余物,得到化合物19(18mg和11mg的在C.14差向异构的两种产物,总收率36%)。质量[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>=1587.0和1586.9,分别对于两种产物(计算值1586.8)。

[1740] 乙酰化



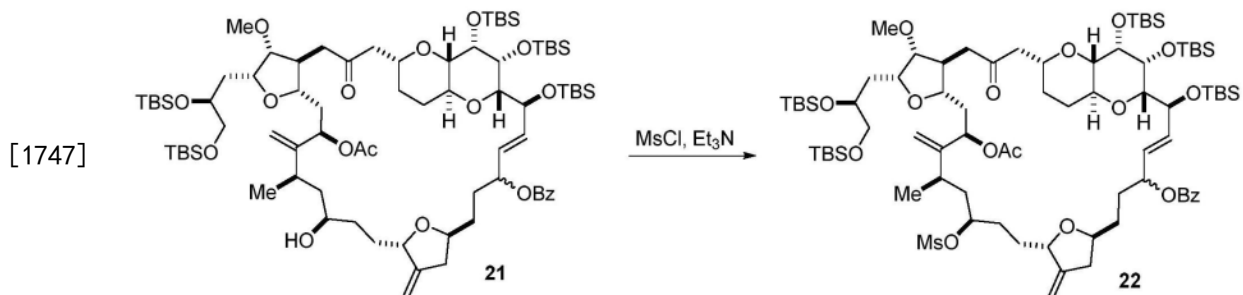
[1742] 将化合物19 (0.029g, 0.018mmol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 溶液用乙酸酐 (0.012mL, 0.13mmol)、三乙基胺 (0.026 mL, 0.19mmol) 和DMAP (0.226mg, 1.85μmol) 处理。在rt搅拌1h后, 加入另外的三乙基胺 (0.026mL, 0.19mmol)、乙酸酐 (0.012mL, 0.13mmol) 和DMAP (0.226mg, 1.85μmol), 并在rt持续搅拌另外的3h。用水猝灭反应, 并用MTBE萃取两次。合并有机层, 并经MgSO<sub>4</sub>干燥。在浓缩后, 将残余物通过硅胶垫过滤, 并真空浓缩滤液, 得到化合物20 (30mg)。

[1743] Vasella片段化



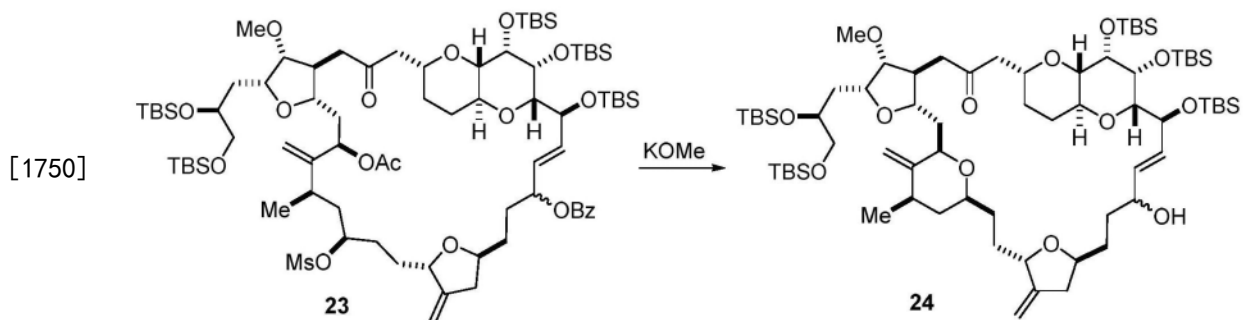
[1745] 将化合物20 (0.030g, 0.019mmol) 的THF (1.2mL) 溶液用水 (0.3mL)、锌粉 (0.036g, 0.56mmol) 和乙酸 (0.021mL, 0.37mmol) 处理。将混合物在rt搅拌2h。加入另外的锌粉 (0.036g, 0.56mmol) 和乙酸 (0.021 mL, 0.37mmol), 并在rt持续搅拌15h。将混合物用MTBE (30mL) 稀释, 并通过Celite®垫过滤以除去不溶性固体。将滤液用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5mL) 洗涤两次, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩, 得到化合物21 (27 mg)。

[1746] 甲磺酰化



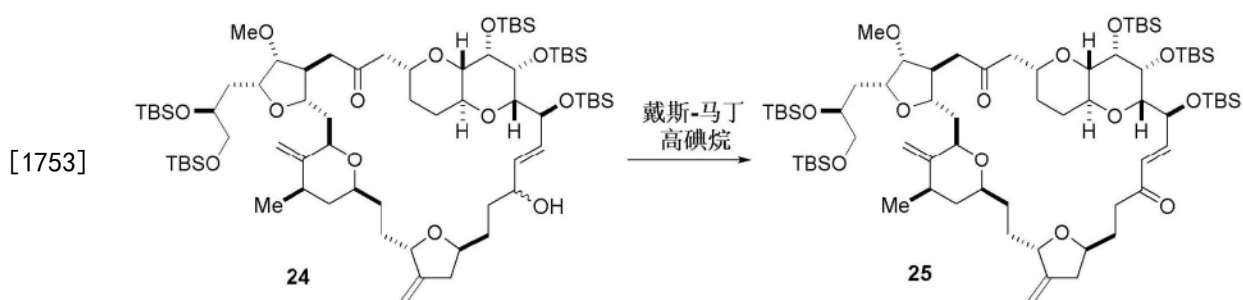
[1748] 将化合物21 (0.027g, 0.018mmol) 的THF (2mL) 溶液冷却至0℃, 并用MsCl (5.7μL, 0.073mmol) 和三乙基胺 (0.020mL, 0.15mmol) 处理。将混合物在0℃搅拌1h。用水 (4mL) 猝灭反应, 并用MTBE (8mL) 萃取两次。合并有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩, 得到化合物22 (27mg)。

[1749] 用KOMe环化



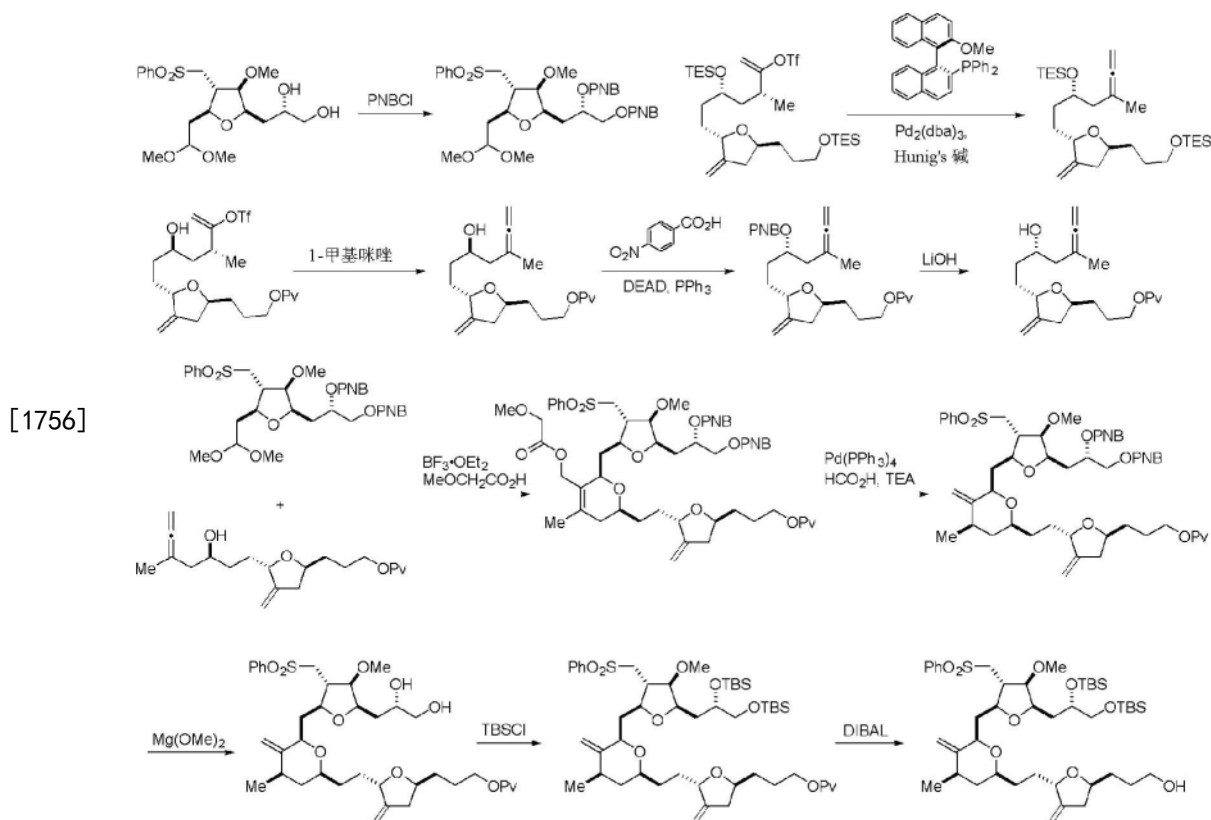
[1751] 将化合物23 (0.027g, 0.017mmol) 的THF (3mL) 溶液冷却至0℃, 并用25%甲醇钾的甲醇 (0.025mL, 0.086 mmol) 溶液处理。将混合物在0℃搅拌3h, 并用14h缓慢升温至15℃。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (2.70mL) 猝灭 反应, 并用MTBE (8.10mL) 萃取。分离有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并真空浓缩, 得到化合物24 (23mg)。

[1752] 氧化成共轭酮

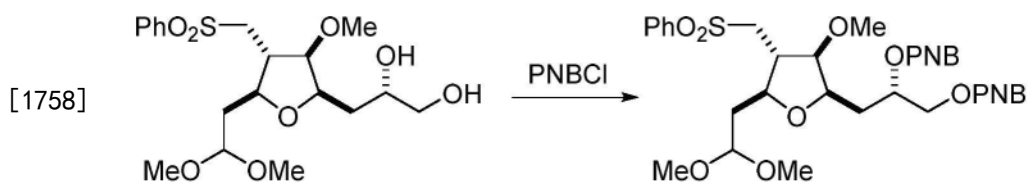


[1754] 将化合物24 (0.023g, 0.017mmol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 溶液用戴斯-马丁高碘烷 (0.015g, 0.035mmol) 处理, 并在rt搅拌30分钟。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2mL) 和20%Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2mL) 猝灭反应, 并用MTBE (2mL) 萃取。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥。在浓缩后, 通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/5) 纯化残余物, 得到化合物25 (1mg)。通过将<sup>1</sup>H NMR光谱与可信样品的比较, 证实了结构。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ-0.08 (s, 3H), 0.02 (s, 12H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.85 (s, 27H), 0.92 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 1.01 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.53 (m, 3H), 1.60-1.85 (m, 7H), 1.92 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.84 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.01 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H)。

[1755] 实施例9: 通过C.0-C.1大环化来制备式 (ID) 的化合物

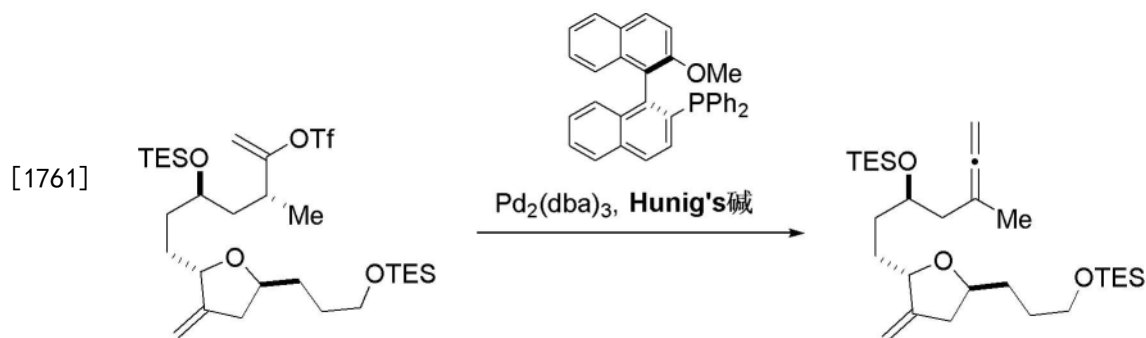


[1757] (S)-双(4-硝基苯甲酸)3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



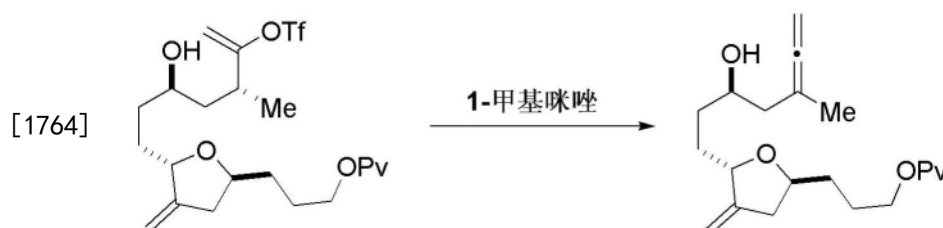
[1759] 将(S)-3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二醇 (1.90g, 4.54mmol) 溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19mL), 并用吡啶 (2.203mL, 27.24mmol) 和4-硝基苯甲酰氯 (2.53g, 13.6mmol) 处理。将混合物在rt搅拌20h, 并在40℃搅拌20h。加入另外的4-硝基苯甲酰氯 (0.842g, 4.54 mmol) 和吡啶 (0.734mL, 9.08mmol), 并在40℃持续搅拌另外的1d。用水 (25mL) 猝灭反应, 过滤以除去不溶性固体, 并用MTBE (25mL) 萃取两次。合并有机层, 用1N HCl (20mL) 和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (15mL) 洗涤, 并经MgSO<sub>4</sub>干燥。在浓缩后, 通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/1) 纯化残余物, 得到标题化合物 (2.05g, 两步收率77%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85 (t, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (q, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.25 (m, 4H)。

[1760] 三乙基(((S)-5-甲基-1-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基)氧基)硅烷



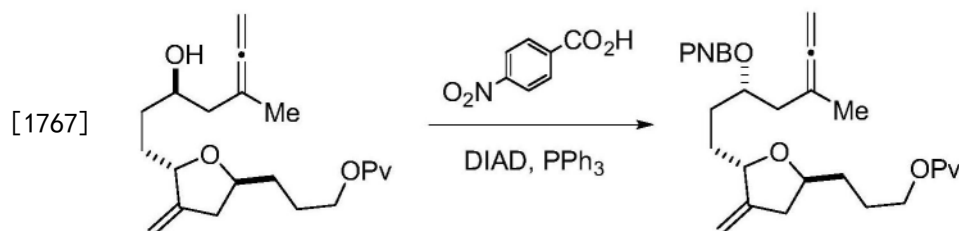
[1762] 用氮吹洗 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5.7mg, 6.2 $\mu\text{mol}$ ) 和 (S)-(-)-(二苯基膦基)-2'-甲氧基-1,1'-联萘 (0.012g, 0.025mmol) 的混合物5分钟,用正庚烷(1mL)处理,并在rt搅拌10分钟。在加入Hünig's碱 (0.11mL, 0.62mmol) 和 (3R,5R)-三氟甲磺酸3-甲基-7-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-((三乙基甲硅烷基)氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)-5-((三乙基甲硅烷基)氧基)庚-1-烯-2-基酯 (0.20g, 0.31mmol) 的正庚烷 (2mL) 溶液后,将混合物在rt搅拌20h,在 35℃搅拌2d,并在50℃搅拌1d。将混合物冷却至rt,通过Celite®垫过滤以除去催化剂,并将垫用正庚烷冲洗。真空浓缩无色滤液,得到标题化合物 (SM和丙二烯的1:1混合物)。

[1763] 新戊酸3-((2S,5S)-5-((R)-3-羟基-5-甲基庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯



[1765] 将新戊酸3-((2S,5S)-5-((3R,5R)-3-羟基-5-甲基-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)庚-6-烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯 (90.0g, 180mmol) 溶解于1,2-二氯乙烷 (900mL),并用1-甲基咪唑 (25.8mL, 323.632mmol) 处理。将混合物在85℃搅拌5h。在冷却至rt后,将混合物用MTBE (1.8L) 稀释,依次用1.0M HCl的水 (500 mL) 溶液、水 (200mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 和盐水 (150mL) 洗涤,并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在浓缩后,通过柱层析 (乙酸乙酯/正庚烷=3/7) 纯化残余物,得到丙二烯和乙炔的混合物。将混合物进一步通过制备HPLC纯化,得到标题化合物 (20g, 31%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (s, 9H), 1.40-1.80 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.27 (dd, 1H), 2.46 (bs, 1H), 2.70 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 4.39 (bm, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 5.00 (s, 1H)。

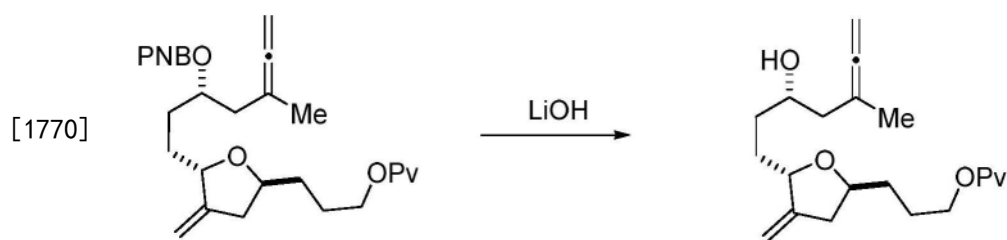
[1766] (S)-4-硝基苯甲酸5-甲基-1-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基酯



[1768] 将新戊酸3-((2S,5S)-5-((R)-3-羟基-5-甲基庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢

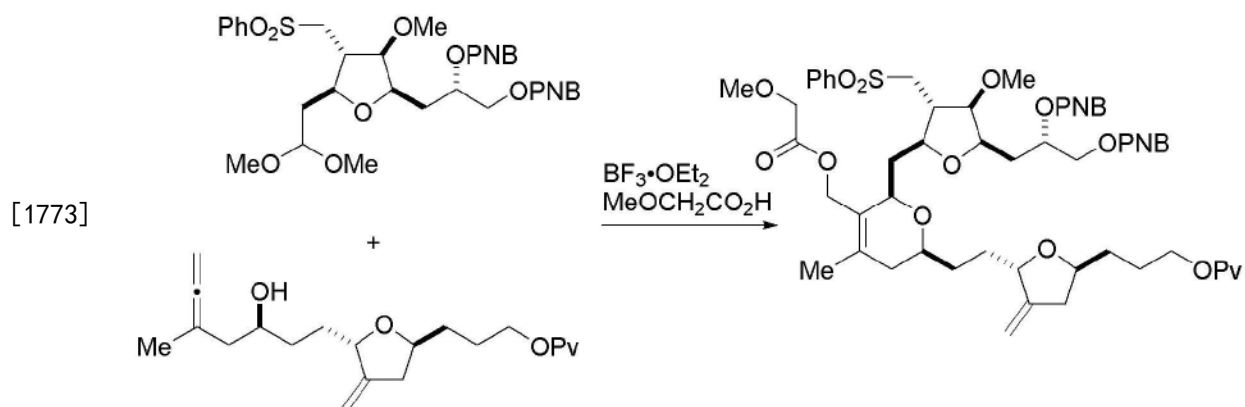
呋喃-2-基)丙基酯(6.94g,19.8 mmol)溶解于甲苯(35.4mL),并用4-硝基苯甲酸(4.30g,25.7mmol)和三苯基膦(6.75g,25.7mmol)处理。在冷却至0℃后,向混合物加入DIAD(4.62mL,23.7mmol),并在0℃搅拌2.5h。将混合物用MTBE(156mL)稀释,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(39.0mL)洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/9)纯化残余物,得到标题化合物(9.9g,100%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ1.19(s,9H),1.49(m,1H),1.53-1.80(m,5H),1.73(s,3H),1.88(m,2H),2.28(m,2H),2.41(m,1H),2.68(m,1H),4.02(m,1H),4.08(m,2H),4.40(m,1H),4.45(m,1H),4.52(m,1H),4.81(s,1H),4.99(s,1H),5.34(m,1H),8.20(m,2H),8.30(m,2H)。

[1769] 新戊酸3-((2S,5S)-5-((S)-3-羟基-5-甲基庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯



[1771] 将(S)-4-硝基苯甲酸5-甲基-1-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)庚-5,6-二烯-3-基酯(9.90g,19.8mmol)溶解于THF(100mL)和水(50mL)的混合物,并用氢氧化锂单水合物(2.50g,59.4 mmol)处理。将混合物在rt搅拌16h。将反应混合物用盐水(118mL)稀释,并用MTBE(470mL)萃取。浓缩有机层,并通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=15/85)纯化,得到标题化合物(5.55g,80%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ1.20(s,9H),1.40-1.80(m,9H),1.65(s,3H),2.10(m,2H),2.25(dd,1H),2.68(dd,1H),3.79(m,1H),4.05(m,2H),4.40(m,1H),4.62(m,2H),4.85(s,1H),5.00(s,1H)。

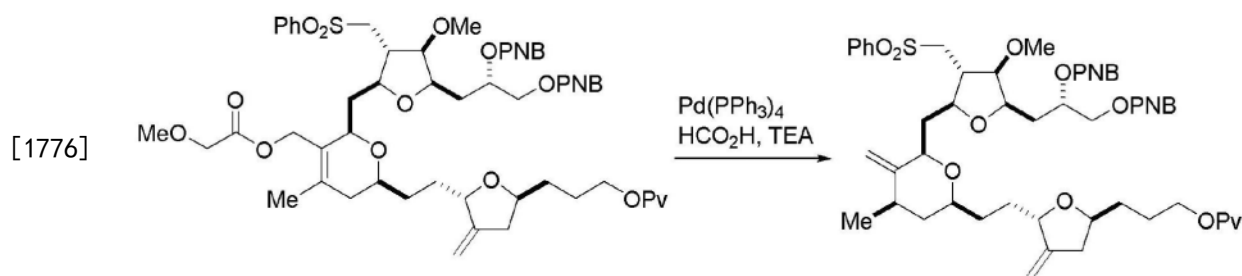
[1772] (S)-双(4-硝基苯甲酸)3-((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,6S)-3-(2-甲氧基乙酰氧基)甲基-4-甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1774] 将新戊酸3-((2S,5S)-5-((S)-3-羟基-5-甲基庚-5,6-二烯-1-基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯(0.200g,0.571 mmol)和(S)-双(4-硝基苯甲酸)3-((2R,3R,4S,5S)-5-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(0.573g,0.799mmol)的混合物溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.0mL),并冷却至-30℃。将混合物依次用甲

氧基乙酸(0.657mL, 8.56mmol)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.217mL, 1.71mmol)处理,并在 $-30^\circ\text{C}$ 至 $-20^\circ\text{C}$ 搅拌7h。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(14.4mL)猝灭反应,并用MTBE(10mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至2/3)纯化残余物,得到标题化合物(518mg, 83%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.18(s, 9H), 1.40-1.74(m, 8H), 1.70(s, 3H), 1.76-1.96(m, 4H), 2.16-2.34(m, 3H), 2.60-2.70(m, 2H), 3.00(dd, 1H), 3.16(dd, 1H), 3.34(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.61(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.94-3.46(m, 7H), 4.26(m, 1H), 4.52(d, 1H), 4.58-4.69(m, 3H), 4.73(s, 1H), 4.92(s, 1H), 5.66(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.90(m, 2H), 8.1-8.3(m, 8H)。

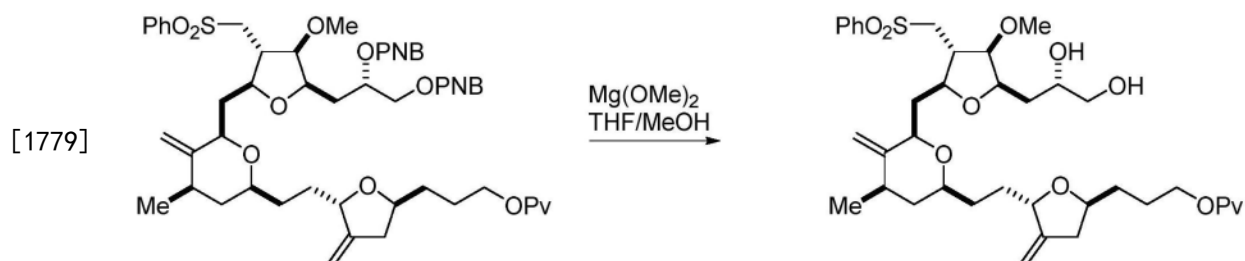
[1775] (S)-双(4-硝基苯甲酸)3-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-甲氧基-5-(((2R, 4R, 6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S, 5S)-3-亚甲基-5-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯



[1777] 将 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.024g, 0.021mmol)和三苯基膦(0.022g, 0.084mmol)在THF(2.3mL)(在有小盖的小瓶中)中的混合物加热至 $60^\circ\text{C}$ ,并搅拌5分钟。将混合物用(S)-双(4-硝基苯甲酸)3-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-甲氧基-5-(((2R, 6S)-3-(2-甲氧基乙酰氧基)甲基-4-甲基-6-(2-((2S, 5S)-3-亚甲基-5-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(0.230g, 0.21 mmol)、甲酸(0.040mL, 1.1mmol)和三乙基胺(0.147mL, 1.05mmol)在THF(3.4mL)中的混合物处理。将混合物在 $60^\circ\text{C}$ (浴)搅拌46h。在冷却至rt后,将混合物用水(10.5mL)处理,并用MTBE(10.5mL)萃取两次。合并有机层,并用盐水(10mL)洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至1/2)纯化残余物,得到标题化合物(148mg, 70%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.06(d, 3H), 1.18(s, 9H), 1.24-1.68(m, 8H), 1.68-1.80(m, 2H), 1.86(m, 1H), 2.04-2.28(m, 4H), 2.56(m, 1H), 2.58-2.68(m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.36(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.58(dd, 1H), 3.73(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.95(m, 1H), 4.01(m, 1H), 4.06(m, 2H), 4.23(m, 1H), 4.60-4.72(m, 3H), 4.78(s, 2H), 4.92(s, 1H), 5.72(m, 1H), 7.62(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.97(m, 2H), 8.1-8.3(m, 8H)。

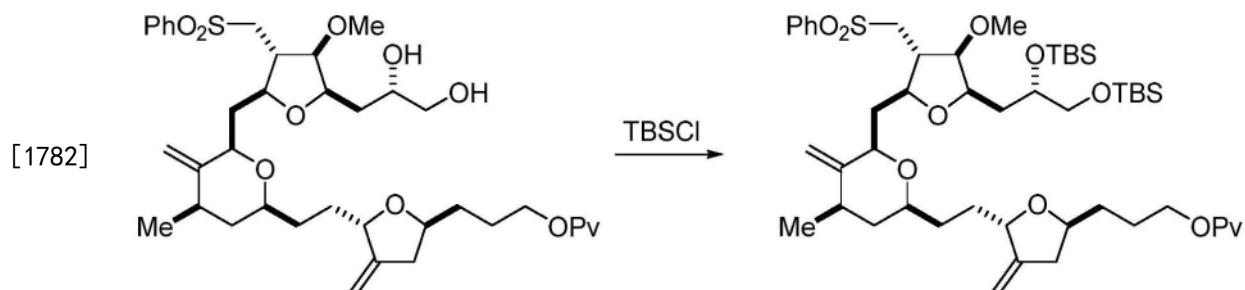
[1778] 新戊酸3-((2S, 5S)-5-(2-((2S, 4R, 6R)-6-(((2S, 3S, 4R, 5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯





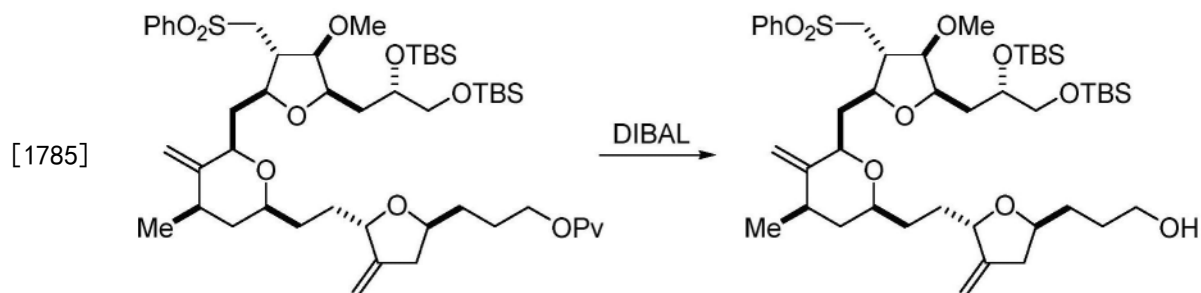
[1780] 将(S)-双(4-硝基苯甲酸)3-((2R,3R,4S,5S)-3-甲氧基-5-(((2R,4R,6S)-4-甲基-3-亚甲基-6-(2-((2S,5S)-3-亚甲基-5-(3-(新戊酰基氧基)丙基)四氢呋喃-2-基)乙基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-4-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)丙-1,2-二基酯(1.90g,1.89mmol)在THF(1.9mL)和甲醇(38mL)的混合物中的溶液用6-10%  $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ 的甲醇(2.07mL,1.13mmol)溶液处理。将混合物在rt搅拌2h。用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(19mL)猝灭反应,浓缩除去甲醇,并用乙酸乙酯(19mL)萃取三次。合并有机层,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在浓缩后,通过柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至2/1)纯化残余物,得到标题化合物(934mg,70%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.08(d,3H),1.20(s,9H),1.34-1.84(m,11H),1.90-2.06(m,2H),2.14-2.26(m,3H),2.58-2.68(m,2H),3.04-3.16(m,2H),3.41(m,1H),3.46(s,3H),3.56(dd,1H),3.60(m,1H),3.66(dd,1H),3.83(m,1H),3.92(s,2H),3.92-4.00(m,2H),4.07(m,2H),4.26(bm,1H),4.68(d,1H),4.80(d,1H),4.85(s,1H),4.92(s,1H),7.62(m,2H),7.70(m,1H),7.99(m,2H)。

[1781] 新戊酸3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯

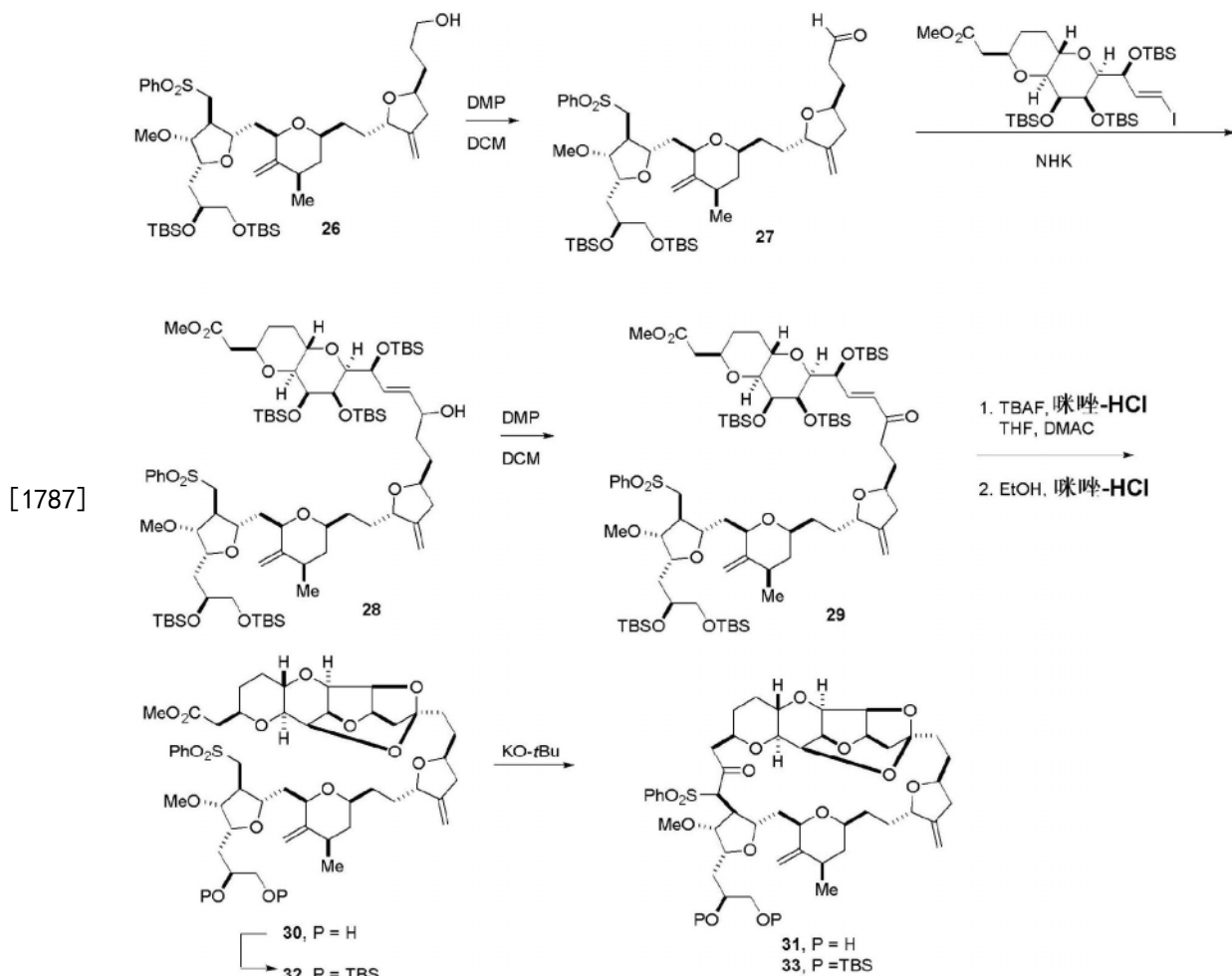


[1783] 将新戊酸3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯(0.040 g,0.057mmol)的DMF(1mL)溶液用咪唑(0.019g,0.28mmol)和TBSCl(0.026g,0.17mmol)处理,并在rt搅拌3h。加入另外的TBSCl(0.026g,0.17mmol)和咪唑(0.019g,0.28mmol),并在rt持续搅拌3d。用水(4mL)猝灭反应,并用MTBE(5mL)稀释。分离有机层,用水(4mL)洗涤两次,并经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,得到标题化合物(40mg)。

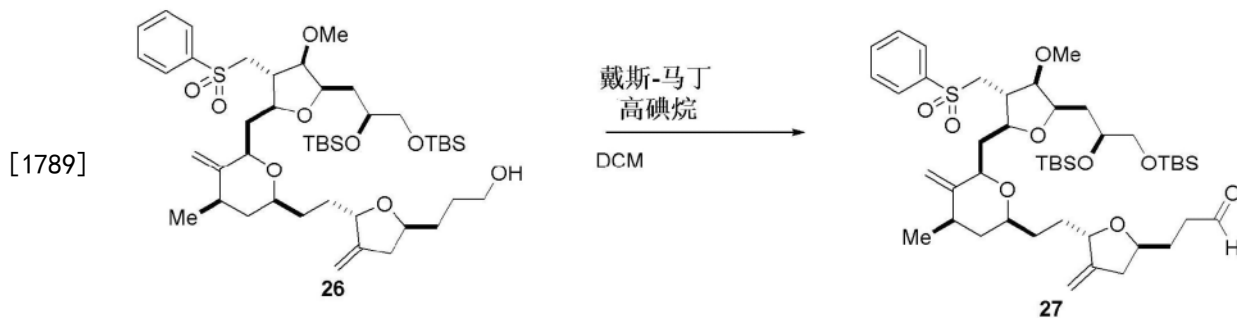
[1784] 3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-1-醇



[1786] 将新戊酸3-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙基酯(0.040g,0.043mmol)的甲苯(1.5mL)溶液冷却至-78℃,并用1.5M DIBAL的甲苯(0.114mL,0.171mmol)溶液处理。将混合物在-78℃搅拌30分钟。加入另外的1.5M DIBAL的甲苯(0.057mL,0.086mmol)溶液,并在-78℃持续搅拌另外的1h。用1N HCl(1mL)和MTBE(10mL)猝灭反应,并在rt搅拌1h。分离有机层,并依次用水(5mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)和盐水(3mL)洗涤。在浓缩后,通过硅胶柱层析(乙酸乙酯/正庚烷=1/10至2/3)纯化残余物,得到标题化合物(13mg,三步收率60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 0.02(s,6H),0.04(s,6H),0.88(s,18H),1.02(d,3H),1.34-1.48(m,2H),1.48-1.70(m,6H),1.76(m,1H),1.80-1.94(m,3H),2.02(m,1H),2.14-2.28(m,3H),2.56(m,1H),2.64(m,1H),3.20(m,2H),3.40(m,1H),3.43(s,3H),3.48(dd,1H),3.65-3.72(m,5H),3.76-3.86(m,3H),3.98(m,1H),4.30(m,1H),4.68(s,1H),4.78(s,1H),4.86(s,1H),4.92(s,1H),7.60(m,2H),7.70(m,1H),8.21(m,2H)。



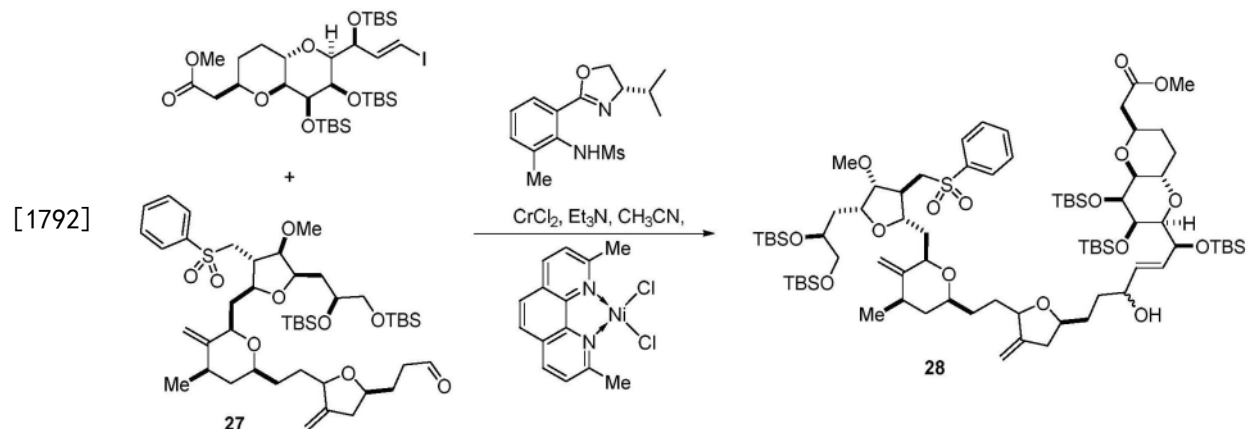
[1788] 3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-1-醛



[1790] 将3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙-1-醇26 (5.72g, 6.721mmol) 溶解于DCM (43.3mL, 673.711mmol), 并加入水 (0.036mL, 2.016 mmol)。用4分钟分批加入戴斯-马丁高碘烷 (DMP) (3.60g, 8.488mmol), 同时保持温度低于25℃, 并通过TLC (MTBE和硅胶) 监控反应。加入另外的DMP (2.550g, 5.012mmol), 并搅拌反应直到化合物26被消耗。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 然后加入10%硫代硫酸钠水溶液 (50mL)。分配混合物, 并用二氯甲烷 (DCM) 萃取水层两次。用水洗涤合并的DCM萃取物, 将溶液经硫酸钠干燥,

并浓缩,得到橙色油状物27 (5.63g, 99%收率), 其直接用于下一步骤。

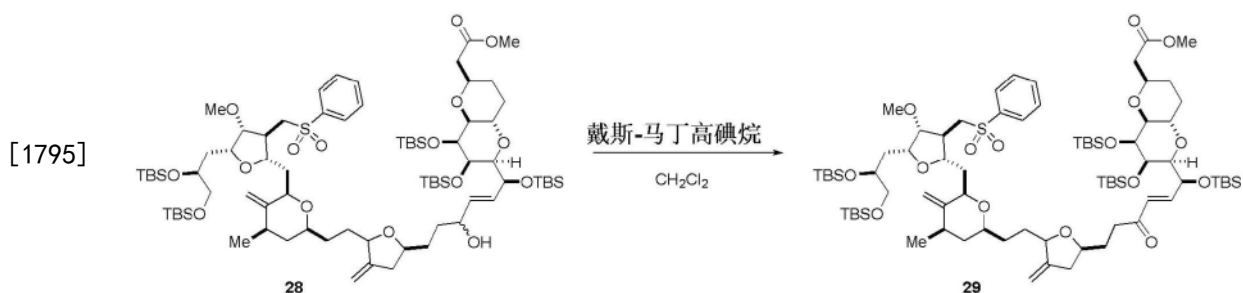
[1791] 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基己-2-烯-1-基)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲基酯



[1793] 将(S)-N-(2-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-6-甲基苯基)甲磺酰胺 (3.84g, 12.94mmol) 加入装有三通栓、隔板和固体加料喷枪(solid addition pistol)的3颈烧瓶。将氯化铬(II) (1.59g, 12.94mmol) 加入固体加料喷枪, 并用氮(3x真空/N<sub>2</sub>-反向冲洗通过3三通栓)吹洗装置。加入四氢呋喃(17.58mL)。将CrCl<sub>2</sub>分批加入经剧烈搅拌的溶液。将所得悬浮液升温至30℃, 并加入TEA (1.85mL, 12.94mmol)。将溶液搅拌60分钟, 然后冷却至0℃。加入[(2,9-二甲基-1,10-菲咯啉)二氯镍(II)]络合物(0.224g, 0.663mmol)的四氢呋喃(2.5mL)溶液, 然后加入3-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)丙醛27 (2.198g, 2.588mmol) 和2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-((S,E)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-碘烯丙基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲基酯 (2.394g, 3.106mmol) 在THF (4.4mL) 中的混合物。使反应升温至RT, 并通过TLC和HPLC监控。在结束后, 将反应冷却至5-10℃, 并加入乙二胺(2.184mL, 25.88mmol)。将混合物搅拌1小时, 然后加入正庚烷(25mL) 和水(25mL)。分离各层, 并用正庚烷(25mL) 萃取水层两次。合并合并的有机层, 并依次用盐酸水溶液(1.0N, 25mL)、水(25mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(25mL) 和饱和氯化钠水溶液(25mL) 洗涤。将溶液用硫酸钠干燥, 过滤, 并部分真空浓缩。过滤沉淀的(S)-N-(2-(4-异丙基-4,5-二氢噁唑-2-基)-6-甲基苯基)甲磺酰胺, 并用庚烷(20mL) 洗涤滤饼。将滤液和洗液浓缩至干, 并将粗产物在用庚烷(4CV) 老化的Biotage® Snap KP-Sil 100g柱上纯化。用庚烷加载粗产物, 并用庚烷/乙酸乙酯(9:1、4:1、7:3和1:1庚烷/乙酸乙酯, 5CV/次) 洗脱。合并含有产物的流分, 在真空除去挥发物后提供浅黄色油状物28 (2.773g, 72%)。

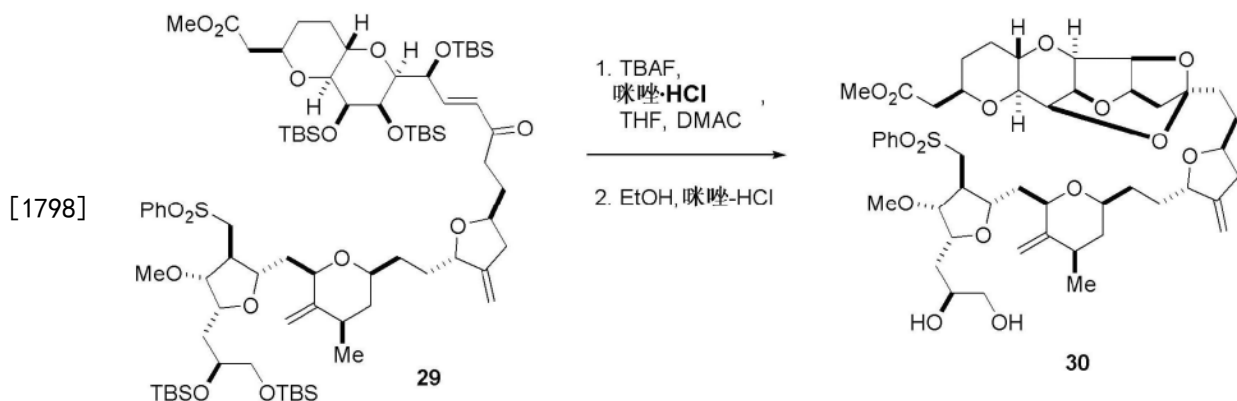
[1794] 2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲

基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代己-2-烯-1-基)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲基酯



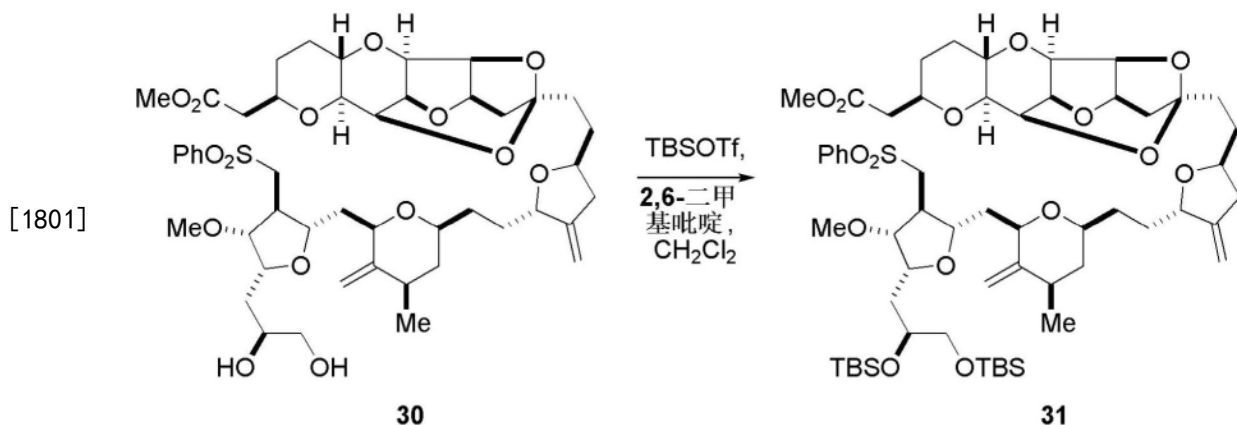
[1796] 将2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-羟基己-2-烯-1-基)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲基酯 28 (2.773g, 0.1856mmol) 溶解于DCM (13.4mL), 并加入水 (1.67μL, 0.093mmol)。分批加入戴斯-马丁高碘烷 (0.944g, 2.227mmol), 同时保持温度低于22℃。当认为反应结束时, 加入25mL饱和碳酸氢钠水溶液, 然后加入10%硫代硫酸钠水溶液 (25 mL)。将混合物搅拌20分钟, 分配各层。用二氯甲烷 (DCM) (2x 40mL) 萃取水层。真空浓缩合并的有机层, 提供29 (2.688g, 1.8mmol, 97%收率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.92 (dd, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.60 (t, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.87-4.02 (m, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.65-3.66 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H), 3.41-3.42 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.43 (m, 6H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.44-2.73 (m, 4H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.63-1.92 (m, 6H), 1.13-1.58 (m, 5H), 1.02-1.08 (m, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.98-1.10 (m, 3H), 0.93-0.95 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 18H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)。

[1797] 2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲基酯



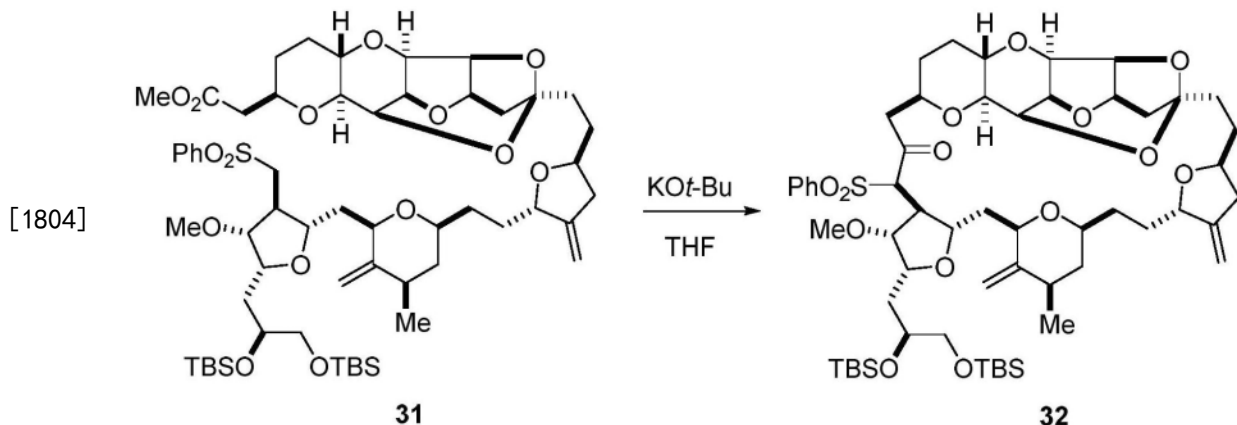
[1799] 将2-((2R,4aS,6S,7R,8S,8aS)-6-((1S,E)-6-((2S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)-1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氧代己-2-烯-1-基)-7,8-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)八氢吡喃并[3,2-b]吡喃-2-基)乙酸甲基酯29(4.26g,2.854mmol)溶解于THF(63.9mL,779.855mmol)和N,N-二甲基乙酰胺(21.30mL,227.375mmol)。加入盐酸咪唑(0.880g,8.421mmol),然后加入TBAF的THF(18.55mL,18.554mmol)溶液。通过TLC(硅胶;1:1MTBE/庚烷和9:1 EtOAc/MeOH)监控反应,并搅拌10d。当认为反应结束时,在RT真空浓缩反应混合物,并将残余物溶解于乙醇(90mL)。加入1H-盐酸咪唑(2.510g,24.007mmol)和水(42.6mL,2364.659mmol),并通过TLC监控反应中化合物30的形成。在24h后,加入另外部分的盐酸咪唑(2.5g),并搅拌溶液72h。加入饱和碳酸氢钠水溶液,然后加入甲苯,并真空浓缩混合物以除去EtOH。将残余物用30倍体积的2:1(v/v)THF/甲苯稀释,并分离各相。将水层用10倍体积的1:1(v/v)THF/甲苯萃取。将合并的有机层用水(2x 10倍体积)洗涤,经硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物在具有300g HP-Si1柱的Biotage®上利用2:1甲苯/乙腈(1L)、1:1甲苯/乙腈(2L)和9:1乙腈/MeOH纯化。合并含有化合物30的流分,并真空浓缩,提供1.8g产物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.93(d,2H),7.68(t,1H),7.60(t,2H),4.89(d,1H),4.82(s,1H),4.77(s,1H),4.68-4.65(m,2H),4.60-4.57(m,1H),4.42-4.40(m,1H),4.29-4.22(m,2H),4.18(dd,1H),4.05(dd,1H),3.98-3.88(m,4H),3.80(td,2H),3.64(s,3H),3.70-3.49(m,1H),3.42(s,3H),3.38-3.28(m,2H),3.15-3.00(m,2H),2.91(dd,1H),2.65-2.54(m,3H),2.38(d,1H),2.34(d,1H),2.24-2.12(m,6H),2.11-1.84(m,5H),1.84-1.57(m,6H),1.56-1.45(m,2H),1.44-1.26(m,4H),1.09-0.97(m,4H)。

[1800] 2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲基酯



[1802] 将2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-二羟基丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸 甲基酯30 (0.734g, 0.813mmol) 溶解于二氯甲烷 (DCM) (7.34mL, 114.076mmol)。将2,6-二甲基吡啶 (0.568mL, 4.877mmol) 加入溶液, 然后冷却至0℃。加入三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅烷基酯 (0.467mL, 2.032mmol), 搅拌反应, 并通过TLC监控反应的结束。在反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并搅拌混合物15分钟。分离各层, 并用DCM萃取水层。将合并的有机层依次用水、0.1N HCl、水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。真空浓缩合并的有机层, 提供黄色油状物。将产物通过抽吸式 (suction) 硅胶柱层析 (14g SiO<sub>2</sub>, 230-400m) 纯化。用DCM/庚烷加载粗反应混合物, 并用庚烷/MTBE (1:1 (v/v), 150mL) 洗脱柱, 然后用MTBE (2x 150mL) 洗脱。合并含有产物的流分, 并真空浓缩, 提供白色泡沫状物31 (848mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ=7.96-7.90 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 3H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 4H), 4.03-3.84 (m, 5H), 3.81-3.60 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.30-1.87 (m, 12H), 1.00 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.93 (d, J=2.0Hz, 1H), 0.93 (d, J=1.6Hz, 1H), 0.89-0.81 (m, 8H), 0.19 (s, 2H), 0.17 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H)。

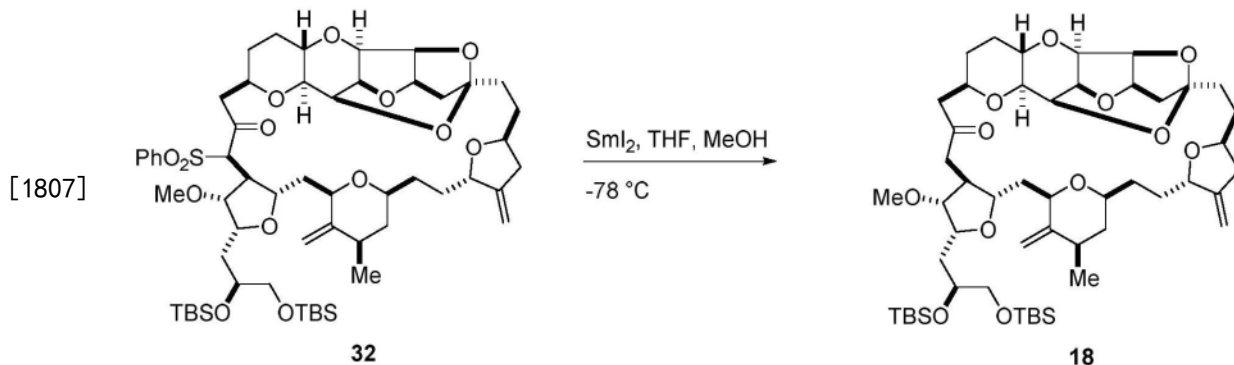
[1803] 双-TBS醚苯基磺32



[1805] 用碱 (例如, 叔丁醇钾、KHMSA、戊醇钾或类似的碱) (1-5当量) 处理溶剂 (例如, THF、2-甲基四氢呋喃、MTBE、DME、甲苯、氯苯、叔丁醇、异丙醇或另外的溶剂) (30-100倍体积) 中

的2-((2S,3aR,4aR,5S,5aS,7R,9aS,10aR,10bS)-2-(2-((2S,5S)-5-(2-((2S,4R,6R)-6-(((2S,3S,4R,5R)-5-((S)-2,3-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4-甲氧基-3-((苯基磺酰基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基)-4-甲基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)乙基)-4-亚甲基四氢呋喃-2-基)乙基)十二氢-2,5-环氧呋喃并[2',3':4,5]呋喃并[3,2-b]吡喃并[2,3-e]吡喃-7-基)乙酸甲基酯31。将所得混合物在-20℃至回流的温度搅拌,并监控起始原料的消耗。反应可以通过加入0.1N HCl (10倍体积)猝灭。混合物可以用MTBE或其它合适的有机溶剂萃取。可合并有机层,并依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。可将所得有机溶液经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并真空浓缩,提供32。视需要,产物可通过层析来纯化。

[1806] 双TBS-醚18



[1808] 将化合物32溶解于THF (0.35mL) 和MeOH (0.25mL), 并将溶液冷却至-78℃。加入碘化钐(II) (1.0M的THF 溶液, 0.12mL, 2.5eq), 并通过TLC监控反应。反应进行至大约50%结束。用1h分批加入另外的碘化钐(II) (1.0M的THF溶液, 0.6mL, 12.5eq)。反应转化率仍然在50%。通过加入罗谢尔盐/碳酸钾/水 (1:1:10比例);

[1809] 20mL) 对反应混合物进行后处理, 并用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的萃取物依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。在过滤后, 真空浓缩滤液, 提供残余物的18和32。对18的可信样品的<sup>1</sup>H NMR分析证实了结构排列。

[1810] 其它实施方案

[1811] 在不偏离本发明的范围和精神的情况下, 所描述的本发明的装置和使用方法的各种改变和变化对于本领域技术人员而言是明显的。尽管联系具体实施方案描述了本发明, 但是, 应当理解所要求保护的发明不应不当地受到这些具体实施方案的限制。实际上, 对于本领域技术人员而言显而易见的对所描述的用于实施本发明的方案的各种改变旨在落入本发明的范围内。

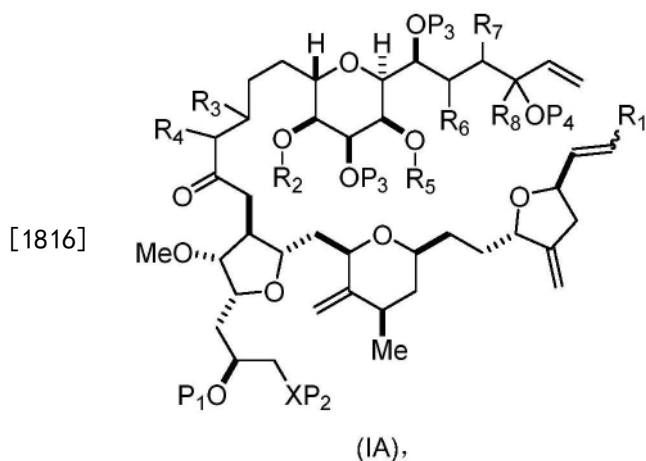
[1812] 其它实施方案在权利要求中。

[1813] 1. 一种制备艾日布林的合成中的中间体的方法, 所述方法包括对非大环中间体进行大环化反应, 所述大环化反应通过形成艾日布林结构中的C.15-C.16、C.2-C.3、C.3-C.4、C.19-C.20、C.0-C.1或C.26-C.27键来产生所述艾日布林的合成中的中间体。

[1814] 2. 实施方案1的方法, 其中所述进行所述大环化反应包括使所述非大环中间体与烯烃复分解催化剂接触。

[1815] 3. 实施方案2的方法, 其中所述非大环中间体是式(IA)的化合物或其盐:





[1817] 其中

[1818]  $R_1$  是 H 或  $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , 其中  $\text{X}_1$  是 O、 $-\text{C}(\text{R}_9)_2$  或  $\text{NP}_5$ , 且其中各  $\text{R}_9$  独立地是 H 或  $-\text{COOR}_{10}$ ,  $\text{P}_5$  是 N-保护基, 和  $\text{R}_{10}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[1819] (a1)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基醚, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[1820] (a2)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  与  $\text{R}_4$  组合形成双键;

[1821] 或

[1822] (a3)  $\text{R}_2$  与  $\text{R}_3$  组合形成键, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[1823] (b1)  $\text{R}_5$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_6$  与  $\text{R}_7$  组合形成双键;

[1824] 或

[1825] (b2)  $\text{R}_5$  与  $\text{R}_6$  组合形成键, 和  $\text{R}_7$  是 H;

[1826] (c1)  $\text{R}_8$  是 H, 和  $\text{P}_4$  是 H 或羟基保护基;

[1827] 或

[1828] (c2)  $\text{R}_8$  与  $\text{P}_4$  组合形成双键;

[1829] 各  $\text{P}_3$  独立地是 H 或羟基保护基; 和

[1830]  $\text{X}$  是 O, 和

[1831]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[1832] 或

[1833]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[1834] 或

[1835]  $\text{X}$  是 N, 和

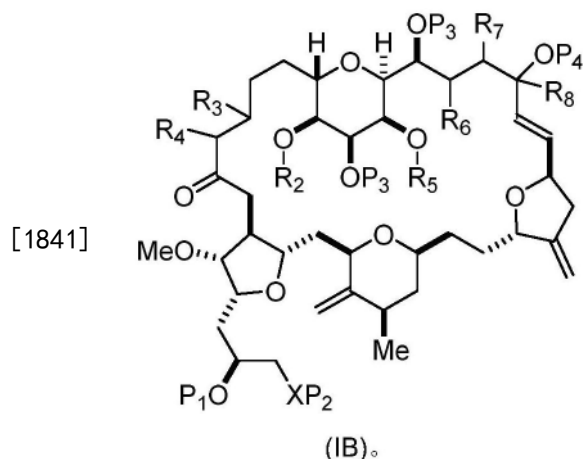
[1836]  $\text{P}_1$  是 H 或羟基保护基,  $\text{X}$  与  $\text{P}_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[1837] 或

[1838]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[1839] 和

[1840] 其中所述艾日布林的合成中的中间体是式 (IB) 化合物或其盐:



[1842] 4. 实施方案3的方法, 其中各 $P_3$ 和 $P_4$ 独立地是羟基保护基。

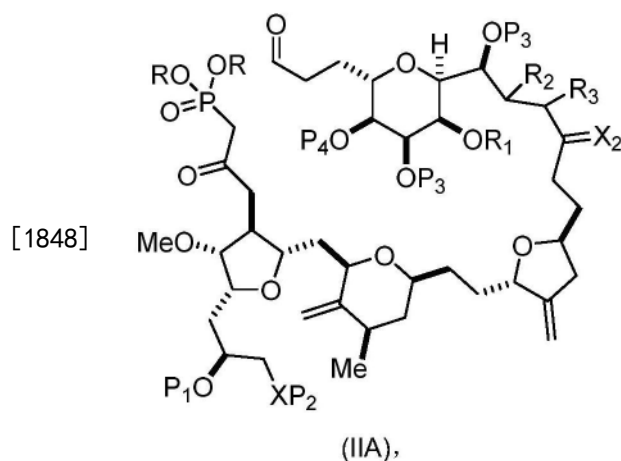
[1843] 5. 实施方案3或4的方法, 其中 $P_1$ 和 $P_2$ 的至少一个是羟基保护基。

[1844] 6. 实施方案3~5中任一项的方法, 其中 $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成键, 和 $R_4$ 是H。

[1845] 7. 实施方案3~6中任一项的方法, 其中 $R_5$ 与 $R_6$ 组合形成键, 和 $R_7$ 是H。

[1846] 8. 实施方案1的方法, 其中所述进行所述大环化反应包括使所述非大环中间体与有机碱和路易斯酸 接触。

[1847] 9. 实施方案8的方法, 其中所述非大环中间体是式 (IIA) 的化合物或其盐:



[1849] 其中

[1850] 各R独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基;

[1851] (i)  $R_1$ 是H或羟基保护基,  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键;

[1852] 或

[1853] (ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键, 和 $R_3$ 是H;

[1854] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基; 或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[1855]  $P_4$ 是H或羟基保护基; 和

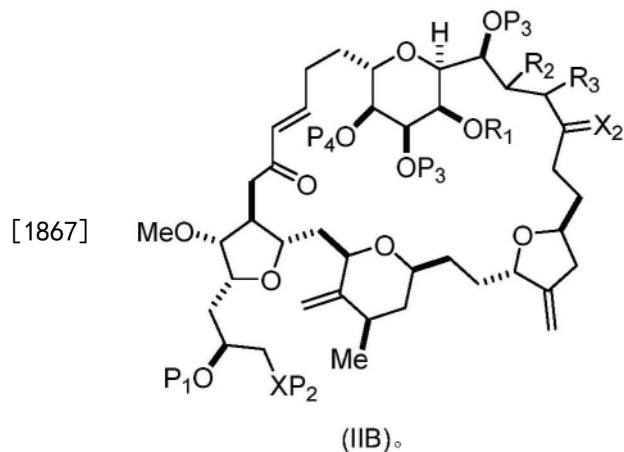
[1856] X是O, 和

[1857]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

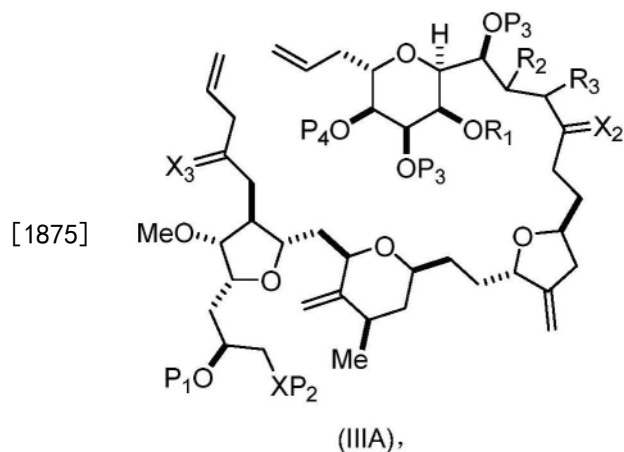
[1858] 或

[1859]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

- [1860] 或  
 [1861] X是N, 和  
 [1862]  $P_1$ 是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;  
 [1863] 或  
 [1864]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;  
 [1865] 和  
 [1866] 其中所述艾日布林的合成中的中间体是式 (IIB) 化合物或其盐:



- [1868] 10. 实施方案9的方法, 其中各R是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。  
 [1869] 11. 实施方案9或10的方法, 其中 $P_1$ 和 $P_2$ 的至少一个是羟基保护基。  
 [1870] 12. 实施方案9~11中任一项的方法, 其中两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮。  
 [1871] 13. 实施方案9~12中任一项的方法, 其中 $P_4$ 是羟基保护基。  
 [1872] 14. 实施方案8~13中任一项的方法, 其中所述有机碱是DBU或三乙基胺。  
 [1873] 15. 实施方案8~14中任一项的方法, 其中所述路易斯酸是Li或Zn的盐。  
 [1874] 16. 实施方案2的方法, 其中所述非大环中间体是式 (IIIA) 的化合物或其盐:



- [1876] 其中  
 [1877] (i)  $R_1$ 是H或羟基保护基,  $R_2$ 与 $R_3$ 组合形成双键;  
 [1878] 或  
 [1879] (ii)  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键, 和 $R_3$ 是H;

[1880]  $X_3$ 是氧代基,或 $X_3$ 与其连接的碳原子组合形成缩酮、酮缩硫醇或 $-(CH(OP_5))-$ ,其中 $P_5$ 是H或羟基保护基;

[1881] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基;或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[1882]  $P_4$ 是H或羟基保护基;和

[1883]  $X$ 是O,和

[1884]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[1885] 或

[1886]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[1887] 或

[1888]  $X$ 是N,和

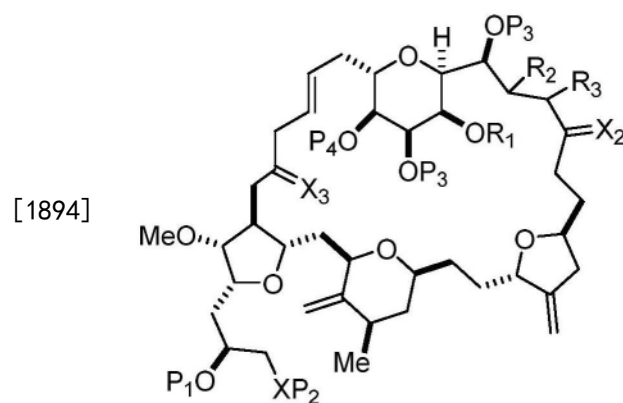
[1889]  $P_1$ 是H或羟基保护基, $X$ 与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[1890] 或

[1891]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[1892] 和

[1893] 其中所述艾日布林的合成中的中间体是式(IIIB)的化合物或其盐:



[1895] (IIIB)。

[1896] 17.实施方案16的方法,其中 $P_4$ 是羟基保护基。

[1897] 18.实施方案16或17的方法,其中两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮。

[1898] 19.实施方案16~18中任一项的方法,其中 $P_1$ 和 $P_2$ 的至少一个是羟基保护基。

[1899] 20.实施方案16~19中任一项的方法,其中 $X_3$ 与其连接的碳原子组合形成 $-(CH(OP_5))-$ 。

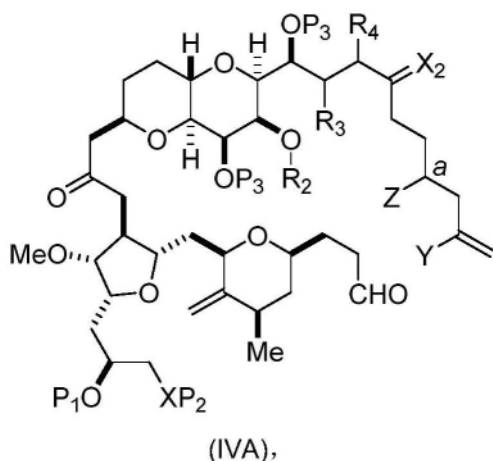
[1900] 21.实施方案16~20中任一项的方法,其中 $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键,和 $R_3$ 是H。

[1901] 22.实施方案2-7和16-21中任一项的方法,其中所述烯烃复分解催化剂是钨-碳烯络合物。

[1902] 23.实施方案1的方法,其中所述进行所述大环化反应包括使所述非大环中间体与Cr(II)盐和Ni(II)盐接触。

[1903] 24.实施方案23的方法,其中所述非大环中间体是式(IVA)的化合物或其盐:

[1904]



[1905] 其中

[1906] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[1907] a表示R立体异构中心,和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘;或a表示S立体异构中心,和Z是OR<sub>1</sub>,其中R<sub>1</sub>是羟基保护基;[1908] (i) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基,R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成双键;

[1909] 或

[1910] (ii) R<sub>2</sub>与R<sub>3</sub>组合形成键,和R<sub>4</sub>是H;[1911] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基,和X<sub>2</sub>是氧代基;或两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮;和

[1912] X是O,和

[1913] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基,

[1914] 或

[1915] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[1916] 或

[1917] X是N,和

[1918] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基,X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基;

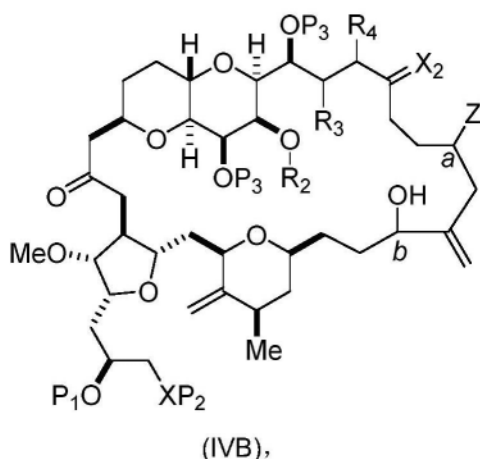
[1919] 或

[1920] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[1921] 和

[1922] 其中所述艾日布林的合成中的中间体是式 (IVB) 的化合物或其盐:

[1923]



[1924] 其中

[1925] a表示R立体异构中心,b表示S立体异构中心,和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘;

[1926] 或

[1927] a表示S立体异构中心,b表示R立体异构中心,和Z是OR<sub>1</sub>,其中R<sub>1</sub>是羟基保护基。

[1928] 25.实施方案24的方法,其中Y是溴。

[1929] 26.实施方案24或25的方法,其中R<sub>2</sub>与R<sub>3</sub>组合形成键,和R<sub>4</sub>是H。[1930] 27.实施方案24~26中任一项的方法,其中两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮。[1931] 28.实施方案24~26中任一项的方法,其中P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的至少一个是羟基保护基。

[1932] 29.实施方案24~28中任一项的方法,其中Z是磺酸酯基。

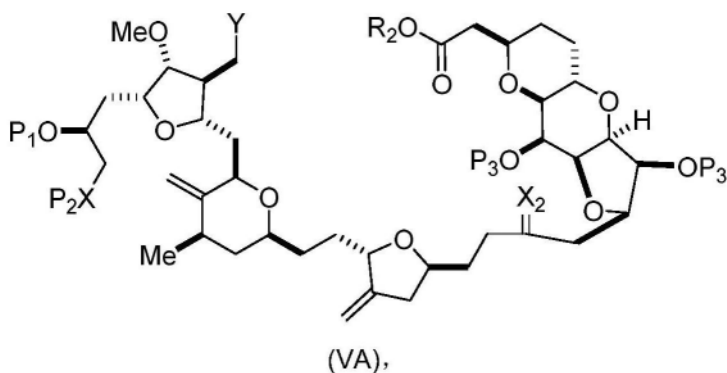
[1933] 30.实施方案24~28中任一项的方法,其中Z是OR<sub>1</sub>,其中R<sub>1</sub>是羟基保护基。

[1934] 31.实施方案30的方法,其中Z是酯基、碳酸酯基或氨基甲酸酯基。

[1935] 32.实施方案1的方法,其中所述进行所述大环化反应包括使所述非大环中间体与碱接触。

[1936] 33.实施方案32的方法,其中所述非大环中间体是式(VA)的化合物或其盐:

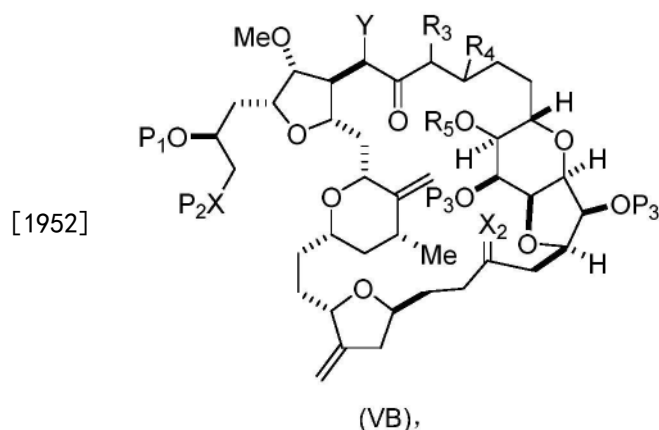
[1937]



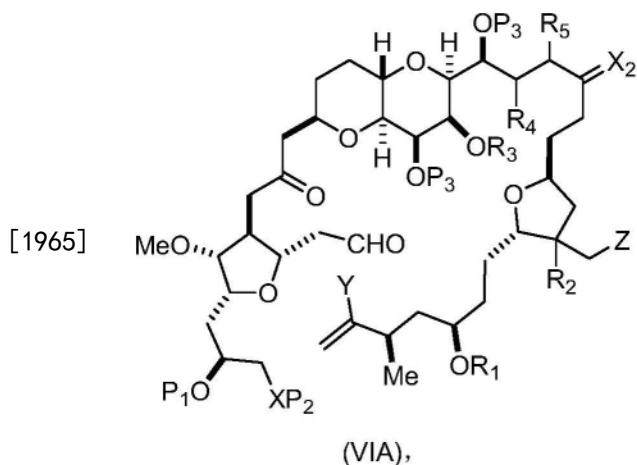
[1938] 其中

[1939] Y是SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>或COOR<sub>1</sub>,其中,当Y是SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>时,R<sub>1</sub>是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基,和当Y是COOR<sub>1</sub>时,R<sub>1</sub>是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;[1940] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基,X<sub>2</sub>是氧代基,或者,两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮;

- [1941]  $R_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基；和
- [1942] X是O, 和
- [1943]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是羟基保护基，
- [1944] 或
- [1945]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；
- [1946] 或
- [1947] X是N, 和
- [1948]  $P_1$ 是H或羟基保护基，X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；
- [1949] 或
- [1950]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；和
- [1951] 其中所述艾日布林的合成中的中间体是式(VB)的化合物或其盐：



- [1953] 其中
- [1954] (i)  $R_3$ 是H,  $R_4$ 是 $C_{1-6}$ 烷基醚, 和 $R_5$ 是H;
- [1955] (ii)  $R_5$ 是H,  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成双键;
- [1956] 或
- [1957] (iii)  $R_3$ 是H,  $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成键。
- [1958] 34. 实施方案33的方法, 其中Y是 $SO_2R_1$ 。
- [1959] 35. 实施方案33或34的方法, 其中 $R_1$ 是任选取代的芳基。
- [1960] 36. 实施方案33~35中任一项的方法, 其中两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮。
- [1961] 37. 实施方案33~36中任一项的方法, 其中 $R_2$ 是任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。
- [1962] 38. 实施方案33~37中任一项的方法, 其中 $R_3$ 是H,  $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成键。
- [1963] 39. 实施方案32~38中任一项的方法, 其中所述碱是 $C_{4-6}$ 叔醇盐。
- [1964] 40. 实施方案23的方法, 其中所述非大环中间体是式(VIA)的化合物或其盐：



[1966] 其中

[1967] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[1968] (a1)  $R_3$ 是H或羟基保护基,  $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键, 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ , 其中 $R_6$ 是H或羟基保护基；

[1969] 或

[1970] (a2)  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成键,  $R_5$ 是H, 和

[1971] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ；

[1972] 或

[1973] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；

[1974] (b1) Z是氯、溴或碘,  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键；

[1975] 或

[1976] (b2) Z与 $R_2$ 组合形成双键, 和 $R_1$ 是羟基保护基；

[1977] 和

[1978] X是O, 和

[1979]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[1980] 或

[1981]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[1982] 或

[1983] X是N, 和

[1984]  $P_1$ 是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；

[1985] 或

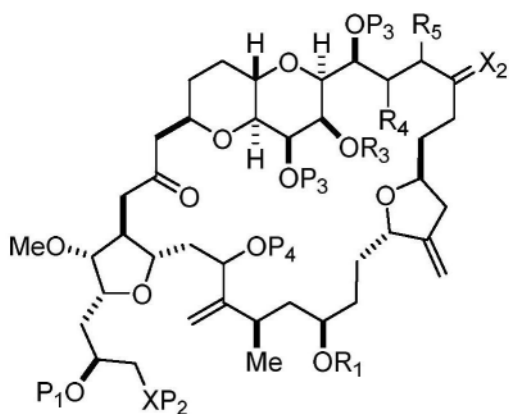
[1986]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；

[1987] 和

[1988] 其中所述艾日布林的合成中的中间体是式(VIB)的化合物或其盐：



[1989]



(VIB),

[1990] 其中 $P_4$ 是H或羟基保护基。

[1991] 41. 实施方案40的方法, 其中Z是碘。

[1992] 42. 实施方案40或41的方法, 其中Y是三氟甲磺酸酯基。

[1993] 43. 实施方案40~42中任一项的方法, 其中 $R_3$ 是H或羟基保护基,  $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键, 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ , 其中 $R_6$ 是H或羟基保护基。[1994] 44. 实施方案40~43中任一项的方法, 其中 $R_1$ 、 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 和 $P_4$ 的至少一个是羟基保护基。[1995] 45. 实施方案40~43中任一项的方法, 其中Z是氯、溴或碘,  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键。

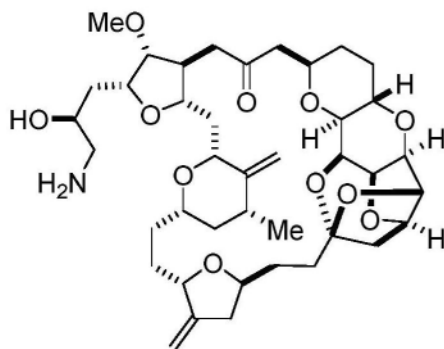
[1996] 46. 实施方案3-7、9-13、16-21、24-31、33-38和40-45中任一项的方法, 其中X是O。

[1997] 47. 实施方案3-7、9-13、16-21、24-31、33-38和40-45中任一项的方法, 其中X是N。

[1998] 48. 实施方案47的方法, 其中X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基。

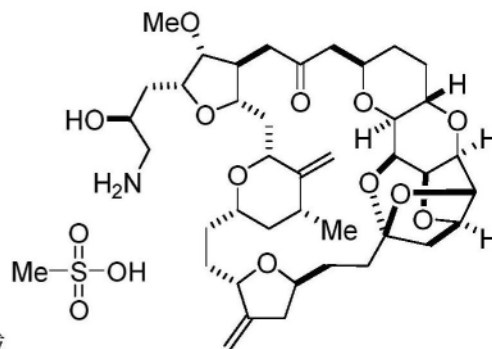
[1999] 49. 一种制备下述化合物的方法:

[2000]



艾日布林

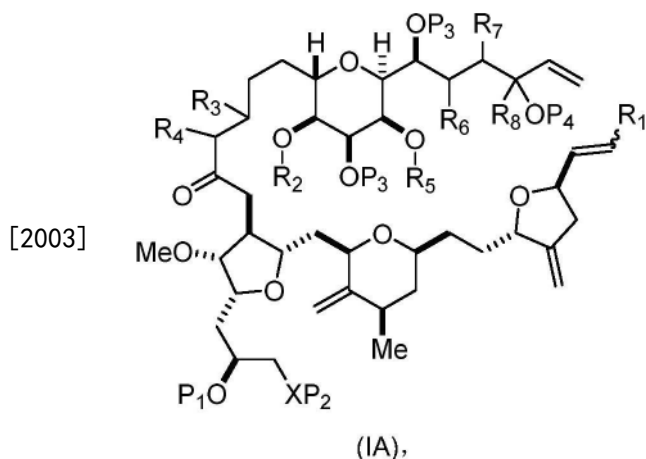
或



甲磺酸艾日布林

[2001] 所述方法包括:

[2002] (A) 由式(IA)的化合物产生式(IB)的化合物, 式(IA)的化合物具有下述结构:



[2004] 其中

[2005]  $R_1$  是 H 或  $-\text{CH}_2\text{X}_1\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , 其中  $\text{X}_1$  是 O、 $-\text{C}(\text{R}_9)_2$ - 或  $\text{NP}_5$ , 和其中各  $\text{R}_9$  独立地是 H 或  $-\text{COOR}_{10}$ ,  $\text{P}_5$  是 N-保护基, 和  $\text{R}_{10}$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

[2006] (a1)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  是  $\text{C}_{1-6}$  烷基醚, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[2007] (a2)  $\text{R}_2$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_3$  与  $\text{R}_4$  组合形成双键;

[2008] 或

[2009] (a3)  $\text{R}_2$  与  $\text{R}_3$  组合形成键, 和  $\text{R}_4$  是 H;

[2010] (b1)  $\text{R}_5$  是 H 或羟基保护基,  $\text{R}_6$  与  $\text{R}_7$  组合形成双键;

[2011] 或

[2012] (b2)  $\text{R}_5$  与  $\text{R}_6$  组合形成键, 和  $\text{R}_7$  是 H;

[2013] (c1)  $\text{R}_8$  是 H,  $\text{P}_4$  是 H 或羟基保护基;

[2014] 或

[2015] (c2)  $\text{R}_8$  与  $\text{P}_4$  组合形成双键;

[2016] 各  $\text{P}_3$  独立地是 H 或羟基保护基; 和

[2017]  $\text{X}$  是 O, 和

[2018]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

[2019] 或

[2020]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[2021] 或

[2022]  $\text{X}$  是 N, 和

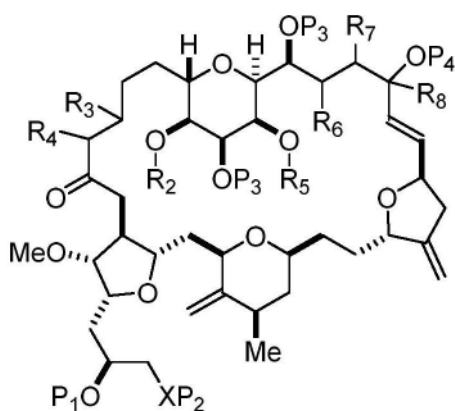
[2023]  $\text{P}_1$  是 H 或羟基保护基,  $\text{X}$  与  $\text{P}_2$  组合形成任选被掩蔽的氨基;

[2024] 或

[2025]  $\text{P}_1$  和  $\text{P}_2$  连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或 1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[2026] 式 (IB) 的化合物具有下述结构:

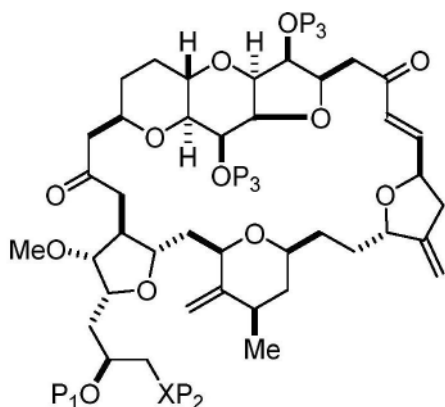
[2027]



(IB);

[2028] (B) 由式 (IB) 的化合物产生式 (IC) 的化合物, 式 (IC) 的化合物具有下述结构:

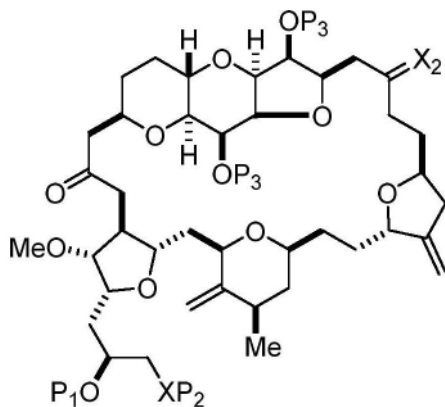
[2029]



(IC);

[2030] (C) 由式 (IC) 的化合物产生式 (ID) 的化合物, 式 (ID) 的化合物具有下述结构:

[2031]



(ID),

[2032] 其中

[2033] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 是氧代基; 或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[2034] 和

[2035] (D) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[2036] 50. 实施方案49的方法, 其中所述产生所述式 (IB) 的化合物包括使式 (IA) 的化合物与烯烃复分解催化反应。

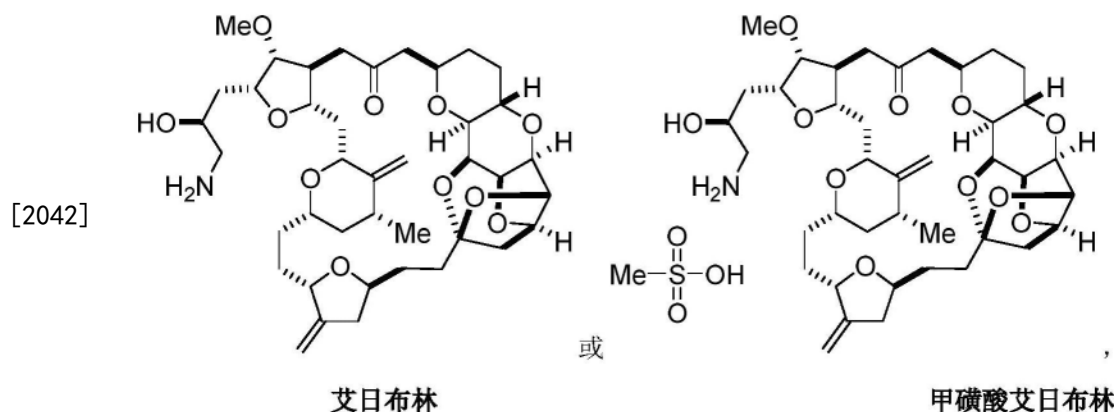
[2037] 51. 实施方案49或50的方法, 其中所述产生所述式 (IC) 的化合物包括氧化式 (IB) 的化合物, 其中, 式 (IB) 的化合物中,  $R_8$  是 H, 和  $P_4$  是 H。

[2038] 52. 实施方案49~51中任一项的方法, 其中所述产生式 (ID) 的化合物包括使式 (IC) 的化合物与 1,4- 还原剂反应。

[2039] 53. 实施方案52的方法, 其中所述产生式 (ID) 的化合物进一步包括在所述使式 (IC) 的化合物与所述 1,4-还原剂反应后与羟基保护基去除剂反应。

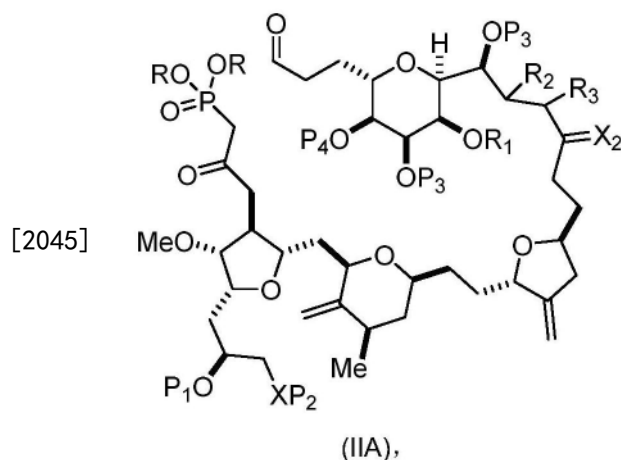
[2040] 54. 实施方案53的任一项的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物中, X 是 O, 和  $P_2$  是 H。

[2041] 55. 一种制备下述化合物的方法:



[2043] 所述方法包括:

[2044] (A) 由式 (IIA) 的化合物或其盐产生式 (IIB) 的化合物:



[2046] 其中

[2047] 各 R 独立地是任选取代的烷基或任选取代的芳基;

[2048] (i)  $R_1$  是 H 或羟基保护基,  $R_2$  与  $R_3$  组合形成双键;

[2049] 或

[2050] (ii)  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键, 和  $R_3$  是 H;

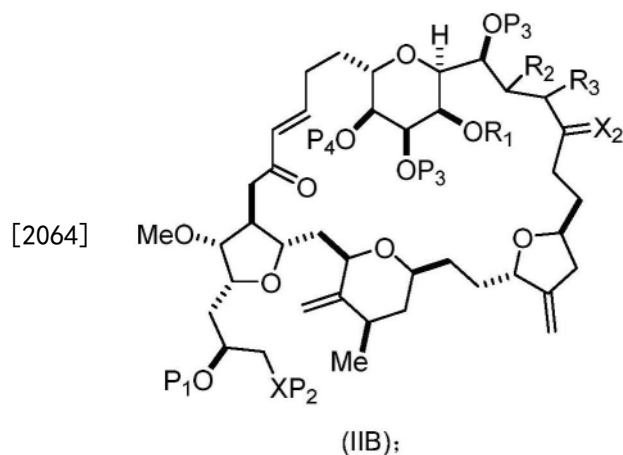
[2051] 各  $P_3$  独立地是 H 或羟基保护基, 和  $X_2$  是氧代基; 或两个  $P_3$  基团和  $X_2$  连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[2052]  $P_4$  是 H 或羟基保护基; 和

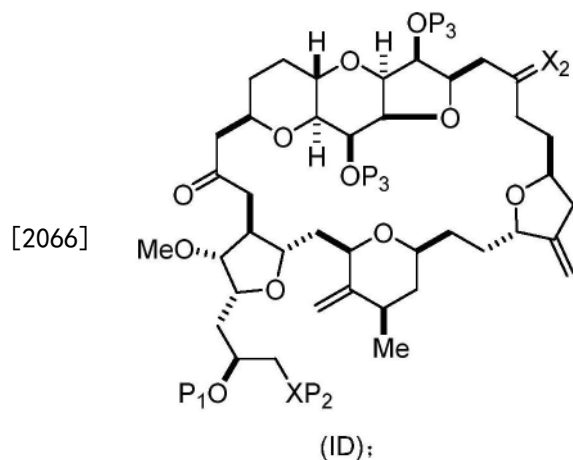
[2053] X 是 O, 和

[2054]  $P_1$  和  $P_2$  的每一个独立地是 H 或羟基保护基,

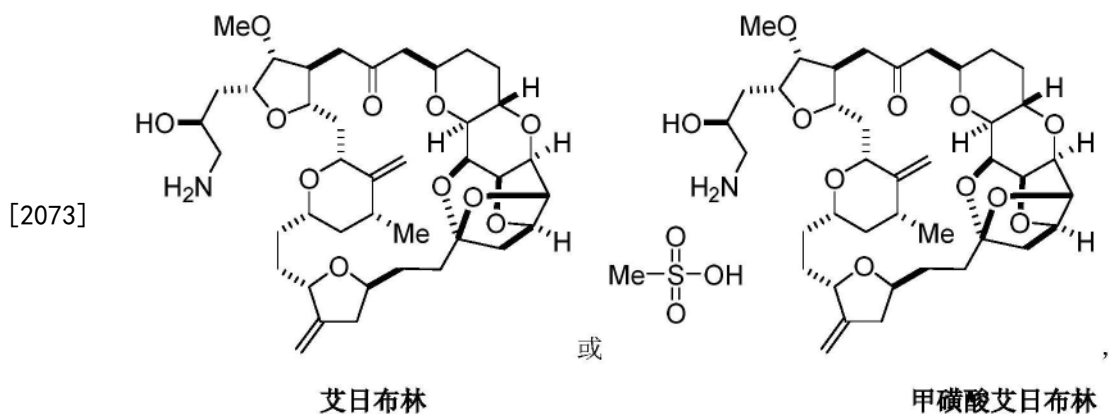
- [2055] 或
- [2056]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；
- [2057] 或
- [2058] X是N, 和
- [2059]  $P_1$ 是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；
- [2060] 或
- [2061]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；
- [2062] 和
- [2063] 式(IIB)的化合物具有下述结构：



- [2065] (B) 由式(IIB)的化合物产生式(ID)的化合物, 式(ID)的化合物具有下述结构：

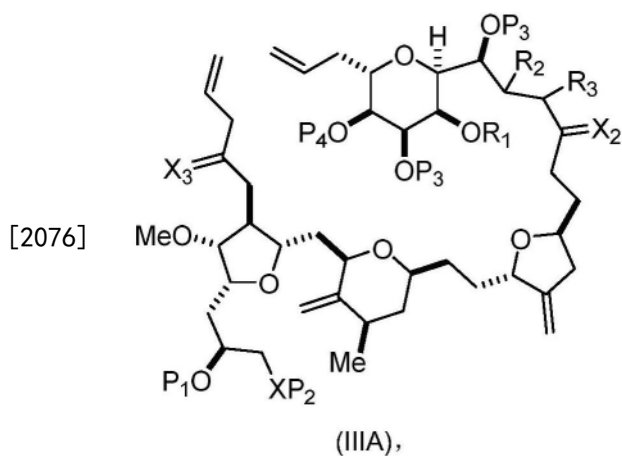


- [2067] 和
- [2068] (C) 由式(ID)的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。
- [2069] 56. 实施方案55的方法, 其中式(IIB)的化合物是通过使式(IIA)的化合物与有机碱和路易斯酸反应来产生。
- [2070] 57. 实施方案55或56的方法, 其中产生所述式(ID)的化合物包括使式(IIB)的化合物与羟基保护基去除剂反应。
- [2071] 58. 实施方案55~57中任一项的方法, 其中两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮。
- [2072] 59. 一种制备下述化合物的方法：



[2074] 所述方法包括:

[2075] (A) 由式 (IIIA) 的化合物产生式 (IIIB) 的化合物, 式 (IIIA) 的化合物具有下述结构:



[2077] 其中

[2078] (i)  $R_1$  是H或羟基保护基,  $R_2$  与  $R_3$  组合形成双键;

[2079] 或

[2080] (ii)  $R_1$  与  $R_2$  组合形成键, 和  $R_3$  是 H;

[2081]  $X_3$ 是氧代基,或 $X_3$ 与其连接的碳原子组合形成缩酮、酮缩硫醇或 $-(CH(OP_5))-$ ,其中 $P_5$ 是H或羟基保护基;各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $X_2$ 是氧代基;或两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[2082]  $P_4$  是H或羟基保护基; 和

[2083] X是0,和

[2084]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[2085] 或

[2086] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[2087] 或

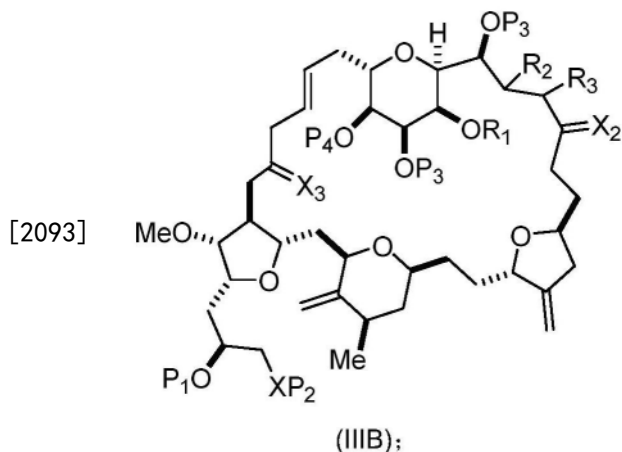
[2088] X是N,和

[2089]  $P_1$  是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

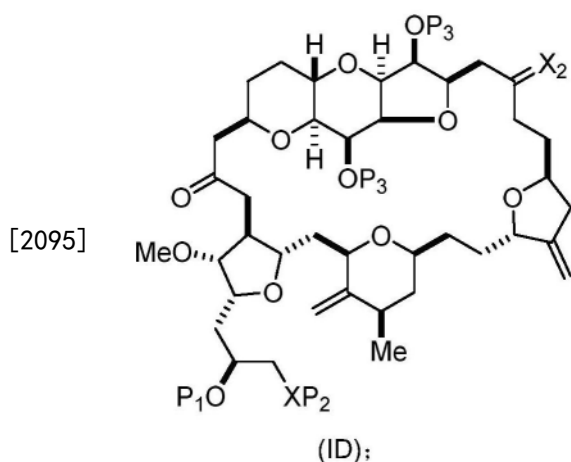
[2090] 或

[2091] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[2092] 式 (IIIB) 的化合物具有下述结构:



[2094] (B) 由式 (IIIB) 的化合物产生式 (ID) 的化合物, 式 (ID) 的化合物具有下述结构:



[2096] 和

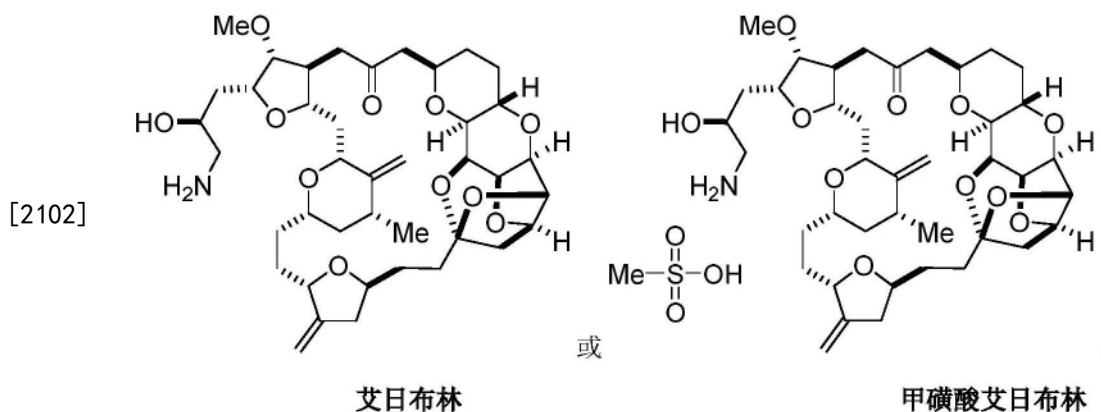
[2097] (C) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[2098] 60. 实施方案59的方法, 其中所述产生式 (IIIB) 的化合物包括使式 (IIIA) 的化合物与烯烃复分解催化剂反应。

[2099] 61. 实施方案59或60的方法, 其中所述产生所述式 (ID) 的化合物包括氧化式 (IIIB) 的化合物, 其中, 在式 (IIIB) 的化合物中,  $X_3$  连同其连接的碳形成  $-(CH(OP_5))-$ , 其中  $P_5$  是 H。

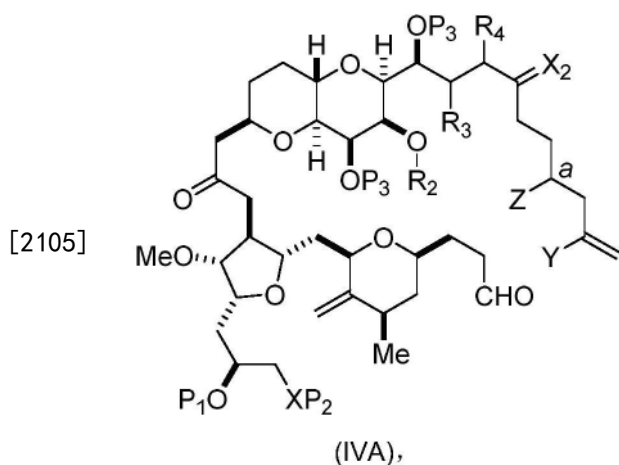
[2100] 62. 实施方案59~61中任一项的方法, 其中所述产生所述式 (ID) 的化合物包括氧化式 (IIIB) 的化合物, 其中, 在式 (IIIB) 的化合物中,  $P_4$  是羟基保护基,  $R_4$  与  $R_5$  组合形成双键。

[2101] 63. 一种制备下述化合物的方法:



[2103] 所述方法包括：

[2104] (A) 由式 (IVA) 的化合物产生式 (IVB) 的化合物，式 (IVA) 的化合物具有下述结构：



[2106] 其中

[2107] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[2108] a表示R立体异构中心，和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘；或a表示S立体异构中心，和Z是OR<sub>1</sub>，其中R<sub>1</sub>是羟基保护基；

[2109] (i) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基，R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成双键；

[2110] 或

[2111] (ii) R<sub>2</sub>与R<sub>3</sub>组合形成键，和R<sub>4</sub>是H；

[2112] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基，和X<sub>2</sub>是氧代基；或两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮；和

[2113] X是O，和

[2114] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基，

[2115] 或

[2116] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[2117] 或

[2118] X是N，和

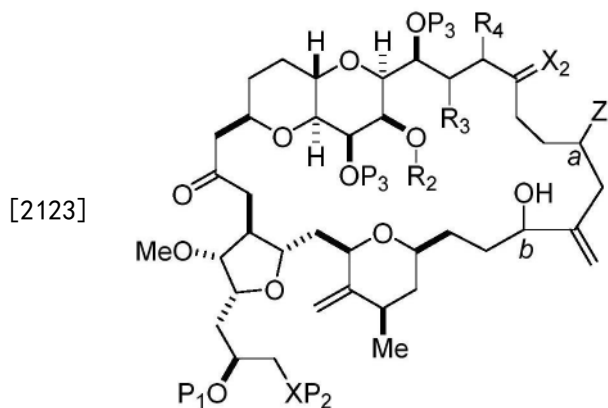
[2119] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基，X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基；

[2120] 或

[2121] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；



[2122] 式 (IVB) 的化合物具有下述结构:



[2124] (IVB),

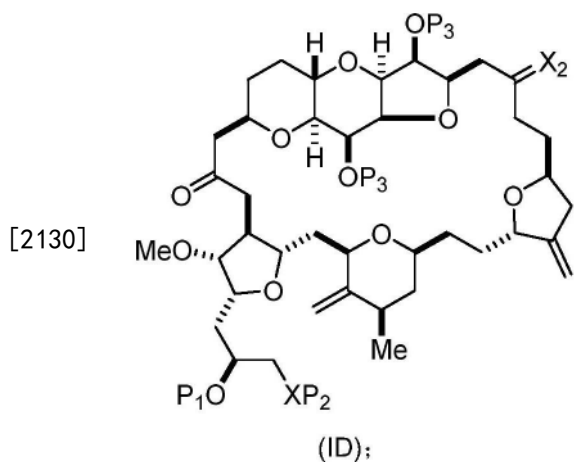
[2125] 其中

[2126] a表示R立体异构中心,b表示S立体异构中心,和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘;

[2127] 或

[2128] a表示S立体异构中心,b表示R立体异构中心,和Z是OR<sub>1</sub>,其中R<sub>1</sub>是羟基保护基;

[2129] (B) 由式 (IVB) 的化合物产生式 (ID) 的化合物,式 (ID) 的化合物具有下述结构:



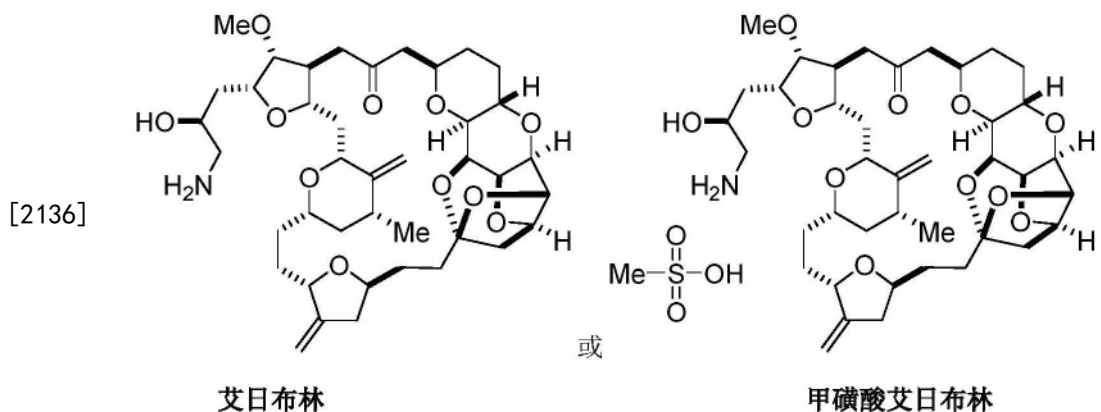
[2131] 和

[2132] (C) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[2133] 64. 式63的方法,其中所述产生所述式 (IVB) 的化合物包括使式 (IVA) 的化合物与Cr (II) 盐和Ni (II) 盐 反应。

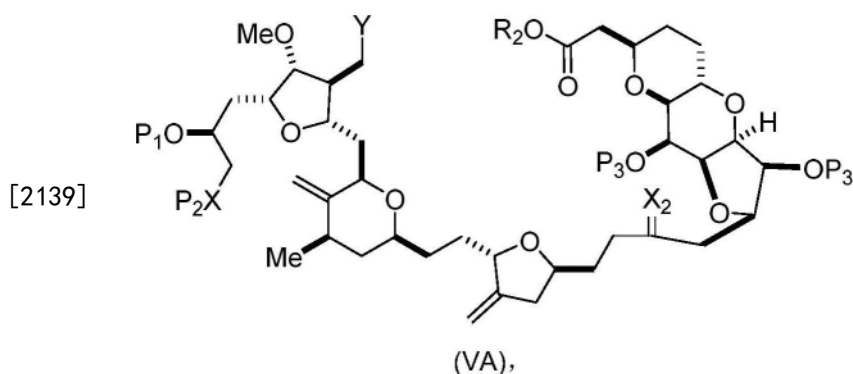
[2134] 65. 实施方案63或64的方法,其中所述产生所述式 (ID) 的化合物包括式 (IVB) 的化合物的亲核环-封 闭步骤。

[2135] 66. 一种制备下述化合物的方法:



[2137] 所述方法包括：

[2138] (A) 由式 (VA) 的化合物产生式 (VB) 的化合物：



[2140] 其中

[2141] Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 或 $\text{COOR}_1$ ，其中当Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 时， $\text{R}_1$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基，和当Y是 $\text{COOR}_1$ 时， $\text{R}_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基；

[2142] 各 $\text{P}_3$ 独立地是H或羟基保护基，和 $\text{X}_2$ 是氧代基，或两个 $\text{P}_3$ 基团和 $\text{X}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；

[2143]  $\text{R}_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基；和

[2144] X是O，和

[2145]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 的每一个独立地是羟基保护基，

[2146] 或

[2147]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[2148] 或

[2149] X是N，和

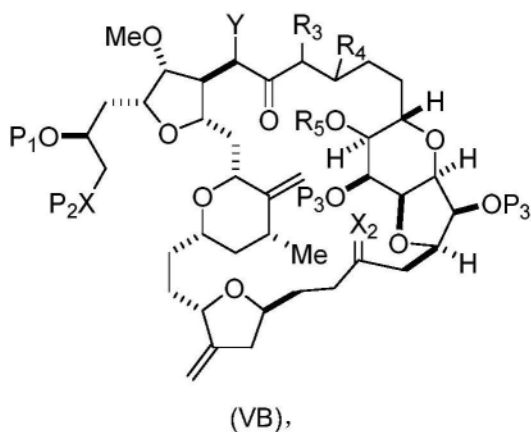
[2150]  $\text{P}_1$ 是H或羟基保护基，X与 $\text{P}_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；

[2151] 或

[2152]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基；

[2153] 式 (VB) 的化合物具有下述结构：

[2154]



[2155] 其中

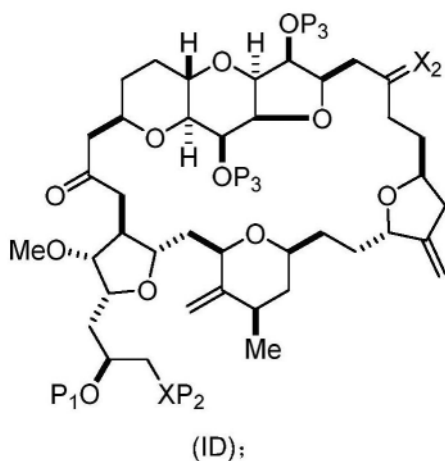
[2156] (i)  $R_3$  是 H,  $R_4$  是醚基, 和  $R_5$  是 H;[2157] (ii)  $R_5$  是 H,  $R_3$  和  $R_4$  连同连接各自连接的原子的键组合形成双键;

[2158] 或

[2159] (iii)  $R_3$  是 H,  $R_4$  与  $R_5$  组合形成键;

[2160] (B) 由式 (VB) 的化合物产生式 (ID) 的化合物, 式 (ID) 的化合物具有下述结构:

[2161]



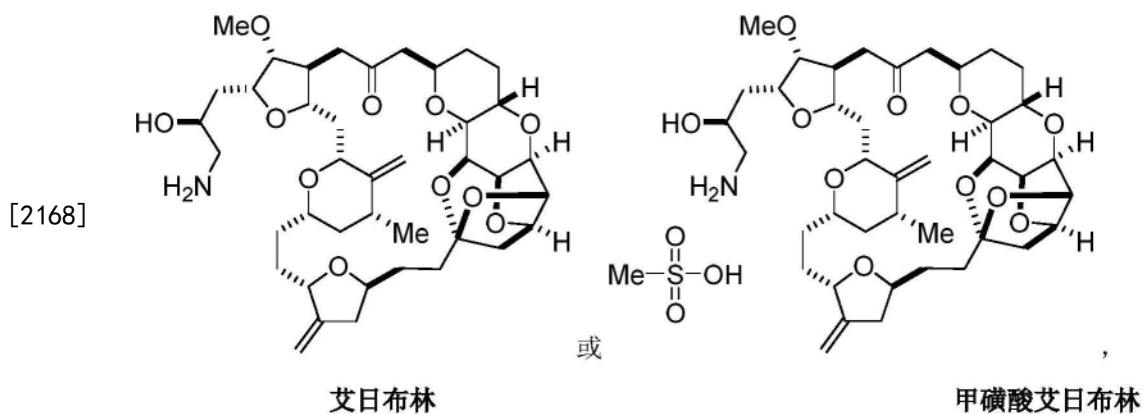
[2162] 和

[2163] (C) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[2164] 67. 实施方案66的方法, 其中所述产生所述式 (VB) 的化合物包括使式 (VA) 的化合物与碱反应。

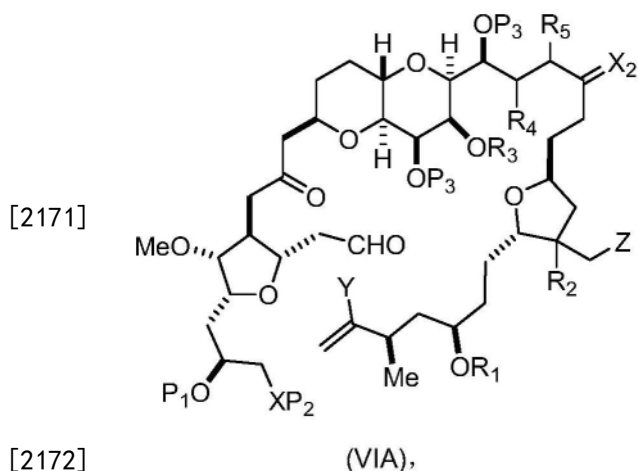
[2165] 68. 实施方案66或67的方法, 其中所述产生所述式 (ID) 的化合物包括使式 (VB) 的化合物与电子转移还原剂反应; 其中 Y 是  $\text{SO}_2\text{R}_1$ , 和  $\text{R}_1$  是任选取代的芳基。[2166] 69. 实施方案66~68中任一项的方法, 其中, 在式 (VB) 的化合物中,  $R_3$  是 H,  $R_4$  与  $R_5$  组合形成键。

[2167] 70. 一种制备下述化合物的方法:



[2169] 所述方法包括：

[2170] (A) 由式 (VIA) 的化合物产生式 (VIB) 的化合物，式 (VIA) 的化合物具有下述结构：



[2173] 其中

[2174] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；

[2175] (a1)  $R_3$ 是H或羟基保护基， $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键，各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基，和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ，其中 $R_6$ 是H或羟基保护基；

[2176] 或

[2177] (a2)  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成键， $R_5$ 是H，和

[2178] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基， $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ；

[2179] 或

[2180] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮；

[2181] (b1) Z是氯、溴或碘， $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键；

[2182] 或

[2183] (b2) Z和 $R_2$ 组合形成双键， $R_1$ 是H或羟基保护基；

[2184] 和

[2185] X是O，和

[2186]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基，

[2187] 或

[2188]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；

[2189] 或

[2190] X是N,和

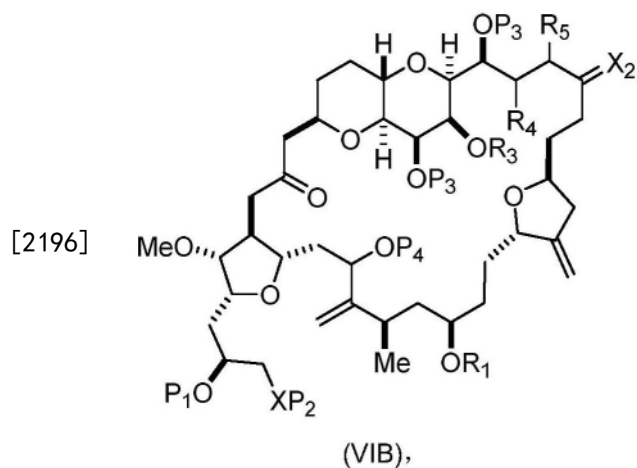
[2191]  $P_1$ 是H或羟基保护基,X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[2192] 或

[2193]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

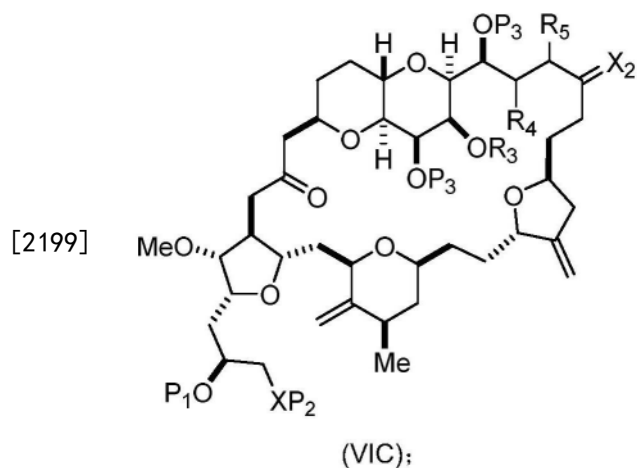
[2194] 和

[2195] 式(VIB)的化合物具有下述结构:

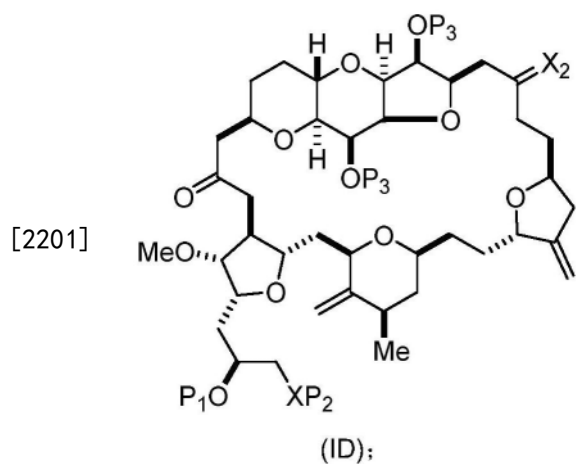


[2197] 其中 $P_4$ 是H或羟基保护基;

[2198] (B) 由式(VIB)的化合物产生式(VIC)的化合物,式(VIC)的化合物具有下述结构:



[2200] (C) 由式(VIC)的化合物产生式(ID)的化合物,式(ID)的化合物具有下述结构:



[2202] 和

[2203] (D) 由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林。

[2204] 71. 实施方案70的方法, 其中所述产生所述式 (VIB) 的化合物包括使式 (VIA) 的化合物与Cr (II) 盐和 Ni (II) 盐反应。

[2205] 72. 实施方案70或71的方法, 其中所述产生所述式 (ID) 的化合物包括使式 (VIB) 的化合物与羟基保护基去除剂反应。

[2206] 73. 实施方案49~72中任一项的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物中, 两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮。

[2207] 74. 实施方案49~73中任一项的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物中, P<sub>1</sub>是H。

[2208] 75. 实施方案49~74中任一项的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物中, X是O, 和P<sub>2</sub>是H。

[2209] 76. 实施方案75的方法, 其中所述由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林包括胺化式 (ID) 的化合物。

[2210] 77. 实施方案49~74中任一项的方法, 其中, 在式 (ID) 的化合物中, X与P<sub>2</sub>组合形成被掩蔽的氨基。

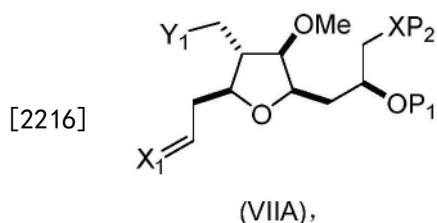
[2211] 78. 实施方案77的方法, 其中所述由式 (ID) 的化合物产生艾日布林或甲磺酸艾日布林包括使式 (ID) 的化合物与氨基去掩蔽剂反应。

[2212] 79. 实施方案49~78中任一项的方法, 其中甲磺酸艾日布林是通过使艾日布林与甲磺酸成盐来产生。

[2213] 80. 一种制备艾日布林的合成中的中间体的方法, 所述方法包括通过使式 (VIIA) 的化合物与式 (VIIB) 的化合物和R<sub>3</sub>OH反应来进行普林斯反应,

[2214] 其中R<sub>3</sub>是任选取代的酰基;

[2215] 其中式 (VIIA) 的化合物具有下述结构:



[2217] 其中

[2218] Y<sub>1</sub>是SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>或COOR<sub>1</sub>, 和R<sub>1</sub>是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[2219] X<sub>1</sub>是O, 或X<sub>1</sub>连同其连接的碳形成环状缩醛; 和

[2220] X是O, 和

[2221] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>的每一个独立地是H或羟基保护基,

[2222] 或

[2223] P<sub>1</sub>和P<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[2224] 或

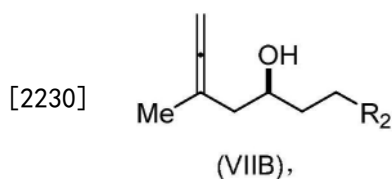
[2225] X是N, 和

[2226] P<sub>1</sub>是H或羟基保护基, X与P<sub>2</sub>组合形成任选被掩蔽的氨基;

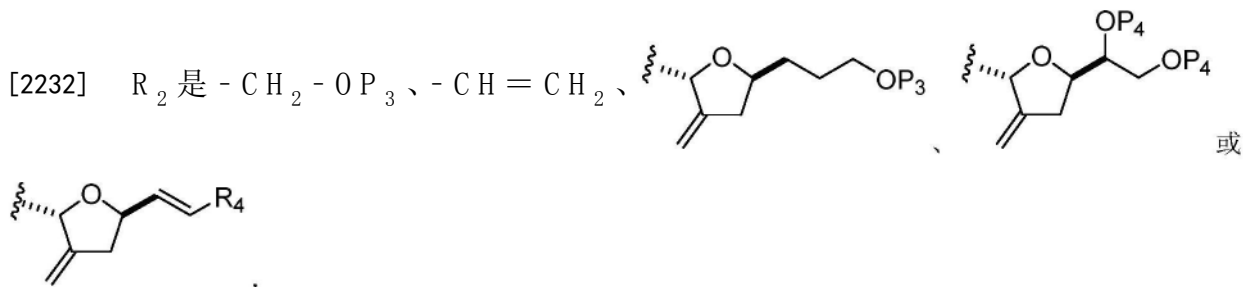
[2227] 或

[2228]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基;

[2229] 其中式(VIIB)的化合物具有下述结构:

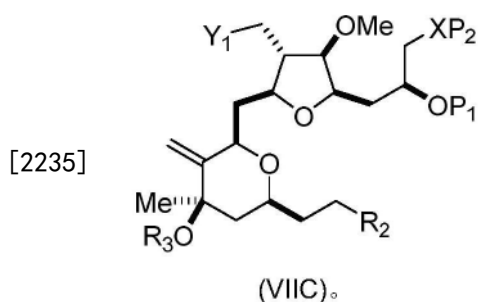


[2231] 其中



[2233] 其中 $P_3$ 是H或羟基保护基;各 $P_4$ 独立地是羟基保护基,或两个 $P_4$ 基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和 $R_4$ 是H或 $-CH_2X_2CH_2CH=CH_2$ ,其中 $X_2$ 是O、 $-CH_2-$ 或 $NP_5$ ,其中 $P_5$ 是磺酰基;

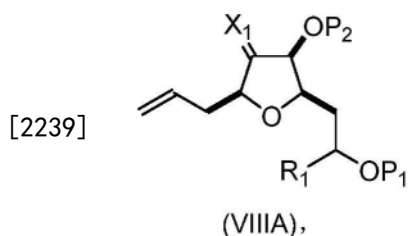
[2234] 和其中所述中间体是式(VIIC)的化合物:



[2236] 81. 实施方案80的方法,其中所述进行普林斯反应包括使式(VIIA)的化合物与路易斯酸反应。

[2237] 82. 一种制备艾日布林的合成中的中间体的方法,所述方法包括:

[2238] (A) 切割式(VIIIA)的化合物中的双键以提供式(VIIIB)的化合物,式(VIIIA)的化合物具有下述结构:



[2240] 其中

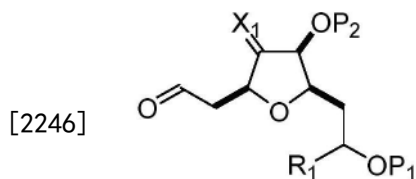
[2241]  $X_1$ 是氧代基,或 $X_1$ 连同其连接的碳原子形成缩酮或 $-(CH(OP_3))-$ ,其中 $P_3$ 是H或羟基保护基;

[2242]  $R_1$ 是H或 $-CH_2OP_4$ ;

[2243]  $P_1$ 、 $P_2$ 和 $P_4$ 的每一个独立地是羟基保护基,或

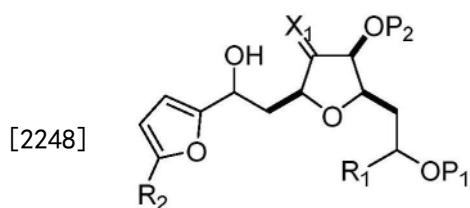
[2244]  $P_1$ 和 $P_4$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和

[2245] 式(VIII B)的化合物具有下述结构:



(VIII B);

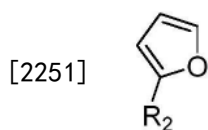
[2247] (B) 使式(VIII B)的化合物与式(VIII B-a)的化合物反应以提供式(VIII C)的化合物:



(VIII C),

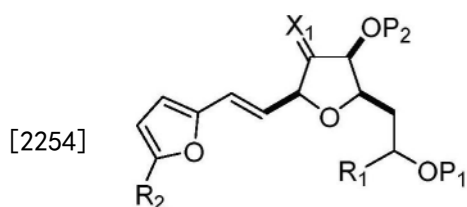
[2249] 其中 $R_2$ 是H或 $-CH_2CH_2OP_5$ ,和 $P_5$ 是羟基保护基;

[2250] 和式(VIII B-a)的化合物具有下述结构:



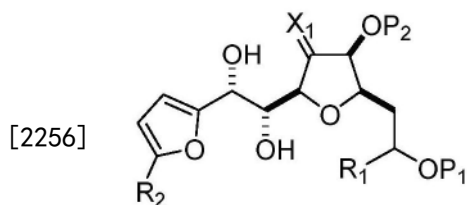
[2252] (VIII B-a);

[2253] (C) 使式(VIII C)的化合物与脱水剂反应以提供式(VIII D)的化合物:



(VIII D);

[2255] (D) 使式(VIII D)的化合物与二羟基化剂反应以提供式(VIII E)的化合物:

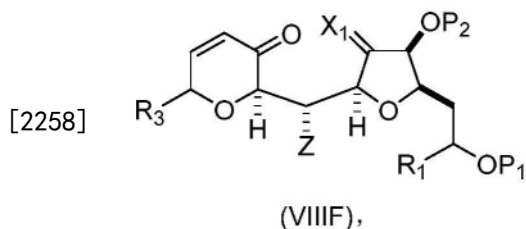


(VIII E);

[2257] (E) 通过反应序列制备式(VIII F)的化合物,所述反应序列包括:使式(VIII E)的化合物与N-溴琥珀酰亚胺反应以提供第一中间体,使所述第一中间体与酰化剂反应以提供第二中间体,和(a)当 $R_2$ 是 $-CH_2CH_2OP_5$ 时,使所述第二中间体与还原剂接触,或(b)当 $R_2$ 是H

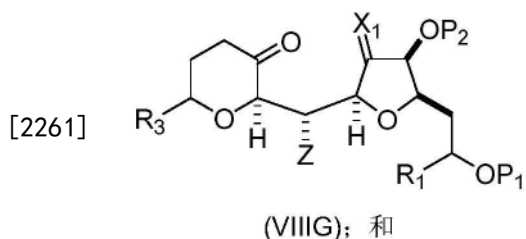


时,烯丙基化所述第二中间体,以提供式(VIIIF)的化合物:

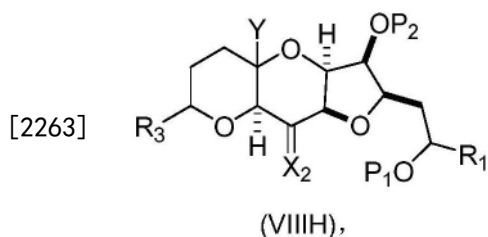


[2259] 其中Z是酯基或-OP<sub>7</sub>,其中P<sub>7</sub>是H或羟基保护基,和R<sub>3</sub>是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP<sub>5</sub>或-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

[2260] (F) 使式(VIIIF)的化合物与1,4-还原剂反应以提供式(VIIIG)的化合物:



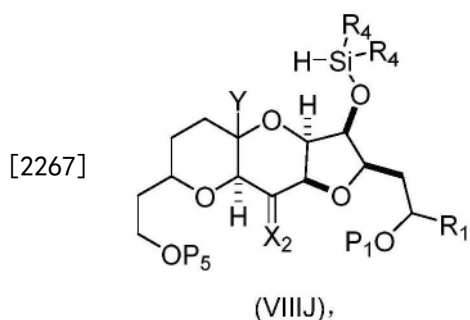
[2262] (G) 通过反应序列形成式(VIIIH)的化合物,所述反应序列包括使式(VIIIG)的化合物与布朗斯台德酸和Y-H反应,其中Y是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基,式(VIIIH)的化合物具有下述结构:



[2264] 其中Y是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基醚;R<sub>2</sub>是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP<sub>5</sub>;X<sub>2</sub>是氧代基,或X<sub>2</sub>连同其连接的碳形成缩酮或-(CH(OP<sub>6</sub>))- ,其中P<sub>6</sub>是羟基保护基。

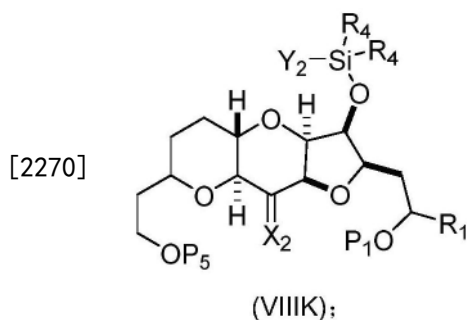
[2265] 83. 实施方案82的方法,所述方法进一步包括:

[2266] (H) 用-Si(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>H置换式(VIIIH)的化合物中的P<sub>2</sub>以提供式(VIIIJ)的化合物:



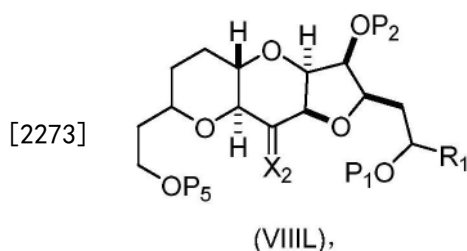
[2268] 其中各R<sub>4</sub>独立地是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[2269] (I) 使式(VIIIJ)的化合物与路易斯酸反应以提供式(VIIIK)的化合物:



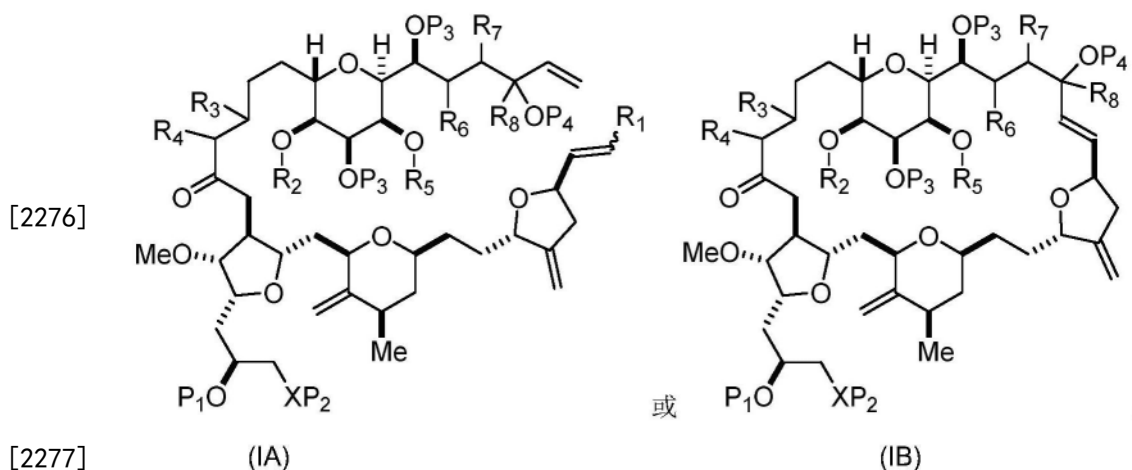
[2271] 其中Y<sub>2</sub>是氟、氯或溴;和

[2272] (J) 使式(VIIIK)的化合物与羟基保护基去除剂反应,然后与羟基保护剂反应以提供式(VIIIL)的化合物:



[2274] 其中P<sub>2</sub>是羟基保护基。

[2275] 84. 式 (IA) 或 (IB) 的化合物或其盐:



[2277] 其中

[2279] R<sub>1</sub>是H或-CH<sub>2</sub>X<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,其中X<sub>1</sub>是O、-C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>-或NP<sub>5</sub>,和其中各R<sub>9</sub>独立地是H或-COOR<sub>10</sub>,P<sub>5</sub>是N-保护基,和R<sub>10</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基;

[2280] (a1) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基,R<sub>3</sub>是C<sub>1-6</sub>烷基醚,和R<sub>4</sub>是H;

[2281] (a2) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基,R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成双键;

[2282] 或

[2283] (a3) R<sub>2</sub>与R<sub>3</sub>组合形成键,和R<sub>4</sub>是H;

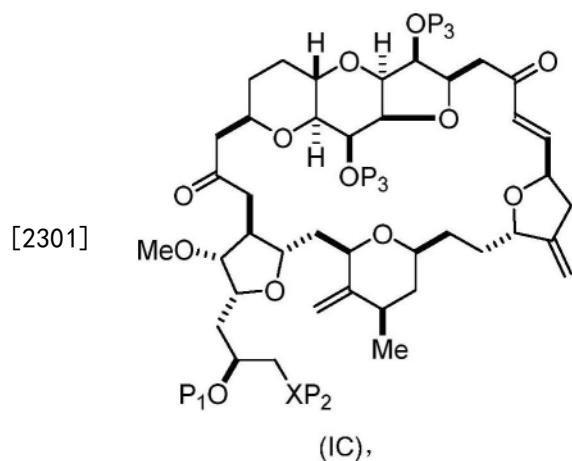
[2284] (b1) R<sub>5</sub>是H或羟基保护基,R<sub>6</sub>与R<sub>7</sub>组合形成双键;

[2285] 或

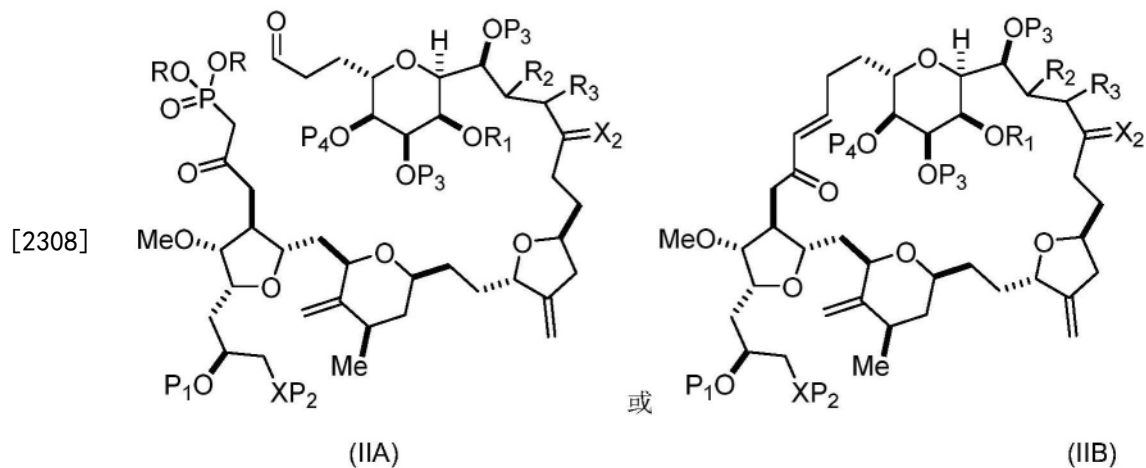
[2286] (b2) R<sub>5</sub>与R<sub>6</sub>组合形成键,和R<sub>7</sub>是H;

[2287] (c1) R<sub>8</sub>是H,和P<sub>4</sub>是H或羟基保护基;

- [2288] 或  
 [2289] (c2)  $R_8$ 与 $P_4$ 组合形成双键;  
 [2290] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基;和  
 [2291] X是O,和  
 [2292]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,  
 [2293] 或  
 [2294]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;  
 [2295] 或  
 [2296] X是N,和  
 [2297]  $P_1$ 是H或羟基保护基,X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;  
 [2298] 或  
 [2299]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。  
 [2300] 85. 式 (IC) 的化合物或其盐:

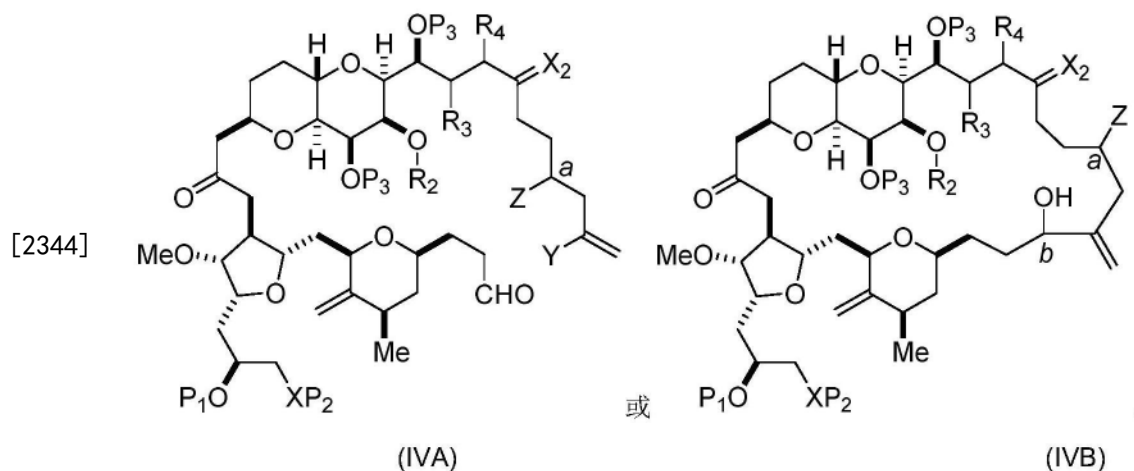


- [2302] 其中  
 [2303] 各 $P_3$ 独立地是羟基保护基;和  
 [2304] X是O, $P_1$ 是羟基保护基,和 $P_2$ 是H或羟基保护基;  
 [2305] 或  
 [2306]  $P_1$ 是羟基保护基,X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基。  
 [2307] 86. 式 (IIA) 或 (IIB) 的化合物或其盐:

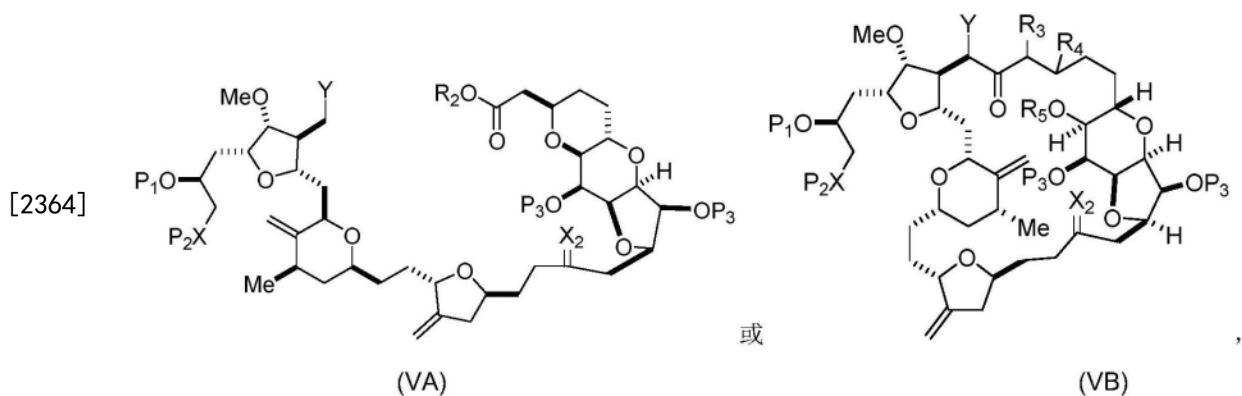




- [2336] 或  
 [2337]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；  
 [2338] 或  
 [2339] X是N, 和  
 [2340]  $P_1$ 是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；  
 [2341] 或  
 [2342]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。  
 [2343] 88. 式 (IVA) 或 (IVB) 的化合物或其盐：



- [2345] 其中  
 [2346] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基；  
 [2347] (a1) a表示R立体异构中心, b表示S立体异构中心, 和Z是磺酸酯基、氯、溴或碘；  
 [2348] 或  
 [2349] (a2) a表示S立体异构中心, b表示R立体异构中心, 和Z是OR<sub>1</sub>, 其中R<sub>1</sub>是羟基保护基；  
 [2350] (b1) R<sub>2</sub>是H或羟基保护基, R<sub>3</sub>与R<sub>4</sub>组合形成双键；  
 [2351] 或  
 [2352] (b2) R<sub>2</sub>与R<sub>3</sub>组合形成键, 和R<sub>4</sub>是H；  
 [2353] 各P<sub>3</sub>独立地是H或羟基保护基, 和X<sub>2</sub>是氧代基；或两个P<sub>3</sub>基团和X<sub>2</sub>连同各自连接的原子组合形成缩酮；和  
 [2354] X是O, 和  
 [2355]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,  
 [2356] 或  
 [2357]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇；  
 [2358] 或  
 [2359] X是N, 和  
 [2360]  $P_1$ 是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基；  
 [2361] 或  
 [2362]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。  
 [2363] 89. 式 (VA) 或 (VB) 的化合物或其盐：



[2365] 其中

[2366] Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 或 $\text{COOR}_1$ ,其中当Y是 $\text{SO}_2\text{R}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的芳基或任选取代的非可烯醇化的烷基,和当Y是 $\text{COOR}_1$ 时, $\text{R}_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;

[2367] 各 $\text{P}_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $\text{X}_2$ 是氧代基,或两个 $\text{P}_3$ 基团和 $\text{X}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[2368]  $\text{R}_2$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基烷基或任选取代的芳基;和

[2369] X是O,和

[2370]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 的每一个独立地是羟基保护基,

[2371] 或

[2372]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[2373] 或

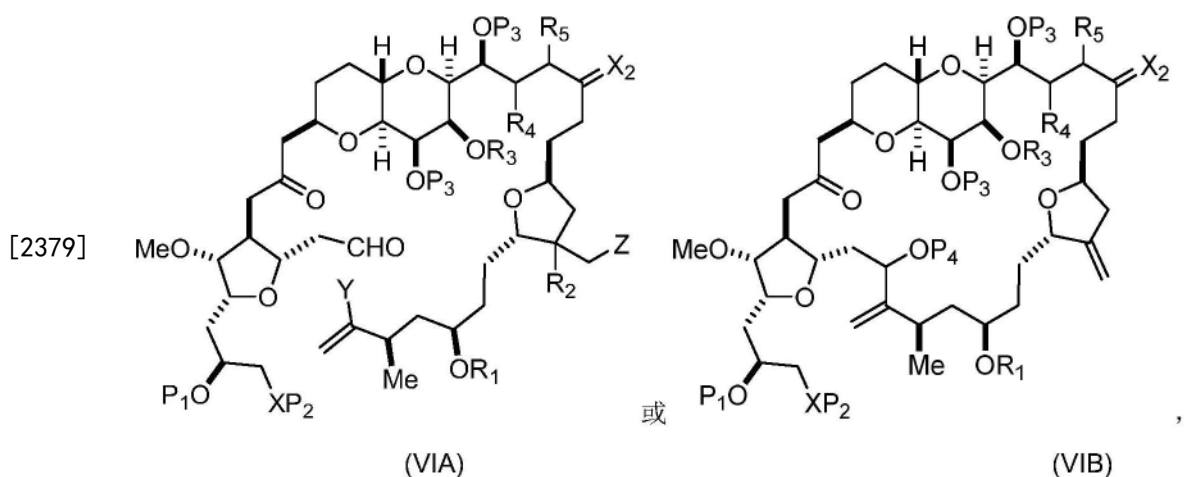
[2374] X是N,和

[2375]  $\text{P}_1$ 是H或羟基保护基,X与 $\text{P}_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[2376] 或

[2377]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[2378] 90. 式 (VIA) 或 (VIB) 的化合物或其盐:



[2380] 其中

[2381] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[2382]  $\text{P}_4$ 是H或羟基保护基;

[2383] (a1)  $R_3$ 是H或羟基保护基,  $R_4$ 与 $R_5$ 组合形成双键, 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ , 其中 $R_6$ 是H或羟基保护基;

[2384] 或

[2385] (a2)  $R_3$ 与 $R_4$ 组合形成键,  $R_5$ 是H, 和

[2386] 各 $P_3$ 独立地是H或羟基保护基, 和 $X_2$ 连同其连接的碳形成羰基或 $-(CH(OR_6))-$ ;

[2387] 或

[2388] 两个 $P_3$ 基团和 $X_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;

[2389] (b1) Z是氯、溴或碘,  $R_1$ 与 $R_2$ 组合形成键;

[2390] 或

[2391] (b2) Z与 $R_2$ 组合形成双键, 和 $R_1$ 是羟基保护基;

[2392] 和

[2393] X是O, 和

[2394]  $P_1$ 和 $P_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[2395] 或

[2396]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[2397] 或

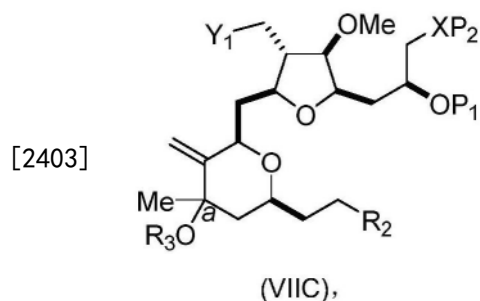
[2398] X是N, 和

[2399]  $P_1$ 是H或羟基保护基, X与 $P_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

[2400] 或

[2401]  $P_1$ 和 $P_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

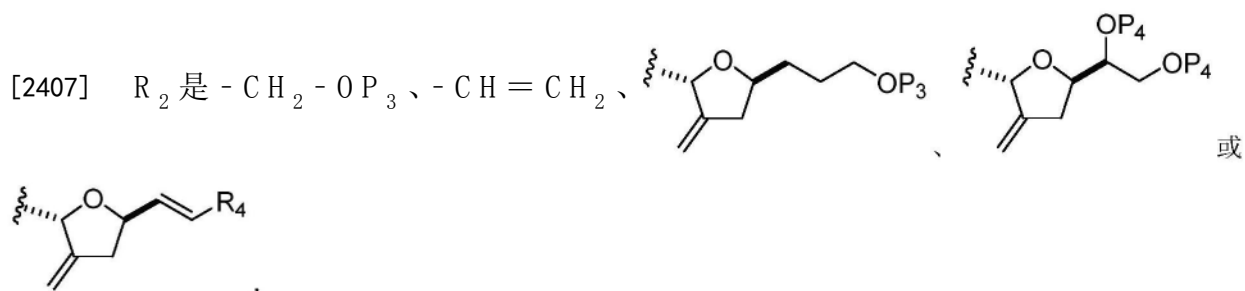
[2402] 91. 式 (VIIC) 的化合物或其盐:



[2404] 其中

[2405] a表示R立体异构中心或S立体异构中心;

[2406]  $Y_1$ 是 $SO_2R_1$ 或 $COOR_1$ , 和 $R_1$ 是任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的芳基烷基;



[2408] 其中 $P_3$ 是H或羟基保护基; 各 $P_4$ 独立地是羟基保护基, 或两个 $P_4$ 基团连同各自连接

的原子组合形成环状被保护的二醇;和 $R_4$ 是H或 $-\text{CH}_2\text{X}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,其中 $\text{X}_2$ 是O、 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{NP}_5$ ,其中 $\text{P}_5$ 是磺酰基;

[2409]  $R_3$ 是任选取代的酰基;和

[2410] X是O,和

[2411]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 的每一个独立地是H或羟基保护基,

[2412] 或

[2413]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;

[2414] 或

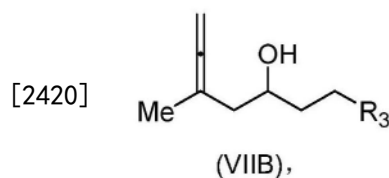
[2415] X是N,和

[2416]  $\text{P}_1$ 是H或羟基保护基,X与 $\text{P}_2$ 组合形成任选被掩蔽的氨基;

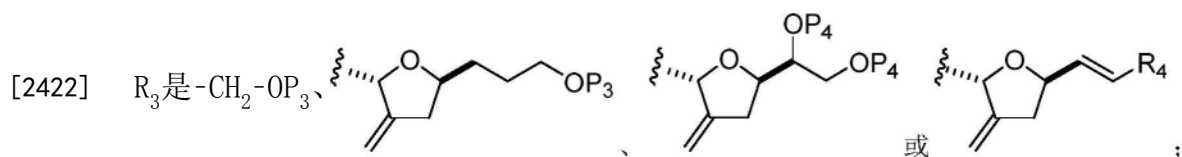
[2417] 或

[2418]  $\text{P}_1$ 和 $\text{P}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩醛胺或1,3-噁唑烷-2-酮-5-基。

[2419] 92.式(VIIB)的化合物:



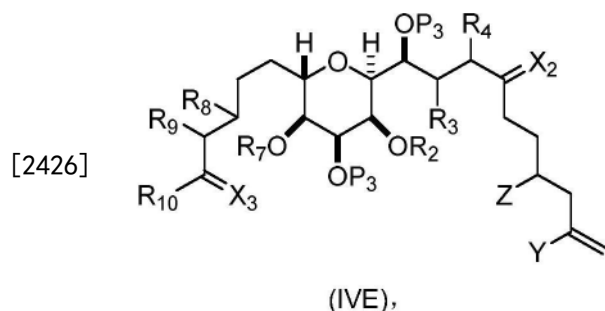
[2421] 其中



[2423] 其中

[2424]  $\text{P}_3$ 是羟基保护基;各 $\text{P}_4$ 独立地是羟基保护基,或两个 $\text{P}_4$ 基团连同各自连接的原子组合形成环状被保护的二醇;和 $R_4$ 是H或 $-\text{CH}_2\text{X}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,其中 $\text{X}_2$ 是O、 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{NP}_5$ ,其中 $\text{P}_5$ 是磺酰基。

[2425] 93.式(IVE)的化合物:



[2427] 其中

[2428] Y是碘、溴或三氟甲磺酸酯基;

[2429] Z是酯基、磺酸酯基、氯、溴或碘;

[2430] 各 $\text{P}_3$ 独立地是H或羟基保护基,和 $\text{X}_2$ 是氧代基;或两个 $\text{P}_3$ 基团和 $\text{X}_2$ 连同各自连接的原子组合形成缩酮;和



- [2431] (a1)  $R_2$  是H或羟基保护基,  $R_3$  与  $R_4$  组合形成双键;
- [2432] 或
- [2433] (a2)  $R_2$  与  $R_3$  组合形成键, 和  $R_4$  是H;
- [2434] (b1)  $R_7$  与  $R_8$  组合形成键, 和  $R_9$  是H;
- [2435] 或
- [2436] (b2)  $R_7$  是H或羟基保护基,  $R_8$  与  $R_9$  组合形成双键;
- [2437] (c1)  $X_3$  是氧代基,  $R_{10}$  是H或  $-OP_5$ , 其中  $P_5$  是H或醚羟基保护基;
- [2438] 或
- [2439] (c2)  $X_3$  和  $R_{10}$  连同它们连接的碳原子形成  $-CH_2OP_6$ , 其中  $P_6$  是H或羟基保护基, 和  $R_{10}$  是H。

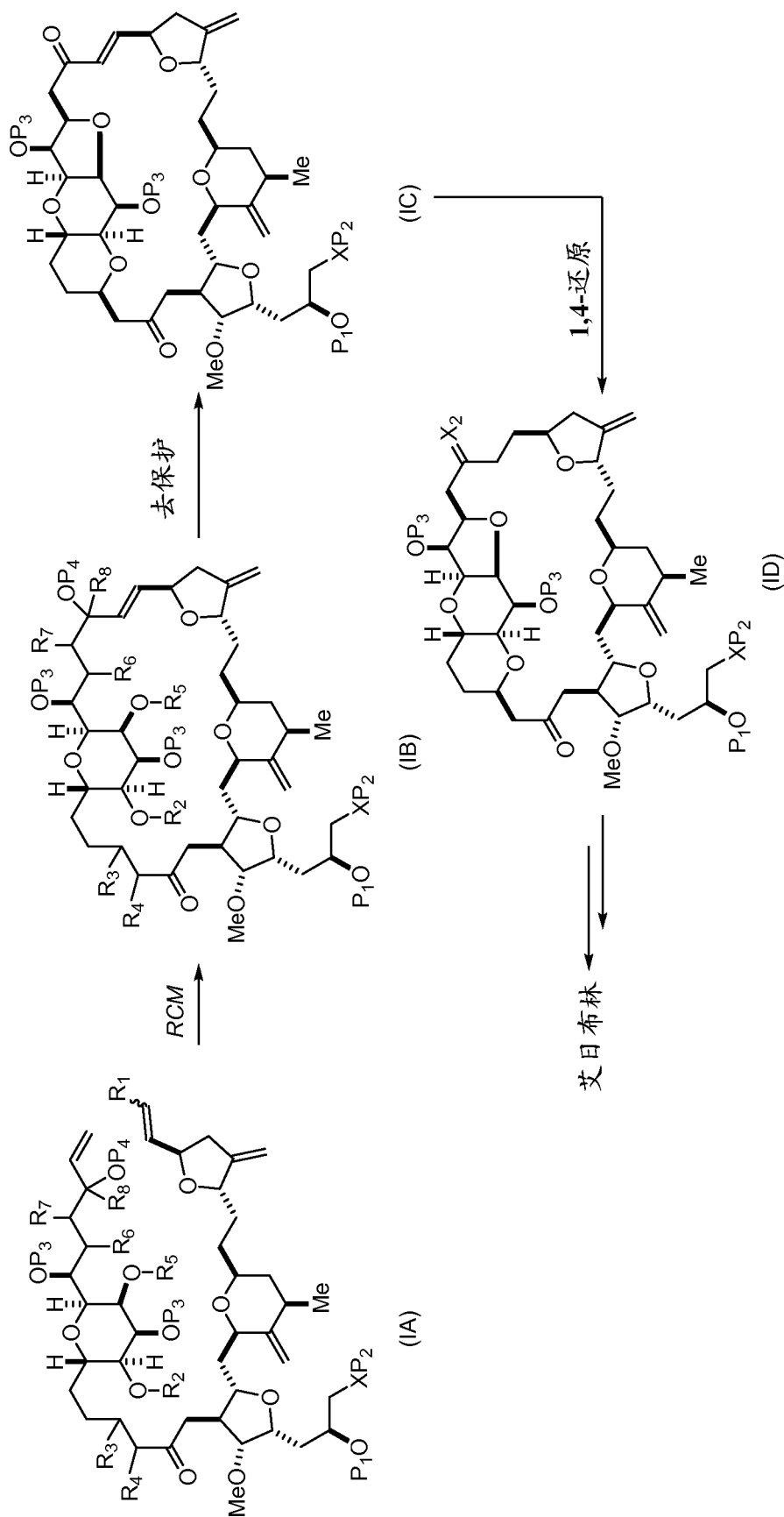


图 1

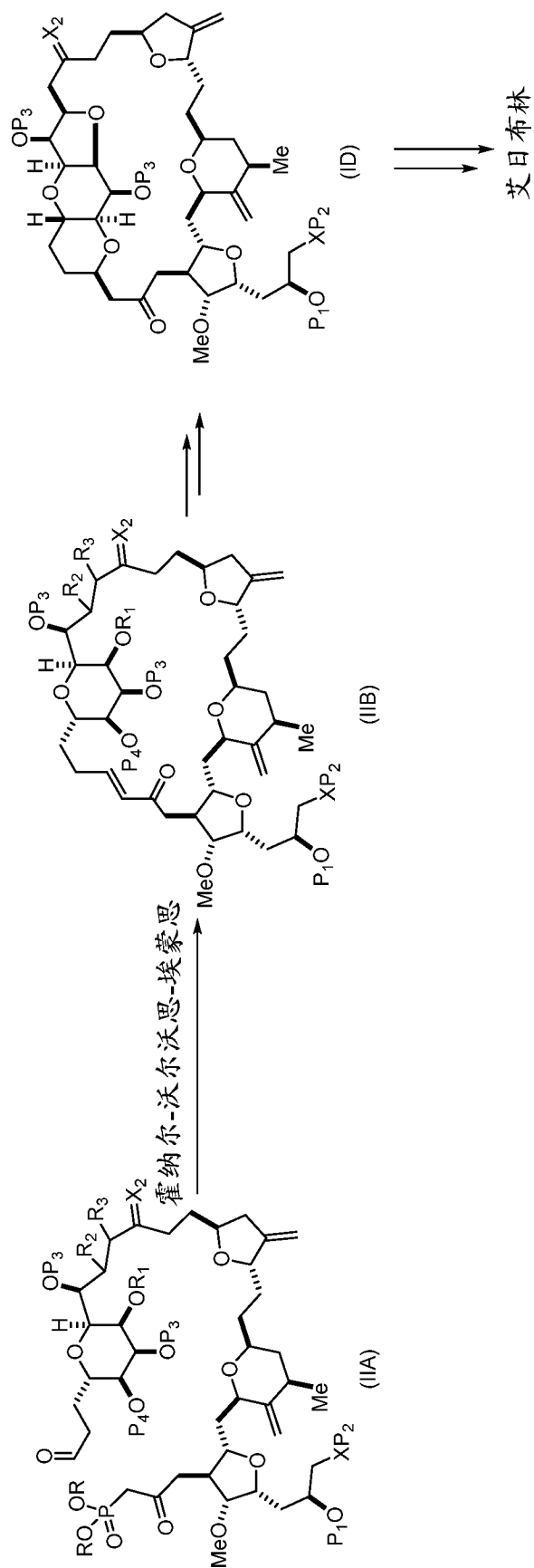


图 2

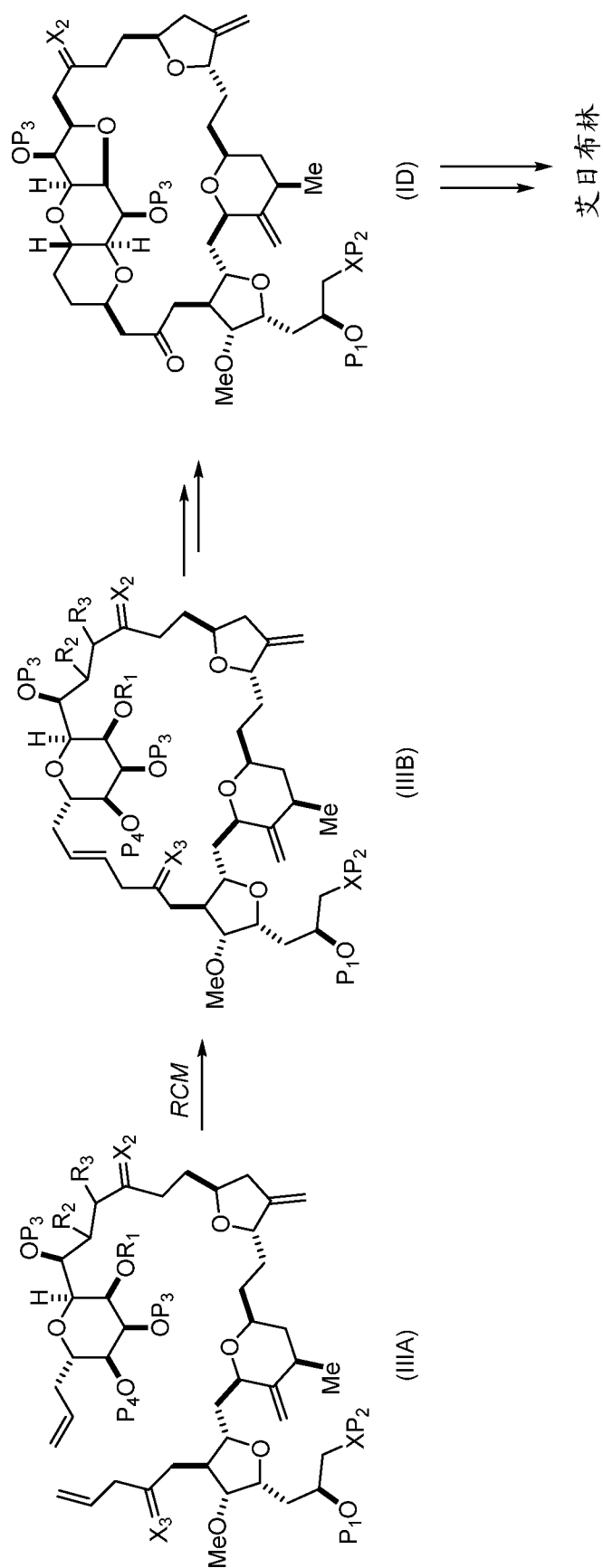


图 3

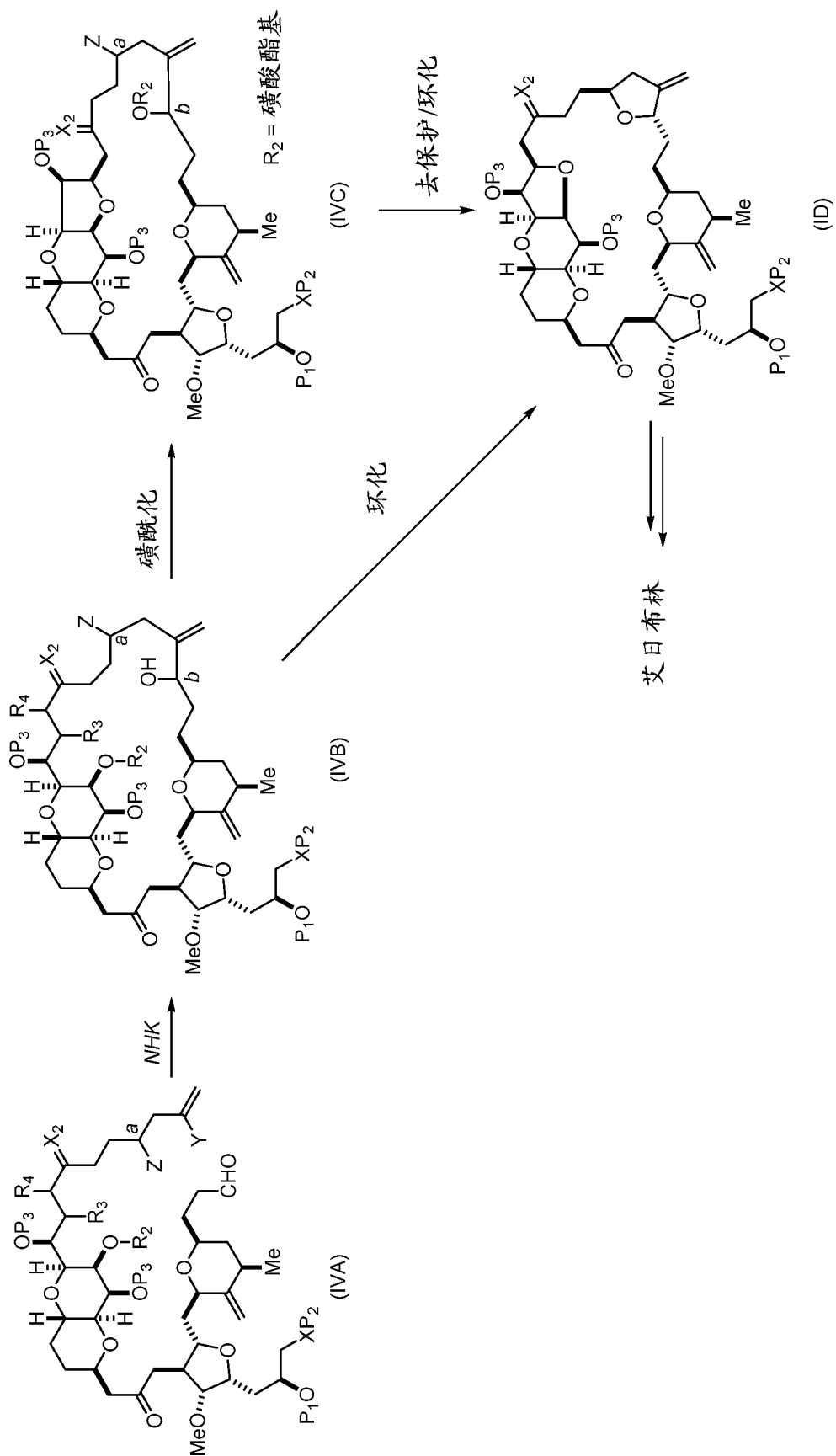


图 4

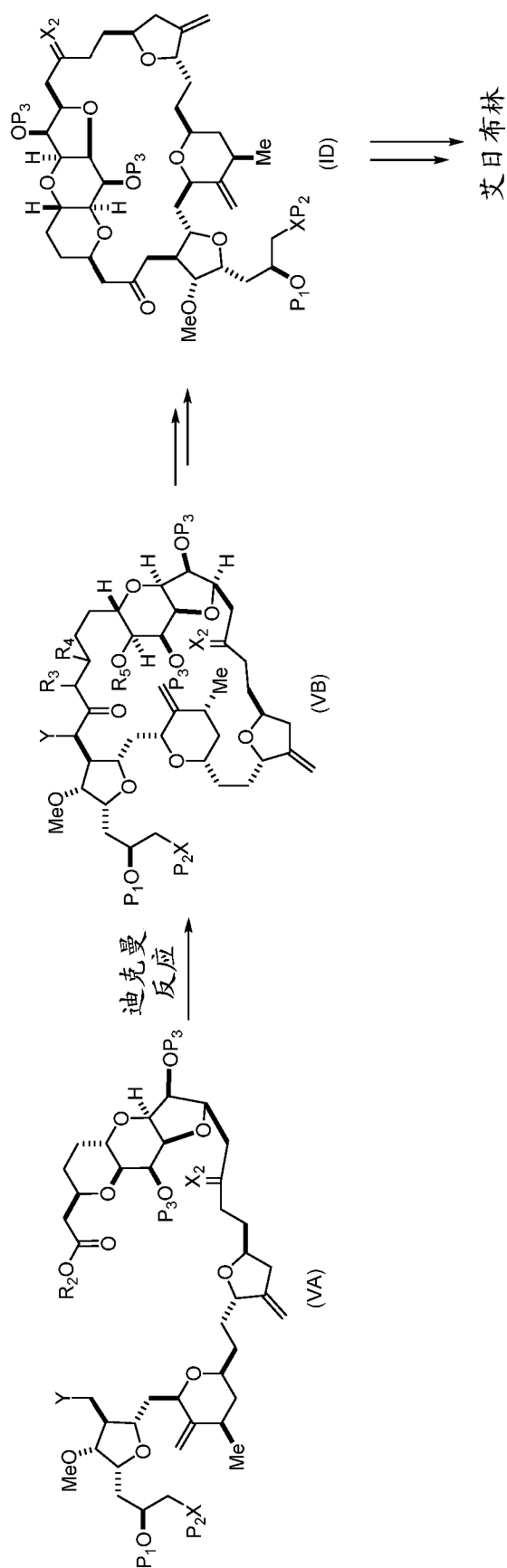


图 5

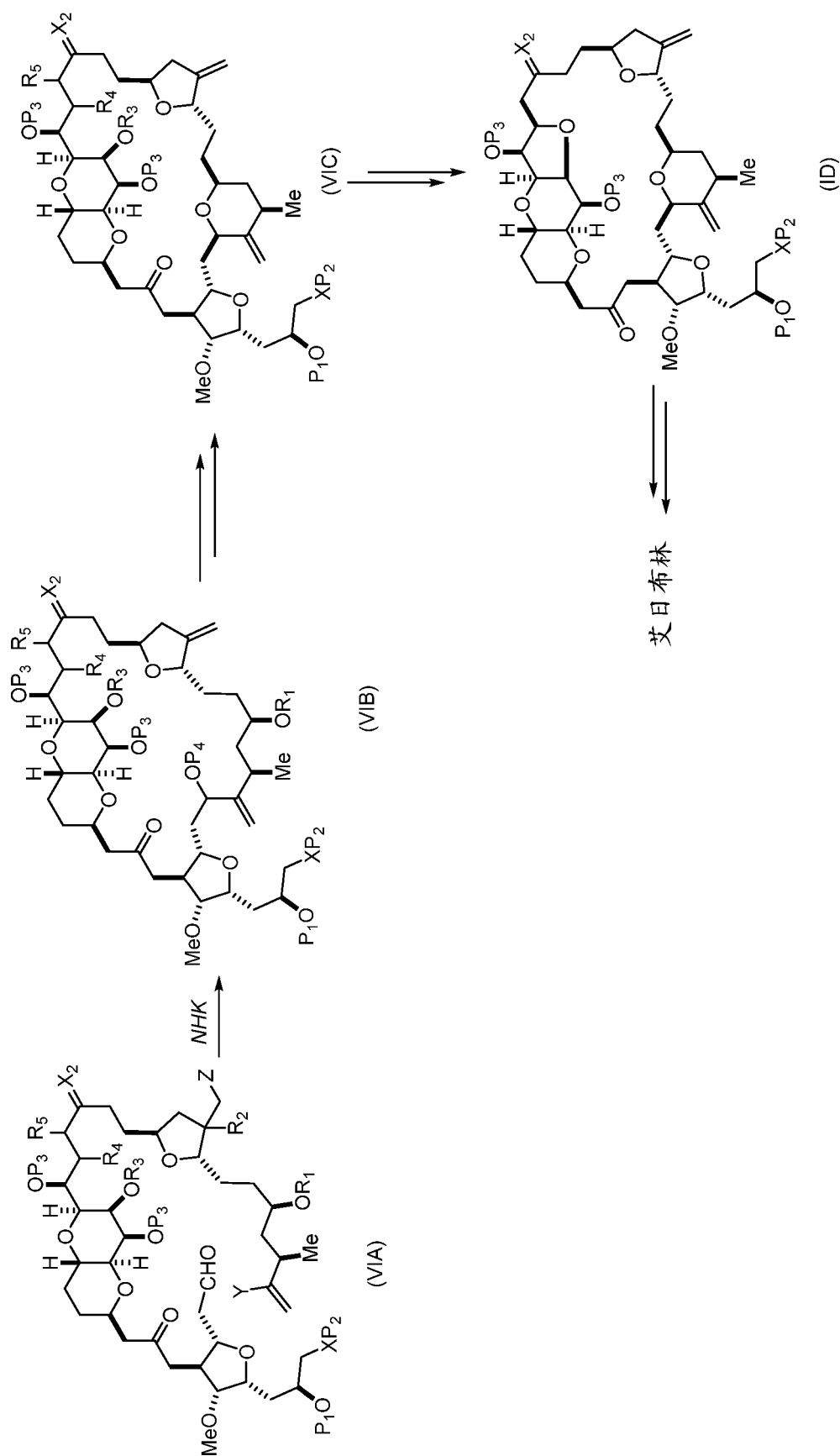


图 6

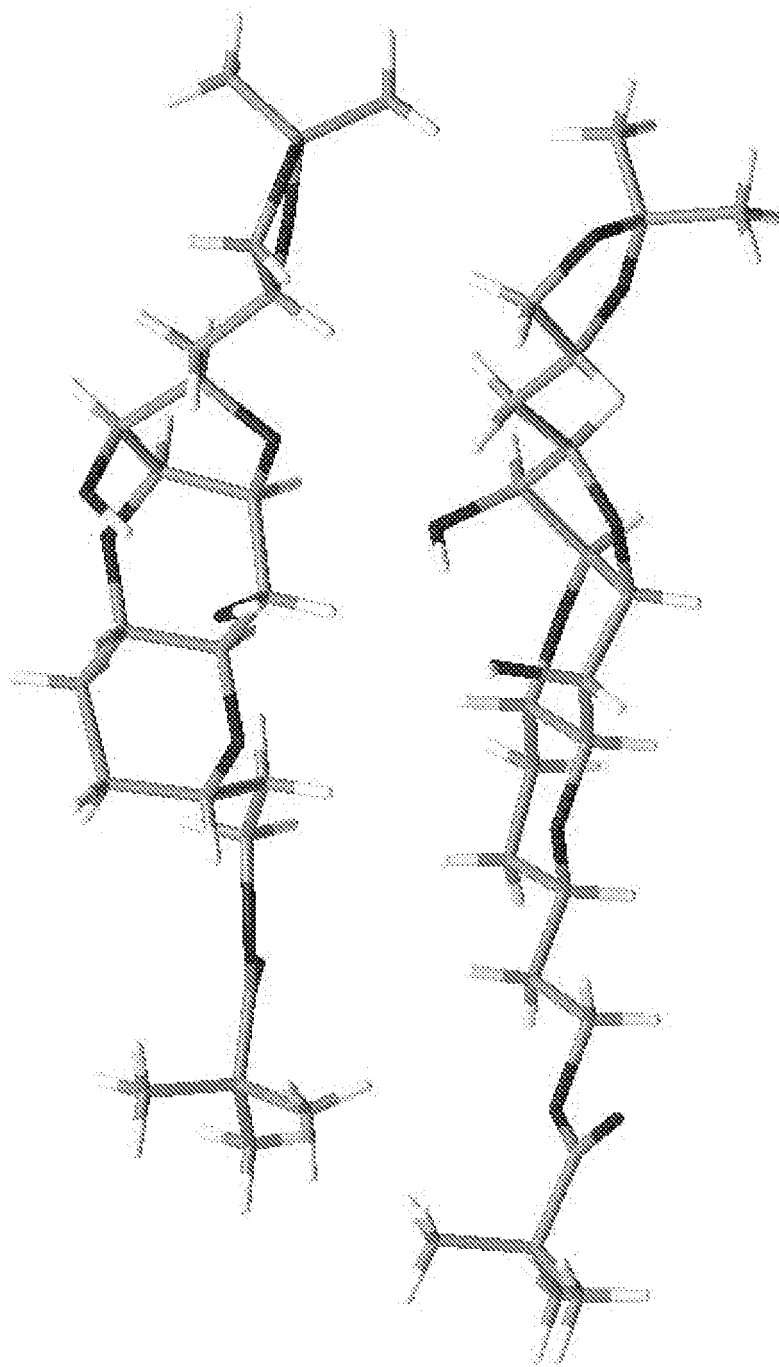


图 7