



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I525075 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：100125495

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07C67/03 (2006.01)

C07C69/753 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/20 美國

61/366,018

(71)申請人：理奧實驗有限公司(愛爾蘭) LEO LABORATORIES LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：霍伯格 湯瑪斯 HOGBERG, THOMAS (SE)；格魯 索倫森 古納 GRUE-SORENSEN, GUNNAR (DK)；梁錫富 LIANG, XIFU (CN)；霍恩曼 安 瑪麗 HORNEMAN, ANNE MARIE (DK)；彼得森 安得司 卡拉思考夫 PETERSEN, ANDERS KLARSKOV (DK)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2009/0292017A1

WO 2007/059584A1

Daisuke Uemura et al., "ISOLATION AND STRUCTURES OF IRRITANT SUBSTANCES OBTAINED FROM EUPHORBIA SPECIES

(EUPHORBIACEAE)", TETRAHEDRON LETTERS, 期:11, 頁碼: 881-884, 出版日期: 1973

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 78 頁

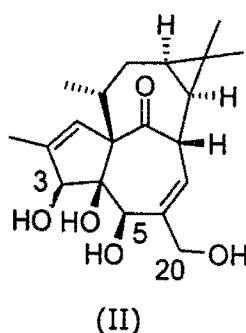
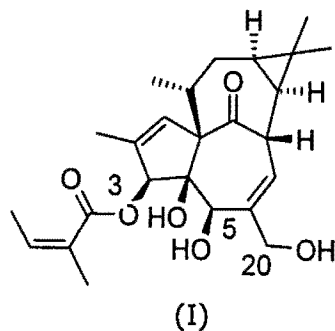
(54)名稱

巨大戟醇-3-當歸酯之製造方法

A METHOD OF PRODUCING INGENOL-3-ANGELATE

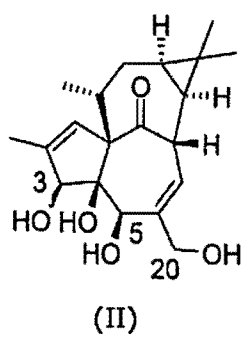
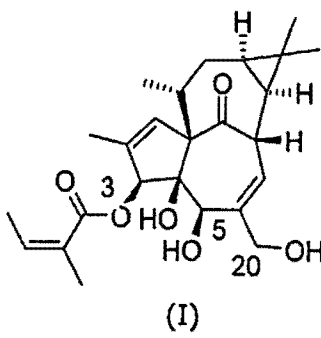
(57)摘要

本發明係關於自巨大戟醇(II)製造巨大戟醇-3-當歸酯(I)之方法。



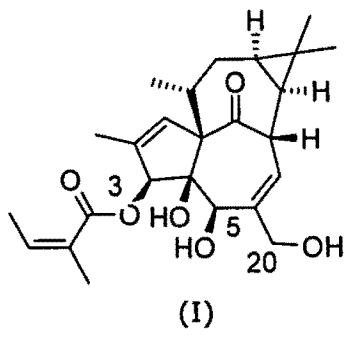
本發明進一步提供新穎中間物及用於合成適用於製造巨大戟醇-3-當歸酯之中間物的方法。

The present invention relates to methods of producing ingenol-3-angelate (I) from ingenol (II).



The present invention further provides novel intermediates and methods for the synthesis of the intermediates useful for producing ingenol-3-angelate.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100125495

※ 申請日：100.7.19

※IPC 分類：C07C 67/03 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

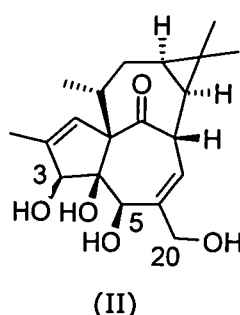
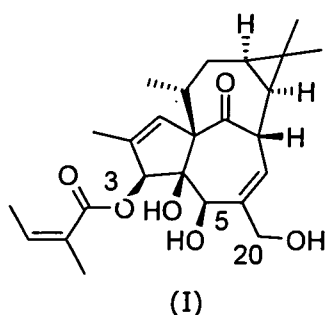
C07C 69/753 (2006.01)

巨大戟萜醇-3-當歸酯之製造方法

A METHOD OF PRODUCING INGENOL-3-ANGELATE

二、中文發明摘要：

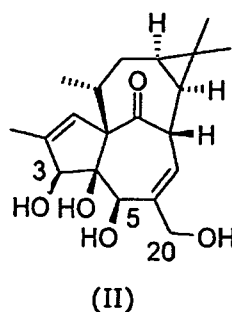
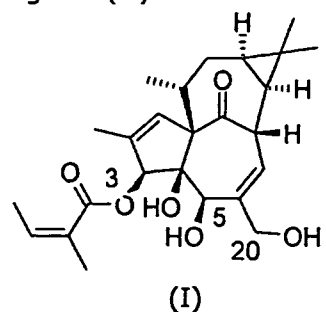
本發明係關於自巨大戟萜醇(II)製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(I)之方法。



本發明進一步提供新穎中間物及用於合成適用於製造巨大戟萜醇-3-當歸酯之中間物的方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to methods of producing ingenol-3-angelate (I) from ingenol (II).

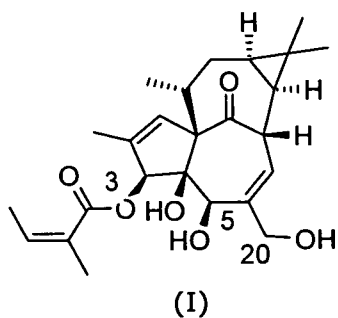


The present invention further provides novel intermediates and methods for the synthesis of the intermediates useful for producing ingenol-3-angelate.

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於自巨大戟萜醇製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-八氫-1*H*-2,8a-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯；PEP005，巨大戟萜醇甲丁烯酸酯(ingenol mebutate))之方法。本發明進一步提供新穎中間物及用於合成適用於製造巨大戟萜醇-3-當歸酯之中間物的方法。

【先前技術】

巨大戟萜醇-3-當歸酯(PEP005，巨大戟萜醇甲丁烯酸酯)為治療光化性角化症之第III期臨床研發中之蛋白激酶C活化劑。該藥物候選物亦正進行非黑色素瘤皮膚癌之第II期試驗[Ogbourne, S. M.; *Anti-cancer Drugs*, (2007), 18, 357-62]。

化合物巨大戟萜醇-3-當歸酯(PEP005)[Sayed, M.D.等人; *Experienta*, (1980), 36, 1206-1207]可自各種大戟屬(*Euphorbia*)物種分離，且尤其自南歐大戟(*Euphorbia peplus*)[Hohmann, J.等人; *Planta Med.*, (2000), 66, 291-294]及德拉蒙大戟(*Euphorbia drummondii*)藉由相繼進行萃取及層析而分離，如US 7449492中所述。根據此程序，萃取17 kg新鮮南歐大戟得到7 g粗油，其隨後必須藉由HPLC進行純化以得到純巨大戟萜醇-3-當歸酯。因為必須在最終純化步驟之前自萃取物移除葉綠素，否則其將與巨大戟萜

醇-3-當歸酯共遷移，所以純化方法並不太適合較大規模製造。因此，藉由自南歐大戟萃取及隨後進行層析得到巨大戟醇-3-當歸酯之產率極低。因此，將需要製造巨大戟醇-3-當歸酯之亦適於較大規模製造之替代方法。

巨大戟醇為容易自千金子(*Euphorbia lathyris*)之易獲得種子萃取的天然產物[Appendino, G.等人, *J. Nat. Prod.* (1999), 62, 76-79]。作為萃取程序之一部分，將所存在之各種巨大戟醇酯水解，且因此使所分離之巨大戟醇之量增加，使得巨大戟醇比巨大戟醇-3-當歸酯更容易獲得[Appendino, G.等人, *J. Nat. Prod.* (1999), 62, 76-79；Girin, M.A.等人, *J. Chromatogr.*, (1993), 637, 206-208]。

巨大戟醇或巨大戟醇酯亦可見於其他大戟屬物種中，例如巨大戟醇或巨大戟醇酯亦已發現於以下物種中：大雲閣(*E. acruensis*)、鞭王鞭(*E. antiquorum*)、二腺大戟(*E. biglandulosa*)、龍骨木(*E. canariensis*)、吉娃蓮(*E. cooperi*)、紫錦木(*E. cotinifolia*)、登雲竜(*E. deightonii*)、德斯蒙德大戟(*E. desmondi*)、核果大戟(*E. drupifera*)、月腺大戟(*E. ebracteolata*)、乳漿大戟(*E. esula*)、澤漆(*E. helioscopia*)、三角大戟(*E. hermentiana*)、伊韋里卡大戟(*E. iberica*)、大金琥(*E. ingens*)、南大戟(*E. jolkini*)、喀麥隆大戟(*E. kamerunica*)、甘遂(*E. kansui*)、鬼笑閣(*E. leuconeura*)、馬塔貝列大戟(*E. matabelensis*)、大花大戟(*E. megalantha*)、鐵海棠(*E. millii*)、番櫻桃大戟(*E.*

myrsinites)、大狼毒(*E. nematocypha*)、努比卡大戟(*E. nubica*)、沼澤嚏根草(*E. palustris*)、南歐大戟(*E. peplus*)、頗提拉特大戟(*E. petiolata*)、毛大戟(*E. pilosa*)、翠眉閣(*E. quadrialata*)、地椒(*E. quinquecostata*)、樹脂大戟(*E. resinifera*)、卵葉火燒蘭(*E. royleana*)、西格爾大戟(*E. seguieriana*)、鋸齒大戟(*E. serrata*)、鉤腺大戟(*E. sieboldiana*)、綠珊瑚(*E. tirucalli*)、大纏(*E. triangularis*)、三角霸王鞭(*E. trigona*)。

此外，巨大戟萜醇可購得，例如可購自 LC Laboratories, 165 New Boston Street, Woburn, MA 01801, USA。

巨大戟萜醇先前已用作半合成製備巨大戟萜醇-3-酯[Sorg, B.等人, *Z. Naturforsch.*, (1982), 37B, 748-756]及巨大戟萜醇-3-酯衍生物[Appendino等人, *Eur. J. Org. Chem.* (1999), 3413; Opferkuch等人, *Z. Naturforschung*, (1981), 36B, 878]之起點。然而，尚未描述自巨大戟萜醇製備巨大戟萜醇-3-當歸酯及巨大戟萜醇-3-當歸酯衍生物。製備當歸酯並非直接自當歸酸製備，且當歸酯在存在與不存在鹼下傾向於雙鍵異構化形成巴豆酸酯[Beeby, P., *Tetrahedron Lett.* (1977), 38, 3379-3382, Hoskins, W.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1977), 538-544, Bohlmann, F.等人, *Chem. Ber.* (1970), 103, 561-563]。此外，已知巨大戟萜醇衍生物在酸存在下會降解[Appendino等人, *Eur. J. Org. Chem.* (1999), 3413]。並且，巨大戟萜醇-3-酯容易發生重排從而產生巨大戟萜醇-5-酯及巨大戟萜醇-20-酯。對於短

鏈羧酸酯，情況尤其如此[Sorg, B.等人, *Z. Naturforsch.*, (1982), 37B, 748-756]。先前對於純化巨大戟醇-3-酯所述之避免重排副產物之純化方法[Sorg, B.等人, *Z. Naturforsch.*, (1982), 37B, 748-756]並不適於大規模製造巨大戟醇-3-當歸酯。

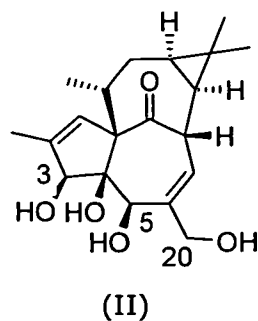
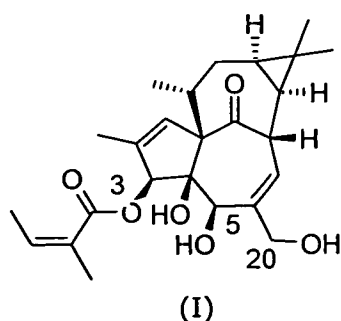
【發明內容】

本發明之一個目標在於提供以巨大戟醇為起始物來合成巨大戟醇-3-當歸酯(PEP005)之可規模化方法。

本發明提供自巨大戟萜醇製造巨大戟萜醇-3-當歸酯之新穎方法。本發明進一步提供製備巨大戟萜醇-3-當歸酯之新穎中間物。

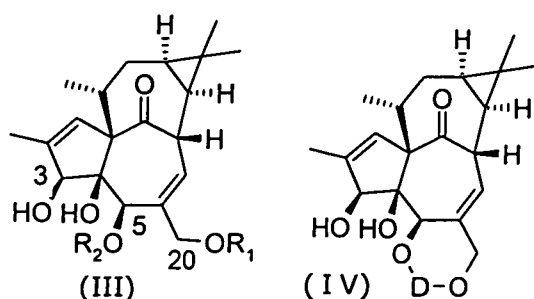
因此，在一態樣中，本發明係關於自巨大戟醇(II)製造巨大戟醇-3-當歸酯(I)之方法。

在另一態樣中，本發明係關於自巨大戟萜醇(II)製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-八氫-1H-2,8a-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I)之方法，



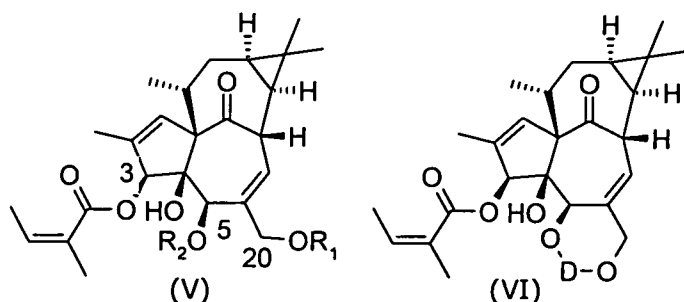
其包含以下步驟：

(a)使巨大戟萜醇之位置5及20上之一或兩個羥基與相同或不同的適合羥基保護劑反應以獲得通式(III)或(IV)之化合物，亦即以保護基保護巨大戟萜醇之位置5及20上之一或兩個羥基以獲得通式(III)或(IV)之化合物，



其中 R_1 表示氫或羥基保護基且 R_2 表示氫或羥基保護基，或 R_1 表示羥基保護基且 R_2 表示氫或羥基保護基，或其中D表示二羥基保護基，

(b)酯化化合物(III)或(IV)以獲得通式(V)或(VI)之化合物，亦即酯化化合物(III)或(IV)之3位上的羥基，獲得通式(V)或(VI)之化合物，

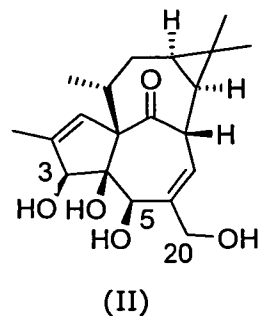
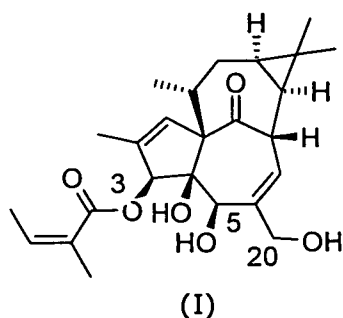


其中 R_1 、 R_2 及D如上文所述，及

(c)自化合物(V)或(VI)移除羥基保護基 R_1 ，或 R_1 及 R_2 ，或D，獲得巨大戟萜醇-3-當歸酯(I)。

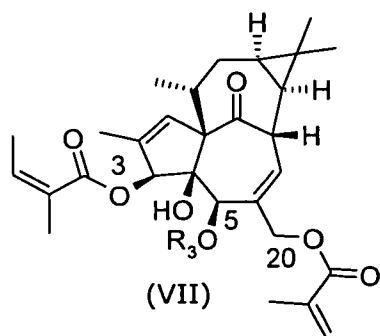
在另一態樣中，本發明係關於自巨大戟萜醇(II)製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1aR,2S,5R,5aS,

6*S*,8*aS*,9*R*,10*aR*)-5,5*a*-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1*a*,2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-八氫-1*H*-2,8*a*-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I)之方法，



其包含以下步驟：

(d)酯化巨大戟萜醇(II)以獲得式(VII)化合物，

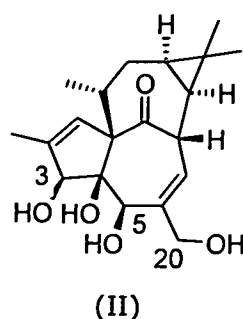
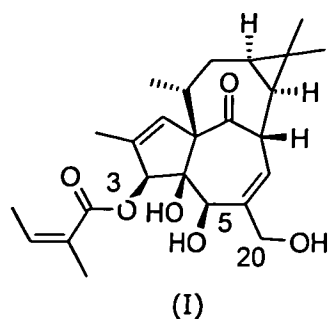


其中 R₃ 表示氫或當歸醯基(angeloyl)，亦即酯化巨大戟萜醇(II)之3-羥基及20-羥基及視情況酯化巨大戟萜醇(II)之5-羥基，獲得式(VII)化合物，及

(e)使化合物(VII)之位置20或位置5及20上之當歸酯裂解，獲得巨大戟萜醇-3-當歸酯(I)。

在另一態樣中，本發明係關於自巨大戟萜醇(II)製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1*aR*,2*S*,5*R*,5*aS*,6*S*,8*aS*,9*R*,10*aR*)-5,5*a*-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1*a*,2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-八氫-1*H*-2,8*a*-甲橋環戊烯

并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I)之方法，



其包含以下步驟：

(f)選擇性酯化化合物(II)之3-羥基，獲得巨大戟萜醇-3-當歸酯(I)。

在另一態樣中，本發明係關於通用結構(V)之化合物，其中 R_1 表示氫或羥基保護基且 R_2 表示氫或羥基保護基；其限制條件為 R_1 與 R_2 不均表示氫；且其限制條件為 R_1 及 R_2 不表示乙醯基；且其限制條件為 R_1 及 R_2 不表示2-[(2-胺基苯甲醯基)胺基]苯甲醯基；且其限制條件為 R_1 不表示癸醯基；且其限制條件為 R_1 不表示3-苯基-2-丙烯醯基。

在另一態樣中，本發明係關於通用結構(VI)之化合物，其中D表示二羥基保護基；其限制條件為D不表示亞異丙基。

在另一態樣中，本發明係關於通式III之化合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚或次磺酸酯(sulfenate)衍生之羥基保護基；其限制條件為 R_1 與 R_2 不均表示氫；

且其限制條件為 R_1 不表示三苯甲基；

且其限制條件為 R_1 不表示第三丁基二甲基矽烷基。

在另一態樣中，本發明係關於通式IV之化合物，其中D表示二羥基保護基；

其限制條件為D不表示亞異丙基。

【實施方式】

定義

意欲所有術語均視為其為熟習此項技術者所瞭解。

術語「羥基保護劑」欲意謂在適合反應條件下與羥基反應形成羥基保護基之試劑。

術語「羥基保護基」意欲包括形成對計劃反應(projected reaction)穩定之羥基衍生物的任何基團，其中該羥基保護基隨後可視情況選擇性移除。該羥基衍生物可藉由羥基保護劑與羥基之選擇性反應獲得。

術語「羥基保護基」意欲具有與術語「羥基保護性基團」相同之含義。

諸如以下之醚衍生物為羥基保護基之實例：烯丙醚、異戊二烯基醚、對甲氧基苯甲醚、三苯甲醚、2-三甲基矽烷基乙醚、第三丁基醚、苯烯丙基醚、炔丙基醚、對甲氧基苯基醚、苯甲醚、3,4-二甲氧基苯甲醚、2,6-二甲氧基苯甲醚、鄰硝基苯甲醚、對硝基苯甲醚、4-(三甲基矽烷基甲基)-苯甲醚、2-萘基甲醚、二苯甲醚、(4-甲氧基)-苯基甲醚、(4-苯基-苯基)-苯基甲醚、*p,p'*-二硝基二苯甲醚、5-二苯并環庚基醚、參(4-第三丁基苯基)甲醚、(α -萘基)-二

苯甲醚、對甲氧苯基二苯甲醚、二(對甲氧基苯基)苯基甲醚、三(對甲氧基苯基)甲醚或9-(9-苯基)吡基醚。

醚衍生之羥基保護基亦包括烷氧基烷醚(縮醛及縮酮)，諸如1-乙氧基乙醚、1-甲基-1-甲氧基乙醚、[(3,4-二甲氧基苯甲基)氧基]甲醚、愈創木酚甲醚、2-甲氧基乙氧基甲醚、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲醚、四氫吡喃基醚、四氫呋喃基醚、甲氧基甲醚、苯甲氧基甲醚、對甲氧基苯甲氧基甲醚、對硝基苯甲氧基甲醚、鄰硝基苯甲氧基甲醚、(4-甲氧基苯氧基)甲醚、第三丁氧基甲醚、4-戊烯基氧基甲醚、矽烷氧基甲醚、1-甲氧基環己基醚、4-甲氧基四氫吡喃基醚、1-(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基醚、1-(2-氟苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基醚、1-(4-氯苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基醚或1-甲基-1-苯甲氧基乙醚。

醚衍生之羥基保護基亦包括硫縮醛(thioacetal)及硫縮酮(thio ketal)，諸如四氫硫吡喃基醚、4-甲氧基四氫硫吡喃基醚、四氫硫呋喃基醚或1,3-苯并二硫雜環戊-2-基醚。

羥基保護基亦包括矽烷基醚衍生物，諸如三甲基矽烷基醚、三乙基矽烷基醚、三異丙基矽烷基醚、第三丁基二甲基矽烷基醚、二甲基異丙基矽烷基醚、二乙基異丙基矽烷基醚、二苯基甲基矽烷基醚、三苯基矽烷基醚、二甲基第三己基矽烷基醚、2-降莖基二甲基矽烷基醚、第三丁基二苯基矽烷基醚、(2-羥基苯乙烯基)二甲基矽烷基醚、(2-羥基苯乙烯基)二異丙基矽烷基醚、第三丁基甲氧基苯基矽烷基醚或第三丁氧基二苯基矽烷基醚。

羥基保護基亦包括羥基之酯，諸如乙酸酯、氯乙酸酯、三氯乙酸酯、苯氧基乙酸酯、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、甲氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、苯乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-戊烯酸酯、4-側氧基戊酸酯、特戊酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、當歸酯、苯甲酸酯或對苯基苯甲酸酯。

羥基保護基亦包括羥基之碳酸酯，諸如碳酸甲氧基甲酯、碳酸9-芡基甲酯、碳酸甲酯、碳酸乙酯、碳酸2,2,2-三氯乙酯、碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯或碳酸對硝基苯酯。

羥基保護基亦包括羥基之次磺酸酯，諸如2,4-二硝基苯基次磺酸酯。

二羥基保護基為形成對計劃反應穩定之二醇衍生物的任何基團，其中該二羥基保護基隨後可視情況選擇性移除。該二羥基衍生物可藉由二羥基保護劑與二醇之選擇性反應獲得。

以下為二羥基保護基之實例：縮酮衍生物，諸如亞異丙基縮酮(縮丙酮化物)、亞環戊基縮酮、亞環己基縮酮、亞環庚基縮酮、二苯甲酮縮酮、1-第三丁基亞乙基縮酮或1-苯基亞乙基縮酮、3-亞戊基縮酮、2,4-二甲基-3-亞戊基縮酮、2,6-二甲基-4-亞庚基縮酮、3,3-二甲基-2-亞丁基縮酮；及縮醛衍生物，諸如亞苯甲基縮醛、2,4-二甲氧基亞苯甲基縮醛、4-硝基亞苯甲基縮醛、2,4,6-三甲基亞苯甲基縮醛、2,2-二甲基-1-亞丙基縮醛、亞甲基縮醛、亞乙基

縮醛、對甲氧基亞苯甲基縮醛、第三丁基次甲基縮醛、3-(苯甲氧基)亞丙基縮醛、丙烯醛縮醛、2-硝基亞苯甲基縮醛、均三甲苯縮醛或2-萘醛縮醛。

其他二羥基保護基包括環狀原酸酯或諸如以下之原酸酯：甲氧基亞甲基縮醛、乙氧基亞甲基縮醛、2-氧雜亞環戊基原酸酯或異丙氧基亞甲基縮醛。

其他二羥基保護基包括雙縮醛衍生物，諸如丁烷2,3-雙縮醛或環己烷-1,2-二縮醛；或二螺縮酮，諸如八氫-[2,2']-聯哌喃縮酮。

其他二羥基保護基包括矽烷基衍生物，諸如二第三丁基亞矽烷基、二烷基亞矽烷基、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)、1,1,3,3-四第三丁氧基二亞矽氧烷基、亞甲基雙(二異丙基亞矽氧烷基或1,1,4,4-四苯基-1,4-二亞矽烷基衍生物)。

二羥基保護基亦包括環狀碳酸酯。

其他二羥基保護基包括環狀酮酸酯，諸如酮酸苯酯、酮酸甲酯或酮酸乙酯。

羥基保護基及二羥基保護基亦包括固相負載型保護基。用於引入固相負載型保護基之固相負載型試劑可包括例如用於引入固相負載型三苯甲基保護基的聚合物結合之2-氯三苯甲基氯，或乙醯基聚苯乙烯樹脂或用於製備固相負載型縮酮保護基的基於4-(4-羥基苯基)丁-2-酮之樹脂。

所有均包括於本發明之範疇內的羥基保護基及二羥基保護基之非限制性實例可例如見於「Protective Groups in

Organic Synthesis」，第4版．P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007, 第16-366頁及 P.J. Kocienski, 「Protecting Groups」，第3版．G. Thieme, 2003中，該等文獻以引用的方式併入本文中。

當歸酸為2-甲基-2(*Z*)-丁烯酸。

巴豆酸(tiglic acid)為2-甲基-2(*E*)-丁烯酸。

術語「烷基」意欲表示當自烴移除一個氫原子時獲得之基團。該烷基包含1-20個、較佳1-12個，諸如1-6個碳原子。該術語包括子類正鏈烷基(正烷基)、第二及第三烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及異戊基。

術語「烯基」意欲表示當自含有至少一個C=C雙鍵之烴移除一個氫原子時獲得之基團。該烯基包含3-12個、較佳3-6個碳原子，例如烯丙基。

術語烷基鹵化物意欲表示通式R-X之分子，其中R為視情況經取代之如上文所定義之烷基，且X為任何鹵素取代基，諸如氯、溴或碘。

術語烯基鹵化物意欲表示通式R-X之分子，其中R為視情況經取代之如上文所定義之烯基，且X為任何鹵素取代基，諸如氯、溴或碘。術語「烷氧基」意欲表示式-OR'之基團，其中R'為如上文所示之烷基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基等。

術語「烷氧基烷基」意欲表示經如上文所定義之烷氧基取代的如上文所定義之烷基，亦即R'-O-R'，其中各R'為

相同或不同的如上文所示之烷基，例如甲氧基甲基、乙氧基甲基。

術語「烷氧基烷基鹵化物」意欲表示通式 $R'-O-R''-X$ 之分子，其中各 R' 為相同或不同的如上文所示之烷基，且 X 為任何鹵素取代基，諸如氯、溴或碘，例如甲氧基甲基氯、乙氧基甲基氯。

術語「烷基羰基」意欲表示式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為如上文所示之烷基，例如乙醯基。

術語「烯基羰基」意欲表示式 $-C(O)-R'$ 之基團，其中 R' 為如上文所示之烯基，例如當歸醯基。

術語「芳基」意欲表示當自具有離域 $(4n+2)\pi$ 電子系統之環狀含碳化合物移除一個氫原子時獲得的式 $Ar-$ 之基團。 n 為大於 0 之整數，較佳為 1 或 2。 $Ar-$ 之實例為苯基、2,4,6-三氯苯基、4-硝基苯基。

術語「芳基烷基」意欲表示式 $Ar-R''$ 之基團，其中 $Ar-R''$ 為經芳族基取代的如上文所示之烷基，例如苯甲基。

術語「酸鹵化物」意欲表示通式 $R'-C(O)-X$ 或 $Ar-C(O)-X$ 之分子，其中 R' 為視情況經取代之如上文所定義之烷基或烯基， Ar 為視情況經取代之如上文所定義之芳基且 X 為如本文所定義之鹵素，諸如氯、溴或碘。酸鹵化物之實例為乙醯氯、氯乙醯氯、苯氧基乙醯氯、苯甲醯氯、2,4,6-三氯苯甲醯氯、4-硝基苯甲醯氯或當歸醯氯。

術語「酸酐(acid anhydride)」意欲表示通式 $R'-C(O)-O-C(O)-R'$ 或 $Ar-C(O)-O-C(O)-Ar$ 之分子，其中 R' 為視情況經

取代之如上文所定義之烷基或烯基，且Ar為視情況經取代之如上文所定義之芳基。酸酐之實例為乙酸酐、當歸酸酐、苯甲酸酐或2,4,6-三氯苯甲酸酐。

術語「混合酸酐」意欲表示通式 $R-C(O)-O-C(O)-R''$ 或 $Ar-C(O)-O-C(O)-R'$ 之分子，其中R-與R'-不同，且R'及R''為視情況經取代之如上文所定義之烷基或烯基，且Ar為視情況經取代之如上文所定義之芳基。「混合酸酐」之實例為當歸酸2,4,6-三氯苯甲酸酐或當歸醯基4-硝基苯甲醯基酸酐。

術語「烷氧羰基」意欲表示式 $R'-O-C(O)-$ 之基團，其中R'為如上文所示之烷基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、異丙氧羰基、第三丁氧羰基等。

術語「芳基次磺醯基」意欲表示式 $Ar-S(O)-$ 之基團，其中Ar-係如上文所定義，例如2,4-二硝基苯基次磺醯基。

術語「二醇」意欲表示含有兩個或兩個以上羥基之分子，其中兩個羥基不連接至同一碳原子。一般而言，二醇保護基係用於保護1,2-二醇及/或1,3-二醇。「二醇」之實例為巨大戟萜醇或巨大戟萜醇-3-當歸酯。

術語「活化酸衍生物」意欲表示酸衍生物，其在所選反應條件下將比相應酸更易於與醇反應形成酯。「活化酸衍生物」之實例為酸鹵化物、酸酐、「混合酸酐」、當歸甲酯或當歸乙烯酯。

術語「偶合試劑」意欲表示藉由水之中繼結合反應，而有助於使酸與醇形成酯的試劑。「偶合試劑」之實例為二

環己基碳化二亞胺(DCC)、碘化1-甲基-2-氯-吡錠、HBTU(六氟磷酸 *O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄)、DMTMM(氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎢)、HATU(六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)錄)、EDCI(*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽)。

術語「活化劑」意欲表示藉由自反應混合物移除酸，而有助於使酸或活化酸衍生物與醇形成酯的試劑。「活化劑」之實例為三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、吡啶或二甲基吡啶。

術語「催化劑」意欲表示一種化合物，其在低於化學計量之量或化學計量之量或過量下時可加速反應而本身不被消耗。催化劑之實例為DMAP(4-(*N,N*-二甲胺基)吡啶)或1-羥基苯并三唑。

術語「酶促催化」意欲表示藉由稱為酶之專門蛋白質來催化化學反應。酶之實例為脂肪酶、酯酶、蛋白酶或角質酶(cutinase)。

術語「酯酶」意欲表示能夠催化酯裂解成酸及醇之酶。

術語「脂肪酶」意欲表示能夠催化脂質水解之酶。脂肪酶通常能夠水解不為脂質之酯。脂肪酶之實例為南極假絲酵母脂肪酶B(*Candida antarctica* Lipase B)。

術語「當歸酯」意欲表示當歸酸之酯。

術語「酯化」意欲表示一種反應，其中使羥基在適合反應條件下與適合反應物組合，亦即與羧酸或羧酸衍生物組

合，以形成酯。

術語「醚衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為醚基之部分的羥基保護基。

術語「酯衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為酯基之部分的羥基保護基。

術語「縮醛衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為縮醛基之部分的羥基保護基。

術語「縮酮衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為縮酮基之部分的羥基保護基。

術語「矽烷基醚衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為矽烷基醚基之部分的羥基保護基。

術語「次磺酸酯衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為次磺酸酯基之部分的羥基保護基。

術語「酮酸酯衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為酮酸酯基之部分的羥基保護基。

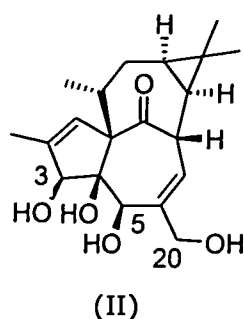
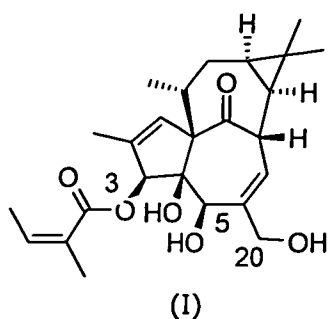
術語「碳酸酯衍生之羥基保護基」意欲表示待保護之羥基為碳酸酯基之部分的羥基保護基。

實施例

在一個實施例中，本發明係關於自巨大戟萜醇(II)製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(I)之方法，其中一或多個羥基經羥基保護基或二羥基保護基保護。

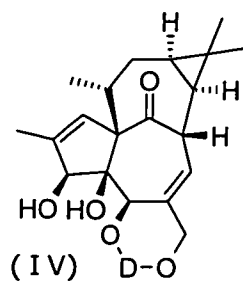
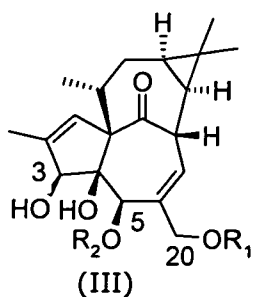
在一個實施例中，本發明係關於自巨大戟萜醇(II)製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-

11-側氧基-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-八氫-1H-2,8a-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I)之方法



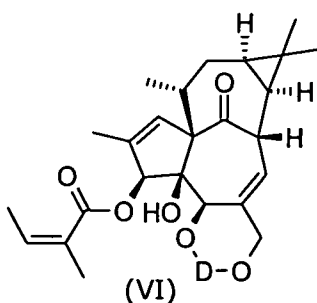
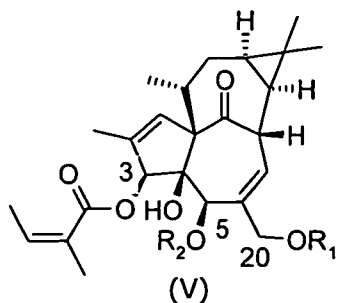
其包含以下步驟：

(a)以保護基保護巨大戟萜醇之位置5及20上之一或兩個羥基，獲得通式(III)或(IV)之化合物，



其中R₁表示羥基保護基且R₂表示氫或羥基保護基，或其中D表示二羥基保護基，

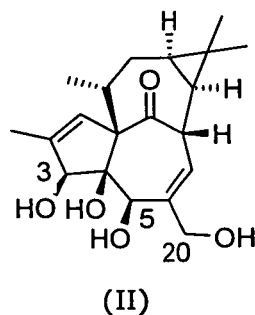
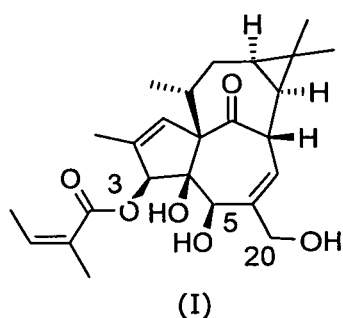
(b)酯化化合物(III)或(IV)，獲得通式(V)或(VI)之化合物，



其中R₁、R₂及D如上文所述，及

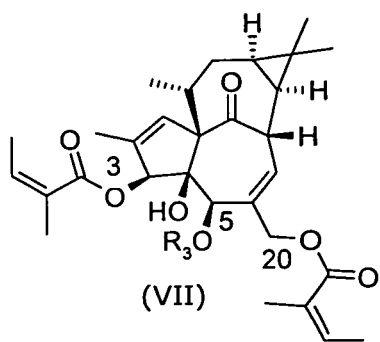
(c)自化合物(V)或(VI)移除羥基保護基 R_1 ，或 R_1 及 R_2 ，或D，獲得巨大戟醇-3-當歸酯(I)。

在另一實施例中，本發明係關於自巨大戟醇(II)製造巨大戟醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-八氫-1*H*-2,8a-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I)之方法，



其包含以下步驟：

(d)酯化巨大戟醇(II)以獲得式(VII)化合物，

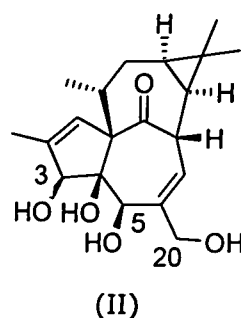
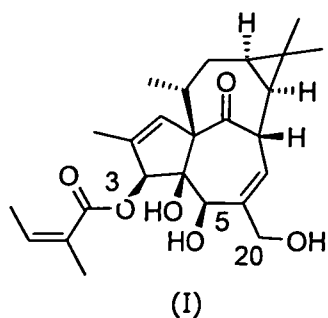


其中 R_3 表示氫或當歸醯基，及

(e)使化合物(VII)之位置20或位置5及20上之當歸酯裂解，獲得巨大戟醇-3-當歸酯(I)。

在另一實施例中，本發明係關於自巨大戟醇(II)製造巨大戟醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,

6*S*,8*aS*,9*R*,10*aR*)-5,5*a*-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1*a*,2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-八氫-1*H*-2,8*a*-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I)之方法，



其包含以下步驟：

(f)選擇性酯化化合物(II)之3-羥基，獲得巨大戟醇-3-當歸酯(I)。

在一個實施例中， R_1 可表示氫或 R_1 可表示醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護基且 R_2 可表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護基。

舉例而言， R_1 可選自由以下組成之群：氫、[(3,4-二甲氧基苯甲基)氧基]甲基、愈創木酚甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、烯丙基、異戊二烯基、對甲氧基苯甲基、三苯甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苯基矽烷基、乙醯基、氯乙醯基、苯氧基乙醯基或當歸醯基。

R_2 可例如選自由以下組成之群：氫或[(3,4-二甲氧基苯甲基)氧基]甲基、愈創木酚甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、烯丙基、異戊二烯基、對甲氧基苯甲基、三苯甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苯基矽烷基、乙醯基、氯乙醯基、苯氧基乙醯基或當歸醯基。

在另一實施例中，D可表示縮醛、縮酮、二縮醛、二縮酮、原酸酯、矽烷基、酮酸酯或碳酸酯衍生之二羥基保護基。舉例而言，D可選自由以下組成之群：亞異丙基、亞環戊基、亞環己基、對甲氧基亞苯甲基、甲氧基亞甲基、2-氧雜亞環戊基、2,3-二甲氧基丁烷-2,3-二基、1,2-二甲氧基環己-1,2-二基、八氫-[2,2']-聯吡喃-2,2'-二基、二第三丁基亞矽烷基、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)、酮酸苯酯、3-亞戊基、2,4-二甲基-3-亞戊基、2,6-二甲基-4-亞庚基、3,3-二甲基-2-亞丁基、1-苯基-1-亞乙基、亞苯甲基、2,4-二甲氧基亞苯甲基、4-硝基亞苯甲基、2,4,6-三甲基亞苯甲基、2,2-二甲基-1-亞丙基、乙氧基亞甲基或異丙氧基亞甲基。

在一特定實施例中， R_1 表示羥基保護基，且 R_2 表示氫。

在另一特定實施例中， R_3 表示氫。

在另一實施例中，本發明係關於一種方法，其中步驟

(b)包含使化合物(III)或(IV)(其中 R_1 、 R_2 及D如上文所定義)與當歸酸在偶合試劑或酶存在下反應。

在另一實施例中，本發明係關於一種方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)(其中 R_1 、 R_2 及D如上文所定義)與當歸酸在偶合試劑存在下反應。

在一實施例中，偶合試劑係選自由以下組成之群：DCC、HATU、EDCI或碘化2-氯-1-甲基-吡錠。

在另一實施例中，本發明係關於一種方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)(其中 R_1 、 R_2 及D如上文所定義)與當歸酸之活化衍生物反應。

在一實施例中，當歸酸之活化衍生物係選自由以下組成之群：當歸甲酯、當歸醯氯、當歸酸酐、2,4,6-三氯苯甲酸[(Z)-2-甲基丁-2-烯醯基]酯或當歸醯基4-硝基苯甲醯基酸酐。

在另一實施例中，本發明係關於一種方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)(其中 R_1 、 R_2 及D如上文所定義)與當歸酸鹵化物或與當歸酸酐或與混合當歸酸酐反應。

在一實施例中，當歸酸鹵化物為當歸醯氯。

在一實施例中，混合當歸酸酐為2,4,6-三氯苯甲酸[(Z)-2-甲基丁-2-烯醯基]酯或當歸醯基4-硝基苯甲醯基酸酐。

在一實施例中，本發明係關於通式(V)之化合物，其中 R_1 表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護基，且 R_2 表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護

基；

在一實施例中，本發明係關於通式(V)之化合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地表示氫或[(3,4-二甲氧基苯甲基)氧基]甲基、愈創木酚甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、烯丙基、異戊二烯基、對甲氧基苯甲基、三苯甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苯基矽烷基、氯乙醯基或苯氧基乙醯基。

在一實施例中，本發明係關於通式(V)之化合物，其中 R_1 表示羥基保護基且 R_2 表示氫；

在一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群的化合物：

巨大戟醇-20-(第三丁基二甲基矽烷基)-醚-3-當歸酯。

在一實施例中，本發明係關於通式(VI)之化合物，其中 D 表示縮醛、縮酮、二縮醛、二縮酮、原酸酯、矽烷基、酮酸酯或碳酸酯二羥基保護基。

在一實施例中，本發明係關於通式(VI)之化合物，其中 D 表示亞環戊基、亞環己基、對甲氧基亞苯甲基、甲氧基亞甲基、2-氧雜亞環戊基、2,3-二甲氧基丁烷-2,3-二基、1,2-二甲氧基環己-1,2-二基、八氫-[2,2']-聯吡喃-2,2'-二基、二第三丁基亞矽烷基、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)、酮酸苯酯、3-亞戊基、2,4-二甲基-3-亞戊基、

2,6-二甲基-4-亞庚基、3,3-二甲基-2-亞丁基、1-苯基-1-亞乙基、亞苯甲基、2,4-二甲氧基亞苯甲基、4-硝基亞苯甲基、2,4,6-三甲基亞苯甲基、2,2-二甲基-1-亞丙基、乙氧基亞甲基或異丙氧基亞甲基。

在一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群的化合物：

巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-醚-3-當歸酯。

在一實施例中，本發明係關於通式(IV)之化合物，其中D表示縮醛、縮酮、二縮醛、二縮酮、原酸酯、矽烷基、酮酸酯或碳酸酯衍生之二羥基保護基。

在一實施例中，本發明係關於通式(IV)之化合物，其中D表示亞環戊基、亞環己基、對甲氧基亞苯甲基、甲氧基亞甲基、2-氧雜亞環戊基、2,3-二甲氧基丁烷-2,3-二基、1,2-二甲氧基環己-1,2-二基、八氫-[2,2']-聯哌喃-2,2'-二基、二第三丁基亞矽烷基、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)、酮酸苯酯、3-亞戊基、2,4-二甲基-3-亞戊基、2,6-二甲基-4-亞庚基、3,3-二甲基-2-亞丁基、1-苯基-1-亞乙基、亞苯甲基、2,4-二甲氧基亞苯甲基、4-硝基亞苯甲基、2,4,6-三甲基亞苯甲基、2,2-二甲基-1-亞丙基、乙氧基亞甲基或異丙氧基亞甲基。

在一實施例中，本發明係關於選自由以下組成之群的化合物：

巨大戟萜醇-5,20-(3-亞戊基)-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-(2,4-二甲基-3-亞戊基)-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-(2,6-二甲基-4-亞庚基)-縮酮、
 巨大戟萜醇-5,20-亞環戊基-縮酮、
 巨大戟萜醇-5,20-亞環己基-縮酮、
 巨大戟萜醇-5,20-(3,3-二甲基-2-亞丁基)-縮酮、
 巨大戟萜醇-5,20-(1-苯基-1-亞乙基)-縮酮、
 巨大戟萜醇-5,20-亞苯甲基-縮醛、
 巨大戟萜醇-5,20-(4-甲氧基亞苯甲基)-縮醛、
 巨大戟萜醇-5,20-(2,4-二甲氧基亞苯甲基)-縮醛、
 巨大戟萜醇-5,20-(4-硝基亞苯甲基)-縮醛、
 巨大戟萜醇-5,20-(2,4,6-三甲基亞苯甲基)-縮醛、
 巨大戟萜醇-5,20-(2,2-二甲基-1-亞丙基)-縮醛、
 巨大戟萜醇-5,20-甲基-原甲酸酯、
 巨大戟萜醇-5,20-乙基-原甲酸酯、
 巨大戟萜醇-5,20-(丙-2-基)-原甲酸酯，或
 巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-醚。

在一實施例中，本發明係關於通用結構(VII)之化合物，其中 R_3 表示氫或當歸醯基。

在一實施例中，本發明係關於通式(III)、(IV)、(V)或(VI)之化合物作為巨大戟萜醇-3-當歸酯製造中之中間物的用途。

合成方法

通式(III)及(IV)之化合物可例如藉由使化合物(II)與羥基保護劑或二羥基保護劑根據熟習此項技術者所熟知之方法反應來合成，該等方法諸如為以下中所述之方法：

「Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007 或 P.J. Kocienski, 「Protecting Groups」，第3版. G. Thieme, 2003及其中所引用之參考文獻。

舉例而言， R_1 為三苯甲基且 R_2 為氫或三苯甲基之化合物(III)可藉由使化合物(II)與三苯甲基試劑(諸如氟硼酸三苯甲基吡啶或三苯甲基氯)在適合溶劑(諸如吡啶、*N,N*-二甲基甲醯胺或二氯甲烷)中在鹼存在或不存在下反應來合成[例如 Opferkuch 等人，*Z. Naturforschung*, (1981), 36B, 878]。

R_1 為芳基烷基或烯基(諸如對甲氧基苯甲基或烯丙基)且 R_2 為氫或芳基烷基或烯基之化合物(III)可例如藉由使化合物(II)與烷基鹵化物或烯基鹵化物(諸如對甲氧基苯甲基鹵化物或烯丙基鹵化物)在適合溶劑(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺或四氫呋喃)中視情況在適合鹼(諸如碳酸鉀)存在下反應來合成。

R_1 為烷氧基烷基(諸如甲氧基甲基或2-甲氧基乙氧基甲基)且 R_2 為氫或烷氧基烷基(諸如甲氧基甲基或2-甲氧基乙氧基甲基)之化合物(III)可例如藉由使化合物(II)與烷氧基烷基鹵化物(諸如甲氧基甲基氯或2-甲氧基乙氧基甲基氯)在適合溶劑(諸如四氫呋喃或二氯甲烷)中視情況在適合鹼(諸如*N,N*-二異丙基乙胺)存在下反應來合成。

R_1 為2-四氫呋喃基且 R_2 為氫或2-四氫呋喃基之化合物(III)可例如藉由使化合物(II)與二氫呋喃在適合溶劑(諸如

二氯甲烷或乙腈)中在適合酸(諸如對甲苯磺酸)存在下反應來合成。

R_1 為矽烷基且 R_2 為氫或矽烷基之化合物(III)可例如藉由使化合物(II)與矽烷基氯(諸如第三丁基二甲基矽烷基氯、第三丁基二苯基矽烷基氯或三異丙基矽烷基氯)在適合溶劑(諸如 N,N -二甲基甲醯胺、吡啶、二氯甲烷、四氫呋喃或乙腈)中，視情況在適合鹼(諸如咪唑、三乙胺、 N,N -二異丙基乙胺、4-(N,N -二甲胺基)吡啶或2,6-二甲基吡啶)存在下反應，或藉由使化合物(II)與三氟甲磺酸矽烷酯(諸如三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷酯)，在適合溶劑(諸如二氯甲烷)中，視情況在適合鹼(諸如三乙胺)存在下反應來合成。

R_1 為烷基羰基或烯基羰基(諸如乙醯基、氯乙醯基或苯氧基乙醯基或當歸醯基)且 R_2 為氫或烷基羰基或烯基羰基之化合物(III)可例如藉由使化合物(II)與相應酸氯化物(諸如乙醯氯、氯乙醯氯或苯氧基乙醯氯或當歸醯氯)反應，或藉由使化合物(II)與酸酐(諸如乙酸酐、氯乙酸酐或苯氧基乙酸酐或當歸酸酐)在適合溶劑(諸如吡啶或二氯甲烷)中，視情況在適合鹼(諸如 N,N -二異丙基乙胺或4-(N,N -二甲胺基)吡啶)存在下反應，或藉由使化合物(II)與醯基供體(諸如乙酸乙烯酯或氯乙酸酐或當歸乙烯酯)視情況在作為催化劑之酶存在下反應來合成。

R_1 為烷氧羰基(諸如甲氧羰基或9-芴基甲氧羰基)且 R_2 為氫或烷氧羰基(諸如甲氧羰基或9-芴基甲氧羰基)之化合物

(III)可例如藉由使化合物(II)與相應烷基氯甲酸酯在適合溶劑(諸如吡啶或二氯甲烷)中，視情況在適合鹼(諸如三乙胺或*N,N,N',N'*-四亞甲二胺)存在下反應來合成。

R_1 為芳基次磺醯基(諸如2,4-二硝基苯基次磺醯基)且 R_2 為氫或芳基次磺醯基(諸如2,4-二硝基苯基次磺醯基)之化合物(III)可例如藉由使化合物(II)與視情況經取代之次磺醯氯(諸如2,4-二硝基苯基次磺醯氯)在適合溶劑(諸如二氯甲烷)中視情況在適合鹼(諸如吡啶)存在下反應來合成。

D表示縮醛(諸如亞苯甲基縮醛)之化合物(IV)可例如藉由使化合物(II)與醛(諸如苯甲醛)或二甲氧基縮醛(諸如苯甲醛二甲基縮醛)在適合溶劑(諸如二氯甲烷或*N,N*-二甲基甲醯胺或THF)中在適合酸(諸如對甲苯磺酸)存在下反應來合成；或亞苯甲基縮醛可例如藉由使化合物(II)與 α,α -二鹵基-甲苯衍生物(諸如 α,α -二溴甲苯或二溴化 α,α -(雙吡啶)甲苯)在適合溶劑(諸如吡啶、DMF或THF)中在適合鹼(諸如 K_2CO_3 或LiHMDS)存在下反應來製備。

D表示縮酮(諸如亞異丙基縮酮)之化合物(IV)可例如藉由使化合物(II)與酮(諸如丙酮)或二甲氧基縮酮(諸如2,2-二甲氧基丙烷)在適合溶劑(諸如二氯甲烷或*N,N*-二甲基甲醯胺或THF)中在適合酸(諸如對甲苯磺酸或甲烷磺酸)存在下反應來合成。丙酮及2,2-二甲氧基丙烷亦可充當溶劑。

D表示雙縮醛(諸如丁烷2,3-雙縮醛或環己烷-1,2-二縮醛)或二螺縮酮(諸如八氫-[2,2']-聯吡喃基縮酮)之化合物(IV)可例如藉由使化合物(II)與2,2,3,3-四甲氧基丁烷或環己烷-

1,2-二酮及原甲酸三甲酯在適合酸(諸如對甲苯磺酸)存在下在適合溶劑(諸如甲醇)中反應，或藉由與雙二氫吡喃在適合酸(諸如對甲苯磺酸)存在下在適合溶劑(諸如二氯甲烷)中反應來製備。

D表示環狀原酸酯(諸如甲氧基亞甲基縮醛或原酸2-氧雜亞環戊酯)之化合物(IV)可例如藉由使化合物II與原酸酯(諸如原甲酸三甲酯)在適合溶劑(諸如二氯甲烷)中在酸(諸如對甲苯磺酸)存在下反應；或藉由使化合物II與二鹵基甲基烷氧基醚(諸如二氯甲基甲醚)在適合溶劑(諸如DMF或THF)中在適合鹼(諸如LiHMDS或 K_2CO_3)存在下反應來合成。

D表示矽烷基(諸如二第三丁基亞矽烷基)之化合物(IV)可例如藉由使化合物II與二烷基矽烷基二氯或二(三氟甲磺酸)二烷基矽烷酯(dialkylsilyl ditriflate)(諸如二(三氟甲磺酸)二第三丁基矽烷酯)在溶劑(諸如乙腈、二氯甲烷或*N,N*-二甲基甲醯胺)中視情況在鹼(諸如三乙胺或2,6-二甲基吡啶)存在下反應來合成。

D表示羰基之化合物(IV)可例如藉由使化合物(II)與光氣或*N,N'*-羰基二咪唑在吡啶中反應來合成。

D表示酮酸酯(諸如酮酸苯酯)之化合物(IV)可例如藉由使化合物(II)與苯基酮酸在吡啶中反應來合成。

自化合物(II)合成通式(III)及(IV)之化合物可在分批反應器中與在流動反應器(諸如Alfa Laval ART[®]平板反應器37)中進行。

用於引入羥基保護基 R_1 、 R_2 或 D 之試劑可為固相負載型試劑，諸如聚合物結合之 2-氯三苯甲基氯、乙醯基聚苯乙烯樹脂或基於 4-(4-羥基苯基)丁-2-酮之樹脂。

通式 (III) 及 (IV) 之化合物可藉由使化合物 (III) 或 (IV) 與當歸酸在偶合試劑存在下反應或與活化當歸酸衍生物反應，在 3 位酯化獲得通式 (V) 及 (VI) 之化合物。化合物 (II) 可藉由使化合物 (II) 與當歸酸在偶合試劑存在下反應或與活化當歸酸衍生物反應進行酯化，獲得通式 (VII) 之化合物。該等化合物可根據(但不限於)以下中所述之方法來製備：J. Otera, 「Esterification」, Wiley-VCH, 2003(該文獻以引用的方式併入本文中)及其中引用之參考文獻。

舉例而言，化合物 (V)、(VI) 或 (VII) 可藉由使化合物 (III)、(IV) 或 (II) 與活化當歸酸衍生物(諸如當歸醯基鹵化物，諸如當歸醯氯)反應來合成。藉由與當歸醯氯反應進行酯化可在無活化劑存在下進行，或其可在鹼(諸如吡啶或三乙胺、LiHMDS 或 DMAP)存在下在適合溶劑(諸如吡啶或 THF)中進行。使用當歸醯氯合成當歸酸酯之實例可例如見於 Beeby, P.J., *Tetrahedron Lett.*, (1977), 38, 3379-3382 中。

化合物 (V)、(VI) 或 (VII) 可例如藉由使化合物 (III)、(IV) 或 (II) 與活化當歸酸衍生物(諸如當歸酸酐)反應來合成。藉由與當歸酸酐反應進行酯化可在無催化劑存在下進行，或在酸性催化劑存在下使用酸(諸如過氯酸)或路易斯酸 (Lewis acid)(諸如三氟甲磺酸銦 (III) 或三氟甲磺酸鈹

(III))，或在鹼(諸如碳酸氫鈉或三乙胺、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、吡啶、碳酸銨或DMAP)存在下，在適合溶劑(諸如THF、MeCN、吡啶或MTBE)中進行。使用當歸酸酐合成當歸酸酯之實例可例如見於Hartmann, B.等人；*Tetrahedron Lett.*, (1991), 32, 5077-5080 或 JP 2008127287 中。

化合物(V)、(VI)或(VII)可例如藉由使化合物(III)、(IV)或(II)與活化當歸酸衍生物(諸如混合酸酐，諸如當歸酸三氯苯甲酸酐，諸如當歸酸2,4,6-三氯苯甲酸酐)反應來合成。藉由與混合酸酐反應進行酯化可在無催化劑存在下進行，或在酸性催化劑存在下使用酸(諸如過氯酸)或路易斯酸(諸如三氟甲磺酸銦(III)或三氟甲磺酸鋇(III))，或在鹼(諸如碳酸氫鈉或三乙胺)存在下，在適合溶劑(諸如甲苯)中進行。使用當歸酸三氯苯甲酸酐合成當歸酸酯之實例可例如見於Hartmann, B.等人；*Tetrahedron Lett.* (1991), 32, 5077-5080 或 Ball, B., *Org. Lett.*, (2007), 9, 663-666 中。

化合物(V)、(VI)或(VII)可例如藉由使化合物(III)、(IV)或(II)與當歸酸在偶合試劑存在下反應來合成。當歸酸可在偶合試劑(諸如碳化二亞胺，諸如二環己基碳化二亞胺或EDCI(*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽))存在下，在有或無催化劑(諸如1-羥基苯并三唑)存在下酯化。在有或無催化劑存在下使用二環己基碳化二亞胺合成當歸酸酯之實例可例如見於Hoskins, W.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1977), 538-544 中。用於酯化之其他偶合

試劑可例如為2-鹵基-1-烷基吡錠鹽，諸如碘化1-甲基-2-氯-吡錠，或羥基-苯并三唑衍生物，諸如HBTU(六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'四甲錄)或HATU(六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)錄)，或三嗪衍生物，諸如DMTMM(氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎福啉鎢)。適合溶劑可為二氯甲烷、甲苯、DMF或THF。固體負載型偶合試劑亦可用於酯化步驟中[Nam, N.-H., *Journal of Combinatorial Chemistry*, (2003), 5, 479-545 或 J. Otera, 「Esterification」, Wiley-VCH, 2003]，該等文獻以引用的方式併入本文中。

化合物(V)、(VI)、(VII)或(I)可例如藉由使化合物(III)、(IV)或(II)與當歸醯基供體(諸如當歸酸酐、當歸酸酯(諸如當歸乙烯酯)或當歸酸硫酸酯)在酶(諸如脂肪酶或酯酶)存在下反應來合成。藉由脂肪酶催化來酯化巨大戟萜醇衍生物之實例可見於Teng, R.W., *Fitoterapia*, (2009), 80, 233-236中，該文獻以引用的方式併入本文中。

自通式(III)及(IV)之化合物合成通式(V)及(VI)之化合物可在分批反應器中與在流動反應器中進行。

用於自通式(III)及(IV)之化合物合成通式(V)及(VI)之化合物的試劑可為固相負載型試劑。

巨大戟萜醇-3-當歸酯(I)可藉由根據熟習此項技術者熟知之脫除羥基或二羥基保護基之方法自通用結構V或VI之化合物選擇性移除保護基R₁及R₂或D來合成，該等脫除保護基之方法諸如為以下中所述之方法：「Protective Groups

in Organic Synthesis」，第4版. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007或P.J. Kocienski, 「Protecting Groups」，第3版. G. Thieme, 2003(該等文獻以引用的方式併入本文中)及其中引用之參考文獻。

巨大戟醇-3-當歸酯(I)可藉由自通用結構(VII)之化合物的20位或自5位及20位選擇性移除當歸醯基來合成。

舉例而言，化合物(I)可自化合物(V)(其中 R_1 表示氫或烷基，諸如三苯甲基，且 R_2 表示氫或三苯甲基)藉由使化合物(V)與適合酸(諸如甲酸或三氟乙酸)在適合溶劑(諸如乙醚、甲醇或二氯甲烷)中反應來合成。

化合物(I)可例如自化合物(V)(其中 R_1 表示氫或烷基，諸如對甲氧基苯甲基或烯丙基，且 R_2 表示氫或對甲氧基苯甲基或烯丙基)藉由使化合物(V)與2,5-二氯-5,6-二氯基-對苯醌(DDQ)在二氯甲烷中反應來合成。烯丙基亦可藉由與過渡金屬催化劑(諸如威京森催化劑(Wilkinson's catalyst)(氯化銻(三苯膦)銻(I)))反應使烯烴異構化成乙烯醚，接著在水存在下裂解乙烯醚來移除。

化合物(I)可例如自化合物(V)(其中 R_1 表示氫或烷氧基烷基，諸如2-甲氧基乙氧基甲基，且 R_2 表示氫或烷氧基烷基，諸如2-甲氧基乙氧基甲基)藉由裂解 R_1 及/或 R_2 之縮醛部分，例如藉由在適合溶劑(諸如二氯甲烷)中利用路易斯酸(諸如溴化鋅(II)或氯化鈦(IV))進行酸催化裂解來合成。

化合物(I)可例如自化合物(V)(其中 R_1 表示氫或烷氧基烷基，諸如2-四氫呋喃基，且 R_2 表示氫或烷氧基烷基，諸如

2-四氫吡喃基)藉由裂解 R_1 及/或 R_2 之縮醛部分，例如藉由在適合酸(諸如對甲苯磺酸)存在下在適合溶劑(諸如甲醇)中進行酸催化裂解來合成。

化合物(I)可例如自化合物(V)(其中 R_1 表示氫或矽烷基，諸如第三丁基二甲基矽烷基，且 R_2 表示氫或矽烷基，諸如第三丁基二甲基矽烷基)藉由使化合物(V)與適合酸(諸如氯化氫)在適合溶劑(諸如甲醇)中反應或藉由與氟化物來源(諸如氟化四正丁銨或四氟矽烷)在適合溶劑(諸如四氫呋喃或乙腈)中反應來合成。

化合物(I)可例如自化合物(V)(其中 R_1 表示氫或烷基羰基，諸如乙醯基或氯乙醯基，且 R_2 表示氫或烷基羰基，諸如乙醯基或氯乙醯基)藉由利用酶(諸如脂肪酶)進行酶促催化來水解 R_1 及/或 R_2 之酯部分，或藉由在適合溶劑(諸如甲醇或水)中在適合鹼(諸如碳酸鉀)存在下或在適合酸(諸如氯化氫)存在下水解 R_1 及/或 R_2 之酯部分來合成。

化合物(I)可例如自化合物V(其中 R_1 表示氫或烷氧羰基，諸如9-芴基甲氧基羰基，且 R_2 表示氫或烷氧羰基，諸如9-芴基甲氧基羰基)藉由在適合鹼(諸如三乙胺)存在下在適合溶劑(諸如吡啶)中進行裂解而裂解 R_1 及/或 R_2 之碳酸酯部分來合成。

化合物(I)可例如自化合物(V)(其中 R_1 表示氫或2,4-二硝基苯基次磺醯基，且 R_2 表示氫或2,4-二硝基苯基次磺醯基)藉由在適合溶劑(諸如甲醇)中以親核試劑(諸如氫化鈉)裂解 R_1 及/或 R_2 之次磺酸酯部分來合成。

化合物(I)可例如自化合物(VI)(其中D表示縮醛，諸如亞苯甲基縮醛)藉由在適合酸(諸如乙酸、三氟乙酸或對甲苯磺酸)存在下在適合溶劑(諸如水、二氯甲烷或甲醇)中裂解縮醛部分來合成。

化合物(I)可例如自化合物(VI)(其中D表示縮酮，諸如亞異丙基縮酮)藉由在適合酸(諸如氯化氫水溶液、乙酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、固體負載型對甲苯磺酸、甲烷磺酸、磷酸或甲酸)存在下在適合溶劑(諸如甲醇、THF或異丙醇)中裂解縮酮部分來合成。

化合物(I)可例如自化合物(VI)(其中D表示環狀原酸酯，諸如甲氧基亞甲基縮醛)藉由在適合酸(諸如氯化氫水溶液或乙酸)存在下在適合溶劑(諸如二噁烷或水)中裂解原酸酯部分來合成。

化合物(I)可例如自化合物(VI)(其中D表示矽烷基，諸如二第三丁基亞矽烷基)藉由使化合物(VI)與氟化物來源(諸如氟化四正四丁銨或四氟矽烷)在適合溶劑(諸如四氫呋喃或乙腈)中反應來合成。

化合物(I)可例如自化合物(VI)(其中D表示羰基)藉由在適合鹼(諸如吡啶)存在下在適合溶劑(諸如水)中裂解碳醯酯部分或藉由在酶(諸如脂肪酶或酯酶)存在下進行酶促催化水解來合成。

化合物(I)可例如自化合物(VI)(其中D表示酮酸酯，諸如酮酸苯酯)藉由以二醇(諸如1,3-丙二醇)進行酯基轉移來合成。

自通式(V)及(VI)之化合物合成化合物(I)可在分批反應器中與在流動反應器中進行。

用於自通式(V)及(VI)之化合物合成化合物(I)的試劑可為固相負載型試劑。

化合物(I)可例如自化合物(VII)(其中 R_3 表示當歸醯基或氫)藉由在酶(諸如脂肪酶或酯酶)存在下酶促催化水解20位或5位及20位上之酯部分來合成。

在又一態樣中，本發明係關於通用結構(V)之化合物，其中 R_1 表示羥基保護基且 R_2 表示氫或羥基保護基，或通用結構(VI)之化合物，其中D表示二羥基保護基，或通用結構(VII)之化合物，其中 R_3 表示氫或當歸醯基。

實例

總則

除非另外描述，否則所有所用起始物質均可購得。對於質子核磁共振(^1H NMR)光譜，化學位移值(δ)(ppm)係相對於內標四甲基矽烷($\delta=0.00$)引述。給出多重性之值，亦即規定雙重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)或範圍(m)。除非另有說明，否則所有所用有機溶劑均為無水。

在矽膠上進行急驟層析。除非另作說明，否則使用乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、石油醚(沸點 $40-60^\circ\text{C}$)及庚烷之適當混合物作為溶離劑。

縮寫

Bu_3N ：三丁胺

CDI：1,1'-羰基二咪唑

Cs_2CO_3 : 碳酸銨

DCC : *N,N'*-二環己基碳化二亞胺

DIPEA : *N,N*-二異丙基乙胺

DMAP : 4-(二甲胺基)吡啶

EDCI : *N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

HATU : 六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎂

HCl : 鹽酸

HOAt : 3*H*-[1,2,3]-三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-醇

K_2CO_3 : 碳酸鉀

KHMDS : 六甲基二矽烷胺化鉀

LiHMDS : 六甲基二矽烷胺化鋰

MSA : 甲烷磺酸

NaHMDS : 六甲基二矽烷胺化鈉

TEA : 三乙胺

CDCl_3 : 氘化氯仿

DCM : 二氯甲烷

DMF : *N,N*-二甲基甲醯胺

IPA : 2-丙醇(異丙醇)

MeCN : 乙腈

MeTHF : 2-甲基四氫呋喃

MTBE : 甲基第三丁基醚

PhMe : 甲苯

TFA : 三氟乙酸

THF：四氫呋喃

I：巨大戟萜醇

I-3-Ang：巨大戟萜醇-3-當歸酯

I-3-Tig：巨大戟萜醇-3-巴豆酸酯

I-3,4-A：巨大戟萜醇-3,4-縮丙酮化物

I-5,20-A：巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物

I-3,4:5,20-A：巨大戟萜醇-3,4:5,20-二縮丙酮化物

I-5,20-A-3-Ang：巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯

I-5,20-A-3-Tig：巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-巴豆酸酯

I-3,4-X：巨大戟萜醇-3,4-縮醛/縮酮

I-5,20-X：巨大戟萜醇-5,20-縮醛/縮酮

I-3,4:5,20-X：巨大戟萜醇-3,4:5,20-二縮醛/二縮酮

AngOH：當歸酸

Ang₂O：當歸酸酐

AngOMe：當歸甲酯

AngCl：當歸醯氯

AngIm：當歸醯基咪唑鎗

AngOAt：當歸醯基HOAt酯

AngOTig：巴豆酸當歸醯酯

TigOH：巴豆酸

Tig₂O：巴豆酸酐

TigOMe：巴豆酸甲酯

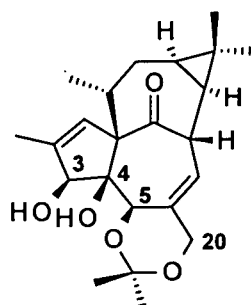
TigCl：巴豆醯氯

¹H NMR：質子核磁共振

TLC：薄層層析

Equiv.：當量

N/A：不適用



製備巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(化合物1)

實例 1

將巨大戟萜醇(1.00 g, 2.30 mmol)溶解於單水合對甲苯磺酸於丙酮中之溶液(0.47 mg/mL, 22.5 mL)中。在室溫下攪拌溶液25分鐘。向此溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.2 mL)。在真空中濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於鹽水中且以乙酸乙酯萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(庚烷/乙酸乙酯19:1→庚烷/乙酸乙酯0:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(616 mg, 69%)。

亦參看：Opferkuch, H. J.等人, *Z. Naturforsch.* **1981**, 36b, 878-887(化合物4)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (q, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.82-5.77 (m, 1H), 4.25 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.25 (ddd, $J=15.7, 8.4, 2.9$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.77 (dt,

$J=15.8, 5.9$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00-0.87 (m, 4H), 0.70 (td, $J=8.4, 6.4$ Hz, 1H)。

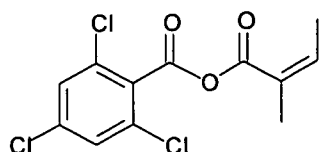
實例 2

將巨大戟萜醇(7.0 g, 20.1 mmol)溶解於單水合對甲苯磺酸於丙酮中之溶液(0.2 mg/mL, 200 mL)中。在室溫下攪拌溶液1.5小時(TLC控制)。向此溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2.0 mL)。過濾所得混合物。在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)中。向此溶液中添加石油醚(40 mL)。混合物靜置2小時。過濾晶體且乾燥，得到4.5 g標題化合物。藉由層析(石油醚/乙酸乙酯2:1至0:1)純化母液，再得到1.2 g標題化合物及0.6 g未反應之巨大戟萜醇。總產率為73%，或以回收之巨大戟萜醇計為81%。

實例 3

在攪拌下將無水巨大戟萜醇(15.00 g, 90%, 38.75 mmol)溶解於丙酮(630 mL)中，且溶液加熱至45°C。在5秒期間添加甲烷磺酸(0.745 g, 7.75 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液。在45°C下再攪拌溶液95秒，隨後在5秒期間添加三乙胺(1.35 mL, 0.98 g, 9.69 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液。使混合物冷卻至20°C，且添加乙酸乙酯(500 mL)。在真空下蒸餾出大部分反應溶劑(650 mL)。添加水(200 mL)至剩餘溶液中，且攪動混合物2分鐘。移除水層，且重複水洗滌一次，隨後在真空下濃縮有機相。如藉由 ^1H NMR光譜法所測定，粗產物含有84%標題化合物。殘餘物

藉由加熱至回流溫度接著緩慢冷卻至5°C溶解於甲苯(75 mL)中。靜置4小時後，濾出所形成之晶體，以5°C 甲苯(2×5 mL)沖洗，且在真空下在20°C下乾燥直至恆重。18小時後，獲得巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(8.97 g)。

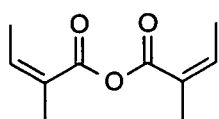


實例 4

製備 2,4,6-三氯苯甲酸[(Z)-2-甲基丁-2-烯基]酯

在氬下將當歸酸(601 mg, 6.0 mmol)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)中。在5-10°C下在1分鐘時期內添加二異丙基乙胺(1.23 mL, 7.20 mmol)。在3-6°C下在4分鐘時期內向此溶液中添加2,4,6-三氯苯甲酰氯(1.12 mL, 7.20 mmol)。在2°C下攪拌反應溶液45分鐘後，添加石油醚(9.0 mL)。藉由急驟層析(石油醚/二氯甲烷3:1)純化所得懸浮液，得到呈白色固體狀之標題化合物(605 mg, 33%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 2H), 6.42 (qq, $J=7.4$, 1.5 Hz, 1H), 2.09 (dq, $J=7.4$, 1.5 Hz, 3H), 1.97 (p, $J=1.5$ Hz, 3H) (^1H NMR 資料：亦參看 Matthew, B 等人; *Org Lett.* 2007, 9, 663-666)。

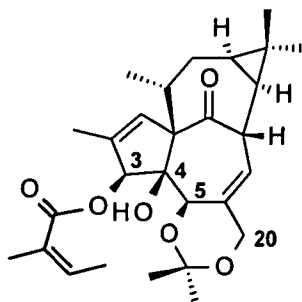


實例 5

製劑當歸酸酐

在室溫下向當歸酸(5 g, 50 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加*N,N'*-二環己基碳化二亞胺(8.6 mL, 60%於二甲苯中, 25 mmol)。在此溫度下攪拌反應混合物1小時。濾出沈澱物。在真空中濃縮濾液。藉由層析純化殘餘物(石油醚/乙酸乙酯10:1), 得到4.3 g呈油狀之標題化合物(94%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.37-6.25 (m, 2H), 2.06 (dq, $J=7.4, 1.5$ Hz, 6H), 1.97-1.93 (m, 6H)。



製備巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯(化合物2)

實例6 在100下 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(233 mg, 0.60 mmol)、2,4,6-三氯苯甲酸[(*Z*)-2-甲基丁-2-烯醯基]酯(231 mg, 0.75 mmol)及碳酸氫鈉*(75.6 mg, 0.90 mmol)於甲苯(2.5 mL)中之混合物22小時。接著過濾混合物且以甲苯洗滌。在真空中濃縮濾液。藉由急驟層析(庚烷/乙酸乙酯19:1 $\rightarrow$ 庚烷/乙酸乙酯3:2)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(215 mg, 76%產率)。

*在不存在碳酸氫鈉時, 所得產物含有2-3%的巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-巴豆酸酯。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.13-6.03 (m, 2H), 5.81-5.75

(m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.27-4.08 (m, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.27 (ddd, $J=15.8, 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.90 (dd, $J=11.9, 8.4$ Hz, 1H), 0.69 (td, $J=8.7, 6.4$ Hz, 1H)。

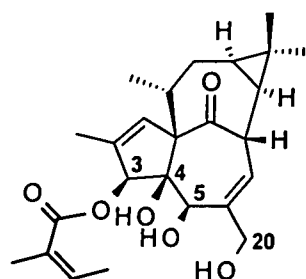
實例 7

在室溫下攪拌巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(1.32 g, 3.40 mmol)、當歸酸酐(0.72 g, 3.94 mmol)及碳酸鉍(1.66 g, 5.10 mmol)於乙腈(26 mL)中之混合物2小時。將混合物溶解於二氯甲烷(30 mL)中且以水洗滌。以二氯甲烷(3×4 mL)萃取水相三次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由層析(石油醚/乙酸乙酯 8:1)純化殘餘物，得到1.46 g呈白色固體狀之標題化合物(91%)。

實例 8

在攪拌下將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(10.00 g, 25.74 mmol)溶解於四氫呋喃(100 mL)中，且使溶液冷卻至10-15°C。經10分鐘之時期添加六甲基二矽烷胺化鋰於四氫呋喃中之溶液(1.0 M, 29.6 mL, 29.6 mmol)。接著在15分鐘期間添加當歸酸酐(5.51 mL, 5.62 g, 30.8 mmol)於四氫呋喃(70 mL)中之溶液。添加乙酸乙酯(200 mL)，且在真空中蒸餾出大部分反應溶劑(200 mL)。添加水(75 mL)至剩餘溶液中，且攪動混合物2分鐘。移除水層，且重複水洗滌一次，隨後在真空中濃縮有機相。殘餘物藉由加熱至回

流溫度接著緩慢冷卻至5℃溶解於甲醇(61 mL)中。靜置4小時後，濾出所形成之晶體，以5℃ 甲醇(2×5 mL)沖洗，且在真空下在20℃下乾燥直至恆重。18小時後，獲得巨大戟醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯(8.78 g)。



製備巨大戟醇-3-當歸酯(化合物3)

實例 9

在室溫下攪拌含有1%濃鹽酸水溶液之巨大戟醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯(7 mg, 0.015 mmol)之甲醇溶液1小時。以乙醚稀釋溶液。添加水。相分離後，以乙醚萃取水相。乾燥合併之有機相且在真空中濃縮。藉由層析(石油醚/乙酸乙酯1:1)純化殘餘物，得到產物(4 mg, 63%產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (qq, $J=7.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.08-6.02 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.29 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.22-4.01 (m, 4H), 3.48 (s, 1H), 2.60-2.46 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 2H), 2.02 (dq, $J=7.2, 1.4$ Hz, 3H), 1.95-1.91 (m, 3H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01-0.82 (m, 4H), 0.77-0.61 (m, 1H)。

實例 10

在室溫下攪拌含有 0.5% 濃鹽酸水溶液的巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯 (1.46 g, 3.10 mmol) 於甲醇 (30 mL) 中之溶液 1 小時。接著以甲苯稀釋溶液且以水洗滌。以乙醚萃取水相。乾燥合併之有機相且在真空中濃縮。藉由層析 (石油醚/乙酸乙酯 1:1 至 0:1) 純化殘餘物，得到產物 (1.20 g, 90%)，其含有 2% 巨大戟萜醇-3-巴豆酸酯。

藉由製備型 HPLC/MS 分離巨大戟萜醇當歸酯與巨大戟萜醇巴豆酸酯：

利用具有兩個 PP150 製備型泵及 Thermo MSQ Plus 質譜儀之 Dionex APS 系統進行製備型 HPLC/MS。

管柱：XTerra C-18, 150×19 mm, 5 μm；

負載：含 50 mg 巨大戟萜醇當歸酯之 0.35 mL 乙腈；

溶劑系統：溶離劑 A：0.1% HCOOH 於 H₂O 中之溶液，溶離

劑 B：0.1% HCOOH 於乙腈中之溶液

流動速率：18 mL/min；操作：40% A/60% B；等度溶離 20 分鐘。

基於相關離子之離子跡線 (MS 偵測器：來自 Dionex 之 MSQ) 及 PDA 信號 (240-400 nm；偵測器：來自 Dionex 之 UVD 340 U) 收集溶離份。

實例 11

在氫下將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯 (47.1 mg, 0.10 mmol) 溶解於四氫呋喃 (0.47 mL) 中。在冰冷卻下添加鹽酸水溶液 (4 M, 4.7 μL)。在室溫下攪拌溶液 24 小時。在真空中濃縮溶液。藉由急驟層析 (庚烷/乙酸乙酯

5:1→庚烷/乙酸乙酯 1:1)純化殘餘物，除起始物質(6.1 mg，13%)外亦得到標題化合物(30.8 mg，72%產率)。

實例 12

將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯(6.00 g，12.75 mmol)懸浮於2-丙醇(152 mL)中且在20°C下攪拌。添加磷酸(15.00 g，153 mmol)於水(8 mL)中之溶液，且懸浮液加熱至30-35°C。攪拌所得澄清溶液7日。使反應混合物冷卻至20°C且以甲基第三丁基醚(500 mL)稀釋。添加水(100 mL)，且攪動混合物2分鐘。移除水層，且重複水洗滌四次，隨後在真空下濃縮有機相。添加甲基第三丁基醚(200 mL)，接著濃縮。粗產物含有>95%巨大戟萜醇-3-當歸酯。殘餘物藉由加熱至回流溫度溶解於乙腈(20 mL)中。使溶液冷卻至5°C。在5°C下靜置24小時後，濾出沈澱產物，以5°C乙腈(2×5 mL)沖洗，且在真空下在20°C下乾燥直至恆重。18小時後，獲得巨大戟萜醇-3-當歸酯(3.91 g)。

自巨大戟萜醇製備通式(IV)之化合物：

實例 13

製備對稱縮酮

使用實例1中所述用於合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物之程序來製備對稱縮酮，其中按25-50 mg巨大戟萜醇之規模，以3-戊酮、2,4-二甲基-3-戊酮、2,6-二甲基-4-庚酮、環戊酮或環己酮替代丙酮。

產物分佈展示於表1A中

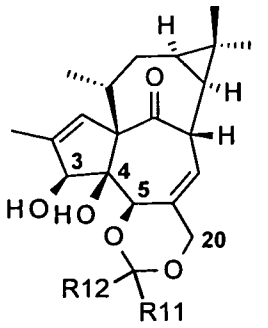
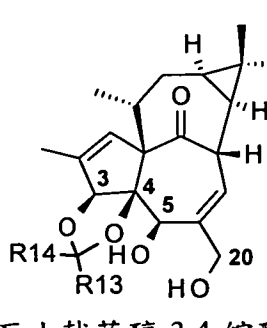
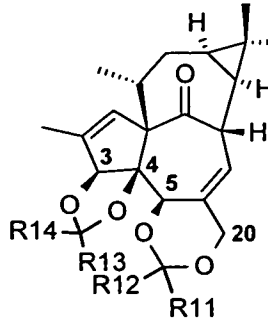
產物展示於表1B中

表 1 A

合成對稱縮酮-酸催化	
試劑及溶劑	產物分佈 ^a
丙酮(Propanone/acetone)	I-5,20-A(70-75%) I-3,4-A(5-10%) I-3,4:5,20-A(10-15%) I(5-10%)
3-戊酮	I-5,20-X(70-75%) I-3,4-X(5-10%) I-3,4:5,20-X(10-15%) I(5-10%)
2,4-二甲基-3-戊酮	I-5,20-X(0-5%) I-3,4-X(0-5%) I-3,4:5,20-X(0-5%) I(90-95%)
2,6-二甲基-4-庚酮	I-5,20-X(15-20%) I-3,4-X(15-20%) I-3,4:5,20-X(0-5%) I(60-65%)
環戊酮	I-5,20-X(70-75%) I-3,4-X(5-10%) I-3,4:5,20-X(10-15%) I(5-10%)
環己酮	I-5,20-X(70-75%) I-3,4-X(5-10%) I-3,4:5,20-X(10-15%) I(5-10%)

^a根據 ¹H NMR 及 / 或 TLC 資料評估產物分佈。

表 1 B

 巨大戟萜醇-5,20-縮酮	 巨大戟萜醇-3,4-縮酮	 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二縮酮
R ¹¹ =R ¹² =甲基 巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮 化物	R ¹³ =R ¹⁴ =甲基 巨大戟萜醇-3,4-縮丙酮 化物	R ¹¹ =R ¹² =R ¹³ =R ¹⁴ =甲基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二縮丙酮 化物
R ¹¹ =R ¹² =乙基	R ¹³ =R ¹⁴ =乙基	R ¹¹ =R ¹² =R ¹³ =R ¹⁴ =乙基

巨大戟萜醇-5,20-(3-亞戊基)-縮酮 (化合物4)	巨大戟萜醇-3,4-(3-亞戊基)-縮酮	巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(3-亞戊基)-縮酮]
$R^{11}=R^{12}$ =丙-2-基 巨大戟萜醇-5,20-(2,4-二甲基-3-亞戊基)-縮酮 (化合物5)	$R^{13}=R^{14}$ =丙-2-基 巨大戟萜醇-3,4-(2,4-二甲基-3-亞戊基)-縮酮	$R^{11}=R^{12}=R^{13}=R^{14}$ =丙-2-基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(2,4-二甲基-3-亞戊基)-縮酮]
$R^{11}=R^{12}$ =2-甲基丙-1-基 巨大戟萜醇-5,20-(2,6-二甲基-4-亞庚基)-縮酮 (化合物6)	$R^{13}=R^{14}$ =2-甲基丙-1-基 巨大戟萜醇-3,4-(2,6-二甲基-4-亞庚基)-縮酮	$R^{11}=R^{12}=R^{13}=R^{14}$ =2-甲基丙-1-基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(2,6-二甲基-4-亞庚基)-縮酮]
$R^{11}R^{12}$ =CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ 巨大戟萜醇-5,20-亞環戊基-縮酮 (化合物7)	$R^{13}R^{14}$ =CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ 巨大戟萜醇-3,4-亞環戊基-縮酮	$R^{11}R^{12}=R^{13}R^{14}$ =CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二(亞環戊基-縮酮)
$R^{11}R^{12}$ =CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ 巨大戟萜醇-5,20-亞環己基-縮酮 (化合物8)	$R^{13}R^{14}$ =CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ 巨大戟萜醇-3,4-亞環己基-縮酮	$R^{11}R^{12}=R^{13}R^{14}$ =CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二(亞環己基-縮酮)

實例 14

製備不對稱縮酮

使用實例15中所述之通用程序來製備不對稱縮酮，其中按25-50 mg巨大戟萜醇之規模，以3,3-二甲基-2-丁酮、苯乙酮或(1,1-二甲氧基乙基)苯替代縮醛/醛。

產物分佈展示於表2A中

產物展示於表2B中

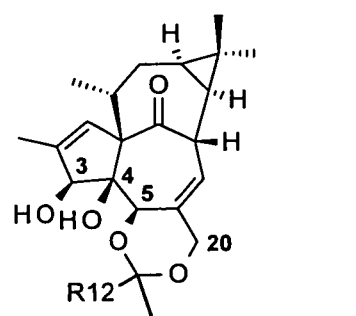
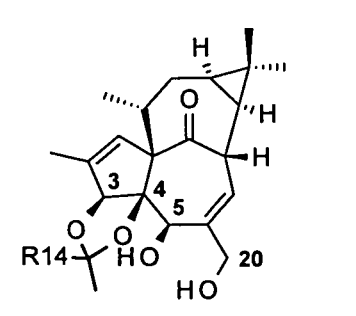
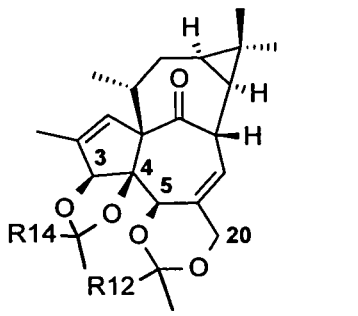
表 2A

合成不對稱縮酮-酸催化	
THF中之試劑	產物分佈 ^a
3,3-二甲基-2-丁酮	I-5,20-X(20-30%) I-3,4-X(20-30%) I-3,4:5,20-X(10-20%) I(30-40%) 藉由TLC觀察到若干其他產物
苯乙酮	未轉化

(1,1-二甲氧基乙基)苯	I-5,20-X(10-20%) I-3,4-X(30-40%) I-3,4:5,20-X(10-20%) I(30-40%) 藉由TLC觀察到若干其他產物
---------------	--

^a根據 ¹H NMR及 / 或 TLC 資料評估產物分佈。

表 2B

 巨大戟萜醇-5,20-縮酮	 巨大戟萜醇-3,4-縮酮	 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二縮酮
R ¹² =1,1-二甲基乙基 巨大戟萜醇-5,20-(3,3-二 甲基-2-亞丁基)-縮酮 (化合物9)	R ¹⁴ =1,1-二甲基乙基 巨大戟萜醇-3,4-(3,3-二 甲基-2-亞丁基)-縮酮	R ¹² =R ¹⁴ =1,1-二甲基乙基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(3,3- 二甲基-2-亞丁基)-縮酮]
R ¹² =苯基 巨大戟萜醇-5,20-(1-苯基- 1-亞乙基)-縮酮 (化合物10)	R ¹⁴ =苯基 巨大戟萜醇-3,4-(1-苯 基-1-亞乙基)-縮酮	R ¹² =R ¹⁴ =苯基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(1-苯 基-1-亞乙基)-縮酮]

實例 15(通用程序)

製備縮醛

在 20℃ 下將巨大戟萜醇(25 mg，72 μmol)溶解於四氫呋喃(622 μL)中。在攪拌下添加單水合對甲苯磺酸於四氫呋喃中之溶液(50 mg/mL，0.26 M，96 μL，25 μmol)。添加醛/縮醛(86 μmol)，且藉由TLC監測反應進展。在21小時之反應時間後獲得所提供之資料。

產物分佈展示於表3A中

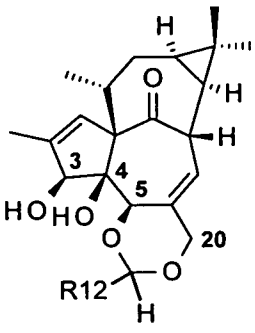
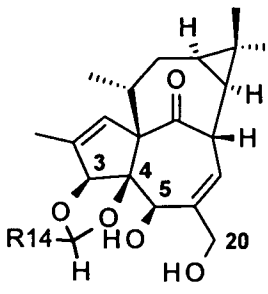
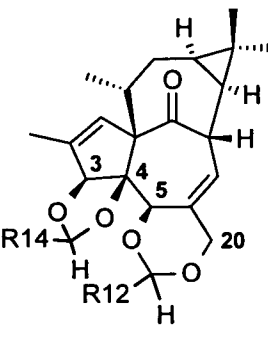
產物展示於表3B中

表 3A

合成縮醛-酸催化	
THF中之試劑	產物分佈 ^a
苯甲醛	I-5,20-X(65-70%)(一種差向異構體) I-3,4-X(5-10%) I-3,4:5,20-X(10-15%) I(10-15%) TLC及 ¹ H NMR未觀察到差向異構體
苯甲醛二甲縮醛	I-5,20-X(45-50%)(一種差向異構體) I-3,4-X(5-10%) I-3,4:5,20-X(10-15%) I(30-35%) TLC未觀察到差向異構體 藉由TLC觀察到若干其他產物
4-甲氧基苯甲醛	I-5,20-X(10-20%) I-3,4-X(10-15%) I-3,4:5,20-X(5-10%) I(60-70%) TLC未觀察到差向異構體
2,4-二甲氧基苯甲醛	I-5,20-X(10-15%) I-3,4-X(5-10%) I-3,4:5,20-X(5-10%) I(70-75%) 藉由TLC觀察到一種其他產物
4-硝基苯甲醛	I-5,20-X(15-20%) I-3,4-X(5-10%) I-3,4:5,20-X(5-10%) I(65-70%) TLC未觀察到差向異構體
2,4,6-三甲基苯甲醛	I-5,20-X(15-20%) I-3,4-X(0-5%) I-3,4:5,20-X(10-15%) I(65-70%) TLC未觀察到差向異構體
三甲基乙醛	I-5,20-X(45-50%) I-3,4-X(10-15%) I-3,4:5,20-X(10-15%) I(25-30%) TLC未觀察到差向異構體

^a根據¹H NMR及/或TLC資料評估產物分佈。

表 3B

 巨大戟萜醇-5,20-縮醛	 巨大戟萜醇-3,4-縮醛	 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二縮醛
R^{12} =苯基 巨大戟萜醇-5,20-亞苯甲基-縮醛 (化合物11)	R^{14} =苯基 巨大戟萜醇-3,4-亞苯甲基-縮醛	$R^{12}=R^{14}$ =苯基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二(亞苯甲基-縮醛)
R^{12} =4-甲氧基苯基 巨大戟萜醇-5,20-(4-甲氧基亞苯甲基)-縮醛 (化合物12)	R^{14} =4-甲氧基苯基 巨大戟萜醇-3,4-(4-甲氧基亞苯甲基)-縮醛	$R^{12}=R^{14}$ =4-甲氧基苯基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(4-甲氧基亞苯甲基)-縮醛]
R^{12} =2,4-二甲氧基苯基 巨大戟萜醇-5,20-(2,4-二甲氧基亞苯甲基)-縮醛 (化合物13)	R^{14} =2,4-二甲氧基苯基 巨大戟萜醇-3,4-(2,4-二甲氧基亞苯甲基)-縮醛	$R^{12}=R^{14}$ =2,4-二甲氧基苯基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(2,4-二甲氧基亞苯甲基)-縮醛]
R^{12} =4-硝基苯基 巨大戟萜醇-5,20-(4-硝基亞苯甲基)-縮醛 (化合物14)	R^{14} =4-硝基苯基 巨大戟萜醇-3,4-(4-硝基亞苯甲基)-縮醛	$R^{12}=R^{14}$ =4-硝基苯基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(4-硝基亞苯甲基)-縮醛]
R^{12} =2,4,6-三甲基苯基 巨大戟萜醇-5,20-(2,4,6-三甲基亞苯甲基)-縮醛 (化合物15)	R^{14} =2,4,6-三甲基苯基 巨大戟萜醇-3,4-(2,4,6-三甲基亞苯甲基)-縮醛	$R^{12}=R^{14}$ =2,4,6-三甲基苯基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(2,4,6-三甲基亞苯甲基)-縮醛]
R^{12} =1,1-二甲基乙基 巨大戟萜醇-5,20-(2,2-二甲基-1-亞丙基)-縮醛 (化合物16)	R^{14} =1,1-二甲基乙基 巨大戟萜醇-3,4-(2,2-二甲基-1-亞丙基)-縮醛	$R^{12}=R^{14}$ =1,1-二甲基乙基 巨大戟萜醇-3,4:5,20-二[(2,2-二甲基-1-亞丙基)-縮醛]

實例 16(通用程序)

合成亞苯甲基縮醛

在 20℃ 下在攪拌下將巨大戟萜醇(25 mg，72 μmol)溶解於溶劑(622 μL)中。對於在吡啶中進行之反應，不再添加鹼。對於在丙酮或 *N,N*-二甲基甲醯胺中進行之反應，添加

碳酸鉀(158 μmol)。對於在四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃中進行之反應，添加六甲基二矽烷胺化鋰(158 μmol)於四氫呋喃中之溶液(1.0 M)。逐滴添加試劑(79 μmol)於溶劑(96 μL)中之溶液/懸浮液。藉由TLC監測反應進展。對於緩慢反應，將溫度自20°C提高至50°C且最終提高至溶劑沸點。巨大戟醇與 α,α -二溴甲苯於吡啶中之反應在100°C下進行3小時。巨大戟醇與二溴化 α,α -雙(吡啶)甲苯於四氫呋喃中之反應在50°C下進行1小時。

產物分佈展示於表4A中

產物展示於表4B中

表 4A

合成亞苯甲基縮醛-鹼促進			
試劑	溶劑	鹼	產物分佈 ^a
α,α -二氯甲苯	吡啶或丙酮或DMF或MeTHF	K_2CO_3 (於丙酮及DMF中)或LiHMDS(於MeTHF中)	未轉化
α,α -二溴甲苯	吡啶	吡啶	I-5,20-X(85-90%)(一種差向異構體) I-3,4-X(0-10%) I-3,4:5,20-X(0-10%) I(0-5%)
二溴化 α,α -雙(吡啶)甲苯 ^b	THF	LiHMDS	I-5,20-X(20-30%) I-3,4-X(20-30%) I-3,4:5,20-X(20-30%) I(20-30%) 藉由TLC觀察到若干其他產物
二溴化 α,α -雙(4-(二甲基-胺基)吡啶)甲苯 ^c	吡啶或DMF或THF	K_2CO_3 (於DMF中)或LiHMDS(於THF中)	未轉化

^a根據 ^1H NMR及/或TLC資料評估產物分佈。

^b製備：參考 *Acta Chem. Scand.* 1972, 26, 3895-3901及 *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9854-9856(流程2中之化合物1)。

^c如下製備：在回流下於丙酮(20 mL)中以4-(二甲胺基)吡啶(10.78 g, 0.088 mmol)處理 α,α -二溴甲苯(10 g, 0.04 mmol)1小時。

實例 17

合成原甲酸酯

使用實例 15 中所述之通用程序來製備原甲酸酯，其中按 25-100 mg 巨大戟萜醇之規模，以原甲酸三甲酯、原甲酸三乙酯或原甲酸三(丙-2-基)酯替代縮醛/醛。

產物分佈展示於表 5A 中

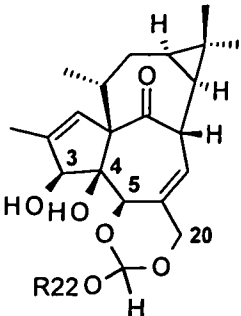
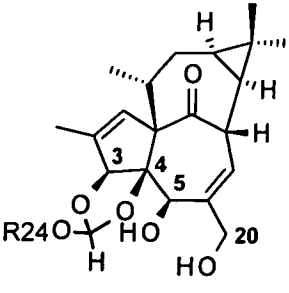
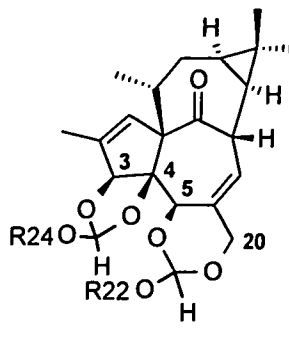
產物展示於表 5B 中

表 5A

合成原甲酸酯-酸催化	
THF 中之試劑	產物分佈 ^a
原甲酸三甲酯	I-5,20-X(75-80%，差向異構體之60:40混合物) I-3,4-X(0-10%) I-3,4:5,20-X(0-10%) I(10-15%)
原甲酸三乙酯	I-5,20-X(75-80%，差向異構體之60:40混合物) I-3,4-X(0-10%) I-3,4:5,20-X(0-10%) I(10-15%)
原甲酸三(丙-2-基)酯	I-5,20-X(75-80%，差向異構體之60:40混合物) I-3,4-X(0-10%) I-3,4:5,20-X(0-10%) I(10-15%)

^a根據 ¹H NMR 及 TLC 資料評估產物分佈。

表 5B

		
巨大戟萜醇-5,20-原甲酸酯	巨大戟萜醇-3,4-原甲酸酯	巨大戟萜醇-3,4,5,20-二原甲酸酯
R ²² =甲基 巨大戟萜醇-5,20-甲基-原甲酸酯 (化合物17)	R ²⁴ =甲基 巨大戟萜醇-3,4-甲基-原甲酸酯	R ²² =R ²⁴ =甲基 巨大戟萜醇-3,4,5,20-二(甲基-原甲酸酯)
R ²² =乙基 巨大戟萜醇-5,20-乙基-原甲酸酯 (化合物18)	R ²⁴ =乙基 巨大戟萜醇-3,4-乙基-原甲酸酯	R ²² =R ²⁴ =乙基 巨大戟萜醇-3,4,5,20-二(乙基-原甲酸酯)
R ²² =丙-2-基 巨大戟萜醇-5,20-(丙-2-基)-原甲酸酯 (化合物19)	R ²⁴ =丙-2-基 巨大戟萜醇-3,4-(丙-2-基)-原甲酸酯	R ²² =R ²⁴ =丙-2-基 巨大戟萜醇-3,4,5,20-二[(丙-2-基)-原甲酸酯]

實例 18

合成原甲酸甲酯(甲氧基亞甲基縮醛)

使用二氯甲基甲醚作為試劑且使用六甲基二矽烷胺化鋰之四氫呋喃溶液，採用實例16中所述之程序。反應在四氫呋喃中在20℃下進行30分鐘。

表 6A

原甲酸甲酯(甲氧基亞甲基縮醛)-鹼促進			
試劑	溶劑	鹼	產物分佈 ^a
二氯甲基甲醚	THF	LiHMDS	I-5,20-X(10-15%) I-3,4-X(10-15%) I(50-60%) 藉由TLC觀察到若干其他產物

^a根據TLC資料評估產物分佈。

合成通式(VI)之化合物

使用當歸酸(AngOH)合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯

實例 19A(通用程序)

在 20°C 下在攪拌下將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(10.0 mg, 26 μ mol)及當歸酸(2.6 mg, 26 μ mol)溶解於溶劑(175 μ l)中。對於在鹼存在下進行之反應，添加 4-(二甲氨基)吡啶(6.3 mg, 52 μ mol)或 *N,N*-二異丙基乙胺(9 μ L, 6.7 mg, 52 μ mol)，隨後逐滴添加偶合試劑(26-52 μ mol)於溶劑(75 μ L)中之溶液/懸浮液。藉由 TLC 及 ^1H NMR 光譜法監測反應進展。

實例 19B

將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(25.0 mg, 64 μ mol)、當歸酸(6.4 mg, 64 μ mol)及碘化 2-氯-1-甲基-吡啶(19.7 mg, 77 μ mol)(向山試劑(Mukaiyama's reagent))懸浮於甲苯(108 μ L)中。添加三丁胺(37 μ L, 29 mg, 155 μ mol)，且在 60°C 下攪拌混合物 18 小時。藉由 TLC 及 ^1H NMR 光譜法監測反應進展。

實例 19A 及 19B 之產物分佈及反應條件展示於表 7A 中

產物展示於表 7B 中

(E)/(Z)比率為巴豆酸酯/當歸酯比率。

表 7A

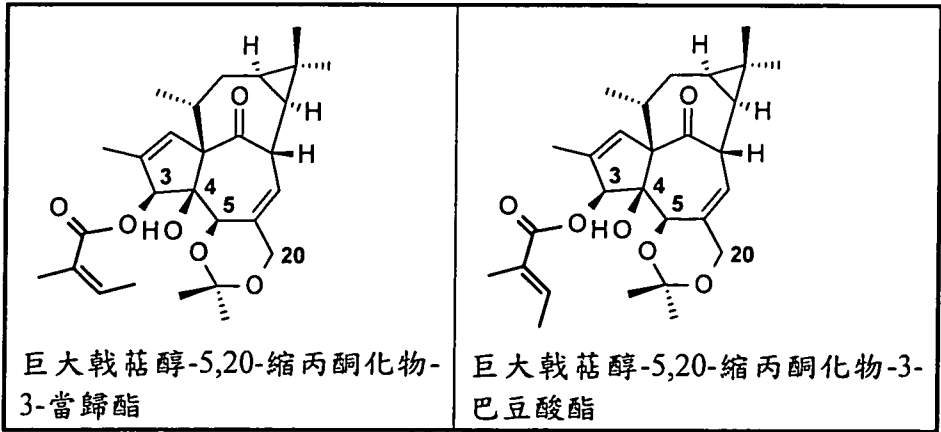
使用當歸酸(AngOH)合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯			
試劑	溶劑	所形成之產物(粗產率) ^a	(E)/(Z) ^b
EDCI	CDCl ₃	Ang ₂ O	N/A
EDCI/DMAP	DCM	I-5,20-A-3-Tig(50-60%) 及 Ang ₂ O , AngOTig及Tig ₂ O	96:4
DCC	CDCl ₃	I-5,20-A-3-Ang(2%)及Ang ₂ O	1:99
DCC	PhMe	未轉化	N/A
DCC/DIPEA	PhMe	未轉化	N/A
DCC/DMAP	CDCl ₃	I-5,20-A-3-Tig(75%)	85:15
HATU/DIPEA	DMF	初始形成AngOAt(100%) 隨後克式量水解為AngOH及HOAt	N/A
碘化2-氯-1-甲基-吡錠/Bu ₃ N	PhMe	I-5,20-A-3-Tig(30-40%) 及 Ang ₂ O , AngOTig及Tig ₂ O	90:10

^{a,b} 根據 ¹H NMR及TLC資料評估產率及 (E)/(Z)比率。

^b 由於AngOH中0.5-1% TigOH之含量，因此 (E)/(Z)≥1:99。

(E)/(Z)比率為 I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang 比率

表 7B



使用當歸酸酐合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯

實例 20A

使用實例8中所述之合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯之程序，其中按25 mg-10 g巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物之規模，於甲基第三丁基醚中使用六甲基二矽烷胺

化鋰、於四氫呋喃中使用六甲基二矽烷胺化鋰、於四氫呋喃中使用六甲基二矽烷胺化鈉及於四氫呋喃中使用六甲基二矽烷胺化鉀。

實例 20B

使用碳酸銨合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯之實驗程序描述於實例 7 中。

實例 20C(通用程序)

在 20°C 下在攪拌下將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物(15.0 mg, 39 μ mol)溶解於吡啶(386 μ L)或四氫呋喃(386 μ L)中。對於在吡啶中進行之反應，添加當歸酸酐(10.6 mg, 58 μ mol)。對於在四氫呋喃中進行之反應，添加 4-(二甲胺基)吡啶(7.1 mg, 58 μ mol)，隨後添加當歸酸酐(10.6 mg, 58 μ mol)。藉由 TLC 及 ^1H NMR 光譜法監測反應進展。

實例 20A、20B 及 20C 之產物分佈及反應條件展示於表 8A 中
產物展示於表 7B 中

(E)/(Z) 比率為 I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang 比率。

表 8

使用當歸酸酐(Ang ₂ O)合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯			
試劑	溶劑	所形成之產物(粗產率) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	MTBE	I-5,20-A-3-Ang(>95%) 由於低溶解度，因此MTBE中之轉化慢於THF中之轉化	2:98
LiHMDS	THF	快速且完全地轉化為 I-5,20-A-3-Ang(>95%)	2:98
NaHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang(>95%) 轉化比用LiHMDS時慢 需要較大過量之試劑	2:98
KHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang(>90%) 轉化比用LiHMDS及NaHMDS時慢且	2:98

		更不完全	
Cs ₂ CO ₃	MeCN	I-5,20-A-3-Ang(>95%)	2:98
吡啶	吡啶	I-5,20-A-3-Tig(55%)	96:4
DMAP	THF	I-5,20-A-3-Tig(55%)	96:4

^{a,b} 根據 ¹H NMR 及 TLC 資料評估產率及 (E)/(Z) 比率。

^b 由於 Ang₂O 中 1.5-2% AngOTig 之含量，因此 (E)/(Z) ≥ 2:98。

(E)/(Z) 比率為 I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang 比率

使用當歸醯氯合成巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯 實例 21A

使用實例 8 中對於當歸酸酐所述之程序用於在四氫呋喃中使用六甲基二矽烷胺化鋰進行之當歸醯氯與巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物之間的反應。實驗以 25 mg 巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物之規模進行。

實例 21B

以當歸醯氯替代當歸酸酐，使用實例 20C 中對於當歸酸酐所述之程序用於當歸醯氯與巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物於乙醚中在無鹼存在下、於四氫呋喃中在無鹼存在下、於吡啶中及於四氫呋喃在添加 4-(二甲胺基)吡啶(1.5 當量)下進行之反應。實驗以 15-50 mg 巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物之規模進行。

實例 21A 及 21B 之產物分佈及反應條件展示於表 9 中

產物展示於表 7B 中

(E)/(Z) 比率為 I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang 比率。

表 9

使用當歸醯氯(AngCl)合成巨大戟萆醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯 ^c			
試劑	溶劑	所形成之產物(粗產率) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang(60%)及I-5,20-A(30%)及其他雜質(10%)	3:97
無	乙醚	未轉化，低溶解度	N/A
無	THF	無反應	N/A
吡啶	吡啶	I-5,20-A-3-Tig(60-70%)及雜質(30%)	96:4
DMAP	THF	I-5,20-A-3-Tig(50-60%)	96:4

^{a,b} 根據 ¹H NMR 及 TLC 資料評估產率及 (E)/(Z) 比率。

^b 由於在儲存期間 AngCl 異構化成 TigCl，因此 (E)/(Z) ≥ 3:97。

(E)/(Z) 比率為 I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang 比率

^c 製備：參考 *Tetrahedron Letters* 1977, 38, 3379-3382 (化合物 2)。

使用當歸甲酯合成巨大戟萆醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯 實例 22

使用實例 8 中對於當歸酸酐所述之程序用於在四氫呋喃中使用六甲基二矽烷胺化鋰進行之當歸甲酯與巨大戟萆醇-5,20-縮丙酮化物之間的反應。實驗以 25 mg 巨大戟萆醇-5,20-縮丙酮化物之規模進行。

表 10

使用當歸甲酯(AngOMe)合成巨大戟萆醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯 ^c			
試劑	溶劑	所形成之產物(粗產率) ^a	(E)/(Z) ^b
LiHMDS	THF	I-5,20-A-3-Ang(7%)	1:99

^{a,b} 根據 ¹H NMR 及 TLC 資料評估產率及 (E)/(Z) 比率。

^b 由於 AngOMe 中 0.5-1% TigOMe 之含量，因此 (E)/(Z) = 1:99。

(E)/(Z)比率為I-5,20-A-3-Tig/I-5,20-A-3-Ang比率

°如下製備：在20℃下歷經175分鐘之時期將(三甲基矽烷基)重氮甲烷於乙醚中之溶液(2.0 M, 18.8 mL, 38 mmol)逐滴添加至當歸酸(3.0 g, 30.0 mmol)於二氯甲烷/甲醇=3:2(30 mL)中之攪拌溶液中。濃縮反應混合物，且藉由真空蒸餾純化當歸甲酯。亦參看*J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 680-684。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.06 (qq, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.98 (dq, 3H), 1.89 (五重峰, 3H)。

實例23(通用程序)

自巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯製備巨大戟萜醇-3-當歸酯

在20℃下將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯(15 mg, 35 μmol)溶解/懸浮於有機溶劑(331 μL)中。在攪拌下添加催化劑於水中之溶液(17 μL)，產生濃度為0.1 M之巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯。對於甲酸/水(95:5)、乙酸/水(95:5)及三氟乙酸/水(95:5)，將巨大戟萜醇-5,20-縮丙酮化物-3-當歸酯溶解於溶劑混合物中。藉由TLC及¹H NMR光譜法監測反應進展。

實例23之產物分佈及反應條件展示於表11A中

產物展示於表11B中

表 11A

催化劑	pK _a	莫耳比 ^b	溶劑	溫度 °C	完全轉化 時(日)之 (E)/(Z) ^a	n日後 (日)之 (E)/(Z) ^a	註解
HCl	-8.0	1	THF/H ₂ O 95:5	20	5:95 (4)	19:81 (11)	完全
HCl	-8.0	1	MeOH/H ₂ O 95:5	20	3:97 (<1)	6:94 (2)	完全
HCl	-8.0	1	IPA/H ₂ O 95:5	20	3:97 (3)	14:86 (11)	完全
MSA	-2.6	2	THF/H ₂ O 95:5	20	2:98 (3)	2:98 (4)	完全
MSA	-2.6	2	IPA/H ₂ O 95:5	20	2:98 (2)	3:97 (10)	完全
AG 50WX2 陽離子交 換樹脂	-2.6	2	IPA/H ₂ O 95:5	20	2:98 (2)	3:97 (13)	完全
TFA	- 0.25	6.5	IPA/H ₂ O 95:5	20	3:97 (>4)	3:97 (4)	酯化 ^c
TFA	- 0.25	124	TFA/H ₂ O 95:5	20	N/A	N/A	分解 ^d
H ₃ PO ₄	2.12	12	IPA/H ₂ O 95:5	30	2:98 (7)	2:98 (10)	完全
HCOOH	3.77	252	HCOOH/H ₂ O 95:5	20	N/A	N/A	分解 ^d
AcOH	4.76	166	AcOH/H ₂ O 95:5	20	2:98 (>4)	2:98 (4)	酯化 ^c

^a藉由 ¹H NMR 光譜法評估 (E)/(Z) 比率。

^a由於 I-5,20-A-3-Ang 中 1-2% I-5,20-A-3-Tig 之含量，因此 (E)/(Z) $\geq$ 2:98。

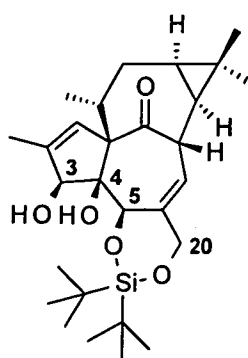
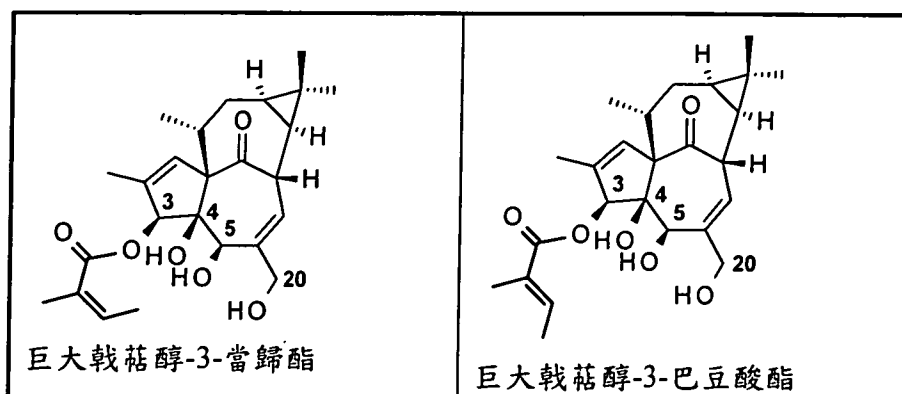
^b相對於 I-5,20-A-3-Ang 之催化劑莫耳數。

^c催化劑與巨大戟萜醇 20 位之間的酯形成。

^d分解。

(E)/(Z) 比率為 I-3-Tig/I-3-Ang 比率

表 11B



實例 24

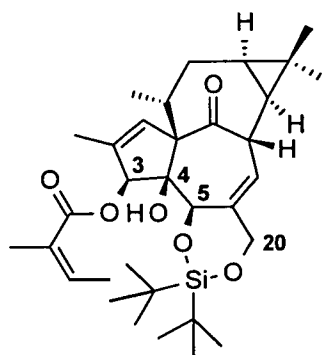
巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-酯(化合物 20)

在 0°C 下向巨大戟萜醇(50.4 mg, 0.145 mmol)及 2,6-二甲基吡啶(46.7 mg, 0.436 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.25 mL)中之溶液中添加雙(三氟甲磺酸)二(第三丁基)矽烷基酯(76.6 mg, 0.174 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 1 小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應。接著以乙酸乙酯萃取混合物兩次。以飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析(庚烷/乙酸乙酯 1:0→1:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(35.7 mg, 50%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.96

(q, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 2.57-2.30 (m, 2H), 1.87 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 1.76 (ddd, $J=15.8, 6.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02-0.95 (m, 22H), 0.90 (dd, $J=11.8, 8.4$ Hz, 1H), 0.75-0.61 (m, 1H)。

$C_{28}H_{44}O_5Si$



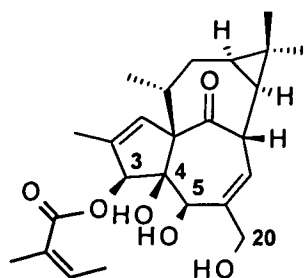
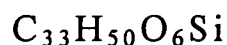
實例 25

巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-醚-3-當歸酯(化合物 21)

在氬氛圍下在 100°C 下攪拌巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-醚(35.5 mg, 0.073 mmol)、2,4,6-三氯苯甲酸[(Z)-2-甲基丁-2-烯基]酯(29.7 mg, 0.097 mmol)及碳酸氫鈉(10.2 mg, 0.12 mg)於甲苯(0.3 mL)中之混合物 20 小時。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物且以甲苯洗滌。在真空中濃縮濾液。藉由急驟層析(庚烷/乙酸乙酯 1:0→4:1)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(23.4 mg, 56%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10-5.96 (m, 3H), 5.67 (s,

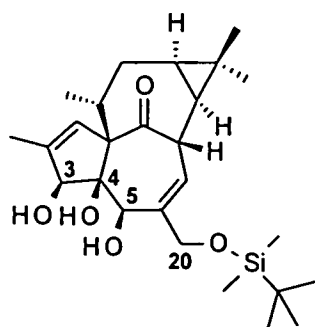
1H), 4.49 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 3H), 1.91 (dq, $J=3.0, 1.5$ Hz, 3H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.10-1.04 (m, 15H), 1.03-0.95 (m, 12H), 0.94-0.84 (m, 1H), 0.67 (ddd, $J=10.1, 8.4, 6.4$ Hz, 1H)。



實例 26

巨大戟萜醇-3-當歸酯

在氬氛圍下在 -20°C 下向巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-醚-3-當歸酯(10.3 mg, 0.018 mmol)於四氫呋喃(0.1 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(1 M於四氫呋喃中, 0.054 mmol)。在相同溫度下攪拌溶液15分鐘。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應。以乙酸乙酯萃取混合物三次。合併之有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由層析(庚烷/乙酸乙酯 4:1 $\rightarrow$ 1:1)純化殘餘物，得到標題化合物(2.2 mg, 29%)。



實例 27

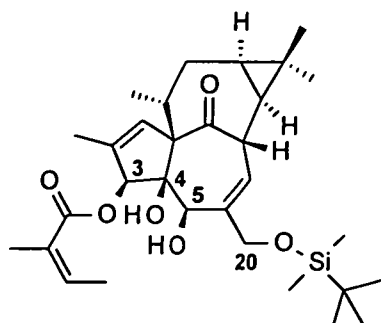
巨大戟醇-20-(第三丁基二甲基矽烷基)-醚(化合物 22)

向巨大戟醇(66.2 mg, 0.15 mmol)及2,6-二甲基吡啶(48.2 mg, 0.45 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.25 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基氯(27.1 mg, 0.18 mmol)。在相同溫度下攪拌溶液30分鐘。反應不完全。添加2,6-二甲基吡啶(16.1 mg, 0.15 mmol)及第三丁基二甲基矽烷基氯(18.1 mg, 0.12 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，溶解於碳酸氫鈉水溶液中，且以乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析(庚烷/乙酸乙酯3:1)純化殘餘物，得到不純產物。對此不純產物再進行層析純化(二氯甲烷/乙酸乙酯19:1→10:1)，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(65.8 mg, 95%)。

亦參看：Opferkuch, H. J.等人, *Z. Naturforsch.* **1981**, 36b, 878-887(化合物 10)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.11-5.94 (m, 1H), 5.96-5.84 (m, 1H), 4.44 (寬單峰, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.29-4.07 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.57-2.39 (m, 1H), 2.32 (ddd, $J=15.6, 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J=1.4$ Hz, 3H), 1.75 (ddd, $J=15.7, 6.2, 4.8$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (dd, $J=7.6, 5.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.78-0.60 (m, 1H), 0.08 (d, $J=1.3$ Hz, 6H)。

$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$



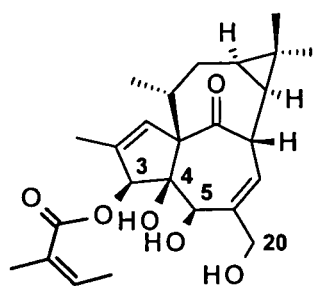
實例 28

巨大戟萜醇-20-(第三丁基二甲基矽烷基)-醚-3-當歸酯(化合物 23)

在氬氛圍下在 100°C 下攪拌巨大戟萜醇-20-(第三丁基二甲基矽烷基)-醚(61.6 mg, 0.133 mmol)、2,4,6-三氯苯甲酸 [(Z)-2-甲基丁-2-烯醯基]酯(54.4 mg, 0.177 mmol)及碳酸氫鈉(16.8 mg, 0.20 mmol)於甲苯(0.55 mL)中之混合物 17 小時。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物且以甲苯洗滌。在真空中濃縮濾液。藉由急驟層析(庚烷/乙酸乙酯 89:11→78:22)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之標題化合物(14.4 mg, 23%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (qd, $J=7.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.03 (q, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.29-4.07 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J=15.6, 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.93-0.80 (m, 10H), 0.67 (td, $J=9.4, 6.4$ Hz, 1H), 0.07 (s, 6H)。

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}$



實例 29

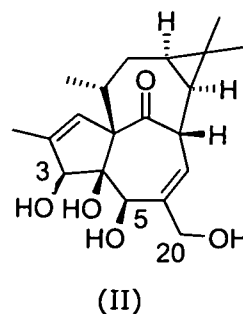
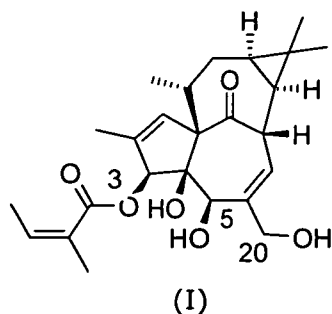
巨大戟萜醇-3-當歸酯

將巨大戟萜醇-20-(第三丁基二甲基矽烷基)-醚-3-當歸酯 (14.4 mg, 0.026 mmol) 溶解於四氫呋喃 (0.07 mL) 中。在 0°C 下向此溶液中添加鹽酸之甲醇溶液 (12.5 mM, 0.07 mL)。在室溫下攪拌溶液 6.5 小時，接著進行急驟層析 (庚烷/乙酸乙酯 2:1 → 1:1)，得到標題化合物 (4.6 mg, 40%) 及起始物質 (4.4 mg)。

七、申請專利範圍

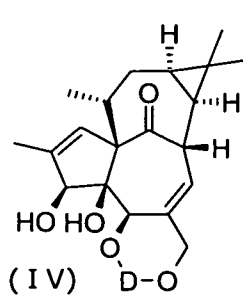
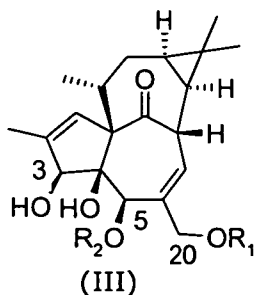
104 年 7 月 27 日修(正)正本

1. 一種自巨大戟萜醇(II)製造巨大戟萜醇-3-當歸酯(2-甲基-2(Z)-丁烯酸(1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-八氫-1H-2,8a-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I)之方法，



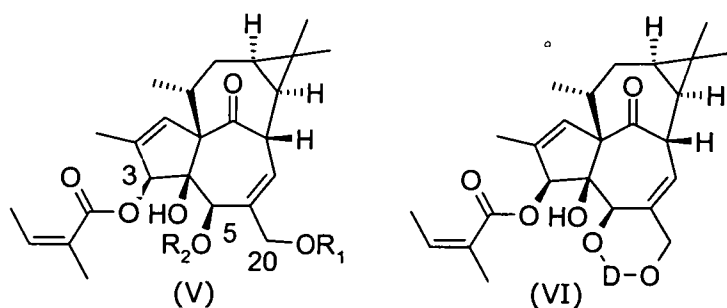
其包含以下步驟：

- (a)使巨大戟萜醇之位置5及20上之一或兩個羥基與相同或不同的合適羥基保護劑反應，獲得通式(III)或(IV)之化合物，



其中R₁表示氫或羥基保護基且R₂表示氫或羥基保護基，
其限制條件為R₁與R₂不均表示氫，
或其中D表示二羥基保護基，

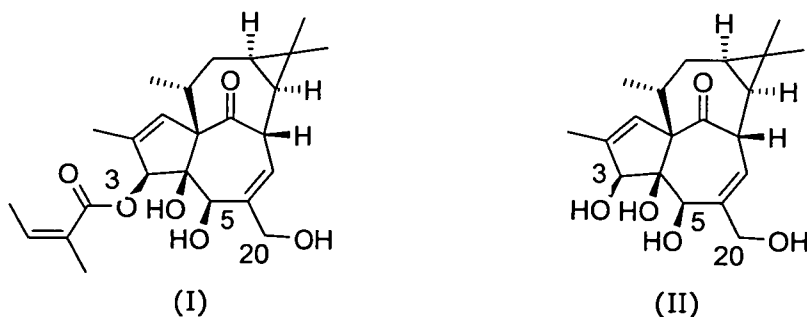
- (b)酯化化合物(III)或(IV)之3位上的羥基，獲得通式(V)或(VI)之化合物，



其中 R_1 、 R_2 及 D 如上文所述，及

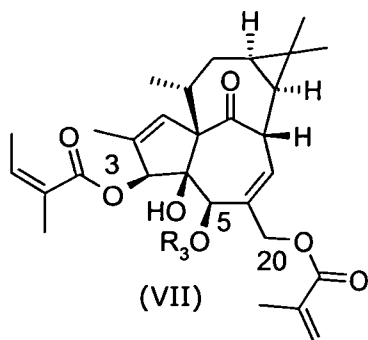
(c) 自化合物 (V) 或 (VI) 移除該等羥基保護基 R_1 或 R_2 ，或 R_1 及 R_2 ，或 D ，獲得巨大戟萜醇-3-當歸酯 (I)。

2. 如請求項 1 之自巨大戟萜醇 (II) 製造巨大戟萜醇-3-當歸酯 (2-甲基-2(Z)-丁烯酸 (1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-二羥基-4-(羥甲基)-1,1,7,9-四甲基-11-側氧基-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-八氫-1*H*-2,8a-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯)(I) 之方法，



其包含以下步驟：

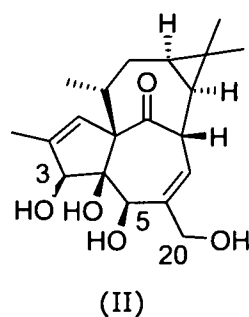
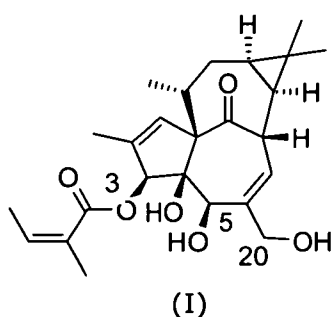
(d) 酯化巨大戟萜醇 (II) 之 3-羥基及該 20-羥基及視情況酯化該 5-羥基，獲得式 (VII) 化合物，



其中 R_3 表示氫或當歸醯基，及

(e) 使化合物 (VII) 之位置 20 或位置 5 及 20 上之該(該等)當歸酯裂解，獲得巨大戟萜醇-3-當歸酯 (I)。

3. 如請求項 1 之自巨大戟萜醇 (II) 製造巨大戟萜醇-3-當歸酯 (2-甲基-2(Z)-丁烯酸 (1a*R*, 2*S*, 5*R*, 5a*S*, 6*S*, 8a*S*, 9*R*, 10a*R*)-5, 5a-二羥基-4-(羥甲基)-1, 1, 7, 9-四甲基-11-側氧基-1a, 2, 5, 5a, 6, 9, 10, 10a-八氫-1*H*-2, 8a-甲橋環戊烯并[a]環丙并[e]環癸烯-6-基酯) (I) 之方法，



其包含以下步驟：

(f) 選擇性酯化化合物 (II) 之該 3-羥基，獲得巨大戟萜醇-3-當歸酯 (I)。

4. 如請求項 1 之方法，其中 R_1 表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護基，且 R_2 表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護基。
5. 如請求項 1 之方法，其中 D 表示縮醛、縮酮、二縮醛、二縮酮、原酸酯、矽烷基、酮酸酯或碳酸酯衍生之二羥基保護基。
6. 如請求項 1 或 4 之方法，其中 R_1 係選自由以下組成之群：

氫或[(3,4-二甲氧基苯甲基)氧基]甲基、愈創木酚甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、烯丙基、異戊二烯基、對甲氧基苯甲基、三苯甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苯基矽烷基、乙醯基、氯乙醯基、苯氧基乙醯基或當歸醯基。

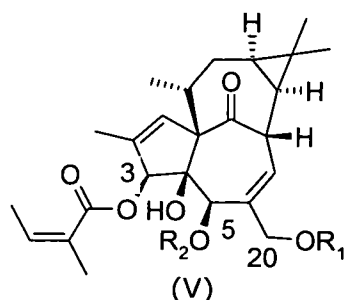
7. 如請求項1之方法，其中R₂係選自由以下組成之群：氫或[(3,4-二甲氧基苯甲基)氧基]甲基、愈創木酚甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、烯丙基、異戊二烯基、對甲氧基苯甲基、三苯甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苯基矽烷基、乙醯基、氯乙醯基、苯氧基乙醯基或當歸醯基。
8. 如請求項1或5之方法，其中D係選自由以下組成之群：亞異丙基、亞環戊基、亞環己基、對甲氧基亞苯甲基、甲氧基亞甲基、2-氧雜亞環戊基、2,3-二甲氧基丁烷-2,3-二基、1,2-二甲氧基環己-1,2-二基、八氫-[2,2']-聯吡喃-2,2'-二基、二第三丁基亞矽烷基、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)、酮酸苯酯、3-亞戊基、2,4-二甲基-3-亞戊基、2,6-二甲基-4-亞庚基、3,3-二甲基-2-亞丁

基、1-苯基-1-亞乙基、亞苯甲基、2,4-二甲氧基亞苯甲基、4-硝基亞苯甲基、2,4,6-三甲基亞苯甲基、2,2-二甲基-1-亞丙基、乙氧基亞甲基或異丙氧基亞甲基。

9. 如請求項1之方法，其中 R_1 表示羥基保護基且 R_2 表示氫。
10. 如請求項2之方法，其中 R_3 表示氫。
11. 如請求項1之方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)與當歸酸在偶合試劑或酶存在下反應。
12. 如請求項1之方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)與當歸酸在偶合試劑存在下反應。
13. 如請求項1之方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)與當歸酸在以下物質存在下反應：*N,N'*-二環己基碳化二亞胺、六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎂、*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺或碘化2-氯-1-甲基-吡錠。
14. 如請求項1之方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)與當歸酸之活化衍生物反應。
15. 如請求項1之方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)與以下物質反應：當歸酸甲酯、當歸醯氯、當歸酸酐、2,4,6-三氯苯甲酸[(*Z*)-2-甲基丁-2-烯醯基]酯或當歸醯基4-硝基苯甲醯基酸酐。
16. 如請求項1之方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)與當歸酸鹵化物或與當歸酸酐或與混合當歸酸酐反應。

17. 如請求項1之方法，其中步驟(b)包含使化合物(III)或(IV)與以下物質反應：當歸醯氯、當歸酸酐、2,4,6-三氯苯甲酸[(Z)-2-甲基丁-2-烯醯基]酯或當歸醯基4-硝基苯甲醯基酸酐。

18. 一種通式(V)之化合物，



其中 R_1 表示氫或羥基保護基且 R_2 表示氫或羥基保護基；

其限制條件為 R_1 與 R_2 不均表示氫；

且其限制條件為 R_1 及 R_2 不表示乙醯基；

且其限制條件為 R_1 及 R_2 不表示 2-[(2-胺基苯甲醯基)胺基]苯甲醯基；

且其限制條件為 R_1 不表示癸醯基；

且其限制條件為 R_1 不表示 3-苯基-2-丙烯醯基。

19. 如請求項18之化合物，其中 R_1 表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護基，且 R_2 表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚、酯、碳酸酯或次磺酸酯衍生之羥基保護基。

20. 如請求項18或19之化合物，其中 R_1 及 R_2 獨立地表示氫或[(3,4-二甲氧基苯甲基)氧基]甲基、愈創木酚甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1-乙氧基

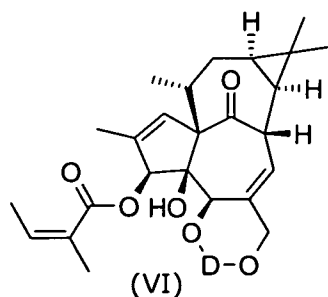
乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、烯丙基、異戊二烯基、對甲氧基苯甲基、三苯甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苯基矽烷基、氯乙醯基或苯氧基乙醯基。

21. 如請求項18之化合物，其中 R_1 表示羥基保護基且 R_2 表示氫。

22. 如請求項18之化合物，其係選自由以下組成之群：

巨大戟萜醇-20-(第三丁基二甲基矽烷基)-醚-3-當歸酯。

23. 一種通式(VI)之化合物，



其中D表示二羥基保護基；其限制條件為D不表示亞異丙基。

24. 如請求項23之化合物，其中D表示縮醛、縮酮、二縮醛、二縮酮、原酸酯、矽烷基、酮酸酯或碳酸酯二羥基保護基。

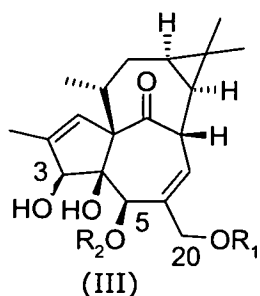
25. 如請求項23或24之化合物，其中D表示亞環戊基、亞環己基、對甲氧基亞苯甲基、甲氧基亞甲基、2-氧雜亞環戊基、2,3-二甲氧基丁烷-2,3-二基、1,2-二甲氧基環己-

1,2-二基、八氫-[2,2']-聯哌喃-2,2'-二基、二第三丁基亞矽烷基、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)、酮酸苯酯、3-亞戊基、2,4-二甲基-3-亞戊基、2,6-二甲基-4-亞庚基、3,3-二甲基-2-亞丁基、1-苯基-1-亞乙基、亞苯甲基、2,4-二甲氧基亞苯甲基、4-硝基亞苯甲基、2,4,6-三甲基亞苯甲基、2,2-二甲基-1-亞丙基、乙氧基亞甲基或異丙氧基亞甲基。

26. 如請求項23之化合物，其係選自由以下組成之群：

巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-醚-3-當歸酯。

27. 一種通式(III)之化合物，



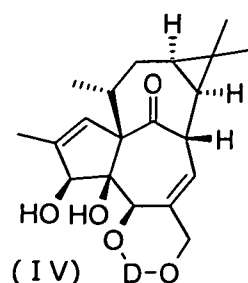
其中 R_1 及 R_2 獨立地表示氫或醚、縮醛、縮酮、矽烷基醚或次磺酸酯衍生之羥基保護基；

其限制條件為 R_1 與 R_2 不均表示氫；

且其限制條件為 R_1 不表示三苯甲基；

且其限制條件為 R_1 不表示第三丁基二甲基矽烷基。

28. 一種通式(IV)之化合物，



其中D表示二羥基保護基；

其限制條件為D不表示亞異丙基或 $>CO$ 。

29. 如請求項28之化合物，其中D表示縮醛、縮酮、二縮醛、二縮酮、原酸酯、矽烷基、酮酸酯或碳酸酯衍生之二羥基保護基。

30. 如請求項28或29之化合物，其中D表示亞環戊基、亞環己基、對甲氧基亞苯甲基、甲氧基亞甲基、2-氧雜亞環戊基、2,3-二甲氧基丁烷-2,3-二基、1,2-二甲氧基環己-1,2-二基、八氫-[2,2']-聯吡喃-2,2'-二基、二第三丁基亞矽烷基、1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)、酮酸苯酯、3-亞戊基、2,4-二甲基-3-亞戊基、2,6-二甲基-4-亞庚基、3,3-二甲基-2-亞丁基、1-苯基-1-亞乙基、亞苯甲基、2,4-二甲氧基亞苯甲基、4-硝基亞苯甲基、2,4,6-三甲基亞苯甲基、2,2-二甲基-1-亞丙基、乙氧基亞甲基或異丙氧基亞甲基。

31. 如請求項28之化合物，其係選自由以下組成之群：

巨大戟萜醇-5,20-(3-亞戊基)-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-(2,4-二甲基-3-亞戊基)-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-(2,6-二甲基-4-亞庚基)-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-亞環戊基-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-亞環己基-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-(3,3-二甲基-2-亞丁基)-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-(1-苯基-1-亞乙基)-縮酮、

巨大戟萜醇-5,20-亞苯甲基-縮醛、

巨大戟萜醇-5,20-(4-甲氧基亞苯甲基)-縮醛、

巨大戟萜醇-5,20-(2,4-二甲氧基亞苯甲基)-縮醛、

巨大戟萜醇-5,20-(4-硝基亞苯甲基)-縮醛、

巨大戟萜醇-5,20-(2,4,6-三甲基亞苯甲基)-縮醛、

巨大戟萜醇-5,20-(2,2-二甲基-1-亞丙基)-縮醛、

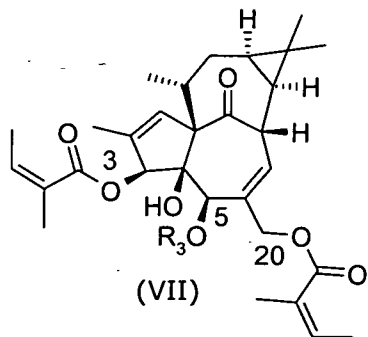
巨大戟萜醇-5,20-甲基-原甲酸酯、

巨大戟萜醇-5,20-乙基-原甲酸酯、

巨大戟萜醇-5,20-(丙-2-基)-原甲酸酯、

巨大戟萜醇-5,20-(二(第三丁基)亞矽烷基)-醚。

32. 一種通式(VII)之化合物，



其中 R_3 表示氫或當歸鹽基。