Iriomoteolide-1b 中 C(13)-C(23)片段的立体选择性合成

杨震 靖鹏 库学功*

(兰州大学化学系 功能有机分子化学国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 采用已知文献报道的化合物为起始原料,以不对称 Evans-aldol 反应和 Julia-Kocienski 成烯反应为关键步骤,对大环内酯化合物 Iriomoteolide-1b 的 C(13)-C(23)片段结构进行了合成研究.全文使用普通而廉价的原材料或者试剂,采用常规的容易操作的反应条件,实验成本比较低,并且以 13 步 13% 的产率得到了 C(13)-C(23)片段结构.

关键词 Iriomoteolide-1b; 立体选择性合成; 不对称 Evans-aldol 反应; Julia-Kocienski 成烯反应

A Stereoselective Synthesis of the C(13)-C(23) Fragment of Iriomoteolide-1b

Yang, Zhen Jing, Peng She, Xuegong*

(State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract A stereoselective synthesis of C(13)-C(23) subunit of iriomoteolide-1b has been achieved in 13% yield over 13 steps from the known diol, exploiting the asymmetric aldol reaction and the Julia-Kocienski olefination as the key steps. In order to reduce the cost of the synthesis we adopted usual reactions and used inexpensive reagents through the synthesis strategy.

Keywords iriomoteolide-1b; stereoselective synthesis; asymmetric aldol reaction; Julia-Kocienski olefination

海洋鞭毛藻类含有丰富的具有独特结构和重要生理活性的代谢物^[1].例如,Amphidinolides 就是从共生的腰鞭毛虫中分离得到的一系列具有细胞毒性的大环内酯类化合物^[2,3].2007 年,日本的 Tsuda 小组^[4]从西表岛附近海域的深海砂中分离得到了具有二十元大环结构的大环内酯 Iriomoteolide-1b,该化合物对人类的 B 淋巴瘤细胞显示了很好的生理活性(IC₅₀=0.9 μg/mL).由于 Iriomoteolide-1b 具有良好的生理活性和新颖的结构特点,许多小组对它进行了合成研究^[5].我们小组也对该化合物进行了合成研究,并完成了 C(13)-C(23)片段的合成工作.我们的合成策略如图 1 所示.中间体 5 和 C(13)-C(23)片段 3 和 4 的合成分别见 Schemes 1 和 2.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

对空气和湿气敏感的反应均在氩气下进行,所用溶剂使用前均用标准的方法处理. IR 用 FTIR-8430S 型红

外光谱仪测定(KBr 压片法); NMR 用 Bruker AM-400 MHz 型核磁共振仪测定(CDCl₃); 旋光用高精度的旋光计自动测定. 200~300 目及 GF254 硅胶(青岛海洋化工厂生产); 试剂均为分析纯.

1.2 关键中间体的合成

1.2.1 (*R*)-*N*-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-*N*,2-二甲基-3-醛基丙酰胺(5)的合成

室温下,将化合物 8a 0.104 g (0.50 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中,随后加入 Dess-Martin 氧化剂 0.276 g (0.64 mmol). 反应搅拌 2 h,往体系加入 5 mL 饱和 Na₂S₂O₃ 和 5 mL 饱和 NaHCO₃. 分离有机相,水相用乙醚萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗涤并干燥. 蒸除溶剂,柱层析分离得到 0.071 g 化合物 5, 产率 70%.

1.2.2 (*S*)-3-(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2-烯丙基-3-羟基-6-甲氧基甲氧基-5-甲基庚酰基-4-苄基-噁唑啉-2-酮(12)的合成

0 °C 下,将化合物(4*S*)-4-苄基-3-(4-戊烯酰基)-1,3-噁唑啉-2-酮(11) (1.99 g, 7.69 mmol)溶于 80 mL 二氯甲烷

* E-mail: shexg@lzu.edu.cn

Received April 19, 2011; revised September 8, 2011; accepted October 28, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20872054, 20732002).

国家自然科学基金(Nos. 20872054, 20732002)资助项目.

图 1 反合成分析

Figure 1 Retrosynthetic analysis of iriomoteolide-1b (1)

Reagents and conditions: (a) TBPSCl, imidazole, CH₂Cl₂, r.t.; (b) MOMCl, DIPEA, TBAI, CH₂Cl₂, r.t., 76% for two steps; (c) tetrabutylammonium fluoride, THF, r.t.; (d) Dess-Martin reagent, CH₂Cl₂, 64% for two steps; DIPEA = *N,N*-diisopropylethylamine; TBAI = tetrabutylammonium iodide

Scheme 1

Reagents and conditions: (a) *p*-toluene sulfonylchloride, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C; (b) MOMCl, DIPEA, TBAI, CH₂Cl₂, r.t.; (c) NaCN, DMSO, 80 °C; (d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 52% for four steps; (e) (4*S*)-4-benzyl-3-(4-pentenoyl)-1,3-oxazolidin-2-one (**11**), TiCl₄, (-)-Sparteine, CH₂Cl₂, -78 °C, 95%; (f) NaBH₄, THF, 80%; (g) see (a); (h) LiAlH₄, THF, reflux, 85% for two steps; (i) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 0 °C; (j) O₃, then NaBH₄, CH₂Cl₂, MeOH, -78 °C, 72% for two steps; (k) 1-Phenyltetrazole-5-thiol, PPh₃, DIAD, THF, 0 °C; (l) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, H₂O₂, EtOH, 0 °C, 92% for two steps; (m) KHMDS, DME, THF, -78 °C, 62%; (n) DIBAL-H, THF, -78 °C, 80%. PPh₃=triphenylphosphine; DIAD=diisopropyl azodicarboxylate; KHMDS=potassium bis(trimethylsilyl)amide; DME=1,2-dimethoxyethane

Scheme 2

中, 随后逐滴加入四氯化钛(1.53 g, 8.07 mmol), 反应 5 min 后再加入(-)-sparteine (1.8 g, 7.69 mmol), 得到的黑

红色溶液在搅拌 20 min. 将体系温度降至-78 °C, 加入 1-甲基吡咯烷酮(0.761 g, 7.69 mmol), 10 min 后将醛

10 (1.354 g, 8.46 mmol, 溶于 45 mL 二氯甲烷) 逐滴加入反应体系。在该温度下反应 1 h, 用半饱和的氯化铵溶液淬灭反应, 体系用二氯甲烷萃取。干燥有机相。蒸除溶剂, 柱层析分离得到 3.06 g 化合物 **12**, 产率 95%。

1.2.3 5-(3*S*,4*R*,6*S*,7*S*)-4-叔丁基二甲基硅氧基-7-甲氧基甲氧基-3,6-二甲基辛基磺酰基-1-苯基-1*H*-四唑(6**)的合成**

室温下, 将化合物 **14** (1.16 g, 2.28 mmol) 溶于 20 mL 乙醇中, 随后加入钼酸铵 (0.48 g, 溶于 2.0 mL 30% 的 H_2O_2)。室温反应搅拌 12 h, 往体系加入 30 mL 水, 体系用乙酸乙酯萃取。有机相并用饱和食盐水洗涤并干燥。蒸除溶剂, 柱层析分离得到 1.21 g 化合物 **6**, 产率 98%。

1.2.4 (2*R*,6*S*,7*R*,9*S*,10*S*,*E*)-7-叔丁基二甲基硅氧基-2,10-双(甲氧基甲氧基)-2,6,9-三甲基-3-十一烷基烯醛(3**)的合成**

-78 °C 下, 将化合物 **5** (74 mg, 0.36 mmol) 和 **6** (0.129 g, 0.24 mmol) 溶于 10 mL DME/THF (1 : 1) 混合溶剂中, 随后逐滴加入六甲基二硅胺钾 $0.66 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (0.50 mL, 0.33 mmol), 反应 30 min 后升至室温, 继续反应 30 min。反应结束后用饱和氯化铵淬灭, 乙醚萃取, 干燥有机相。蒸除溶剂, 柱层析分离得到 77 mg 化合物 **3**, 产率 62%。

1.2.5 (2*R*,6*S*,7*R*,9*S*,10*S*,*E*)-7-叔丁基二甲基硅氧基-*N*-甲氧基-2,10-双(甲氧基甲氧基)-*N*,2,6,9-四甲基-3-十一烷基烯酰胺(4**)的合成**

-78 °C 下, 将化合物 **3** (55 mg, 0.106 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃, 随后逐滴加入 DIBAL-H (0.116 mL, 0.116 mmol), 反应 2 h 后用 5 mL 饱和酒石酸钾钠淬灭, 体系用乙醚萃取, 分离并干燥有机相。蒸除溶剂, 柱层析分离得到 39 mg 化合物 **4**, 产率 80%。

1.3 所有中间体的表征

(*R*)-3-(叔丁基二苯基硅氧基)-2-羟基-*N*-甲氧基-*N*,2-二甲基丙酰胺(**7a**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 9$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.66~7.73 (m, 4H), 7.36~7.43 (m, 6H), 4.08 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 174.9, 135.7, 133.6, 129.6, 127.6, 76.4, 69.5, 60.8, 33.8, 26.7, 21.1, 19.2; IR (KBr) ν : 3435, 2934, 1646, 1467, 1351, 1195, 1111, 997, 821, 705, 506 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 419.2361, found 419.2366。

(*R*)-3-(叔丁基二苯基硅氧基)-*N*-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-*N*,2-二甲基丙酰胺(**8**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 12$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.65~7.72

(m, 4H), 7.34~7.45 (m, 6H), 4.77 (s, 2H), 3.89~3.99 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 135.7, 133.2, 129.6, 127.7, 92.8, 82.0, 67.8, 60.4, 55.9, 26.8, 20.1, 19.3; IR (KBr) ν : 2934, 2891, 1657, 1467, 1111, 1031, 823, 741, 705 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 446.2357, found 446.2362。

(*R*)-3-羟基-*N*-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-*N*,2-二甲基丙酰胺(**8a**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 15$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.78 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.66~3.68 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172.6, 92.7, 81.9, 67.0, 60.6, 55.8, 34.0, 18.8; IR (KBr) ν : 3429, 2934, 2894, 1638, 1466, 1112, 1028, 743, 705 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NNaO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 230.0999, found 230.1003。

(*R*)-*N*-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-*N*,2-二甲基-3-醛基丙酰胺(**5**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 18$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.52 (s, 1H), 4.76~4.81 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.8, 169.7, 92.4, 83.2, 60.9, 56.0, 32.9, 17.6; IR (KBr) ν : 2942, 2828, 1734, 1671, 1449, 1379, 1147, 1078, 1024, 705 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 206.1023, found 206.1028。

对甲基苯磺酸(2*S*,3*S*)-(3-羟基-2-甲基)丁醇酯(**9a**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 2$ (c 2.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.72~7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.99~4.03 (m, 1H), 3.82~3.86 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (brs, 1H), 1.75~1.81 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 144.7, 132.5, 129.7, 127.6, 72.6, 66.6, 38.9, 21.4, 20.1, 9.9; IR (KBr) ν : 3404, 2974, 1459, 1356, 1175, 1097, 964, 918, 668, 555 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 276.0926, found 276.0931。

对甲基苯磺酸(2*S*,3*S*)-(3-甲氧基甲氧基-2-甲基)丁醇酯(**9b**): 淡黄色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 8$ (c 2.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.78 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.49 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.87~3.91 (m, 1H), 3.69~3.74 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.86~1.92 (m, 1H), 1.09 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 0.88~0.90 (d, $J=1.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 144.7, 133.0, 129.7, 127.8, 95.3, 72.7, 72.3, 55.3, 38.4, 21.6, 17.2, 11.0; IR (KBr) ν : 2977,

1457, 1361, 1178, 1040, 966, 918, 668, 555 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 320.1188, found 320.1181.

(3*S*,4*S*)-4-甲氧基甲氧基-3-甲基戊腈(**9c**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 30$ (*c* 2.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.68 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.71~3.76 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.48~2.53 (m, 1H), 2.23~2.29 (m, 1H), 1.99~2.06 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.07 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 119.3, 95.1, 74.4, 55.5, 35.9, 20.4, 16.2, 14.3; IR (KBr) ν : 2975, 2937, 1565, 1460, 1383, 1038, 918 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 175.1103, found 175.1109.

(3*S*,4*S*)-4-甲氧基甲氧基-3-甲基戊醛(**10**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 16$ (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.69 (s, 1H), 4.56~4.64 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.30~3.34 (m, 3H), 2.56 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.20~2.28 (m, 2H), 1.07~1.09 (m, 3H), 0.90~0.92 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 202.2, 95.1, 76.9, 55.5, 47.6, 34.3, 17.3, 16.5; IR (KBr) ν : 3385, 2970, 2931, 1711, 1585, 1101, 1037, 918 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 161.1172, found 161.1176.

(*S*)-3-(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-2-烯丙基-3-羟基-6-甲氧基甲氧基-5-甲基庚酰基 4-苄基-噁唑啉-2-酮(**12**): 淡黄色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 34$ (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.20~7.36 (m, 5H), 5.80~5.89 (m, 1H), 5.02~5.14 (m, 2H), 4.61~4.73 (m, 3H), 4.11~4.17 (m, 4H), 3.63~3.71 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30~3.37 (m, 1H), 3.09 (brs, 1H), 2.52~2.66 (m, 3H), 1.93~1.94 (m, 1H), 1.66~1.72 (m, 1H), 1.41~1.48 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 175.3, 153.3, 135.5, 135.4, 129.4, 128.9, 127.3, 117.1, 95.2, 76.4, 69.9, 65.9, 55.6, 55.4, 47.1, 38.0, 36.6, 34.6, 31.8, 16.6, 15.7; IR (KBr) ν : 3417, 2972, 2930, 1779, 1588, 1388, 1207, 1103, 1037, 916, 703 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NNaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 442.2200, found 442.2205.

(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-2-烯丙基-6-甲氧基甲氧基-5-甲基-1,3-庚二醇(**12a**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 27$ (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.80 (dt, *J*=7.2, 3.2 Hz, 1H), 4.98~5.07 (m, 2H), 4.62 (dd, *J*=27.6, 6.8 Hz, 2H), 4.02~4.03 (m, 1H), 3.73~3.75 (m, 1H), 3.64~3.69 (m, 1H), 3.35 (brs, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (brs, 1H), 2.10 (dt, *J*=8.0, 6.4 Hz, 2H), 1.83~1.89 (m, 1H), 1.55~1.62 (m, 1H), 1.37~1.45 (m, 1H), 1.10~1.12 (d, *J*=6.4 Hz, 3H),

0.91~0.93 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 137.2, 116.1, 95.1, 76.6, 72.0, 64.1, 55.4, 44.1, 35.8, 34.8, 30.0, 16.4, 15.7; IR (KBr) ν : 3396, 2969, 2932, 1640, 1447, 1378, 1101, 1038, 915 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 269.1723, found 269.1726.

对甲基苯磺酸(2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-2-烯丙基-3-羟基-6-甲氧基甲氧基-5-甲基庚醇酯(**12b**): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 12$ (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.79 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.63~5.73 (m, 1H), 4.94~4.98 (m, 2H), 4.63 (dd, *J*=30.4, 6.4 Hz, 2H), 4.02~4.15 (m, 2H), 3.92 (dd, *J*=4.4, 7.2 Hz, 1H), 3.66~3.68 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.55 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28~2.31 (brs, 1H), 1.98~2.06 (m, 1H), 1.90 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 1.76~1.81 (m, 1H), 1.24~1.67 (q, 2H), 1.10 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.90 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 144.7, 136.1, 133.0, 129.8, 127.9, 117.0, 95.1, 76.8, 70.2, 68.1, 55.5, 43.0, 36.6, 34.6, 30.1, 21.6, 17.0, 15.1; IR (KBr) ν : 3459, 2926, 1641, 1451, 1359, 1175, 1097, 1036, 960, 918, 814, 666, 554 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 418.2258, found 418.2264.

(4*S*,5*R*,7*S*,8*S*)-8-甲氧基甲氧基-4,7-二甲基-1-烯-5-壬醇(**13**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 30$ (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.76~5.86 (m, 1H), 4.98~5.05 (m, 2H), 4.65 (dd, *J*=28.8, 6.8 Hz, 2H), 3.68~3.74 (m, 1H), 3.58~3.63 (dt, *J*=4.8, 7.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.40 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.29~2.35 (m, 1H), 1.89~1.99 (m, 2H), 1.57~1.69 (m, 2H), 1.26~1.33 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 137.7, 115.7, 95.2, 76.7, 73.1, 55.5, 38.8, 36.8, 36.5, 34.6, 17.2, 15.4, 15.4; IR (KBr) ν : 3444, 2966, 2931, 1640, 1457, 1379, 1101, 1039, 913 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 248.2220, found 248.2224.

(4*S*,5*R*,7*S*,8*S*)-8-甲氧基甲氧基-5-叔丁基二甲基硅氧基-4,7-二甲基-1-烯(**13a**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 9$ (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.74~5.84 (m, 1H), 4.96~5.03 (m, 2H), 4.64 (dd, *J*=31.2, 6.4 Hz, 2H), 3.69~3.73 (m, 1H), 3.55~3.62 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.10~2.16 (m, 1H), 1.82~1.89 (m, 1H), 1.60~1.69 (m, 3H), 1.16~1.24 (m, 1H), 1.14 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.85~0.93 (m, 15H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 138.2, 115.3, 95.3, 76.2, 74.1, 55.4, 37.8, 36.0, 35.4, 35.1, 25.9, 18.1, 17.2, 15.6, 15.3, -4.3, -4.3; IR

(KBr) ν : 2957, 2931, 1641, 1466, 1379, 1253, 1099, 1041, 914, 836, 773 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si} [\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 362.3085, found 362.3089.

(3*S*,4*R*,6*S*,7*S*)-4-叔丁基二甲基硅氧基-7-甲氧基甲氧基-3,6-二甲基-1-辛醇(**13b**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 29$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.64 (dd, $J=32.8$, 6.4 Hz, 2H), 3.68~3.75 (m, 2H), 3.55~3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.53 (brs, 1H), 1.73~1.85 (m, 2H), 1.53~1.63 (m, 3H), 1.21~1.28 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.86~0.92 (m, 12H), 0.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 95.2, 76.5, 74.6, 59.9, 55.4, 36.2, 35.0, 33.7, 33.4, 25.9, 18.1, 16.8, 16.3, 15.3, -4.3, -4.5; IR (KBr) ν : 3424, 2956, 2932, 1466, 1379, 1253, 1097, 1040, 915, 834, 774 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{NaO}_4\text{Si} [\text{M} + \text{Na}]^+$ 371.2588, found 371.2593.

5-(3*S*,4*R*,6*S*,7*S*)-4-叔丁基二甲基硅氧基-7-甲氧基甲氧基-3,6-二甲基辛基硫基-1-苯基-1*H*-四唑(**14**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 17$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.52~7.60 (m, 5H), 4.59 (dd, $J=32.0$, 6.8 Hz, 2H), 3.68~3.72 (m, 1H), 3.51~3.58 (m, 2H), 3.31~3.38 (m, 4H), 1.85~1.92 (m, 1H), 1.73~1.78 (m, 1H), 1.55~1.70 (m, 2H), 1.20~1.28 (m, 1H), 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.98~1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.86~0.91 (m, 12H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 154.4, 133.8, 130.0, 129.7, 123.8, 95.1, 76.1, 74.2, 55.4, 36.4, 36.0, 34.9, 31.9, 30.2, 25.9, 18.1, 16.9, 15.6, 15.4, -4.3, -4.4; IR (KBr) ν : 2956, 2931, 1597, 1500, 1465, 1384, 1252, 1082, 1038, 915, 835, 770 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{NaO}_3\text{SSi} [\text{M} + \text{Na}]^+$ 531.2796, found 531.2801.

5-(3*S*,4*R*,6*S*,7*S*)-4-叔丁基二甲基硅氧基-7-甲氧基甲氧基-3,6-二甲基辛基磺酰基-1-苯基-1*H*-四唑(**6**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 22$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.58~7.71 (m, 5H), 4.61 (dd, $J=32.0$, 6.8 Hz, 2H), 3.82~3.93 (m, 1H), 3.63~3.76 (m, 2H), 3.54~3.60 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.99~2.08 (m, 1H), 1.82~1.90 (m, 2H), 1.57~1.70 (m, 2H), 1.23~1.36 (m, 1H), 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.88~0.91 (m, 12H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 153.5, 133.1, 131.4, 129.6, 125.1, 95.0, 76.1, 74.1, 55.4, 54.5, 36.2, 35.3, 34.8, 25.9, 22.6, 18.0, 16.5, 16.1, 15.4, -4.3, -4.5; IR (KBr) ν : 2956, 2932, 1596, 1498, 1465, 1342, 1254, 1152, 1081, 1037, 915, 837, 770 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_5\text{SSi} [\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 558.3140,

found 558.3145.

(2*R*,6*S*,7*R*,9*S*,10*S*,*E*)-7-叔丁基二甲基硅氧基-2,10-双(甲氧基甲氧基)-2,6,9-三甲基-3-十一烷基烯醛(**3**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 20$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.40~5.72 (m, 2H), 4.71 (dd, $J=37.6$, 7.2 Hz, 2H), 4.75 (dd, $J=27.2$, 6.8 Hz, 2H), 4.63 (dd, $J=33.6$, 6.8 Hz, 2H), 3.66~3.70 (m, 4H), 3.56~3.59 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 2.08~2.20 (m, 1H), 1.81~1.99 (m, 1H), 1.58~1.68 (m, 6H), 1.22~1.29 (m, 1H), 1.15 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.85~0.91 (m, 15H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 131.6, 130.9, 128.0, 95.2, 92.4, 81.0, 76.2, 74.3, 60.4, 55.8, 55.4, 37.8, 35.8, 35.1, 34.3, 29.7, 25.9, 23.4, 18.1, 17.1, 15.6, 15.5, -4.3, -4.4; IR (KBr) ν : 2956, 2931, 1665, 1465, 1375, 1253, 1149, 1080, 1037, 919, 835, 774 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{NO}_7\text{Si} [\text{M} + \text{H}]^+$ 520.3664, found 520.3985.

(2*R*,6*S*,7*R*,9*S*,10*S*,*E*)-7-叔丁基二甲基硅氧基-*N*-甲氧基-2,10-双(甲氧基甲氧基)-*N*,2,6,9-四甲基-3-十一烷基烯酰胺(**4**): 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 15$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.40 (s, 1H), 5.82 (dt, $J=15.6$, 7.2 Hz, 1H), 5.40 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J=37.6$, 7.2 Hz, 2H), 4.63 (dd, $J=33.6$, 6.8 Hz, 2H), 3.69 (dt, $J=3.6$, 2.8 Hz, 1H), 3.56~3.60 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.16~2.22 (m, 1H), 1.86~1.93 (m, 1H), 1.57~1.68 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26~1.34 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.87~0.92 (m, 15H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 199.6, 135.1, 128.0, 95.2, 92.2, 82.7, 76.2, 74.2, 55.8, 55.4, 37.6, 35.8, 35.1, 34.5, 25.9, 19.3, 18.1, 17.0, 15.7, 15.6, -4.3, -4.4; IR (KBr) ν : 2956, 2931, 1736, 1655, 1463, 1379, 1254, 1149, 1097, 1036, 918, 835, 774 cm^{-1} . HRMS (ESIMS) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{NO}_6\text{Si} [\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 478.3558, found 478.3565.

2 结果和讨论

我们从简单的起始原料化合物 **7**^[6]开始, 先后经过硅基单保护, 氯甲基甲基醚保护(MOM), 脱除硅基, 氧化等常规反应, 以 4 步 49%的总收率得到化合物 **5**. 得到化合物 **5** 后, 我们开始了目标化合物 **3** 的合成. 我们从已知化合物 **9**^[7]出发, 经过对甲基苯磺酰氯单保护, MOM 保护, 氰基取代反应和 DIBAL-H 还原得到醛 **10**, 然后进行不对称 aldol 反应^[8], 以 95%的产率得到了 **12**. 随后的发生化合物 **12** 中的手性辅基脱除^[9], 对甲基苯磺酰氯单保护, 氢化铝锂还原, 二甲基叔丁基硅氯保护得到 **13a**. 在臭氧化反应中, 往反应体系加入硼氢化钠可

以一锅得到 **13b**,^[10] 接着发生 Mitsunobu 反应和氧化反应得到化合物 **6**. 在我们尝试了很多条件后发现, 在 DME/THF ($V:V=1:1$) 混合溶剂中进行 Julia-Kocienski^[11] 反应可以得到较好的结果, 但是确定不了形成的双键的构型, 我们将化合物 **3** 进行 DIBAL-H 还原得到 **E-4**^[12], 得到的双键构型单一. 至此, 我们完成了 Iriomoteolide-1b 中 C(13)-C(23) 片段的立体选择性合成.

References

- [1] Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31.
- [2] Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77, and references therein.
- [3] Tsuda, M.; Kariya, Y.; Iwamoto, R.; Fukushima, E.; Kawabata, J.; Kobayashi, J. *Mar. Drugs* **2005**, *3*, 1.
- [4] Tsuda, M.; Oguchi, K.; Iwamoto, R.; Okamoto, Y.; Kobayashi, J.; Fukushima, E.; Kawabata, J.; Ozawa, T.; Masuda, A.; Kitaya, Y.; Omasa, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4469.
- [5] (a) Fang, L. J.; Xue, H. R.; Yang, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4645.
(b) Ghosh, A. K.; Yuan, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1416.
(c) Xie, J.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4485.
(d) Chin, Y. J.; Wang, S. Y.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3674.
(e) Xie, J.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5082.
(f) Ye, Z. Q.; Deng, L. S.; Qian, S.; Zhao, G. *Synlett* **2009**, 2469.
(g) Wang, S. Y.; Chin, Y. J.; Loh, T. P. *Synthesis* **2009**, 3557.
(h) Paterson, I.; Rubenbauer, P. *Synlett* **2010**, 571.
(i) Fang, L. J.; Yang, J.; Yang, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3124.
(j) Ghosh, A. K.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3120.
(k) Xie, J.; Ma, Y. L.; Horne, D. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4770.
(l) Li, S.; Chen, Z.; Xu, Z. S.; Ye, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4773.
(m) Liu, Y. X.; Wang, J.; Li, H. M.; Wu, J. L.; Feng, G. F.; Dai, W. M. *Synlett* **2010**, 2184.
- [6] (a) Smith, N. D.; Goodman, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1035.
(b) Avenoz, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1383.
- [7] Dandapani, S.; Jeske, M.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9447.
- [8] Crimmins, M. T.; King, B. W.; Zuercher, W. J.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499.
- [9] Nyavanandi, V. K.; Nadipalli, P.; Nanduri, S.; Naidu, A.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6905.
- [10] Yadav, J. S.; Chetia, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4587.
- [11] O'Connor, P. D.; Knight, C. K.; Friedrich, D.; Peng, X. W.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 1747.
- [12] Salit, A. F.; Meyer, C.; Cossy, J.; Delouvrié, B.; Hennequin, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6684.

(Lu, Y.; Fan, Y.)