海洋天然产物呋喃二倍半萜(18S)-variabilin 的全合成

熊维艳^a 赵迎春^a 徐亮^{*,a} 季红^{*,b}^(a) 四川大学华西药学院 天然药物系暨教育部靶向药物重点实验室 成都 610041^(b) 广州医科大学药学院 广州 511436

摘要 (18S)-variabilin 是代表性的呋喃二倍半萜海洋天然产物, 具有广泛的生物活性. 以香叶醇为起始原料, 在通过 Evans 不对称烷基化反应构建关键手性片段的基础上, 经关键的 Julia-Lythgoe 偶联反应和 Aldol 类型缩合反应, 以 13 步的最长线性步骤完成了(18S)-variabilin 的合成.

关键词 variabilin; 呋喃二倍半萜; 不对称全合成

Total Synthesis of Marine Furanosesterterpene Natural Product, (18S)-Variabilin

Xiong, Weiyan^a Zhao, Yingchun^a Xu, Liang^{*,a} Ji, Hong^{*,b}^(a) Key Laboratory of Drug Targeting of Ministry of Education, and Department of Chemistry of Medicinal Natural Products, West China College of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041^(b) School of Pharmaceutical Science, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436

Abstract (18S)-Variabilin is the representative furanosesterterpenes, which exhibits varieties of bioactivities. Starting from geraniol and the key chiral segment prepared via Evans' asymmetric alkylation protocol, (18S)-variabilin has been totally synthesized in the longest linear 13 steps involving Julia-Lythgoe coupling reaction and aldol-type condensation.

Keywords variabilin; furanosesterterpenes; asymmetric total synthesis

Variabilins 是一类链状呋喃二倍半萜化合物, 主要分布于网角海绵目 (*Dictyoceratida*) 的角质海绵属 (*Sarcotragus*)、沙海绵属 (*Ircinia*) 和羊海绵属 (*Psammocinia*) 海绵中, 是这三属海绵的主要成分和特征化学成分. 天然产物化学研究发现, 上述三属海绵中含有众多结构相似的链状二倍半萜成分, 它们多具有呋喃环和 4-羟基乙酰乙酸内酯结构单元或为其降解产物^[1]. Variabilins **1** 和 **2** 是其中最具代表性的活性成分. Faulkner 在 1973 年首次分离得到(18S)-variabilin (**1**)时, 就证明其有抗病毒和细胞毒性^[2]. 1989 年 Barrow 等^[3]发现, variabilin 的内酯环降解产物 **3** 显示出抗肿瘤和抗病毒活性. 1991 年 Cambie 等^[4]通过活性检测发现, 22-deoxyvariabilin (**4**)具有抑制金色葡萄球菌(100 $\mu\text{g}/\text{disk}$)、枯草杆菌(50 $\mu\text{g}/\text{disk}$)和白色念珠菌(100 $\mu\text{g}/\text{disk}$)的活性. 关于 variabilin 的抗炎活性, Riccio 等^[5]认为 variabilin 具有独

特的抗炎机制, 包括对胞液型和分泌型磷脂酶 A2 (PLA2)具有双重抑制作用, 控制体内和体外花生酸的产生、和对过氧化物的产生和嗜中粒细胞脱粒具有体外抑制作用等. 2004 年, Choi 等^[6]通过抗肿瘤活性筛选发现, (18R)-variabilin (**2**)对人黑色素瘤(SK-MEL-2)、人肺癌(A549)、人卵巢癌(SK-OV-3)、人结肠癌(HCT15)和人中枢神经系统癌(XF498)五种肿瘤细胞均具有显著的细胞毒性. 此外, 作为软体动物的一种自身防御性成分, variabilin 还具有鱼类拒食活性^[7].

呋喃二倍半萜海洋天然产物显著的生物活性使其成为对合成化学家具有吸引力的目标^[8]. 然而, 有关 variabilin 的合成却少有报道, 仅 2004 年日本的 Takabe 小组^[9]以通讯的形式(未提供化合物的合成数据)报道了含有(18S)-variabilin 的 $\Delta^{20,21}$ 双键异构混合物的不对称合成, 该路线将酶催化的失对称乙酰化反应应用于含有 18S-

* Corresponding authors. E-mail: liangxu@scu.edu.cn; dljih@126.com

Received February 8, 2017; revised March 13, 2017; published online April 1, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21472129, 21272163).

国家自然科学基金(Nos. 21472129, 21272163)资助项目.

品化的 Seebach 手性辅基 **9** 首先与丙酰氯反应, 所得酰胺产物随后与烯丙基溴在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下发生不对称烷基化反应引入烯丙基, 以 63% 收率得到手性酰胺化合物 **8**^[12], *de* 值大于 95%. **8** 经碱水解和四氢锂铝还原为醇, 所得醇不经分离直接进行羟基硅醚保护, 顺利地以三步总收率 80% 制得烯炔化合物 **10**. **10** 经臭氧氧化和硼氢化钠还原得到伯醇 **11**^[13]. **11** 的羟基溴代反应最初尝试了 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{NBS}$ 和 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CBR}_4$ 条件, 但收率均不理想. 最后发现在 $\text{DDQ}/\text{PPh}_3/n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ 条件下^[14]能以 80% 的收率顺利得到溴代物 **12**. **12** 随后在相转移催化剂 $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ 作用下与苯亚磺酸钠反应^[15], 以 75% 的产率得到苯磺酰基化合物 (*S*)-**7**.

在完成关键的手性片段(S)-7 的合成后, 接下来我们以香叶醇为起始原料进行目标分子的组装。如 Scheme 3 所示。首先, 香叶醇在 $\text{Ph}_3\text{P/NBS}$ 条件下进行醇羟基的溴代反应, 所得溴代物不经分离直接与苯亚磺酸钠作用, 以 90% 的产率得到苯磺酰基化合物 **13**。随后 **13** 在 $t\text{-BuOOH/SeO}_2$ 条件下发生烯丙氧化并原位用 NaBH_4 还原, 以 53% 收率生成烯丙醇 **14**。**14** 经 TBS 保护醇羟基成 **15**。随后 **15** 在 $n\text{-BuLi}$ 作用下和 3-呋喃甲基溴发生 Julia-Lythgoe 偶联反应^[10], 以 80% 的收率生成呋喃苯磺酰中间体 **16**。进一步对 **16** 进行自由基还原条件下(钠/异丙醇或甲醇)脱苯磺酰基的尝试^[16], 结果发现反应会不可避免的生成不能进行层析分离的 $\Delta^{6,7}$ 烯键异构体副产物。经进一步仔细条件筛选发现, 反应在三乙基硼氢化锂为还原剂、1,3-双二苯基磷丙烷氯化钯 $[(\text{dppp})\text{PdCl}_2]$ 作催化剂、0 °C 下条件下则可以完全避免了烯键异构体的产生^[17], 以 95% 的收率生成脱磺酰基的化合物 **17**。随后 **17** 经脱 TBS 保护和羟基溴代制得溴代物 **6.6** 与前述制备好的手性前体 S-7 在相同条件下再

我们的路线是以香叶醇为起始原料, 经与呋喃甲基偶联得到溴代物 **6**, **6** 与含有手性甲基的片段 **7** 经过 Julia-Lythgoe 反应偶联^[10]得到长链化合物 **5**. 其中手性片段 **7** 的合成是利用手性辅基诱导的 Evans 不对称烷基化反应^[11]的方法. **5** 再与 4-羟乙酰乙酸内酯衍生物偶联连接得到单一的 $\Delta^{20,21}$ 双键 *Z* 异构体的终产物 (18*S*)-variabilin (Scheme 1).

合成从制备手性片段 **7** 开始. 如 Scheme 2 所示: 商

Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, THF, propionyl chloride, 99%, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) LiHMDS, THF, allyl bromide, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 63%; (c) THF/ H_2O ($V:V=4:1$), LiOH; (d) LiAlH_4 , Et_2O , r.t.; (e) TBSCl, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , 80% (3 steps); (f) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min, then r.t., PPh_3 ; (g) NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 66% (2 steps); (h) PPh_3 , DDQ, *n*-Bu₄NBr, CH_2Cl_2 , r.t., 80%; (i) NaSO_2Ph , DMF, r.t., 75%.

图式 2 制备苯磺酰中间体(S)-7
Scheme 2 Preparation of sulfonate (S)-7

次进行 Julia-Lythgoe 偶联反应, 并经还原脱除苯磺酰基, 以 65% 收率得到碳链延长的手性呋喃化合物 **5**。5 经过脱硅醚保护和 Dess-Martin 氧化两步反应顺利得到手性呋喃醛 **18**, 接下来和 4-羟乙酰乙酸内酯片段进行连接。在连接之前我们首先需要对中间体 4-羟乙酰乙酸内酯 **19**^[18] 进行羟基保护。在 Takabe 等^[9]报道的合成路线中, **19** 的羟基甲醚保护产物与醛 **18** 反应形成选择性不高的 $\Delta^{20,21}$ 双键顺反异构体混合物, 且不能层析分离, 导致最终未能完成单一顺式构型的目标产物的合成。在尝试各种不同保护基(TBS、TBDPS、Boc、异丙基和甲氧甲基)的基础上^[19], 发现甲氧甲基(MOM)保护所生成的中间体 **20**, 能在 *n*-BuLi 的作用下顺利与醛 **18** 加成得到中间

体醇, 随后醇羟基经甲烷磺酰化并在碱性条件下发生消除, 生成一对比例为 4.4:1 的可以硅胶柱层析分离的 *Z/E* 异构体, 其中期望的单一顺式异构体 **21** 能以 70% 的分离收率得到。最后 **21** 在浓盐酸/甲醇的条件下顺利脱除 MOM 保护基, 首次成功合成了单一构型的目标天然产物(18*S*)-variabilin (**1**)。其 ^1H NMR, ^{13}C NMR 数据与天然产物完全一致, 比旋光值为 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -35.5$ (0.67, CHCl_3), 与文献[20]报道值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -34.8$ (1.33, CHCl_3) 十分接近。

2 结论

在手性辅基诱导的不对称烷基化反应合成了手性片段 **7** 的基础上, 以香叶醇为起始物经两次关键的

Reagents and conditions: (a) Ph_3P , NBS, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ then *n*-Bu₄NI, $\text{NaSO}_2\text{Ph}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 90%; (b) *t*-BuOOH, SeO_2 , then NaBH_4 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 53%; (c) TBSCl, DMAP, imid, CH_2Cl_2 , r.t., 95%; (d) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, HMPA, 80%; (e) LiEtEt_3 , THF, 0.05 equiv. $[(\text{dppp})\text{PdCl}_2]$, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95%; (f) *n*-Bu₄NF, THF, r.t.; (g) CBr_4 , Ph_3P , CH_2Cl_2 , 77% (2 steps); (h) *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$; (i) Na, THF/*i*-PrOH, r.t., 65% (two steps); (j) *n*-Bu₄NF, THF, r.t., 85%; (k) DMP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\sim$ r.t., 97%; (l) *i*-Pr₂NEt, CH_2Cl_2 , MOMCl, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95%. (m) **19**, *n*-BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then **18**, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$; then MsCl , Pyridine, r.t.; then DBU, toluene, r.t., 60% (2 steps); (n) conc. HCl, MeOH, r.t., 85%.

图式 3 合成(18*S*)-variabilin **1**
Scheme 3 Synthesis of (18*S*)-variabilin **1**

Julia-Lythgoe 反应偶联生成了长链手性呋喃化合物 **5**, 然后经与 MOM 保护的羟乙酰乙酸内酯进行高效的 Aldol 缩合反应和高立体选择性地消除成顺式烯烃, 以最长线性步骤 13 步首次完成了单一立体构型的 (18*S*)-variabilin (**1**) 的不对称全合成. 为该分子的进一步的生物活性研究和衍生物的合成奠定了良好的基础

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有实验药品均为市售分析纯试剂, 使用前未进行纯化处理. 四氢呋喃、甲苯、乙醚使用前经过钠/二苯甲酮除水处理; 二氯甲烷使用前经过氯化钙除水处理; 薄层色谱(TLC)为 GF254 硅胶板, 烟台江友硅胶开发有限公司; 用 10% 磷钼酸/乙醇、 I_2 、高锰酸钾溶液或荧光显色; 柱层析用硅胶, 200~300 目, 青岛海洋化工厂. 旋光用 Perkin Polarimeter 341 型旋光光度测定仪测定; 核磁共振谱用 Varian Unity NOVA-400/54 核磁共振仪测定 (TMS 为内标). HRMS 使用 Bruker Daltonics Bio-TOF-Q 质谱仪测定. 未有特别说明反应均在干燥氩气保护下进行.

3.2 实验方法

3.2.1 (*S*)-4-异丙基-3-[(*S*)-2-甲基-4-戊烯酰]-5,5-二苯基-2-噁唑烷酮(**8**)的合成

将化合物 **9** (5.62 g, 20 mmol) 用 160 mL 四氢呋喃 (THF) 溶解. $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下缓慢滴加正丁基锂 (*n*-BuLi) (9.6 mL, 24 mmol), 搅拌 3 h, 缓慢滴加丙酰氯 (2.41 g, 26 mmol). 反应 30 min 后薄层色谱(TLC)检测反应完全, 加水淬灭, CH_2Cl_2 萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用石油醚/乙酸乙酯 (*V*:*V*=45:1) 柱层析得白色固体约 6.70 g, 产率为 99%. 然后将上述白色固体 (2.7 g, 8 mmol) 用 20 mL 干燥的 THF 溶解, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 缓慢滴加双三甲基硅基氨基锂 (LiHMDS) (1 mol/L, 9.6 mL, 9.6 mmol), 继续搅拌 1.5 h 后, 缓慢滴加溴丙烯 (1.48 mL, 16 mmol) 并反应 5 h. TLC 检测反应完全, 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 石油醚/乙酸乙酯 (*V*:*V*=100:1) 过柱得白色固体 **8**^[12] (1.90 g, 总产率 63%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.28 (m, 10H), 5.84~5.73 (m, 1H), 5.38 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.11~5.02 (m, 2H), 3.76~3.71 (m, 1H), 2.58~2.51 (m, 1H), 2.19~2.12 (m, 1H), 1.99~1.92 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.2, 152.8, 142.3, 138.0, 135.4, 128.8, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9, 89.2, 37.8, 36.9, 29.7, 28.8, 21.7, 16.2, 8.6.

3.3.2 (*S*)-叔丁基二甲基-2-甲基-4-戊烯-1-基氧代硅烷(**10**)的合成

将化合物 **8** (3.77 g, 10 mmol) 溶于 8 mL THF 和 2 mL H_2O 中, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下缓慢滴加 30% 的 H_2O_2 (6.3 mL, 6 mmol), 再加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.27 g, 30 mmol), 继续搅拌 6 h, 加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 min. 反应液用氯仿萃取三次, 合并有机层, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得油状酸粗品 950 mg. 将所得粗品用 50 mL 乙醚溶解后, 加入 LiAlH_4 (1.14 g, 30 mmol), 室温搅拌反应 4 h, 加乙酸乙酯 10 mL 淬灭反应, 然后缓慢滴加 1.2 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌过滤, 滤渣用乙醚洗涤 3 次, 合并滤液, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品醇. 将粗品醇用 25 mL 二氯甲烷溶解, 依次加入三乙胺 (1.52 g, 15 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (610 mg, 5 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (TBSCl) (2.25 g, 15 mmol), 室温下搅拌反应 12 h 后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用石油醚进行硅胶柱层析, 得无色油状物 **10**^[13] (1.71 g, 总产率为 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.73~5.84 (m, 1H), 5.04~4.97 (m, 2H), 3.46~3.38 (m, 2H), 2.23~2.16 (m, 1H), 1.88~1.81 (m, 1H), 1.72~1.56 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.04 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.4, 115.6, 67.7, 37.6, 35.6, 25.9, 25.7, 16.4, -5.4.

3.2.3 (*S*)-4-叔丁基二甲硅氧基-3-甲基-1-丁醇(**11**)的合成

用 25 mL 二氯甲烷将化合物 **10** (420 mg, 2 mmol) 溶解, 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 通入臭氧, 反应 40 min 后加入 PPh_3 (260 mg, 1 mmol). 反应液减压浓缩, 残余物溶于 20 mL 甲醇, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下分批加入 NaBH_4 (80 mg, 2 mmol), 继续搅拌 20 min. 加入饱和氯化铵淬灭反应, 乙醚萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 石油醚/乙酸乙酯 (*V*:*V*=25:1) 硅胶柱层析得无色油状物 **11**^[13] (290 mg, 产率 66%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -1.01 (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.74~3.69 (m, H), 3.67~3.58 (m, 1H), 3.56~3.52 (m, 1H), 3.45~3.40 (m, 1H), 1.83~1.69 (m, 1H), 1.64~1.52 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 68.7, 61.0, 38.1, 33.9, 25.8, 18.2, 17.3, -5.4; HRESIMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{SiO}_2\text{Na}$ [*M*+*Na*]⁺ 241.1600, found 241.1602.

3.2.4 (*S*)-4-叔丁基二甲硅氧基-2-甲基-1-溴丁烷(**12**)的合成

将二氯二氰基苯醌 (DDQ) (272 mg, 1.2 mmol) 和

PPh_3 (314 mg, 1.2 mmol)溶于 8 mL 二氯甲烷中, 搅拌 5 min 后加入 $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (390 mg, 1.2 mmol)和化合物 **11** (218 mg, 1 mmol)的二氯甲烷溶液(2 mL), 室温搅拌 30 min, 减压浓缩, 残余物用石油醚硅胶柱层析, 得淡黄色油状物 **12** (224 mg, 产率 80%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10.6$ (c 2.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.53~3.41 (m, 2H), 2.05~1.96 (m, 1H), 1.85~1.80 (m, 1H), 1.73~1.64 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 67.3, 67.2, 37.6, 36.6, 25.9, 18.3, 15.9, -5.4, -5.4. HRESIMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{OBrSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 303.0756, found 303.0753.

3.2.5 (*S*)-4-叔丁基二甲硅氧基-2-甲基-1-磺酰基丁烷(**7**)的合成

用 5 mL 干燥的 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)将化合物 **12** (116 mg, 0.415 mmol)溶解, 加入苯亚磺酸钠(122 mg, 0.76 mmol), 室温搅拌 12 h 后, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用石油醚/乙酸乙酯($V:V=16:1$)硅胶柱层析得化合物(*S*)-**7** (138 mg, 产率 75%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10.6$ (c 2.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.69~7.61 (m, 1H), 7.56 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.46~3.42 (m, 1H), 3.34~3.30 (m, 1H), 3.17~3.13 (m, 2H), 1.84~1.76 (m, 1H), 1.68~1.64 (m, 1H), 1.60~1.53 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.9, 133.5, 129.2, 128.0, 67.4, 54.5, 34.5, 26.3, 25.8, 18.1, 16.3, -5.5; HRESIMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{SSiO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.1583, found 365.1586.

3.2.6 (*2E,6E*)-1-苯磺酰基-3,7-二甲基-2,6-辛二烯(**13**)的合成

将香叶醇(8.7 g, 55 mmol)和 Ph_3P (18.8 g, 71.5 mmol)溶于 220 mL 的干燥的 THF 中, 0 °C 下, 将溴代丁二酰亚胺(NBS) (11.8 g, 66 mmol)慢慢加入反应液中, 搅拌反应 1.5 h. TLC 检测溴代完成后依次加入 $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (2.03 g, 5.5 mmol)和 $\text{NaSO}_2\text{Ph} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (16.5 g, 82.5 mmol), 室温搅拌过夜, 加饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 乙醚萃取, 合并有机层, 依次用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=12:1$)硅胶柱层析, 得浅黄色油状液体 **13** (13.8 g, 产率 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.14 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.05~4.95 (m, 1H), 3.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.95 (s, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.3, 138.5, 133.5, 131.9, 128.9, 128.5, 123.4, 110.2, 56.0, 39.6, 26.1,

25.6, 17.6, 16.1; HRESIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{SO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.1238, found 301.1235.

3.2.7 (*2E,6E*)-2,6-二甲基-2,6-二烯-8-苯磺酰基辛烷-1-醇(**14**)的合成

将 SeO_2 (2 g, 18 mmol)溶解于 70 mL CH_2Cl_2 中, 在 0 °C 下, 加入 $t\text{-BuOOH}$ (含量 65%) (24.2 mL, 164 mmol), 搅拌 15 min, 将 **13** (11.4 g, 41 mmol)用 15 mL 的 CH_2Cl_2 溶解后加入到反应液中, 室温搅拌过夜, 反应液用饱和碳酸氢钠洗涤, 分出有机层, 水层用乙醚萃取. 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 80 mL 甲醇溶解, 0 °C 下加 NaBH_4 (1.55 g, 41 mmol), 搅拌反应 2.5 h, 加饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 乙醚萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩. 残余物用石油醚/乙酸乙酯($V:V=2:1$)硅胶柱层析, 浅黄色油状液体 **14** (6.39 g, 产率 53%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.11~2.04 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.1, 138.7, 135.5, 133.6, 129.0, 128.3, 124.6, 110.3, 56.0, 39.1, 26.1, 25.6, 17.6, 16.1; HRESIMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{SO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.1187, found 317.1185.

3.2.8 (*2E,6E*)-1-苯磺酰基-3,7-二甲基-8-叔丁基二甲硅氧基-2,6-辛二烯(**15**)的合成

将化合物 **14** (2.5 g, 8.5 mmol)溶入 10 mL 干燥的二氯甲烷, 然后依次加入咪唑(1.15 g, 17 mmol)、DMAP (106 mg, 0.85 mmol)和 TBSCl (2.55 g, 17 mmol), 室温搅拌反应 4 h, 加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用石油醚/乙酸乙酯($V:V=16:1$)硅胶柱层析得无色油状物 **15** (3.29 g, 收率 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.28~5.33 (m, 1H), 5.20 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.04~2.10 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.91 (s, 12H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 146.2, 138.5, 134.9, 133.5, 129.0, 128.9, 128.5, 123.2, 110.3, 68.3, 56.0, 39.3, 25.9, 25.6, 16.0, 13.4, -3.5, -5.2; HRESIMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{SSiO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 431.2052, found 431.2050.

3.2.9 (*2E,6E*)-1-叔丁基二甲硅氧基-2,6-二甲基-8-苯磺酰基-9-(呋喃-3-基)-2,6-壬二烯(**16**)的合成

将化合物 **15** (1.25 g, 3.07 mmol)用干燥的 THF 30 mL 溶解, -78 °C 下慢慢滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.7 mol/L, 2.7 mL, 4.59 mmol)和六甲基磷酰三胺(HMPA) (1.1 mL, 6.14

mmol), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h 后, 加入 3-溴甲基咪唑(638 mg, 4 mmol), 再搅拌 2.5 h, 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用石油醚/乙酸乙酯($V:V=20:1$)柱层析得无色油状物 **16** (1.2 g, 收率 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.20~5.29 (m, 1H), 5.02 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.85~3.90 (m, 1H), 3.39~3.35 (m, 1H), 2.72~2.78 (m, 1H), 1.90~1.98 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.9, 142.8, 139.9, 137.6, 135.0, 133.5, 129.2, 128.7, 123.4, 120.1, 116.9, 110.9, 68.4, 65.0, 39.4, 25.9, 25.7, 18.3, 16.3, 13.4, -5.2 ; HRESIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{SSiO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 511.2314, found 511.2311.

3.2.10 (2*E*,6*E*)-1-叔丁基二甲基硅氧基-2,6-二甲基-9-(咪唑-3-基)-2,6-壬二烯(**17**)的合成

用 5 mL THF 将化合物 **16** (350 mg, 0.72 mmol) 溶解, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$ (20 mg, 0.036 mmol), 搅拌 5 min, 缓慢滴加 1 mol/L 的 LiBHET_3 的 THF 溶液(0.93 mL, 0.93 mmol), 继续搅拌反应 20 min 后用饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用石油醚柱层析得化合物 **17** 约(240 mg, 收率为 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.36 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.24 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.15~2.10 (m, 2H), 2.05~1.98 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.5, 138.7, 135.5, 134.3, 124.9, 124.2, 123.8, 111.0, 68.6, 39.3, 28.4, 26.0, 25.9, 25.0, 18.4, 16.0, 13.4, -5.2 ; HRESIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{SiO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 371.5918, found 371.5916.

3.2.11 (2*E*,6*E*)-1-溴-2,6-二甲基-9-(咪唑-3-基)-2,6-壬二烯(**6**)的合成

用 THF 15 mL 将化合物 **17** (653 mg, 1.86 mmol) 溶解, 然后加入四丁基氟化铵的 1 mol/L THF 溶液(2.9 mL, 2.9 mmol), 室温搅拌 2 h, 将反应液减压浓缩, 残余物用石油醚/乙酸乙酯(10:1)快速硅胶柱层析得粗品醇. 将所得粗品用干燥的 CH_2Cl_2 10 mL 溶解, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入 CBr_4 (554 mg, 1.65 mmol) 和 PPh_3 (439 mg, 1.67 mmol) 搅拌反应 0.5 h 后, 直接将反应液浓缩, 残余物用石油醚/乙酸乙酯(20:1)柱层析得无色油状物 **6** (472 mg, 产率为 87%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 1H), 7.21 (s,

1H), 6.28 (s, 1H), 5.55~5.54 (m, 1H), 5.16 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.22~2.27 (m, 2H), 2.10~2.15 (m, 2H), 2.08~1.96 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.5, 138.8, 135.3, 134.7, 125.9, 124.9, 124.0, 111.0, 68.9, 39.2, 28.3, 26.0, 24.9, 16.0, 13.6. HRESIMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrONa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 319.0673, found 319.0672.

3.2.12 (2*S*,6*E*,10*E*)-1-叔丁基二甲基硅氧基-2,6,10-三甲基-13-(咪唑-3-基)十三烷-6,10-二烯(**5**)的合成

将(*S*)-**7** (370 mg, 1.08 mmol)溶于 2 mL HMPA 和 3 mL THF 中, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下缓慢滴加 *n*-BuLi (1.7 mol/L, 0.77 mL, 1.3 mmol)并搅拌 1.5 h, 将化合物 **6** (330 mg, 1.1 mmol)溶解于 1 mL THF 后缓慢滴入到反应液中, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 1 h, 饱和氯化铵溶液将反应淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物用石油醚/乙酸乙酯($V:V=40:1$)硅胶柱层析得无色油状物 **5** (270 mg, 产率 75%). $[\alpha]_D^{20} -5.6$ (c 1.05, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.17 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.46~3.42 (m, 1H), 3.37~3.33 (m, 1H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.10~2.05 (m, 2H), 2.04~1.89 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.43~1.41 (m, 4H), 1.03~1.00 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.5, 138.7, 135.7, 135.2, 129.0, 124.9, 124.0, 123.6, 111.0, 68.4, 39.9, 39.7, 35.7, 32.8, 29.7, 28.4, 26.5, 25.9, 25.3, 25.0, 18.3, 16.7, 15.9, -5.3 ; HRESIMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{SiO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 441.3165, found 441.3162.

3.2.13 (2*S*,6*E*,10*E*)-13-(咪唑-3-基)-2,6,10-三甲基十三烷-6,10-二烯醛(**18**)的合成

将化合物 **5** (100 mg, 0.27 mmol)溶于 1 mL THF, 加入 1 M 四丁基氟化铵的 THF 溶液 (0.4 mL, 0.4 mmol), 室温下搅拌 2 h. 将反应液直接减压浓缩, 残余物石油醚/乙酸乙酯(10:1)硅胶柱层析得醇 60 mg. 将上述醇溶于 1 mL 干燥的 CH_2Cl_2 中, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入 DMP 试剂(202 mg, 0.48 mmol), 室温搅拌 0.5 h. 加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物石油醚/乙酸乙酯(10:1)硅胶柱层析得无色油状物 **18** (56 mg, 产率为 97%). $[\alpha]_D^{20} -9.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.60 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.16 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.36~2.31 (m, 1H), 2.26~2.21 (m, 2H), 2.11~1.96 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.51~1.27 (m, 4H), 1.09 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 205.2, 142.4, 138.7, 135.6, 134.3, 124.9, 124.6, 123.7, 111.0, 46.2, 39.6, 39.4, 29.9, 29.7, 28.4, 26.4, 25.0, 25.0, 16.0, 15.7, 13.3; HRESIMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 325.2143, found 325.2140.

3.2.14 4-(甲氧甲氧基)-3-甲基咪喃-2(5H)-酮(**20**)的合成

4-羟乙酰乙酸内酯 **19** (39 mg, 0.33 mmol)溶于 1 mL 干燥的 CH_2Cl_2 中, 0 °C 下加入 N,N -二异丙基乙胺(100 μL , 1.2 mmol)和 MOMCl (40 μL , 0.66 mmol), 室温搅拌 4 h, 加入水淬灭反应. 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:1$)硅胶柱层析得无色油状物 **68** (50 mg, 产率 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.12 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 170.3, 100.4, 94.9, 65.9, 56.6, 6.3; HRESIMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 158.0579, found 158.0578.

3.2.15 22-*O*-甲氧甲基-18(*S*)-variabilin (**21**)的合成

化合物 **20** (19 mg, 0.12 mmol)溶于 0.5 mL 干燥的 THF 中, -78 °C 下缓慢滴加 $n\text{-BuLi}$ (144 μL , 0.14 mmol)并继续搅拌 30 min, -78 °C 下加入 **18** (28 mg, 0.1 mmol)的 THF (0.2 mL)溶液, 在 0 °C 下继续搅拌 1 h. 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩. 所得粗品直接溶于 1 mL 吡啶, 0 °C 下加入 0.1 mL 对甲基苯磺酰氯(MsCl), 室温搅拌过夜. 加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩. 残余物溶于 2 mL 甲苯和 0.5 mL 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)中, 室温搅拌反应 2 h, 减压蒸掉溶剂, 残余物用石油醚/乙酸乙酯($V:V=1:1$)硅胶柱层析得无色油状物 **22** (26 mg, 产率 60%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -30.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.21 (d, $J=10$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.80~2.77 (m, 1H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.27~2.21 (m, 2H), 2.08~1.93 (m, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.38~1.28 (m, 4H), 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 159.5, 142.8, 142.5, 138.7, 135.7, 134.8, 124.9, 124.2, 123.6,

115.3, 111.0, 101.4, 95.2, 57.0, 39.6, 39.5, 36.6, 30.8, 28.4, 26.5, 25.7, 25.0, 20.7, 16.0, 15.8, 15.7, 8.2; HRESIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 465.2617, found 465.2615.

3.2.16 18(*S*)-variabilin (**1**)的合成

将化合物 **21** (20 mg, 0.045 mmol)溶于 1 mL 甲醇, 室温下加入 0.2 mL 浓盐酸并继续搅拌至 TLC 检测原料消失(2 h), 加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 石油醚/乙酸乙酯($V:V=2:1$)硅胶柱层析得无色油状物 18(*S*)-variabilin (15 mg, 产率为 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -35.5$ (c 0.67, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.32 (d, $J=10$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.07 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.78~2.79 (m, 1H), 2.44 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.22~2.27 (m, 2H), 1.93~2.10 (m, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.31~1.45 (m, 4H), 0.96~1.01 (m, 1H), 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ : 172.5, 162.4, 142.9, 142.4, 138.7, 135.7, 134.7, 124.9, 124.4, 123.7, 117.1, 111.0, 99.0, 39.5, 39.6, 36.5, 30.9, 28.4, 26.5, 25.6, 25.0, 20.6, 16.0, 15.8, 6.0; HRESIMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 421.2355, found 421.2352.

辅助材料(Supporting Information) 所合成化合物的 ^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Perry, N. B.; Battershill, C. N.; Blunt, J. W.; Fenwick, G. D.; Munro, M. H. G.; Berquist, P. R. *Biochem. Syst. Ecol.* **1987**, *15*, 373.
(b) Liu, Y. H.; Zha, S.; Abreu, P. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 630.
(c) 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] Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *39*, 3821.
- [3] Barrow, C. J.; Blunt, J. W.; Munro, M. G. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 346.
- [4] Kernan, M. R.; Cambie, R. C.; Bergquist, P. R. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 265.
- [5] (a) Gomez-Paloma, L.; Monti, M. C.; Terracciano, S.; Casapullo, A.; Riccio, R. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1419.
(b) Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*(1), 123.
- [6] Choi, K.; Hong, J.; Lee, C. O.; Kim, D.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1186.
- [7] (a) Holler U.; Konig G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 832.
(b) Pawlik, J. R.; McFall, G.; Zea, S. *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 1103.
(c) Epifanio, R. D.; Gabriel R.; Martins D. L.; Muricy G. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 2247.
- [8] (a) Fürstner, A.; Gastner, T.; Rust, J. *Synlett* **1999**, 29.
(b) Barry, B. S.; He, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5453.
(c) Knochel, P.; Chou, H. G.; Yeh, M. C. P.; Rozema, M. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5202.

- (d) Toshikazu, B.; Kozo, S. *Chem. Commun.* **1996**, 1357.
(e) Schmitz, W. D.; Messerschmidt, N. B.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2058.
- [9] Takabe, K.; Hashimoto, H.; Sugimoto, H.; Nomoto, M.; Yoda, H. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 909.
- [10] Sum, F. W.; Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4401.
- [11] (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
(b) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
- [12] Romney, D. K.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1138.
- [13] (a) Schinzer, D.; Bauer, A.; Schieber, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2492.
(b) Katoh, N.; Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 9073.
- [14] Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, G.; Zadeh, A. R. V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8689.
- [15] Cheng, Y. F.; Liu, C. Y.; Guo, C. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7197.
- [16] Wiechers, J. W.; Herder, R. E.; Drenth, B. F. H.; Zeeuw, R. A. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9599.
- [17] (a) Kuk, J.; Koo, S. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 1991.
(b) Mohri, M.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1985**, 451.
- [18] Stoltz, B. M.; Tambar, U. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8357.
- [19] The products protected with TBS, TBDPS and Boc were unstable under subsequent condensation with butyl lithium. While the isopropyl and MOM protecting groups were stable in the same situation, and had the same *Z/E* selectivity, but the former was more difficult to remove.
- [20] Kehraus, S.; Konig, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1065.

(Li, L.; Lu, Z.)