

去对称化策略合成 Ingramycin 右部片断

孙默然^{a,b} 白磊阳^{a,b} 向俊鸿^{a,b} 杨 华^{a,b}
 于德泉^a 刘宏民^{*,a,b}
 (^a 郑州大学药学院 郑州 450001)
 (^b 新药创制与药物安全性评价河南省协同创新中心 郑州 450001)

摘要 在构筑天然产物英格拉霉素分子中的手性叔醇时, 不采用常规的不对称合成及使用手性源的方法, 利用分子本身结构上的对称性, 首先合成对称的非手性前体化合物, 然后在脂肪酶催化下进行选择性酯水解反应, 既推进了官能团的转化, 又构筑了合成上具有挑战性、位阻较大的季碳立体中心. 本路线以易得的烯丙基溴和乙酸乙酯为原料, 经 11 步反应合成了英格拉霉素右部片断, 总收率 26.7%, *ee* 值为 50.84%.

关键词 英格拉霉素; 去对称化; 脂肪酶; 手性叔醇

Desymmetrization Strategy: Synthesis of Right Segment of Ingramycin

Sun, Moran^{a,b} Bai, Leiyang^{a,b} Xiang, Junhong^{a,b} Yang, Hua^{a,b}
 Yu, Dequan^a Liu, Hongmin^{*,a,b}
 (^a School of Pharmaceutical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)
 (^b Collaborative Innovation Center of New Drug Research and Safety Evaluation, Zhengzhou 450001)

Abstract In the construction of chiral tertiary alcohol of the natural product Ingramycin, the conventional asymmetric synthesis and the method that using the chiral source as material were not used. Instead, exploring the symmetry of natural product itself, the symmetric nonchiral precursor was synthesized firstly, and then the selective ester hydrolysis reaction under lipase catalysis was carried out, which not only promoted the transformation of functional groups, but also constructed a challenging and sterically congested quaternary carbon stereocenter. Based on the readily available allyl bromide and ethyl acetate, the right segment of Ingramycin was synthesized by 11 steps with total yield of 26.7% and *ee* value of 50.84%.

Keywords Ingramycin; desymmetrization; lipase; chiral tertiary alcohol

近几十年来, 由于抗生素的过度使用, 细菌耐药性的威胁及其对公众健康造成的损害, 导致了基于天然产物抗生素发现的复兴. 英格拉霉素(Ingramycin, **1**)又称白环霉素(Albocycline), 1967年由 Tanabe Seiyaku 公司从土壤中链霉菌的发酵液中分离而来. 直到 1983 年, X 射线晶体衍射法确定了它的正确结构和绝对立体化学^[1]. 该化合物是一个 14 元的大环内酯(图 1), 与经典的大环内酯类抗生素如红霉素或泰乐菌素相比, 英格拉霉素不含任何糖基. 除了对枯草杆菌和金黄色葡萄球菌的抗生素活性外, 2013 年, Tomoda 等^[2]发现英格拉霉素与抗生

素万古霉素一样, 能抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA), 在微量稀释法中的最低抑菌浓度(MIC)值为 0.5~1.0 mg/mL, 与万古霉素具有相同的效价. 因此, 英格拉霉素及其衍生物有望成为治疗金黄色葡萄球菌感染耐药的潜在药物. 与 Ingramycin 在结构上极其相似的大环内酯类抗生素 Cineromycin B (**2**)^[3]和 5,6-Dihydrocineromycin (**3**)^[4], 是从突尼斯土壤中的链霉菌 TN 262 中分离得到, 其中 Cineromycin B 具有诱导肿瘤凋亡的作用^[5].

到目前为止, 以上三个结构密切相关的天然产物只

* Corresponding author. E-mail: liuhm@zzu.edu.cn

Received June 29, 2020; revised July 23, 2020; published online August 18, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21372205, 21302175) and the Basic Research Project of Science and Technology Department of Henan Province (No. 132300410028).

国家自然科学基金(Nos. 21372205, 21302175)和河南省科技厅基础研究(No. 132300410028)资助项目.

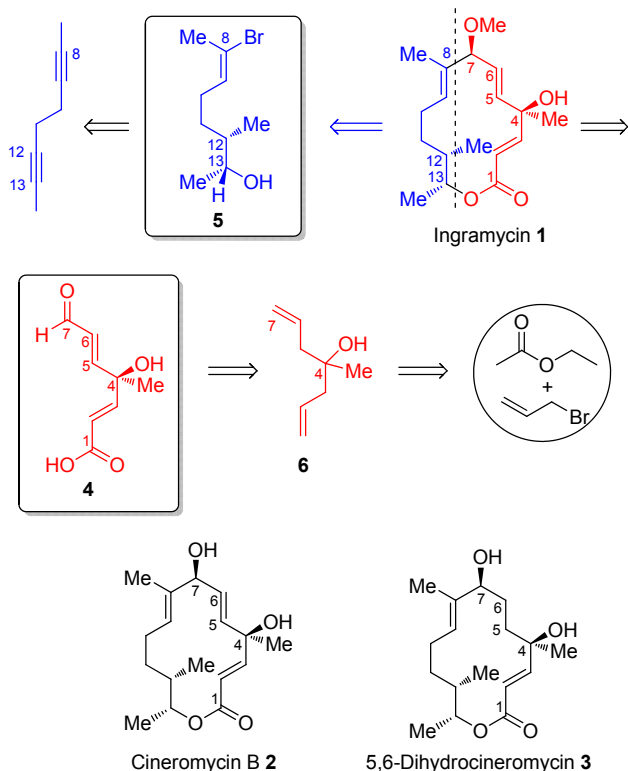


图1 Ingramycin 1 的逆合成分析

Figure 1 Retrosynthetic analysis of Ingramycin, 1

有 5 篇全合成报道. 合成的难点之一是分子中 4 个手性碳的构筑, 其中 4 位手性叔醇因位阻较大在合成上更具挑战性. 1987 年, Tanner 等^[6]首次以 40 步反应(最长的线性序列为 21 步)完成了 Ingramycin 的全合成, 4 位手性碳是由 Sharpless 不对称环氧化(SAE)反应构筑. Kitahara 小组^[5]也是由 SAE 反应得到手性叔醇来完成 Cineromycin B 的全合成. 2001 年, 在 Tietze 等^[7]对 5,6-dihydrocineromycin 的首次全合成中, 4 位手性碳来源于烯丙基硅对酮的不对称加成, 使用了本实验室开发的催化剂作为手性试剂. 2009 年和 2015 年翟宏斌^[8]和 Stephan 等^[9]分别报道了 5,6-dihydrocineromycin 的全合成, 都采用了 (*R*)-芳樟醇作为手性源构筑 4 位手性中心. 2013 年, 本课题组^[10]以 *D*-丝氨酸为手性源合成了 Ingramycin 的右部片断, 再一次证实了 [2,3]-Meisenheimer 重排反应对手性的 100% 迁移以及构筑手性三级醇的可靠性. 由此可见, 目前在此类大环内酯中构筑手性叔醇的策略仍局限于传统的不对称加成、重排、SAE 反应以及使用手性源等方法.

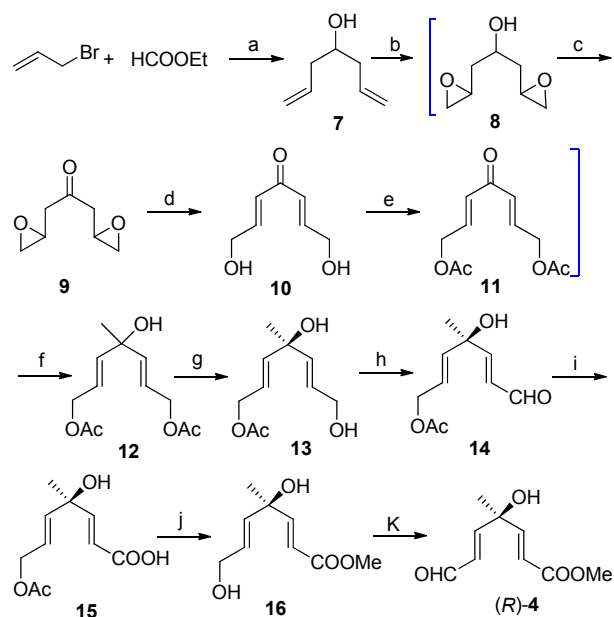
对称性是自然之美, 它隐含于大量天然产物的结构中, 而 Ingramycin 分子本身就具有直观的对称性, 因此, 我们的反合成分析分别导向了两个对称分子 1,1-双烯丙基乙醇(6)和 2,6-辛二炔, 期望通过去对称化处理, 改变原本处于对称面上非手性碳的环境, 以此构建新的手性

碳. 对于右部片断 4 手性三级醇的合成, 我们分别设计了对称的潜手性分子: 高烯丙醇和环氧化物, 尝试了 SAE 反应对高烯丙醇的选择性环氧化, 以及手性氨基锂对环氧化物的选择性开环重排反应, 这两种去对称化策略均告失败, 历经重重困难, 最终通过价廉易得的脂肪酶催化对称二酯的选择性水解反应, 成功构筑一个新的手性季碳, 完成了 Ingramycin 右部片断(4)的合成.

1 结果与讨论

首先合成了对称的双酯化合物 12 (如 Scheme 1 所示). 在 Zn 介导下, 烯丙基溴与甲酸乙酯发生 Barbier 反应得到对称的高烯丙醇化合物 7^[11], 由于 7 沸点很低, 将醇羟基直接氧化成酮的产物沸点很低, 浓缩反应液时有部分损失. 因此改变反应顺序, 将未经纯化的化合物 7 直接进行 Oxone-丙酮双环氧化反应, 得到的双环氧化合物 8 沸点高, 解决了后处理浓缩时产物有损失的问题; 柱层析后再用 Tempa-PhI(OAc)₂-H₂O^[12]将仲醇氧化成酮 9. 若在此反应中加入 0.1 equiv. 水, 反应可以放大到 3 g 左右原料能反应完全, 收率提高 8%~10%. 9 在酸性环境下(如 HCOOH)很稳定, 在碱性条件下(如 Et₃N)会立即开环成双高烯丙醇化合物 10. 因此, 在直接加入 Et₃N, 薄层色谱(TLC)监测反应完全后, 再加入 Ac₂O 反应得到化合物 11. “氧化-开环-双乙酰化”三步反应可以在一锅条件下进行, 收率为 85%. 我们尝试很多方法对双环氧 8 进行开环重排反应, 包括有机锂、Lewis 酸、Lewis 碱、NaI、三甲基硅基碘(TMSI)、三氯异氰尿酸(TCCA)、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、TMSOTf 等, 均告失败. 最终将 8 的仲醇氧化成酮后, 由于创造了易于生成 α,β -不饱和酮的环境, 使开环重排成高烯丙醇的反应得以顺利进行, 因此, 这三步反应的顺序至关重要. 之后, 在大量乙醚稀释条件下, MeLi 对不饱和酮 11 发生 1,2-加成反应^[13], 得到去对称反应的前体 12 和单乙酰产物 rac-13 的混合物, 收率分别为 79%和 12%.

通过控制化合物 12 的水解时间脱去一个乙酰基得到 rac-13^[14], 由于 rac-13 在紫外灯下不显色, 而现有的 HPLC 设备都是紫外检测器, 需要将 rac-13 转化成含有共轭基团的分子. 于是顺势将得到的 rac-13 进行 MnO₂ 氧化, 制备了有强紫外吸收的化合物 rac-14, 实际上, 色谱柱理想的 HPLC 条件是以 rac-14 为底物筛选得到的. 同时, 以非手性化合物 12 作为酶水解去对称化底物, 对 4 种脂肪水解酶: 猪胰脂肪酶 PPL、解脂假丝酵母脂肪酶、牛胰脂肪酶和米曲霉脂肪酶的选择性水解条件进行筛选^[15], 找到各自最优的原料、酶和溶剂配比, 得出在 pH=7.0, 25 °C, 0.1 mol·L⁻¹ Phosphate Buffer (K₂HPO₄-KH₂PO₄)为缓冲剂, 异丙醚为有机辅助溶剂条



Reagents and conditions: (a) Zn, Et₂O, reflux; (b) oxone, NaHCO₃, acetone/H₂O (V:V = 1:1, 0 °C ~ r.t., two steps, 89%); (c) TEMPO, PhI(OAc)₂, DCM, r.t.; (d) Et₃N, DCM, 0 °C; (e) Ac₂O, DMAP, DCM, 0 °C; three steps, one pot, 85%; (f) CH₃Li, Et₂O, -25 °C, 79%; (g) Lipase, buffer (0.1 mol/L pH = 7.00 K₂HPO₄-KH₂PO₄), (*i*-Pr)₂O, 1 mol/L NaOH, 25 °C, 69%; (h) MnO₂, CH₂Cl₂, r.t., 81%; (i) pinick oxidation; (j) i) TMSCHN₂, CH₃OH; ii) NaOCH₃, CH₃OH; (k) MnO₂, CH₂Cl₂, three steps, 80%.

图式 1 Ingramycin 右部片断的合成

Scheme 1 Synthesis of right segment of Ingramycin

件下, 四种酶都催化了选择性水解反应, 原料只有微量剩余, 并未观察到双酯水解产物的生成(表 1)。化合物 12 用四种脂肪酶选择性地对两种酯基中一个进行水解, 水解后的单酯产物 13, 转化为醛 14 后测量 *ee* 值, 发现解脂假丝酵母脂肪酶去对称化程度最高, *ee* 值为 50.84%。

表 1 脂肪酶催化选择性水解反应的旋光度、*ee* 值和收率

Table 1 Optical rotation, *ee* value and yield of lipase-catalyzed selective hydrolysis

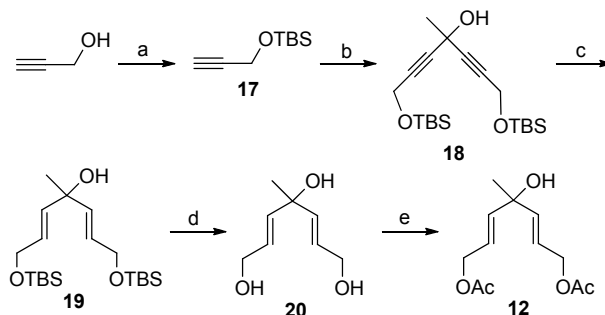
脂肪酶	13 ^a		14 ^b	
	[α] _D ²⁰	Yield/%	[α] _D ²⁰	<i>ee</i> /%
解脂假丝酵母	-2.5	69	+5.9	50.84
猪胰脂肪酶	-2.8	56	+2.4	26.43
牛胰脂肪酶	-1.5	51	+2.8	27.01
米曲霉脂肪酶	-1.3	47	+1.7	20.30

^a The optical rotation and yield of compound 13 were determined. ^b Since compound 13 has no ultraviolet absorption, the *ee* value was measured after it was oxidized to compound 14.

化合物 14 经 Pinnick 氧化顺利得到羧酸 15^[16], 反应在 0.5 h 内完成, 不经纯化直接进行下一步。以甲醇为溶剂, TMSCHN₂ 对羧酸进行甲酯化, 由于酯水解反应也在甲醇溶剂中进行, 因此, 在反应液中加入甲醇钠得到化合物 16, 16 不经纯化, 直接进行 MnO₂ 氧化, 即可得到 Ingramycin 右部片断化合物 4。与本课题组前期合成的

化合物进行旋光度对比[本路线旋光度 [α]_D²⁷³ -13.3 (*c* 0.10, CHCl₃); 前期工作 [α]_D²⁰ -17.9 (*c* 0.70, CHCl₃)], 可以确定终产物 4 的绝对构型为 *R* 型。此路线以最简单的烯丙基溴和甲酸乙酯为原料, 经 11 步反应, 以 26.7% 收率得到了英格拉霉素右部片断(*R*)-4。

接着, 对前体化合物 12 的合成进行改进, 设计了 Scheme 2 所示的合成路线。首先对炔丙醇进行叔丁基二甲基硅基(TBS)保护得到化合物 17, 在丁基锂作用下, 2 equiv. 17 与 1 equiv. 乙酸乙酯反应得到叔醇 18; 化合物 18 用二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠(Red-Al)进行还原^[17], 经核磁数据验证, 产物主要是反式烯烃 19, 收率 90%。化合物 19 脱去 TBS 保护后的三级醇极性很大, 在柱层析中有较大损失, 因此直接对粗产物进行伯醇的选择性乙酰化, 得到去不对称化前体化合物 12。由于化合物 20 极性特别大, 在二氯甲烷和乙酸乙酯中溶解度小, 乙酰化反应情况很不好; 筛选了很多溶剂, 发现 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)都可以, 但是后处理较麻烦, 收率不高; 最终发现在四氢呋喃(THF)中反应特别好, 收率也很高, 且逐渐放大量到 16 g, 两步反应收率稳定在 90% 以上。本路线以炔丙醇为原料, 经 5 步反应得到去对称化反应的前体化合物 12, 收率 56.5%, 比前一条路线合成化合物 12 的收率稍低, 但反应的便捷性大为提高。



Reagents and conditions: (a) TBSCl, imidazole, dry CH₂Cl₂, 0 °C ~ r.t., 80%; (b) *n*-BuLi, dry THF, -78 °C ~ r.t., 92%; (c) Red-Al, dry THF, -40 °C ~ r.t., 90%; (d) TBAF, dry THF, NaHCO₃; (e) Ac₂O, Et₃N, DMAP, THF, 1 h, two steps, 91%

图式 2 去对称化反应前体化合物 12 的第 2 条合成路线
Scheme 2 The second route for precursor compound 12

2 结论

多年来, 本课题组一直致力于寻找高效快捷的方法对映选择性地构筑手性叔醇, 前期通过多个天然产物的合成证明了[2,3]-Meisenheimer 重排反应可以实现天然氨基酸手性的 100% 迁移^[11], 从而获得高 *ee* 值的手性叔醇。本工作旨在利用天然产物分子固有的对称性, 设计对称的非手性分子, 基于脂肪酶对酯的选择性催化水解, 在完成一步必要的化学转化的同时, 构建出一个新

的手性中心. 然而文献调研发现, 脂肪酶催化的酯水解反应鲜少见于构筑手性叔醇. 我们仍然尝试着优化了几种脂肪酶的催化反应条件, 以易得的甲酸甲酯和烯丙基溴为原料, 经 11 步反应, 26.7% 的收率得到 Ingramycin 右部片断(R)-4. 遗憾的是, 产物的对映选择性最高只有 50.84%, 虽然没有筛选到合适的脂肪酶, 但去对称化的策略在具有对称性的天然产物的全合成中是一个值得探索的领域.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别由 Bruker-400 型核磁共振仪在 400 和 100 MHz 测定, TMS 为内标; 高分辨质谱以 Bruker ApexII 型质谱仪测定, ESI 源; 红外谱图由 Bruker Vector-22 FTIR 型红外光谱仪, KBr 压片法测定; 薄层层析(TLC)和柱层析分别使用山东青岛海洋化工厂生产的薄层层析硅胶 GF254 型硅胶和 200~300 目柱层析硅胶. 实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 1,5-二环氧乙基-3-戊醇(8)的合成

在 1 L 三口圆底烧瓶中, 加入粗产物 7 (0.1 mol), 丙酮 450 mL, NaHCO_3 50 g (0.6 mol), 冰浴下恒压滴液漏斗缓慢加入 Oxone 中文? 123 g (0.2 mmol) 的水溶液(450 mL), 机械搅拌 0.5 h, 升至室温搅拌 5 h. TLC 监测 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1] 反应完全后, 布氏漏斗过滤, 无机盐用丙酮 150 mL 洗涤 3 次, 过滤. 80 $^\circ\text{C}$ 蒸除丙酮和水, 完全浓缩干, 用刮刀将瓶中盐刮出来, 乙酸乙酯 100 mL 洗涤超声 3 次, 过滤, 余下固体用 20 mL 水和丙酮转移到 100 mL 圆底烧瓶中, 再次蒸干, 乙酸乙酯 30 mL 洗涤超声 3 次, 过滤, 合并两次有机相, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1, R_f =0.3] 得到无色透明液体 8 13.42 g, 收率 92%. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ : 4.08 (dd, J =24.8, 3.8 Hz, 1H), 3.22~3.07 (m, 2H), 2.84 (td, J =4.5, 1.9 Hz, 1H), 2.80 (t, J =4.4 Hz, 1H), 2.62 (q, J =4.3 Hz, 1H), 2.53 (td, J =5.5, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 2.04~1.84 (m, 2H), 1.73~1.47 (m, 2H), 1.26 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CHCl_3) δ : 68.8, 67.9, 66.9, 50.3, 50.1, 50.0, 46.9, 46.8, 46.5, 39.9, 39.5, 39.3, 39.2; IR (KBr) ν : 3431, 2921, 1720, 1126 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 167.0786, found 167.0786.

3.2.2 (2E,5E)-4-酮基-2,5-二庚烯-1,7-二乙酸酯(11)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 8 2.16 g (15

mmol), 二氯甲烷 45 mL, 水 27 μL (1.5 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 7.25 g (7.5 mmol), TEMPO 470 mg (3 mmol), 搅拌 12 h, TLC 检测反应完全; 冰浴下逐滴加入 Et_3N 3.88 mL (30 mmol), 体系逐渐变黑, 搅拌 0.5 h, TLC 检测反应完全; 冰浴下加入 DMAP 170 mg (1.5 mmol), Ac_2O 2.78 mL (31.5 mmol), 搅拌 5 min. 直接浓缩, 柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=5:1, R_f =0.3] 得到 2.68 g 无色透明油状液体 11, 三步连续反应总收率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ : 6.89 (dt, J =15.8, 4.7 Hz, 2H), 6.53 (dt, J =15.8, 1.9 Hz, 2H), 4.79 (dd, J =4.7, 1.9 Hz, 4H), 2.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CHCl_3) δ : 188.0, 170.3, 140.3, 128.4, 62.9, 20.8; IR (KBr) ν : 1769, 1758, 1241 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 249.0841, found 249.0841.

3.2.3 (2E,5E)-4-羟基-4-甲基-2,5-二庚烯-1,7-双乙酸酯(12)的合成

向 1 L 三口圆底烧瓶中加入化合物 11 8 g (35.4 mmol), 迅速加入无水 Et_2O 875 mL, 氩气保护, 置换空气三次, 置于 -25 $^\circ\text{C}$ 冷阱中搅拌 20 min, 用注射器逐滴加入甲基锂 22.1 mL (35.4 mmol, 1.6 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 1 equiv.), 立即出现大量淡黄色粉末, 加毕, 继续搅拌 0.5 h, 转入室温搅拌 1 h, 颜色逐渐加深, 淡黄色粉末溶解在乙醚中, 最后呈棕色. 将反应液倒入 2 L 烧杯中, 加入 100 mL 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, 搅拌 0.5 h. 饱和 NaCl 洗涤, 乙醚(50 mL $\times$ 3)反萃, 合并有机相, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1, R_f =0.3] 得到无色透明油状液体 12 6.27 g, 收率 79%; 无色透明油状液体 *rac*-13 869 mg, 收率 12%. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ : 6.05~5.59 (m, 4H), 4.58 (d, J =5.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.92 (s, 1H), 1.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CHCl_3) δ : 170.8, 139.3, 122.6, 72.3, 64.3, 28.1, 21.0; IR (KBr) ν : 3450, 1738, 1230, 1025 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 265.1054, found 265.1054.

3.2.4 4-甲基-4,7-二羟基-(2E,5E)-二庚烯-1-基-乙酸酯(13)的合成

向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入底物 12 670 mg (2.8 mmol), 磷酸缓冲溶液 70 mL (0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, pH=7.0, $\text{K}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$), 异丙醚 13 mL, 25 $^\circ\text{C}$ 下加入解脂假丝酵母脂肪酶 830 mg. 用 1 mol/L NaOH 溶液维持 pH=7.0, 当消耗 1 equiv. 1 mol/L NaOH 溶液(2.8 mL)后, 反应结束. 加入 100 mL 乙酸乙酯稀释体系, 搅拌均匀, 平均倒入 4 个 50 mL 的离心管中, 配平, 1500 r/min 离心 10 min. 取出上清液, 水相先用铺有滤纸和薄层硅胶的布氏漏斗过滤, 滤液再用铺有滤纸和硅藻土的布氏漏斗

过滤, 得到的滤液用乙酸乙酯(15 mL×3)反萃, 合并有机相, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=1:1, $R_f=0.3$]回收原料 **12** 60 mg, 得到无色透明油状液体 **13** 383 mg, 产率 69%. $[\alpha]_D^{25} -2.5$ (c 0.456, acetone); ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ : 5.95~5.70 (m, 4H), 4.58 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CHCl₃) δ : 170.9, 139.8, 136.4, 127.6, 122.2, 72.3, 64.4, 62.8, 28.1, 21.0; IR (KBr) ν : 3410, 1769, 1241 cm⁻¹.

3.2.5 (R)-4-甲基-4-羟基-7-醛基-(2E,5E)-二庚烯-1-基-乙酸酯(**14**)的合成

向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **13** 175 mg (0.88 mmol), 无水二氯甲烷 8 mL, 未活化 MnO₂ 1.141 g (13.1 mmol, 15 equiv.), 室温搅拌 9 h. TLC 监测反应完全, 砂芯漏斗过滤掉 MnO₂, 浓缩, 柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=5:1, $R_f=0.3$]得到无色透明油状液体 **14** 140 mg, 收率 81%. HPLC 测定参数: Chiralpak® IC (250 mm×4.6 mm, 5 μ m)手性柱, 柱温 35 °C, 流动相[V(正己烷): V(异丙醇)=75:25], 流速(1.0 mL/min), 紫外吸收波长(UV 220 nm). HPLC 测定结果(合成后立即测): (R)-异构体保留时间 16.094 min, (S)-异构体保留时间 12.812 min, *ee* 值 50.84%. $[\alpha]_D^{25} +5.9$ (c 0.512, acetone).

3.2.6 (R)-4-甲基-4-羟基-7-醛基-(2E,5E)-二烯-庚酸甲酯(**4**)的合成

在 5 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物 **14** 10 mg (0.05 mmol), *t*-BuOH/H₂O ($V:V=5:1$, 0.8 mL, 2-甲基-2-丁烯 70 μ L (0.8 mmol)的 THF (0.3 mL, 2 mol·L⁻¹)溶液, 最后滴加亚氯酸钠 13.5 mg (0.15 mmol)和二水合磷酸二氢钠 11.7 mg (0.075 mmol)的 *t*-BuOH/H₂O ($V:V=5:1$, 0.8 mL)溶液, 室温搅拌 20 min. TLC 监测(二氯甲烷/甲醇/甲酸, $V:V:V=90:9:0.1$)反应完全, 饱和 NH₄Cl 淬灭, 蒸除 *t*-BuOH、THF 和大部分 H₂O, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 不经纯化直接进行下一步.

将上步粗产品用 1 mL 甲醇溶解, 冰浴下加入 TMSCHN₂ 290 μ L (11.7 mmol), 体系呈柠檬黄色, 转室温搅拌 20 min. TLC 监测(二氯甲烷/甲醇/甲酸, $V:V:V=90:9:0.1$)反应完全, 不经处理直接进行下一步. 加入甲醇钠 2.7 mg (0.05 mmol), 室温搅拌 40 min. TLC 监测(二氯甲烷/甲醇/甲酸, $V:V:V=90:9:0.1$)反应完全, 浓缩, 蒸干.

将上步未纯化底物用 1 mL 二氯甲烷溶解, 加入 MnO₂ 44 mg (0.5 mmol), 室温搅拌 5 h. TLC 监测(二氯

甲烷/甲醇/甲酸, $V:V:V=90:9:0.1$)反应完全, 过滤, 浓缩, 蒸干. 柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$, $R_f=0.3$)得到无色透明油状液体 **4** 7.4 mg, 以上三步连续反应总收率 80%. $[\alpha]_D^{25} -13.3$ (c 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 9.60 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J=15.7, 7.7$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.56 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 193.0, 166.5, 158.0, 149.5, 130.0, 120.1, 72.9, 51.9, 27.6; IR (KBr) ν : 3446, 1722, 1689 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₈H₁₀O₄Na [M+Na]⁺ 193.0790, found 193.0792.

3.2.7 4-甲基-4-羟基-2,5-二炔-1,7-二(叔丁基二甲基)-硅基-庚醚(**18**)的合成

称取化合物 **17** 3.1 g (18.2 mmol)于 100 mL 三口圆底烧瓶中, N₂ 保护, 置换空气三次后加 25 mL 无水 THF, -78 °C 逐滴加入 2.5 mol·L⁻¹ *n*-BuLi 7.84 mL (18.2 mmol), 此时体系呈现亮黄色, 此温度下搅拌 3.5 h, 再逐滴加入乙酸乙酯 884.8 mg (9 mmol), 5 min 滴加完毕, 此温度下搅拌 1 h, 升至室温搅拌 1 h. 加入 20 mL 乙醚, 15 mL 饱和 NH₄Cl 溶液淬灭反应, 室温搅拌 0.5 h. 蒸除乙醚、THF, 乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩得淡黄色油状液体, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:1$, $R_f=0.3$)得到无色透明油状液体 **18** 3.1 g, 收率 92%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 4.37 (s, 4H), 2.57 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 0.93 (s, 18H), 0.14 (s, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 85.6, 81.3, 59.9, 51.6, 31.4, 25.8, 18.3, -5.1; IR (KBr) ν : 3417, 2930, 1255, 1099 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₀H₃₈O₃Si₂Na [M+Na]⁺ 405.2359, found 405.2359.

3.2.8 4-甲基-4-羟基-(2E,5E)-二烯-1,7-二(叔丁基二甲基)-硅基-庚醚(**19**)的合成

称取化合物 **18** 764 mg (2 mmol)于 100 mL 的三口圆底烧瓶中, N₂ 保护, 置换空气三次后加入 20 mL 无水 THF 将其溶解, -40 °C 下搅拌, 再逐滴加入 3.5 mol·L⁻¹ red-Al 2 mL (7 mmol), 此时体系为黄色透明状, 将体系缓慢升温 0 °C 后搅拌 4.5 h. 逐滴加入 423 μ L 1 mol·L⁻¹ 酒石酸钾钠溶液, 升至室温, 依次加入 2.12 mL 1 mol·L⁻¹ 酒石酸钾钠溶液, 1.5 mL 水和 7 mL 乙醚, 继续搅拌 2 h, 淬灭反应. 蒸去 THF 和乙醚, 乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 柱层析[V(石油醚): V(乙醚)=20:1, $R_f=0.3$]得到无色透明油状液体 **19** 698 mg, 收率 90%. m.p. 86.4~86.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 6.04~

5.62 (m, 4H), 4.21 (d, $J=3.4$ Hz, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.93 (s, 18H), 0.09 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ : 135.6, 127.6, 72.4, 63.3, 28.3, 26.0, 18.4, -5.2; IR (KBr) ν : 3424, 2928, 2856, 1122 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 409.2672, found 409.2672.

References

- [1] Schiewe, H. J.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 635.
- [2] Koyama, N.; Yotsumoto, M.; Onaka, H.; Tomoda, H. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 303.
- [3] Burkhardt, K.; Fiedler, H. P.; Grabley, S.; Thiericke, R.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 432.
- [4] Schneider, A.; Spath, J.; BreidingMack, S.; Zeeck, A.; Grabley, S.; Thiericke, R. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 438.
- [5] Takahashi, T.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9219.
- [6] Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4395.
- [7] Tietze, L.-F.; Volkel, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 901.
- [8] Li, G.; Yang, X.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1356.
- [9] Stephan, M.; Rummelt, J.-P.; Heiko S.; Alois F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6241.
- [10] (a) Gao, K.-G.; Sun, M.-R.; Zhu, M.; Yang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1939 (in Chinese).
(高凯歌, 孙默然, 朱明, 杨华, 有机化学, **2013**, *33*, 1939.)
(b) Sun, M.-R.; Dai, L.; Yang, H.; Liu, H.-M.; Yu, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2443 (in Chinese).
(孙默然, 代磊, 杨华, 刘宏民, 于德泉, 有机化学, **2018**, *38*, 2443.)
- [11] Kerber, R. C.; Hsu, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3239.
- [12] (a) Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 113.
(b) Guo, R.-L.; Zhu, X.-Q.; Zhang, X.-L.; Wang, Y.-Q. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8976.
(c) Wang, D.-Y.; Guo, S.-H.; Pan, G.-F.; Zhu, X.-Q.; Gao, Y.-R.; Wang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1794.
- [13] Hwang, M.-H.; Han, S.-J.; Lee, D.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3318.
- [14] Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1540.
- [15] (a) Laumen, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2073.
(b) Wang, Y.-F.; Sih, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4999.
(c) Wang, Y.-F.; Chen, C.-S.; Girdaukas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3695.
(d) Arai, N.; Chikaraishi, N.; Ikawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 733.
- [16] Sanchez-Larios, E.; Giacometti, R. D.; Hanessian, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *26*, 5664.
- [17] Rainer, K.; Thilo, B.; Reinhard B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1131.

(Li, L.; Fan, Y.)