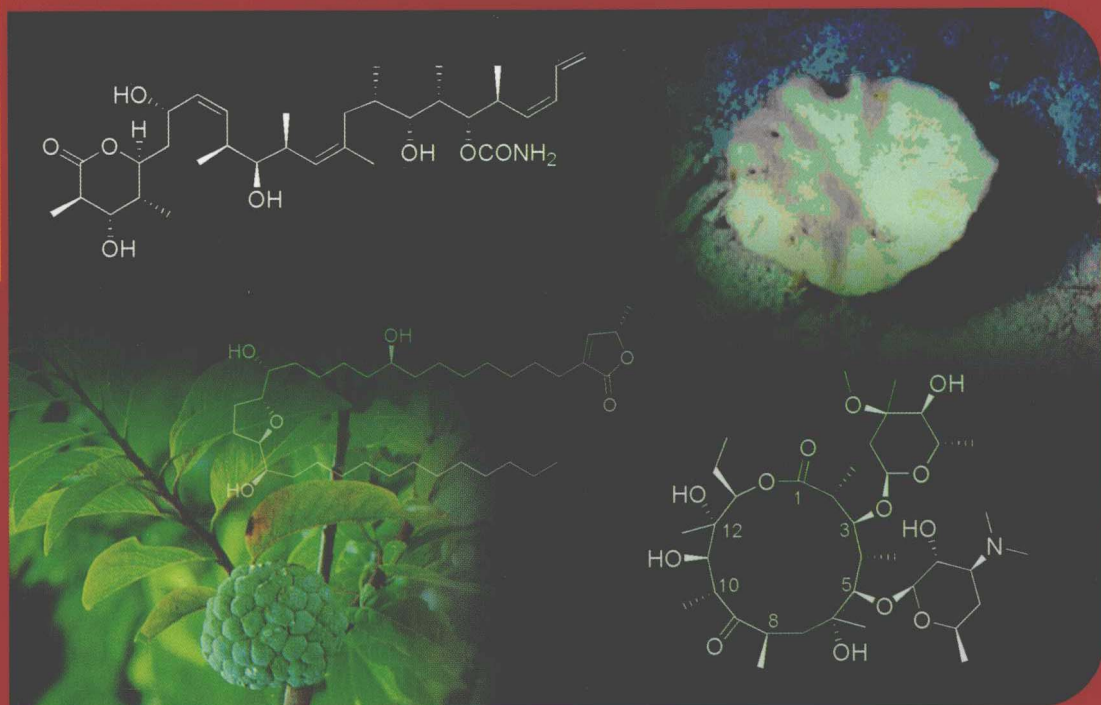


天然产物全合成系列丛书



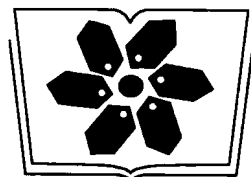
天然产物全合成荟萃

—— 抗生素及其他

吴毓林 等 编著



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助出版

天然产物全合成系列丛书

天然产物全合成荟萃 ——抗生素及其他

吴毓林等 编著



科学出版社

北京

内 容 简 介

天然产物全合成是有机合成化学发展水平的集中体现,一些重要天然产物的全合成甚至是有机化学发展中的里程碑。作者选择了一些重要的天然产物,将已发表的全合成工作分析、整理、汇编,形成了《天然产物全合成系列丛书》。本书为该系列丛书的第三本,介绍了19种著名化合物的全合成。每种化合物的介绍包括:该化合物的背景材料—基本理化性质、天然界来源、历史、生物活性等;按各合成路线的特点及历史发展的过程对迄今为止该种化合物已完成的全合成情况进行归纳整理;结合有机合成学科发展的轨迹以及合成艺术的特点,对这些合成路线和方法进行评述。

本书对于从事有机合成和药物合成与开发的科研人员,高等院校有机化学与药物化学专业的教师、研究生和高年级本科生具有重要的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

天然产物全合成荟萃:抗生素及其他/吴毓林等编著. —北京:科学出版社,2012

(天然产物全合成系列丛书/何子乐,吴毓林主编)

ISBN 978-7-03-035015-2

I. 天… II. 吴… III. ①抗生素-化学合成 ②天然有机化合物-化学合成 IV. ①R978.1 ②O629

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 135778 号

责任编辑:周巧龙 / 责任校对:钟 洋
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年7月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2012年7月第一次印刷 印张: 45

字数: 890 000

定价: 138.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

序 一

天然产物全合成集中体现了有机化学,尤其是有机合成反应和有机合成设计思想的发展与成就,因此一直是有机化学中受到特别关注的领域,近年来对其似乎更是偏爱有加。化学界的主要刊物上每期都刊有不止一篇的全合成方面的文章;不仅老一辈的有机合成化学家依然活跃,而且很富创意的新人更是不断涌现。多年来,对于个别天然产物全合成发展情况的综述也常见诸于专著和综述性杂志,这些综述常受到广泛的欢迎,因为从中既可以欣赏到合成大师们美妙艺术和科学结合下的精湛的合成设计,也可以看到有机化学中新反应和新技术的巧妙应用。不过,汇集天然产物全合成的专著迄今仍不多见,仅见于 20 世纪 80 年代 Nitya Anand 等著的 *Art in Organic Synthesis*, 80 年代末 Corey 等著的 *The Logic of Chemical Synthesis* 以及近年 K. C. Nicolaou 的 *Classics in Total Synthesis*。因此,两年前当我得知在我所从事客座研究的何子乐教授和我所吴毓林教授一起酝酿编辑《天然产物全合成系列丛书》时,我即感到这是一件很有意义的工作。何子乐是台湾交通大学的教授,曾师从两位 Nobel 奖得主 E. J. Corey 和 G. A. Olah,为国外著名出版社撰写过十余本很有影响的专著;吴毓林教授长期从事天然产物全合成的研究,出版了如《天然产物合成化学——科学和艺术的探索》《现代有机合成化学》等很有影响的著作,因此他们正是撰写此系列书籍最合适的人选。为此,我和香港中文大学的黄乃正院长联袂向中国科学院科学出版基金委员会推荐,希望能资助这一系列专著尽快出版。

两年后的今天,我很高兴地看到,在何子乐、吴毓林二位先生的主持下,海峡两岸数位教授精心编写的《天然产物全合成系列丛书》的第一部《天然产物全合成荟萃——生物碱》已经编辑成集,从书中我们可以看到对于一批著名生物碱全合成的介绍和评述,既有经典的工作,也有新近报道的合成或是经典合成的再合成,相信从事有机化学研究和教学工作的同行对这些内容都会感兴趣,从中既可领略有机化学的发展进程,又能获得启示、筹划未来。在此,也衷心希望该系列图书的接续几部也能在近期内陆续问世。



中国科学院上海有机化学研究所

序 二

何子乐教授和吴毓林教授等编著的系列专著《天然产物全合成系列丛书》是有机合成和有关天然产物化学领域中的重要意义的新书。一方面,天然产物全合成是有机化学中最受关注且最富启发性的课题;另一方面,该系列专著为海峡两岸有机化学家紧密合作的成果,何、吴两位教授著作等身,在两岸均极具代表性。该系列专著将分别以生物碱、萜类等为目标,其中所描述的紫杉醇、青蒿素、毛喉萜、大戟二萜醇、赤霉素、苦木素、雷公藤素和银杏内酯等都是结构非常复杂的天然分子,也是无数合成化学家全合成的目标。这些分子的全合成工作,标志着全合成登峰造极的成就,毫无疑问将会为读者带来极有启发性的信息。何、吴两位教授以他们的教学和研究经历,集结海峡两岸一批年轻的有机合成学者,为我国有机化学界推出的这套高质量和高学术水平的著作,对从事有机合成的研究人员、高等学校教师和研究生均有非常高的参考价值。



香港中文大学

《天然产物全合成系列丛书》前言

在过去半世纪中,有机合成学科之成就虽未能以登峰造极一语形容,但趋向顶峰则毫无疑问。其实以有机合成和登山比较,相当合适,尤其是在目标导向的合成层面去衡量,两者都与技术面的发展,设备的改进,规划的妥善程度及经验积累多寡息息相关。

登山有不同的路线,也正如合成目标的实现一样。有人不畏艰难以显能耐,另有一些人选择最简捷轻松的路途,登顶目的达到就心满意足。无论如何,条件必须符合形势。目前,地球上仍有未被攀登的峰峦,也有未曾合成的化合物。当然,未发现而值得征服的目标也必然存在。

有机合成的确已趋成熟。而最吸引人的目标分子也应是天然产物一类。这些分子的结构,往往使人叹为观止。也因此对从业合成化学家发出不可抗拒的呼唤。本套丛书选取一些具有生物活性的天然产物的合成工作,列之以显示有机化学家的业绩和不同想法。由于书中所选取目标分子的吸引力经久不衰,合成方法学的进展及键结组合随时间推移而变,书中内容对于同行及新进人士阅读反省很有意义。又因篇幅关系,合成途径以流程表示,大多数反应不再做解释,但是特殊反应,尤其牵涉不寻常的立体化学和机理,则加以点评。路线设计析评是作者们最想藉之传递的信息。

鉴于英语已成为当今有机化学中最通行之语言,尤其当用图表表示有机合成途径流程时,采用简单的英语专业术语和缩略词汇已为各种文字的化学书刊所接受,所有进入 SCI 的刊物更以此作为所刊论文格式的基本要求,因而本套丛书也遵循这一方式,但是为了明确起见,每一分册的书末均专门附录了各章节和图表中所用的缩略语。

本套丛书始作筹划之际即蒙中国科学院上海有机化学研究所戴立信先生和香港中文大学黄乃正校长的鼎力支持,二位还在百忙之中为本套丛书作序;中国科学院科学出版基金为本套丛书的出版提供了资助,在此谨表诚挚的谢意。中国科学院上海有机化学研究所董情理女士对来自海峡两岸的书稿精心整理,统一格式,使之得以定稿,也于此一并感谢。

何子乐 吴毓林

前 言

前两年我们先后推出了《天然产物全合成系列丛书》中的生物碱卷和萜类卷,作为这一计划的延续,我们又选择了 19 个在有机合成界较受关注的天然产物分子,汇集成此系列的第三册专集。由于本书中前面介绍的几个化合物都是传统意义上所称的抗生素,因而也就将本册定名为《天然产物全合成荟萃——抗生素及其他》。其实,抗生素作为天然产物的类别名并不合适,它不是像生物碱、萜类那样从化合物的结构特征或生源合成来确定的类名,而是当年由它们的抗菌生物活性而称之为抗生素或也称抗菌素。不过,它们基本上都来自于微生物发酵生成的天然产物,各种抗生素之间结构差别很大,有些结构很复杂,有些不太复杂但较独特,本书则主要是选择了一些结构复杂,且在有机合成中深有影响的分子进行介绍,如第 1 章红霉素最早是有机合成大师 Woodward 生前进行全合成的一个目标分子,去世后才由他的学生们整理发表,是全合成历史中很有意义的分子。除抗生素外本书也选择了多个海洋天然产物,海洋天然产物是近一二十年来天然产物中的热门领域,它们通常结构复杂,在自然界含量很低,而且具有很好的抗癌或抗菌活性,因而也是对全合成化学家具有重大挑战的目标分子,例如第 8 章的碟圆海绵内酯(discodermolide),结构复杂,抗癌活性独特,多家实验室开展了它的合成工作,并成功地实现了 60 g 目标分子的全合成,这也是天然产物全合成中所罕见的。甾体化合物也是一类重要的天然产物,其全合成也曾是热门的领域,但已多有专著介绍,故本书只收集了 3 个近年发现的结构新型的甾体化合物。番荔枝内酯是另一类结构新型的天然产物,从生源合成上讲和一些抗生素、海洋天然产物一样可分作聚乙炔酮类化合物(polyketide),也曾是合成界十分关注的一类目标分子,本书选择了其中两个结构上有代表性的分子给予介绍,以让读者领略其合成上的一些特色。土槿皮乙酸属于萜类,漏编入上一册,但其结构和合成很有特色,故补入本书中。

天然产物全合成是科学和艺术交融的成就,我们希望本书能和前两本书一起为读者提供欣赏这些成就的一个窗口,更希望正在或将要从事有机合成的读者能从中获得启示,获得灵感,发现可借鉴的科学手段。与此同时,也衷心希望读者和同行能对本书不吝批评指正。

很高兴本书的撰稿又得到了多位年轻教授的加盟。海峡对岸两位教授因健康

和退休等原因未能继续撰稿,对此我们深为遗憾,两位,尤其何子乐先生是出版本系列书的倡导者,所以本书虽然未见他们的介绍和评析,但还是凝集着他们的贡献,谨此致以诚挚的敬意。

吴毓林

目 录

序一

序二

《天然产物全合成系列丛书》前言

前言

第 1 章	红霉素	王 勇, 刘兰英, 朱 强	(1)
第 2 章	四环素	王 燕, 刘 浩, 洪 然	(23)
第 3 章	阿克拉霉素酮	吴毓林	(43)
第 4 章	除虫菌素	霍华兴, 李文华, 洪然	(69)
第 5 章	莫能菌素	蒋 晟, 曾 鑫, 姚毅武	(104)
第 6 章	新培拓内酯	鲁 翔, 洪 然	(117)
第 7 章	平板霉素和平板素	姚元山, 姚祝军	(150)
第 8 章	碟圆海绵内酯	吴毓林	(187)
第 9 章	帕马霉素	伍贻康	(268)
第 10 章	埃坡霉素 A	孙炳峰	(328)
第 11 章	布雷菲德菌素	伍贻康	(367)
第 12 章	萨拉戈萨酸 A 和 C	姚祝军, 张兰德	(465)
第 13 章	海绵抑制素甲	尹标林	(508)
第 14 章	多穴藻糖苷 A	吴毓林	(547)
第 15 章	番荔枝内酯类	蒋 晟, 肖奇才, 李 上	(572)
第 16 章	土槿皮酸	崔 凯, 姚祝军	(597)
第 17 章	虎眼万年青皂甙 OSW-1	肖国志, 俞 飏	(618)
第 18 章	先锋留亭 1	田伟生, 史 勇	(637)
第 19 章	考替留亭 A	史 勇, 田伟生	(669)
缩略语			(693)

Contents

Preface 1

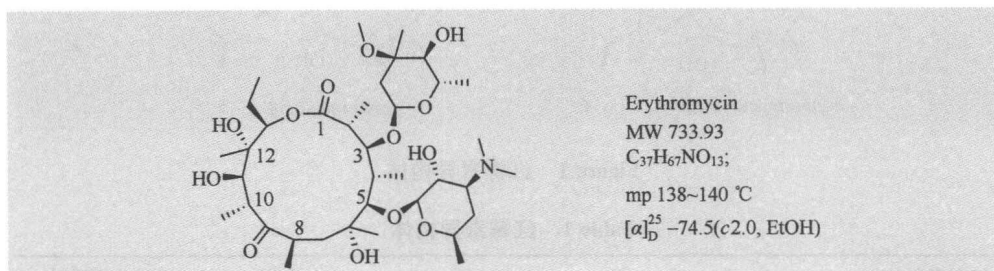
Preface 2

Foreword for *Total Synthesis of Natural Products Series*

Foreword

Chapter 1	Erythromycin	(1)
Chapter 2	Tetracycline	(23)
Chapter 3	Aklavinone	(43)
Chapter 4	Avermectin	(69)
Chapter 5	Monensin	(104)
Chapter 6	Neopeltolide	(117)
Chapter 7	Platensimycin and Platencin	(150)
Chapter 8	Discodermolide	(187)
Chapter 9	Pamamycins	(268)
Chapter 10	Epothilone A	(328)
Chapter 11	Brefeldin A	(367)
Chapter 12	Zaragozic Acid A and C	(465)
Chapter 13	Spongistatin 1	(508)
Chapter 14	Polycavernoside A	(547)
Chapter 15	Annonaceous Acetogenins	(572)
Chapter 16	Pseudolaric Acid	(597)
Chapter 17	<i>Ornithogalum saundersiae</i> saponin OSW-1	(618)
Chapter 18	Cephalostatin 1	(637)
Chapter 19	Cortistatin A	(669)
Abbreviations		(693)

第 1 章 红 霉 素



红霉素(erythromycin)是由红链丝菌(*Streptomyces erythreus*)产生的一种大环内酯类抗生素。它是由一个 14 员环的内酯、一个含二甲氨基的己糖 D-去羟胺(D-desosamine)和一个含甲基和甲氧基的庚糖 L-分支糖(L-cladinose)结合而成。分子中共有 18 个不对称碳原子,其中 8 个分布在糖部分,10 个排列在 14 员内酯环中。自 1952 年开始临床应用以来,红霉素拯救了无数人的生命。它主要用于耐药的金葡菌、肺炎球菌、溶血链球菌以及肺炎支原体等引起的感染,尤其适用于青霉素过敏者。之后的研究还发现红霉素及其新衍生物的其他重要用途^[1,2]:①广泛用于治疗支原体、衣原体、脲原体引起的感染与性传染疾病;②治疗军团菌病的首选药物;③医治弯曲杆菌所致的急性腹泻;④治疗由 I 型人 T 细胞白血病病毒(HTLV-I)引起的脊髓病;⑤治疗隐孢子虫感染;⑥治疗艾滋病患者的弓形虫感染;⑦对绿脓杆菌弥漫性细支气管炎给予少量红霉素的长期治疗取得显著疗效;⑧由于红霉素等能增强胃肠蠕动,成功地用于治疗反射性肠梗阻与糖尿病性胃轻瘫。但是红霉素的结构十分复杂,又有许多手性中心,因此合成起来相当困难。

红霉素含有六种结构很相近的异构体(分别为 A、B、C、D、E、F,它们的结构式、相对分子质量、分子式如 Figure 1 和 Table 1 所示)^[3],其主要成分是红霉素 A (1)。红霉素 B 和红霉素 C 的理化性质与红霉素 A 相似,但它们的抗菌活性只有红霉素 A 的 30%~60%。红霉素 D 是红霉素链菌生物合成的中间产物。在研究工作和临床实践中,红霉素 A 使用得最广泛,除非特别指出,红霉素均指的是红霉素 A。

红霉素的独特结构和多种生物活性强烈地吸引着世界上各大研究组对它的化学合成进行研究。20 世纪 50 年代,诺贝尔奖得主、著名的合成化学家 Woodward^[4]曾断言:红霉素不对称中心多,太复杂,完全没有合成的希望。然而,时隔 25 年后,正是由他本人领导的研究小组首次报道了红霉素的不对称全合成^[5],他们

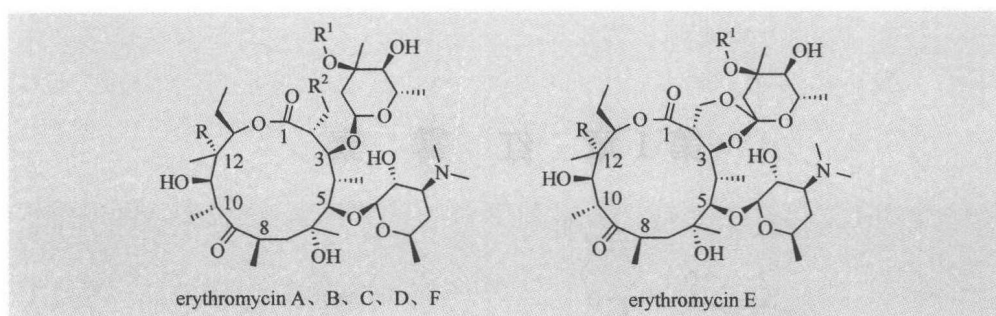


Figure 1 红霉素异构体

Table 1 红霉素异构体

红霉素异构体	R	R ¹	R ²	分子式	相对分子质量
红霉素 A	OH	CH ₃	H	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃	733.93
红霉素 B	H	CH ₃	H	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₂	719.93
红霉素 C	OH	H	H	C ₃₆ H ₆₅ NO ₁₃	719.90
红霉素 D	H	H	H	C ₃₆ H ₆₅ NO ₁₂	703.90
红霉素 E	OH	CH ₃	O	C ₃₇ H ₆₆ NO ₁₄	748.92
红霉素 F	OH	CH ₃	OH	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₄	749.93

的合成工作表现出了很高的有机合成技巧,可以看作是现代有机合成化学的最有代表性的成就之一。之后越来越多的团队投入到对该化合物的全合成、半合成以及关键基团的合成研究中。本章就迄今为止已报道的有关红霉素 A 的合成作一概述。

1.1 红霉素合成路线

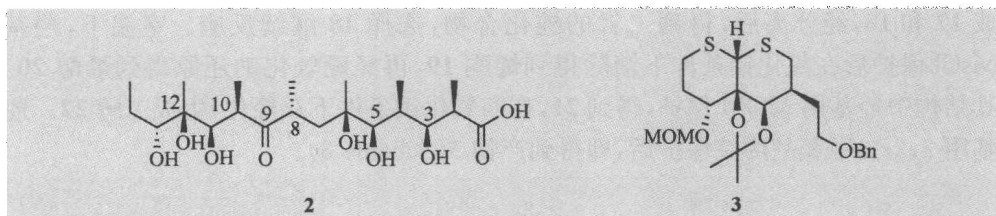
1.1.1 Woodward 小组的全合成路线^[5]

红霉素的立体选择性全合成方案是在伍德沃德生前设计好的,在他去世之后, Yoshito Kishi 继任了他的工作。首先合成了含 10 个不对称碳、并且都处于指定构型的长链多羟基酸,然后用 Corey 的方法关环形成 14 员大环内酯,最后两个糖分子以苷键形式连接在大环上。这一合成工作前后经历了 10 年的时间,合成的红霉素理化性质与从天然产物中提取的完全一致。红霉素 A 的全合成分三个阶段进行。

1.1.1.1 大环内酯母体酸体系的合成

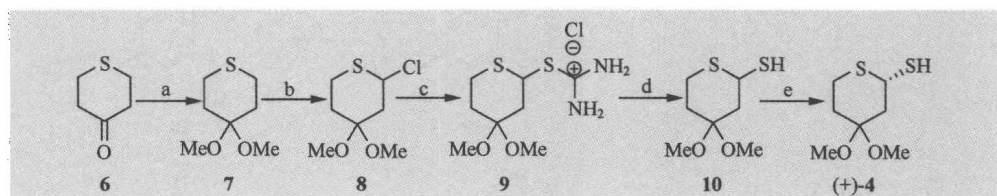
14 员环内酯水解后,即得到大环内酯母体酸 **2**。**2** 含有 10 个不对称碳原子、6

个手性甲基、6个羟基和1个羰基。其结构如下。



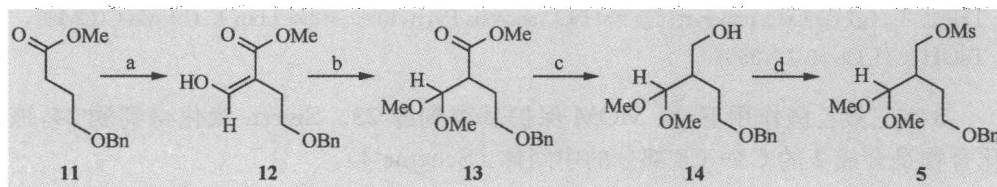
由于顺式二硫杂十氢萜衍生物 **3** 的取代形式和立体化学与 **2** 的 C3—C8 和 C9—C13 相似,且硫杂六员环具有足够的刚性结构,可立体专一性地控制新生成的手性中心。**3** 脱硫后即可得到所需要的甲基取代的非环体系,因此,伍德沃德选择化合物 **3** 作为合成 **2** 的两个部分的共同中间体。这是整个全合成的合成设计基础。

合成 **3** 所需的原料 **4**^[6a,6b]、**5**^[6c] 的合成方法有文献可参考。在对甲苯磺酸存在下,**6** 与原甲酸三甲酯反应生成缩酮 **7**,再经过氯代,硫代和水解转化为环状二硫化化合物 **10**。**10** 与 (—)-樟脑酰氯反应生成非对映异构体酯的混合物,可用重结晶法将它们分开,水解得到光学纯的 (+)-**4** (Scheme 1),总收率 65%。



Scheme 1 Reagents and Conditions: (a) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, TsOH, MeOH. (b) NCS. (c) $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$. (d) OH^- , H^+ . (e) ① (—)-樟脑酰氯; ② NaOMe, MeOH, 65% for 5 steps.

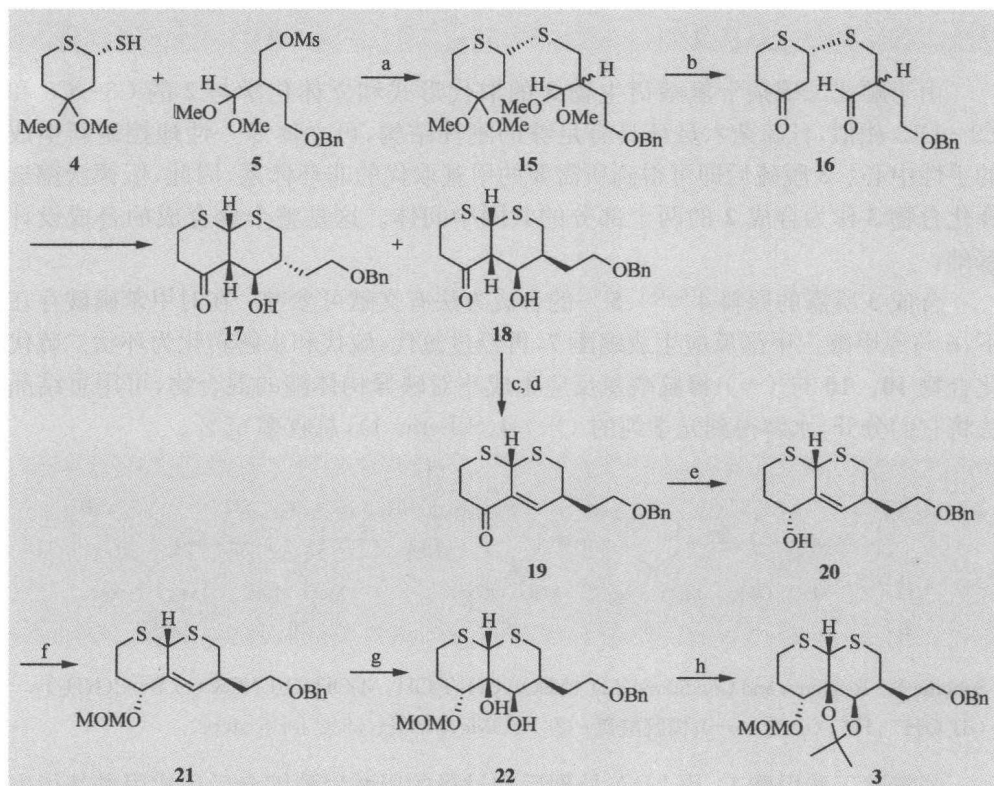
苄氧基丁酸甲酯 **11** 用 LDA 处理后和过量的甲酸甲酯缩合后生成甲酰基衍生物 **12**。在硫酸催化下,**12** 和原甲酸三甲酯反应生成缩醛 **13**,接着用四氢铝锂还原得到 **14**,甲磺酰化后即得到 **5** (Scheme 2),总收率 60%。



Scheme 2 Reagents and Conditions: (a) $(i\text{-Pr})_2\text{NLi}$, HCOOCH_3 . (b) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, MeOH, H_2SO_4 . (c) LiAlH_4 . (d) MsCl, Py, 60% for 4 steps.

在碱性条件下,**4** 和 **5** 缩合生成非对映异构体的混合物 **15**,未经分离,直接用

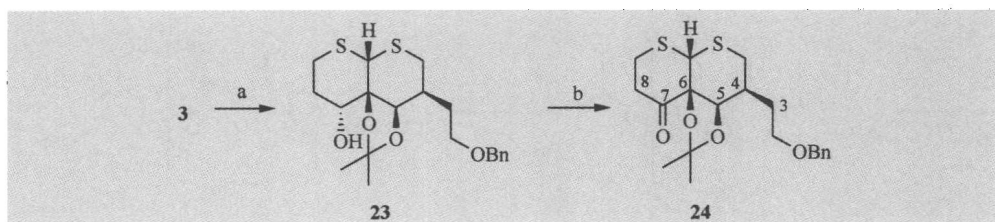
乙酸水溶液处理即得到非对映异构的酮醛混合物 **16**。经硅胶催化的 aldol 缩合生成 **17** 和 **18**, 经分离后, 得到二者的纯化合物, 选择 **18** 继续反应。室温下, 羟基 MsCl 保护后在氧化铝条件下消除得到烯酮 **19**, 再经硼氢化钠还原得到烯醇 **20**。其结构中羟基用 MOM 保护, 得到 **21**, 在四氧化锇条件下双羟化, 生成二醇 **22**。羟基用 2,2-二甲氧基丙烷保护后, 即得到产物 **3** (Scheme 3)。



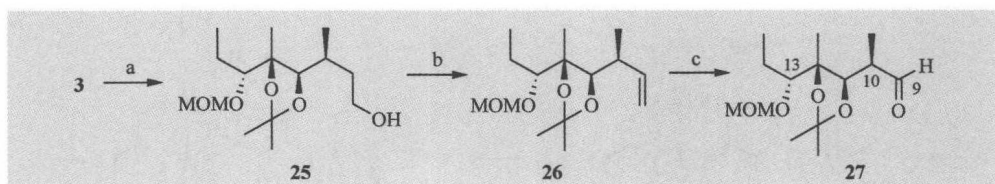
Scheme 3 Reagents and Conditions: (a) NaH, THF, Me₂SO, rt. (b) AcOH, H₂O, rt. (c) MsCl, Py, rt. (d) alumina, EtOAc, rt. (e) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 70%. (f) MeOCH₂I, KH, THF, 0 °C. (g) ① OsO₄, ether, rt; ② NaHSO₃, aqueous Py, rt, 10%~12% from 4. (h) Me₂C(OMe)₂, TsOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 85%.

3 在三氟乙酸作用下, 脱 MOM 保护基得到醇 **23**。Swern 氧化得到酮 **24**, 该化合物是合成 **2** 的 C3—C8 部分的中间体 (Scheme 4)。

化合物 **3** 经 Raney Ni 还原脱硫并脱去苄基, 得到伯醇 **25**。接着在邻硝基腈硒基苯和三正丁基磷作用下将羟基转化为邻硝基硒基苯, 经过过氧化氢氧化后, 消除生成端烯 **26**。经臭氧氧化成醛 **27**, 该化合物是合成 **2** 的 C9—C13 部分的中间体 (Scheme 5)。



Scheme 4 Reagents and Conditions: (a) TFA, DCM, rt. (b) ① $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Me_2SO , DCM, $-60\text{ }^\circ\text{C}$; ② $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, $-60\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$, 85% for 2 steps.



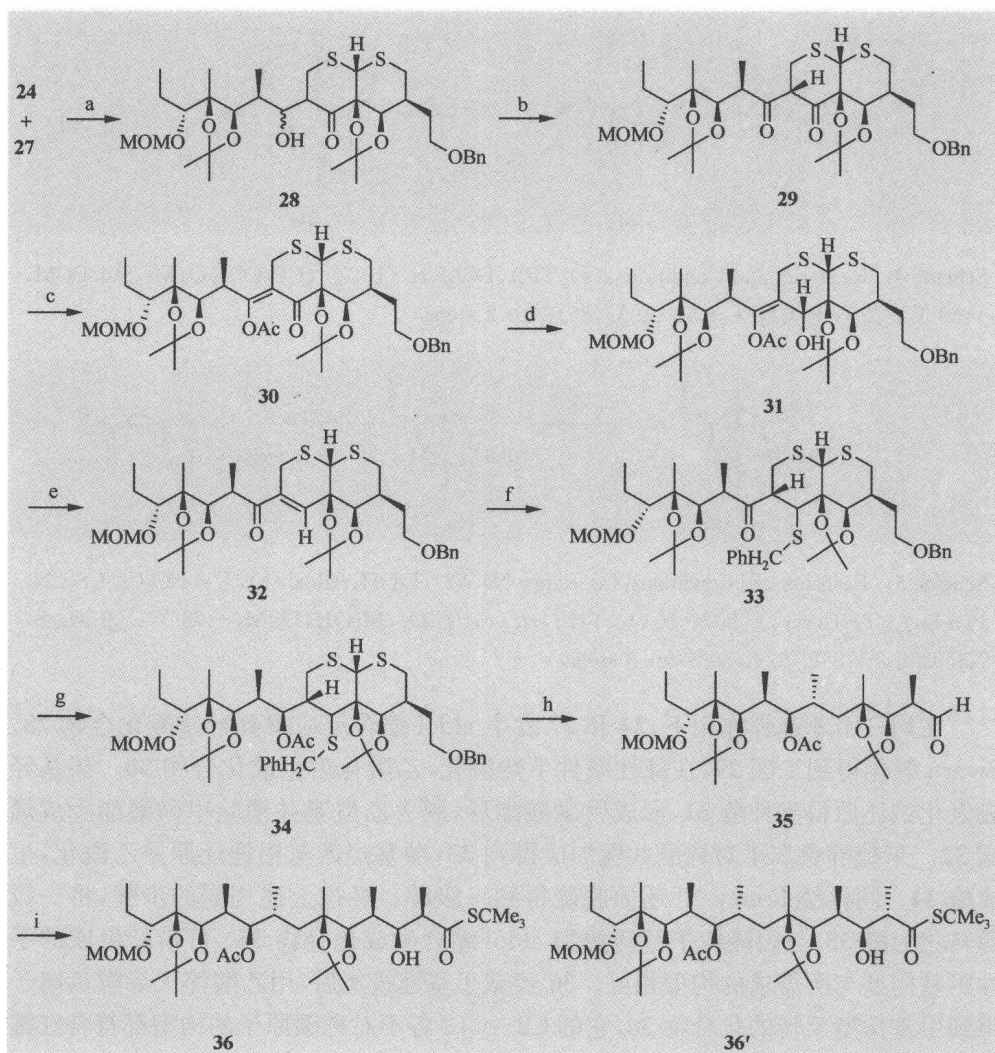
Scheme 5 Reagents and Conditions: (a) Raney Ni(W2), EtOH, reflux. (b) ① $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, $\text{P}(\eta\text{-Bu})_3$, THF, rt; ② 30% H_2O_2 , THF, rt. (c) ① O_3 , MeOH, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ② Me_2S , NaHCO_3 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 80% for 3 steps.

在均三甲苯基锂作用下, **24** 和 **27** 发生 aldol 缩合反应得到羟基酮化合物 **28**。Swern 氧化得到二酮 **29**, 在碱性条件下烯醇化, 乙酰化后生成化合物 **30**。羰基经硼氢化钠还原得到仲醇 **31**, 形成甲磺酸酯后, 脱去乙酰基并消除甲磺酸酯生成烯酮 **32**。苄硫醇负离子对烯酮共轭加成得到 **33**, 羰基经四氢铝锂还原并乙酰化, 生成酯 **34**。同样经 Raney Ni 还原脱硫得到一级醇。经过上述相同的步骤, 将一级醇转化为醛 **35**, 与丙酸叔丁基硫醇酯 aldol 缩合生成化合物 **36'**, 可惜新生成的手性甲基构型与所需求的构型相反。**36'** 经叔丁基锂拔氢后, 用乙酸淬灭烯醇负离子得到甲基构型反转的化合物 **36**, 它的 C2~C13 各不对称碳原子的构型都符合红霉素大环内酯母体酸 **2** 的要求 (Scheme 6)。

1.1.1.2 14 员环内酯的合成

为了开展下一步的合成工作, 伍德沃德等全面研究了红霉素 A 大环内酯母体酸衍生物的大环内酯化反应中关环前体的结构和关环活性的关系。结果发现, 必须将所合成的化合物 **36** 的 C9 改变成 S-构型, 以及 C3—C5 和 C9—C11 用环型保护基固定其分子的局部构象, 才能完成红霉素 A 大环内酯的合成。另外, 考虑到各个基团必须能耐受以后合成步骤的反应条件, 伍德沃德等设计了一个 9S-氨基衍生物, 即化合物 **43**^[7]。**43** 的合成如下。

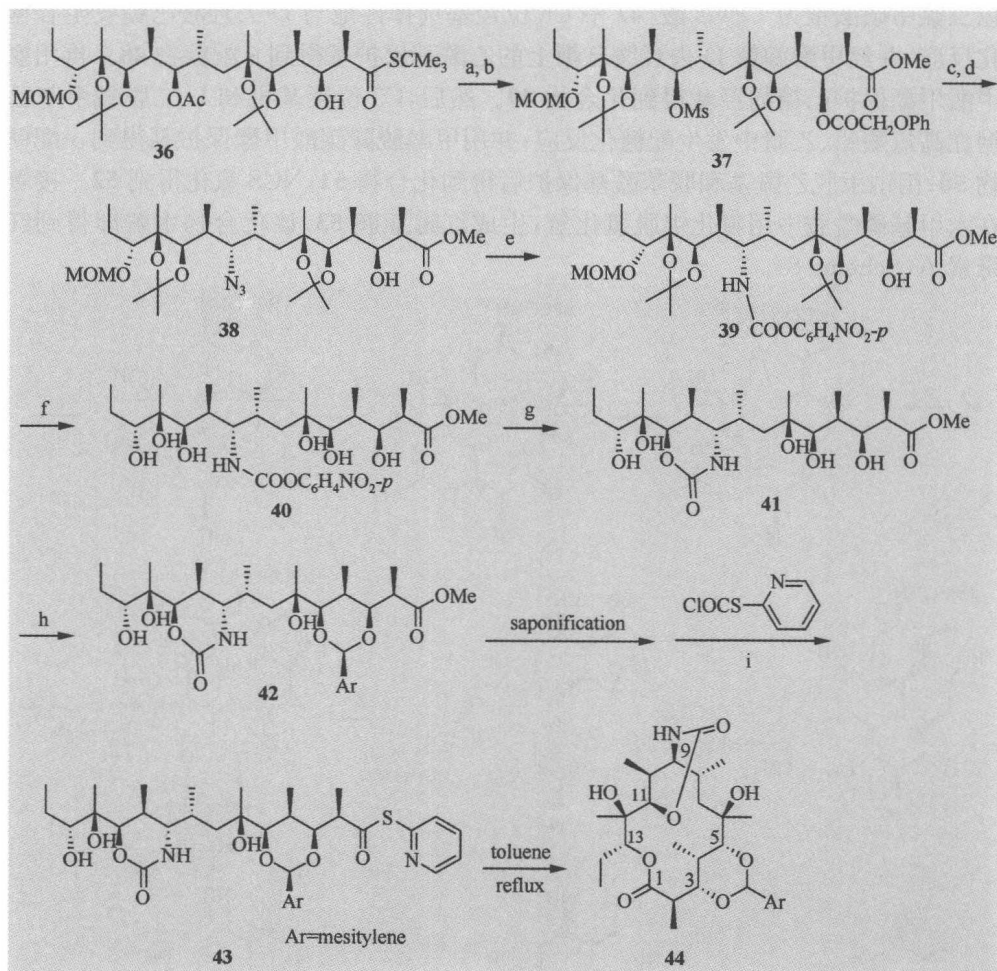
36 在碳酸钠甲醇条件下, 脱去乙酰基的同时发生酯交换, 然后 C3 位和 C9 位



Scheme 6 Reagents and Conditions; (a) mesityllithium, THF, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 76%. (b) ① $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Me_2SO , DCM, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$; ② $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, $-60\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$. (c) ① KH, HMPA, THF, $0\sim -78\text{ }^{\circ}\text{C}$; ② AcCl, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. (d) NaBH_4 , MeOH, DCM, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. (e) ① MsCl, Py, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; ② DMAP, Py, MeOH, $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. (f) PhCH_2SH , $n\text{-BuLi}$, THF, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 83% for 4 steps. (g) ① LiAlH_4 , ether, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$; ② Ac_2O , DMAP, DCM, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 93% for 2 steps. (h) ① Raney Ni (W2), EtOH, reflux; ② $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, THF, rt; ③ 30% H_2O_2 , THF, rt; ④ O_3 , MeOH, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; ⑤ Me_2S , NaHCO_3 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt, 66%. (i) ① EtCOSMe_3 , LDA, THF, $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$; ② $t\text{-BuLi}$, $(\text{CH}_2\text{NMe}_2)_2$, THF, $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$; ③ AcOH, $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$, 85%.

羟基选择性地保护得到化合物 37。37 在氢氧化锂和双氧水条件下,生成亲核性更强,但碱性更弱的过氧化氢氧化锂,选择性地水解 C3 位羟基;C9 位甲磺酸酯经过

S_N2 反应,生成叠氮化物 **38**。叠氮基团经催化氢化还原生成氨基,酰胺化得到化合物 **39**。接着用盐酸羟胺脱 MOM 和丙酮叉保护,得到化合物 **40**。碱性条件下环合得到 **41**, C3 位和 C5 位羟基用三甲基苯缩醛保护,得到化合物 **42**。酯基经过水解反应后生成酸,并与吡啶-2-硫酚氯甲酸酯反应,生成化合物 **43**。**43** 在甲苯中回流,内酯化反应即可得到大环内酯化合物 **44**,该化合物是红霉素 A 大环内酯的 C9-氨基衍生物 (Scheme 7)。



Scheme 7 Reagents and Conditions: (a) Na_2CO_3 , MeOH, rt. (b) ① $(\text{PhOCH}_2\text{CO})_2\text{O}$, Py, DMAP, DCM, 0°C ; ② MsCl -Py, 0°C . (c) LiOH, H_2O_2 (30%), THF, rt, 75% for 4 steps. (d) LiN_3 , H_2O -HMPA, 60°C , 75%. (e) ① H_2 (1 atm), PtO_2 , THF, rt; ② $\text{ClCOOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2-p$, DCM, NaHCO_3 - H_2O , rt. (f) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, KH_2PO_4 , H_2O -MeOH, reflux. (g) Et_3N , DCM, rt, 85% for 3 steps. (h) 2,4,6- $\text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$, CF_3COOH , DCM, 0°C . (i) Et_3N , DCM, 0°C , 70%.