[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 305/14 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01823288.4

[45] 授权公告日 2008 年 11 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100432064C

[22] 申请日 2001.3.23 [21] 申请号 01823288.4

[86] 国际申请 PCT/US2001/009348 2001.3.23

[87] 国际公布 WO2002/076967 英 2002.10.3

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.24

[73] 专利权人 台湾神隆股份有限公司

地址 中国台湾台南县

[72] 发明人 乔治·肖尔默 陈云发 林谦欣
沃齐米尔茨·丹尼斯基

[56] 参考文献

US5637723A 1997.6.10

US5621121A 1997.4.15

US5556878A 1996.9.17

紫杉醇的化学半合成研究. 杨培明. 中国医药工业杂志，第 27 卷第 2 期. 1996

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

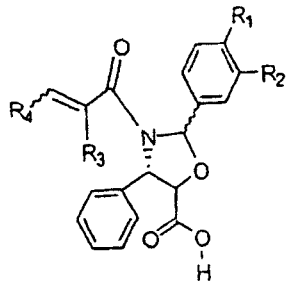
紫杉烷衍生物的制备方法

[57] 摘要

本发明提供生产多种新颖紫杉烷衍生物的新颖半合成方法。 方法涉及用于生产紫杉烷底物的苯基异丝氨酸与合适保护的浆果赤霉素 III 衍生物的反应，该紫杉烷底物可以进一步修饰形成紫杉醇和其他潜在有用的紫杉烷衍生物。

1. 一种合成式(7)所示的紫杉烷衍生物的方法，包括如下步骤：

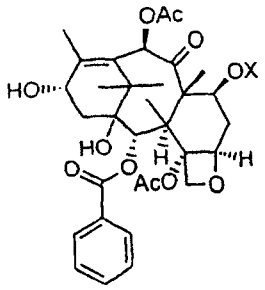
将如下通式的噁唑中间体：



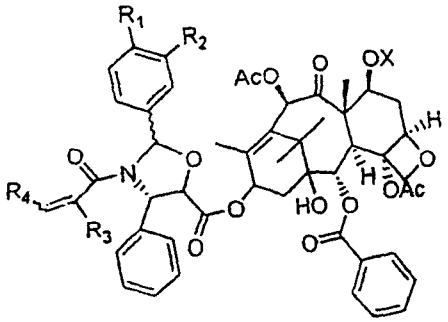
(4)

其中 R_1 是-O-烷基，R_2 是-O-烷基或氢，R_3 是低级烷基并且 R_4 是烷基或芳基，

与浆果赤霉素 III 衍生物(5)偶合产生化合物(6)，其中浆果赤霉素 III 衍生物的 C-7 位由保护基团 X 保护，



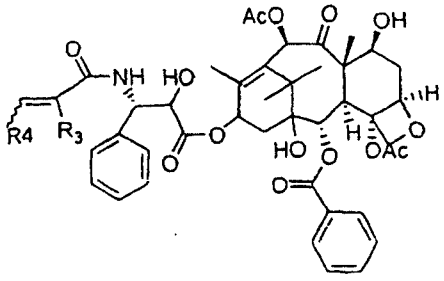
(5)



(6)

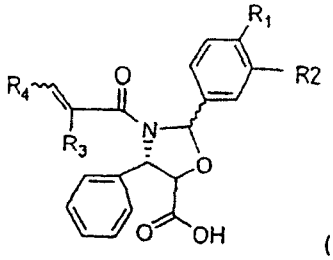
；以及

去除保护基团 X 和噁唑基团以生产化合物(7)，



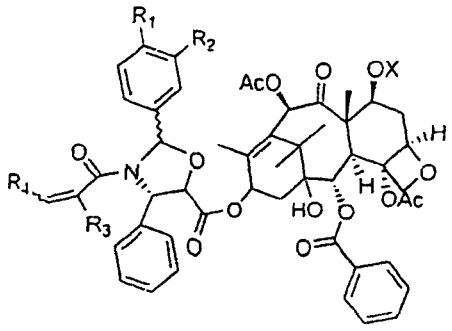
(7)。

2.结构(4)的化合物，其中 R_1 是-O-烷基，R_2 是-O-烷基或氢，R_3 是低级烷基并且 R_4 是烷基或芳基，



(4)。

3.结构(6)的化合物，其中 R_1 是-O-烷基，R_2 是-O-烷基或氢，R_3 是低级烷基并且 R_4 是烷基或芳基，其中 X 是保护基团，



(6)。

紫杉烷衍生物的制备方法

发明背景

发明领域

本发明涉及生产癌症药物紫杉醇的新颖半合成方法。该方法采用通过使用活化噁唑获得不饱和衍生物的独特方法，该活化噁唑可随后水解成紫杉烷(taxane)衍生物，该紫杉烷衍生物可用于生产紫杉醇的氧化重排方法。该方法可用于各种新颖紫杉烷衍生物的合成。

背景技术

多年来，人们一直探求从10-脱乙酰浆果赤霉素III("10-DAB III")进行紫杉烷的半合成。首次合成由Greene等人[1]完成，由于使用大过量的昂贵侧链效率较差，获得收率低和以及2'-位的差向异构成为问题。Holten等人[2]采用环酰胺衍生物更有效合成。Bristol-Myers Squibb在商业上使用此合成方法。Rhone-Poulenc Rorer采用特定的环状缩醛衍生物，进行脱酰基紫杉醇和紫杉醇的有效合成3。最终，Bristol-Myers证实使用噁唑啉衍生物可进行有效合成[4]。上述途径的许多其它合成是相当有效的，但它们并不能如在我们的合成一样，从在先通用中间体方便地形成其它紫杉烷衍生物。必须在合成开始时形成特定的侧链酰胺。

本发明人寻求从通用中间体生产各种有用紫杉烷衍生物的方法。我们的最初兴趣源自Kingston等人[5]公开的方法。它教导如果我们能发现生产这些中间体的新的有效方法，我们将能够开发生产许多有价值紫杉烷的商业合成。本发明实现了我们的目标。同样地，我们发现Kingston条件效率相当低，我们必须对其进行相当大的改进以得到需要的结果。

发明概述

发明了生产紫杉醇的有效方法。该方法涉及独特的苯基异丝氨酸衍生物的产生，该异丝氨酸衍生物然后与合适保护的浆果赤霉素III衍生物反应以生产紫杉烷底物，该底物可以加工成紫杉醇和其它潜在有用的紫杉烷衍生

物。本发明更详细地公开如下。

优选实施方案的详细描述

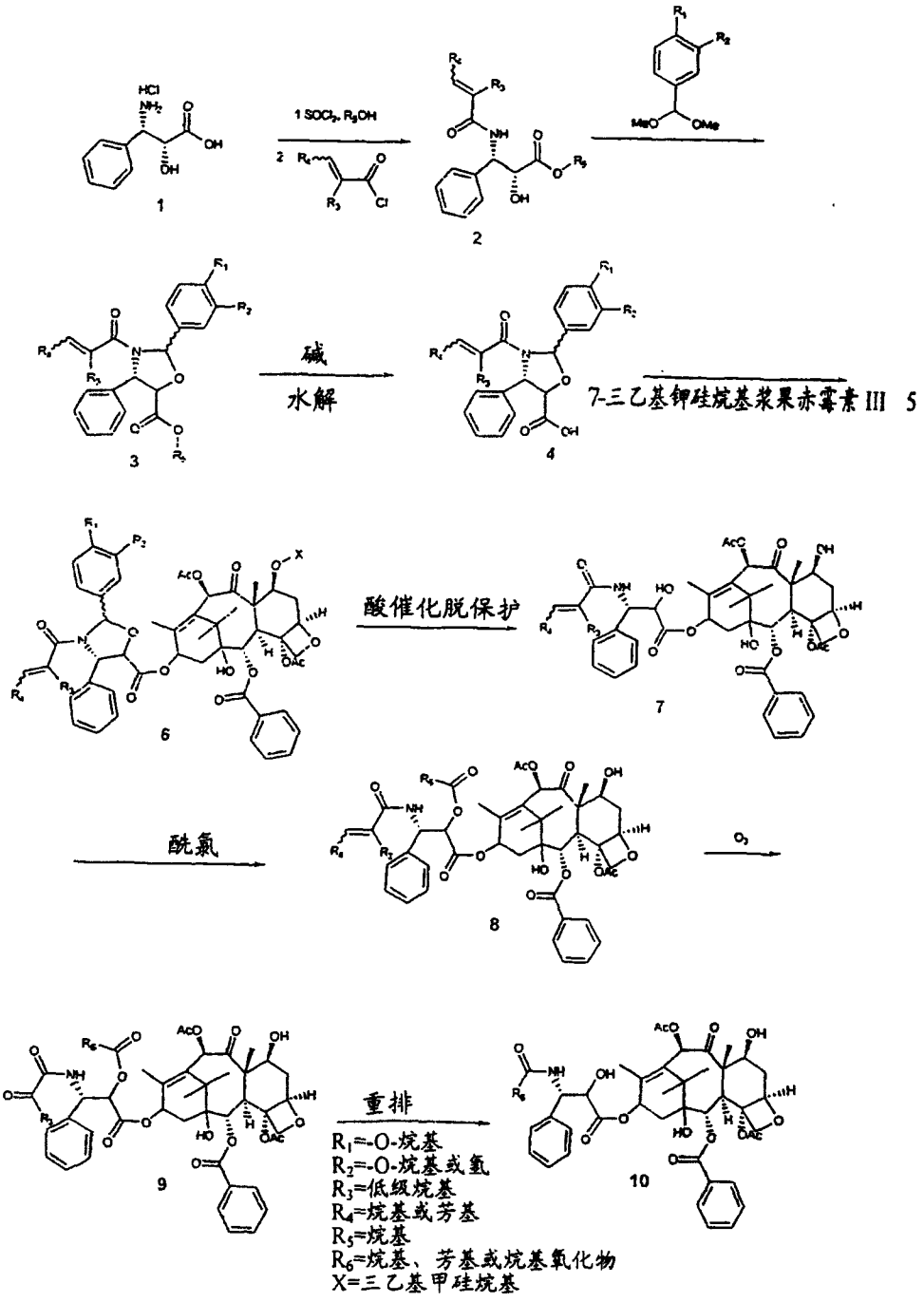
2R,3S-苯基异丝氨酸的α,β-不饱和酰胺如下方式生产：最初地 2R,3S-苯基异丝氨酸盐酸盐(1)与甲醇和亚硫酰氯反应以酯化酸基团并形成甲基酯。随后在碱性到中性条件下，此化合物与α-甲基肉桂酰氯反应产生为结晶物质酰胺(2)。在酸性催化下，化合物 2 与活化的苯甲醛二甲基缩醛环化，形成化合物 3。在大气压回流下或在减压回流下的合适溶剂是甲苯。然而，也可以使用能够去除甲醇的其它非反应性溶剂。活化苯甲醛定义为在环上包含至少一个给电子甲氧基，并为促进下一步骤中的水解所必须。活化基也必须能够提供侧链酸的形成，与保护浆果赤霉素的偶合之后也能够提供水解，而不会导致紫杉烷结构的显著分解。我们发现在 4-位含烷基醚基团的苯甲醛是合适的，但含两个烷基醚基团的苯甲醛甚至更好。优选甲氧基，并且 3,4-二甲氧基苯甲醛证明为最合适的活化苯甲醛。将化合物 3 用碱水解并酸化以生产适于偶合的羧酸(4)。必须选择水解和酸化步骤的条件以避免苯基异丝氨酸部分 2-位发生差向异构，或在酸的情况下，避免敏感噁唑中间体的断裂。优选碱如金属氢氧化物，并优选氢氧化锂。合适的溶剂是醇和四氢呋喃。可以使用各种酸进行酸化，但优选是 pH 大约为 2 的盐酸或柠檬酸。

10-脱乙酰浆果赤霉素 III("10-DAB")从作为可恢复来源的欧紫杉针获得。此化合物的 7-位由保持基团如甲硅烷基醚保护。优选的保护基团是三乙基甲硅烷基醚。三乙基甲硅烷基醚可以由数种已知方法如吡啶 TESCl 或二甲基甲酰胺/咪唑/TESCl 进行连接。然后通过 10-羟基的乙酰化，将三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰浆果赤霉素 III(7-TES-10-DAB-III)转化成 7-TES 浆果赤霉素 III(5)。此乙酰化可以在吡啶中由乙酰氯完成或由采用烷基锂的脱质子化和采并用乙酸酐进行乙酰化实现。化合物 5 现在适用于与先前所述酸衍生物(4)进行偶合。

5 和 4 偶合产生化合物 6，可以容易地采用二环己基碳二亚胺与 DMAP 来实现。合适的溶剂是甲苯和乙酸乙酯或类似的有机溶剂。合适的温度是 0℃-回流温度，然而优选 25-40℃。化合物 6 可容易地作为固体物质分离出来。现在必须在酸性条件下去除两个保护基团。三乙基甲硅烷基可以容易地除去，但噁唑基团需要活化去除。没有活化基团时，主要观察到分解。用于此

反应的合适溶剂是醇或四氢呋喃，并采用强酸催化剂如气体氯化氢、含水HCl或三氟乙酸。用于反应的合适温度是0℃-回流温度，但优选0-40℃。保护基团的完全裂解形成化合物7。使用各种条件选择性进行2'-位苯甲酰化。我们发现在二氯甲烷中的苯甲酰氯/三乙胺/碳酸氢钠特别适于此转化。其它反应条件包括在甲苯中的DCC/苯甲酸条件。形成了化合物8。用臭氧氧化断裂烯烃完成合成，产生化合物9，采用类似于Kingston指示的那些条件，化合物9进一步重排成紫杉醇。得到的紫杉醇的纯化可以容易地用色谱方法和结晶实现。

下面总结以上讨论的一般反应步骤。



参考文献

1.J. N. Denis, A. E. Greene, D.Guenard, F. Gueritte-Vogelein, L. Mangantal, P. Potier, J.Amer.Chem.Soc.,1988,110,5917。

2.R. A. Holton, EPA 400791,1990

3.Rhone-Poulenc Rorer, USP5,476,954: WO94/07878; WO94/07879

4.Bristol-Myers Squibb EPA 0735036 A1 1996

5.Kingston, Monlinero, Gunatilaka USP5,470,866 1995

实施例 1

7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III(化合物 5)的合成

将 50 克(7.44 毫摩尔)7-TES-10-DAB III 溶于 700ml 四氢呋喃中，并冷却到-55℃。缓慢加入 80ml 的 1.1M BuLi 的己烷溶液，将混合物在-55℃搅拌 60 分钟。缓慢加入乙酸酐(22.5 克)，将混合物在-55℃搅拌 60 分钟。在除去冷却浴和温热到室温之后，通过向反应混合物中加入 450ml 水和 1000ml 乙酸乙酯萃取得到有机溶液。溶液用硫酸镁干燥。蒸发溶液直到留下 70ml 溶液，并加入 150mL 庚烷得到沉淀。过滤得到 7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 46.5g(87%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ: 0.64 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.19 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.95 (d, J = 7Hz, 1 H), 4.17 (s, 2H), 4.53 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.89- 5. 02 (m, 2H), 5.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.12 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3COCD_3) δ: 5.5, 6.7, 10.0, 14.9, 20.4, 22.2, 26.6, 37.7, 43.2, 47.6, 58.7, 67.4, 72.9, 75.3, 76.2, 76.3, 78.0, 80.7, 84.2, 128.9, 130.3, 131.0, 132.5, 133.5, 145.6, 166.1, 169.2, 170.4, 202.4.

实施例 2

(2R,3S) 2-羟基-3-(2′-甲基-3′-苯基-丙-2′-烯酰氨基)-3-苯基-丙酸甲酯(化合物 2)的合成

在 20-30℃下搅拌α-甲基肉桂酸(45g)和亚硫酰氯(50g)。5 分钟之后，加

入 0.3ml 二甲基甲酰胺，并在 20-30℃保持搅拌 1 小时，得到粗α-甲基肉桂酰氯(溶液 A)。

将 50g 的(2R,3S)-苯基异丝氨酸·盐酸盐溶于 750mL 的 MeOH 中，然后将混合物冷却到 0-5℃。将反应保持在 0-5℃，并向反应混合物中缓慢加入 82.5g 亚硫酰氯。其后在 0-5℃下搅拌反应 1 小时(溶液 B)。将 1L 乙酸乙酯和 900mL 的 H_2O 加入到溶液 B 中，并通过加入 3N NaOH 将此混合物的酸度调节到 pH8-9。

在快速搅拌的同时，将溶液 A(α-甲基肉桂酰氯)与 250ml EA 溶液加入到溶液 B 中，并将温度保持在 0-5℃，在此期间通过加入 3N NaOH 将 pH 调节到 8-9。另外搅拌 1 小时之后，反应混合物用乙酸乙酯萃取，35g $MgSO_4$ 干燥，在减压下除去溶剂得到 53g 化合物 2(93%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.10 (s, 3H), 3.04 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.60(s, 1H), 5.64 (d, J=12 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 10H).

实施例 3

(2R,3S) 2-羟基-3-(2′-甲基-丙-2′-烯酰氨基)-3-苯基-丙酸甲酯的合成

方法类似于(2R,3S) 2-羟基-3-(2′-甲基-3′-苯基-丙-2′-烯酰氨基)-3-苯基-丙酸甲酯的合成方法，但使用甲基丙烯酸代替α-甲基肉桂酸。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ: 1.95 (s, 3H), 3.18 (d, J = 3.2 Hz 1H), 3.83 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.56 (d, J = 8Hz), 5.69 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H).

实施例 4

(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(3′,4′-二甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸甲酯(化合物 3)的合成

将含 11.76g 的 3,4-二甲氧基苯甲醛、0.13g 的 pTSA、50mL 甲苯和 9.29g 三甲基原甲酸酯的反应烧瓶加热回流 30 分钟。在减压(50℃,40mmHg)下从反应混合物除去溶剂 1 小时直到除去 50ml 溶剂。其后将甲苯(10mL)加入到混合物中，将混合物进一步在减压(50℃,40mmHg)下蒸馏 1 小时直到除去 20ml 溶剂。将 20g 化合物 2、0.56g 的 pTSA 和 120mL 甲苯加入到反应混合物中。然后将反应混合物加热回流 1 小时，然后将反应混合物冷却到 30-40℃。用

30mL 饱和 $NaHCO_3$ 洗涤，除去水层，在减压下除去有机溶剂得到油性残余物。在将乙酸乙酯(60mL)加入到油性残余物中溶解混合物，加入 420mL 己烷形成沉淀物。在过滤和干燥后，获得 25.3g 化合和 3。

两种非对映体混合物的 NMR 光谱:

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ: 1.31 (s, 3H; 次要的), 1.90 (s, 3H; 主要的), 3.63 (s, 3H; 主要的), 3.70 (s, 3H; 次要的), 3.76 (s, 3H; 次要的), 3.83 (s, 3H; 主要的), 3.84 (s, 3H; 次要的), 3.87 (s, 3H; 主要的), 4.75 (d, J = 6.0 Hz; 次要的), 5. 07 (d, J = 1. 4 Hz, 1H ; 主要的), 5. 67 (d, J = 6.0 Hz, 1H ; 次要的), 5. 71 (s, 1H ; 主要的), 6.42 (s, 1H ; 主要的), 6.67 (s, 1H ; 主要的), 6.73 (s, 1H ; 次要的), 6.94-7.48 (m, 13H; 混合的).

^{13}CNMR(100 MHz, CD_3COCD_3,主要的) δ: 15.2, 52.4, 55.4, 55.6, 64.3, 81.9, 91.6, 111.4, 111.6, 120.9, 127.7, 127.9, 128.2, 128.6, 128.9, 129.3, 131.0, 131.2, 133.9, 136.0, 140.4, 149.6, 150.3, 170.8, 173.5.

^{13}CNMR(100 MHz, $CDCl_3$,次要的) δ: 14.3, 52.4, 55.9, 56.1, 64.8, 83.4, 93.3, 111.1, 111.4, 120.5, 126.9, 127.7, 128.2, 128.3, 129.0, 129.0, 130.9, 131.8, 135.4, 135.7, 139.3, 149.3, 150.1, 169.4, 172.1.

实施例 5

(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(4′-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸甲酯的合成

所用方法类似于(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(3′,4′-二甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸甲酯的合成方法，但使用 4-甲氧基苯甲醛代替 3,4-二甲氧基苯甲醛。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDC1_3$) δ: 1. 88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.19-7.45 (m, 10 H).

^{13}CNMR(125 MHz,$CDCl_3$) δ: 15.4, 52.7, 55.3, 64.4, 81.9, 91.3, 113.7, 127.3, 127.6, 128.1, 128.2, 128.7, 129.0, 123.0, 131.3, 133.1, 135.4, 139.2, 160.0, 170.5.

实施例 6

(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(3′,4′-二甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸(化合物 4)的合成

在室温下，将化合物 3(25g)的 125ml 四氢呋喃溶液与 63ml 的 1N LiOH 一起加入。30 分钟后，通过加入 1N HCl 将混合物 pH 调节到 2。分离含水部分后，将有机部分用盐水洗涤，并用 $MgSO_4$ 干燥。在减压下除去溶剂定量得到化合物 4。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ: 主要 1.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.88 (s, 3H) 5.02 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6. 42 (s, 1H), 6. 827.63 (m, 14H); 次要 1. 28 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6. 64 (s, 1H), 6. 92-7.54 (m, 14H).

实施例 7

采用(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(3′,4′-二甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸进行的 7-三乙基甲硅烷基-浆果赤酶素 III-13-O-酯(化合物 6)的合成

将上述方法得到的化合物 4 与 25g 的 7-TES-浆果赤酶素 III、12.5g 二环己基碳二亚胺(DCC)、0.9g 的 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)和 300mL 甲苯混合，将混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中，加入 50mL 的 1N HCl，并搅拌 30 分钟产生沉淀物。过滤固体和分离含水部分得到在甲苯中的粗产物。用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤粗产物，在减压下除去溶剂提供干燥的粗化合物 6。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ： 0.59 (q, J = 8.2 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.86-1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.21-2.37 (m, 1H), 2.47- 2.55 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.86 (d, J = 6. 9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 10.2,6.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5. 01 (s, 1H), 5.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5. 75 (s, 1H), 6.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8. 4 Hz, 1H), 6.98 (d,J = 7.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7. 4 Hz, 1H), 7.15 7.52 (m, 12H), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

实施例 8

采用(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(4′-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸进行的 7-三乙基甲硅烷基-浆果赤酶素 III-13-O-酯的合成

所用方法类似于采用(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(3′,4′-二甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸进行的 7-三乙基甲硅烷基-浆果赤酶素 III-13-O-酯的合成方法，但使用 4-甲氧基苯甲醛代替 3,4-二甲氧基苯甲醛。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.58 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.24 (s. 3H), 1.59 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.12 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.51 (ddd, J = 14. 4,9.7,6.7 Hz, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 10. 5,6.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 9. 6,1.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.31 (td, J = 9.1,1.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90-6. 96 (m, 4H), 7.44-7. 49 (m, 4H), 7.60 (tt, J = 7.4,1. 1Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H)。

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.3, 6.7, 10.0, 14.6, 15.4, 20.8, 21.0, 21.4, 22.0, 26.6, 35.4, 37.2, 43.3, 48.8, 55.3, 58.5, 71.6, 72.2, 74.9, 75.0, 76.5, 79.0, 80.9, 84.2, 113.9, 127.5, 127.6, 128.2, 128.3, 128.6, 128.8, 128.8, 129.0, 129.2, 129.8, 130.1, 131.6, 133.0, 133.7, 134.1, 135.3, 139.3, 139.7, 160.1, 167.1, 169.1, 169.9, 167.0, 201.7.

实施例 9

采用(4S,5R)-N-(2′-甲基-丁-2^{i}-(E)-烯酰基)-2-(3′,4′-二甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸进行的 7-三乙基甲硅烷基-浆果赤酶素 III-13-O-酯的合成

所用的方法类似于采用(4S,5R)-N-(α-甲基肉桂酰基)-2-(4′-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸进行的 7-三乙基甲硅烷基-浆果赤酶素 III-13-O-酯的合成，但使用惕各酸代替α-甲基肉桂酸。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ: 0. 65 (q, J = 7.5 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.41-2.60 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.60 (dd, J =10.1,6.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 8. 9 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H),

5.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.30-7.72 (m, 8H), 8.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3COCD_3) δ: 5.4, 6.6, 10.0, 12.6, 13.1, 14.7, 20.3, 21.2, 21.9, 26.4, 36.5, 37.7, 43.8, 47.2, 55.4, 55.6, 58.8, 64.3, 71.8, 72.9, 75.2, 75.4, 76.3, 78.0, 81.0, 82.2, 84.1, 92.8, 111.4, 111.6, 120.4, 127.8, 128.2, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 130.3, 130.7, 131.2, 133.2, 133.6, 134.8, 139.8, 140.6, 149.7, 150.3, 166.0, 169.2, 170.7, 170.8, 173.6, 201.7.

实施例 10

采用(2R,3S)-N-α-甲基肉桂酰基-3-苯基异丝氨酸进行的 5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯(化合物 7)的合成

在冰温度下，将上述方法得到的化合物 6 与 85ml 四氢呋喃进行混合。将 12N HCl(50mL)和四氢呋喃(90mL)的预冷溶液加入到混合物中。在冰温度下搅拌 4 小时后，将 1.3L 乙酸乙酯和 500mL 水加入以中止反应，分离含水部分。将有机溶液采用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，并在减压下除去溶剂以得到粗化合物 7。

^1H NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ: 1.17 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.72-1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 2.09 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H), 3.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J =10.8,6.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.27 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.64 (m, 16 H), 8.14-8.17 (m, 2H).

实施例 11

采用(2R,3S)-N-甲基丙烯酰基-3-苯基异丝氨酸进行的 5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯的合成

所用方法类似于采用(2R,3S)-N-α-甲基肉桂酰基-3-苯基异丝氨酸进行的

5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯的合成，但使用甲基丙烯酸代替α-甲基肉桂酸。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): 1.21 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1. 93 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.34-2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 4.18 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.43 (五重峰, J = 5. 6 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 6.4,4.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 9.2,4.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.62 (dd, J = 8.8,4.4 Hz, 1H), 5.71 (J = 7.2 Hz, 1H), 5. 78 (s, 1H), 6.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.12-7.72 (m, 9H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

实施例 12

采用(2R,3S)-N-α-甲基肉桂酰基-O-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸进行的 5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯(化合物 8)的合成

在冰温度下，将来自上述方法的化合物 7 与 1L 二氯甲烷、9.5g 三乙胺和 4g 苯甲酰氯一起加入。在搅拌 3 小时之后，加入 110mL 甲醇，此混合物另外搅拌 2 小时。采用水和盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，在减压下除去溶剂得到粗化合物 8。此粗化合物由甲醇结晶得到精制的 30g 化合物 8(从化合物 4-8 的收率为 60%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ : 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07-2.10 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 15.4,9.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H), 3.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7. 1 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 4.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.99 (d, 7.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7. 2 Hz, 1H), 5. 73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.06-6.10 (m, 1H), 6.21, (t, J = 8.5,1H), 6.45 (s, 1H), 7.28-7.71 (m, 16 H), 8.12-8.15 (m, 4H), 8.35 (d, J = 8. 5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3COCD_3) δ: 9.7, 14.4, 14.7, 20.3, 22.7, 26.6, 43.7, 46.7, 54.0, 58.5, 72.1, 75.4, 75.7, 76.0, 78.3, 81.2, 128.0, 128.2, 128.7, 128.8, 129.0, 129.1, 129.2, 129.4, 129.7, 130.2, 130.4, 130.8, 133.2, 133.4, 133.6, 133.9, 134.2, 136.5, 138.1, 141.8, 165.9, 166.1, 169.2, 170.1, 170.2, 170.4, 203.3.

实施例 13

采用(2R,3S)-N-丙酮酰基-O-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸进行的 5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯(化合物 9)的合成

在装配有搅拌棒、温度计和两个玻璃管(O_3 的入口和出口)的三颈 1L 圆底烧瓶中，在二氯甲烷(150ml)中溶解化合物 8(4.36g)。将烧瓶浸入位于磁力搅拌器上的冷却浴(丙酮干冰)中。当溶液的温度达到-50℃时，将臭氧通过混合物 4 分钟。随后将反应混合物采用滴加 1ml 二甲基硫醚处理。在旋转蒸发器上蒸除溶剂得到粗残余化合物 9。将粗化合物 9 在硅胶上进行色谱，采用丙酮和己烷洗脱，提供精制化合物 9(3.96g)。

^{1}HNMR(400 MHz, CD_3COCD_3) δ: 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.68-1.86 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.33-2.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 13.8, 8.2 Hz, 2H), 4.43 (pentet, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.72-5.80 (m 2H), 6.10 (t,J = 9.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.467.73 (m, 10H), 8.09 (t, J = 8. 4 Hz, 4H), 8.72 (br, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3COCD_3) δ: 9.7, 14.4, 20.3, 22.7, 24.3, 26.6, 36.1, 36.3, 43.6, 46.2, 54.6, 58.5, 71.4, 71.5, 75.7, 75.8, 75.6, 78.3, 81.1, 84.5, 128.2, 128.8, 129.2, 129.3, 129.4, 129.9, 130.1, 130.4, 130.8, 133.7, 134.0, 134.3, 137.0, 141.7, 161.0, 165.7, 166.1, 169.2, 170.2, 170.4, 196.5, 203.2.

实施例 14

采用(2R,3S)-N-丙酮酰基-O-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸进行的 5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮 4,10-二乙酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯(紫杉醇)的合成

将 543mg 化合物 9 和 211mg 邻苯二胺溶于 25mL 四氢呋喃中。在室温下，将 1.98g 乙酸加入到四氢呋喃溶液中，然后将反应烧瓶放入 45℃油浴中。在 30 小时后，减压下除去溶剂。将 20mL MeOH、80ml H_2O 和 20mL 1N HCl 加入到残余物中并搅拌 10 分钟得到沉淀物。通过滤纸的过滤得到 445mg 紫

杉醇产物。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ: 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 15.4,9.1 Hz, 1 H), 2.41 (dd, J = 15.4,9.1 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3H), 2.44-2.52 (m, 1H), 3.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 4.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.87 (dd, J = 7.1,4.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 8Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.70 (m, 10H), 7.91-7.93 (m, 2H), 8.11-8.15 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3COCD_3) δ: 9.7, 14.3, 20.3, 21.9, 22.6, 26.6, 36.3, 36.7, 43.7, 46.7, 56.5, 58.6, 71.4, 71.9, 74.3, 75.4, 75.7, 76.3, 78.3, 81.2, 84.5, 127.8, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 129.0, 130.4, 130.8, 131.8, 133.6, 133.9, 139.8, 141.5, 166.1, 167.2, 170.2, 170.6, 173.2, 203.3.