

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07F 7/18

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95192429. X

[45]授权公告日 2000 年 11 月 15 日

[11]授权公告号 CN 1058497C

[22]申请日 1995. 4. 3 [24]颁证日 2000. 8. 19

[21]申请号 95192429. X

[30]优先权

[32]1994. 4. 5 [33]FR [31]94/03979

[86]国际申请 PCT/FR95/00419 1995. 4. 3

[87]国际公布 WO95/26967 法 1995. 10. 12

[85]进入国家阶段日期 1996. 10. 4

[73]专利权人 罗纳-布朗克罗莱尔股份有限公司

地址 法国安东尼

[72]发明人 J·P·巴斯塔特 J·P·莱康特

[56]参考文献

WOB/06094 1993. 4. 1 C07D30514

审查员 张轶东

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 王 杰

权利要求书 2 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ的制备方法

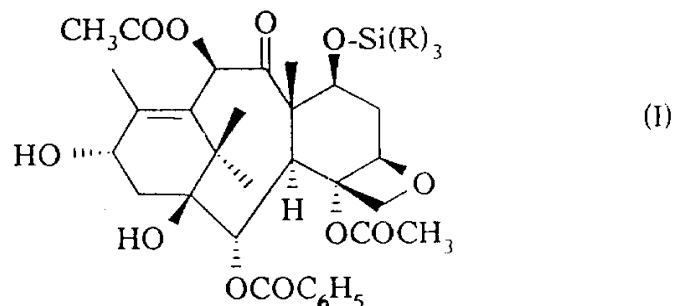
[57]摘要

由 10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ制备 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ的方法。

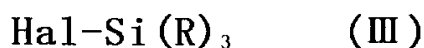
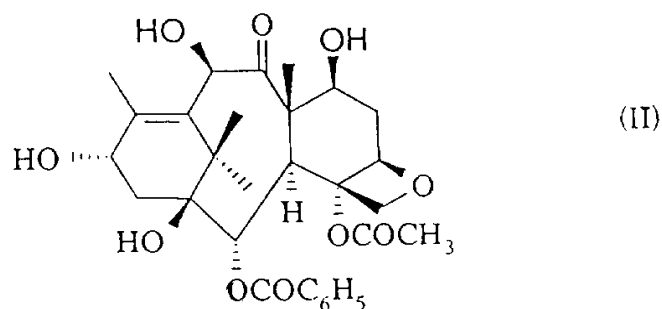
ISSN 1000-4274

# 权 利 要 求 书

1. 具有下述通式 (I) 的 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素 III 的制备方法:



式中 R 相同或不同, 表示  $C_{1-4}$  直链或支链烷基, 其特征在于用下述通式 (III) 所示甲硅烷基化试剂处理具有下述通式 (II) 的 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III:



式中 Hal 表示卤素原子, R 如前面所限定, 然后用乙酰处理而不用分离中间产物 7-三烷基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于在碱性有机溶剂中操作。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其特征在于碱性有机溶剂选自吡啶和被一个或多个含有 1-4 个碳原子的烷基取代的吡啶。

4. 根据权利要求 2 的方法, 其特征在于碱性有机溶剂是吡啶。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于相对于每摩尔 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 使用 1.5-2.5 摩尔甲硅烷基化试剂。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于相对于每摩尔 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 使用 5-7 摩尔乙酰。

7. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于在温度 0-15℃ 下用甲硅烷基化试剂进行处理。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于在温度约 20℃ 下用乙酐进行处理。

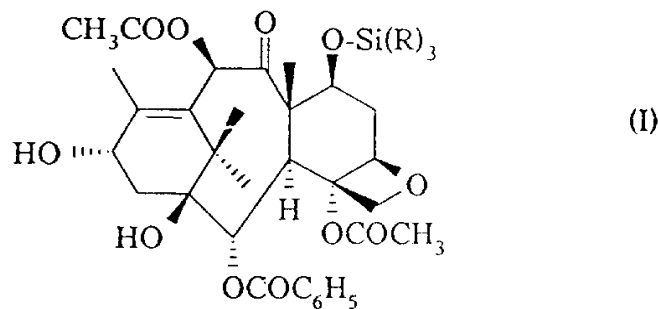
9. 权利要求 1-8 中任一项的方法制备的通式(I)的 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ, 其中每个 R 符号表示含有 1-3 个碳原子的烷基。

10. 权利要求 1-8 中任一项的方法制备的通式(I)的 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ, 其中每个 R 符号表示乙基。

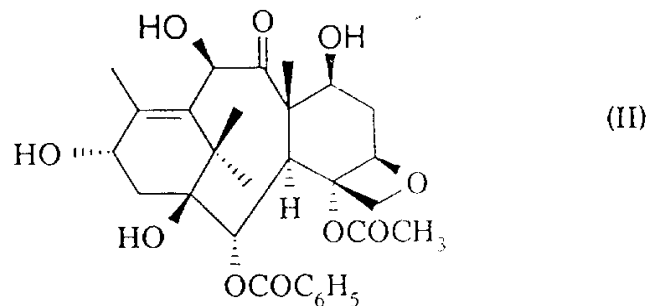
# 说明书

## 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素 III 的制备方法

本发明涉及一种具有下述通式 (I) 的 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素 III 的新的制备方法:



式中符号 R 可相同或不相同, 它代表含有 1-4 个碳原子的, 或许由苯基取代的烷基, 所述的 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素 III 是由具有下述通式的 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 制备的:



在通式 (I) 中, 优选地, 这些符号 R 中的每一个都表示含有 1-4 个碳原子的直链或支化的烷基。更优选地, 这些符号 R 中的每一个都表示乙基。

具体地由 J-N.Denis 和 A.E.Greene, *J.Amer.Chem.Soc.*, **110**, 5917-5919 (1988) 人们知道, 以化学式 (II) 的 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 作为原料, 通过首先使塔三烷 (taxane) 环的 7-位选择性甲硅烷基化, 得到 7-三烷基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III, 然后使如此得到的 7-三烷基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 在 10 位选择性乙酰化, 制备出通式 (I) 的产品。

根据已知的方法, 用过量的下述通式的三烷基甲硅烷基卤处理 10-脱乙

酰基浆果赤霉素 III 进行甲硅烷基化反应:



其中 Hal 表示卤素原子,R 如前面所定义,这个反应是在诸如吡啶之类的碱性有机溶剂中,于温度约 20℃ 的条件下进行操作的。一般地,可达到 7-三烷基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 产率为约 85%。

根据已知的方法,在诸如吡啶之类的碱性有机溶剂中,于温度约 0℃ 的条件下进行操作,由过量的乙酰氯处理 7-三乙基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 进行乙酰基化。一般地,由 7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 开始,化学式 (I) 的 7-三烷基甲硅烷氧基浆果赤霉素 III 的产率为约 85%。

这样,根据已知的方法,7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素 III 的产率为约 72%。

现在发现,这正构成本发明的主题,不用分离中间产物 7-三烷基甲硅烷基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 而进行甲硅烷基化和乙酰基化,可以较高的产率得到通式 (I) 的产品。

根据本发明,10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 在选自吡啶和由一个或多个含有 1-4 个碳原子的烷基取代的吡啶之类有机碱性溶剂的溶液里,在温度 0-15℃ 下用通式 (III) 的甲硅烷基化试剂处理,然后在温度约 20℃ 下用乙酐处理。

采用本发明的方法需要使用比已知方法少得多的甲硅烷基化试剂。一般地,相对于每摩尔 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 要使用 1.5-2.5 摩尔甲硅烷基化试剂。

一般地,相对于每摩尔 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 要使用 5-7 摩尔乙酐。

7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素 III 由其在诸如乙酸乙酯之类脂族酯中的溶液开始,用异丙醚之类的醚在水中沉淀和结晶,可以分离 7-三烷基甲在浆果赤霉素 III。一般地,由使用的 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 开始的产率是约 80%。

本发明得到的 7-三烷基甲硅烷基浆果赤霉素 III 在分离后或以诸如乙酸乙酯之类脂族酯溶液形式可根据如 EP-0 336 840 专利或国际申请 WO92/09589 中描述的已知方法用于制备 (2R,3S)-3-苯甲酰氨基-2-羟基-3-苯基丙酸 4,10-二乙酰基-2 $\alpha$ -苯甲酰氧基-5 $\beta$ ,20-环氧-1,7 $\beta$ -二羟基-9-氧-紫杉-11-烯-13 $\alpha$ -酯或其衍生物。

下面实施例说明实施本发明的方法。

### 实施例

在 293.9 克在 2.7 升吡啶中的 10-脱乙酰基茱萸赤霉素 III 溶液中,在 1 小时 20 分钟加入 182 克三乙基甲硅烷基氯。所得到的溶液在 5 ℃ 搅拌 40 小时。这时加入 360 克乙醚,同时将温度保持在 5 ℃。得到的悬浮液在 20 ℃ 搅拌 48 小时,然后倒入 40 升冰水。采用过滤分离所得到的沉淀,再用 2 升水洗 8 次,最后将沉淀溶解在 3 升乙酸乙酯中。在硫酸镁上干燥有机相。在过滤并减压浓缩后,在异丙醚中结晶所得到的产物。这样得到 7-三乙基甲硅烷基茱萸赤霉素 III,其产率是 77%,7-三乙基甲硅烷基茱萸赤霉素 III 具有如下特性:

-熔点:254 ℃

-质子核磁共振谱:(400MHz;CDCl<sub>3</sub>, δ ,ppm):0.58(mt,6H:乙基 CH<sub>2</sub>);  
0.92(t,J=7.5Hz,9H:乙基 CH<sub>3</sub>);1.02(s,3H:CH<sub>3</sub>);1.18(s,3H:CH<sub>3</sub>);  
1.68(s,3H:CH<sub>3</sub>);1.75(宽的 s,1H:在 1 位的 OH);1.87 和 2.53(2mt,每个 1H:在 6 位的 CH<sub>2</sub>);2.18(s,6H:CH<sub>3</sub> 和 COCH<sub>3</sub>);2.27(mt,2H:在 14 位的 CH<sub>2</sub>);2.28(s,3H:COCH<sub>3</sub>);2.47(宽的 s,1H:在 13 位的 OH);3.88 (d,J=7Hz,1H:H<sub>3</sub>);4.13 和 4.30(2d,J=8.5Hz,每个 1H:在 20 位的 CH<sub>2</sub>);4.50(dd,J=11 和 7Hz,1H:在 7 位的 H);4.81(mt,1H:在 13 位的 H);4.95(宽的 d,J=10Hz,1H:在 5 位的 H);5.63(d,J=7Hz,1H:H<sub>2</sub>);6.46(s,1H:在 10 位的 H);7.46(t,J=8.5Hz,2H:在间位的-OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);7.60(t,J=8.5Hz,1H:在-OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>对位上的 H);8.10(d,J=8.5Hz,2H:在-OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>邻位上的 H)。