

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

C07D305/14

C07D407/12

C07D409/12 C07D413/12

A61K 31/335

[21] ZL 专利号 93109348.1

[45]授权公告日 2000年5月10日

[11]授权公告号 CN 1052229C

[22]申请日 1993.7.30 [24]颁证日 2000.2.5

[21]申请号 93109348.1

[30]优先权

[32]1993.6.28 [33]US [31]08/080,704

[32]1992.10.1 [33]US [31]07/955,008

[32]1992.11.24 [33]US [31]07/981,151

[32]1992.12.23 [33]US [31]07/995,443

[32]1992.12.24 [33]US [31]07/996,455

[73]专利权人 布里斯托尔-米尔斯·斯奎布公司

地址 美国康涅狄格

[72]发明人 V·法瑞娜 S-H·陈

D·R·兰利 M·D·威特曼

J·坎特 D·万斯

[56]参考文献

WO9302064A1 1993.2.4

WO9306093A1 1993.4.1

审查员 彭见旭

[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

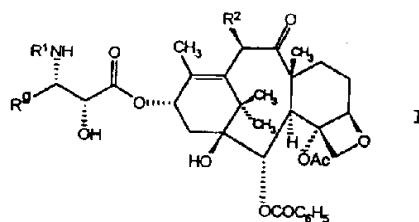
代理人 黄革生

权利要求书 2 页 说明书 65 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 7-脱氧红豆杉醇及其药物组合物

[57]摘要

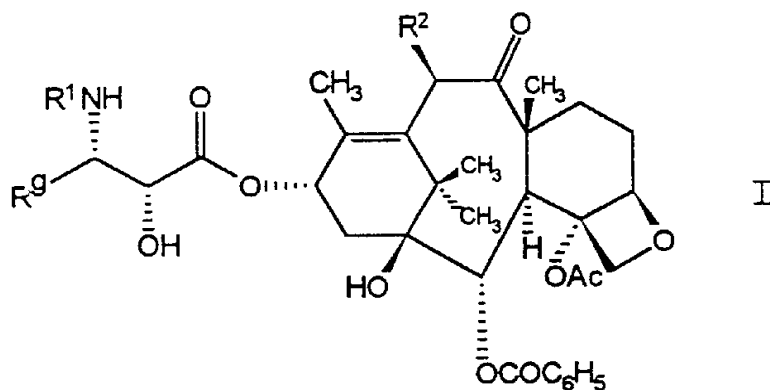
本发明提供了新的式 I 脱氧红豆杉醇,用于制备式 I 化合物的中间体及其药物配方,还提供了用式 I 化合物治疗哺乳动物肿瘤的方法。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物



其中

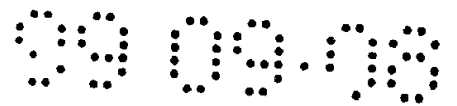
R^1 为 $-COR^2$, 其中 R^2 为 $RO-$ 或 R ;

R^8 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基, 或为式 $-W-R^x$ 的残基, 其中 W 为一键、 C_{2-6} 链烯二基或 $-(CH_2)_t-$, 其中 t 为 $1-6$; R^x 为萘基、苯基或杂芳基, 且 R^x 可任意被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或 $-CF_3$ 基团的 $1-3$ 个相同或不同基团取代;

R^2 为 $-OCOR$ 、 H 、 OH 、 $-OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-OCONR^oR$ 、 $-OCONHR$ 、 $-OCOO(CH_2)_tR$ 或 $-OCOOR$, 其中 t 为 $1-6$;

R 和 R^o 各自独立为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 链炔基或苯基, 它们可被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或 $-CF_3$ 的 $1-3$ 个相同或不同基团取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为氢或乙酰氧基; R^8 为苯基、2-呋喃基、4-噁唑基、2-甲基-4-噁唑基或 2-噻吩



基；且 R' 为 C₁₋₆ 烷氧羰基或苯甲酰基。

3. 根据权利要求 2 的化合物，它为 N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-7-脱氧红豆杉醇。

4. 根据权利要求 2 的化合物，它为 7-脱氧红豆杉醇。

5. 根据权利要求 2 的化合物，它为 N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-7-脱氧-10-脱乙酰基红豆杉醇。

6. 根据权利要求 2 的化合物，它为 7-脱氧-10-脱乙酰基红豆杉醇。

7. 根据权利要求 2 的化合物，它为 N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-7-脱氧红豆杉醇。

8. 根据权利要求 2 的化合物，它为 N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-7-脱氧红豆杉醇。

9. 根据权利要求 2 的化合物，它为 N-脱氧苯甲酰基-N-异丙氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-7-脱氧红豆杉醇。

10. 根据权利要求 2 的化合物，它为 N-脱苯甲酰基-N-正丁氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-7-脱氧红豆杉醇。

11. 一种药物组合物，它包括作为活性成分的权利要求 1-10 中任一项所述的化合物以及与其结合的一种或多种可作药用的载体、赋形剂或稀释剂。

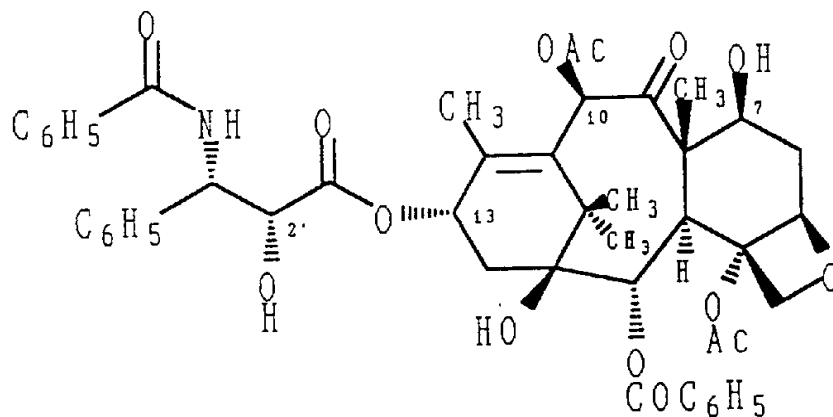
说明书

7-脱氧红豆杉醇及其药物组合物

本申请是1992年10月1日递交的美国专利申请U. S. S. N. 07/955, 008, 1992年11月24日递交的美国专利申请U. S. S. N. 07/981, 151以及1992年12月24日递交的美国专利申请U. S. S. N. 07/996, 455的部分继续申请。所有这三篇美国专利申请均加到本文中以作参考。

本发明涉及新的抗肿瘤剂以及制备它们的中间体。更具体地说, 本发明涉及7-脱氧红豆杉醇、7-脱氧-10-脱乙酰基红豆杉醇及其衍生物。

红豆杉醇最初是从*Taxus brevifolia* Nutt (Taxaceae) 的树皮中分离出来, 它具有如下结构((C) 2'-、7-、10-和13-位已标出):

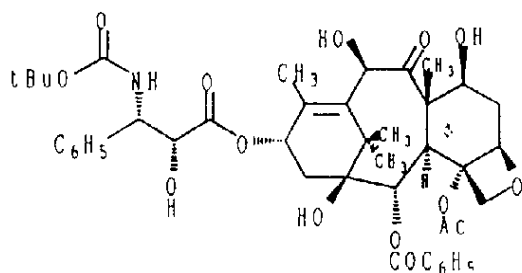


在由国立癌症研究所(NCI)主持的临床试验中, 红豆杉醇已显示出在对付晚期卵巢癌、乳腺癌及其它癌瘤方面具有良好前景。红

豆杉醇最近已被批准用于治疗转移性卵巢癌。

在抗有丝分裂药物中红豆杉醇的特点在于它即使在其它方面不利的条件下也能够促进来自微管蛋白的稳定微管的集合。该药物与微管结合，使其稳定而不解聚，从而破坏了微管蛋白-微管平衡，进而抑制有丝分裂。有关红豆杉的作用机制、毒理学以及临床效力等，在大量文章中均有记载，如Rowinsky等人的Taxol: A Novel Investigational Antimicrotubule Agent, *J. Natl. Cancer Inst.*, 82: pp1247-1259 (1990)。

由于红豆杉醇在治疗癌症方面的显著效果的发现，许多实验室已着手实施设计红豆杉醇类似物的计划，以便寻找到更好的药理方案。这些计划的结果之一是例如发现了下式的 taxotere:

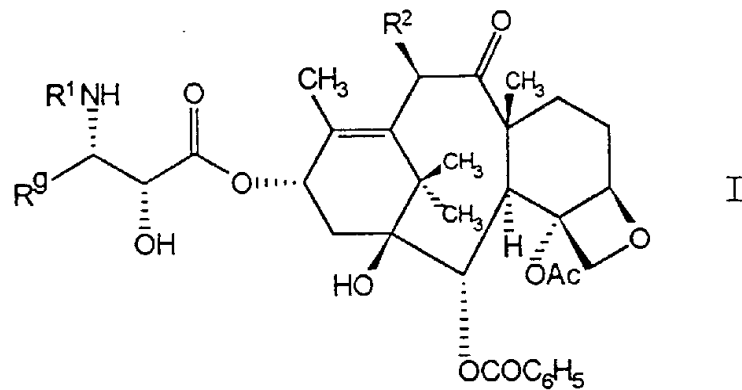


见 *Biologically Active Taxol Analogues with Deleted A-Ring Side Chain Substituents and Variable C-2' Configurations*, *J. Med. Chem.*, 34, pp 1176-1184 (1991); *Relationships between the structure of Taxol Analogues and Their Antimitotic Activity*, *J. Med. Chem.*, 34, pp 992-998 (1991).

而对于红豆杉醇(C)7-位或(C)10-位的结构-活性关系则相对地知道得较少。例如，Kingston等人在 *Journal of Natural Products: The Chemistry of Taxol, a Clinically Useful Anticancer Agent*, 53, No. 1, pp 1-12 (1990)中仅根据有限资料讨论了某些(C)7-酯和表-衍生物的结构-活性关系。为了对红豆杉醇活性所必需的结构要

求进行研究，本发明人完全除去了红豆杉醇(C)7-或(C)7-
 / (C)10-取代基，并已发现这些脱氧红豆杉醇仍保留了抗肿瘤
 活性。因此，本发明旨在提供7-脱氧红豆杉醇、7-脱氧-10-
 脱乙酰基红豆杉醇及其衍生物。

本发明涉及式 I 红豆杉醇衍生物



其中

R^1 为 $-CO R^z$ ，其中 R^z 为 $RO-$ 或 R ；

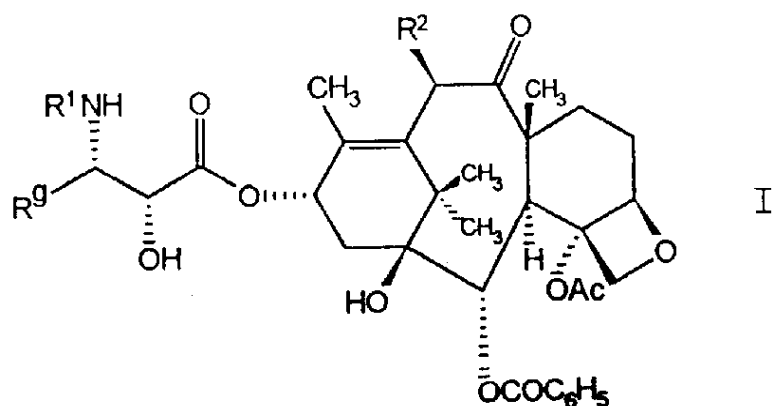
R^G 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基或
 式 $-W-R^x$ 基团，其中 W 为一键、 C_{2-6} 链烯二基或 $-(CH_2)_t-$ ，
 其中 t 为 $1-6$ ； R^x 为萘基、苯基或杂芳基，且 R^x 可被选自 C_{1-6}
 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或 $-CF_3$ 中的 $1-3$ 个相同或不同基团取
 代；

R^2 为 $-OOR$ 、 H 、 OH 、 $-OR$ 、 $-OSO_2R$ 、
 $-OCONR^oR$ 、 $-OCONHR$ 、 $-OCOO(CH_2)_tR$ 或
 $-OCOR$ ；其中 t 为 $1-6$ ；且

R 和 R^o 各自为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6}
 链炔基或苯基，并可被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或 $-CF_3$ 的
 $1-3$ 个相同或不同基团任意取代。

另外，本发明还提供了式 I 脱氧红豆杉醇的药物配方以及用于制备它们的中间体。本发明也提供了一种利用式 I 化合物治疗哺乳动物肿瘤的方法。

本发明涉及式 I 红豆杉醇衍生物



其中

R^1 为 $-CO R^2$ ，其中 R^2 为 $RO-$ 或 R ；

R^G 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基或式 $-W-R^X$ 基团，其中 W 为一键、 C_{2-6} 链烯二基或 $-(CH_2)_t-$ ，其中 t 为 $1-6$ ； R^X 为萘基、苯基或杂芳基，且 R^X 可被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或 $-CF_3$ 中的 $1-3$ 个相同或不同基团取代；

R^2 为 $-OCOR$ 、 H 、 OH 、 $-OH$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-OCONR^0R$ 、 $-OCONHR$ 、 $-OCOO(CH_2)_tR$ 或 $-OCOOR$ ；且

R 和 R^0 各自为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 链炔基或苯基，并可被选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素或 $-CF_3$ 的 $1-3$ 个相同或不同基团任意取代。

在本申请中，每一被定义过的符号在直到被重新定义之前均保留同一含义。

本发明化合物可利用反应流程 I 中所示的一般方法制备。在其中的步骤 (a) 是将氮杂环丁酮 IV 与式 II 化合物 (浆果赤霉素 III 衍生物) 反应。氮杂环丁酮 I V 类化合物是熟知的。它们或它们的前体的合成方法在例如以下文献中均有报道：

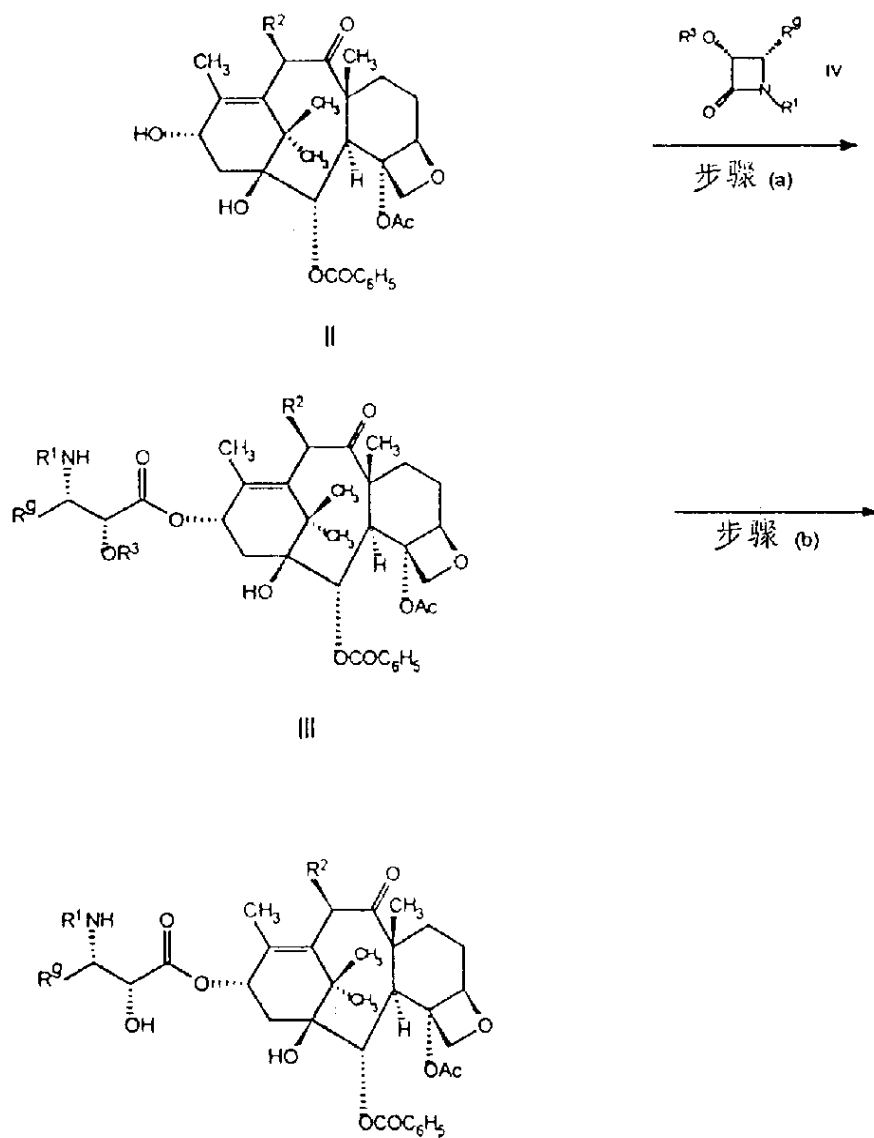
Application 0,400,971 A2 published on December 5, 1990; by Holton in European Patent Applications 0,534,709 A1, 0,534,708 A1, and 0,534,707 A1 all published on March 31, 1993; also by Holton in PCT application WO 93/06079 published April 1, 1993; by Ojima et al. in *Tetrahedron*, 48, No. 34, pp 6985-7012 (1992); *Journal of Organic Chemistry*, 56, pp 1681-1683 (1991); and *Tetrahedron Letters*, 33, No. 39, pp 5737-5740 (1992); by Brieva et al. in *J. Org. Chem.*, 58, pp 1068-1075; and by Palomo et al. in *Tetrahedron Letters*, 31, No. 44, pp 6429-6432 (1990);

所有这 10 篇文献均加到本说明书中以供参考。为了生产其它式 IV 氮杂环丁酮，可对上述方法作出适当改动，这些改动在本文或上述 10 篇文献中均未具体公开，但它们对本领域熟练技术人员来说均是显而易见的。

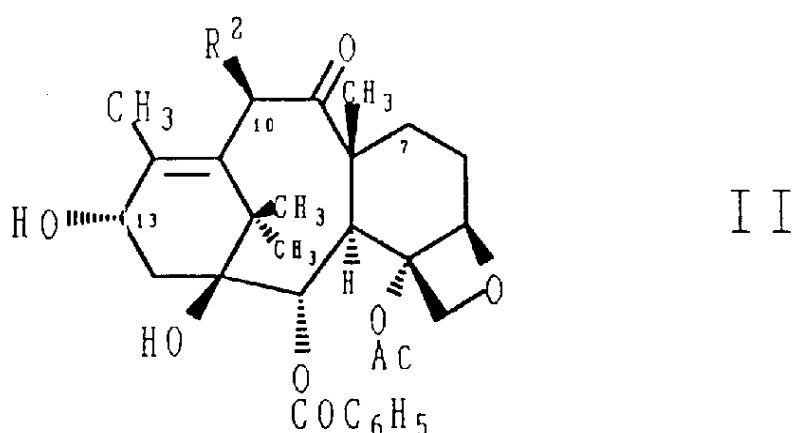
在欧洲专利申请 0,400,971 A2、0,534,739 A1、0,534,708 A1 和 0,534,707 A1 及 *Tetrahedron*, 48, No. PP 6985-7012 (1992) 所公开的方法中，是将式 IV 氮杂环丁酮与浆果赤霉素 III 衍生物或其金属醇化物的 (c) 13 - 羟基反应，得到具有各种 (c) 13 - 侧链的红豆杉醇类似物。在反应流程 I 的步骤 (a) 中，最好是在偶联之

前将 (c) 13 - 碳原子上的羟基转化为金属醇盐。该金属醇盐中的金属阳离子最好选自 Ia 或 IIa 族金属。所需金属醇盐可通过将式 II 化合物与强金属碱反应而形成，该强金属碱的例子有二异丙基酰胺锂、苯基锂、氢化钠、氢化钾、氢化锂等。例如，当需要醇锂时，是将式 II 化合物与正丁锂在惰性溶剂如四氢呋喃中反应。

反应流程 I



本申请中所使用的式 II 浆果赤霉素 III 衍生物的位置编号如下：

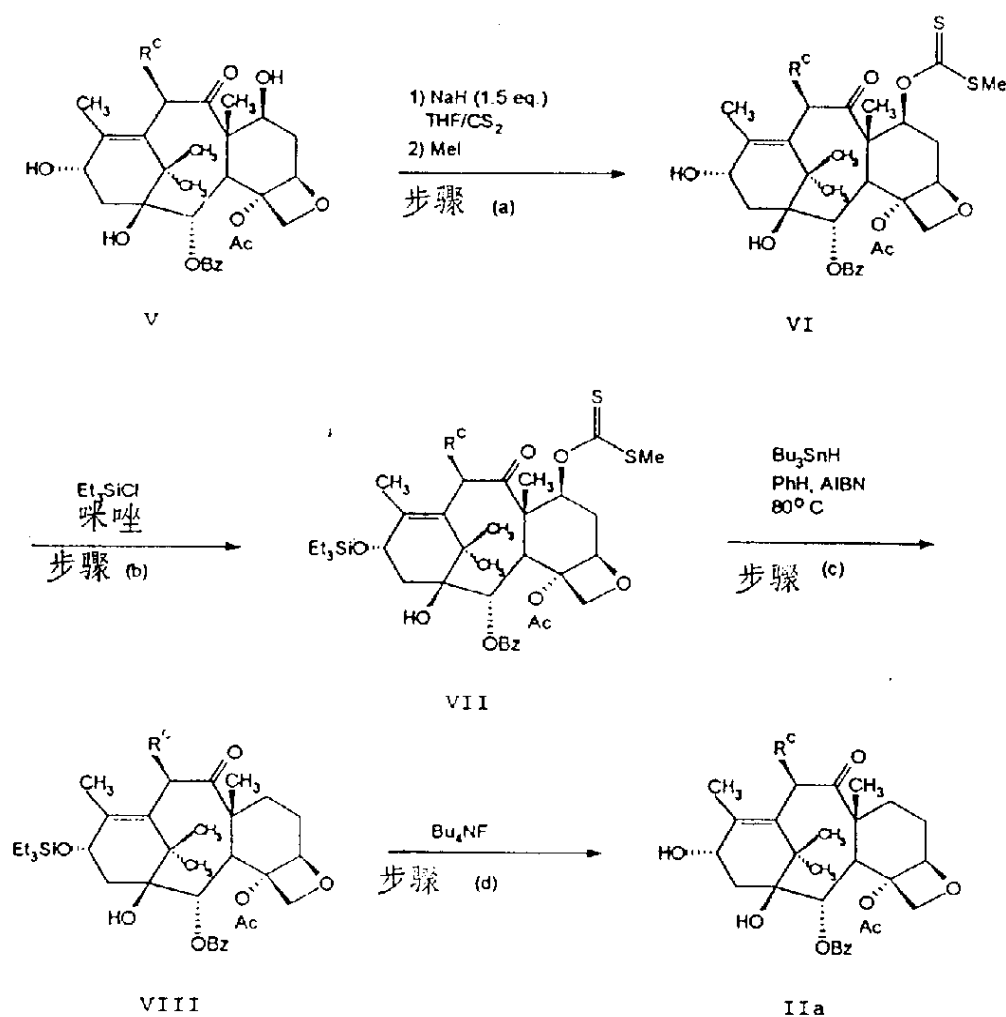


其中 R³ 为常规羟基保护基。常规羟基保护基指用于保护羟基官能团的基团，且它们是本领域熟练技术人员熟知的。优选的是能够被不导致分子其余部分明显破坏的方法除去和保护基。这类易除去的羟基保护基的例子有：氯代乙酰基、甲氧甲基、2, 2, 2-三氯乙氧甲基、2, 2, 2-三氯乙氧羰基、四氢吡喃基、叔丁基、苄基、对-硝基苄基、对-甲氧苄基、二苯基甲基、三 C₁-。烷基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。其它合适保护基可从 Chapter 2 of "Protecting Groups in Organic Synthesis", Second Ed., by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (1991, John Wiley & Sons) 中找到，尤其适用于式 IV 化合物的保护基是三乙基甲硅烷基。在步骤 (b) 中，保护基 R³ 被除去。如果 R³ 为三 C₁-。烷基甲硅烷基如三乙基甲硅

烷基，它可用氟离子或在乙醇或乙腈中用无机酸除去。用氟离子除去是在惰性溶剂，如四氢呋喃、二氯甲烷、1,4-二噁烷、DMF、氯仿等溶剂中进行；且反应介质可用乙酸等弱酸缓冲。无机酸的例子有盐酸。

通过下面反应流程 II - IV 所示的方法可生产式 II 化合物。为了生产式 II 范围内的其它化合物，可对该方法进行适当改动，但这些改动在本文中未具体公开。以某种不同方式生产同样化合物的其他变动方法，对本领域熟练技术人员来说是显而易见的。

反应流程 II

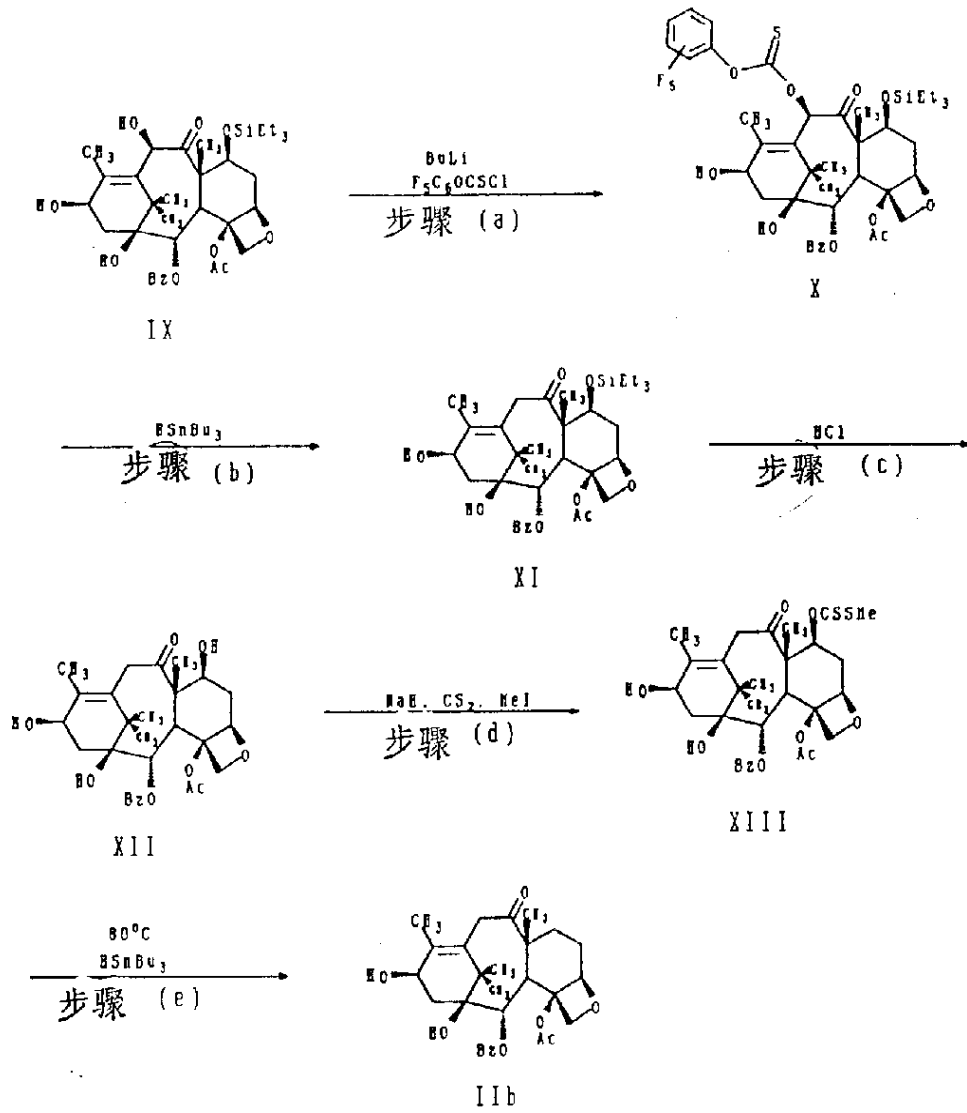


制备其中 R^o 等于 OH 、 $-OCOR$ 、 $-OR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-OCONR^oR$ 、 $-OCONHR$ 、 $-OCOO(CH_2)_tR$ 或 $-OCOO R$ 的式 II a 化合物的主要方法可通过现有技术中所已知的 Barton 脱氧反应 (残基脱氧) 完成。本发明人已发现, 为了将该反应成功地应用于仅在 (C) 7 - 位羟基上脱氧的方法中, 使用约 $80^\circ C$ 的较窄温度范围是关键。而且, 正如 Hartwig 的综述文章 *Modern Methods for the Radical Deoxygenation of Alcohols*; *Tetrahedron*, 39, No. 16, PP 2609 - 2645 (1983) 中所述的将 (C) 7 - 羟基衍生为离去基团的许多可能性中, 是乎并不是每一基团均可应用于 (C) 7 - 脱氧反应。例如, 我们已发现, 即使在 $80^\circ C$ 延长反应时间也不能使衍生致五氟苯基硫羰基碳酸酯并不能导致脱氧。如果脱氧在苯中进行, 优选使化合物 VI 甲硅烷基化 (步骤 b) 以改进在苯中的溶解性。但如果脱氧是于 $75^\circ C$ 在二噁烷中进行, 更优选的是直接将化合物 VI 转化为式 II a 化合物。反应流程 II 的一般方法中优选的 R^o 残基是乙

酸基。

式 II b 化合物可用反应流程 III 的方法制备。

反应流程 III

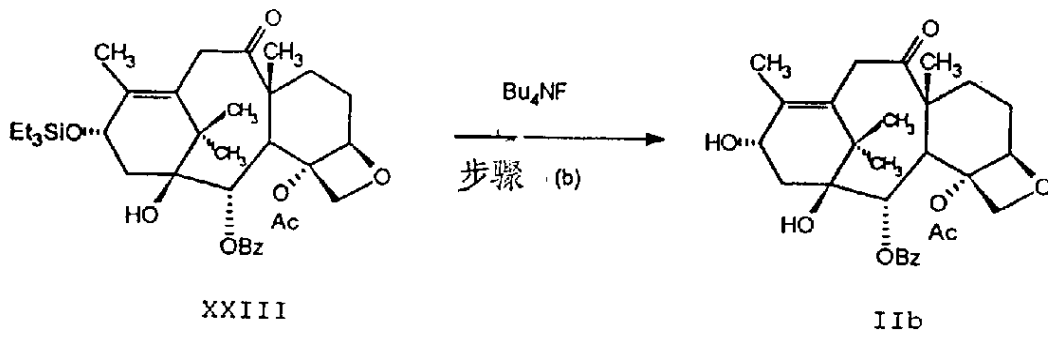
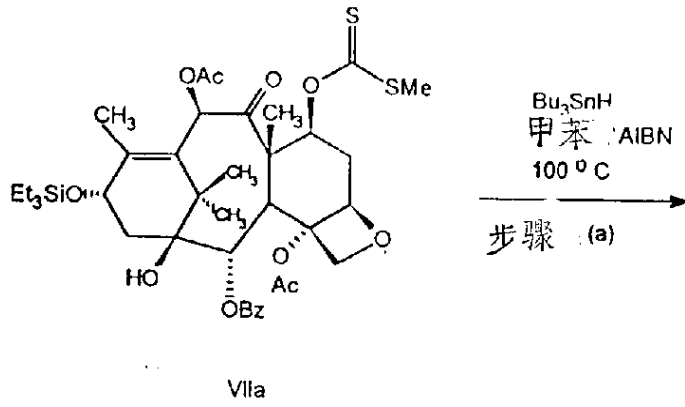


由于C-10和C-13上的两个羟基具有极相似的反应性，使得用已试验过的其它碱从化学上将其分化的许多企图均已失败，因此，将化合物IX形成醇锂非常重要。这一“醇锂”作用是未预料到的但似乎是普遍的，它能使C-10在C-13之上顺利功能化。步骤(e)所使用的其它还原剂(包括三苯基氢化锡和三(三甲基甲硅烷基)硅烷)产生更多前产物。再次脱氢(步骤(e))优选在约80℃进行。

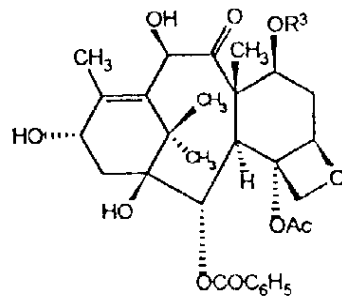
在一优选方法中，通过将化合物VII_a在含有三丁基氢化锡/AIBN的甲苯溶液中于100℃加热约6小时并除去三乙基甲硅烷基保护基可直接得到式II_b化合物。见反应流程III_a。

利用反应流程V所示方法或其明显的改进方法可生产式V化合物。为了生产其它式V化合物范围内的化合物，可很容易地对该方法作出改动，但这些改动在本文中未具体指出。以某种不同方式生产同样化合物的其它改进方法，对本领域普通技术人员来说也是显而易见的。

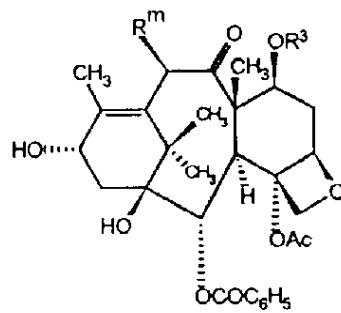
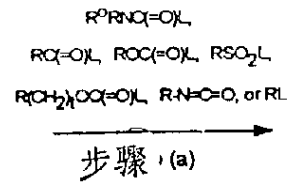
反应流程 III a



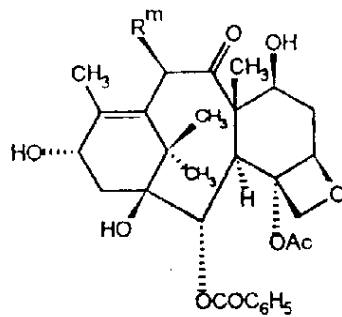
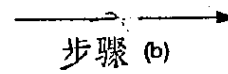
反应流程 V



XXVI



XXVII



Va

在反应流程 V 中, 当式 XXVI 化合物与 RL 、 $RC(=O)L$ 、 $R(CH_2)_tOC(=O)L$ 、 $ROC(=O)L$ 、 LSO_2R 、 $LCONR^oR$ 、 $LCONHR$ 、 $O=C=N-R$ 或其酰衍生物 (其中 L 为典型的离去基团, 如氯、溴、甲磺酰基、三氟甲磺酰基或甲苯磺酰基) 反应时, 可得到式 XXVII 化合物。其中的 R^m 为 $-OR$ 、 $-OCOR$ 、 $-OSO_2R$ 、 $-OCONR^oR$ 、 $-OCONHR$ 、 $-OCOO(CH_2)_tR$ 或 $-OCOOR$ 。为了开始从 C-10 羟基的质子中脱质子, 步骤 (a) 中通常需要碱。尤其适用于步骤 (a) 的碱是强碱, 如 C_{1-6} 烷基锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂等按 1.1 当量使用的碱。用碱脱质子最好在非质子传递溶剂, 如四氢呋喃中于低温下 (通常为 $-40^\circ C - 0^\circ C$) 进行。从化合物 XXVII 中除去 R' 后得到式 Va 化合物, 它属于式 V 化合物范围之内。

当反应流程 II 中式 IIa 化合物的 R^o 残基为苄氧基羰氧基时, 苄氧羰基可通过催化氢解除去, 且所产生的羟基可象反应流程 V 的步骤 (a) 中那样转化为除苄氧羰氧基之外的 R^m 残基, 以便提供属于式 IIa 范围内的其它化合物。

本申请中符号“C”后的下标中的数字定义的是某一具体基团可含有的碳原子数。例如 C_{1-6} 烷基指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基, 这类基团包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正己基、3-甲基戊基或类似的烷基; C_{2-6} 链烯基指直链或支链烯基, 如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、甲代烯丙基、1,1-二甲基烯丙基、1-己烯基、2-己烯基或类似基团; C_{3-6} 环烷基指环丙基、环丁基、环戊基或环己基; C_{2-6} 链炔基指直链或支链炔基, 如乙炔基、2-

丙炔基、1-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-己炔基、4-甲基-2-戊炔基等基团； C_2- 。烯二基指乙烯-1,2-二基(亚乙烯基)、2-甲基-2-丁烯-1,4-二基,2-己烯-1,6-二基等基团； C_1- 。烷氧基指直链或支链烷氧基,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基或3-甲基戊氧基;杂芳基指含有至少一个选自硫、氧或氮的杂原子(但最多含1个硫原子、1个氧原子或4个氮原子)的五元芳环;杂芳基也指含1-4个氮原子的六元芳环;卤素指氟、氯、溴或碘。杂芳基的例子包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基等环;氮杂环丁酮指氮杂环丁-2-酮(或2-氮杂环丁酮)。在本申请中,所有符号在直至重新定义前均保持同一含义。

以下具体实施例举例说明了本发明代表性化合物的合成方法,但它们并不构成对本发明的限定。为了生产本发明化合物,可对其方法作出这里未具体公开的改动。而且,以某种不同方式生产同样化合物的其它改进方法,对本领域熟练技术人员来说也是显而易见的。

在没有指明的情况下,所有温度均指摄氏温度。核磁共振(NMR)光谱特征指以四甲基甲硅烷(TMS)作为参比标准以PPM表示的化学位移(δ)。质子NMR光谱数据中所报道的相对面积对应于分子中特定官能型的氢原子数。关于多重性的位移性质以宽单峰(bs)、宽双峰(bd)、宽三峰(bt)、宽多重峰(bm)、宽四重峰(bq)、单峰(s)、多重峰(m)、双峰(d)、四重峰(q)、三重峰(t)、双双峰(dd)、双三重峰(dt)及双四重峰(dq)

表示。用于吸收NMR光谱的溶剂是DMSO-d₆（全氘二甲基亚砷）、D₂O（重水）、CDCl₃（含氘氯仿）及其它常规氘化溶剂。“Exch”指可与CD₃OD交换。（例如，“d plus exch.”指一双峰加上一可交换信号。在另一质子被交换后总信号收缩为一双峰）。“Incl.”指包括。

红外（IR）光谱指述仅包括具有官能团鉴定值的吸收波数（cm⁻¹）。

Celite是Johns-Manville Products公司为硅藻土注册的商标。

本发明所用的缩写符号是本领域广泛使用的，部分例子如下：

Ac：乙酰基

Ar：芳基

Bz：苯甲酰基

Cbz：苄氧羰基

DCI：解吸化学碘化

DMF：二甲基甲酰胺

DMSO：二甲基亚砷

FAB：快速原子轰击

h：小时

HRMS：高分辨质谱分析

LiHMDS：六甲基二硅氮烷锂或

双（三甲基甲硅烷基）酰胺锂

HMDS：六甲基二硅氮烷

i-PrOH：异丙醇

m i n : 分钟
M S : 质谱分析
P h : 苯基
r t : 室温
t B u : 叔丁基
T E S : 三乙基甲硅烷基
T H F : 四氢呋喃
T L C : 薄层色谱
Y : 产率

实施例 1

7 - [(甲硫基) 甲硫酰氧基] 浆果赤霉素 III (V I a , 其中 R^c 为乙酸基的式 VI 化合物)

将浆果赤霉素 III (7 5 0 m g , 1 . 2 7 8 m m o l) 溶于无水 T H F (2 0 m l) , 并一次性加入咪唑 (8 . 7 m g , 0 . 1 2 8 m m o l) 。于室温下加入氢化钠 (5 0 % 于矿物油中 , 7 7 m g , 1 . 5 9 7 m m o l) , 当气体停止产生 (1 0 分钟) 后 , 立即加入二硫化碳 (4 . 6 m l) 。室温 3 h 后用甲基碘 (0 . 2 3 8 m l , 3 . 8 3 5 m m o l) 处理黄色溶液 , 并搅拌过夜 , 经用乙酸乙酯和水处理后得到标题黄原酸酯 V I a 粗油。通过硅胶闪蒸色谱 (用 1 : 1 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 纯化部分粗油以用于鉴定 (白色固体) ,

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.08 (d, J=8.3 Hz, 2H) 7.58 (bt, 1H)
7.45 (m, 2H) 6.35 (m, 1H) 6.29 (s, 1H) 5.63 (d,
J=7.0 Hz, 1H) 4.97 (d, J= 8.7 Hz, 1H) 4.69 (bq, 1H)
4.31 (d, J=8.3 Hz, 1H) 4.15 (d, J=8.3 Hz, 1H) 4.03

(d, $J=7.0$ Hz, 1H) 2.91 (m, 1H) 2.44 (s, 3H) 2.29-1.50 (m, 16H, incl. singlets at 2.27, 2.13, 2.08, 1.89, 3H each) 1.12 (s, 3H) 1.05 (s, 3H); IR(film) 3554 (broad), 1734, 1718, 1708, 1266, 1244, 1220, 1204, 1102, 1070, 1052 cm^{-1} ; ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 75.5 Hz) δ 202.2, 169.9, 168.4, 165.2, 145.8, 133.4, 130.2, 130.0, 129.6, 128.8, 82.7, 80.5, 79.4, 76.7, 75.6, 75.2, 74.0, 66.0, 55.7, 46.8, 42.5, 31.5, 26.5, 22.2, 20.5, 17.7, 15.2, 11.3; FABMS (NOBA) $M+H$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{S}_2\text{O}_{11}$ 677, Found: 677.

替代方法 1:

将浆果赤霉素 III (394 mg, 0.672 mmol) 溶于 THF (5 ml) 和 CS_2 (1 ml)。向该溶液中加入 NaH (40.3 mg, 60%, 1.009 mmol), 并加入催化量的咪唑。该反应于室温搅拌 1.5 h 后加入 MeI (122.8 μl , 2.016 mmol)。40 分钟后真空除去溶剂, 残余物在硅胶上色谱 (用 20% - 50% - 60% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱), 得到 260 mg (57.2%) 标题化合物和 98.5 mg (25%) 7-表浆果赤霉素。

替代方法 2:

向浆果赤霉素 III (3.3 g, 5.62 mmol) 的 100 ml THF 和 25 ml CS_2 溶液中加入 NaH (350 mg, 60%, 8.75 mmol), 并将溶液搅拌 10 分钟。然后加入咪唑 (330 mg), 搅拌 90 分钟, 再加入 MeI (1.05 ml, 16.8 mmol), 继续搅拌 4 h。用乙酸乙酯稀释溶液, 用水和盐水洗涤, MgSO_4 干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱 (用 1:1 己烷/乙酸乙酯洗脱) 后得到 2.2 g (58%) 标题化合物。

实施例 2

7-[(甲硫基)甲硫酰氧基]-13-三乙基甲硅烷氧基浆果赤霉

素 III (VII a)

将实例 1 化合物 VI a 粗油溶于无水 DMF (5 ml), 并于室温下用咪唑 (870 mg, 12.78 mmol) 和三乙基甲硅烷基氯 (2.10 ml, 12.78 mmol) 处理 15 小时。加水后, 用乙酸乙酯萃取。有机层经水充分洗涤后干燥。再经硅胶闪蒸色谱 (用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 后, 得到化合物 VII a, 为透明固体 (209 mg, 20%);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 2H) 7.58 (bt, 1H) 7.44 (m, 2H) 6.34 (m, 1H) 6.30 (s, 1H) 5.62 (d, $J=7.0$ Hz, 1H) 4.99-4.83 (m, 2H) 4.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 4.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 4.07 (d, $J=7.0$ Hz, 1H) 2.91 (m, 1H) 2.44 (s, 3H) 2.30-1.60 (m, 15H, incl. singlets at 2.27, 2.10, 2.05, 1.90, 3H each) 1.15-1.00 (m, 15H) 0.65 (m, 6H); MS, calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Si}$: 790, found: 790.

替代方法:

将 7-黄原酸浆果赤霉素 VI a (193.4 mg, 0.286 mmol) 溶于无水 DMF (2.86 ml)。向该溶液中加入咪唑 (77.9 mg, 1.14 mmol) 及三乙基甲硅烷基氯 (192 μl , 1.14 mmol)。该反应于室温下搅拌过夜。12 小时后, EtOAc (150 ml) 稀释反应混合物; 有机层用水 (3×10 ml) 和盐水 (1×10 ml) 洗涤, 然后干燥并真空浓缩。硅胶色谱残余物 (用 20% EtOAc 的己烷洗脱) 后得到 163 mg (72.0%) 标题化合物。

实施例 3

7-脱氧-13-三乙基甲硅烷氧基浆果赤霉素 III (VIII a, 其中 R^c 为乙酰基的式 VIII 化合物)

在三丁基氢化锡 (0.210 ml, 1.150 mmol) 和 AIBN (2, 2'-偶氮二异丁腈, 10 mg) 存在下, 将化合物 VII_a (182 mg, 0.230 mmol) 的无水苯 (5 ml) 溶液加热至 80 °C。3 小时后冷却溶液并真空蒸发。经硅胶色谱 (用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 后得到油状的化合物 VIII_a。

实施例 4

7-脱氧浆果赤霉素 III (II_{a a}, 其中 R^c 为乙酰基的式 II_a 化合物)

将化合物 VIII_a 溶于 THF (5 ml) 并用四丁基氟化铵 (1 M 于 THF, 0.50 ml, 0.50 mmol) 于室温处理 2 小时。用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤后进行硅胶色谱 (用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到化合物 II_{a a}, 为白色透明固体 (63 mg, 58%);

(Y: 63 mg, 58% over two steps); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.10 (d, J=8.3 Hz, 2H) 7.59 (bt, 1H) 7.48 (m, 2H) 6.46 (s, 1H) 5.60 (d, J=7.4 Hz, 1H) 4.95 (bd, 1H) 4.84 (m, 1H) 4.30 (d, J=8.3 Hz, 1H) 4.16 (d, J=8.3 Hz, 1H) 3.83 (d, J=7.4 Hz, 1H) 2.45-1.00 (m, 26H, incl. singlets at 2.31, 2.23, 2.03, 1.71, 1.10, 1.06, 3H each); IR(film) 3514 (broad), 1734, 1712, 1374, 1274, 1242, 1110, 1070, 1018, 754 cm⁻¹; ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 Hz) δ 206.6, 170.6, 169.7, 167.2, 144.6, 133.6, 130.1, 129.7, 129.5, 128.6, 84.5, 81.7, 79.0, 75.7, 74.8, 72.4, 67.8, 52.9, 45.7, 42.5, 38.8, 35.1, 27.0, 26.4, 22.6, 20.9, 20.6, 14.6, 14.2; HRMS, calcd for C₃₁H₃₉O₁₀ (MH⁺): 571.2543, found: 571.2528.

替代方法:

于氮气环境下向黄原酸酯 VI_a (1.38 g, 2.03 mmol) 的 50 ml 脱气二噁烷溶液中加入三丁基氢化锡 (2.7 ml, 10.0

mmol) 和催化量的 AIBN (107 mg)。该溶液于 70 °C 加热 30 分钟，冷却并浓缩。对残余物硅胶色谱 (1:1 己烷/乙酸乙酯) 后，得到 1.015 g 标题 7-脱氧浆果赤霉素 III (87%)。

实施例 5

7-三乙基甲硅烷氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (IX)

将 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (得自 *Taxus baccata*, 628.0 mg, 1.150 mmol) 溶于无水 DMF (6 ml)，冷却至 0 °C，并用咪唑 (312.8 mg, 4.595 mmol) 和氯代三乙基硅烷 (0.772 ml, 4.60 mmol) 处理。混合物于 0 °C 搅拌 4 h，然后用乙酸乙酯 (150 ml) 稀释，并用水和盐水充分洗涤。硅胶色谱 (用 50% 乙酸乙酯的己烷洗脱) 纯化残余物后，得到泡沫状标题产物 (586 mg, 77%)。该化合物由 Greene 等人在 *J. Am. Chem. Soc.* 110, p 5917 (1988) 中叙述。

实施例 6

10-五氟苯基硫代羰基甲酸酯基-7-三乙基甲硅烷氧基浆果赤霉素 III (X)

将化合物 IX (319 mg, 0.485 mmol) 溶于无水 THF (5 ml)。冷却至 -40 °C，并用正丁基锂 (1.58 M 于己烷, 0.384 ml, 0.606 mmol) 处理，维持该温度 40 分钟后，用注射器加入五氟苯基氯硫羰基甲酸酯 (0.086 ml, 0.536 mmol)。反应混合物于 -20 °C 搅拌 90 分钟，然后用饱和氯化铵溶液终止反应，并用乙酸乙酯萃取。干燥乙酸乙酯层并浓缩。硅胶色谱纯化残余物 (用 40% 乙酸乙酯的己酯溶液洗脱) 后，得到泡沫状化合物 X (320 mg, 74%)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (d, 2H) 7.56 (t, 1H)
7.44 (m, 2H) 6.78 (s, 1H) 5.64 (d, $J=6.9$ Hz, 1H)
4.96-4.89 (m, 2H) 4.49 (dd, $J=10.2$ Hz, $J'=6.6$ Hz, 1H)
4.12 (AB q, 2H) 3.80 (d, $J=6.9$ Hz, 1H) 2.55-0.44 (m,
43H); MS, 884 (MH^+).

实施例 7

10-脱乙酰基-7-三乙基甲硅烷氧基浆果赤霉素 III (XI)

将硫羰基甲酸酯 X (119 mg, 0.135 mmol) 溶于无水甲苯 (3 ml) 并用 AIBN (2 mg) 处理。用无水氮气使该溶液脱气后加入三丁基氢化锡 (0.055 ml, 0.202 mmol)。然后, 于 90°C 加热 1 h, 蒸发掉溶剂后对残余物进行硅胶色谱 (用 40% 乙酸乙酯的己烷洗脱), 得到化合物 XI (87 mg, 99%), 为无色泡沫;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) 7.56 (bt, 1H) 7.44 (m, 2H) 5.57 (d, $J=6.7$ Hz, 1H) 4.92 (d, $J=9.3$ Hz, 1H) 4.78 (bs, 1H) 4.48 (dd, $J=10.4$ Hz, $J'=6.6$ Hz, 1H) 4.09 (AB q, 2H) 4.06 (d, $J=6.7$ Hz, 1H) 3.74 (d, $J=14.8$ Hz, 1H) 3.35 (bd, 1H) 2.44 (m, 1H) 2.25 (s, 3H) 2.22-0.45 (m, 42H); MS, 642 (MH^+).

实施例 8

10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (XII)

将化合物 XI (120 mg, 0.187 mmol) 溶于乙腈 (3.5 ml) 并将溶液冷却至 -10°C 。加入浓盐酸 (36%, 0.060 ml), 搅拌 30 分钟, 混合物用乙酸乙酯 (75 ml) 稀释, 用饱和

碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，然后干燥并浓缩。通过硅胶闪蒸快速色谱纯化残余物（用70%乙酸乙酯的己烷洗脱）后，得到脱甲硅烷基化的10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ（XII），为泡沫状物（75 mg，76%）；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (d, $J=7.3$ Hz, 2H) 7.60 (m, 1H) 7.45 (m, 2H) 5.64 (d, $J=6.9$ Hz, 1H) 4.97 (bd, $J=9.4$ Hz, 1H) 4.81 (bt, 1H) 4.36-4.28 (m, 2H) 4.17-4.07 (m, 3H) 3.82 (d, $J=15.6$ Hz, 1H) 3.43 (bd, $J=15.6$ Hz, 1H) 2.60 (m, 1H) 2.28-1.73 (m, 14 H, incl. singlets at 2.27, 1.93, 1.62, 3H each) 1.11 (s, 3H) 1.04 (s, 3H); HRMS, calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_9$ (MH^+): 529.2438, found: 529.2432.

实施例9

7-〔（甲硫基）硫代甲酰氧基〕-10-脱乙酰基浆果赤霉素Ⅲ（XIII）

将化合物XII（75 mg，0.142 mmol）溶于无水THF（2 ml）和二硫化碳（0.5 ml），然后加入氢化钠（60%于矿物油中，8.5 mg，0.213 mmol），于室温下搅拌2 h。加入碘代甲烷（0.026 ml，0.426 mmol），让反应过夜进行。然后除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化（用50-70%乙酸乙酯的己烷洗脱）后得到黄原酸酯XIII，为泡沫状物（46.4 mg，53%）；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (d, $J=7.3$ Hz, 2H) 7.59 (m, 1H) 7.44 (m, 2H) 6.44 (dd, $J=10.4$ Hz, $J'=7.3$ Hz, 1H) 5.63 (d, $J=6.8$ Hz, 1H) 4.97 (bd, $J=9.4$ Hz, 1H) 4.78 (bt, 1H) 4.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 4.26 (d, $J=6.8$ Hz, 1H) 4.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 3.83

(d, $J=15.4$ Hz, 1H) 3.35 (bd, $J=15.4$ Hz, 1H) 2.55 (m, 1H) 2.49 (s, 3H) 2.28 (m, 14 H, incl. singlets at 2.27, 1.95, 1.83, 3H each) 1.1 (s, 3H) 1.07 (s, 3H); HRMS, calcd for $C_{31}H_{39}O_9S_2$ (MH^+): 619.2036, found:

619.2017.

实施例 10

7-脱氧-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (II b)

于氩气环境及 AIBN (2 mg) 和三丁基氢化锡 (0.079 ml, 0.290 mmol) 存在下, 将黄原酸酯 XIII (36 mg, 0.058 mmol) 于苯 (1 ml) 中回流 3 h。浓缩混合物, 闪蒸色谱纯化残余物 (用 40% 乙酸乙酯的己烷洗脱), 通过 HPLC (高压液体色谱) 分离组分, 得到泡沫状化合物 II b (16.8 mg, 56%);

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.10 (d, $J=7.3$ Hz, 2H) 7.56 (m, 1H) 7.45 (m, 2H) 5.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) 4.94 (bd, 1H) 4.79 (bs, 1H) 4.29 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 4.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 4.09 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) 3.83 (d, $J=16.2$ Hz, 1H) 3.34 (bd, $J=16.2$ Hz, 1H) 2.35-1.40 (m, 17H, incl. singlets at 2.27, 1.90, 1.67, 3H each) 1.06 (s, 3H) 1.02 (s, 3H); HRMS, calcd for $C_{29}H_{37}O_8$ (MH^+): 513.2488, found: 513.2502.

替代方法:

将化合物 XXIII (160 mg, 0.255 mmol) 溶于无水 THF (2 ml)。于室温下向该溶液中加入四丁基氟化铵 (766 μ l, 1 M, 0.766 mmol)。于室温下搅拌 1 h。除去溶剂, 通过硅胶色谱纯化残余物 (用 50-70% 乙酸乙酯的己烷洗脱) 后得到 115 mg (87.9%) 所需标题化合物。

实施例 11

(3 R, 4 S) - 4 - 苯基 - 3 - 三乙基甲硅烷氧基 - 2 - 氮杂环丁酮 (XXII)

于室温下将 (L) - 苏氨酸甲酯盐酸盐 (1.26 g, 7.44 mmol) 的无水二氯甲烷 (15 ml) 溶液与咪唑 (1.01 g, 14.89 mmol) 和叔丁氧基二苯基甲硅烷基氯 (2.274 g, 7.816 mmol) 一起搅拌 16 h。反应混合物在水和二氯甲烷间分配。用 5% 碳酸氢钠水溶液和水洗涤有机相, 干燥并浓缩后得到 2.88 g 粗油, 将其直接用于下一步骤:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70-7.25 (m, 10H) 4.44 (m, 1H) 3.62 (s, 3H) 3.31 (d, $J=3$ Hz, 1H) 2.12 (bs, 2H) 1.3-1.15 (m, 12H).

在 4 \AA 分子筛存在下用苯甲醛 (0.158 ml, 1.55 mmol) 于室温过夜处理上述油 (548 mg, 1.414 mmol) 的无水二氯甲烷 (10 ml) 溶液, 就地得到式 XV 化合物。将含有化合物 XV 的溶液冷却至 -40°C , 加入三乙胺 (0.20 ml, 1.698 mmol), 并在 10 分钟内加入乙酰基乙酰氯 (XIV) (0.182 ml, 1.698 mmol)。混合物在 4 h 内达到室温, 并将产物在二氯甲烷和水之间分配。有机相用水和盐水进一步洗涤, 干燥并浓缩。经硅胶色谱 (用 1:4 EtOAc/己烷洗脱) 后得到 411 mg 化合物 XVI, 为 10:1 3 R, 4 S: 3 S, 4 R 对映体混合物。

用乙酸 (0.15 μl) 和四丁基氟化铵 (TBAF, 1 M 于 THF, 1.20 ml) 处理该对映体混合物 (245.1 mg, 0.414 mmol) 的无水 THF (2 ml) 溶液。于室温下搅拌 14 h, 然后在乙酸乙酯和 5% 碳酸氢钠水溶液之间分配。干燥并浓

缩有机相，利用 1 : 1 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂进行硅胶闪蒸色谱，得到 66 mg (50%) 泡沫状化合物 X VII (一种对映体)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42-7.25 (m, 5H) 5.90 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) 5.09 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) 4.28 (m, 1H) 4.01 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 1.73 (s, 3H) 1.19 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

于 -78°C ，用三乙胺 (9.40 ml, 0.0671 mol) 和甲磺酰氯 (MsCl , 3.50 ml, 0.0457 mol) 处理式 XVII 化合物 (9.8 g, 0.0305 mol) 的无水二氯甲烷 (100 ml) 溶液。过夜放置至室温后将反应混合物在水和二氯甲烷间分配。有机层经用 5% 碳酸氢钠水溶液、稀盐酸、水和盐水洗涤及干燥后，得到化合物 XVIII，为粗油状残余物。将粗残余物 (10.0 g) 溶于二氯甲烷 (250 ml)，并于 -78°C 将臭氧通过该溶液，直至溶液保留蓝色。加入二甲硫 (11 ml) 并浓缩反应混合物后得到式 XIX 化合物 (粗品)。

将式 XIX 化合物溶于 THF (150 ml) 并于 -78°C 用水合肼 (10 ml) 处理。2 h 后，将混合物倒入稀盐酸和乙酸乙酯中，并分离两相。用更多的酸、水和盐水洗涤有机相并浓缩后，得到粗产物，再经硅胶色谱纯化 (用 1 - 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱) 后得到 4.40 g (71%) 式 XX 化合物；

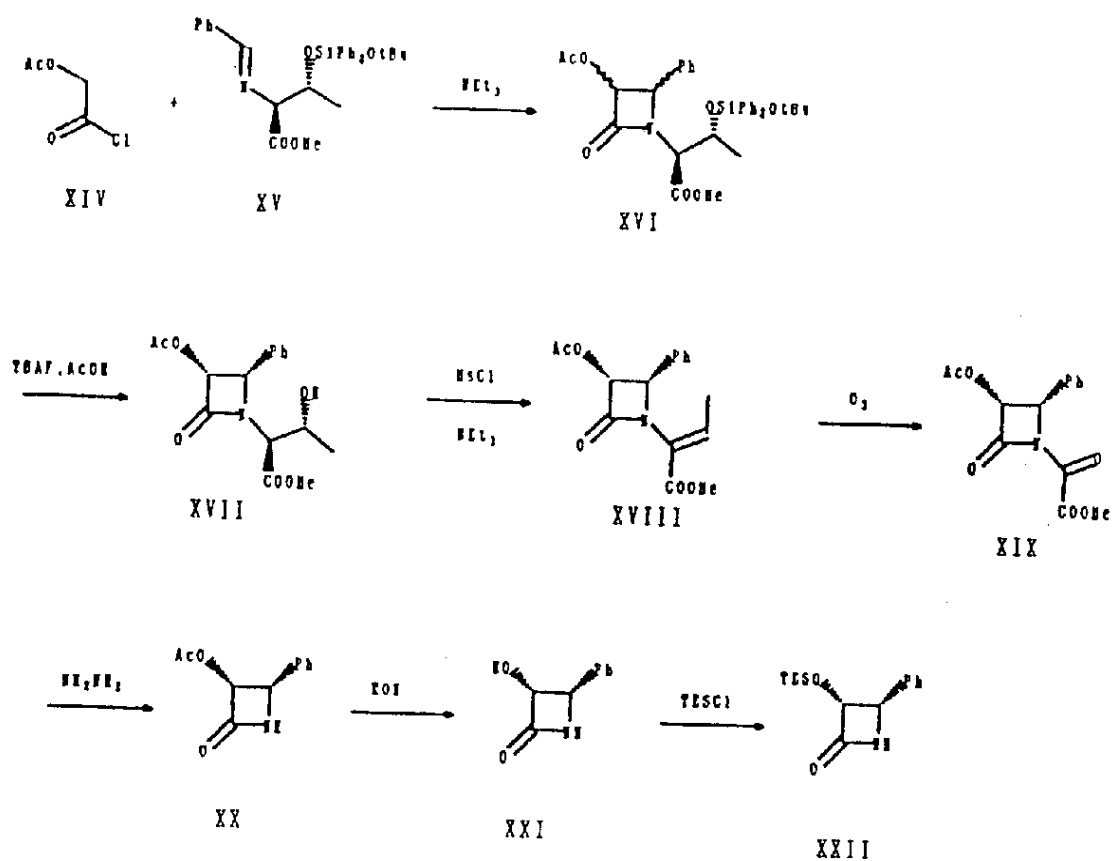
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.38-7.24 (m, 5H) 6.31 (bs, 1H) 5.87 (bm, 1H) 5.04 (d, $J=4.8$ Hz, 1H) 1.67 (s, 3H).

向 1 M KOH 水溶液 (140 ml) 和乙腈 (100 ml) 的冷

却(- 5 °C) 混合物中滴加化合物XX (2. 3 9 g, 1 1. 2 2 mmol) 的乙腈(1 3 0 ml) 溶液。于0 °C 搅拌1 h, 并用乙酸乙酯(3 0 0 ml)、水(5 0 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液(5 0 ml) 稀释。分离有机相, 水层进一步用乙酸乙酯(3 × 2 0 0 ml) 萃取。合并有机相, 干燥, 过滤并浓缩后, 得到式XXI 化合物(粗品), 经己烷/丙酮重结晶后得到1. 5 3 g (8 2 %) 产物(mp, 1 8 4 - 1 8 6 °C)。

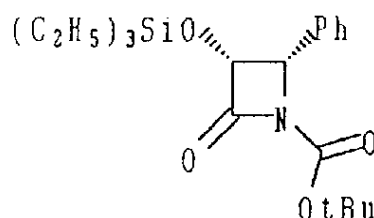
向氮杂环丁酮XXI (5 8 0 mg, 3. 5 5 mmol) 的无水THF (5. 0 ml) 中加入咪唑(2 6 5. 5 mg, 3. 9 0 mmol), 接着加入三乙基甲硅烷基氯(TE S Cl, 0. 6 5 4 ml, 3. 9 0 mmol)。将混合物搅拌1 h, 加入乙酸乙酯, 有机层用盐水和1 0 % 盐酸洗涤并干燥。再经硅胶色谱(用2 5 % 乙酸乙酯的己烷洗脱) 后得到6 7 0 mg (6 8 %) 化合物XXII, 为泡沫状物。

反应流程 IV



实施例 1 2

(3 R, 4 S) - 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 苯基 - 3 - 三乙基甲硅烷氧基 - 2 - 氮杂环丁酮 (IV a)



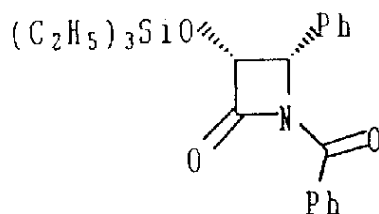
于 0 °C 氩气环境下, 向 (3 R, 4 S) - 4 - 苯基 - 3 - 三乙基甲硅烷氧基 - 2 - 氮杂环丁酮 (XXII) (2. 200 g, 7. 92 mmol) 的无水 S H F (2 5 m l) 搅拌溶液中加入 N, N - 二异丙基乙胺 (1. 65 m l, 9. 510 mmol, 1. 2 当量)。搅拌 5 分钟后, 加入碳酸二叔丁酯 (2. 08 g, 9. 510 mmol, 1. 2 当量) 和 4 - 二甲基氨基吡啶 (193. 6 m g, 1. 581 mmol, 0. 20 当量)。反应混合物于 0 °C 搅拌 6 0 分钟, 用乙酸乙酯 (2 5 m l) 稀释溶液。所得溶液经盐水、1 0 % N a H C O₃、1 0 % 盐酸洗涤、干燥 (M g S O₄) 和浓缩后得到粗化合物 (油)。经硅胶闪蒸色谱进一步纯化 (用 1 5 % 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 后, 得到 2. 4 g (8 3 %) 标题 β - 内酰胺白色固体;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.28

(m, 5H) 5.03 (m, 2H) 1.39 (s, 9H) 0.76 (t, J = 7.6 Hz, 9H) 0.43 (m, 6H).

实施例 1 3

(3 R, 4 S) - 1 - 苯甲酰基 - 4 - 苯基 - 3 - 三乙基甲硅烷氧基 - 2 - 氮杂环丁酮 (IV b)



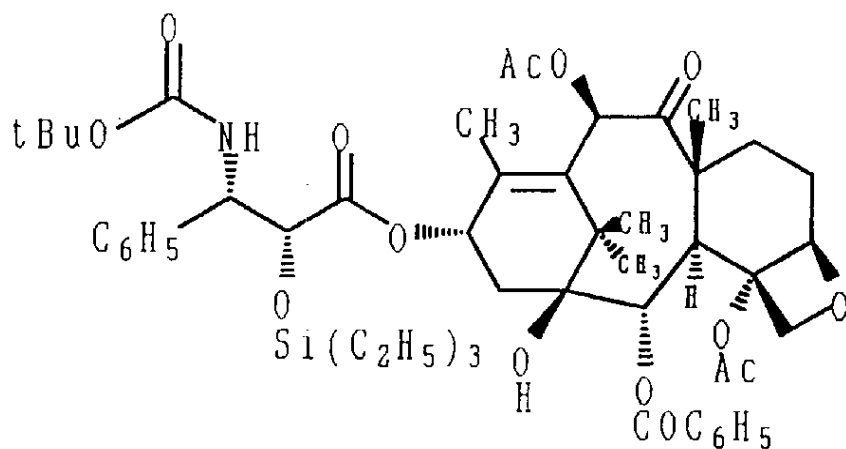
于 0 °C 氩气环境下, 向 (3 R, 4 S) - 4 - 苯基 - 3 - 三乙基甲硅烷氧基 - 2 - 氮杂环丁酮 (XXII) (1.000 g, 3.601 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (25 ml) 搅拌溶液中加入 N, N - 二异丙基乙胺 (0.689 ml, 3.961 mmol, 1.1 当量)。搅拌 5 分钟后加入苯甲酰氯 (0.459 ml, 3.961 mmol, 1.1 当量) 和 4 - 二甲基氨基吡啶 (96.5 mg, 0.790 mmol, 0.20 当量)。反应混合物于室温下搅拌 1 h, 然后用乙酸乙酯 (25 ml) 稀释。所得溶液经盐水、10% NaHCO_3 和 10% 盐酸洗涤、干燥 (MgSO_4) 和蒸发后, 得到油状粗化合物。通过硅胶闪蒸色谱进一步纯化 (用 15% 乙酸乙酯的己烷洗脱) 后得到 1.04 g (80%) 标题 β - 内酰胺油状物;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.07-8.00 (m, 2H) 7.59-7.45 (m, 3H) 7.37-7.31 (m, 5H) 5.41 (d, $J=6.1$ Hz, 1H) 0.83-0.77 (m, 9H) 0.54-0.42 (m, 6H).

实施例 14

N - 脱苯甲酰基 - N - 叔丁氧羰基 - 2' - O - 三乙基甲硅烷基 - 7 -

脱氧红豆杉醇 (III a)



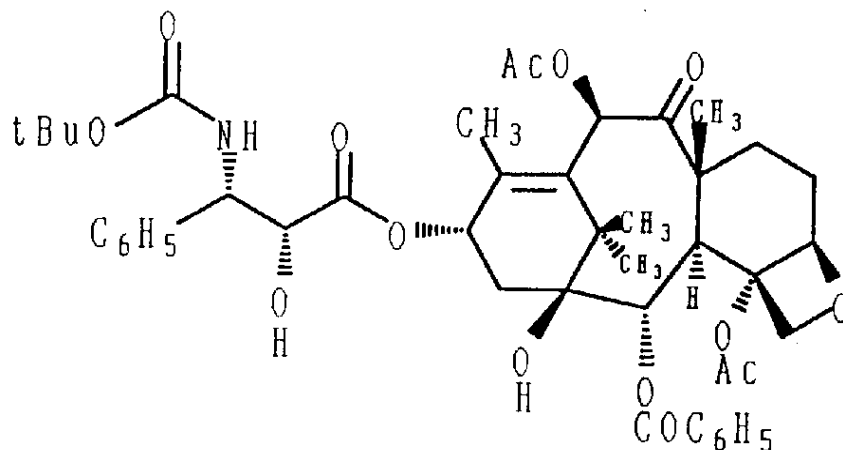
于氩气环境下向两颈烧瓶中加入 7-脱氧浆果赤霉素 III (II a a) (24 mg, 0.042 mmol)。将烧瓶抽空并用氩气清洗三次。利用注射器加入 THF (1.0 ml), 将所产生的透明溶液冷却至 -40 °C (乙腈/干冰浴) 并搅拌。向搅拌溶液中加入正丁基锂 (1.6 M 于己烷中的溶液, 32.5 ml, 0.052 mmol), 并在 2 分钟内加入氮杂环丁酮 IV a (31.7 mg, 0.084 mmol) 的 THF (0.5 ml) 溶液。立即将反应混合物加热至 0 °C, 并搅拌 40 分钟, 然后用 NH₄Cl 饱和溶液 (3.0 ml) 终止反应。水溶液用乙酸乙酯萃取; 经干燥并真空蒸发有机相后得到油状物。经硅胶闪蒸色谱 (用 25% 乙酸乙酯的己烷洗脱) 后得到标题化合物 III a (Y: 19.5 mg, 52%);

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.11 (d, J=8.2 Hz, 2H)
 7.62-7.28 (m, 8H) 6.45 (s, 1H) 6.28 (bt, J=8.9 Hz, 1H)
 5.66 (d, J=8.4 Hz, 1H) 5.45 (bd, 1H) 5.25 (bd, 1H)
 4.95 (dd, J=8.2 Hz, J'=2.6 Hz, 1H) 4.53 (d, J=2.0 Hz, 1H)
 4.34 (d, J=8.5 Hz, 1H) 4.20 (d, J=8.5 Hz, 1H)
 3.78 (d, J=8.4 Hz, 1H) 2.52 (s, 3H) 2.47-2.25 (m, 2H)
 2.22 (s, 3H) 2.19-1.40 (m, 11H) 1.34-

1.20 (m, 12H) 1.14 (s, 3H) 0.62 (t, J=8.4 Hz, 9H)
0.22-0.48 (m, 6H).

实施例 15

N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-7-脱氧红豆杉醇 (I a)

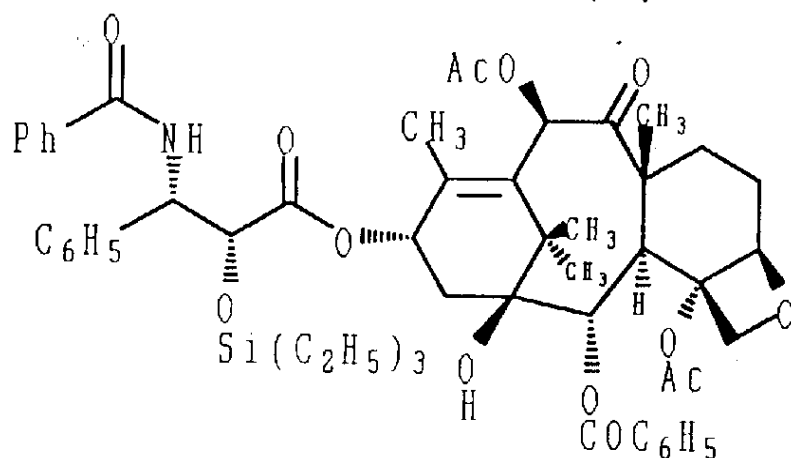


于 -5°C ，向化合物 III a (13.5 mg, 0.0142 mmol) 的乙腈 (1.0 ml) 搅拌溶液中加入盐酸 (2.6 ml, 36% 溶液)。反应混合物搅拌 10 min，薄层色谱证实在该处起始物被耗尽。终止反应，并用乙酸乙酯 (2 ml) 稀释混合物。合并溶液用盐水和 10% 碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥 (无水硫酸镁) 并真空浓缩，得到粗产物。再经硅胶色谱纯化 (用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 后，得到 10.2 mg (86.4%) 标题化合物 I a；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (d, J=8.2 Hz, 2H) 7.66-7.23 (m, 8H) 6.47 (s, 1H) 6.20 (bt, J=8.3 Hz, 1H) 5.64 (d, J=8.4 Hz, 1H) 5.39-5.17 (m, 2H) 4.92 (dd, J=8.5 Hz, J'=2.5 Hz, 1H) 4.60 (m, 1H) 4.31 (d, J=8.4 Hz, 1H) 4.18 (d, J=8.4 Hz, 1H) 3.76 (d, J=8.4 Hz, 1H) 3.27 (d, J=4.2 Hz, 1H) 2.46-1.92 (m, 11H) 1.87 (s, 3H) 1.74 (s, 3H) 1.64-1.39 (m, 2H) 1.31 (s, 9H) 1.24 (s, 3H) 1.15 (s, 3H); HRMS calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{NO}_{14}$ (MH^+): 834.3701, found: 834.3691.

实施例 16

2'-O-三乙基甲硅烷基-7-脱氧红豆杉醇(III b)

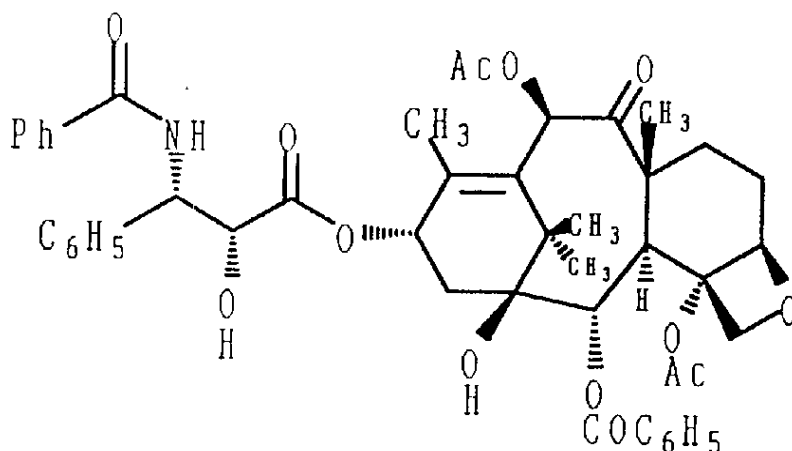


于氩气环境下, 将7-脱氧浆果赤霉素III(II a a)(62 mg, 0.108 mmol)装入两颈烧瓶, 抽空后用氩气清洗三次。用注射器注入THF(1.0 ml), 将所得透明溶液冷却至-40℃(乙腈/干冰浴)。向该搅拌溶液中加入正丁基锂(1.43 M于己烷中的溶液, 91 ml, 0.173 mmol)和氮杂环丁酮IV b(66.3 mg, 0.174 mmol)的THF(0.5 ml)溶液。立即将该溶液加热至0℃, 并搅拌45分钟, 然后用NH₄Cl饱和溶液(3.0 ml)终止反应。用乙酸乙酯萃取水溶液; 干燥有机相(无水硫酸镁)并真空浓缩, 得到油状物。再经硅胶闪蒸色谱(用25%乙酸乙酯和己烷洗脱)后得到泡沫状标题化合物(III b)(63 mg, 61%);

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.14 (d, J=7.6 Hz, 2H) 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2H) 7.64-7.29 (m, 11H) 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.46 (s, 1H) 6.25 (t, J=8.8 Hz, 1H) 5.73-5.67 (m, 2H) 4.95 (dd, J=8.2 Hz, J'=2.6 Hz, 1H) 4.68 (d, J=2.0 Hz, 1H) 4.33 (d, J=8.4 Hz, 1H) 4.26 (d, J=8.4 Hz, 1H) 3.78 (d, J=7.3 Hz, 1H) 2.56 (s, 3H) 2.50-2.25 (m, 1H) 2.22 (s, 3H) 2.18-2.06 (m, 2H) 1.91 (s, 3H) 1.86-1.71 (m, 6H) 1.58 (dd, J=13.2 Hz, J'=7.5 Hz, 1H) 1.23 (s, 3H) 1.14 (s, 3H) 0.87-0.76 (m, 9H) 0.58-0.35 (m, 6H).

实施例 17

7-脱氧红豆杉醇 (I b)

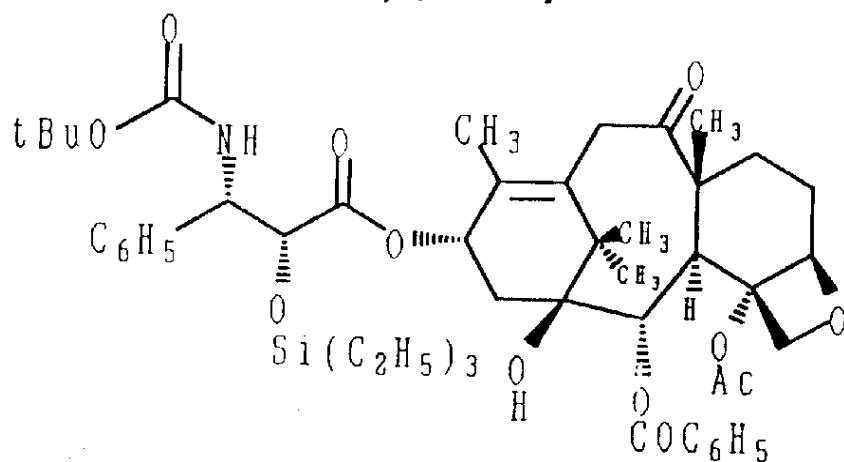


于 -5°C ，向化合物 III b (60 mg, 0.063 mmol) 的乙腈 (1.0 ml) 搅拌溶液中加入盐酸 (15.8 ml, 36% 溶液)。反应混合物搅拌 15 分钟。薄层色谱证实此时起始物耗尽。终止反应，用乙酸乙酯 (2 ml) 稀释混合物。合并溶液用盐水和 10% 碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥 (无水 MgSO_4)，并真空干燥，得到粗产物。经硅胶闪蒸色谱纯化 (用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 后得到泡沫状标题化合物 I b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (d, $J=7.6$ Hz, 2H) 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 2H) 7.63-7.30 (m, 11H) 7.02 (d, $J=8.9$ Hz, 1H) 6.42 (s, 1H) 6.21 (bt, $J=8.8$ Hz, 1H) 5.79 (dd, $J=8.9$ Hz, $J'=2.7$ Hz, 1H) 5.66 (d, $J=7.3$ Hz, 1H) 4.91 (dd, $J=9.0$ Hz, $J'=2.2$ Hz, 1H) 4.77 (dd, $J=5.2$ Hz, $J'=2.7$ Hz, 1H) 4.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 4.23 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 3.76 (d, $J=7.3$ Hz, 1H) 3.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H) 2.35-2.05 (m, 10H) 2.00-1.83 (m, 2H) 1.80 (s, 3H) 1.77-1.70 (m, 3H) 1.55 (dd, $J=13.0$ Hz, $J'=7.5$ Hz, 1H) 1.20 (s, 3H) 1.15 (s, 3H); HRMS, calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{NO}_{13}$ (MH^+): 838.3439, found: 838.3436.

实施例 18

N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-2'-O-三乙基甲硅烷基-7-脱氧-10-脱乙酰基红豆杉醇(IIIc)

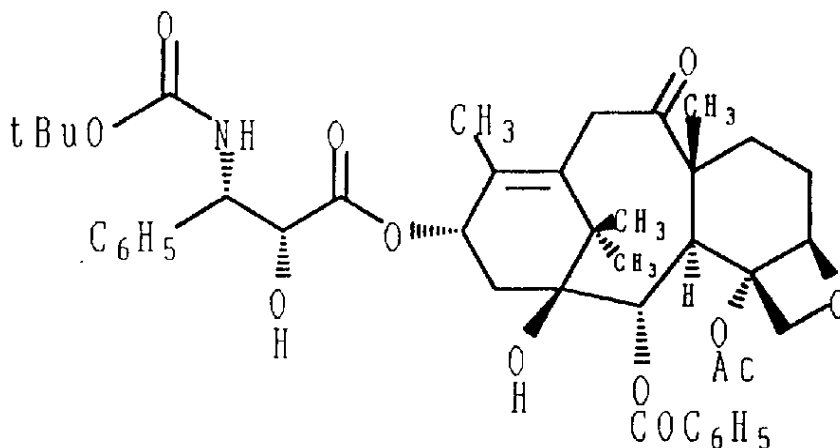


于氩气环境下将7-脱氧-10-脱乙酰基浆果赤霉素III(IIb)(39.0 mg, 0.076 mmol)装入两颈烧瓶中。抽空烧瓶后用氩气清洗三次。用注射器注入THF(1.0 ml)并将所得透明溶液冷却至-40℃(乙腈/干冰浴)。向该搅拌溶液中加入正丁基锂(0.061 ml, 0.083 mmol, 1.35 M于己烷中的溶液),并在2分钟内加入氮杂环丁酮IVa(43.0 mg, 0.114 mmol)的THF(0.5 ml)溶液。立即加热反应混合物至0℃,并搅拌45分钟,然后用NH₄Cl饱和溶液(3.0 ml)终止反应。用乙酸乙酯萃取水溶液,干燥(无水MgSO₄)并真空浓缩有机相后得到油状物。再经硅胶闪蒸色谱(用25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)后得到标题化合物(IIIc)(Y: 37 mg, 55.3%);

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.19-8.08 (m, 2H) 7.62-7.19 (m, 8H) 6.17 (bt, 1H) 5.70 (d, J=7.1 Hz, 1H) 5.49 (d, J=9.5 Hz, 1H) 5.27 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.94 (dd, J=9.0, J'=2.1 Hz, 1H) 4.51 (d, J=1.6 Hz, 1H) 4.32 (d, J=8.4 Hz, 1H) 4.23 (d, J=8.4 Hz, 1H) 3.98 (d, J=7.1 Hz, 1H) 3.84 (d, J=16.5 Hz, 1H) 3.35 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.54-1.08 (m, 31H, incl. singlets at 2.53, 3H; 1.75, 3H; 1.71, 3H; 1.62, 3H; 1.35, 9H; 1.19, 3H; 1.12, 3H) 0.86-0.65 (m, 9H) 0.48-0.26 (m, 6H),

实施例 19

N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-7-脱氧-10-脱乙酰基红豆杉醇(Ic)



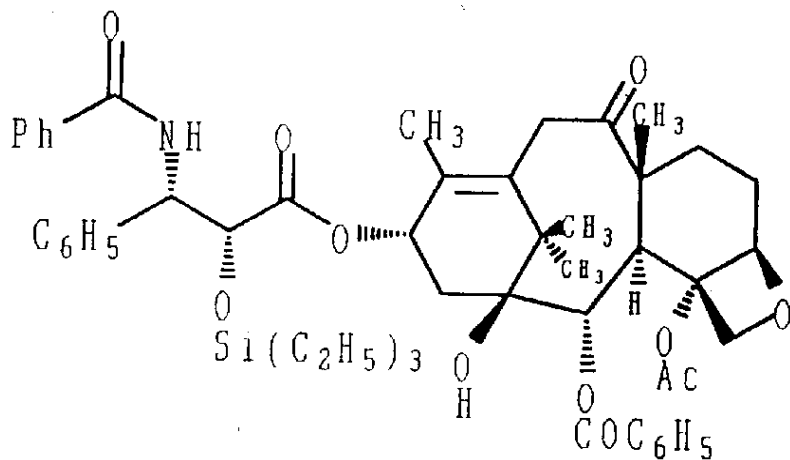
于 -5°C 向化合物IIIc(30.0 mg, 0.033 mmol)的乙腈(1.0 ml)搅拌溶液中加入盐酸(0.0063 ml, 36%),混合物搅拌10 min, TLC证实此时起始物耗尽。终止反应,用乙酸乙酯(2 ml)稀释混合物。合并溶液用盐水和10%碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(无水 MgSO_4)并真空浓缩,得到粗产物。再经硅胶闪蒸色谱纯化(用30%乙酸乙酯的己烷洗脱)后得到20 mg(77%)标题化合物;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ

8.14-8.11 (m, 2H) 7.63-7.30 (m, 8H) 6.13 (bt, 1H) 5.67 (d, $J=7.1$ Hz, 1H) 5.42 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 5.26 (d, $J=8.9$ Hz, 1H) 4.94 (dd, $J=8.9$, $J'=2.1$ Hz, 1H) 4.60 (bd, $J=1.6$ Hz, 1H) 4.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 4.21 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 3.96 (d, $J=7.1$ Hz, 1H) 3.83 (d, $J=16.5$ Hz, 1H) 3.38-3.32 (m, 2H), 2.37-1.08 (m, 31H, incl. singlets at 2.37, 3H; 1.72, 3H; 1.71, 3H; 1.67, 3H; 1.33, 9H; 1.19, 3H; 1.12, 3H).

实施例 20

2'-O-三乙基甲硅烷基-7-脱氧-10-脱乙酰基红豆杉醇
(III d)



氩气环境下将7-脱氧-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (II b) (45 mg, 0.087 mmol) 装入两颈烧瓶。抽空烧瓶并用氩气清洗三次。用注射器注入 THF (1.0 ml) 并将所得透明溶液冷却至 -40°C (乙腈/干冰浴)。向该搅拌溶液中加入正丁基锂 (0.066 ml, 0.10 mmol, 1.52 M 于己烷中的溶液) 及氮杂环丁酮 IV b (59.6 mg, 0.16 mmol) 的 THF (0.5 ml) 溶液。立即加热溶液至 0°C , 并搅拌 45 分钟。此时经 TLC 测得仅有少量产物。再加入正丁基锂 (0.066 ml, 0.10 mmol, 1.52 M 于己烷中的溶液), 搅拌反应混合物 60 分钟, 然后用 NH_4Cl 饱和溶液 (3.0 ml) 终止反应。用乙酸乙酯萃取水溶液; 干燥有机相并真空浓缩后, 得到油状物。再经硅胶闪蒸色谱 (用 30% 乙酸乙酯的己烷洗脱) 后得到标题化合物 (III d) (18 mg, 23%) 以及起始物 (II b) (回收率: 25 mg)。基于回收的起始物的产率为 51%;

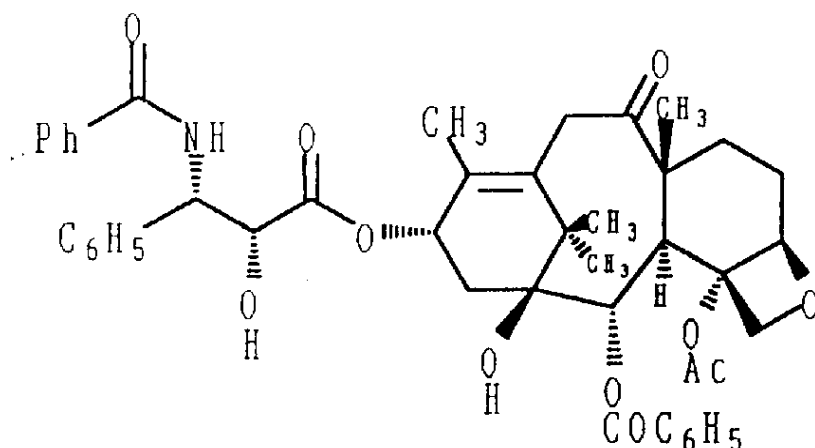
^1H -

NMR (CDCl_3) δ 8.15-8.12 (m, 2H) 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 2H)
7.72-7.24 (m, 6H) 7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) 6.16 (bt,

J=8.0 Hz, 1H) 5.69-5.65 (m, 2H) 4.95 (dd, J=7.0 Hz, J'=2.0 Hz, 1H) 4.66 (bd, J=2.0 Hz, 1H) 4.34 (d, J=8.6 Hz, 1H) 4.26 (d, J=8.6 Hz, 1H) 3.97 (d, J=7.1 Hz, 1H) 3.83 (d, J=16.5 Hz, 1H) 3.34 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.53-1.04 (m, 27H, incl. singlets at 2.52, 3H; 1.76, 3H; 1.71, 6H; 1.14, 3H; 1.00, 3H) 0.85-0.78 (m, 9H) 0.52-0.37 (m, 6H).

实施例 2 1

7-脱氧-10-脱乙酰基红豆杉醇 (I d)



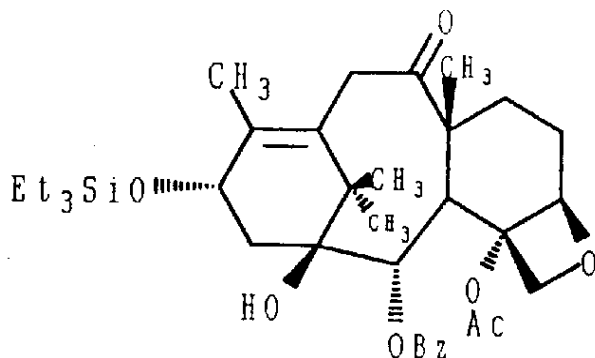
于-5℃, 向化合物 III d (18.5 mg, 0.02 mmol) 的乙腈 (1.0 ml) 搅拌溶液中加入盐酸 (0.004 ml, 36%) 搅拌反应混合物 10 分钟, 此时经 TLC 测得起始物已消耗。终止反应, 用乙酸乙酯 (2 ml) 稀释混合物。合并溶液用盐水和 10% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩, 得到粗产物。再经硅胶闪蒸色谱纯化 (用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 后得到 7.5 mg (47%) 化合物 I d;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.16-8.13 (m, 2H) 7.75-7.72 (m, 2H) 7.61-7.26 (m, 6H) 7.05 (d, J=8.9 Hz, 1H) 6.11 (bt, J=8.0 Hz, 1H) 5.78 (dd, J=8.9, J'=2.5 Hz, 1H) 5.67 (d, J=7.2 Hz, 1H) 4.92 (dd, J=9.0, J'=2.5 Hz, 1H) 4.76 (bs, 1H) 4.30 (d, J=8.3 Hz, 1H) 4.24 (d, J=8.3 Hz, 1H) 3.94 (d, J=7.0 Hz, 1H) 3.80 (d, J=16.5 Hz, 1H) 3.58 (d, J=4.7 Hz, 1H) 3.35 (d,

$J=16.5$ Hz, 1H) 2.43-1.07 (m, 27H, incl. singlets at 2.37, 3H; 1.71, 3H; 1.68, 3H; 1.65, 3H; 1.15, 3H; 1.11, 3H).

实施例 2 2

7-脱氧-10-脱乙酰基-13-三乙基甲硅烷氧基浆果赤霉素 III (XXIII)



将化合物 VII a (416.3 mg, 0.527 mmol) 溶于无水甲苯 (10.5 ml)。向该溶液中加入催化量的 AIBN, 所得溶液用无水 N_2 脱气 5 分钟。加入三丁基氢化锡 (708.7 μ l, 2.63 mmol), 反应混合物于 100 $^{\circ}$ C 加热 2 h, 再加入另一部分三丁基氢化锡 (425.3 μ l, 1.581 mmol)。于 100 $^{\circ}$ C 加热反应 5.5 h, 至此反应完毕。冷却反应混合物至室温并进行硅胶色谱 (用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱), 得到 320 mg (97%) 标题化合物。

实施例 2 3

制备三苯甲醛缩二氨, $PhCH(-N=CHPh)_2$

向装有机械搅拌器和温度计的 3 l 三颈烧瓶中加入 1 l 浓 NH_4OH (30%) (14.8 mol)。一次性加入苯甲醛 (265 g, 2.50 mol) 的 500 ml 2-丙醇溶液。于约 22 $^{\circ}$ C 剧烈搅拌混合物 43 小时。过滤所得淤浆, 并用水 (1 l) 洗涤滤饼。真空干燥后得到 242.4 g 三苯甲醛缩二氨白色固体 (mp 100 -

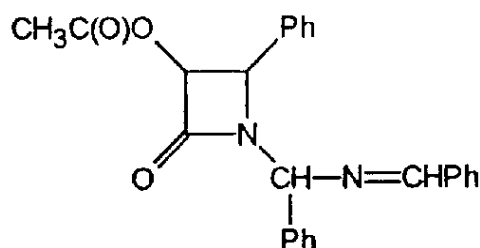
102 °C, 97.4 %)。

继续上述步骤可制备通式 $R^E CH(-N=CHR^E)_2$ 的双亚胺：
如糖醛胺 ($R^E = 2$ -呋喃基)

氢化噻吩酰胺 ($R^E = 2$ -噻吩基)

实施例 24

(±) - 顺 - 3 - 乙酰基 - 1 - [(苯基) (亚苄基亚氨基) 甲基]
- 4 - 苯基氮杂环丁 - 2 - 酮 (XXIX a)



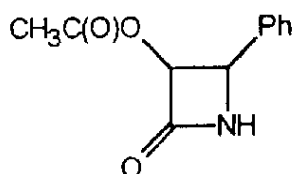
向装有温度计、磁力搅拌器和滴液漏斗的 1 l 三颈圆底烧瓶中加入三苯甲醛缩二氨 (30.00 g, 100.5 mmol) 和乙酸乙酯 (150 ml)。在搅拌和氩气环境下将反应混合物冷却至 5 °C, 并加入三乙胺 (16.8 ml, 121 mmol)。然后在 90 分钟内滴加乙酰基乙酰氯 (12.4 ml, 116 mmol) 的乙酸乙酯 (300 ml) 溶液。保持该温度 16 h 后, 将反应混合物加热至 20 °C (1.5 h), 并转移至分液漏斗中。有机层依次用 NH_4Cl 饱和溶液 (150 ml, 100 ml)、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (120 ml) 和盐水 (120 ml) 洗涤。为了进行鉴定, 可在此时通过 $MgSO_4$ 干燥有机相、过滤并真空除去溶剂分离标题化合物。它产生的是定量的红色玻璃状所需产物。

HPLC purity (area): 87.9% (1:1 mixture of diastereomers); 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.45 (s,

1H, N=CH), 7.80-7.85 (m, 1H, Ph), 7.60-7.65 (m, 1H, Ph), 7.26-7.50 (m, 9H, Ph), 7.00-7.10 (m, 4H, Ph), 6.28 (s, 0.5H, NCHN), 6.23 (s, 0.5H, NCHN), 5.81 (d, J=4.8 Hz, 0.5 H, H-3), 5.76 (d, J=4.8 Hz, 0.5H, H-3), 5.30 (d, J=4.8 Hz, 0.5 H, H-4), 4.75 (d, J=4.8 Hz, 0.5 H, H-4), 1.63 (s, 3H, CH₃CO); IR (KBr): ν (cm⁻¹)=1763 (C=O), 1641 (C=N); UV (methanol): λ max (nm)=216, 252.

实施例 2 5

(±)-顺-3-乙酰基-4-苯基氮杂环丁-2-酮(XXXa)



于氩气环境下将得自上面的实例 2 4 化合物的乙酸乙酯 (500 ml) 溶液小心转移至含有 10% 钨-活性炭 (6.00 g) 的 2.0 L Parr 烧瓶中, 用氢气 (4 atm) 处理该混合物 20 h, 然后通过 Celite 过滤除去催化剂。滤饼在乙酸乙酯 (200 ml) 中浆化, 搅拌 (10 分钟) 并过滤。滤饼用乙酸乙酯 (100 ml) 浸泡, 并合并滤液。有机层用 10% 盐酸 (300 ml) 洗涤, 然后将两层均通过烧结玻璃板漏斗过滤以除去白色沉淀 (二苄基胺·HCl), 用乙酸乙酯 (100 ml) 漂洗、相分离后用另一份 10% 盐酸 (200 ml) 洗涤有机层。合并的 10% 盐酸洗液用乙酸乙酯 (200 ml) 再萃取, 合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (300 ml) 和盐水 (250 ml) 洗涤, 有机层经 MgSO₄ 干燥、过滤后真空浓缩至终体积 75 ml。该混合物冷却至 4 °C, 并过

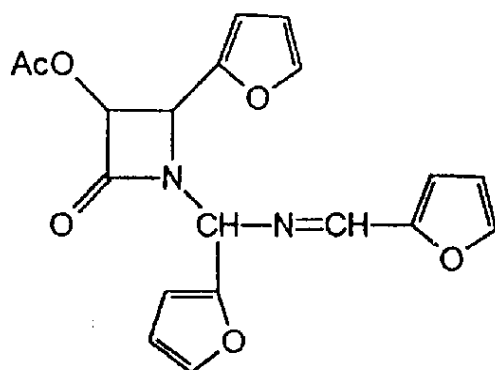
滤分离沉淀产物。滤饼经己烷(200 ml)洗涤后产生16.12 g(78.1%)标题化合物,为白色针状物。

mp = 150-151°C; HPLC purity (area): 99.8%; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ=7.30-7.38 (m, 5H, Ph), 6.54 (bs, exchangeable, 1H, NH), 5.87 (dd, J=2.7, 4.7 Hz, 1H, H-3), 5.04 (d, J=4.7 Hz, 1H, H-4), 1.67 (s, 3H, CH₃CO); IR (KBr): ν (cm⁻¹)=3210 (N-H), 1755, 1720 (C=O); KF: 0.17%;

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₁NO₃: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Found: C, 64.07; H, 5.34; N, 6.77.

实施例 2 6

(±)-顺-3-乙酰基-1-[(2-呋喃基)(2-呋喃亚甲基亚氨基)甲基]-4-(2-呋喃基)氮杂环丁-2-酮(XXIXb)



按实例 2 4 所述方法制备标题化合物,所不同的是用糠醛胺代替了三苯甲醛缩二氨,并反应物的用量为18.6 mmol(而不是100 mmol)。即,将糠醛胺(5.00 g, 18.6 mmol),三乙胺(3.11 ml, 22.3 mmol)和乙酰基乙酰氯(2.30 ml, 21.4 mmol)反应,得到6.192 g(90.4%)标题化合物,为灰红色浆液。

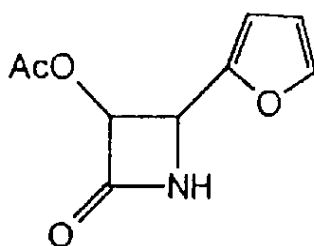
得到的是 1 : 1 的非对映体混合物:

¹H-NMR

(CDCl₃; 200 MHz): δ 8.211 (s, 0.5H, N=CH), 8.208 (s, 0.5H, N=CH), 7.14-7.59 (m, 3H, furyl), 6.90 (d, J=3.5 Hz, 0.5H, furyl), 6.83 (d, J=3.5 Hz, 0.5H, furyl), 6.10-6.53 (m, 6H, furyl, NCHN), 5.90 (d, J=4.9 Hz, 0.5H, H-3), 5.86 (d, J=4.8 Hz, 0.5H, H-3), 5.35 (d, J=4.8 Hz, 0.5H, H-4), 4.90 (d, J=4.9 Hz, 0.5H, H-4), 1.91 (s, 1.5H, CH₃CO), 1.88 (s, 1.5H, CH₃CO); IR (film): ν (cm⁻¹)=1778, 1753 (C=O), 1642 (C=N); UV (methanol): λ_{max} (nm) = 220, 278.

实施例 27

(I) - 顺 - 3 - (乙酰基) - 4 - (2 - 呋喃基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (XXXb)

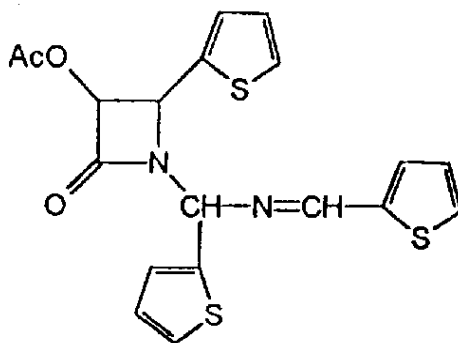


按实例 25 所述方法制备标题化合物, 所不同的是利用制备性 TLC 分离产物, 且按糠醛胺的起始量计算反应是在 2.7 mmol 的规模上进行。即, 将实例 26 的粗产物 (1.00 g) 重溶于乙酸乙酯 (50 ml), 并加入 10% pd-C (150 mg)。通过制备性 TLC (2 mm 硅胶, 用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化粗固体后, 得到 386 mg (65.8%) 标题化合物, 为黄色固体, 将其用乙酸乙酯/己烷重结晶。

mp=118-119°C; HPLC purity (area): 99.4%; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.44 (t, J=1.3 Hz, 2H, furyl), 6.39 (d, J=1.3 Hz, 1H, furyl), 6.21 (bs, exchangeable, 1H, NH), 5.88 (dd, J=2.2, 4.6 Hz, 1H, H-3), 5.05 (d, J=4.6 Hz, 1H, H-4), 1.92 (s, 3H, CH₃CO); IR (KBr): ν (cm⁻¹)=3203 (N-H), 1756, 1726 (C=O); UV (methanol): λ max (nm)=222.

实施例 28

(±)-顺-3-乙酰基-1-[(2-噻吩基)(2-噻吩基亚甲基亚氨基)甲基]-4-(2-噻吩基)氮杂环丁-2-酮 (XXIXG)



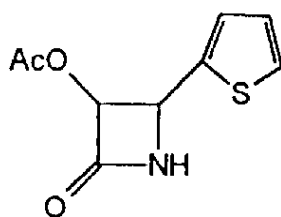
按实例 24 所述方法制备标题化合物, 所不同的是用氢化噻吩酰胺代替糠醛胺。即: 将氢化噻吩酰胺 (30 g, 94.7 mmol)、三乙胺 (15.84 ml, 114 mmol) 和乙酰基乙酰氯 (11.6 ml, 108 mmol) 反应, 得到粘性油状标题化合物。所获得的该混合物是非对映体混合物。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.52 (s, 1H), 8.502 (s, 1H), 7.51 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 4H), 6.48 (s,

1H), 6.43 (s, 1H), 5.85 (m, 2H), 5.59 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

实施例 29

(±)-顺-3-(乙酰基)-4-(2-噻吩基)氮杂环丁-2-酮(XXXC)



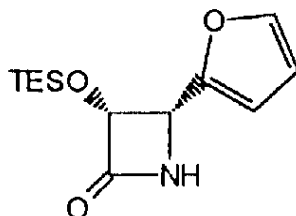
于 25 °C 将 70% 乙酸水溶液 (0.35 ml 冰醋酸和 0.15 ml 水) 一次性加到化合物 XXIXC (0.431 g, 1.03 mmol) 的二氯甲烷 (2.93 ml) 搅拌溶液中。回流反应化合物并搅拌 2.5 h。用 50 ml 二氯甲烷稀释混合物, 然后用 2 份 75 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 1 份 50 ml 饱和盐水洗涤。真空浓缩有机萃取物后得到棕色油状物, 将其溶于极少量二氯甲烷中, 并置于 4'' × 0.5'' 硅胶柱上。用 10 - 60% EtOAc 于己烷中的梯度溶液洗脱, 得到少量极性副产物和为白色固体的标题化合物 (0.154 g, 75%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.32 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.75 (bs, 1H), 5.86 (dd, J=4.6, 2.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J=5.3 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 169.3, 165.5, 138.4, 127.1, 127.07, 126.2, 78.3, 54.0, 20.0.

实施例 30

(±)-顺-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(2-呋喃基)-氮杂环

丁-2-酮(XXXIa)

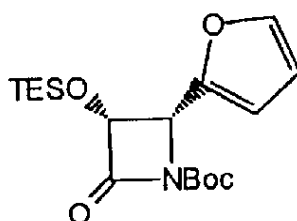


将乙酸内酰胺XXXb (3.78 g, 19.4 mmol) 的60 ml 甲醇溶液与 K_2CO_3 (20 mg, 0.14 mmol) 一起搅拌90分钟, 用Dowex 50W-X8中和溶液并过滤。浓缩滤液, 残余物溶于80 ml 无水THF, 并于0℃与咪唑 (1.44 g, 21.2 mmol) 和TESCl (3.4 ml, 20.2 mmol) 一起搅拌30分钟。用乙酸乙酯稀释溶液, 并用盐水洗涤, $MgSO_4$ 干燥, 浓缩。残余物经硅胶色谱 (用3:1己烷/乙酸乙酯洗脱) 后, 得到4.47 g (86%) 无色油状标题化合物;

3276 (broad), 1768, 1184, 732 cm^{-1} ; ^1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 6.39 (bs, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.05 (dd, $J=4.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 0.82 (t, $J=8.5$ Hz, 6H), 0.50 (dq, $J=8.5, 1.8$ Hz, 9H); $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 75.5 Hz) δ 169.6, 150.4, 142.6, 110.5, 109.1, 79.6, 53.2, 6.4, 4.4; FABMS (DCI) $M+H$ calcd for $C_{13}H_{21}NO_3Si$: 268, Found: 268.

实施例31

(±)-顺-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(2-呋喃基)-N-叔丁氧羰基氮杂环丁-2-酮(XXXIIa)

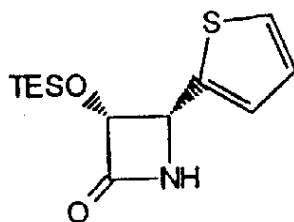


于 0°C 将氮杂环丁酮 XXXIa (2.05 g, 7.7 mmol) 的 30 ml 二氯甲烷溶液与二异丙基乙胺 (1.5 ml, 8.6 mmol)、碳酸二叔丁酯 (2.0 g, 9.2 mmol) 及催化量二甲基氨基吡啶 (DMAP) 一起搅拌。用二氯甲烷稀释溶液, 用盐水洗涤, MgSO_4 干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱 (用 8 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱) 后得到 2.0 g (70%) 标题化合物, 为蜡质固体; IR (KBr) 1822,

1806, 1712, 1370, 1348, 1016 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38 (m, 1H), 6.34 (m, 2H), 5.04 (ABq, $J=12.4$, 5.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.82 (t, 9H), 0.50 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 Hz) δ 165.7, 148.0, 147.7, 142.8, 110.5, 109.7, 83.4, 77.4, 56.0, 27.8, 6.3, 4.4; DCIMS M+H calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Si}$: 368, Found: 368.

实施例 3 2

(±) - 顺 - 3 - 三乙基甲硅烷氧基 - 4 - (2 - 噻吩基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (XXXIb)



将3-乙酰基内酰胺XXXc (2.5 g, 11.8 mmol)溶于甲醇 (10 ml)并用碳酸氢钠饱和水溶液 (10 ml)处理,所得淤浆于室温下搅拌3 h。然后用乙酸乙酯 (20 ml)稀释反应,并用水 (15 ml)洗涤。水相用乙酸乙酯反复萃取数次,合并有机相,干燥 (MgSO_4)并浓缩,得到黄色固体 (1.7 g)。将该粗产物溶于无水四氢呋喃 (20 ml),并将溶液在冰/水浴中冷却至5 °C。加入咪唑 (752 mg, 1.1 当量),搅拌5分钟后滴加三乙基氯硅烷 (1.85 ml, 1.1 当量),所在悬浮液在该温度下搅拌3 h;然后过滤除去固体。有机相经水洗 (2×20 ml)后干燥 (MgSO_4)并浓缩。再经硅胶柱色谱纯化残余物 (用己烷/乙酸乙酯7 : 3洗脱)后得到无色固体状所需产物 (1.5 g, 45%)。 *m.p.* 70-

71 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.30 (m, 1H); 7.05-6.98 (m, 2H), 5.06-5.05 (m, 2H), 0.82 (t, 9H, $J=8$ Hz), 0.55-0.46 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.6 MHz, CDCl_3): δ 169.1, 139.7, 126.5, 126.4, 125.8, 79.4, 55.1, 6.3, 4.4.

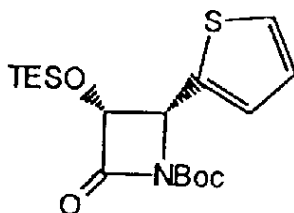
替代方法:

将乙酸内酰胺XXXc (2.0 g, 9.37 mmol)的40 ml甲醇溶液与 K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol)一起搅拌30 min,并用Dowex 50 W - X8中和溶液及过滤。浓缩滤液,残余物溶于50 ml无水THF,并于0 °C与咪唑 (0.85 g, 11.3 mmol)和TESCl (1.9 ml, 12.5 mmol)一起搅拌30分钟。用乙酸乙酯稀释溶液并用盐水洗涤, MgSO_4 干燥,浓缩。残余物经硅胶色谱 (用3 : 1己烷/乙酸乙酯洗脱)后得到2.13 g (86%)

无色油状标题化合物。

实施例 3 3

(±)-顺-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(2-噻吩基)-N-叔丁氧羰基氮杂环丁-2-酮(XXX IIb)



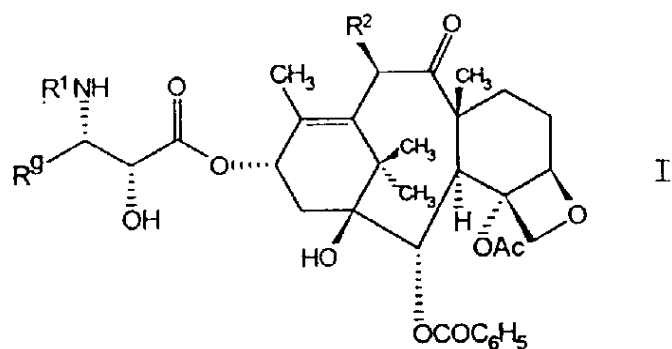
将甲硅烷基氮杂环丁酮XXX Ib (425.7 mg, 1.48 mmol) 的溶液溶于二氯甲烷(10 ml), 并在冰/水浴中冷却至5℃。用催化量的DMAP处理溶液, 然后依次用二异丙基乙胺(TESCl, 0.25 ml, 1.0当量)和碳酸二异丙酯(388.4 mg, 1.2当量)处理于该温度搅拌2 h后用NaHCO₃饱和水溶液(5 ml)终止反应。水洗并干燥(MgSO₄)有机层, 并通过一短硅胶塞及浓缩得到无色油状所需产物(525.3 mg, 93%);

¹H-NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.29 (m, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 7.00-6.58 (m, 1H), 5.31 (d, 1H, J= 6 Hz), 5.03 (d, 1H, J= 6 Hz), 1.40 (s, 9H), 0.83 (t, 9H, J= 8 Hz), 0.56-0.47 (m, 6H); ¹³C-NMR (75.6 MHz, CDCl₃): δ 165.5, 147.5, 136.4, 127.6, 126.2, 126.1, 83.3, 77.3, 57.9, 27.7, 6.2, 4.3.

实施例 3 4

依照本申请所述方法和实施例, 可合成以下具体的式 I 红豆杉醇衍生物:



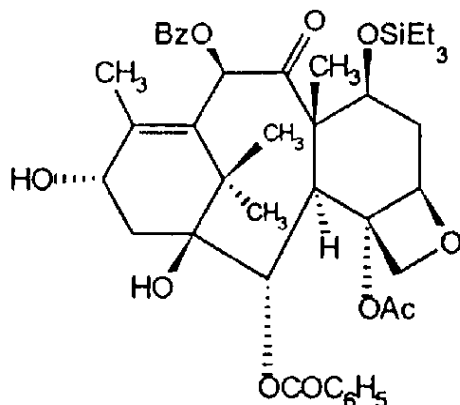
化合物)	R ⁹	R ¹	R ²
Ii	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCH ₃
Ij	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCH ₃
Ik	2-furyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ CH ₃
Il	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ CH ₃
Im	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
In	2-furyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ (4-methylphenyl)
Io	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OSO ₂ (4-bromophenyl)
Ip	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Iq	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
Ir	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
Is	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCOC ₆ H ₅
It	2-furyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
Iu	2-thienyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc
Iv	phenyl	CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ OCO	OAc

化合物	R ²	R ¹	R ³
Iw	2-thienyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Ix	phenyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iy	2-furyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Iz	2-thienyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Iaa	phenyl	CH ₂ =CHCH ₂ OCO	OAc
Iab	2-furyl	cyclohexyl-OCO	OAc
Iac	2-thienyl	cyclohexyl-OCO	OAc
Iad	phenyl	cyclohexyl-OCO	OAc
Iae	4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iaf	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₂ CHOCO	OAc
Iag	4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OAc
Iah	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OAc
Iai	4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OAc
Iaj	2-methyl-4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OAc
Iak	2-furyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCN(CH ₃) ₂
Ial	2-thienyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCN(CH ₃) ₂
Iam	2-furyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂
Ian	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂
Iao	4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCN(CH ₃) ₂

化合物	R ⁶	R ¹	R ²
Iap	2-methyl-4-oxazolyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCN(CH ₃) ₂
Iaq	4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂
Iar	2-methyl-4-oxazolyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂
Iax	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
Iay	phenyl	(CH ₃) ₃ COCO	OCN(CH ₃) ₂
Iaz	2-thienyl	COC ₆ H ₅	OCN(CH ₃) ₂

实施例 3 5

一 选择性衍生 10-脱乙酰基浆果赤霉素的 C-10 位的典型实例。
10-苯甲酰基-10-脱乙酰基-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素
(XXVIIa)



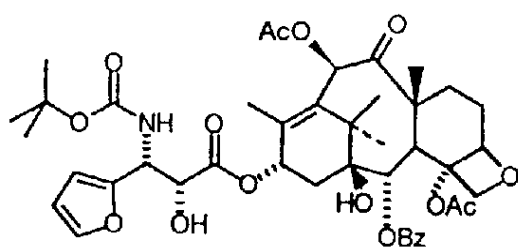
于氩气环境下，将化合物 IX (43.5 mg, 0.066 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (1.0 ml)。冷却溶液至 -40°C ，并缓慢加入 $n\text{-BuLi}$ (0.050 ml, 0.82 mmol, 1.6 M) 搅拌 5 分钟后，加入苯甲酰氯 (0.030 ml, 0.26 mmol) 并将反应混合物加热至 0°C 。搅拌反应混合物 1.5 h，然后淬灭至饱和 NH_4Cl 溶液 (2 ml)。用乙酸乙酯 (2×5 ml) 萃取水溶性介质，干燥 (MgSO_4) 并蒸发，得到油状物。再经硅胶闪蒸色谱 (用 50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱) 后得到泡沫状标题化合物 (30 mg, 60%)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.17-8.05 (m, 4H), 7.64-7.42 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30-2.0 (m, 18H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.72-1.62 (bs, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.56 (q, 6H); HRMS (FAB/NOBA): Calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{11}\text{Si}(\text{MH}^+)$: 762.3435. Found 762.3427.

利用这一方法可制备 C-10 碳酸酯、磺酸酯、氨基甲酸酯、醚等本发明范围内的产物。当使用六甲基二硅氮烷基锂时所得产率更佳。

实施例 3 6

N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-7-脱氧红豆杉醇 (I e)



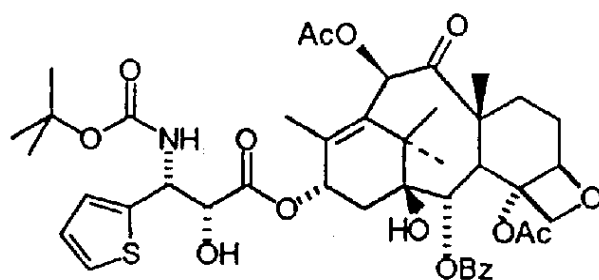
于 -55°C 向六甲基二硅氮烷 ($95\ \mu\text{l}$, $0.45\ \text{mmol}$) 的 $7\ \text{ml}$ THF 溶液中加入 $n\text{BuLi}$ ($168\ \mu\text{l}$, $0.42\ \text{mmol}$) 并搅拌 10 分钟。然后加入 7-脱氧浆果赤霉素 III (II a a , $200\ \text{mg}$, $0.35\ \text{mmol}$) 的 $3.5\ \text{ml}$ THF 溶液, 10 分钟后于 -55°C 滴加内酰胺 XXX IIa ($562\ \text{mg}$, $1.53\ \text{mmol}$) 的 $3.5\ \text{ml}$ THF 溶液。 15 分钟后用 0°C 浴更换冷浴, 并继续搅拌 30 分钟, 用饱和 NH_4Cl 终止反应, 用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。残余物经硅胶色谱 (用 $3:1$ 己烷/乙酸乙酯洗脱) 后得到 $397\ \text{mg}$ 回收的内酰胺和 $194\ \text{mg}$ 粗偶联产物。

于 0°C 将偶联产物的 $10\ \text{ml}$ THF 溶液与 $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($75\ \text{mg}$, $0.23\ \text{mmol}$) 一起搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯稀释溶液, 并用盐水洗涤。 MgSO_4 干燥有机层并浓缩, 残余物经硅胶色谱纯化 (用 $1:1$ 己烷/乙酸乙酯洗脱) 后得到 $147\ \text{mg}$ (51%) 标题化合物, 为白色透明状固体;

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.34 (dd, $J=17.9$ Hz, 3.2 Hz, 2H), 6.22 (bt, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.35 (bd, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.94 (bd, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.72 (bs, 1H), 4.26 (ABq, $J=33.6, 8.4$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.33 (bd, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.40-1.40 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); IR(film) 3442 (broad), 1734, 1714, 1370, 1270, 1244, 1176, 1108, 1068, 756 cm^{-1} ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 Hz) δ 206.2, 172.6, 170.2, 169.6, 167.2, 155.2, 151.4, 142.5, 140.5, 133.6, 133.5, 130.2, 129.2, 128.7, 110.7, 107.4, 84.5, 82.0, 80.5, 79.0, 75.7, 74.2, 72.4, 71.8, 52.8, 51.6, 45.1, 43.0, 35.6, 35.1, 28.1, 27.0, 26.1, 22.6, 21.4, 20.8, 14.7, 14.5; FABMS (NOBA, NaI, KI) $M+\text{Na}$ calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{NO}_{15}\text{Na}$: 846, Found: 846.

实施例 3 7

N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-噻吩基)-7-脱氧红豆杉醇(I f)



于-55℃向7-脱氧浆果赤霉素III(II a a, 180 mg, 0.315 mmol)的6 ml THF溶液中加入LiHMDS(1.0 ml, 0.38 M, 0.38 mmol), 并搅拌10分钟。于-55℃滴加内酰胺XXX II b(679 mg, 1.77 mmol)的5 ml THF溶液并搅

拌 15 分钟，然后用 0 °C 浴代替冷浴并搅拌 30 分钟。用饱和 NH₄Cl 使溶液淬灭，用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。残余物经硅胶色谱（用 5 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱）后得到 411 mg 回收的内酰胺（60%）和 212 mg 粗偶联产物（65%）。

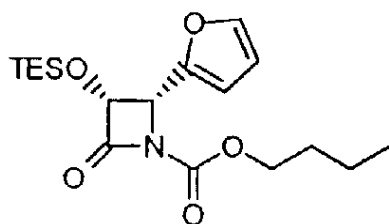
于 0 °C 将偶联产物的 20 ml THF 溶液与 0.01 ml 1.0 M Bu₄NF（0.10 mmol）一起搅拌 15 分钟。用乙酸乙酯稀释溶液，并用盐水洗涤。于 MgSO₄ 上干燥有机相，并浓缩，经硅胶纯化（用 15% 乙腈的二氯甲烷溶液洗脱）后得到 113 mg（43%）标题化合物，为白色透明状固体；

¹H-NMR

(300MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.22 (bt, J=8.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.52 (bd, J=9.1 Hz, 1H), 5.33 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.94 (bd, J=6.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.26 (ABq, J=33.9, 8.4 Hz, 2H), 3.78 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.45 (bd, J=5.3 Hz, 1H), 2.39-1.54 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 Hz) δ 206.2, 170.1, 169.6, 167.2, 155.0, 141.6, 140.5, 133.6, 133.5, 130.2, 129.2, 128.7, 127.1, 125.4, 84.5, 82.1, 80.4, 79.0, 75.7, 74.1, 73.5, 72.5, 52.8, 45.1, 43.0, 35.7, 35.1, 28.1, 27.0, 26.2, 22.7, 21.4, 20.8, 14.7, 14.5; IR(film) 3440 (broad), 1734, 1712, 1370, 1270, 1244, 1168, 1108, 1068, 756 cm⁻¹; FABMS (NOBA, NaI, KI) M+Na calcd for C₄₃H₅₃NSO₁₄Na: 862. Found: 862.

实施例 3 8

(±) - 顺 - 3 - 三乙基甲硅烷氧基 - 4 - (2 - 咪喃基) - N - 正丁氧羰基氮杂环丁 - 2 - 酮 (XXX IIc)

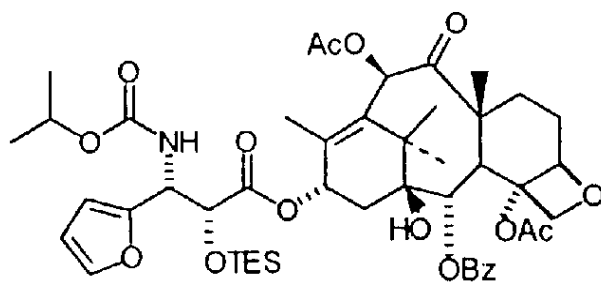


将化合物XXX Ia (0.58 g, 2.17 mmol) 的 30 ml 二氯甲烷溶液与二异丙基乙胺 (0.4 ml, 2.30 mmol) 和氯代甲酸丁酯 (0.3 ml, 2.36 mmol) 及催化量的 DMAP 一起搅拌。溶液搅拌 1 小时后, 用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥并浓缩。经硅胶色谱残余物 (用 3 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱) 后得到 523 mg 产物 (65%);

IR(KBr) 1820, 1734, 1318, 1018, 734 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.38 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.09 (ABq, J=15.5, 5.6 Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 0.87 (t, J=8.7 Hz, 3H), 0.82 (t, J=7.9, 9H), 0.50 (m, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 Hz) δ 165.4, 149.1, 147.6, 142.9, 110.5, 109.9, 77.7, 66.6, 55.9, 30.5, 18.8, 13.6, 6.3, 4.3; DCIMS M+H calcd for C₁₈H₂₉NO₅Si: 368, Found: 368.

实施例 3 9

N-脱苯甲酰基-N-异丙氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-2'-O-三乙基甲硅烷基-7-脱氧红豆杉醇(III e)



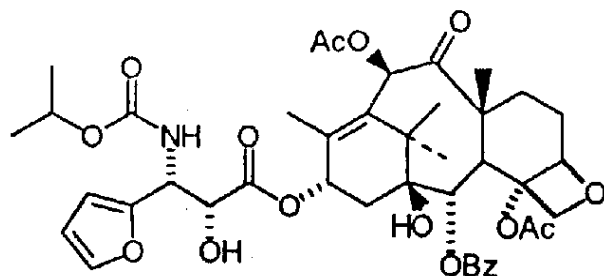
向HMDS (160 μ l, 0.75 mmol) 的 5 ml THF 溶液中加入正丁基锂 (280 μ l, 2.5 M 的己烷溶液, 0.70 mmol), 并于 -55 $^{\circ}$ C 搅拌 10 分钟。向该溶液中加入 7-脱氧浆果赤霉素 III (323 mg, 0.566 mmol) 的 5 ml THF 溶液, 并搅拌 10 分钟, 然后加入内酰胺 XXXId (308 mg, 0.87 mmol) 的 5 ml THF 溶液。加完之后将溶液于 0 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟, 然后用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。用乙酸乙酯稀释溶液, 用饱和 NH_4Cl 洗涤并用 MgSO_4 干燥。浓缩溶液, 残余物在硅胶上色谱 (用 3 : 1 己烷 / 乙酸

乙酯洗脱), 得到 402 mg 标题产物 (76%): IR(film) 1716, 1270, 1242, 1144, 1110 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.10 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (m, 2H), 5.65 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.35 (bs, 2H), 4.92 (bd, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.74 (bs, 2H), 4.25 (ABq, $J=28.6, 8.3$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41-1.51 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (m, 6H), 1.06 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J=7.8$ Hz, 9H), 0.45 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 Hz) δ 206.4, 170.9, 170.3, 169.7, 167.2, 155.7, 151.9, 142.0, 141.0, 133.5, 133.2, 130.2, 129.3, 128.7, 110.7,

107.4, 84.6, 82.0, 79.1, 75.8, 74.1, 72.4, 70.9, 68.9, 53.0, 52.8, 45.0, 43.0, 35.7, 35.2, 27.1, 26.1, 22.8, 22.0, 21.8, 21.6, 20.8, 14.8, 14.5, 6.5, 4.3; FABMS (NOBA) M+H calcd for C₄₈H₆₆NO₁₅: 924, Found: 924.

实施例 40

N-脱苯甲酰基-N-异丙氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-7-脱氧红豆杉醇(Ig)



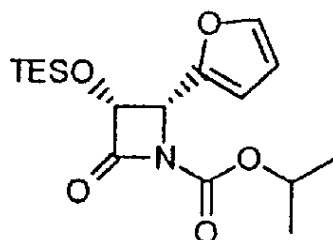
向甲硅烷基醚 III e (114 mg, 0.123 mmol) 的 12 ml THF 溶液中加入 Bu₄NF (0.13 ml, 1.0 M 的 THF 溶液, 0.13 mmol), 并搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯稀释溶液, 用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥。浓缩溶液并硅胶色谱纯化残余物 (用 2:1 己烷/乙酸乙酯洗脱) 后得到 80 mg 标题产物 (98%);

IR(film) 3442 (broad), 1734, 1714, 1372, 1270, 1242, 1180, 1110, 1068, 1042, 1020, 756 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.21 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.64 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.90 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.23 (ABq, J=30.1, 8.4 Hz, 2H), 3.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.36 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25-1.51 (m,

6H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.3 Hz, 3H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 Hz) δ 206.2, 172.4, 170.3, 169.6, 167.2, 155.7, 151.2, 142.5, 140.4, 133.6, 133.5, 130.3, 129.2, 128.7, 110.7, 107.5, 84.6, 82.0, 79.0, 77.5, 75.8, 74.1, 72.2, 71.8, 69.1, 52.8, 51.9, 45.1, 43.0, 35.7, 35.2, 27.0, 26.2, 22.6, 22.0, 21.8, 21.5, 20.8, 14.7, 14.4; FABMS (NOBA) M+H calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{NO}_{15}$: 810, Found: 810.

实施例 4 I

(±)-顺-3-三乙基甲硅烷氧基-4-(2-呋喃基)-N-异丙氧羰基氮杂环丁-2-酮(XXXId)

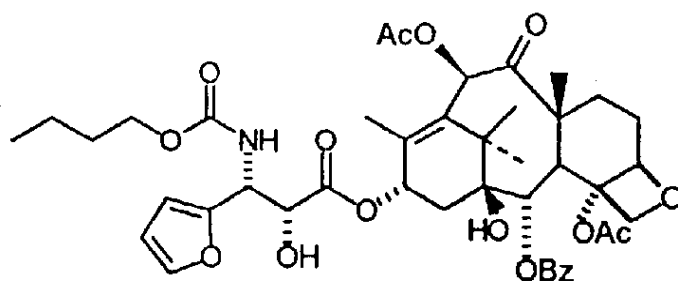


将化合物XXXIa (0.51 g, 1.91 mmol) 的 25 ml 二氯甲烷溶液与二异丙基乙胺 (0.78 ml, 4.4 mmol) 和氯代甲酸异丙酯 (4.0 ml, 1.0 M 于甲苯, 4.0 mmol) 及催化量 DMAP 一起搅拌 1 h, 用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, 于 MgSO_4 上干燥, 并浓缩。硅胶色谱残余物 (用 5:1 己烷/乙酸乙酯洗脱) 后得到 649 mg 标题产物 (96%); IR(KBr) 1822, 1812, 1716, 1374, 1314, 1186, 1018, 1004, 746 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.39 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.08 (ABq, J=15.6, 5.6 Hz, 2H), 4.96 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (t,

J=7.8, 9H), 0.50 (m, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 Hz) δ 165.5, 148.6, 147.8, 142.9, 110.5, 109.9, 77.6, 71.1, 55.9, 21.7, 21.6, 6.3, 4.4; DCIMS M+H calcd for C₁₇H₂₈NO₅Si: 354, Found: 354.

实施例 4 2

N-脱苯甲酰基-N-正丁氧羰基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-7-脱氧红豆杉醇(Ih)



向HMDS (140 μl, 0.66 mmol) 的 5 ml THF 溶液中加入正丁基锂 (250 μl, 2.5 M 于己烷, 0.625 mmol), 并于 -55 °C 搅拌 10 分钟。向该溶液中加入 7-脱氧浆果赤霉素 III (303 mg, 0.53 mmol) 的 5 ml THF 溶液, 并搅拌 10 分钟, 然后加入内酰胺 XXXIc (294 mg, 0.80 mmol) 的 5 ml THF。加完之后将溶液加热至 0 °C 30 分钟, 然后用饱和 NH₄Cl 溶液终止反应。用乙酸乙酯稀释溶液, 用饱和 NH₄Cl 洗涤并于 MgSO₄ 上干燥。浓缩溶液并硅胶色谱纯化残余物 (1:1 己烷/乙酸乙酯洗脱) 后得到 342 mg N-脱苯甲酰基-N-正丁氧羰基-2'-O-三乙基甲硅烷基-3'-脱苯基-3'-(2-呋喃基)-7-脱氧红豆杉醇 (69%);

IR(film)

3446, 1718, 1272, 1242, 1144, 1112, 1068, 1018, 752 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.10 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.33 (dd, $J=5.1$, 1.9 Hz, 1H), 6.22 (m, 2H), 5.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.42 (bd, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.33 (bd, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.24 (ABq, $J=26.7$, 8.3 Hz, 2H), 3.93 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.4-1.2 (m, 10H), 2.19 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (m, 12H), 0.46 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 Hz) δ 206.4, 170.9, 170.3, 169.7, 167.2, 156.1, 151.8, 142.0, 141.0, 133.6, 133.2, 130.2, 129.3, 128.7, 110.7, 107.4, 84.6, 82.0, 79.1, 75.8, 74.1, 72.4, 70.9, 65.4, 53.0, 52.8, 45.0, 43.0, 35.7, 35.2, 30.9, 27.1, 26.1, 22.8, 21.6, 20.8, 18.9, 14.8, 14.5, 13.7, 6.5, 4.3; FABMS (NOBA) $M+H$ calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{NO}_{15}\text{Si}$: 938, Found: 938.

向N-脱苯甲酰基-N-正丁氧羰基-2'-O-三乙基甲硅烷氧基-3'-脱苯基-3'-(2-咪喃基)-7-脱氧红豆杉醇(268 mg, 0.28 mmol)的10 ml THF溶液中加入 Bu_4NF (0.28 ml, 1.0 M于THF, 0.28 mmol), 并搅拌10分钟。用乙酸乙酯稀释溶液, 盐水洗涤, MgSO_4 干燥。浓缩溶液并硅胶色谱残余物(1:1己烷/乙酸乙酯)后得到222 mg 标题产物(96%);

IR(film) 3442 (broad), 1716, 1270, 1242, 1108, 1068, 1018 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.11 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.22 (bt, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.39 (m, 2H), 4.90 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J=5.5$, 1.8 Hz, 1H), 4.23 (ABq, $J=28.3$, 8.4 Hz, 2H), 4.10 (t,

J=7.2 Hz, 2H), 3.94 (d, J=6.7 Hz, 1H), 3.36 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-1.12 (m, 10H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.81 (t, J=7.3 Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 Hz) δ 206.2, 172.3, 170.3, 169.6, 167.2, 156.1, 151.2, 142.5, 140.4, 133.6, 133.5, 130.3, 129.2, 128.7, 110.7, 107.6, 84.6, 82.0, 79.1, 75.8, 74.1, 72.2, 71.8, 65.5, 52.8, 51.9, 45.1, 42.9, 35.7, 35.2, 30.9, 27.0, 26.2, 22.6, 21.5, 20.8, 18.9, 14.7, 14.5, 13.6; FABMS (NOBA) M+Na calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{NO}_{15}\text{Na}$ 846, Found: 846.

生物学数据

小鼠 M 1 0 9 模型

按照 William Rose 在 Evaluation of Madison 109 Lung Carcinoma as a Model for Screening Antitumor Drugs, Cancer Treatment Reports, 65, No. 3-4 (1981) 中所述的方法, 向 Balb/C \times DBA/2 F₁ 杂交小鼠的心包内注入 0.5 ml 2% (W/V) 的 M 1 0 9 肺癌浆液。

在植入肿瘤后第 1、5 和 9 天或第 5 和 8 天向该小鼠的心包内注入各种剂量的所研究化合物。每天观察小鼠的存活状况, 直至植入肿瘤后约 75-90 天。每次实验中每组小鼠保留一只不处理以作为对照组。将化合物处理 (T) 小鼠及对照 (C) 小鼠的当中存活时间进行比较。对每一种化合物处理组小鼠, 将该两值之比乘以 100, 以百分数表示 (即 % T/C), 表 I 中显示了一代表化合物的 % T/C。

表 I

化合物	% T/C
	(mg/kg / 注射剂量; 注射方案)
I b	147 (40; d. 5+8)

本发明式 I 化合物对哺乳动物具有肿瘤抑制活性。因此，本发明涉及的另一方面是抑制对式 I 化合物敏感的哺乳动物肿瘤的方法。本发明还提供了可用于制备式 I 7-脱氧红豆杉醇衍生物的中间体。

式 I 化合物也可用于制备水溶性前药。红豆杉醇的许多水溶性前药均有记载，如见 1991、10、22 授予 Kingston 的美国专利 5,059,699; 1990.7.17 授予 Haugwitz 的美国专利 4,942,184; 1990、10、2 授予 Stella 等人的美国专利 4,960,790; 所有这三篇美国专利均并入本文以作参考。也可将上述三篇专利中所述的水溶解残基与式 I 化合物的 2'-和/或 10'-羟基相连以使其更溶于水。因此，本发明还提供了可用于制备其前药的抗肿瘤化合物。

本发明还提供了含有式 I 化合物以及与其结合的一种或多种药物上可接受的惰性或生理活性的载体、赋形剂、稀释剂或助剂。红豆杉醇或其相关衍生物的配制（包括可能的剂量）在各种文献中均有报道，如美国专利 4,960,790 和 4,814,470。可依照这些例子配制本发明化合物。例如，新化合物可以片剂、丸剂、粉状混合物、胶囊、注射液、溶液、栓剂、乳液、分散剂、食品预混物或其它合适形式给药。含有该化合物的药物制剂通常是与无毒药用无机或有机载体混合后使用，每剂量单位通常约 0.01 mg - 2500 mg,

或更高，优选 50 - 500 mg。可解药用的载体的典型例子有甘露醇、脲、葡聚糖、乳糖、马铃薯或玉米淀粉，硬脂酸镁、滑石、植物油、聚二醇、乙基纤维素、聚(乙烯吡咯烷酮)、碳酸钙、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、苯甲酸苄酯、碳酸钠、白明胶、碳酸钾、硅酸及其它常用载体。药物制剂也可含有无毒辅助物质如乳化剂、防腐剂，湿润剂等，如脱水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯单硬脂酸酯、甘油三棕榈酸酯、二辛基硫代琥珀酸钠等。

本发明化合物也可冷冻干燥，并可根据需要与其它可药用的赋形剂混合，制成适用于非肠道、注射给药的配方。为此，该配方可在水(通常为盐水)中或在水与有机溶剂(如丙二醇、乙醇等)的混合物中再生。

本发明化合物可基本上按与红豆杉醇同样的方式用于治疗哺乳动物肿瘤。经癌症患者服用红豆杉醇的模式、剂量及方案等已有广泛研究，如见 *Ann. Int. Med.* 111, PP 273 - 279 (1989)。当然，本发明化合物的给药剂量，无论是单剂量、多剂量或日剂量，均要根据所使用的具体化合物(因为其效力不同)、给药途径、受体大小及患者状况等而变化。给药剂量并无严格界限，但通常为有效量，给药剂量一般为 0.8 - 8 mg/kg 体重或 50 - 275 mg/m² 患者。熟练癌症治疗的肿瘤学家参照以前的对红豆杉醇及其衍生物的研究而不必进行不必要的实验就可确定适当的有效给药方案。