

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D265/06

C07D305/14

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90109112.X

[45]授权公告日 1999年6月2日

[11]授权公告号 CN 1043528C

[22]申请日 90.11.14 [24] 颁证日 99.3.18

[21]申请号 90109112.X

[30]优先权

[32]89.11.14 [33]US [31]07/436,235

[32]90.10.30 [33]US [31]07/603,041

[73]专利权人 佛罗里达州立大学

地址 美国佛罗里达

[72]发明人 罗伯特·A·霍坦

审查员 43 21

[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

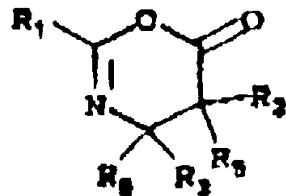
代理人 侯天军

权利要求书 5 页 说明书 32 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用~~恶~~噻酮制备紫杉酚的方法

[57]摘要

一种制备紫杉酚中间体的方法，它包括将一种醇和一种如下式所示的~~恶~~噻酮相接触。式中 R₁是芳基，杂芳基，烷基，烯基，炔基，或 OR₇，其中 R₇是烷基，烯基，炔基，芳基或杂环基；R₂和 R₅分别选自氢，烷基，烯基，炔基，芳基，杂芳基和 OR₈，其中 R₈是烷基，烯基，炔基，芳基，杂芳基或羟基保护基；R₃和 R₆分别选自氢，烷基，烯基，炔基，芳基和杂芳基。

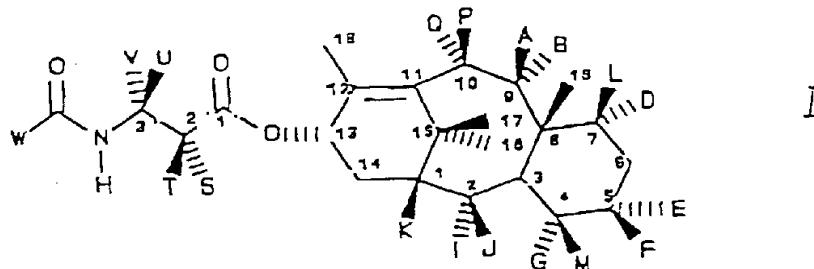


I

ISSN 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 下式紫杉酚的制备方法：



其中

A 和 B 独立地是 氢或低级烷酰氧基，链烯酰氧基，炔酰氧基，或芳酰氧基，或

A 和 B 一起成一氧桥；

L 和 D 独立地是氢或羟基或低级烷酰氧基，链烯酰氧基，炔酰氧基，或芳酰氧基；

E 和 F 独立地是氢或低级烷酰氧基，链烯酰氧基，炔酰氧基，或芳酰氧基，或

E 和 F 一起形成一氧桥；

G 是氢或羟基或低级烷酰氧基，链烯酰氧基，炔酰氧基，或芳酰氧基或

G 和 M 一起形成一氧桥或亚甲基或

G 和 M 一起形成环氧乙烷或

M 和 F 一起形成氧杂环丁烷；

J 是氢，羟基，或低级烷酰氧基，链烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰氧基或

I 是氢，羟基，或低级烷酰氧基，“链烯酰氧基”，炔酰氧基，或芳酰氧基；或

I 和 J 一起成一氧桥；

K 是氢，羟基或低级烷氧基，烷酰氧基，链烯酰氧基，炔酰氧基，或芳酰氧基；

P 和 Q 独立地是氢或低级烷酰氧基，链烯酰氧基，烷酰氧基，或芳酰氧基或

P 和 Q 一起成一氧桥；

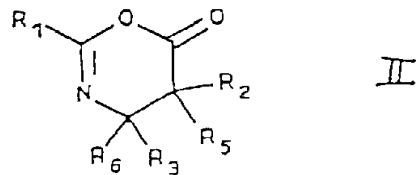
S 是羟基；

T 是氢；

U 和 V 独立地是氢，或 C₁ - 6 烷基，C₂ - 6 链烯基，C₂ - 6 炔基，C₆ - 15 芳基，或取代的 C₆ - 15 芳基；以及

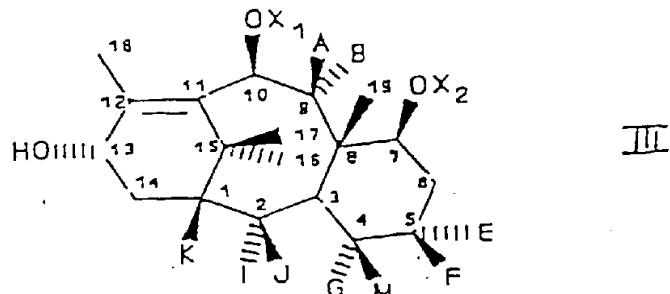
W 是 C₆ - 15 芳基，取代的 C₆ - 15 芳基，C₁ - 6 烷基，C₂ - 6 链烯基或 C₂ - 6 炔基，该方法包括：

使下式的噁嗪酮：



其中 R₁ 是 C₆ - 10 芳基，取代的 C₆ - 10 芳基，杂 C₆ - 10 芳基，C₁ - 6 烷基，C₂ - 6 链烯基，C₂ - 6 炔基或 - OR₇，其中 R₇ 是 C₁ - 6 烷基，C₂ - 6 链烯基，C₂ - 6 炔基，C₆ - 10 芳基或杂 C₆ - 10 芳基；R₅ 是氢；R₂ 是 - OR₈，其中 R₈ 是羟基保护基；以及 R₃ 和 R₆ 独立地是选自氢、C₁ - 6 烷基、C₂ - 6 链烯基、C₂ - 6 炔基、C₆

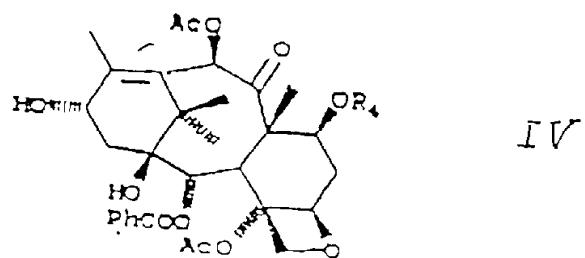
-₁₀芳基、取代的C₆-₁₀芳基和杂C₆-₁₀芳基，在上述基团中，所述取代基选自烷氧基、氢、卤素、烷基、芳基、链烯基、酰基、酰氨基、硝基、氨基、酰氨基；与下式醇接触：



其中所述 A, B, E, F, G, I, J, K 和 M 定义如上，且 X₁ 和 X₂ 独立地是羟基保护基，所述噁嗪酮和所述醇的接触是在足够量的叔胺活化剂存在下进行的，使噁嗪酮与醇反应，生成适用作合成紫杉酚中间体的 β -酰氯酯，以及将所述中间体转化为紫杉酚。

2. 权利要求 1 的方法，其中所说的活化剂是三乙胺，二异丙基乙基胺，吡啶，N-甲基咪唑，或是4-二甲胺基吡啶。

3. 权利要求 1 的方法，其中醇具有如下结构式：



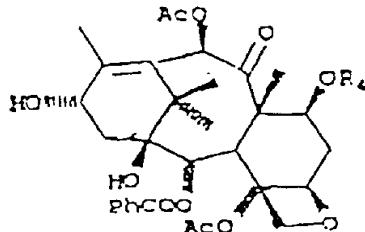
其中 R_4 是羟基保护基，Ph 是苯基且 Ac 是乙酰基。

4. 权利要求3的方法，其中R₁和R₃是苯基，R₆是氢。

5. 权利要求 4 的方法，其中所说的活化剂是三乙胺，二异丙基

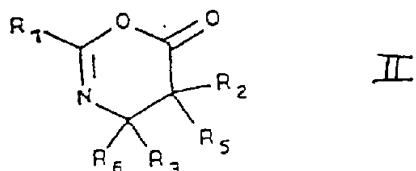
乙基胺，吡啶，N - 甲基咪唑，或是4 - 二甲胺基吡啶。

6. 权利要求1的方法，其中包括将一种下式的醇



其中 R_4 是一个羟基保护基，Ph是苯基且 Ac 是乙酰基，

与一种具有下式的噁嗪酮相接触：



其中 R_1 是 C_{6-10} 芳基，取代的 C_{6-10} 芳基，杂 C_{6-10} 芳基， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基或 $-OR_7$ ， R_7 是 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{6-10} 芳基或杂 C_{6-10} 芳基； R_5 是氢； R_2 是 $-OR_8$ ，其中 R_8 是羟基保护基；且 R_3 和 R_6 独立地选自氢， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{6-10} 芳基，取代 C_{6-10} 芳基和杂 C_{6-10} 芳基，在上述基团中，所述取代基选自烷氧基，氢，卤素，烷基，芳基，链烯基，酰基，酰氨基，硝基，氨基，

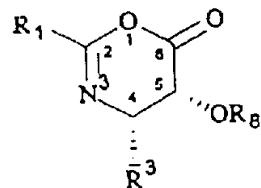
酰氨基；

所说的醇与噁嗪酮的接触在足够量的叔胺存在下进行以引发噁嗪酮与醇反应形成 β -酰胺酯，后者适合于在一种紫杉酚合成中用作中间体，并将所说的中间体转化成一种紫杉酚。

7. 权利要求 6 的方法，其中作为羟基保护基的 R_4 选自三乙基甲硅烷基、乙氧基乙氧基和 2, 2, 2-三氯乙氧基甲基。

8. 权利要求 7 的方法，其中活化剂是一种叔胺。

9. 权利要求 6 的方法，其中噁嗪酮具有下式结构：



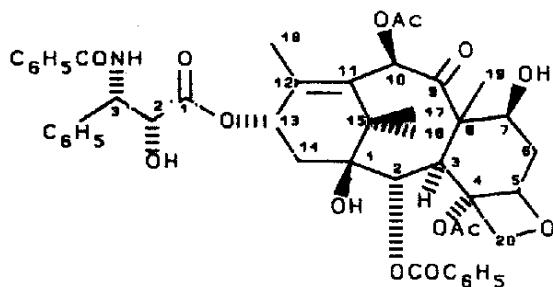
其中 R_1 是 C_{6-10} 芳基，取代的 C_{6-10} 芳基， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 链烯基， C_{2-6} 炔基或 $-OR_7$ ，其中 R_7 是 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 链烯基， C_{2-6} 炔基， C_{6-10} 芳基或杂 $-C_{6-10}$ 芳基； R_8 是羟基保护基；以及 R_3 是氢， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 链烯基， C_{2-6} 炔基， C_{6-10} 芳基，取代的 C_{6-10} 芳基，或杂 $-C_{6-10}$ 芳基，在上述基团中，所述取代基选自烷氧基，氢，卤素，烷基，芳基，链烯基，酰基，酰氨基，硝基，氨基，酰氨基。

说 明 书

用恶嗪酮制备紫杉酚的方法

本发明涉及一种新的恶嗪酮，其制备方法，和一种使用这样的恶嗪酮制备紫杉酚的方法。

萜中的紫杉烷族（紫杉酚是其中一员）已经吸引了生物和化学工艺方面的相当多的兴趣。紫杉酚是一个具有广谱抗白血病和抑制肿瘤活性的有前途的癌症化疗剂，具有如下结构：

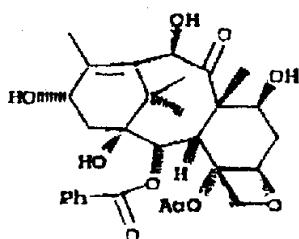


由于其大有希望的活性，紫杉酚目前正在法国和美国进行临床试验。

目前用于这些临床试验的紫杉酚的供应是由几种紫杉属树木的树皮来提供的。然而，人们发现紫杉酚仅以微小的量存在于这些生长缓慢的长青植物的树皮中，紫杉酚的有限的供应将难以满足需要，这一点已引起了相当的关注。随后，在最近一些年里，化学家们把精力花费在试图寻找一条可行的用于制备紫杉酚的合成路线上。到目前为止，结果还不能完全令人满意。

已经提出的一条合成路线旨在由商品化学制品来合成四环的紫杉烷母核。Holton等在JACS 110, 6558 (1988) 中报导了紫杉酚同族物紫杉素的合成。尽管在这种探索中已取得进展，然而，紫杉酚的最终全合成看起来还是一个多步、冗长而又成本高的工艺。

制备紫杉酚的另一种方法已由Greene等在JACS 110, 5917 (1988) 中进行了描述，它涉及使用一个紫杉酚的同族物10-去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ，它具有如下结构：



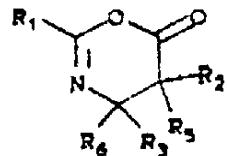
10-去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ比紫杉酚更容易得到，因为它可以得自浆果紫杉的叶子。根据Greene等人的方法，通过连接上C位乙酰基和经C-13醇与 β -酰胺基羧酸单元之间的酯化反应连结上C-13 β -酰胺酯侧链而将10-去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ转化为紫杉酚。尽管这一方法上需要很少的步骤，但 β -酰胺基羧酸单元的合成却是一个收率低的多步工艺，而且缩合反应繁冗，收率又低，然而，这一缩合反应在每一个所考虑的紫杉酚或其有生物活性的衍生物的合成中都是必须的一个关键步骤，因为Wani等人已在JACS 93, 2325 (1971) 中指明

在C-1 3位 β -酰胺酯侧链的存在对于抗肿瘤活性来说是必要的。

在紫杉酚和其它有潜力的抗肿瘤剂的合成中仍然存在的主要困难是缺少一个相当容易得到的、能够很容易地接到C-1 3氧上以提供 β -酰胺酯侧链的单元。这样一个单元和用于其以高收率连结上去的工艺的开发将有助于紫杉酚和有关的、具有改性的一系列母核取代基或一个改性的C 1 3侧链的抗肿瘤剂的合成。这一需要，通过一个很容易得到的新的侧链前体化学单元及一种用于将它连结到C 1 3氧上的有效的工艺的发现而得到了满足。

因此，本发明的目的之一是提供一种用于紫杉酚合成的侧链前体并提供一种将该侧链前体以相当高的收率连上去以提供一个紫杉酚中间体的方法。

因此，简单地讲，本发明目的在于一个侧链前体，即具有下式结构的恶嗪酮1：



1

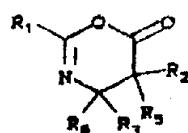
其中，R₁ 是芳基、杂芳基、烷基、烯基、炔基或OR₇，其中R₇是烷基，烯基，炔基，芳基或杂芳基；R₂ 和R₅ 分别选自氢，烷基，烯基，炔基，芳基，杂芳基和OR₈，其中R₈是烷基，烯基，炔基，芳基，杂芳基或羟基保护基；R₃ 和R₆ 分别选自氢，烷基，烯基，炔基，芳基和杂芳基。

本发明还涉及一种制备紫杉酚中间体的方法，该方法包括在足够量的活化剂的存在下将一种醇与一个恶嗪酮 1 相接触以引发恶嗪酮与醇起反应形成 β -酰胺酯，后者被用作紫杉酚合成中的中间体。

本发明还涉及制备紫杉酚的方法，该方法包括在足够量的活化剂的存在下将一种醇与恶嗪酮 1 相接触以引发恶嗪酮与醇起反应形成一个 β -酰胺酯紫杉酚中间体，然后该中间体用于紫杉酚的合成。

本发明的其它目的和特征，部分是显而易见的，部分将在下文中指出。

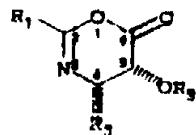
本发明涉及一种恶嗪酮 1 及其衍生物，其结构描述如下：



1

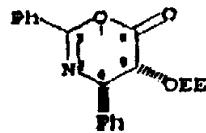
如上面所表明的，R₁ 是芳基，杂芳基，烷基，烯基，炔基或 OR₇，其中的 R₇ 是烷基，烯基，炔基，芳基或杂芳基；R₂ 和 R₅ 分别选自氢，烷基，烯基，炔基，芳基，杂芳基或 OR₈，其中的 R₈ 是烷基，烯基，炔基，芳基或杂芳基，或羟基保护基；R₃ 和 R₆ 分别选自氢，烷基，烯基，炔基，芳基或杂芳基。

更理想些，恶嗪酮 1 具有如下结构：



1A

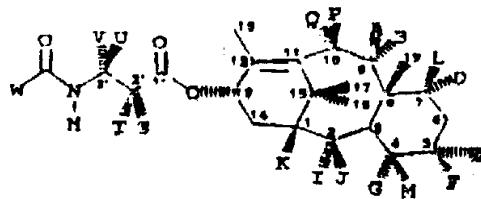
其中， R_1 ， R_3 和 R_5 如前所定义，最理想的 R_5 是乙氧乙基或 2，2，2—三氯乙氧甲基。这样，最理想的恶嗪酮结构表示如下，其中 R_1 和 R_3 是苯基， R_5 是氢， R_2 是 OR_6 ，其中 R_6 是乙氧乙基，



2

依据 IUPAC 规则，恶嗪酮 2 的名称是 2，4—二苯基—5—(1—乙氧乙氧基)—4，5—二氢—1，3—恶嗪—6—酮。

依据本发明，提供一种制备紫杉酚中间体、天然紫杉酚和具有如下结构式的非天然存在的紫杉酚的方法：



3

其中，

A和B分别是氢或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰
氧基或

A和B一起形成一氧桥；

L和D分别是氢或羟基或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基
或芳酰氧基；

E和F分别是氢或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰
氧基或是

E和F一起形成一氧桥；

G是氢或羟基或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰氧
基，或者

G和M一起形成一氧桥或甲撑，或者

G和M一起形成一个环氧乙烷环或者

M和F一起形成一个氧杂环丁烷环；

J是氢，羟基，或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰

氧基，或者

I 是氢，羟基，或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰氧基；或者

I 和 J 一起形成一氧桥；

K 是氢，羟基，或低级烷氧基，烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰氧基；

P 和 Q 分别是氢或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰氧基，或者

P 和 Q 一起形成一氧桥；

S 和 T 分别是氢或低级烷酰氧基，烯酰氧基，炔酰氧基或芳酰氧基，或者

S 和 T 一起形成一氧桥，

U 和 V 分别是氢或低级烷基，烯基，炔基，芳基或取代芳基；

W 是芳基，取代芳基，低级烷基，烯基，炔基，烷氧基，或苯氧基。

紫杉酚的烷基，单独的或是带有如上文所定义的各种取代基，最好是在主链上含有 1 至 6 个碳原子并含有可高达 10 个碳原子的低级烷基，它们可以是直链的或支链的，包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，特丁基，芳基，己基，等等。

紫杉酚的烯基，无论是单独的还是带有上文所定义的各种取代基的，最好是在主链上含有 2 至 6 个碳原子并含有可高达 10 个碳原子的低级烯基。它们可以是直链的或是支链的，包括乙烯基，丙烯基，异丙烯基，丁烯基，异丁烯基，芳基，己烯基，等等。

紫杉酚的炔基，无论是单独的还是带有上文所定义的各种取代

基的，最好是在主链上含有2至6个碳原子并含有可高达10个碳原子的低级炔基。它们可以是直链的或支链的，包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，异丁炔基，芳基，己炔基等等。

典型的烷酰氧基包括乙酸基，丙酸基，丁酸基，戊酸基，异丁酸基等。最理想的烷酰氧基是乙酸基。

紫杉酚的芳基部分，无论是单独的还是带有各种取代基的，都含有6至10个碳原子，包括苯基， α -萘基或 β -萘基，等等。取代基包括烷氧基，羟基，氢，烷基，芳基，烯基，酰基，酰氧基，硝基，氨基，酰胺基等等。苯基是最理想的芳基。

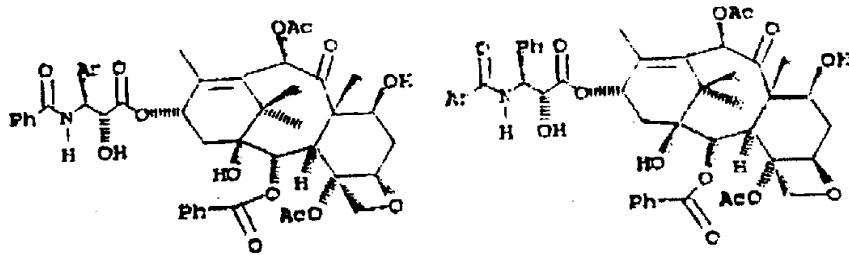
如这里所定义的，“芳酰氧基”一词包括芳香杂环部分，“芳基”一词包括任何具有一个芳香环的化合物，在这一芳环中无杂原子，而“杂芳基”一词包括任何具有一个芳香环的化合物，在这一芳环包含有一个杂原子。

取代基A，B，D，L，E，F，G，M，I，J，K，P，Q，S，T，U，V，和W的比较理想的涵义在表1中列举如下：

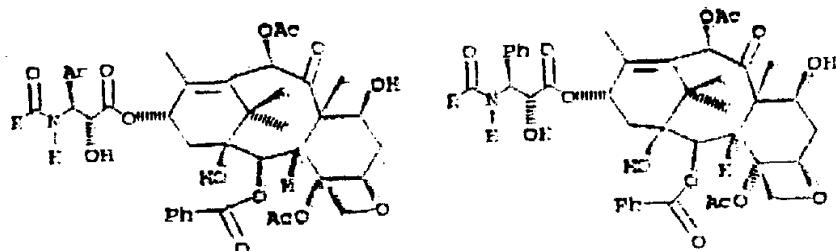
表 1

A 和 B- 起形成氧桥	A=H B=OAc,	A=OCOR B=R,	A=B=H;
L=H	L=OH	L=D=H;	
D=H,			
E=H, F=OAc	E-OAc, F=H	E 和 F-一起形成 氧桥	E=H
G 和 M=CH ₂	G=CH ₂ M=O	G=O M=CH ₂	F=O (氧杂环丁烷) G 和 M-一起形成氧桥 G=OAc M=CH ₂ O
(环氧化物)	(环氧化物)	(环氧化物)	(氧杂环丁烷) (氧杂环丁烷)
I=J=O, K=H,	I=COPh J=H; K=OH,	I=COAr J=H; K=OR,	I=COAr K=OCOAr,
P 和 Q- 起形成氧桥	P=H Q=OAc,	P=OCOR Q=H,	P=Q=H; S=H
S 和 T- 一起形成 氧桥	S=H T=OCOR,	S=OCOR T=OR,	S=OH T=H,
U=H	U=H	U=Ph	T=OH; U=R
V=R, W=Ar;	V=Ph, W=Ar	V=Ar, W=Ar	U=V=R; V=H,

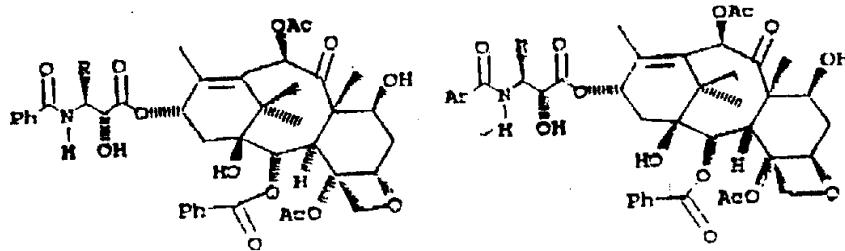
以下为通式所示化合物的例子：



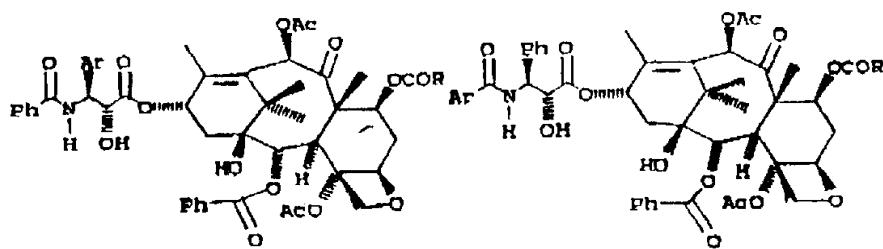
4



6

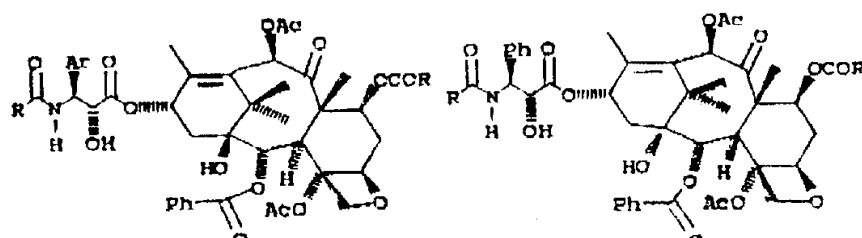


7



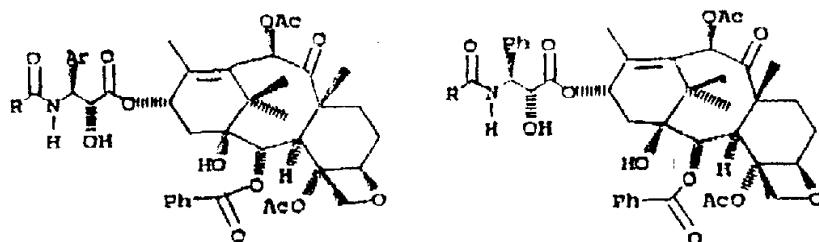
10

11



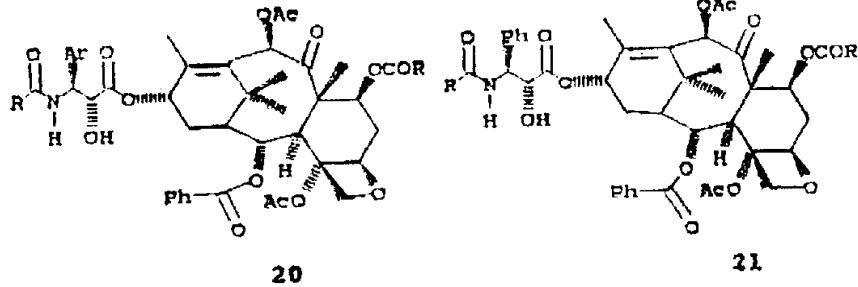
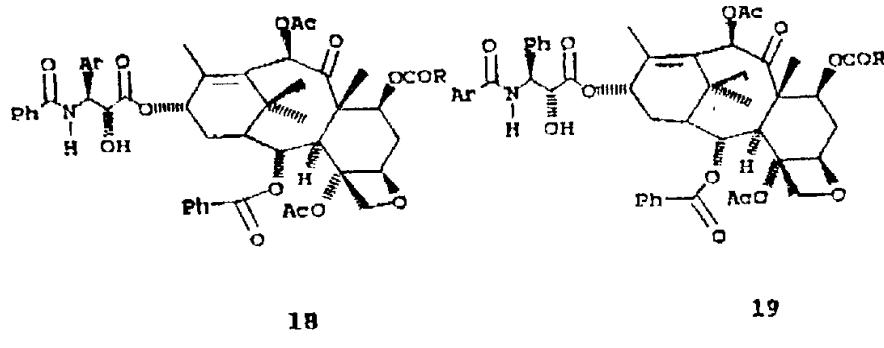
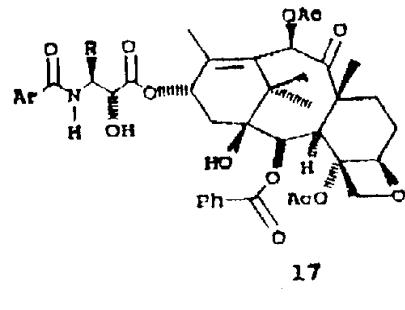
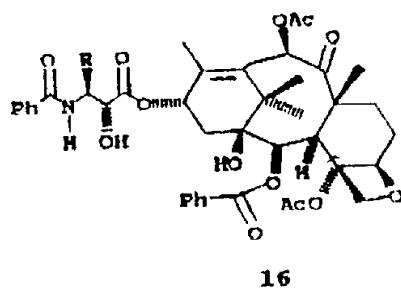
12

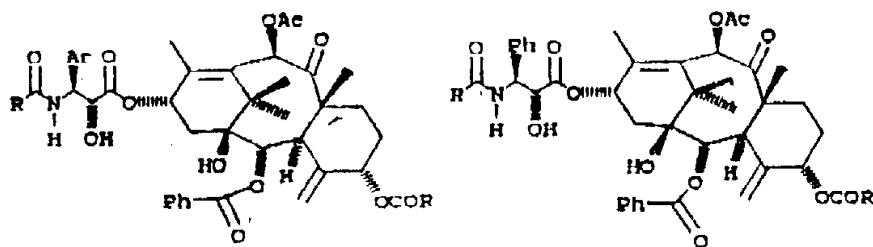
13



14

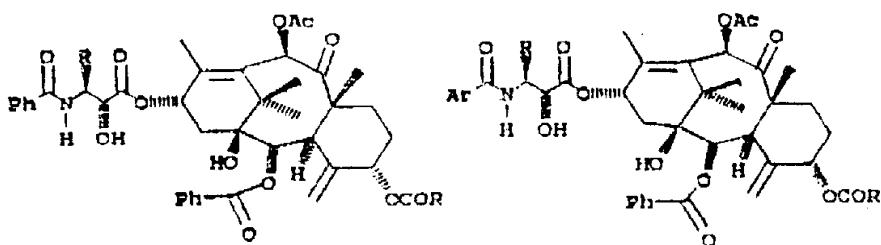
15





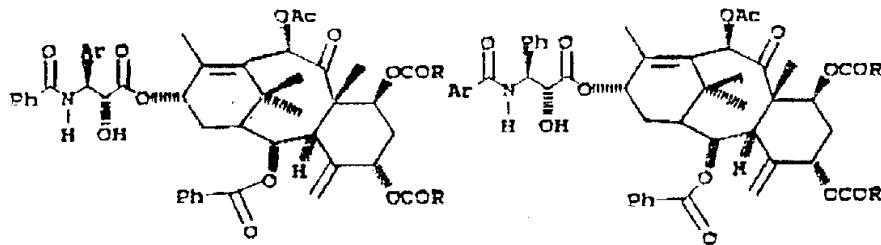
22

23



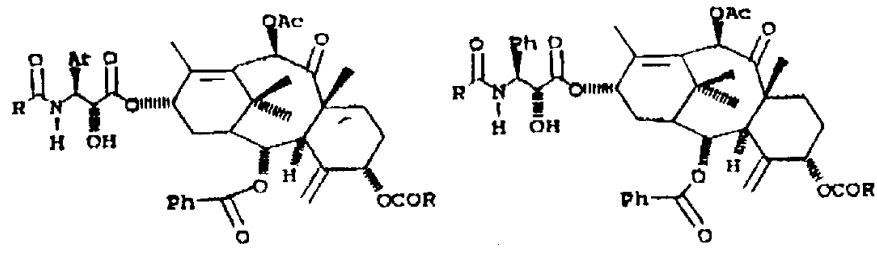
24

25



26

27

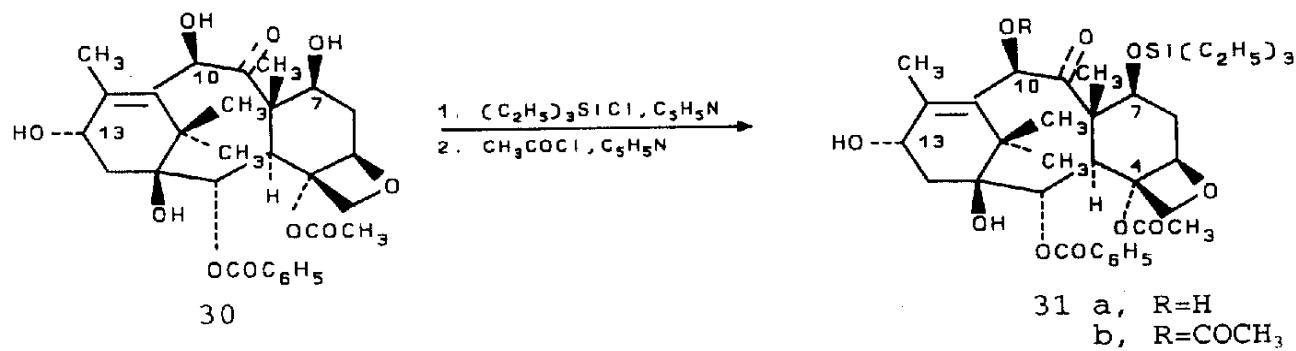


28

29

依据本发明的方法，在一个醇和一种活化剂，最好是象三乙胺，二异丙基乙基胺，吡啶，N-甲基咪唑和4-二甲胺基吡啶（DMAP）这样的叔胺的存在下，恶嗪酮1被转化成 β -酰胺酯。例如，在4-二甲胺基吡啶（DMAP）的存在下，恶嗪酮1与具有紫杉烷四环母核和一个C13羟基的化合物起反应，提供出在C13位上具有一个酰胺酯基的物质。

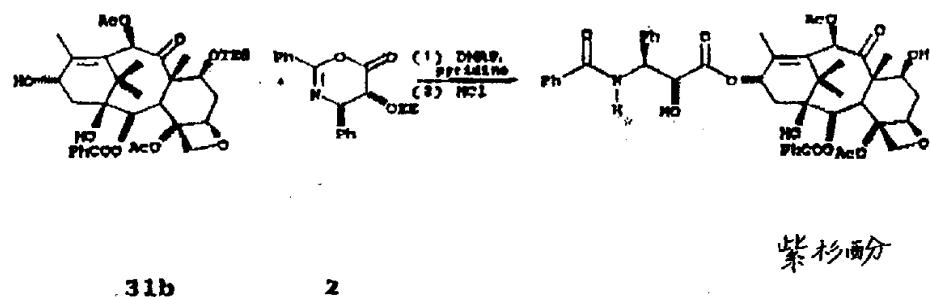
更理想些，这个醇是7-O-三乙基硅基浆果赤霉素Ⅲ，它可以象Greene等人在JACS 110, 5917 (1988)中所描述的那样而得到或通过其它路线得到。如Greene等人所报道的那样，10-去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ可依据下述反应式而转变成7-O-三乙基硅基浆果赤霉素Ⅲ：



在据说是已被仔细优化的条件下，10-去乙酰基浆果赤霉素Ⅲ在50 mol 吡啶(/mmol 10-去乙酰基浆果赤霉素) 的存在下，在氩气气氛下与20个当量的($C_2H_5)_3SiCl$ 在23℃反应20小时，得到作为反应产物的7-三乙基甲硅烷基-10-去乙酰浆

果赤霉素Ⅲ(31a)，纯化后收率为84-86%。然后将反应产物在氩气气氛下与5个当量的CH₃COCl和25ml/31a的吡啶在0℃反应48小时，得到收率为86%的7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ(31b)。见Greene等人JACA 1105917(1988)在5918页上。

如下面反应式中所示，7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ可以在室温下与本发明的恶嗪酮反应生成一个紫杉酚中间体，在该中间体中C-7和C-2羟基分别用三乙基硅基和乙氧乙基保护基进行保护。然后将这些基团在温和的条件下水解以不干扰紫杉酚取代基的酯键。按下式由恶嗪酮2合成紫杉酚：



尽管本反应式涉及天然产物紫杉酚的合成，它也可以在经过在噁嗪酮或天然或非天然的来源衍生而来的四环醇上进行改性以后用于制备其它的考虑在本发明范围内的合成的紫杉酚。

可供选择的是，恶嗪酮 1 可以在活化剂和除了 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 以外的一种醇的存在下被转化成一个 β -酰

胺酯以形成一个紫杉酚中间体。然后，紫杉酚的合成可以用这个紫杉酚中间体在一适当的反应系统下进行。

恶嗪酮的烷基，无论是单独的还是带有各种如上所定义的取代基的，都最好是在主链上有1至6个碳原子并含有可高达10个碳原子的低级烷基。它们可以是直链的或支链的，包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，特丁基，芳基，己基等等。

恶嗪酮的烯基，无论是单独的还是带有各种上文所定义的取代基的，都最好是在主链上有2至6个碳原子并含有可高达15个碳原子的低级烯基。它们可以是直链的或是支链的，包括乙烯基，丙烯基，异丙烯基，丁烯基，异丁烯基，芳基，己烯基等等。

恶嗪酮的炔基，无论是单独的还是带有上文所定义的各种取代基的，都最好是在主链上有2至6个碳原子并含有可达15个碳原子的低级炔基。它们可以是直链的或是支链的，包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，异丁炔基，芳基，己炔基等等。

典型的恶嗪酮烷酰氧基包括乙酸基，丙酸基，丁酸基，戊酸基，异丁酸基等。最理想的烷酰氧基是乙酸基。

上述的恶嗪酮芳基部分，无论是单独的还是带有各种取代基的，都含有6至15个碳原子，包括苯基， α -萘基或 β -萘基等。取代基包括烷氧基、羟基、卤素、烷基、芳基、烯基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、酰胺基等等。苯基是最理想的芳基。

如同上面所表明的，恶嗪酮1的R₂和R₅可以是OR₈，R₈是烷基，酰基，缩酮，乙氧乙基（“EE”），2，2，2-三氯乙氧甲基，或其它象乙缩醛和醚这样的羟基保护基，即甲氧甲基

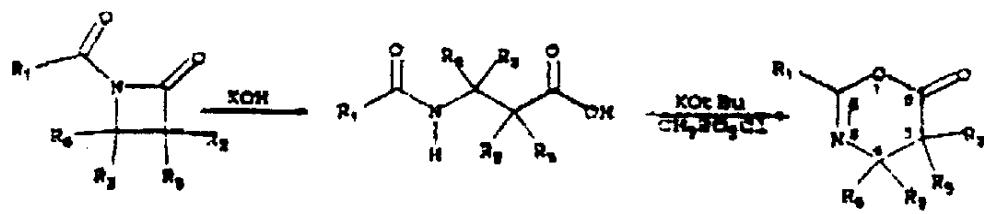
(“MOM”), 苄氧甲基; 也可以是象乙酸酯这样的酯; 象碳酸甲酯这样的碳酸酯; 等等。在 T . W . G r e e n e 所著的“有机合成中的保护基团”; John Wiley and Sons 1981, 一书中可以发现大量的用于羟基的保护基团及其合成。所选择的羟基保护基应该能在足够温和、不足以干扰紫杉酚的酯键或其它取代基的条件下很容易地离去。然而, 较理想些, R 是乙氧乙基或 2, 2, 2—三氯乙氧甲基, 最理想的是乙氧乙基。

噁嗪酮取代基 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 和 R_8 的较理想的含义在这里列举如下:

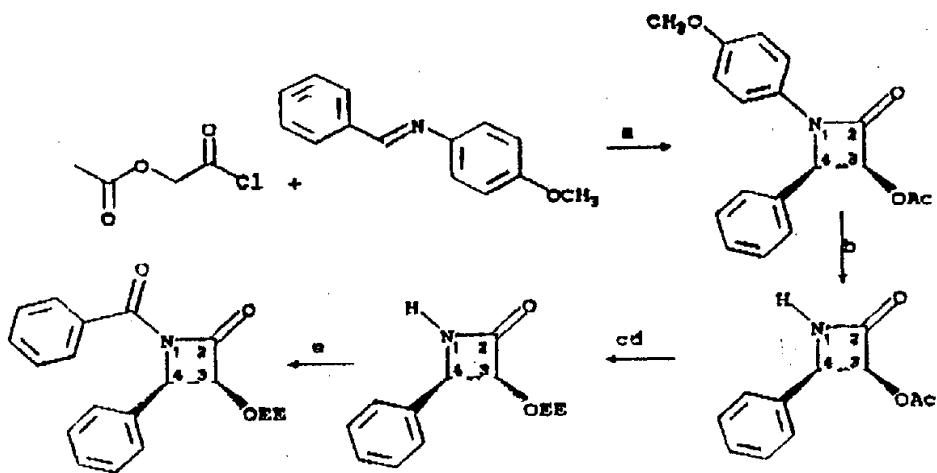
$R_1=OR_7$	$R_1=Ar$	$R_1=\text{MeOPh}$	$R_1=\text{烷基}$	$R_1=\text{烯基}$	$R_1=\text{炔基}$	$R_1=H$
$R_2=OR_8$						
$R_3=ph$	$R_3=Ar$	$R_3=\text{MeOPh}$	$R_3=\text{烷基}$	$R_3=\text{烯基}$	$R_3=\text{炔基}$	$R_3=H$
$R_5=H$						
$R_6=H$						
$R_7=\text{烷基}$	$R_7=\text{烯基}$	$R_7=\text{炔基}$	$R_7=\text{芳基}$	$R_7=\text{杂芳基}$		
$R_8=EE$	$R_8=\text{烷基}$	$R_8=OCOR$	$R_8=MOM$	$R_8=Cl_3CCH_2OCH_2$		

由于恶嗪酮 1 有几个不对称碳，本领域的技术人员都知道具有不对称碳原子的本发明的化合物可以以非对映异构体、外消旋体或光学活性体的形式存在。所有这些形式都被考虑在本发明的范围之内。尤其是，本发明包括对映体，非对映异构体，消旋体混合物和它们的其它混合物。

依据下列反应式，恶嗪酮 1 可以从容易得到的原料制得：



另一种作法是，羧酸 33 可以按照 Greene 等人在 JACS 110, 5917 (1988) 中所描述的方法而制得。 β -内酰胺 32 可以由容易得到的原料制得，如下述反应式所示，其中 R 和 R₃ 是苯基，R₅ 和 R₆ 是氢而 R₂ 是 OR₈，其中 R₈ 是乙氧乙基：



试剂：(a) 三乙胺， CH_2Cl_2 ， 25°C ， 18 h ；(b) 4当量硝酸铈铵， CH_3CN ， -10°C ， 10 min ，(c) KOH ， THF ， H_2O ， 0°C ， 30 min ；(d) 乙基乙烯基醚， THF ，对甲苯磺酸，(催化剂)， 0°C ， 1.5 h ；(e) CH_3Li ；乙醚， -78°C ， 10 min ；苯甲酰氯， -78°C ， 1 h 。

起始原料是容易得到的。 α -乙酰氧基乙酰氯由乙醇酸制得，然后，在叔胺的存在下，它与由醛和对甲氧基苯胺制得的亚胺进行环缩合而给出1-对甲氧苯基-3-乙酰氧基-4-芳基氮杂环丁烷-2-酮。

对甲氧苯基可以通过用硝酸铈铵进行氧化而很容易地除去，而乙酰氧基可以在本领域技术人员所熟悉的标准条件下水解掉而给出

3 - 羟基 - 4 - 芳基氮杂环丁烷 - 2 - 酮。

3 - 羟基可以用大量的象 1 - 乙氧乙基这样的标准的保护基来进行保护。理想些，将外消旋的 3 - 羟基 - 4 - 芳基氮杂环丁烷 - 2 - 酮在保护前先通过重结晶其相应的 2 - 甲氧基 - 2 - (三氟甲基) 苯基乙酸酯而使之先分拆成纯的对映体，而只将右旋的对映体用于紫杉酚的制备。无论怎样， 3 - (1 - 乙氧乙基) - 4 - 苯基氮杂环丁烷 - 2 - 酮可以通过用一种碱，最好是正丁基锂，和一种芳酰氯在 -78 °C 或更低的温度下进行处理而转变成 β - 内酰胺 32。

实施例 1 顺 - 2 , 4 - 二苯基 - 5 - (1 - 乙氧基乙氧基) - 4 , 5 - 二氢 - 1 , 3 - 二恶嗪 - 6 - 酮 (2) 的制备

顺 - 1 - 对甲氧苯基 - 3 - 乙酰氨基 - 4 - 苯基氮杂环丁烷 - 2 - 酮。

向 962 mg (4.56 mmol) 由苯甲醛和对甲氧基苯胺衍生生成的亚胺和 0.85 ml (6.07 mmol) 三乙胺在 1.5 ml CH_2Cl_2 的溶液中，在 -20 °C 滴加 413 mg (3.04 mmol) α - 乙酰氨基乙酰氯在 1.5 ml CH_2Cl_2 中的溶液。反应混合物经 1.8 小时升温至 25 °C，然后用 100 ml CH_2Cl_2 稀释，用 30 ml H_2O 水溶液萃取，有机层用 30 ml 水和 30 ml 饱和碳酸氢的溶液洗，经硫酸钠干燥后浓缩得到一固体物。该固体用 50 ml 己烷研磨，将混合物过滤。所剩固体从乙酸乙酯 / 己烷中重结晶得到 645 mg (68%) 白色晶体顺 - 1 -

对甲氧苯基-3-乙酰氨基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。m.p. 163°C

顺-3-羟基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。

向20.0 g 顺-1-对甲氧苯基-3-乙酰氨基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮在700 ml 乙腈的溶液中在-10°C、1小时内慢慢滴加硝酸铈铵在450 ml 水的溶液。反应混合物在-10°C搅拌30分钟，用500 ml 乙醚稀释。水层用两份100 ml 的乙醚萃取，合并有机层并用两份100 ml 水，两份100 ml 饱和的亚硫酸氢钠溶液和两份100 ml 饱和的碳酸氢钠溶液洗，浓缩有机层得到18.5 g 固体。从丙酮/己烷中重结晶得到12.3 g (92%) 白色结晶顺-3-乙酰氨基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。m.p. 152-154°C。

顺-3-羟基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。

向200 ml THF 和280 ml 1M 氢氧化钾水溶液的混合液中，在0°C、40分钟内经一滴液漏斗加入4.59 g (22.4 mmol) 顺-3-乙酰氨基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮在265 ml THF 中的溶液。溶液在0°C 搅拌1小时，加入100 ml 饱和的碳酸氢钠溶液。混合物用4份200 ml 的乙酸乙酯萃取，合并有机层，经硫酸钠干燥后浓缩得到3.54 g (97%) 外消旋的顺-3-羟基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮白色晶体，m.p. 147-149°C。通过在己烷/丙酮中重结晶它的2-

甲氧基-2-三氟甲基苯乙酸酯和水解可以将该物质拆分为它的对映体 $(\alpha)^{25}\text{Hg} 177^\circ$ 。

顺-3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。

向3.41 g (20.9 mmol) 顺-3-羟基-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮在15 mL THF的溶液中，在0°C加入5 mL乙基乙烯醚和20 mg (0.2 mmol) 甲基磺酸。混合物在0°C搅拌20分钟后用20 mL饱和碳酸氢钠溶液稀释，并用3份40 mL乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层，经硫酸钠干燥后浓缩得到4.87 g (99%) 无色油状物顺-3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。

顺-1-苄氧基-3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。

往2.35 g (10 mmol) 顺-3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮在40 mL THF的溶液中在-78 °C加入6.1 mL (10.07 mmol) 1.65 M的正丁基锂的己烷溶液。混合物在-78 °C搅拌10分钟后加入1.42 g (10.1 mmol) 氯化苄在10 mL THF的溶液。混合物在-78 °C搅拌1小时，用70 mL饱和碳酸氢钠溶液稀释，再用3份50 mL乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯萃取液，经硫酸钠干燥后浓缩得到3.45 g 油状物。将油状物在硅胶色谱柱上用乙酸乙

酯／己烷洗脱得 3.22 g (95%) 无色油状物顺-1-苄氧基-3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮。

2 R, 3 S-N-苄氧基-O-(1-乙氧基乙基)-3-苯基异丝氨酸。

往 460 mg (1.36 mmol) 顺-1-苄氧基-3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁烷-2-酮在 20 ml THF 的溶液中，在 0 °C 加入 13.5 ml (13.5 mmol) 1 M 的氢氧化钾溶液。混合物在 0 °C 搅拌 10 分钟，蒸出 THF。混合物在 12 ml 1 N 的 HCl 水溶液和 30 ml 氯仿间分开。水层再用 30 ml 氯仿萃取。合并氯仿萃取液，经硫酸钠干燥后浓缩得到 416 mg (86%) 2 R, 3 S-N-苄氧基-O-(1-乙氧乙基)-3-苯基异丝氨酸（式 33，式中 R₁ 和 R₃ 是苯基，R₂ 是乙氧基乙基）。

顺-2, 4-二苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-4, 5-二氢-1, 3-𫫇唑-6-酮 (2)。

往 416 mg (1.16 mmol) 2 R, 3 S-N-苄氧基-O-(1-乙氧乙基)-3-苯基异丝氨酸在 20 ml THF 的溶液中加入 261 mg (2.33 mmol) 固体叔丁醇钾，混合物在 25 °C 搅拌 30 分钟，加入 134 mg (1.16 mmol) 甲基磺酰氯在 3.2 ml THF 的溶液，混合物在 25 °C 搅拌 1.5 小时后用 80 ml 己烷和乙酸乙酯稀释，用 20 ml 饱和碳

酸氢钠溶液和 10 ml 盐水萃取。有机层经硫酸钠干燥后浓缩得到 256 mg (65%) 无色油状物顺-2, 4-二苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-4, 5-二氢-1, 3-恶嗪-6-酮, $(\alpha)^{25}_{D} +20^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3 , C1.55)。

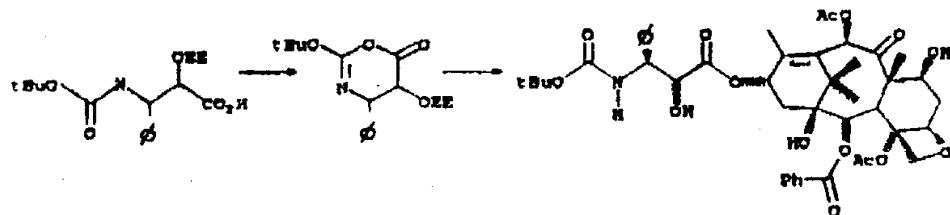
实施例 2 紫杉酚的制备

在一小反应瓶中加入 77 mg (0.218 mmol) (-)-顺-2, 4-二苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-4, 5-二氢-1, 3-恶嗪-6-酮(2)、40 mg (0.057 mmol) 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ、6.9 mg (0.057 mmol) 4-二甲胺基吡啶(DMAP) 和 0.029 ml 吡啶。混合物在 25 °C 搅拌 12 小时，用 100 ml 乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯溶液用 20 ml 10% 硫酸铜溶液萃取，经硫酸钠干燥后浓缩。残余物以乙酸乙酯为洗脱剂经硅胶短柱滤过。用乙酸乙酯/己烷为洗脱剂经快速硅胶色谱分离后再以乙酸乙酯/己烷中重结晶得到 46 mg (77%) 2'-O-(1-乙氧基乙基)-7-O-三乙基甲硅烷基紫杉酚(约 2:1 非对映体的混合物) 和 9.3 mg (23%) 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ。收率以消耗的 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素为基准，是定量的。

将 5 mg 2'-O-(1-乙氧基乙基)-7-O-三乙基甲硅烷基紫杉酚样品溶于 2 ml 乙醇中，加入 0.5 ml 0.5% HCl 水溶液。混合物在 0 °C 搅拌 30 小时后用 50 ml 乙酸乙酯稀释。溶液用 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取，经硫酸钠干燥后浓缩。残

余物在硅胶柱上用乙酸乙酯／己烷洗脱精制得到 3.8 mg (约 90%) 紫杉酚，它在所有方面都和真实样品相同。

实施例 3 N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基紫杉酚的制备



2-叔丁氧基-4-苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-6-酮。

往 4.09 mg (1.16 mmol) N-叔丁氧羰基-O-(1-乙氧基乙基)-3-苯基异丝氨酸 (3) 在 2.0 ml THF 的溶液中加入 2.61 mg (2.33 mmol) 固体叔丁醇钾，混合物在 25 °C 搅拌 30 分钟。加入 1.34 mg (1.16 mmol) 甲基磺酰氯在 3.2 ml THF 的溶液，混合物在 25 °C 搅拌 1.5 小时。反应混合物用 8.0 ml 己烷和乙酸乙酯稀释后用 2.0 ml 饱和碳酸氢钠和 1.0 ml 盐水萃取，有机相用硫酸钠干燥，浓缩得到 2.35 mg (70%) 无色油状物 2-叔丁氧基-4-苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-4,5-二氢-1,3-𫫇唑-6-酮。

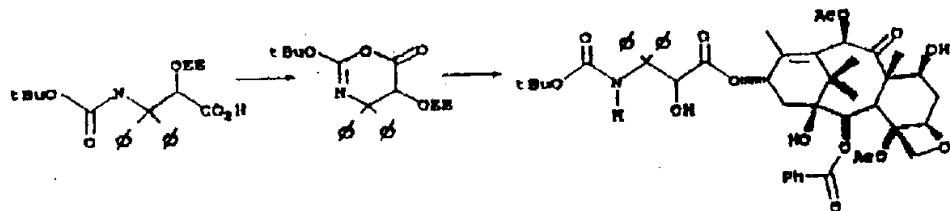
N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基紫杉酚。

在一个小反应瓶中加入 7.2 mg (0.218 mmol) 2-叔丁氧-4-苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-4,5-二氢-1,3-噁嗪-6-酮、4.0 mg (0.057 mmol) 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ、6.9 mg (0.057 mmol) 4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 和 0.029 ml 吡啶。混合物在 25 °C 搅拌 12 小时，用 100 ml 乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯溶液用 20 ml 10% 硫酸铜溶液萃取，用硫酸钠干燥，浓缩。残余物以乙酸乙酯为洗脱剂经一硅胶短柱滤过。以乙酸乙酯/己烷为洗脱剂经快速硅胶色谱分离后再从乙酸乙酯/己烷中重结晶得到 4.4 mg (73%) N-脱苯基-N-叔丁氧羰基-2'-(1-乙氧基乙氧基)-7-O-三乙基甲硅烷基紫杉酚 (约 1:1 非对映体-混合物) 和 9.3 mg (23%) 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ。

将 5 mg N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-2'-(1-乙氧基乙氧基)-7-O-三乙基甲硅烷基紫杉酚样品溶于 2 ml 乙醇中，加入 0.5 ml 0.5% 的 HCl 水溶液。混合物在 0 °C 搅拌 30 小时，用 50 乙酸乙酯稀释。溶液用 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取，经硫酸钠干燥后浓缩。残余物在硅胶色谱在上同乙酸乙酯/己烷洗脱精制得到 3.8 mg (约 90%) N-脱苯甲基-N-叔丁氧羰基紫杉酚。

实施例 4 N-脱苯甲酰基-N-叔丁氧羰基-2'-(1-

乙氧基乙基) - 3' - 苯基紫杉酚



2 - 叔丁氧基 - 4 , 4 - 二苯基 - 5 - (1 - 乙氧基乙氧基) - 4 , 5 - 二氢 - 1 , 3 - 恶嗪 - 6 - 酮。

往 4.97 mg (1 . 16 mmol) N - 叔丁氧羰基 - O - (1 - 乙氧基乙基) - 3 , 3 - 二苯基异丝氨酸 (3) 在 20 ml THF 的溶液中加入 2.61 mg (2 . 33 mmol) 固体叔丁醇钾，混合物在 25 °C 搅拌 30 分钟。加入 1.34 mg (1 . 16 mmol) 甲基磺酰氯在 3 . 2 ml THF 的溶液，混合物在 25 °C 搅拌 1 . 5 小时。反应混合物用 80 ml 己烷和乙酸乙酯稀释，用 20 ml 饱和碳酸氢钠和 10 ml 盐水萃取。有机相经硫酸钠干燥后浓缩得到 2.43 mg (59 %) 无色油状物 2 - 叔丁氧基 - 4 , 4 - 二苯基 - 5 - (1 - 乙氧基乙氧基) - 4 , 5 - 二氢 - 1 , 3 - 恶嗪 - 6 - 酮。

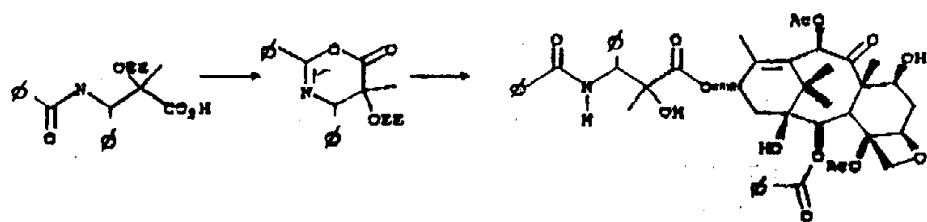
N - 脱苯甲酰基 - N - 叔丁氧羰基 - 3' - 苯基紫杉酚。

在一个小反应瓶中加入 9.0 mg (0 . 218 mmol) 2 - 叔丁氧基 - 4 , 4 - 二苯基 - 5 - (1 - 乙氧基乙氧基) - 4 , 5

—二氢—1，3—二恶嗪—6—酮、4.0 mg (0.057 mmol)
7-O—三乙基甲硅烷基浆果赤霉素、6.9 mg (0.057
mmol) 4—二甲胺基吡啶 (DMAP) 和 0.029 ml 吡
啶。混合物在 25 °C 搅拌 12 小时，用 100 ml 乙酸乙酯稀释。
乙酸乙酯溶液用 20 ml 10% 的硫酸铜溶液萃取，经硫酸钠干燥
后浓缩。残余物以乙酸乙酯为洗脱剂经一个硅胶短柱滤过。以乙酸
乙酯/己烷为洗脱剂经快速硅胶色谱分离后再以乙酸乙酯/己烷中
重结晶得到 4.4 mg (66%) N—脱苯甲酰基—N—叔丁氧羰基
—2'—(1—乙氧基乙基)—3'—苯基—7—O—三乙基甲硅
烷基紫杉酚 (约 3:1 非对映体混合物)。

将将 mg N—脱苯甲酰基—N—叔丁氧羰基—2'—(1—乙
氧基乙基)—3'—苯基—7—O—三乙基甲硅烷基紫杉酚溶于
2 ml 乙醇，加入 0.5 ml 0.5% 的 HCl 水溶液，混合物在
0 °C 搅拌 30 小时，用 50 ml 乙酸乙酯稀释。溶液用 20 ml 饱
和的碳酸氢钠溶液萃取，经硫酸钠干燥后浓缩。残余物在硅胶色谱
柱上用乙酸乙酯/己烷洗脱精制得 4.0 mg (90%) N—脱苯
甲酰基—N—叔丁氧羰基—3'—苯基紫杉酚。

实施例 5 2, 4—二苯基—5—(1—乙氧基乙氧基)—5
—甲基—4, 5—二氢—1, 3—恶嗪—6—酮的制备



向 430 mg (1.16 mmol) N-苯甲酰基-O-(1-乙氧基乙基)-2-甲基-3-苯基异丝氨酸在 20 ml THF 的溶液中加入 261 mg (2.33 mmol) 固体叔丁醇钾，混合物在 25 °C 搅拌 30 分钟。加入 134 mg (1.16 mmol) 甲磺酰氯在 3.2 ml THF 的溶液，混合物在 25 °C 搅拌 1.5 小时。反应液用 80 ml 己烷和乙酸乙酯稀释，用 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液和 10 ml 盐水萃取。有机相经硫酸钠干燥后浓缩得到 270 mg (76%) 无色油状物 2, 4-二苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4, 5-二氢-1, 3-恶嗪-6-酮。

实施例 6 3'-一甲基紫杉酚

在一个小反应瓶中加入 77 mg (0.218 mmol) 2, 4-二苯基-5-(1-乙氧基乙氧基)-5-甲基-4, 5-二氢-1, 3-恶嗪-6-酮、40 mg (0.057 mmol) 7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素Ⅲ、6.9 mg (0.057 mmol) 4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 和 0.029 ml 吡

啶。混合物在 25℃ 搅拌 12 小时，用 100 ml 乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯溶液用 20 ml 10% 的硫酸铜溶液萃取，经硫酸钠干燥后浓缩，残余物以乙酸乙酯为洗脱剂经一硅胶短柱滤过。以乙酸乙酯／己烷为洗脱剂经快速硅胶色谱分离后再从乙酸乙酯／己烷中重结晶得 3.2 mg (5.3%) 2'-(1-乙氧基乙基)-3'-甲基-7-O-三乙基甲硅烷基紫杉酚 (约 1:1 非对映体混合物)。

将 5 mg 2'-(1-乙氧基乙基)-3'-甲基-7-O-三乙基甲硅烷基紫杉酚溶于 2 ml 乙醇中，加入 0.5 ml 0.5% 的 HCl 水溶液。混合物在 0℃ 搅拌 30 小时，用 50 ml 乙酸乙酯稀释。混合液用 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液萃取，经硫酸钠干燥后浓缩。残余物在硅胶色谱柱上用乙酸乙酯／己烷洗脱精制得 3.9 mg (约 90%) 3'-甲基紫杉酚。

综上所述，可以看出本发明的几个目的是可以达到的。

因为在不背离本发明的范围内在上述组成和方法上可做各种改变，因此上述描述的所有内容都是说明性的而非限制本发明。