

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510087313.6

[43] 公开日 2006年2月22日

[11] 公开号 CN 1736995A

[22] 申请日 2001.7.27

[21] 申请号 200510087313.6

分案原申请号 01813867.5

[30] 优先权

[32] 2000.8.10 [33] IT [31] MI2000A001869

[71] 申请人 因德纳有限公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 A·蓬迪罗利 E·邦巴尔代利

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

浆果赤霉素III衍生物的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了用于制备具有抗肿瘤活性的新型紫杉烷衍生物的 14 β -羟基-1,14-碳酸酯-脱乙酰基浆果赤霉素 III 的制备方法和中间体。

1. 下述反应中间体:

13-脱氢-14 β -羟基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III,

1,14-碳酸酯-13-脱氢-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III,

13-脱氢-14 β -羟基-7,10-双三氯乙酰基-浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯。

浆果赤霉素 III 衍生物的制备方法

本申请为 2001 年 7 月 27 日提交的申请号为 PCT/EP01/08730、发明名称为“浆果赤霉素 III 衍生物的制备方法”的国际申请的分案申请，该申请于 2003 年 2 月 8 日进入中国国家阶段，申请号为 01813867.5。

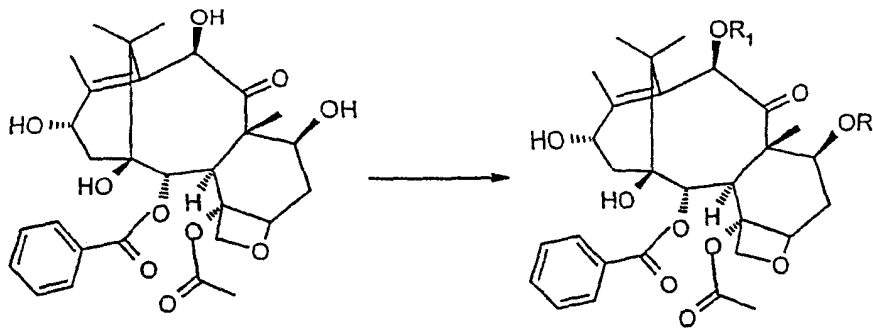
本发明涉及用于合成 14 β -羟基-1,14-碳酸酯-脱乙酰基浆果赤霉素 III 衍生物的新中间体及其制备方法。采用本发明方法获得的中间体可用于制备具有抗肿瘤活性的新型紫杉烷衍生物。

紫杉烷类化合物是近年来开发出来的最重要的一类抗肿瘤剂。紫杉醇是一种复杂的二萜，是从短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)的树皮中分离出来的，被认为是一种癌症治疗的“先导化合物”。目前，人们对具有更高药理学活性和改善的药动学性质的紫杉烷衍生物正进行着深入的研究。具体的研究涉及对基础结构进行各种修饰的浆果赤霉素 III 衍生物。这种化合物的实例为公开于下述文献中的 14 β -羟基浆果赤霉素 III 衍生物：US 5,705,508、WO 97/43291、WO 96/36622。目前，14 β -羟基-1,14-碳酸酯-脱乙酰基浆果赤霉素 III 衍生物的制备原料为 14 β -羟基-脱乙酰基浆果赤霉素 III 前体，它是一种天然化合物，可以少量地从西藏红豆杉(*Taxus wallichiana*)的叶子中提取得到，如 EP 559,019 中所述。目前，强烈需要新的衍生物和那些常用方法的替代方法，通过它们可以简单而有效地制备 14 β -羟基-1,14-碳酸酯-脱乙酰基浆果赤霉素 III 衍生物。

业已发现，14 β -羟基-1,14-碳酸酯-脱乙酰基浆果赤霉素 III 可以用 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 作为起始化合物进行制备，与 14 β -羟基-浆果赤霉素 III 不同，这种 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 可从欧洲红豆杉(*Taxus baccata*)的叶子中大量分离。

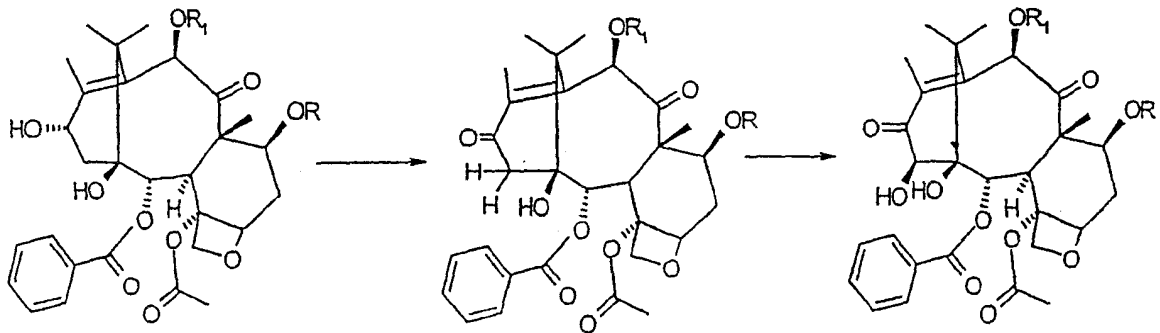
因此，本发明提供了一种制备 14 β -羟基-1,14-碳酸酯-脱乙酰基浆果赤霉素 III 的方法，该方法包括下述步骤：

1. 对 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 的 7-位和 10-位的羟基进行保护：

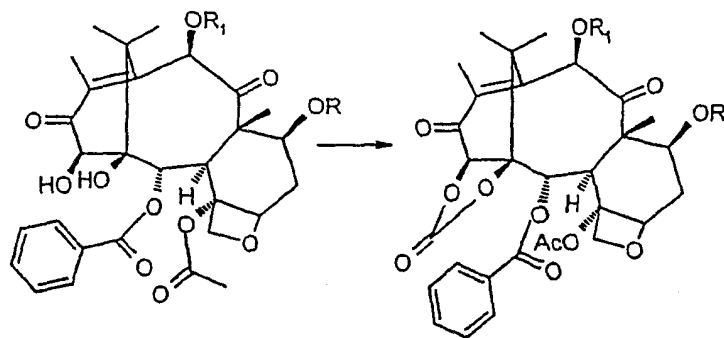


其中，R 和 R₁ 选自氢、C₁-C₁₀ 烷基或芳基、C₁-C₁₀ 烷基-或芳基-羰基、三氯乙酰基、C₁-C₄ 三烷基甲硅烷基；优选地，当 R 和 R₁ 相同时，它们均为三氯乙酰基，而当它们不同时，优选 R 为三氯乙酰基而 R₁ 为乙酰基，或者 R 为三乙基-或三甲基-甲硅烷基而 R₁ 为乙酰基；

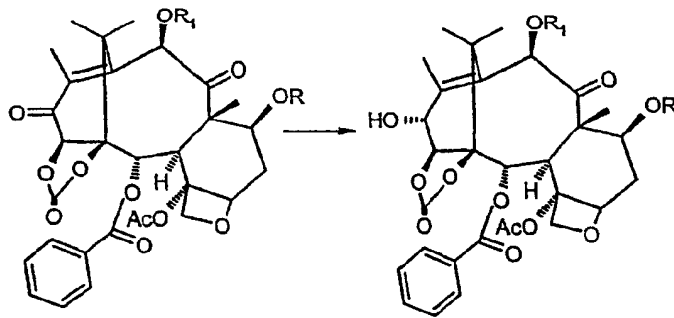
2. 经两步氧化得到在 13-位氧化并在 14-位羟基化的衍生物：



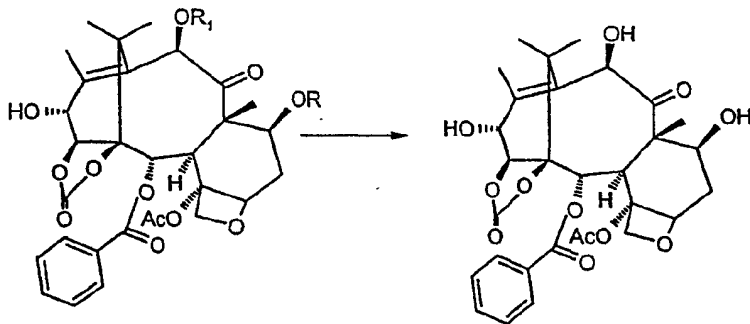
3. 将 1-位和 14-位的相邻的羟基进行碳酸酯化，得到 1,14-碳酸酯衍生物：



4. 将 13-位的羰基还原：



5. 除去 7-位和 10-位的保护基:



保护 7-位和 10-位羟基的方法如下述文献所述: Holton 等, *Tetrahedron Letters* 39, (1998) 2883-2886。由于具有不同的反应性, 对起始化合物脱乙酰基浆果赤霉素 III 的羟基进行选择性地保护是可能的。具体而言, 对酰化、烷基化或甲硅烷基化试剂的反应性按照如下次序变化: C(7)-OH > C(10)-OH > C(13)-OH > C(1)-OH, 因此, 可选择性地对 7-位和 10-位上的基团进行保护而使 1-位和 13-位上的羟基保持游离状态。

此外, 通过改变反应条件, 可以使 7-位和 10-位上的羟基的反应性次序颠倒, 从而可以对它们进行不同的取代。用于保护 10-位和 7-位羟基的试剂和反应条件的例子在上述引用的公开文献中有述。

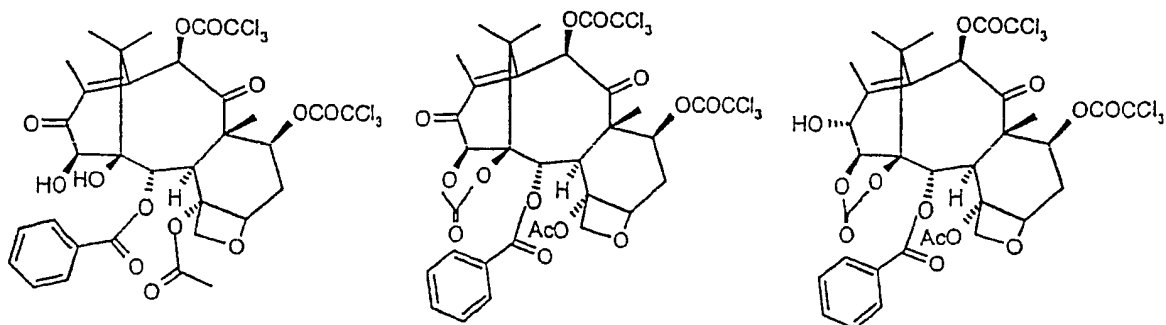
13-位羟基的氧化步骤可在选自乙腈、丙酮或乙酸乙酯/二氯甲烷 9:1 混合物的溶剂中, 在剧烈搅拌下, 用二氧化锰或二氧化铈进行氧化, 优选在乙腈或丙酮中用二氧化锰进行氧化。反应进行的很快, 得到在 13-位氧化了的衍生物, 其可从反应介质中回收, 而更长时间的反应将得到 13-位氧化和 14-位羟基化的衍生物。

随后在 1-位和 14-位的羟基上进行的碳酸酯化步骤通常是在吡啶的存在下, 在二氯甲烷/甲苯混合物中用光气或三光气进行。随后, 很容易将形

成的 1,14-碳酸酯衍生物在 13-位还原而得到相应的 13-羟基衍生物。所述的还原反应区域选择性地地在 13-位的羰基上进行, 而 9-位的羰基保持不变, 并且立体选择性地、几乎排它性地得到 13- α 异构体。该反应通常可用硼氢化钠于甲醇中高收率地进行。最后一步是对 7-位和 10-位上的羟基进行脱保护, 得到最终的产物 14 β -羟基-1,14-碳酸酯脱乙酰基浆果赤霉素 III。用于对 7-位和 10-位上的羟基进行选择性脱保护的条件和试剂如下述文献所述: Zheng 等, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 2001, 以及 Datta 等, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 761。形成的最终产物是合成各种紫杉烷衍生物的极为有用的中间体。如前所述, 所述的中间体到目前为止还采用提取自西藏红豆杉叶子的 14 β -羟基浆果赤霉素 III 低收率地制备。本发明的方法允许高收率地制备相同的中间体, 其所采用的原料可大量获得。用 14 β -羟基-1,14-碳酸酯脱乙酰基浆果赤霉素 III 作为原料制备的具有抗肿瘤活性的化合物的实例参见以下文献: US 5,705,508、WO 97/43291、WO 96/36622。

按照本发明的优选实施方案, 将脱乙酰基浆果赤霉素 III 与三氯乙酰氯在二氯甲烷中在三乙胺的存在下进行反应, 并使用催化量的 N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)。已证明, 使用三氯乙酸酯作为保护基在本发明方法中的氧化、碳酸酯化和还原步骤中是非常有利的。具体而言, 氧化和碳酸酯化后的 7,10-双三氯乙酸酯衍生物(由起始化合物以定量收率获得)很容易在 13-位被还原, 并同时脱除三氯乙酸酯基团, 得到 14 β -羟基-1,14-碳酸酯-脱乙酰基浆果赤霉素 III。使用催化量的 DMAP 从工业和环境的角度提供了明确的优点, 因为到目前为止, 该物质的酰化反应都是在吡啶中进行的, 存在着残留溶剂排放的问题。

按照上述优选实施方案获得的下述中间体也构成了本发明的一部分:



下述实施例更详细地说明了本发明。

实施例 I

7,10-双三氯乙酰基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 的制备

第一种方法:

将 4.77 ml 三氯乙酸酐(42.32 mmol)滴加至 10g 的 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (18.4 mmol)在 125 ml 无水二氯甲烷和 42 ml 吡啶中的溶液中。将反应混合物搅拌 3 小时或直到反应完成,通过硅胶 TLC 进行检测,用正己烷/乙酸乙酯 1:1 混合物作为洗脱剂。反应完成后,加入 5 ml 甲醇以破坏过量的三氯乙酸酐,然后加入水。有机相用酸性的水(HCl)充分洗涤以除去吡啶,然后将剩余的有机相用硫酸镁干燥,真空浓缩至干得到浅黄色固体 (17g), 将其在氯仿中进行结晶: $[\alpha]_D^{25} -34$ (二氯甲烷 C5.8); IR (KBr) 3517, 1771, 1728, 1240, 981, 819, 787, 675 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz): δ 8.11 (Bz C), 7.46 (Bz, BB'), 6.50 (s, H-10), 5.72 (m, H-7 H-29), 5.02 (d, J = 8 Hz, H-5), 4.95 (m, H-13), 4.37 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4.18 (d, J = 8 Hz, H-20b), 4.02 (d, J = 6 Hz, H-3), 2.32 (s, 4-Ac), 2.22 (s, H-18), 1.91 (s, H-19), 1.25 和 1.11 (s, H-16, H-17), 1.94 (m, H 14 α), 1.89 (m, H14 β).

第二种方法:

将 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (10g, 18.38mmol)悬浮于二氯甲烷 (120ml)中,加入 DMAP (220mg, 1.4mmol, 0.1 当量)并在冰浴中冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。加入三乙胺(10.26ml, 73.6mmol, 4 当量),随后立即在氮气流下于 5 分钟内加入 Cl_3CCOCl (4.12ml, 36.8mmol, 2 当量),保持温度在 10 $^{\circ}\text{C}$ 以下。加完后,将混合物在冰浴中搅拌 15 分钟,然后除去冰浴,在室温下搅拌 1 小时。1 小时后,通过 TLC 检测反应(乙酸乙酯 2/正己烷 3, Rf 10-DAB III = 0.05, Rf 7,10-双三氯乙酰基-10-DAB III = 0.26)并加入 Cl_3CCOCl (1ml, 0.5 当量)。继续在室温下搅拌 10 分钟,然后将反应物倒入盛有 160g 碎冰的烧杯中,在

搅拌下放置,直至在室温下达到平衡(约1小时)。分离出水相,用二氯甲烷(3 x 40ml)萃取。将合并后的有机相用1N HCl(20ml)洗涤,然后用NaHCO₃饱和溶液(20ml)洗涤,用硫酸钠干燥,蒸出溶剂。粗品重:16.5 g。在氯仿中结晶后,IR、¹H-NMR和[α]_D光谱值与采用吡啶和三氯乙酸酐获得的化合物相同。

实施例 II

7,10-双三氯乙酸酯 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 在 13-位的氧化和 14-位的羟基化

将30g活化的MnO₂加至10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 7,10-双三氯乙酸酯(3g)的乙腈(40ml)溶液中,室温下通过磁搅拌器对悬浮液进行搅拌,通过TLC检测反应进程(石油醚-乙酸乙酯 5:5;原料的R_f大约为0.31)。在约1小时后,完成了13-脱氢衍生物的形成(TLC分析,13-脱氢衍生物的R_f约为0.50)。继续搅拌约72小时,在此期间,13-脱氢衍生物被缓慢地氧化成相应的14β-羟基衍生物(R_f约0.36)。将反应混合物用硅藻土过滤,滤饼反复用乙酸乙酯洗涤。蒸出溶剂,将残余物用硅胶柱色谱(100ml,洗脱剂:石油醚-乙酸乙酯7:3)纯化,得到170 mg的13-脱氢衍生物和2.38 g的14β-羟基-13-脱氢衍生物。

13-脱氢-14β-羟基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III, 7,10-双三氯乙酸酯:白色粉末, m.p. 97°C; IR (KBr 片): 3440, 1780, 1767, 1736, 1686, 1267, 1232, 1103, 1010, 854 cm⁻¹; ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ 8.07 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.49 (Bz, BB'), 6.52 (s, H-10), 5.92 (d, J = 6.7 Hz, H-2), 5.70 (br t, J = 8.0 Hz, H-7), 4.95 (br d, J = 8.2 Hz, H-5), 4.37 (d, J = 8.2 Hz, H-20a), 4.31 (d, J = 8.2 Hz, H-20b), 4.17 (s, H14), 4.02 (d, J = 6.7 Hz, H-3), 2.71 (m, H-6), 2.29 (s, OAc), 2.17 (s, OAc), 1.96 (s, H-18), 1.27, 1.01 (s, H-16, H-17 和 H-19)。

实施例 III

7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 的氧化/羟基化

将 10g 活化的 MnO_2 加至 7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III (1.0g) 的乙腈(10ml)溶液中, 在室温下用磁搅拌器搅拌悬浮液, 通过 TLC 监测反应进程(石油醚-乙酸乙酯 6:4; 原料的 R_f 约为 0.25)。约 2 小时后, 完成了 13-脱氢衍生物的形成(TLC 分析, 13-脱氢衍生物的 R_f 约 0.45)。继续搅拌 188 小时, 在此期间再加入 MnO_2 (10 g)。13-脱氢衍生物被缓慢地氧化成相应的 14 β -羟基衍生物(R_f 约 0.38)。将反应混合物用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。蒸出溶剂, 将残余物用硅胶柱色谱(40ml, 洗脱剂: 石油醚-乙酸乙酯 7:3)纯化, 得到 126mg 的 13-脱氢衍生物、479mg (46%) 的 14 β -羟基-13-脱氢衍生物和 189mg 两者的混合物。

13-脱氢-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III, 白色粉末, m.p. 168 $^{\circ}\text{C}$ 。
[α] $_D^{25}$ -35 (二氯甲烷, C 0.67); IR (KBr) 3488, 1726, 1711, 1676, 1373, 1269, 1244, 1230, 1105 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 8.07 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.49 (Bz, BB'), 6.59 (s, H-10), 5.69 (d, J = 6.9 Hz, H-2), 4.92 (d, J = 8.2 Hz, H-5), 4.48 (dd, J = 10.6 Hz, H-7), 4.33 (d, J = 8.0 Hz, H-20a), 4.12 (d, J = 8.0 Hz, H-20b), 3.91, (d, J = 6.9 Hz, H-3), 2.96 (d, J = 20 Hz, H-14a), 2.65 (d, J = 20 Hz, H-20b), 2.50 (m, H-6 α), 2.23 (s, OAc), 2.19 (s, OAc + H-18), 1.67, 1.28, 1.19 (s, H-16, H-17 和 H-19), 0.19 (m, TES)。

13-脱氢-14 β -羟基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III, 7,10-双三氯乙酸酯: 白色粉末, m.p. 153 $^{\circ}\text{C}$; [α] $_D^{25}$ + 20 (二氯甲烷, C 0.75); IR (KBr) 3431, 1723, 1692, 1371, 1269, 1242, 1223, 1096 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.06 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.48 (Bz, BB'), 6.51 (s, H-10), 5.88 (d, J = 6.9 Hz, H-2), 4.90 (d, J = 8.2 Hz, H-5), 4.47 (dd, J = 10.6 7 Hz, H-7), 4.30 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4.28 (d, J = 8.2 Hz, H-20b), 4.13 (br d, J = 2 Hz, H-14), 3.84 (d, J = 6.9 Hz, H-3), 3.69 (br d, J = 2 Hz, 14-OH), 3.62 (s, 1-OH), 2.52 (m, H-6 α), 2.24 (s, OAc), 2.21 (s, OAc), 2.11 (s, H-18), 1.92 (m, H-6 β), 1.74, 1.56, 1.28 (s, -H-16, H-17 和 H-19), 0.94 (m, TES), 0.59 (m, TES)。HRNS: 714.3092 ($\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_{12}\text{Si}$ 的计算值 714.3092)。

实施例 IV

7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 的氧化/羟基化

将 10g 活化的 MnO_2 加至 7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III (1.0g) 的乙腈(10ml)溶液中, 将悬浮液在室温下用磁搅拌器搅拌, 通过 TLC 监测反应进程(石油醚-乙酸乙酯 6:4; 原料的 R_f 约为 0.25)。约 2 小时后, 完成了 13-脱氢衍生物的形成(TLC 分析, 13-脱氢衍生物的 R_f 约 0.45)。继续搅拌 188 小时, 在此期间再加入 MnO_2 (10 g)。13-脱氢衍生物被缓慢地氧化成相应的 14 β -羟基衍生物(R_f 约 0.38)。将反应混合物用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。蒸出溶剂, 将残余物用硅胶柱色谱(40ml, 洗脱剂: 石油醚-乙酸乙酯 7:3)纯化, 得到 126mg 的 13-脱氢衍生物、479mg (46%) 的 14 β -羟基-13-脱氢衍生物和 189mg 两者的混合物。

13-脱氢-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III。白色粉末, m.p. 210°C; $[\alpha]_D^{25}$ -48 (二氯甲烷, C 0.50); IR (KBr) 3478, 1728, 1676, 1373, 1271, 1240, 1071, 1026 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 8.07 (Bz AA'), 7.64 (Bz, C), 7.50 (Bz, BB'), 6.46 (s, H-10), 5.70 (d, $J = 6.9$ Hz, H-2), 4.95 (d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 4.51 (dd, $J = 10.7$ Hz, H-7), 4.32 (d, $J = 8.4$ Hz, H-20a), 4.14 (d, $J = 8.4$ Hz, H-20b), 3.92, (d, $J = 6.9$ Hz, H-3), 2.99 (d, $J = 20$ Hz, H-14a), 2.68 (d, $J = 20$ Hz, H-14b), 2.56 (m, H-6 α), 2.29 (s, OAc), 2.18 (s, OAc), 2.08 (s, H-18), 1.68, 1.29, 1.20 (s, H-16, H-17 和 H-19), 0.19。

13-脱氢-14 β -羟基-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III: 白色粉末, m.p. 220°C; $[\alpha]_D^{25}$ +19 (二氯甲烷, C 0.42); IR (KBr) 3568, 1710, 1719, 1686, 1372, 1282, 1240, 1219, 1073 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 8.09 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.51 (Bz, BB'), 6.39 (s, H-10), 5.89 (d, $J = 6.9$ Hz, H-2), 4.94 (d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 4.47 (dd, $J = 10.7$ Hz, H-7), 4.31 (br s, -H-20a + H-20b), 4.15 (s, H-14), 3.69 (d, $J = 6.9$ Hz, H-3), 2.29 (s, OAc), 2.16 (s, H-18), 2.14 (s, OAc), 1.74, 1.21, 1.10 (s, H-16, H-17 和 H-19), HRMS: 600.6112 0.19 ($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{Si}$ 的计算值 600.6103)。

实施例 V

1,14-碳酸酯-13-脱氢-7-三乙基甲硅烷基-浆果赤霉素 III 的制备

在 5 分钟内, 将 13-脱氢-14 β -羟基-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III (124mg, 1.17mMol) 在二氯甲烷(1ml)和吡啶(0.56ml, 6.8mmol, 20 摩尔当量)中的溶液滴加至光气(1.8ml 20%的甲苯溶液, 3.4mmol, 20 摩尔当量)的二氯甲烷(2ml)溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 随后用碳酸氢钠饱和溶液中和过量的光气并用二氯甲烷萃取。有机相用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸出溶剂, 得到红色的残余物, 将其用小的硅胶柱(约 5ml, 洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯 8:2)纯化, 得到 118mg (92%)碳酸酯。当用三乙胺作为碱进行反应而无反向加成时, 得到 1,14-碳酸酯和 2-脱苯甲酰基-1,2-碳酸酯-14-苯甲酸酯的混合物(约 1:15)。

13-脱氢-14 β -羟基-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯, 白色粉末, m.p. 153 °C; $[\alpha]_D^{25} + 23$ (二氯甲烷, C 0.75) IR (KBr); 谱带 OH 号 1834, 1734, 1709, 1373, 1242, 1225, 1088, 1057 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 7.99 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.48 (Bz, BB'), 6.51 (s, H-10), 6.12 (d, J = 6.9 Hz, H-2), 4.90 (d, J = 8.2 Hz, H-5), 4.78 (s, H-14), 4.44 (dd, J = 10.7 Hz, H-7), 4.34 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4.19 (d, J = 8.2 Hz, H-20b), 3.80 (d, J = 6.9 Hz, H-3), 2.50 (m, H-6 α), 2.23 (s, OAc), 2.22 (s, OAc), 2.19 (s, H-18), 1.92 (m, H-6 β), 1.72, 1.39, 1.26 (s, -H-16, H-17 和 H-19), 0.90 (m, TES), 0.56 (m, TES)。HRNS: 740.2851 ($\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_{13}\text{Si}$ 的计算值 740.2864)。

13-脱氢-14 β -羟基浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯, 白色粉末; 240 °C; $[\alpha]_D^{25} -2.5$ (二氯甲烷, C 0.4); IR (KBr) 3539, 1831, 1736, 1240, 1088, 1068, 1057, 1024 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 7.98 (Bz AA'), 7.61 (Bz, C), 7.50 (Bz, BB'), 6.39 (s, H-10), 6.14 (d, J = 6.9 Hz, H-2), 4.98 (d, J = 8.2 Hz, H-5), 4.80 (s, H-14), 4.43 (dd, J = 10.7 Hz, H-7), 4.35 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4.24 (d, J = 8.2 Hz, H-20b), 3.80 (d, J = 6.9 Hz, H-3), 2.50 (m, H-6 α), 2.30 (s, OAc), 2.20 (s, OAc), 2.15 (s, H-18), 1.90 (m, H-6 β), 1.74, 1.34, 1.25 (s, H-16, H-17 和 H-19), HRMS: 626.2005 ($\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_1$ 的计算值 626.1999)。

实施例 VI

1,14-碳酸酯-7-O-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 的制备

将过量的 NaBH_4 (约 20mg) 分成小份加至 13-脱氢-14 β -羟基-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯(50mg)的甲醇(5ml)溶液中。30 分钟后, 向反应混合物中加入饱和氯化铵, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并除去溶剂得到残余物, 将其用硅胶柱色谱(约 5ml, 用己烷-乙酸乙酯 8:2 洗脱)纯化, 得到 35mg 的 13 α -羟基衍生物和 9 mg 的 13 β -羟基衍生物。

14 β -羟基-7-三乙基甲硅烷基浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯; $[\alpha]_D^{25}$ -35 (二氯甲烷, C 0.60); IR (KBr) 3054, 1819, 1736, 1603, 1371, 1261, 1238, 1090, 1069, cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 8.06 (Bz AA'), 7.65 (Bz, C), 7.50 (Bz, BB'), 6.47 (s, H-10), 6.12 (d, J = 6.9 Hz, H-2), 5.05 (br d, J = 5.5 Hz, H-13), 4.98 (br d, J = 9 Hz, H-5), 4.83 (d, J = 5 Hz, H-14), 4.50 (dd, J = 10.7 Hz, H-7), 4.34 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4.23 (d, J = 8 Hz, H-20b), 3.75 (d, J = 6.9 Hz, H-3), 2.56 (m, H-6 α), 2.34 (s, OAc), 2.22 (s, OAc), 1.78 (m, H-6 β), 1.35 (s, H-18), 1.75, 1.18, 0.95 (s, -H-16, H-17 和 H-19), 0.90 (m, TES), 0.62 (m, TES)。

14 β -羟基-7-三乙基甲硅烷基-13-表浆果赤霉素(epibaccatin)III 1,14-碳酸酯, 无定形; $[\alpha]_D^{25}$ -13 (二氯甲烷, C 0.60); IR (KBr) 3630, 1825, 1734, 1603, 1375, 1262, 1091, 1071, 1049 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 8.01 (Bz AA'), 7.63 (Bz, C), 7.48 (Bz, BB'), 6.44 (s, H-10), 6.12 (d, J = 7.2 Hz, H-2), 4.90 (br d, J = 9 Hz, H-5), 4.81 (d, J = 8 Hz, H-14), 4.48 (br, J = 8 Hz, H-13), 4.50 (dd, J = 10, 7 Hz, H-7), 4.41 (d, J = 8 Hz, H-20a), 4.31 (d, J = 8 Hz, H-20b), 3.68 (d, J = 7.2 Hz, H-3), 2.60 (m, H-6 α), 2.32 (s, OAc), 2.26 (s, H-18), 2.21 (s, OAc), 1.80 (m, H-6 β), 1.72, 1.43, 1.27 (s, -H-16, H-17 和 H-19), 0.93 (m, TES), 0.61 (m, TES)。

实施例 VII

13-脱氢-14 β -羟基-7,10-双三氯乙酰基-浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯的制备

在 5 分钟内, 将 13-脱氢-14 β -羟基-7,10-双三氯乙酰基浆果赤霉素 III (200mg) 在二氯甲烷(2ml)和吡啶(1.12ml, 20 当量)中的溶液加至光气(20% 的甲苯溶液, 3.6ml, 20 当量)的二氯甲烷(2ml)溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 随后用碳酸氢钠饱和溶液(3ml)中和过量的光气。将混合物用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸钠干燥。蒸出溶剂后, 将残余物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯 9:1), 得到 175mg (89%) 碳酸酯。

13-脱氢-14 β -羟基-7,10-双三氯乙酰基-浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯, 无定形白色固体。IR (KBr) 1834, 1771, 1735, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm^{-1} 。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.50 (Bz, BB'), 6.52 (s, H-10), 5.92 (d, J = 6.7 Hz, H-2), 5.70 (br t, J = 8.0 Hz, H-7), 4.95 (br d, J = 8.2 Hz, H-20b), 4.77 (s, H-14), 4.02 (d, J = 6.7 Hz, H-3), 2.71 (m, H-6), 2.29 (s, OAc), 1.96 (s, H-18), 1.27-1.01 (m, H-16, H-17, H-19)。

实施例 VIII

14 β -羟基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯的制备

于冰浴中将 13-脱氢-14 β -羟基-7,10-双三氯乙酰基-浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯(500mg)在甲醇(8ml)中的溶液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 在 5 分钟内加入固体 NaBH_4 (44mg)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后冷却至 $^{\circ}\text{C}$ 。在 5 分钟内加入丙酮(2ml), 将混合物浓缩, 然后加入乙酸乙酯(10ml)并用硅藻土过滤。将澄清的溶液用氯化钠饱和溶液洗涤并用硫酸钠干燥。蒸出溶剂得到残余物(4.5:1 C13 差向异构体的混合物), 将其通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯 1:1), 得到脱保护的碳酸酯的 251mg 13 β 差向异构体和 55mg 13 α 差向异构体(合计 88%)。

13 α -14 β -羟基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯。无定形白色固体。IR (KBr): 3520 (OH), 1834, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm^{-1} 。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.50 (Bz,

BB'), 6.27 (s, H-10), 5.92 (d, J = 6.7 Hz, H-2), 4.95 (br d, J = 8.2 Hz, H-20b), 4.85 (m, H-13), 4.77 (s, H-14), 4.42 (br t, J = 8.0 Hz, H-7), 4.02 (d, J = 6.7 Hz, H-3), 2.71 (m, H-6), 2.29 (s, OAc), 1.96 (s, H-18), 1.27-1.01 (m, H-16, H-17, H-19)。

13 α -14 β -羟基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 1,14-碳酸酯, 无定形白色固体。IR (KBr): 3520 (OH), 1834, 1709, 1232, 1103, 1010, 854 cm⁻¹。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (Bz AA'), 7.60 (Bz, C), 7.50 (Bz, BB'), 6.27 (s, H-10), 5.92 (d, J = 6.7 Hz, H-2), 4.95 (br d, J = 8.2 Hz, H-20b), 4.80 (m, H-13), 4.77 (s, H-14), 4.42 (br t, J = 8.0 Hz, H-7), 4.02 (d, J = 6.7 Hz, H-3), 2.71 (m, H-6), 2.29 (s, OAc), 1.96 (s, H-18), 1.27-1.01 (m, H-16, H-17, H-19)。