[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 305/14 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01140998.3

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1243745C

[22] 申请日 1996.12.27 [21] 申请号 01140998.3
分案原申请号 96199356.1
[30] 优先权
[32] 1995.12.27 [33] FR [31] 9515557
[71] 专利权人 药学工程研究协会
地址 法国勒芒
[72] 发明人 L·查恩泰劳普 B·查维尤
C·科宾 R·德哈尔 S·利古恩
A·拉米 A·莱兹 J·P·罗宾
审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 王 杰

权利要求书 2 页 说明书 18 页

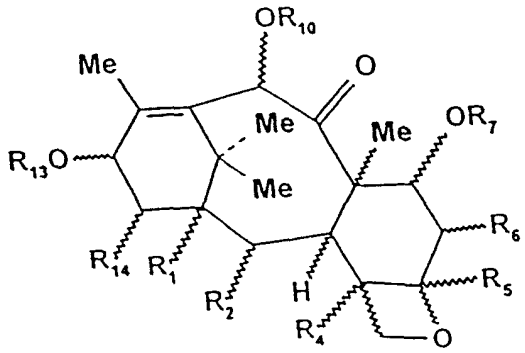
[54] 发明名称

选择性保护浆果赤霉素衍生物的方法及其在合成塔三烷中的应用

[57] 摘要

本发明涉及用比 Troc 位阻大的取代烷氧羰基基团选择性地保护浆果赤霉素衍生物 7 位羟基的方法，得到的中间体及其制备用作药物的塔三烷方面的应用。

1. 如下通式 3d 的塔三烷衍生物的制备方法：



3d

式中 R_1、R_2、R_4、R_5、R_6和 R_{14}彼此独立地表示基团 Q，其中：Q = H、OH、R、OR、SH、SR、OCOR、OCOOR、HCO、X，并且

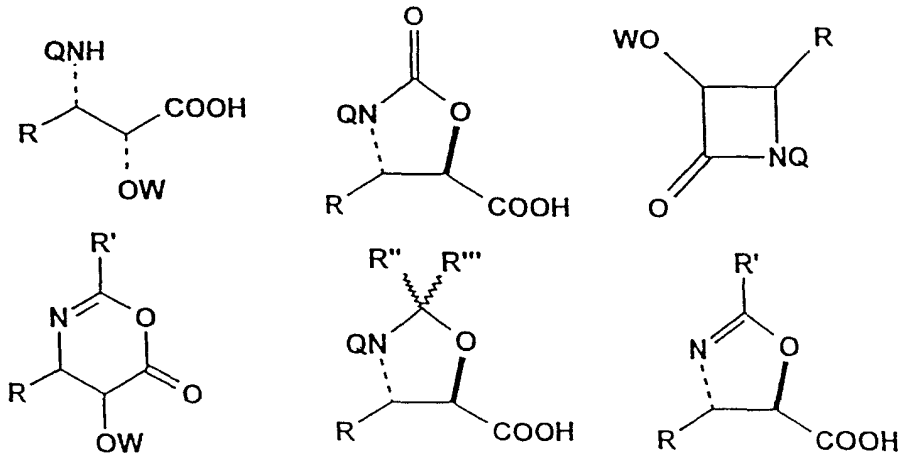
X = 卤素，

R 彼此独立地表示直链或支链烷基或芳烷基，

R_7 表示 2－三氯甲基－2－丙氧羰基；

R_{10} 表示式 O－CO－R 的酰基，R 如上所述，以及

R_{13} 表示如下所述的侧链前体与 OH 反应形成的塔三烷的侧链前体基团，



其中

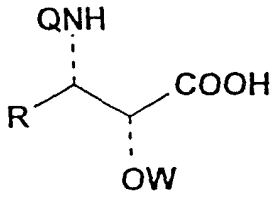
Q=H、RCO、ROCO，

W=苄基或其它羟基官能团的保护基团，

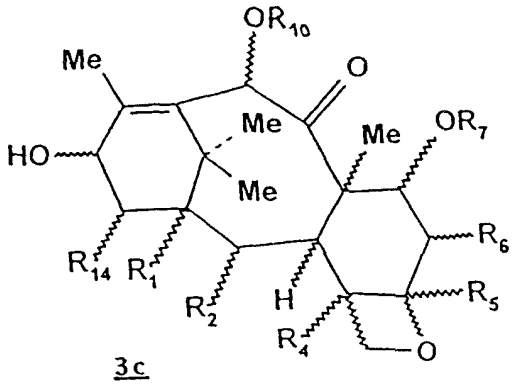
R'=R、OR、SR、X、$Si(R)_3$，

R''和 R'''=R，

R 如前面所定义，或者 R 在下式中时还表示苯基：



该方法包括通式 3c 的塔三烷通过采用适当的塔三烷侧链前体将 13 位的羟基酯化来用于半合成塔三烷，必要时同时进行和/或预先进行打开和/或转变侧链前体，

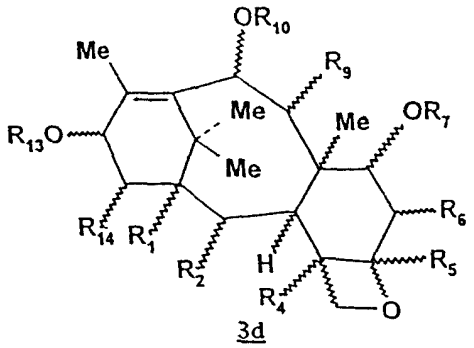


3c

R_1、R_2、R_4、R_5、R_6、R_7、R_{10}和 R_{14}如前面所定义。

2. 权利要求 1 的方法，其特征在于 R_{13}是帕尼特西的如权利要求 1 中所定义的侧链前体基团。

3. 如下通式 3d 的衍生物



3d

式中 R_1、R_2、R_4、R_5、R_6、R_7、R_{10}、R_{13}和 R_{14}如权利要求 1 所定义，R^9为氧代基团。

选择性保护浆果赤霉素衍生物的方法及其在合成塔三烷中的应用

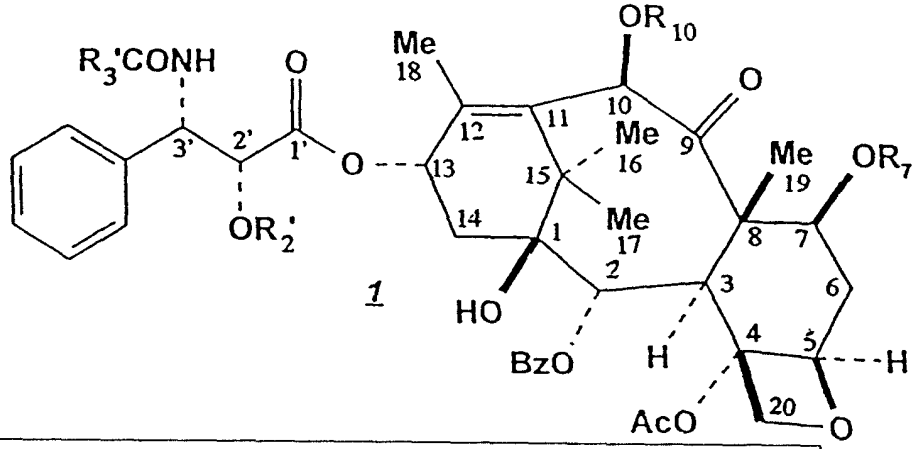
本申请是1996年12月27日提交的，申请号为96199356.1，发明名称为“选择性保护浆果赤霉素衍生物的方法及其在合成塔三烷中的应用”的专利申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及半合成塔三烷用的新型中间体及其制备方法

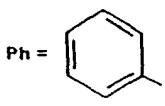
背景技术

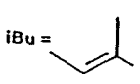
塔三烷是一类天然物质，其二萜骨架一般被源于N－烷酰基－或N－芳酰基－苯基－异丝氨酸的β－氨基酸侧链酯化，已知它们作为抗癌剂。包括几十种由紫杉属紫杉种分离的塔三烷，比如由下面的通式1和2表示的帕尼特西（PACLITAXEL）（R1 = Ac、R2=Ph、R3=R4=H）、三尖杉宁碱、其10位上脱乙酰基的衍生物，或者浆果赤霉素（无侧链的衍生物）。

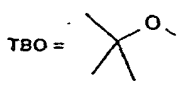


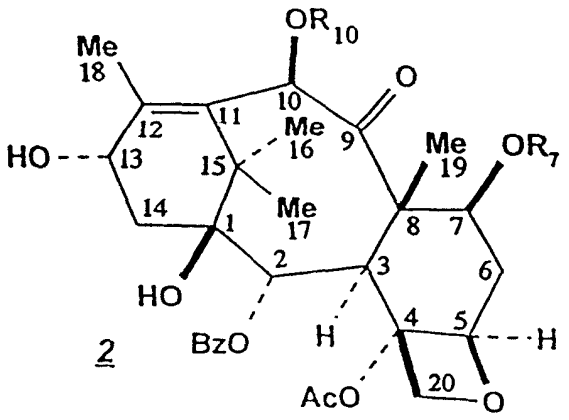
1

	R10	R3'	R7	R2'
Paclitaxel（比如紫杉酚）1a	Ac	Ph	H	H
10-脱乙酰基紫杉酚1b	H	Ph	H	H
三尖杉宁碱1c	Ac	IBu	H	H
10-脱乙酰基三尖杉宁碱1d	H	IBu	H	H
Docetaxel（比如Taxotere）1e	H	TBO	H	H
浆果赤霉素（Tetraol）2a	Ac	-	H	H
10-脱乙酰基浆果赤霉素2b	H	-	H	H
保护的浆果赤霉素部分2	G	-	G	–









2

由于担心短叶紫杉（T.Brevifolia）的来源会很快消耗尽，法国的研究人员研究了从欧洲紫杉的可更新部分（树叶）中分离PACLITAXEL。因此他们证实了塔三烷的可能生物遗传前体，即10-脱乙酰基浆果赤霉素III，由于它在树叶提取液中比较丰富，被选作半合成的跳板。

因此，塔三烷比如PACLITAXEL或DOCETAXEL（R1=Ac、R2=叔丁氧基、R3=R4=H）的半合成包括用β-氨基酸衍生物酯化浆果赤霉素或10－脱乙酰基浆果赤霉素III被保护的衍生物在13位的羟基。

在现有技术（EP-0 253 738、EP-0 336 840、EP-0 336 841、EP-0 495 718、WO 92/09589、WO 94/07877、WO 94/07878、WO 94/07879、WO 94/10169、WO 94/12482、EP-0 400 971、EP-0 428 376、WO 94/14787）中，叙述了PACLITAXEL和DOCETAXEL的不同半合成方法。两部最近的著作[I. Georg、T. T. Chen、I Ojima & D. M. Vyas的《塔三烷抗癌剂，基础科学及现状》，见《ACS论文集丛书》583，华盛顿（1995）]以及特别是[Matthew Suffness《紫杉酚®科学和应用》CRC出版社（1995）及所引用的文献]包括了塔三烷半合成的完全文集。

至今对在7位和10位有两个羟基的塔三烷进行选择性的单保护只能借助于三烷基甲硅烷醚基团（EP-A-0 336 840）。这种保护具有很大的意义，因为一方面比如PACLITAXEL的直接前体浆果赤霉素III非常稀少，另一方面可以在有收益的条件下由更容易得到的同类物10-脱乙酰基浆果赤霉素III进行制造，而不用对10位进行有效的选择性保护。

实际上，使用常用的基团比如乙酸基，或者小位阻的卤代烷氧羰基，象

传统的三氯乙氧羰基来保护二羟基塔三烷，如10-脱乙酰基浆果赤霉素III，具有完全没有选择性的缺点。相反，后者至今广泛地用来对7,10-二羟基塔三烷如10-脱乙酰基浆果赤霉素III进行解保护，以得到7,10-二（2,2,2-三氯乙氧羰氧基）-10-脱乙酰基浆果赤霉素III，这是合成DOCETAXEL的中间体（EP-A-0 336 841）。

使用三烷基甲硅烷来保护7,10-二羟基塔三烷7位的羟基，由于这些保护基团对弱酸性比较不稳定，所以具有一些重大的缺点抵消了良好的选择性。

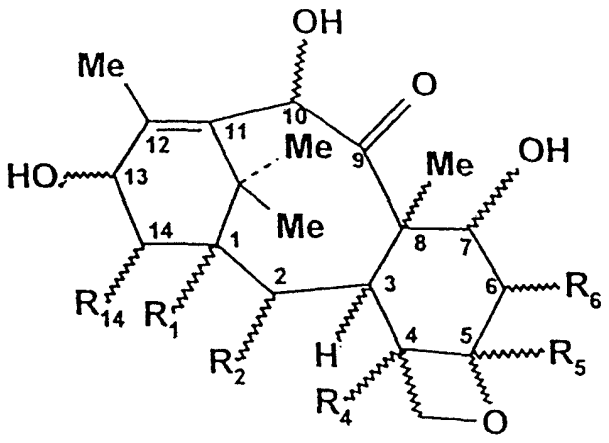
1/在以后进行的10位酰化（在7位预先进行的选择性保护即为此，这将成为本发明的问题），由于三烷基甲硅烷基化醚容易被在反应介质中存在的乙酰化基团取代，这就引起50~60%的得率，这种情况由于当7位已经被位阻基团占据时，10位就更难酯化而加剧。在很低的温度下使用碱金属的醇盐作为中间体的条件下，可能避免这种次级反应，但是对于工业合成来说，会引起如申请WO-A-94/14787中所指出的新的双倍缺点。

2/在酸性条件下烷基甲硅烷基醚的敏感性限制了在后面的合成步骤中使用酸性反应试剂的可能性，因此使这种保护基团的应用领域更窄。再有，应该注意到以下事实，即在这些条件下，更高级的同系物如叔丁基二甲基甲硅烷基醚将是更牢固的，但是由于它具有更大的空间位阻，所以用它来代替是不太可能的。

3/烷基甲硅烷基醚在含羟基溶剂如水和醇中已知的敏感性，使得不可能对于该系列化合物使用这些进行重结晶用的溶剂，但这些系统对纯化该系化合物是很可贵的，这是另一个重大的缺点。

4/当使用工业色谱提纯带有甲硅烷基醚的中间体时，由于发生部分分解，实际上不可能允许使用这种提纯技术，而后者从得到具有高价值的、高纯度的制药原料的角度看是可贵的。

下面通式3a的不带侧链的塔三烷类似物：



3a

式中，R_1、R_2、R_4、R_5、R_6、R_{14}彼此独立地表示一个基团Q，同时：

Q=R、H、OH、OR、SH、SR、OCOR、OCOOR、HCO、X，

X=卤素，以及

R彼此独立地表示直链或支链、饱和或不饱和的烷基、全卤代烷基、直链或支链饱和或不饱和的杂烷基、饱和或不饱和的环烷基、饱和或不饱和的杂环烷基、芳基、芳烷基，这些基团特别可以被一个或几个卤素取代或不被取代，以上基团的简单的组合、多重的结合，更一般的是含有它们的呈简单的或重复的链段形的各种结合。

特别是通式2的衍生物，比如10-脱乙酰基浆果赤霉素III，它经常具有至少4个自由羟基，在1位具有较大位阻的、且只能在苛刻条件下酯化的叔羟基，在7、10和13位具有3个其它的更容易酯化的仲羟基，在其空间位阻的基础上可以将它们分成两组反应活性：

－第一组在13位，在标准反应条件下对酯化比较不活泼（按照文献说法，这是因配置侧链）；

－第二组在7位和10位，这是本发明所感兴趣的目标，根据它们对酯化或碳酸酯化的不同反应活性又可以进一步分为两个稍微不同的层次，7位的羟基稍为更有利一些。

由我们本身的工作也得出结论，两个羟基化的反应点具有变构象相互作用的情况：在7位或10位两者之一的位阻酯的配置改变了另一个位置的空间的可利用性。

因此，本发明涉及在上述的通式3a的7,10-二羟基塔三烷的7位上选择性保护的新方法，该方法通过使用特定的反应条件，同时使用在2位（或β位）

被取代的、比2,2,2-三氯乙氧羰基（其在我们的特定反应条件下仍然是没有选择性的）位阻更大的烷氧羰基，该基团能够被β消除机理[见《保护基团》（Protecting Group），P. J. Kocienski，Thieme Verlag Ed.，p7（1994）及所引用的文献]除去，而且没有任何上面所提到的三烷基甲硅烷基醚的缺点。

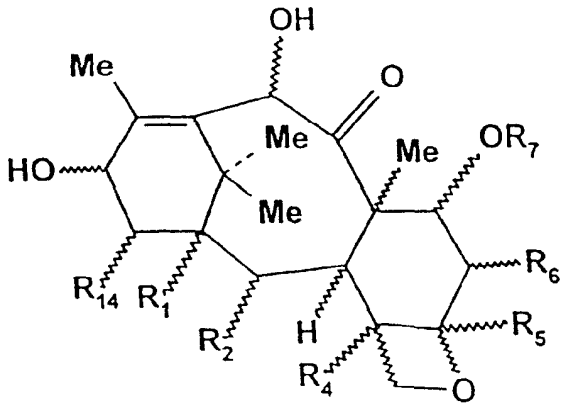
专利申请WO-A-94/07877叙述了一种塔三烷的合成方法，对于这种方法可以使用2-三氯甲基-2-丙氧羰基作为10-脱乙酰基浆果赤霉素III的7位和10位羟基的保护基团。由其说明书特别可以得出结论，这个基团不是被用来选择性保护7位的羟基，而是被用来保护制备DOCETAXEL所必须的7位和10位的两个羟基，这是在实施例中实际制备的唯一产品，只增加了唯一的使用2,2,2-三氯乙氧羰基作为保护基团的例子。因此这个专利申请书的内容倾向于不推荐本领域的技术人员使用比2,2,2-三氯乙氧羰基位阻更大的β-卤代烷氧羰基，来由10-脱乙酰基浆果赤霉素III制备在7位保护的浆果赤霉素III。

发明内容

因此本发明还涉及一种所产生的新型中间体，一种对7位被保护的塔三烷在10位上进行选择性（相对于13位的羟基）酰化的方法、所产生的新型的7-（β-取代的烷氧羰氧基）-10-酰氧基塔三烷，及其在与塔三烷的侧链偶合方面的应用以及由此产生的被保护的新型塔三烷中间体。

最后，本发明还描述选择性地除去保护基团β-取代的烷氧羰基以得到最终的塔三烷，特别是DOCETAXEL。

因此本发明首先涉及如下通式3b的7-(β-取代的烷氧羰氧基)-10-羟基塔三烷衍生物的制备方法：



3b

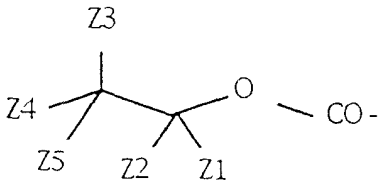
式中：

R_1、R_2、R_4、R_5、R_6、R_{14}如前面所定义，

R7表示在2位（或β位）取代的、位阻比2,2,2-三氯乙氧羰基更大的、并且能够通过β消除机理除去的烷氧羰基，

该方法包括，在高于环境温度的温度下（这与通常实际使用的不同），优选20~80℃，在强搅拌下，在吡啶和/或位阻取代的吡啶（如4-吡咯烷－1－基吡啶或二甲基氨基吡啶）存在下，把在适当的溶剂中稀释的、在2位上取代的相应的烷氧羰基氯缓慢地加入到前面所定义的通式3a的7,10-二羟基塔三烷溶液中。

R7特别是如下通式的烷氧羰基:



式中:

Z1和Z2彼此独立地表示氢原子、如前面所定义的R或卤素，

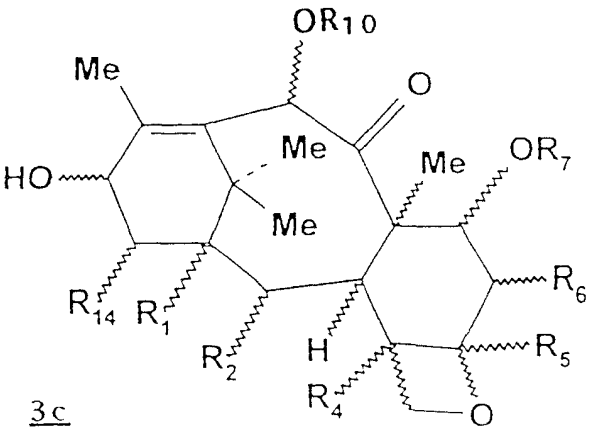
Z3、Z4和Z5彼此独立地表示氢原子、卤素、基团R、OR、$Si(R)_3$，R如前面所定义，或者Z3、Z4和Z5中的两个组成芳环或非芳环的一部分，

当在Z2、Z3或Z4中的一个表示氢原子的条件下，Z3、Z4或Z5中的至少一个表示基团$Si(R)_3$，以及

当在Z3、Z4或Z5中的一个表示卤素的条件下，Z3、Z4和Z5中的每个都代表选自溴或碘的卤素。

以一种优选的方式，以相对于通式3a的7-10-二羟基塔三烷1~1.5当量的氯甲酸酯进行酯化反应。

然后，通过下述的方法制备如下通式3c 的7-(β-取代的烷氧羰氧基)-10-酰氧基-塔三烷:



3c

式中：

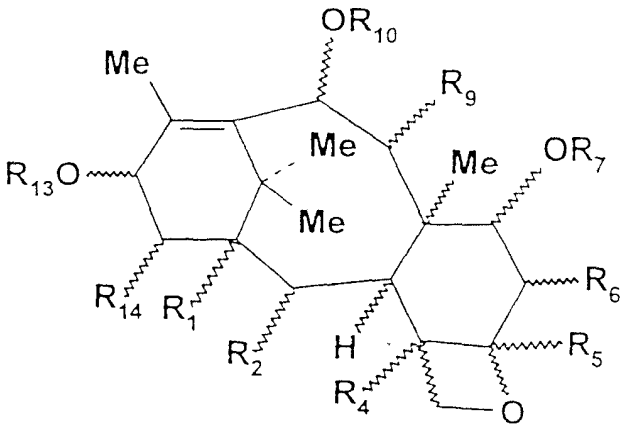
R_1、R_2、R_4、R_5、R_6、R_7和R_{14}如前面所定义，以及

R_{10}表示式O-CO-R的酰基，R如前面所定义，

该制备方法是，在环境温度下和剧烈的搅拌下，在吡啶和/或位阻取代的吡啶（如4-吡咯烷－1－基吡啶或二甲基氨基吡啶）存在下，将在适当的溶剂中稀释的相应的酰氯（1~1.2当量）缓慢地加入到前面得到的7-(β-取代的烷氧羰氧基)-10-羟基塔三烷中。

对于这两个反应，适当的溶剂是非羟基溶剂，特别是烷基卤化物，比如二氯甲烷、氯仿或二氯乙烷。

前面得到的7位被保护的塔三烷3c可以用来通过用适当的塔三烷侧链前体对13位的羟基进行酯化，以得到通式3d的塔三烷衍生物



式中　　3d

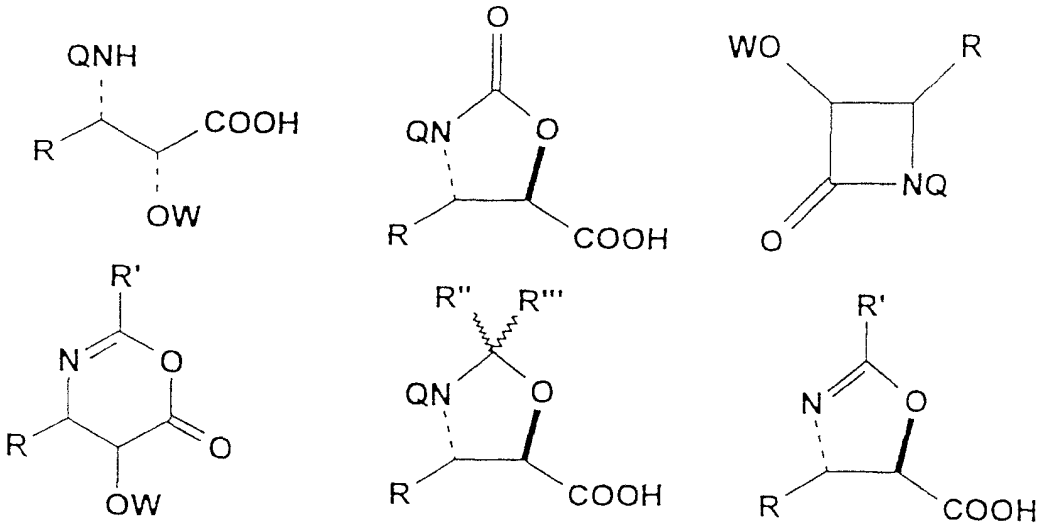
R_1、R_2、R_4、R_5、R_6、R_7 、R_{10}和R_{14}如前面所定义，以及

R_{13}表示塔三烷的侧链前体基团，

然后对7位的羟基进行选择性的解保护，必要时伴有和/或事先打开和/或转变和/或解保护侧链前体，以得到所需的塔三烷。

我们将特别使用在现有技术（EP-0 253 738、EP-0 336 840、EP-0 336 841、EP-0 495 718、WO 92/09589、WO 94/07877、WO 94/07878、WO 94/07879、WO 94/10169、WO 94/12482、EP-0 400 971、EP-0 428 376、

WO 94/14787）中叙述的塔三烷侧链前体或者在专利申请FR-95 12 735中叙述的噁唑烷酮，该文献在此引作参考。特别涉及如下的侧链：



其中

Q=H、RCO、ROCO，

W=苄基或羟基官能团的保护基团GP，

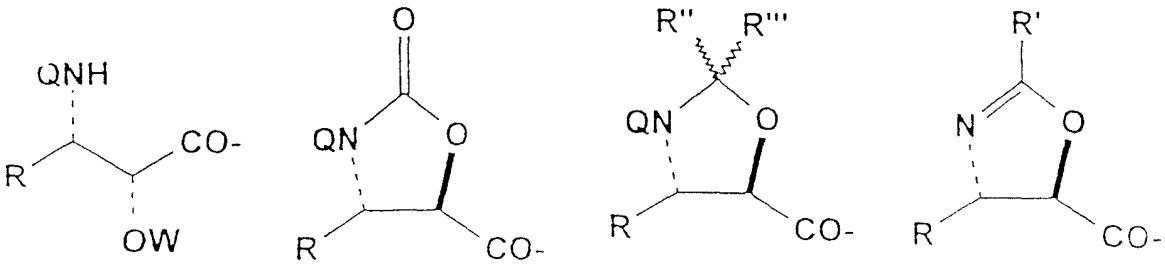
R'=R、OR、SR、X、Si(R)3，

R"和R"'=R，

R如前面所定义，

它们按照在如下文献中已知的技术与式3c的衍生物相连，以得到相应的塔三烷的直接前体，这些文献包括EP-0 253 738、EP-0 336 840、EP-0 336 841、EP-0 495 718、WO 92/09589、WO 94/07877、WO 94/07878、WO 94/07879、WO 94/10169、WO 94/12482、EP-0 400 971、EP-0 428 376、WO 94/14787或FR-95 12 735。

按照一种优选的方式，我们将使用如下的塔三烷侧链前体：

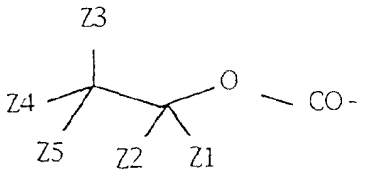


其中Q、R、R'、R"、R"'和W如前面所定义，特别是其中R和R'表示芳基、Q表示芳酰基的那些。

如果涉及在专利申请书FR 95 12 735中叙述的噁唑烷酮，最好是N-苯甲酰-4-苯基-噁唑烷-2-酮羧酸，特别是(4S,5R)异构体，最好通过相应的(+)(蓋)基酯的皂化而得到。

根据常用的技术[P. J. Kocienski，《保护基团》Thieme Verlag Ed。，p7（1994）及所引用的文献]通过进行β消除反应对浆果赤霉素7位的羟基解保护。

按照一种优选的方式，羟基官能团R7的保护基团表示下式的基团：



在式中Z1和Z2表示氢原子。

当Z3、Z4和Z5表示卤素时，它们优选为溴。

按照实施本发明的另一种优选方案，Z3、Z4或Z5中至少一个表示烷基，其余Z3、Z4和Z5表示全卤烷基。

按照实施本发明的另一种优选方案，Z3、Z4或Z5中的两个组成芴基环的一部分。

按照一种优选的方式，R7基团选自2,2,2-三溴乙氧羰基、2-三氯甲基-2-丙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基-乙氧羰基和芴基甲氧羰基。

对通式3a的7,10-二羟基塔三烷概括地描述本发明的方法，因为这涉及选择性保护7位的羟基，而不管取代基R_1、R_2、R_4、R_5、R_6和R_{14}的本质如何。当然，这特别适合保护在式中R7和R_{10}表示氢的通式2的10-脱乙酰基浆果赤霉素，这是在半合成PACLITAXEL时的一种关键中间体。

因此本发明还涉及PACLITAXEL的一种制备方法，这包括用

PACLITAXEL侧链的适当前体将其中R7表示如前所定义的保护基团、R10表示乙酰基的通式2的浆果赤霉素III衍生物酯化，然后按照前述的技术将7位的羟基解保护，必要时伴有和/或事先打开和/或转变和/或解保护侧链前体，以得到PACLITAXEL的所述侧链前体。

所谓直链或支链烷基，按照本发明优选C_1~C_6的烷基，特别选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基及其不同支链异构体比如叔丁基，戊基、己基及其不同支链异构体。这个定义也适用于烷氧基、芳烷基或芳烷氧基中的烷基。

所谓环烷基，按照本发明优选C_3 ~C_6的环烷基，特别选自环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

所谓芳基，按照本发明优选芳香基或杂芳香基，特别选自苯基、萘基、蒽基、菲基、吡啶基、嘧啶基等。

最后，所谓卤素，优选氯、溴或碘。对于全卤烷基，将优选涉及全氯基团，特别是三氯甲基或五氯乙基。

具体实施方案

通过下面的实施例，本发明方法和中间体的其他特点将更为明显。

借助于卤代烷氧羰基的比较研究

本发明的主要目的是显示β-取代的烷氧羰基保护基团在选择性方面的决定性的优点，该取代基的位阻大于2,2,2-三氯乙氧羰基（Troc），后者已经以非选择性的方式用于在7位和10位具有至少两个自由羟基的塔三烷的非选择性保护（EP-A-0 336 841），相对于它进行了比较的动力学研究。

作为一种比较和不限制本发明的范围的方式，作为例子我们选择了2,2,2-三氯-叔丁氧羰基（TCBoc）和三溴乙氧羰基（Tbroc），这些保护基团的位阻明显上大于Troc，使用10-脱乙酰基浆果赤霉素III作为基底物的例子，这是PACLITAXEL和DOCETAXEL半合成时经常使用的前体。

在动力学研究的这个实施例中使用的反应条件如下：

- 温度：38℃
- 溶剂：二氯甲烷
- 氯甲酸酯：1.1~1.5摩尔当量
- 总研究时间：16hr

– 催化剂：吡啶，5摩尔当量，4-吡咯烷－1－基吡啶，1.4摩尔当量

– 方式：强力搅拌，缓慢地加入氯甲酸酯（每小时1摩尔当量）。

通过高效液相色谱进行定量分析监测。

这个比较性动力学研究的结果列于下面的表I中。

表I

10-脱乙酰基浆果赤霉素III保护的比较性实施例：比较表

	合并收率
在常用的条件下用Troc保护	
7-Troc-10-DAB III（0~25℃，DMAP，吡啶）	49~54
7-Troc-浆果赤霉素III	47~52
在特定的条件下，用Troc保护的实施例	
7-Troc-10-DAB III（0~25℃，DMAP，吡啶）	56~60
7-Troc-浆果赤霉素III	51~57
在特定的条件下，用TCboc保护的实施例	
7-TCboc-10-DAB III （40~60℃，PP，吡啶）	78~89
7-TCboc-浆果赤霉素 III	75~87
用TES保护（对照例）	
7-TES-10-DAB III*	90~94
7-TES-浆果赤霉素 III	57~64

缩写：Troc=2,2,2-三氯乙氧羰基；TCboc=2,2,2-三氯叔丁氧羰基；TES=三乙基甲硅烷基；DMAP=二甲基氨基吡啶；PP=4-吡咯烷－1－基吡啶；DAB=脱乙酰基浆果赤霉素。

*按照文献是84~86%[J.-N. Denis， A. Greene， *J. Am. Chem. Soc.*，5917（1988）]。

此比较研究的结果毫无疑问地表明，本发明的新型保护基团用于合成7位被保护的10-脱乙酰基浆果赤霉素 III时能够以接近三乙基甲硅烷基的选

择性得到7位被保护的10-脱乙酰基浆果赤霉素 III，后者是在现有技术中使用的唯一的一种基团。

当随后进行的10位羟基的选择性酰基化时，得到高于用7-三乙基甲硅基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III时得到的收率。

因此由10-脱乙酰基浆果赤霉素合成7位被保护的浆果赤霉素 III得到的总收率高于用现有技术中的方法所得到的收率（75~87%对57~64%）。

实验部分

实施例1

7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III

在50分钟内，在40℃和惰性气氛下，向搅拌着的500mg（0.919mmol）10-脱乙酰基浆果赤霉素 III和0.19g（1.29mmol）4-吡咯烷－1－基吡啶在5mL无水二氯甲烷中的溶液里加入0.26g（1.10mmol）2,2,2-三氯叔丁氧羰基氯在2mL二氯甲烷中的溶液。再反应1小时以后，降到环境温度，用2%的盐酸水溶液（5mL）洗涤有机溶液，再用渗透水（2x5mL）洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。在硅胶（15~40μm）上色谱提纯粗产品（洗脱：环己烷/乙酸乙酯，60/40）后，得到白色粉末状的7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III（得率=89%）。

得到的产物具有如下的特性：

- RMN ^{1}H 400 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 8,10 (2H, d, J = 7,3 Hz) ; 7,62 (1H, t, J = 7,3 Hz) ; 7,49 (2H, t, J = 7,6 Hz) ; 5,64 (1H, d, J = 6,8 Hz) ; 5,50 (1H, d) ; 5,39 (1H, dd, J = 10,6和 7,3 Hz) ; 4,97 (1H, d, J = 8,6 Hz) ; 4,89 (1H, m) ; 4,34和4,20 (2H, 2d, J = 8,4 Hz) ; 4,09 (1H, d) ; 4,06 (1H, d) ; 2,60 (1H, m) ; 2,31 (3H, s) ; 2,29 (1H, m) ; 2,13 (3H, s)和(1H, m) ; 2,06 (1H, m) ; 1,90 (6H, s) ; 1,85 (3H, s) ; 1,09 (3H, s) ; 1,06 (3H, s).

实施例2

7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的260mg（0.347mmol）7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 和127.5mg（1.04mmol）4-二甲基氨基吡啶在2.5mL无水二氯甲烷中的溶液里加入50μL

(0.695mmol) 乙酰氯。在环境温度下反应1小时以后，用2%的盐酸水溶液洗涤有机相，直至得到pH=6，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。在硅胶(15~40μm)上色谱提纯得到的残渣(洗脱：环己烷/乙酸乙酯，6/4)后，得到固体状的7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III(得率=96%)。

得到的产物具有如下的特性：

- RMN ^{1}H 400 MHz (CDC13) (δ ppm) : 8,10 (2H, d, J = 7,6 Hz) ; 7,61 (1H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,48 (2H, t, J = 7,7 Hz) ; 6,52 (1H, s) ; 5,65 (1H, d, J = 6,9 Hz) ; 5,39 (1H, dd, J = 10,4和 7,3 Hz) ; 4,96 (1H, d, J = 8,9 Hz) ; 4,86 (1H, m) ; 4,32和 4,17 (2H, 2d, J = 8,4 Hz) ; 4,01 (1H, d, J = 6,9 Hz) ; 2,69 (1H, m) ; 2,30 (2H, m) ; 2,29 (3H, s) ; 2,16 (3H, s) ; 2,14 (3H, s) ; 2,07 (1H, d, J = 4,8) ; 1,97 (1H, m) ; 1,95和 1,91 (6H, 2s) ; 1,80 (3H, s) ; 1,61 (1H, s) ; 1,15 (3H, s) ; 1,07 (3H, s).

实施例3(比较例)

7-O-三氯乙氧羰基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III

在40分钟内，在40℃和惰性气氛下，向搅拌着的500mg (0.919mmol) 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III和0.19g (1.29mmol) 4-吡咯烷－1－基吡啶在5mL无水二氯甲烷中的溶液里加入0.152mL (1.10mmol) 三氯乙氧羰基氯在2mL二氯甲烷中的溶液。再反应1小时以后，降到环境温度，用2%的盐酸 (5mL) 洗涤有机溶液，再用渗透水 (2x5mL) 洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩 (高效液相色谱分析，产率=57%)。在硅胶 (15~40μm) 上色谱提纯粗产品 (洗脱：环己烷/乙酸乙酯，60/40) 后，得到白色粉末状的7-O-三氯乙氧羰基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III。

得到的产物具有如下的特性：

- RMN ^{1}H 400 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 8,10 (2H, d, J = 7 Hz) ; 7,62 (1H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,49 (2H, t, J = 7,6 Hz) ; 5,65 (1H, d, J = 6,9 Hz) ; 5,44 (1H, dd, J = 10,8 和 7,3 Hz) ; 5,39 (1H, d) ; 4,98 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 4,89 (1H, m) ; 4,84和4,70 (2H, 2d, J = 11,9 Hz) ; 4,35和4,20 (2H, 2d, J = 8,4 Hz) ; 4,10 (1H, d, J = 7Hz) ; 4,01 (1H, d, J = 1,8 Hz) ; 2,64 (1H, m) ; 2,31 (3H, s) ; 2,29 (1H, m) ; 2,11 (3H, d) ; 2,05 (2H, m) ; 1,89 (3H, s) ; 1,09 (3H, s) ; 1,07 (3H, s).

实施例4

7-O-三氯乙氧羰基浆果赤霉素 III (比较例)

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的1.70g（2.36mmol）7-O-三氯乙氧羰基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 和0.96mL（12mmol）吡啶在17mL无水二氯甲烷中的溶液里加入0.68mL（0.695mmol）乙酰氯。在环境温度下反应3小时以后，用水（2x20mL）洗涤有机相，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。在硅胶（15~40μm）上色谱提纯得到的残渣（洗脱：环己烷/乙酸乙酯，6/4）后，得到固体状的7-O-三氯乙氧羰基-浆果赤霉素 III（得率=75%）。

得到的产物具有如下的特性：

- RMN ^{1}H 400 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm)：8,11 (2H, d, J = 7,1 Hz)；7,62 (1H, t, J = 7,4 Hz)；7,49 (2H, t, J = 7,6 Hz)；6,39 (1H, s)；5,64 (1H, d, J = 6,9 Hz)；5,61 (1H, dd, J = 10,7 和 7,2 Hz)；5,04 和 4,65 (2H, 2d, J = 12 Hz)；4,99 (1H, d, J = 8,2 Hz)；4,87 (1H, m)；4,33 et 4,16 (2H, 2d, J = 8,4 Hz)；4,02 (1H, d, J = 6,9 Hz)；2,64 (1H, ddd, J = 14,4, 9,5 和 7,2 Hz)；2,30 (3H, s) 和 (2H, m)；2,17 (3H, s)；2,13 (3H, d, J = 0,8 Hz)；2,04 (1H, m)；1,83 (3H, s)；1,63 (1H, s)；1,14 (3H, s)；1,09 (3H, s).

实施例5

13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]羰基]-7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的3.38g（12.7mmol）(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基羧酸在60mL无水甲苯中的溶液里加入2.61g(12.7mmol)二环己基碳化二亚胺。搅拌5小时后，加入5g（6.33mmol）7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III和0.77g（6.33mmol）4-二甲基氨基吡啶。在环境温度下搅拌混合物15分钟。过滤除去不溶物之后，减压浓缩有机相。在硅胶（15~40μm）上色谱提纯得到的残渣（洗脱：环己烷/乙酸乙酯，9/1）。

如此得到6.2g白色固体状的标题化合物（收率=94%），得到的产物具有如下的特性：

- RMN ^{1}H 400 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm)：8,18 (2H, d, J = 7,2 Hz)；8,07 (2H, d, J = 7,6 Hz)；7,64 (1H, t, J = 7,4 Hz)；7,60 (1H, t, J = 7,3 Hz)；7,52 (4H, m)；7,39 (5H, m)；6,47 (1H, s)；6,24 (1H, t, J = 8,4 Hz)；5,70 (1H, d, J = 7 Hz)；5,59 (1H, d, J = 7,3 Hz)；5,35 (1H, dd, J = 10,4 和 7,2)；4,93 (2H, d, J = 7,3 Hz)；4,29 和 4,17 (2H,2d, J = 8,5 Hz)；3,96 (1H, d, J = 6,9 Hz)；2,71 (1H, m)；2,37 (1H, dd, J = 15,1 和 9,2 Hz)；2,28 (1H, dd, J = 15,1 和 8,8 Hz)；2,13 (3H, s)；2,01 (6H, s)；1,95 和 1,93 (6H, 2s)；1,80 (3H, s)；1,72 (1H, s)；1,23 (3H, s)；1,18 (3H, s).

实施例6

13-O-[(2R,3S)-O-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸-1-基]-7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的100mg（0.0963mmol）13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]-羰基]-7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III在四氢呋喃(1mL)和甲醇(1mL)中的溶液里加入0.2mL（0.2mmol）1M的盐酸水溶液，在环境温度下搅拌反应混合物14小时30分钟。在加入15mg(0.2mmol)固体碳酸氢钠后，再搅拌10分钟，用乙酸乙酯（2x2mL）萃取反应介质，用水洗涤有机相，用硫酸镁干燥，减压浓缩。

如此得到102mg的标题化合物（粗收率=定量），就地用于下一步，它具有如下的特性:

- RMN 1H 400 MHz (DMSO-d_6) (δ ppm) : 8,15 (2H, d, J = 7,9 Hz) ; 7,97 (2H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,75 (2H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,64 (1H, t, J = 7,7 Hz) ; 7,59 (1H, t, J = 7,7 Hz) ; 7,48 (2H, d, J = 7,3 Hz) ; 7,42 (2H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,42 (2H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,19 (1H, t, J = 7 Hz) ; 6,34 (1H, s) ; 5,89 (1H, t, J = 8,9 Hz) ; 5,47 (1H, d, J = 7 Hz) ; 5,28 (1H, dd, J = 10,5 和7,3) ; 5,16 (1H, d, J = 6,8 Hz) ; 4,98 (lH, d, J = 9,5 Hz) ; 4,80 (1H, s) ; 4,41 (1H, d, J = 6,8) ; 4,06 (2H, s 宽) ; 3,72 (1H, d, J = 7 Hz) ; 2,26 (3H, s) ; 2,07 (3H, s) ; 2,0至1,6 (4H, m) ; 1,86 (6H, s) ; 1,83 (3H, s) ; 1,64 (3H, s) ; 1,05 (3H, s) ; 1,01 (3H, s).

实施例7

7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-紫杉酚

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的90mg（0.0852mmol）13-O-[(2R,3S)-O-苯甲酰基-3-苯基-异丝氨酸-1-基]-7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III在四氢呋喃（4mL）和甲醇（4mL）混合物中的溶液里加入0.25mL饱和碳酸氢钠水溶液，在环境温度下搅拌反应混合物48小时。在用乙酸乙酯（2x5mL）萃取反应介质后，用水（5mL）洗涤分离的有机相，用硫酸镁干燥，减压浓缩。在硅胶（15~40μm）上色谱提纯得到的残渣（洗脱：环己烷/乙酸乙酯，6/4）。

如此得到63mg白色固体的标题化合物（收率=70%），它具有如下的特性：

- RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 8,12 (2H, d, J = 7,4 Hz) ; 7,75 (2H, d, J = 7,3 Hz) ; 7,61 (1H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,50 (5H, m) ; 7,38 (5H, m) ; 7,19 (1H, d, J = 9 Hz) ; 6,47 (1H, s) ; 6,18 (1H, t, J = 8,6 Hz) ; 5,79 (1H, dd, J = 8,9 和 2,2 Hz) ; 5,70 (1H, d, J = 6,8 Hz) ; 5,33 (1H, dd, J = 10,3 和 7,2) ; 4,93 (1H, d, J = 9 Hz) ; 4,80 (1H, d, J = 2,4 Hz) ; 4,31 和 4,21 (2H, 2d, J = 8,5 Hz) ; 3,91 (1H, d, J = 6,8 Hz) ; 2,66 (1H, m) ; 2,38 (3H, s) ; 2,33 (2H, m) ; 2,13 (3H, s) ; 1,99 (1H, m) ; 1,94 (3H, s) ; 1,90 (6H, s) ; 1,81 (3H, s) ; 1,19 (3H, s) ; 1,18 (3H, s).

实施例8

13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]羰基]-浆果赤霉素 III

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的390mg（0.376mmol）13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]-羰基]-7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III在10mL乙酸乙酯中的溶液里加入300μL（5.26mmol）乙酸和221mg（3.38mmol）锌粉。在30℃下搅拌1小时15分钟以后，用TLC监控，过滤后的有机相用渗透水（5mL）洗涤，再用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤（2x5mL），再重新用水（2x5mL）洗涤，用硫酸镁干燥，减压浓缩。

如此得到314mg标题化合物（粗产率=定量），将其直接用于下一步，它具有如下的特性：

- RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) (δ ppm) : 8,18 (2H, d, J = 7,3 Hz) ; 8,07 (2H, d, J = 7,4 Hz) ; 7,64 (1H, t, J = 7,4 Hz) ; 7,60 (1H, t, J = 7,3 Hz) ; 7,52 (2H, t, J = 8,1 Hz) ; 7,50 (2H, t, J = 7,8 Hz) ; 7,39 (5H, m) ; 6,27 (1H, s) ; 6,24 (1H, t, J = 8,5 Hz) ; 5,67 (1H, d, J = 7,1 Hz) ; 5,59 (1H, d, J = 6,9 Hz) ; 4,96 (1H, d) ; 4,95 (1H, d, J = 6,9 Hz) ; 4,29 和 4,15 (2H, 2d, J = 8,4 Hz) ; 3,82 (1H, d, J = 7 Hz) ; 2,57 (1H, ddd, J = 15,9,6 和 6,8 Hz) ; 2,48 (1H, d, J = 4 Hz) ; 2,38 (1H, dd, J = 15,3 和 9 Hz) ; 2,27 (1H, dd, J = 15,3 和 8,7 Hz) ; 2,24 (3H, s) ; 2,04 (3H, s) ; 1,89 (3H, s) ; 1,88 (1H, m) ; 1,75 (1H, s) ; 1,67 (3H, s) ; 1,26 (3H, s) ; 1,15 (3H, s).

实施例9

制备PACLITAXEL

a) 由13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]羰基]-7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-1-浆果赤霉素 III

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的15mg（0.0148mmol）13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]-羰基]-7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-浆果赤霉素 III在四氢呋喃（0.18mL）和甲醇（0.18mL）混合物中的溶液里加入90μL（0.09mmol）1M的盐酸水溶液，在环境温度下搅拌反应混合物8小时。在加入0.6mL的饱和碳酸氢钠水溶液之后，加入1mL四氢呋喃和1mL水保持溶液的均匀性，再搅拌反应介质1小时30分钟。在加入2.5mL乙酸乙酯和2.5mL渗透水后，用乙酸乙酯（2.5mL）萃取残留的水相。用硫酸镁干燥合并的有机相，减压浓缩。

如此得到14mg7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)紫杉酚粗品（收率=70%），不经另外的提纯就将其用于下一步。

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的13mg（0.0128mmol）7-O-(2,2,2-三氯叔丁氧羰基)-紫杉酚在2mL乙酸乙酯中的溶液里加入30μL（0.525mmol）乙酸和22.5mg（0.344mmol）锌粉。在环境温度下搅拌2小时30分钟并用TCL监控，以及在用3mL乙酸乙酯稀释反应介质后，先后用渗透水（1mL）、饱和碳酸氢钠水溶液（1mL）和水洗涤有机相。用硫酸镁干燥合，减压浓缩。

在硅胶（15~40μm）上色谱提纯粗产物（洗脱：环己烷/乙酸乙酯，6/4）。如此分离出9.5mg结晶状态的PACLITAXEL（收率=89%）。

b) 由13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]羰基]-浆果赤霉素 III

在环境温度和惰性气氛下，向搅拌着的290mg（0.347mmol）13-O-[[(4S,5R)-2,4-二苯基-4,5-二氢噁唑-5-基]-羰基]-浆果赤霉素 III在四氢呋喃（4mL）和甲醇（4mL）混合物中的溶液里加入0.7mL（0.7mmol）1M的盐酸，在环境温度下搅拌反应混合物4小时。在加入6mL的饱和碳酸氢钠水溶液之后，加入10mL水保持溶液的均匀性，再搅拌反应介质3小时30分钟。在加入20mL乙酸乙酯和10mL渗透水后，用乙酸乙酯（20mL）萃取残留的水相。用硫酸镁干燥合并的有机相并减压浓缩。

在硅胶（15~40μm）上色谱提纯粗产物（洗脱：环己烷/乙酸乙酯，5/5）。

如此分离出270mg结晶状态的PACLITAXEL（收率=93%）。