

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D305/14

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92112286.1

[45]授权公告日 2000年2月2日

[11]授权公告号 CN 1048982C

[22]申请日 1992.9.23 [24]颁证日 1999.11.13

[21]申请号 92112286.1

[30]优先权

[32]1991.9.23 [33]US [31]763,805

[32]1992.4.6 [33]US [31]863,849

[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 R·A·霍尔顿

[56]参考文献

US4942184 1990.7.17 A61K31/335

审查员 刘亚文

[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 46 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用金属烷氧化物和 β -内酰胺半合成紫杉烷衍生物的方法

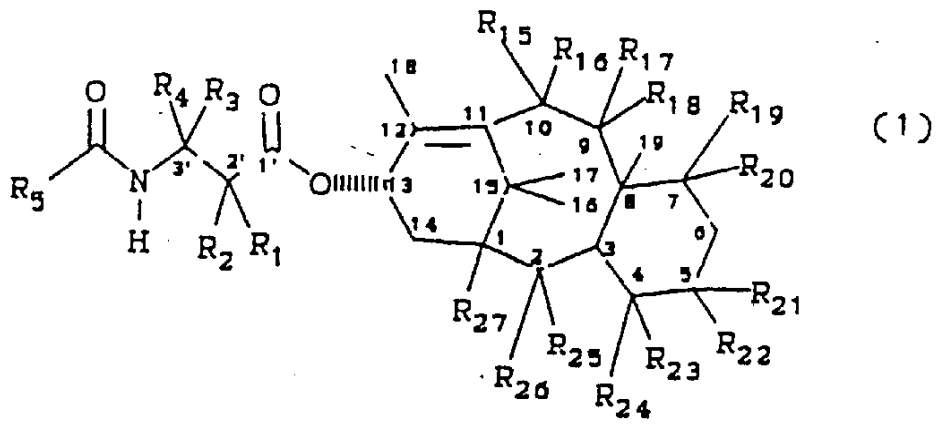
[57]摘要

一种制备紫杉烷衍生物的方法,包括:提供有二-、三-或四环紫杉烷核的金属烷氧化物,此金属烷氧化物与 β -内酰胺反应生成中间体,将此中间体转化为紫杉醇。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种制备下式紫杉烷衍生物的方法,



式中: R_1 为 $-OR_6$, $-SR_7$, 或 $-NR_8R_9$;

R_2 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 或杂芳基;

R_3 和 R_4 分别为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 或酰基, 但 R_3 和 R_4 不能同时为酰基;

R_5 为 $-COR_{10}$, $-COOR_{10}$, $-COSR_{10}$, $-CONR_8R_{10}$, $-SO_2R_{11}$, 或 $-POR_{12}R_{13}$;

R_6 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或羟基保护基团;

R_7 为烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 或硫氢基保护基团;

R_8 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 或杂芳基;

R_9 为一种氨基保护基团,

R_{10} 为烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 或杂芳基;

R_{11} 为烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, $-OR_{10}$, 或 $-NR_8R_{14}$;
 R_{12} 和 R_{13} 分别为烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, $-OR_{10}$,
 或 $-NR_8R_{14}$;

R_{14} 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 或杂芳基;

R_{15} 和 R_{16} 分别为氢, 羟基, 低级链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基, 芳酰氧基, 或 R_{15} 和 R_{16} 一起形成氧代;

R_{17} 和 R_{18} 分别为氢, 或低级链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基, 芳酰氧基或 R_{17} 和 R_{18} 一起形成氧代;

R_{19} 和 R_{20} 分别为氢或羟基或低级链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基, 或芳酰氧基;

R_{21} 和 R_{22} 分别为氢或低级链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基, 或芳酰氧基或 R_{21} 和 R_{22} 一起形成氧代;

R_{24} 为氢或羟基或低级链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基或芳酰氧基; 或

R_{23} 和 R_{24} 一起形成氧代或亚甲基, 或

R_{23} 和 R_{24} 一起形成一环氧乙烷环, 或

R_{23} 和 R_{22} 一起形成一氧丁环;

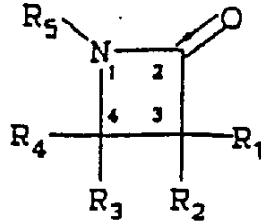
R_{25} 为氢, 羟基, 或低级链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基, 或芳酰氧基或

R_{26} 为氢, 羟基, 或低级链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基, 或芳酰氧基; 或 R_{26} 和 R_{25} 一起形成氧代; 和

R_{27} 为氢, 羟基, 或低级烷氧基, 链烷酰氧基, 链烯酰氧基, 链炔酰氧基, 或芳酰氧基,

包括使 β -内酰胺与金属烷氧化物反应, 该 β -内酰胺结构式如

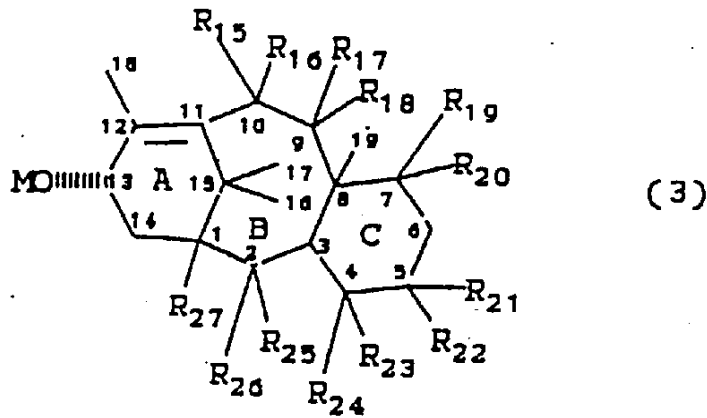
下:



其中

R_1-R_5 定义如上,

该烷氧化物结构式如下:



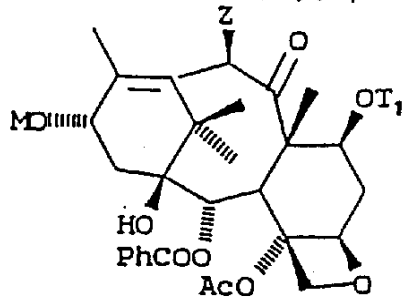
其中 M 是一金属, 且 $R_{15} - R_{27}$ 定义如上。

2. 按照权利要求 1 的方法, 其中 R_2 和 R_4 为氢或 $C_1 - C_6$ 烷基, R_3 为芳基和 R_1 选自 $-OR_6$ 、 $-SR_7$ 和 $-NR_8R_9$, 其中 R_6 、 R_7 和 R_9 分别为羟基、巯基和氨基保护基团, R_8 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基。

3. 按照权利要求 2 的方法, 其中 R_3 为苯基和 R_1 为 $-OR_6$, 其中 R_6 为羟基保护基, 选自三乙基硅烷基、乙氧基乙基或 2, 2, 2-三氯乙氧基甲基。

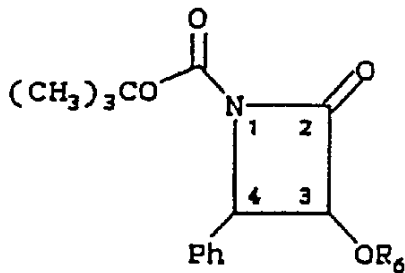
4. 按照权利要求 1 的方法, 其中金属烷氧化物为 7-保护的浆果赤霉素 III 的金属烷氧化物。

5. 按照权利要求 1 的方法, 其中金属烷氧化物的结构式如下:

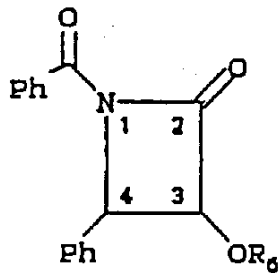


其中 Z 为 $- \text{OCOCH}_3$ 或 $- \text{OT}_2$, 其中 T₂ 为羟基保护基团, M 选自 Li、Mg、Na、K 和 Ti, 以及 T₁ 是羟基保护基团。

6. 按照权利要求 5 的方法, 其中 β -内酰胺结构式如下:



或



其中 R₆ 为羟基保护基团, 选自三乙基硅烷基、乙氧基乙基、2, 2, 2-三氯乙氧基甲基、三甲基硅烷基、二甲基-叔丁基硅烷基、二甲基芳基硅烷基、二甲基杂芳基硅烷基和三异丙基硅烷基。

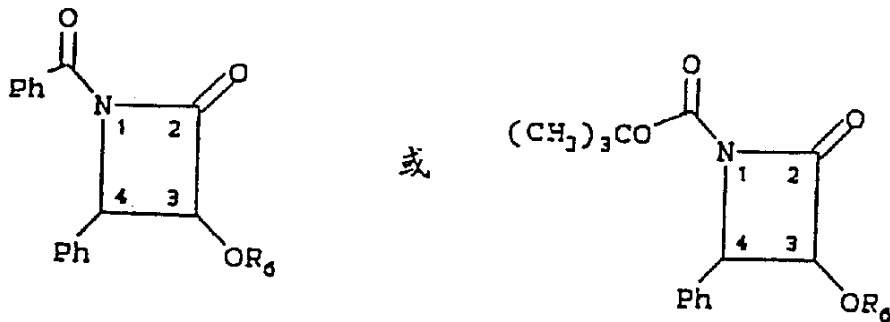
7. 权利要求 1 的方法, 其中:

R₁ 为 $- \text{OR}_6$, 其中 R₆ 为烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基或羟基保护基团;

R_2 为氢, 烷基, 链烯基, 炔基, 芳基或杂芳基;
和

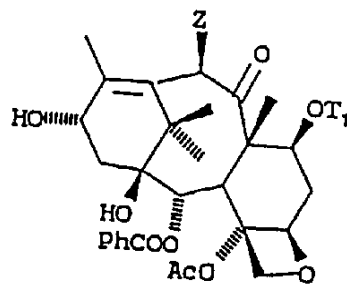
R_5 为 $-COR_{10}$, 其中 R_{10} 为烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 芳氧基或杂芳氧基。

8. 按照权利要求 7 的方法, 其中 β -丙酰胺结构式如下:



其中 R_6 为羟基保护基团。

9. 按照权利要求 7 的方法, 其中金属烷氧化物由醇衍生, 该醇的结构如下:



其中 T_1 为羟基保护基团, Z 为 $-OT_2$, T_2 为乙酰基或羟基保护基团。

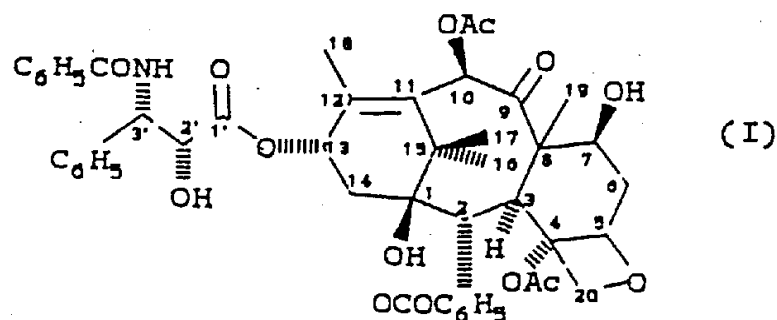
说明书

用金属烷氧化物和 β -内酰胺半 合成紫杉烷衍生物的方法

本申请是 1991 年 9 月 23 日申请的第 07/763,805 号美国专利申请的部分继续申请。

本发明涉及使用金属烷氧化物和 β -内酰胺制备紫杉烷衍生物的半合成方法，紫杉烷衍生物包括紫杉醇、泰索帝 (taxotere) 及其它生物活性衍生物。

萜类的紫杉烷族，紫杉醇为其成员之一，已引起生物学和化学界的极大兴趣。紫杉醇是一种有希望的抗癌化疗药剂，它具有广谱抗白血病和肿瘤抑制活性。紫杉醇的结构如下：



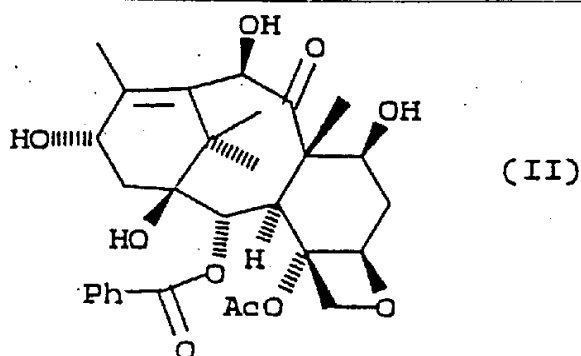
式中 Ac 为乙酰基。由于紫杉醇这种有希望的活性，目前在法国和美国正在做临床试验。

目前上述临床试验用的紫杉醇是由短叶紫杉 (*Taxus brevifolia*) (Western Yew) 的皮提供的。但在这些生长缓慢的常青树的皮中，

紫杉醇的含量很少，这导致人们相当大的关注，以求解紫杉醇的供求矛盾。因此，近年来化学家们在试图为制备紫杉醇寻找一种有希望的合成途径。至今为止，结果还不十分令人满意。

已提出的一种合成途径是直接由化学物品合成四环紫杉烷核。Holton等在JACS 110, 6558 (1988)中报道了紫杉醇的同族紫杉素(taxusin)的合成方法。尽管此途径有进步，但是，最终紫杉醇的合成可能是一种多步的、冗长的且成本高的方法。

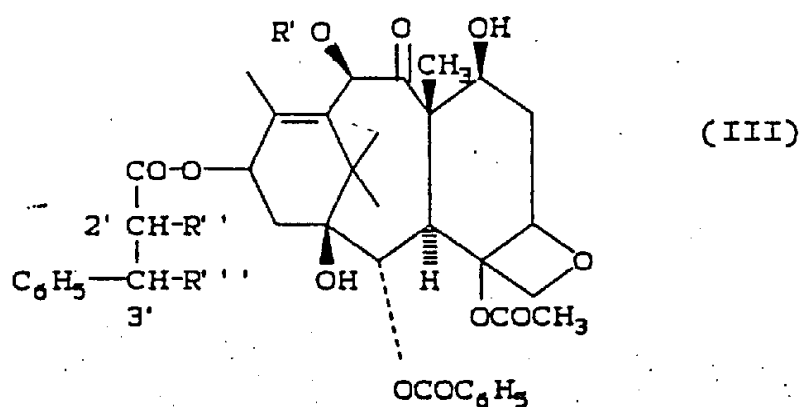
制备紫杉醇的半合成途径已由Greene等在JACS 110 5917 (1988)中描述，涉及使用紫杉醇的同族-10-脱乙酰浆果赤霉素III，其结构如下面的式II：



由于10-脱乙酰浆果赤霉素III可从欧紫杉(*Taxus baccata*)的针叶得到，所以它比紫杉酚更容易得到。根据Greene等人的方法，通过在C-10上连接乙酰基，并经C-13上的醇与 β -酰胺羧酸单元酯化而在C-13上连接 β -酰胺酯侧链，将10-脱乙酰浆果赤霉素III转化成紫杉醇。虽然此途径需要的步骤相对地减少，但是， β -酰胺羧酸单元的合成是一多步过程且产率低，而且偶合反应冗长，产率亦低。然而，自从Wani等在JACS 93, 2325 (1971)中指出在C-13上存在 β -酰胺酯侧链是抗肿瘤活性的需要以来，

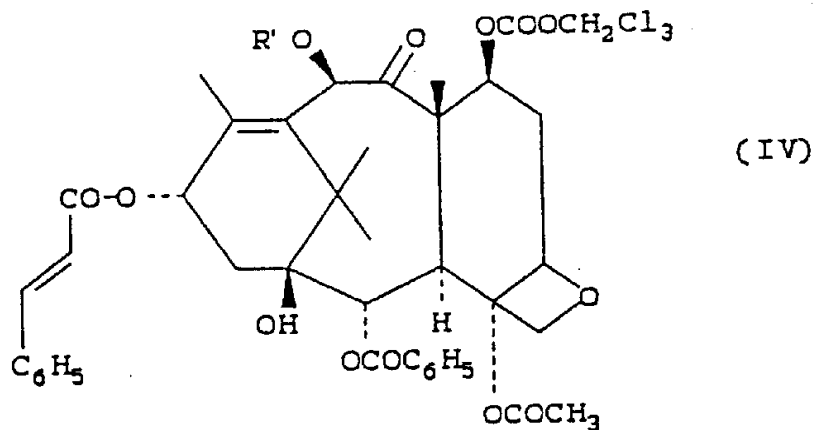
此偶合反应是每个设想的合成紫杉醇或其生物活性衍生物的方法中所必需的关键步骤。

最近，Colin等在美国专利 4, 814, 470 中指出，通式 III 的紫杉醇衍生物的活性远大于紫杉醇 (I)。



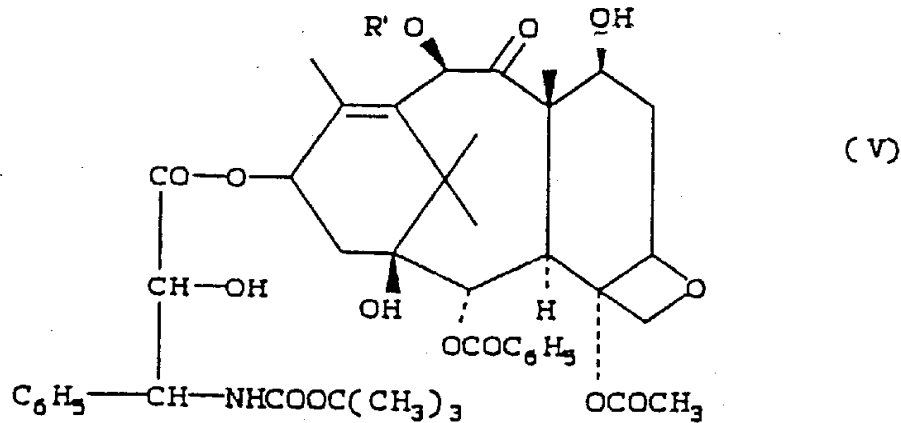
R' 代表氢或乙酰基，R'' 和 R''' 一个代表羟基，另一个代表叔丁氧基羰基氨基，包括它们的立体异构形式，及其混合物。

根据Colin等的美国专利 4, 418, 470，通式 (III) 的产物通过以下方法获得，即叔丁基 N-氯氨基甲酸钠与通式 (IV) 的一个产物作用，

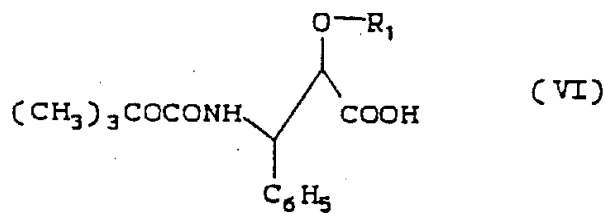


式中 R' 代表乙酰基或 2, 2, 2-三氯乙氧羰基, 然后用氢取代 2, 2, 2-三氯乙氧羰基。然而, Denis 等在美国专利 4, 924, 011 中指出, 此方法导致一种必须分离的异构体混合物, 结果, 制备通式 (IV) 产物所用的浆果赤霉素 III 或 10-脱乙酰浆果赤霉素 III 不能全部转化成通式 (III) 的产物。

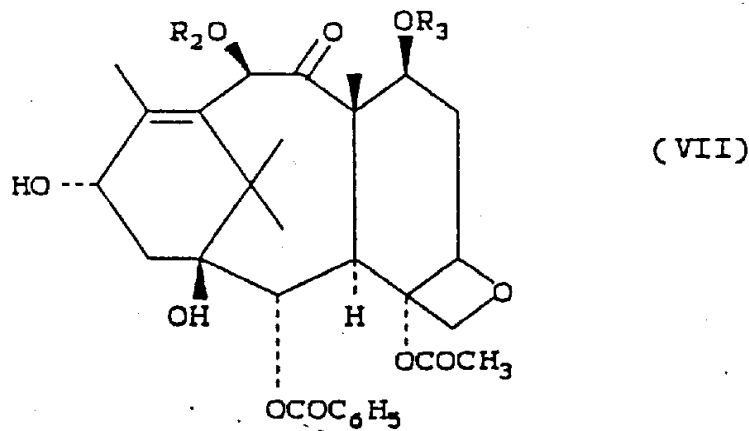
为改进 Colin 等人的方法, Denis 等提出了一种不同的方法来制备浆果赤霉素 III 或 10-脱乙酰浆果赤霉素 III 的衍生物, 其通式如下:



式中 R' 代表氢或乙酰基, 其中, 通式 (VI) 的一种酸:



式中 R₁ 为羟基保护基, 与通式 (VII) 的一种紫杉烷衍生物缩合,



式中 R_2 为一种乙酰基羟基保护基， R_3 为一种羟基保护基，然后用氢取代保护基 R_1 和 R_3 ，适当时亦取代 R_2 。但此方法条件相对苛刻、转化率且低于最佳产率。

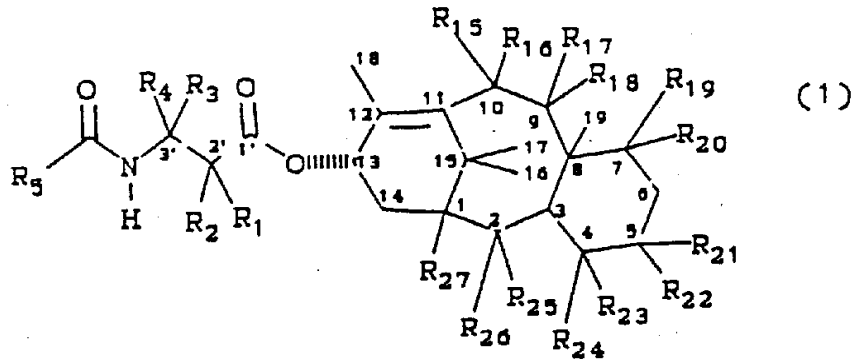
紫杉醇和其它有潜力的肿瘤抑制剂的合成中，存在的主要困难是缺少简易可行的方法将提供 β -酰胺酯侧链的化学单元连接到 C-13 的氧上。提高此连接的产率，将有助于紫杉醇及相关的具有改性的系列核取代基或改性的 C-13 侧链的肿瘤抑制剂的合成。由于一种新的能有效的将提供 β -酰胺酯侧链的化学单元连接到 C-13 的氧上的方法的揭示，此需要已得到满足。

紫杉醇的合成中存在的另一主要困难是，将 β -酰胺酯侧链接至 C-13 的已知方法一般不能充分地非对映选择。因此，为在连接中得到需要的非对映体，侧链前体必须制成旋光形式的。然而，本发明的方法有很高的非对映选择性，因此允许使用侧链前体的外消旋混合物，省去了费用高且耗时的分离前体成各自对映体形式的工艺。此外，本发明方法比以前方法的反应速度快，从而侧链前体的用量减少。

因此，本发明的目的是为紫杉烷衍生物的合成提供侧链前体；提供一种以相对高的产率连接侧链前体的方法，以提供一种易于转化成

需要的紫杉烷衍生物的中间体；及提供一种具高非对映选择性的这种方法。

根据本发明，提供了一种制备紫杉醇、泰索帝及其它的生物活性紫杉烷衍生物的方法，所说的衍生物结构式如下：



式中：R₁ 为 -OR₆，-SR₇，或 -NR₈R₉；

R₂ 为氢，烷基，链烯基，炔基，芳基，或杂芳基；

R₃ 和 R₄ 分别为氢，烷基，链烯基，炔基，芳基，杂芳基，或酰基，但 R₃ 和 R₄ 不能同时为酰基；

R₅ 为 -COR₁₀，-COOR₁₀，-COSR₁₀，-CONR₈R₁₀，-SO₂R₁₁，或 -POR₁₂R₁₃；

R₆ 为氢，烷基，链烯基，炔基，芳基，杂芳基，羟基保护基团，或增加紫杉烷衍生物的水溶性的官能团；

R₇ 为烷基，链烯基，炔基，芳基，杂芳基，或硫氢基保护基团；

R₈ 为氢，烷基，链烯基，炔基，芳基，或杂芳基；

R₉ 为一种氨基保护基团，

R₁₀ 为烷基，链烯基，炔基，芳基，或杂芳基；

R₁₁ 为烷基，链烯基，炔基，芳基，杂芳基，-OR₁₀，或

-NR₈ R₁₄;

R₁₂和R₁₃分别为烷基，链烯基，炔基，芳基，杂芳基，

-OR₁₀，或-NR₈ R₁₄;

R₁₄为氢，烷基，链烯基，炔基，芳基，或杂芳基；

R₁₅和R₁₆分别为氢，羟基，低级链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基，芳酰氧基，或R₁₅和R₁₆一起形成氧代；

R₁₇和R₁₈分别为氢，或低级链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基，芳酰氧基或R₁₇和R₁₈一起形成氧代；

R₁₉和R₂₀分别为氢或羟基或低级链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基，或芳酰氧基；

R₂₁和R₂₂分别为氢或低级链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基，或芳酰氧基或R₂₁和R₂₂一起形成氧代；

R₂₄为氢或羟基或低级链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基或芳酰氧基；或

R₂₃和R₂₄一起形成氧代或亚甲基，或

R₂₃和R₂₄一起形成一环氧乙烷环，或

R₂₃和R₂₂一起形成一氧丁环；

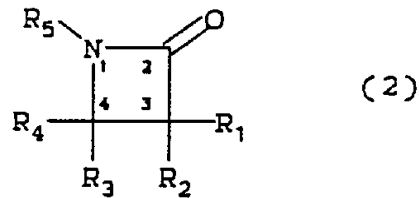
R₂₅为氢，羟基，或低级链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基，或芳酰氧基或

R₂₆为氢，羟基，或低级链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基，或芳酰氧基；或R₂₆和R₂₅一起形成氧代；和

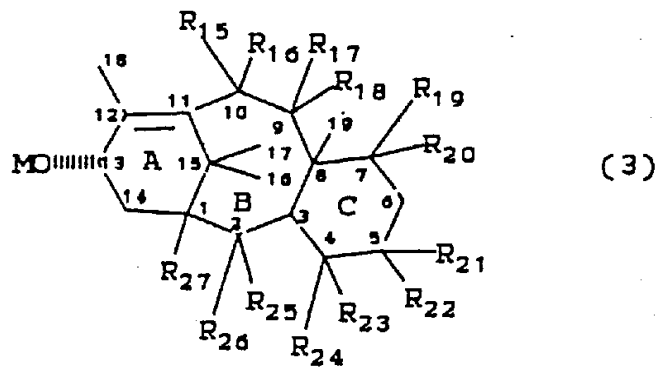
R₂₇为氢，羟基，或低级烷氧基、链烷酰氧基，链烯酰氧基，链炔酰氧基，或芳酰氧基。

总之，本发明涉及一种制备紫杉烷衍生物的方法，特征在于用β

β-内酰胺 (2) 与二、三或四环紫杉烷核的一种金属烷氧化物反应，形成β-酰胺酯中间体，然后将此中间体转化成紫杉烷衍生物。β-内酰胺 (2) 的通式如下：



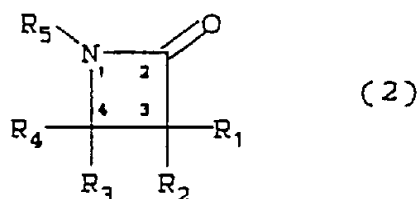
式中 $R_1 \sim R_5$ 与前面定义相同。金属烷氧化物优选有三环紫杉烷核的，通式如下：



式中 M 为一金属， $R_{15} \sim R_{27}$ 与前面定义的相同。最优选的金属烷氧化物为有四环紫杉烷核的，结构式如 (3)，其中 R_{22} 和 R_{23} 一起形成一氧丁环。

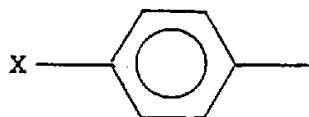
本发明的其它目的和特点将在后面进一步体现和指出。

本发明涉及一种用β-内酰胺 (2) 制备紫杉醇、泰索帝和其它生物活性紫杉烷衍生物的方法，所用β-内酰胺 (2) 的结构如下：

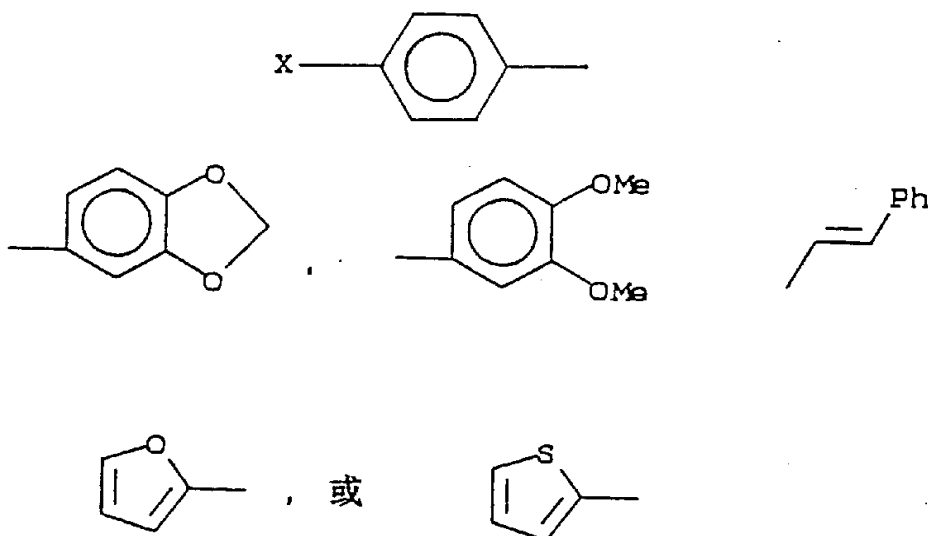


式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 与前面定义的相同。

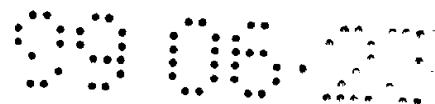
根据本发明， β -内酰胺 (2) 的 R_5 优选 $-\text{COR}_{10}$ ， R_{10} 为芳基、对-取代苯基或低级烷氧基，最优选苯基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基 (“tBuO”； $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$)、或



式中 X 为 Cl、Br、F、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、或 NO_2- 。 R_2 和 R_4 优选氢或低级烷基， R_3 优选芳基，最优选萘基、苯基、



式中 X 与前面定义的相同，Me 为甲基，Ph 为苯基。 R_1 优选 $-\text{OR}_6$ 、 $-\text{SP}_7$ 或 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ，其中 R_6 、 R_7 和 R_9 分别为羟基、硫氢基和胺保护基团， R_8 为氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或杂芳基。 R_1 最优选 $-\text{OR}_6$ ，其中 R_6 为三乙基硅烷基 (“TES”)、



1-乙氧基乙基(“EE”)或2,2,2-三氯乙氧基甲基。

β -内酰胺的烷基基团,或单独或有上面定义的各种取代基,优选为主链中含1~6个碳原子的低级烷基,且不多于15个碳原子。它们可以是直链或支链的,且包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、芳基、己基等。

β -内酰胺的链烯基基团,或单独或有上面定义的各种取代基,优选主链中含2~6个碳原子的低级链烯基,且不多于15个碳原子。它们可以是直链或支链的,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。

β -内酰胺的炔基基团,或单独或有上面定义的各种取代基,优选主链中含2~6个碳原子的低级炔基,且不多于15个碳原子。它们可以是直链或支链的,包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、芳基、己炔基等。

所述的 β -内酰胺的芳基部分,或单独或有各种取代基,含有6~15个碳原子,包括苯基、 α -萘基或 β 萘基等。取代基包括链烷氧基、保护的羟基、卤素、烷基、芳基、链烯基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、酰胺基等。芳基最优选苯基。

如上所述, β -内酰胺(2)的 R_1 可以是 $-OR_6$,其中 R_6 为烷基,酰基,乙氧基乙基(“EE”),三乙基硅烷基(“TES”),2,2,2-三氯乙氧基甲基,或其它羟基保护基团如缩醛和醚,即甲氧基甲基(“MOM”)、苄氧基甲基;酯,如乙酸酯;碳酸酯,例如碳酸甲酯;和烷基和芳基硅烷基,如三乙基硅烷基、三甲基硅烷基、二甲基叔丁基硅烷基、二甲基芳基硅烷基、二甲基杂芳基硅烷基和三异丙基硅烷基等等。羟基保护基团及其合成可见T. W. Greene,

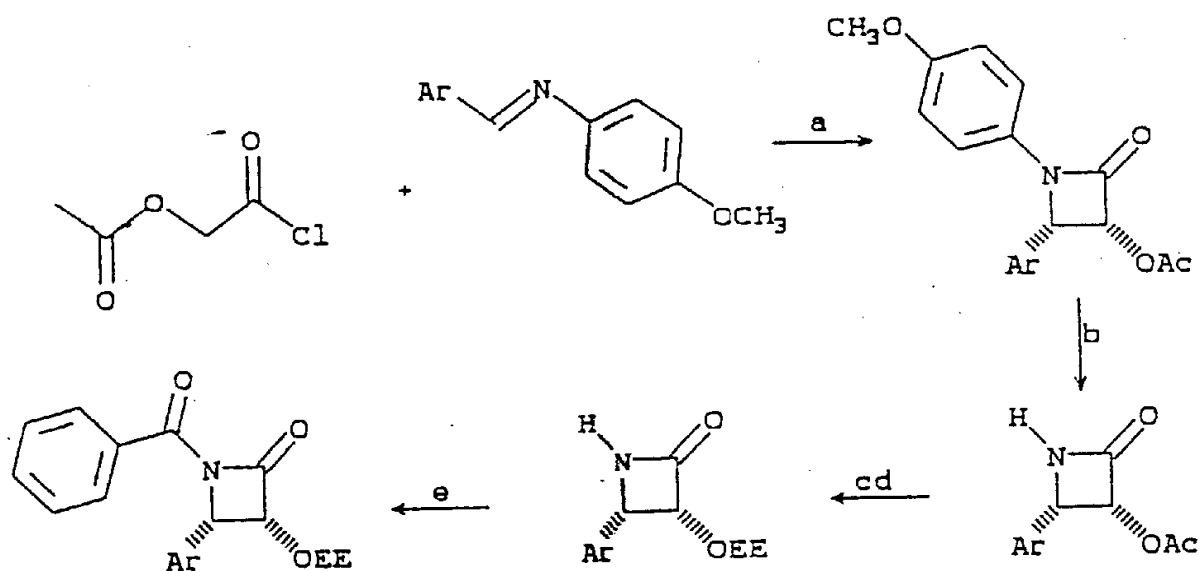
John Wiley 和 Sons 的 "Protective Groups in Organic Synthesis" (1981)。所选的羟基保护基团应是在足够温和的条件下容易去掉的，例如在 4-8% 的氢氟酸、乙腈、吡啶、或 0.5% 的盐酸/水/乙醇、和/或锌酸、乙酸中不至干扰紫杉醇中间体的酯或其它取代基。但 R₆ 优选三乙基硅烷基、1-乙氧基乙基或 2, 2, 2-三氯乙氧基甲基，最优选三乙基硅烷基。

如前所述，R₇ 可以是硫氢基保护基团，R₈ 可以是胺保护基团。硫氢基保护基团包括半硫缩醛，如 1-乙氧基乙基和甲氧基甲基，硫酯，或硫代碳酸酯。胺保护基团包括氨基甲酸酯，例如甲氨酸 2, 2, 2-三氯乙酯或甲氨酸叔丁酯。各种硫氢基和胺保护基团可参见上面引用的 T. W. Greene 的书。

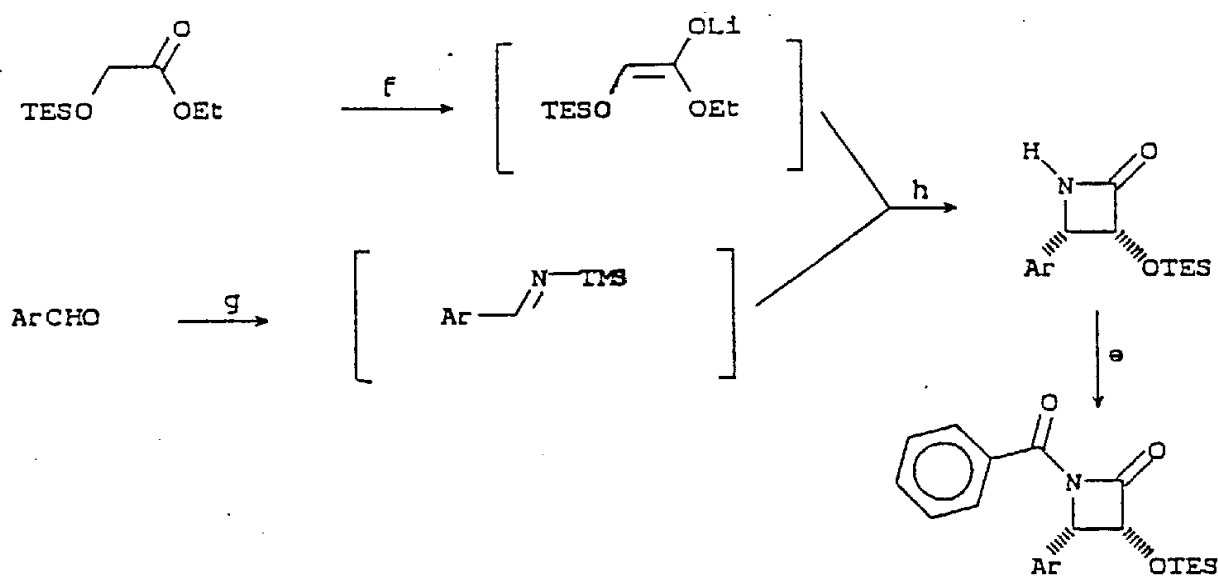
由于 β-内酰胺 (2) 有几个不对称碳，本领域技术人员知道，本发明的有不对称碳的化合物可以以非对映的、外消旋或旋光的形式存在。所有这些形式都在本发明的范围内。更具体地说，本发明包括对映体、非对映体、外消旋混合物、及其它混合物。

β-内酰胺 (2) 可由易得的原料制备，如下面方案 A 和 B 中所说明的：

方案 A :



方案 B :



试剂：(a)三乙胺，CH₂Cl₂，25℃，18h；(b)4当量硝酸高铯铵，CH₃CN，-10℃，10min；(c)KOH，THF，H₂O，0℃，30min；(d)乙基乙烯基醚，THF，甲苯磺酸（催化剂），0℃，



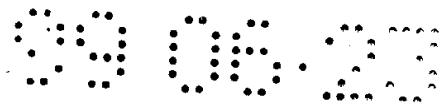
1. 5 h; (e) 正丁基锂, 醚, -78°C , 10 min; 苯甲酰氯, -78°C , 1 h; (f) 锂二异丙基酰胺, THF -78°C 至 -50°C ; (g) 锂六甲基二硅叠氮, THF -78°C 至 0°C ; (h) THF, -78°C 至 -25°C , 12 h.

这些原料都很容易得到。在方案 A 中, α -酰氧基乙酰氯由乙醇酸制备, 亚胺由醛和对-甲氧基苯胺制备, 在叔胺存在下, α -酰氧基乙酰氯与亚胺环化缩合而得 1-对甲氧基苯基-3-酰氧基-4-芳基氮杂环丁-2-酮。对甲氧基苯基基团可通过与硝酸高铈铵氧化而容易地去掉, 酰氧基基团可在本领域技术人员所熟知的标准条件下水解, 而得到 3-羟基-4-芳基氮杂环丁-2-酮。3-羟基基团用 1-乙氧基乙基保护, 也可以用一些标准的保护基团保护, 如三乙基硅烷基基团或其它三烷基(或芳基)硅烷基基团。方案 B 中, α -三乙基硅烷氧基乙酸乙酯由乙醇酸很容易制备。

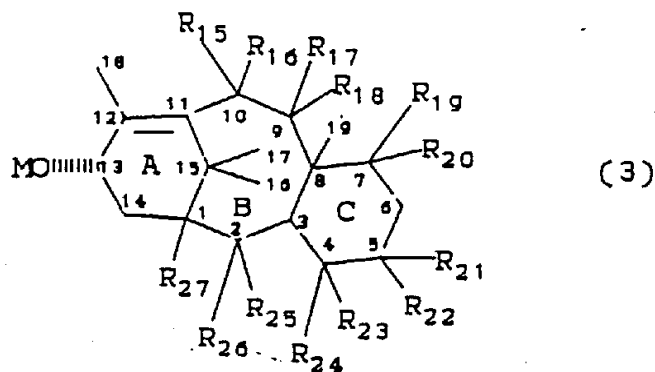
外消旋 β -内酰胺, 在保护之前通过相应的 2-甲氧基-2-(三氟甲基)苯乙酸酯的重结晶, 可转化成纯的对映体。然而, 下面所述的连接 β -酰胺酯侧链的反应, 具有非对映选择性高的优点, 因此允许使用侧链前体的外消旋混合物。

方案 A 的 3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁-2-酮和方案 B 的 3-(1-三乙基硅烷基)-4-苯基氮杂环丁-2-酮, 在 -78°C 或更低的温度下, 用一种碱, 优选正丁基锂, 和一种酰基氯、氯甲酸烷基酯、磺酰氯、氧磷基氯或磷酰氯处理可转化成 β -内酰胺(2)。

如上所述, 本发明方法所用的金属烷氧化物有二、三或四环的紫杉烷核。此处所用的有双环紫杉烷核的金属烷氧化物相当于结构式



(3) 中的含 A 和 B 环的化合物：



其中 M 和 $R_{15} \sim R_{27}$ 与前面定义的相同。有三环紫杉烷核的金属烷氧化物相当于结构式 (3) 的含 A、B 和 C 环的化合物。有四环紫杉烷核的金属烷氧化物相当于结构式 (3) 的含 A、B 和 C 环的化合物，且其中 R_{22} 和 R_{23} 一起形成氧丁环。

本发明方法中所用的金属烷氧化物优选金属烷氧化物 (3)。最优选 R_{15} 为 $-OT_2$ 或 $-OCOCH_3$ ； R_{16} 为氢； R_{17} 和 R_{18} 一起形成氧代； R_{19} 为 $-OT_1$ ； R_{20} 和 R_{21} 为氢； R_{22} 和 R_{23} 一起形成一氧丁环； R_{24} 为 CH_3COO- ； R_{25} 为 $PhCOO-$ ； R_{26} 为氢； R_{27} 为羟基；上述 T_1 和 T_2 分别为氢或羟基保护基团。

金属烷氧化物 (3) 中的金属取代基 M 为一种 I A、II A、III A 族、镧系或锕系元素，或一种过渡金属、III A、IV A、V A 或 VI A 金属。优选 I A、II A 族或过渡金属，最优选为锂、镁、钠、钾或钛。

金属烷氧化物的烷基，或单独或带有上面定义的各种取代基，优选为主链中含有 1 ~ 6 个碳原子的低级烷基，且不多于 10 个碳原子。它们可以是直链或支链的，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、芳基、己基等。

金属烷氧化物的链烯基，或单独或带有上面定义的各种取代基，

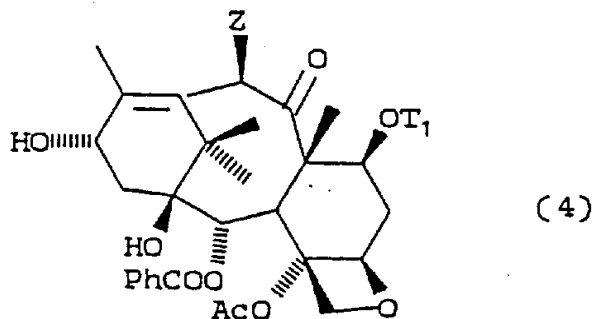
优选为主链中含有 2 ~ 6 个碳原子的低级链烯基，且不多于 10 个碳原子。它们可以是直链或支链的，包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、芳基、己烯基等。

金属烷氧化物的炔基，或单独或带有上面定义的各种取代基，优选为主链中含有 2 ~ 6 个碳原子的低级炔基，且不多于 10 个碳原子。它们可以是直链或支链的，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、芳基、己炔基等。

典型的链烷酰氧基包括乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、异丁酸酯等。更优选的链烷酰氧基为乙酸酯。

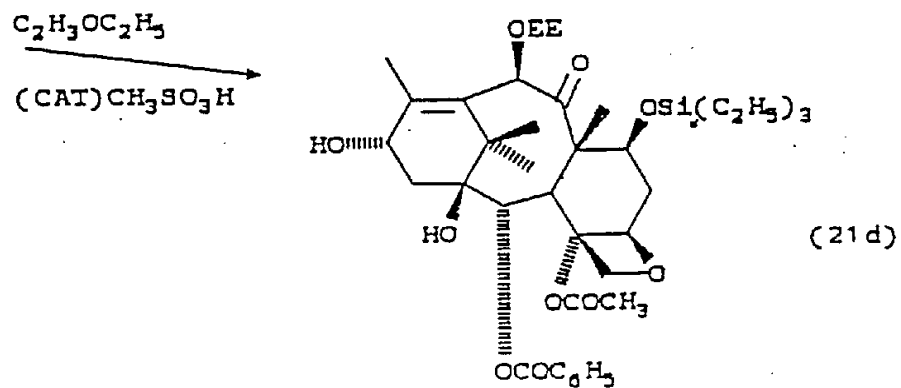
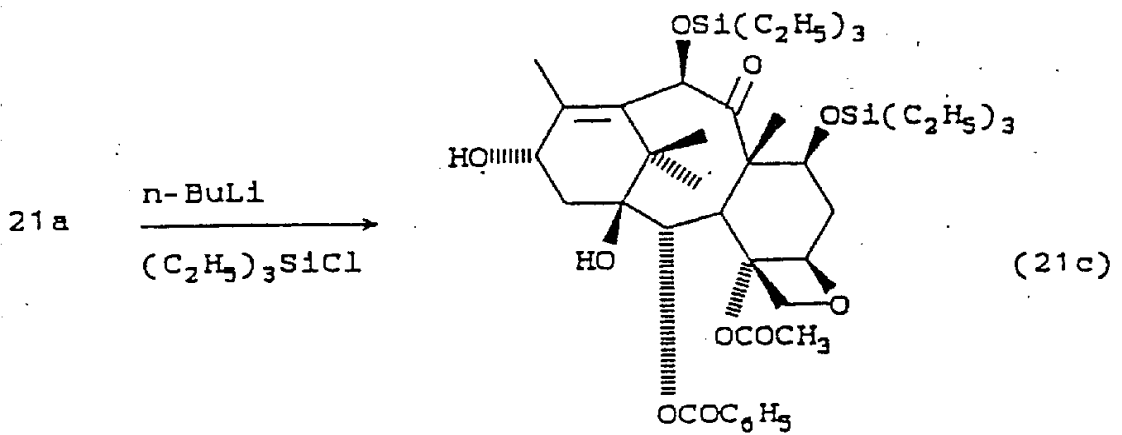
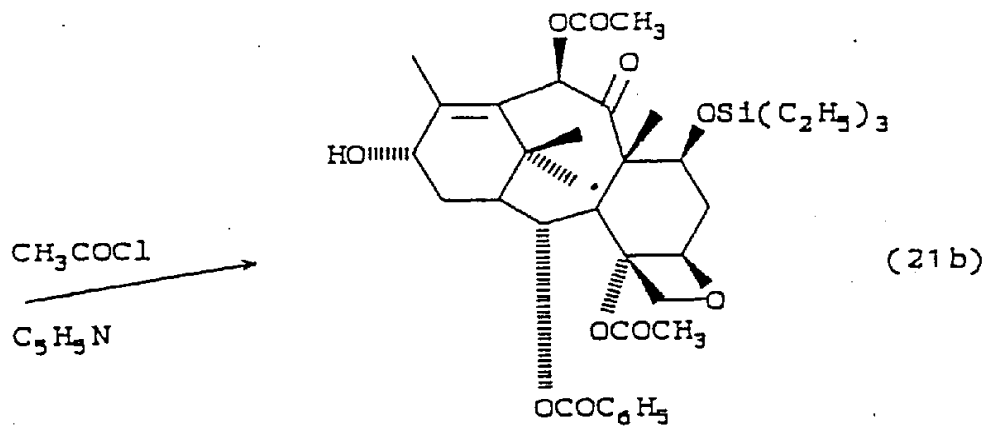
金属烷氧化物的芳基部分，或单独或带有各种取代基，含有 6 ~ 10 个碳原子，包括苯基、 α -萘基或 β -萘基等。取代基包括链烷氧基、羟基、卤素、烷基、芳基、链烯基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、酰胺基等。芳基更优选苯基。

金属烷氧化物 (3) 是通过带有二至四环紫杉烷核并在 C-13 上有一羟基的醇与一种金属有机化合物在适当的溶剂中反应而制备的。该醇优选为浆果赤霉素 III 或 10-脱乙酰浆果赤霉素 III 的衍生物，其结构如下：

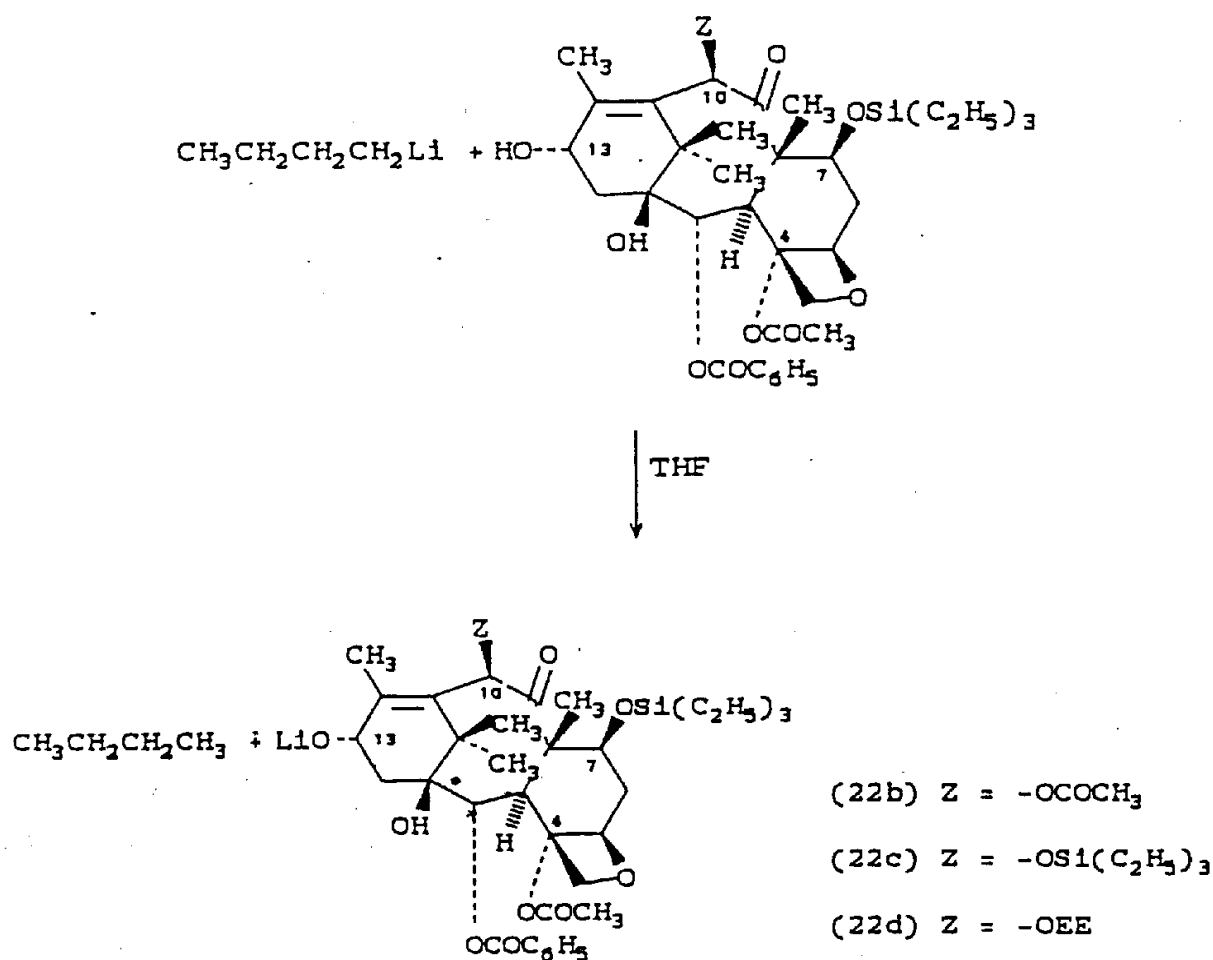


式中 T_1 为一种羟基保护基团， Z 为 $-OT_2$ ，其中 T_2 为酰基，优选乙酰基，或羟基保护基团。该醇最优选为经保护的浆果赤霉素 III，

成 7-O-三乙基硅烷基-10-(1-乙氧基乙基)浆果赤霉素 III (6d)。这些制备方法过程用图说明如下：

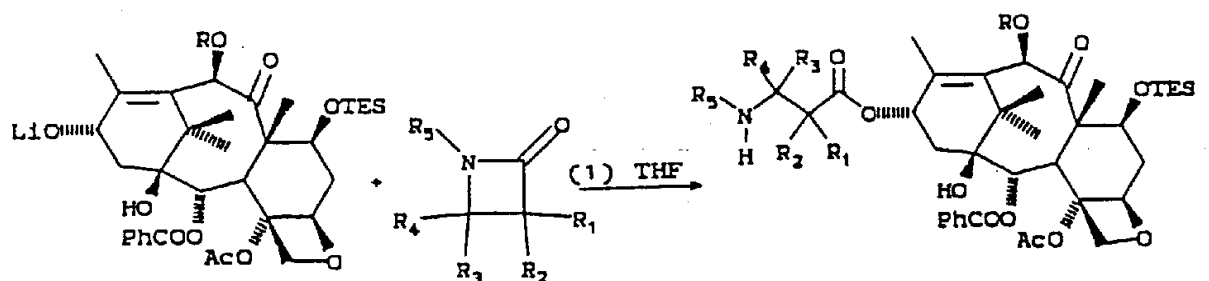


7-O-三乙基硅烷基浆果赤霉素Ⅲ(6b)、7,10-双-O-三乙基硅烷基浆果赤霉素Ⅲ(6c),或7-O-三乙基硅烷基-10-(1-乙氧基乙基)浆果赤霉素Ⅲ(6d)与一种金属有机化合物如正丁基锂在一种溶剂如四氢呋喃(THF)中反应,生成金属烷氧化物,即13-O-锂-7-O-三乙基硅烷基浆果赤霉素Ⅲ(7b)、13-O-锂-7,10-双-O-三乙基硅烷基浆果赤霉素Ⅲ(7c)或13-O-锂-7-O-三乙基硅烷基-10-(1-乙氧基乙基)浆果赤霉素Ⅲ(7d),如下面的反应图所示:



如下面的反应图所示,适合于本发明的金属烷氧化物,如13-O-锂-7-O-三乙基硅烷基浆果赤霉素Ⅲ的衍生物(7b、7c或

7 d), 与本发明的 β -内酰胺反应, 生成中间体 (8 b、8 c或 8 d), 其中 C-7 上的羟基用三乙基硅烷基或 1-乙氧基乙基基团保护。



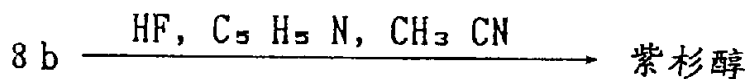
7 b-d

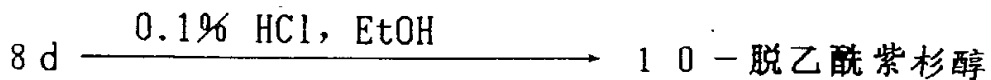
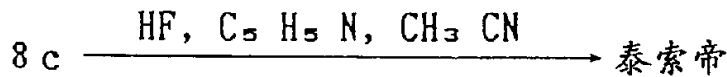
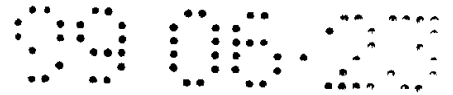
(2)

8 b-d

b, R = -COCH₃
 c, R = -Si(C₂H₅)₃
 d, R = -EE

当 R₁ 为 -OR₆, R₂ 和 R₃ 为氢, R₄ 为苯基, R₅ 为苯甲酰基, 和 R₆ 为羟基保护基团如三乙基硅烷基时, 中间体化合物 (8 b) 很容易转化成紫杉醇。当 R₁ 为 -OR₆, R₂ 和 R₃ 为氢, R₄ 为苯基, R₅ 为叔丁氧基羰基, 和 R₆ 为羟基保护基团如三乙基硅烷基时, 中间体化合物 (8 c) 很容易转化成 泰索帝。当 R₁ 为 -OR₆, R₂ 和 R₃ 为氢, R₄ 为苯基, R₅ 为苯甲酰基, 和 R₆ 为羟基保护基团如三乙基硅烷基时, 中间体化合物 (8 d) 很容易转化成 10-脱乙酰紫杉醇。在不至干扰酯键或紫杉烷衍生物的取代基的温和条件下, 水解三乙基硅烷基和 1-乙氧基乙基基团, 可将中间体化合物 (8 b、8 c和 8 d) 转化成需要的化合物。

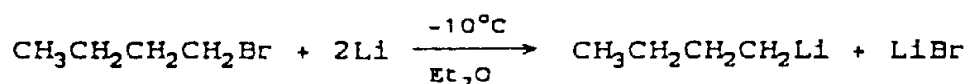




通过选择适合的取代基，即 β -内酰胺 (2) 的 $R_1 \sim R_5$ 或金属烷氧化物 (3) 的 $R_{15} \sim R_{27}$ ，其它的紫杉烷衍生物可很容易地制备。其它的这种化合物的制备在后面的实施例中说明。

醇至金属烷氧化物的转化，和紫杉醇的最终合成，两者可在同一反应器中进行。优选的是，金属烷氧化物在反应器中形成之后，加入 β -内酰胺。

优选使用金属有机化合物—正丁基锂将醇转化成相应的金属烷氧化物，但也可使用其它的金属取代基原料，如氨基化二异丙基锂、其它氨基化锂或镁、溴化乙基镁、溴化甲基镁、其它有机锂化合物、其它有机镁化合物、有机钠、有机钛或有机钾。金属有机化合物很容易得到，或者可用通用的方法制备，制备方法包括用金属还原有机卤化物。例如，溴代丁烷可在二乙基醚中与金属锂反应，得到正丁基锂溶液，反应方式如下：



尽管四氢呋喃 (THF) 为反应混合物的优选溶剂，但其它的醚类溶剂如二甲氧基乙烷、或芳族类溶剂也是适合的。一些溶剂，包括某些卤化的溶剂和某些直链烃，因反应物在其中的溶解性太差，为不适合的溶剂。其它的溶剂由于其它原因而不适用。例如，酯不适合用

于一些金属有机化合物如正丁基锂，因为它们不相溶。

虽然此处所公开的反应方案仅涉及一些紫杉醇衍生物的合成，但此 β -内酰胺或四环金属烷氧化物经改性后仍可使用。因此，根据本发明的方法，除13- β -O-锂-7- β -O-三乙基硅烷基浆果赤霉素III以外，其它金属烷氧化物也可用于形成紫杉醇中间体。 β -内酰胺和四环金属烷氧化物可由天然或非天然源中得到，以制备本发明范围内的其它合成紫杉醇、紫杉醇衍生物、10-脱乙酰紫杉醇及其对映体和非对映体。

本发明方法还有一重要的优点，即非对映选择性高。因此，可以使用侧链前体的外消旋混合物。由于不需要将外消旋的 β -内酰胺分离成纯对映体而降低了成本。此外，由于所需侧链前体减少，例如比以前的方法低60~70%，而降低成本。

如果 R_1 为 $-OR_6$ 、 R_{19} 为 $-OT_1$ ，并且 R_6 和/或 T_1 为增加溶解性的官能团如 $-COGCOR^1$ ，则可改善式(1)化合物的水溶性，其中

G为乙烯、丙烯、CHCH、1,2-环己烷和1,2-苯撑，

$R^1 = OH$ 碱、 $NR^2 R^3$ 、 OR^3 、 SR^3 、 $OCH_2 CONR^4 R^5$ 、

OH

$R^2 =$ 氢、甲基

$R^3 = (CH_2)_n NR^6 R^7$ ； $(CH_2)_n NR^6 R^7 R^8 X_1^-$

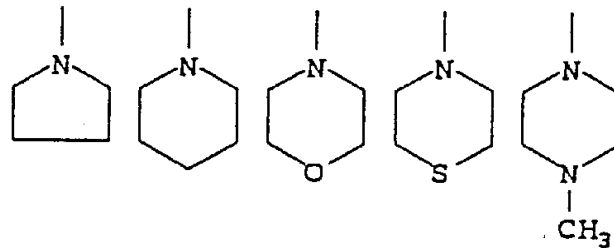
$n = 1 \sim 3$

$R^4 =$ 氢、含1~4个碳原子的低级烷基

$R^5 =$ 氢、含1~4个碳原子的低级烷基、苄基、羟乙基、

$CH_2 CO_2 H$ 、二甲氨基乙基

$R^6, R^7 =$ 含 1 或 2 个碳的低级烷基、苄基或 R^6 和 R^7 与 $NR^6 R^7$ 的氮原子一起形成下列环



$R^6 =$ 含 1 或 2 个碳的低级烷基、苄基

$X_1^- =$ 卤素

碱 = NH_3 、 $(HOCH_2CH_2)_3N$ 、 $N(CH_3)_3$ 、 $CH_3N(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $NH_2(CH_2)_6NH_2$ 、N-甲基葡糖胺、NaOH、KOH。

其中 R_6 或 T_1 为 $-COGCOR^1$ 的化合物的制备在 Hangwitz 的美国专利 US 4, 942, 184 中有说明, 本发明结合参考该文献。

下面的实施例详细说明本发明。

实施例 1

由外消旋的 β -内酰胺制备 2'-乙氧基乙基-7-三乙基硅烷基紫杉醇, 及紫杉醇:

在 $-78^\circ C$ 下, 向 1 ml THF 中的 7-三乙基硅烷基紫杉醇 III (20 mg, 0.028 mmol) 溶液滴加 0.17 ml 含 0.164 M nBuLi 的己烷溶液。在 $-78^\circ C$ 下 30 min 之后, 将含顺-1-苯甲酰-3-(1-乙氧基乙氧基)-4-苯基氮杂环丁-2-酮 (47.5 mg, 0.14 mmol) 的 1 ml THF 溶液滴入该混合物中。将此溶液缓慢地 (1.5 h 以上) 加热至 $0^\circ C$, 然后在 $0^\circ C$ 下搅拌 1 h,

并加入 1 ml 含 10% AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在 NaHCO₃ 饱和水溶液和 60/40 的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发，而得到一残液。通过快速色谱法提纯，得到 23 mg (80%) (2'-R, 3'-S) - 2'-乙氧基乙基-7-三乙基硅烷基紫杉醇和 3.5 mg (13%) 2', 3'-表 (2'-S, 3'-R) - 2'-乙氧基乙基-7-三乙基硅烷基紫杉醇。

将 5 mg (2'-R, 3'-S) - 2'-乙氧基乙基-7-三乙基硅烷基紫杉醇试样溶于 2 ml 乙醇中，并加入 0.5 ml 0.5% 的 HCl 水溶液。在 0℃ 下搅拌 30 h，并用 50 ml 乙酸乙酯稀释。此溶液用 20 ml 饱和碳酸氢钠水溶液萃取，经硫酸钠干燥而浓缩。残余物通过快速色谱法提纯，得到 4.5 mg (约 90%) 紫杉醇，其各方面均与标准样品相同。

将 5 mg 2', 3'-表 (2'-S, 3'-R) - 2'-乙氧基乙基-7-三乙基硅烷基紫杉醇试样溶于 2 ml 乙醇中，并加入 0.5 ml 0.5% 的 HCl 水溶液。在 0℃ 下搅拌 30 h，并用 50 ml 乙酸乙酯稀释。此溶液用 20 ml 饱和碳酸氢钠水溶液萃取，经硫酸钠干燥而浓缩。残余物通过快速色谱法提纯，得到 4.5 mg (约 90%) 2', 3'-紫杉醇。

实施例 2

由外消旋的 β -内酰胺制备 2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇，及紫杉醇：

向 1 ml THF 中的 7-三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (100 mg, 0.143 mmol) 溶液，在 -45℃ 下，滴入 0.087 ml 1.63

M nBuLi 的己烷溶液。在 -45°C 下 1 h 之后，将在 1 ml 含顺-1-苯甲酰-3-三乙基硅烷氧基-4-苯基氮杂环丁-2-酮 (274 mg, 0.715 mmol) THF 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0°C ，并保持在此温度下 1 h。加入 1 ml 10% AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发，得到一残液。通过快速色谱法提纯，然后重结晶，得到 131 mg (85%) (2' R, 3' S)-2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇，和 15 mg (10%) 2', 3'-表 (2' S, 3' R)-2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇。

对于在 6 ml 乙腈和 0.3 ml 吡啶中的 121.3 mg (0.112 mmol) (2' R, 3' S)-2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇的溶液，在 0°C 下加入 0.9 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0°C 下搅拌 8 h，然后在 25°C 下搅拌 6 h。将混合物分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 113 mg 残液，通过快速色谱法提纯，并重结晶，而得到 94 mg (98%) 紫杉醇，其各方面均与标准样品相同。

对于在 0.5 ml 乙腈和 0.03 ml 吡啶中的 5 mg (2' R, 3' S)-2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇的溶液，在 0°C 下加入 0.09 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0°C 下搅拌 8 h，然后在 25°C 下搅拌 6 h。将混合物分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 5 mg 残液，通过快速色谱法提纯，并重结晶，得到 4.6 mg (约 95%) 2', 3'-表紫杉醇。

实施例 3

由旋光的 β -内酰胺制备2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇, 及紫杉醇:

对于在1 ml THF中的7-三乙基硅烷基浆果赤霉素III(100 mg, 0.143 mmol)溶液, 在-45℃下, 滴入0.087 ml 1.63 M nBuLi的己烷溶液。在-45℃下1h之后, 将在1 ml THF中的(+)-顺-1-苯甲酰-3-三乙基硅烷氧基-4-苯基氮杂环丁-2-酮(82 mg, 0.215 mmol)溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至0℃, 并保持在此温度下2h。加入1 ml 10% AcOH的THF溶液。将混合物分配在饱和NaHCO₃水溶液和60/40的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过快速色谱法提纯, 然后重结晶, 得到145 mg(94%)(2'R, 3'S)-2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇。

对于在6 ml乙腈和0.3 ml吡啶中的121.3 mg(0.112 mmol)(2'R, 3'S)-2', 7-(双)三乙基硅烷基紫杉醇的溶液, 在0℃下加入0.9 ml 48%的HF水溶液。将此混合物在0℃下搅拌8h, 然后在25℃下搅拌6h。将混合物分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到113 mg残液, 通过快速色谱法提纯, 并重结晶, 得到94 mg(98%)紫杉醇, 其各方面均与标准样品相同。

实施例 4

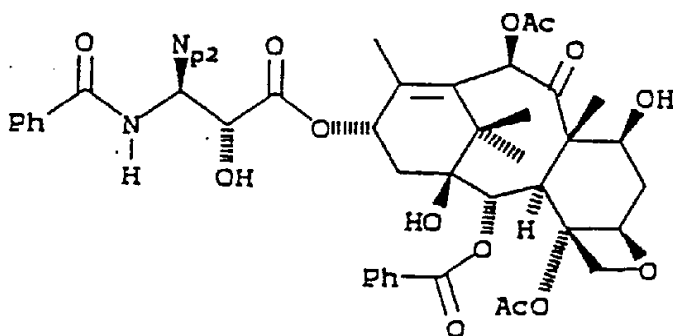
泰索帝的制备。

对于在2 ml THF中的7, 10-双-三乙基硅烷基浆果赤霉

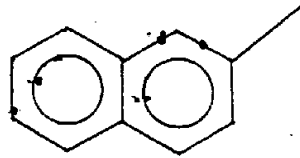
素Ⅲ (200 mg, 0.248 mmol) 溶液, 在 -45°C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45°C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺-1-(叔丁氧基羰基)-3-三乙基硅烷氧基-4-苯基氮杂环丁-2-酮 (467 mg, 1.24 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0°C , 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 280 mg 粗 2', 7, 10-三-三乙基硅烷基 泰索帝。

对于在 12 ml 乙腈和 0.6 ml 吡啶中的 280 mg 上述反应所得的粗产物溶液, 在 0°C 下加入 1.8 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0°C 下搅拌 3 h, 然后在 25°C 下搅拌 13 h。将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到一残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇/水中重结晶, 而得到 190 mg (95%) 泰索帝。其所有分析和光谱数据均与美国专利 4, 814, 470 中报道的 泰索帝 相同。

实施例 5



其中 Np^2 为



3' - 脱苯基 - 3' - (2 - 萘基) 紫杉醇的制备。

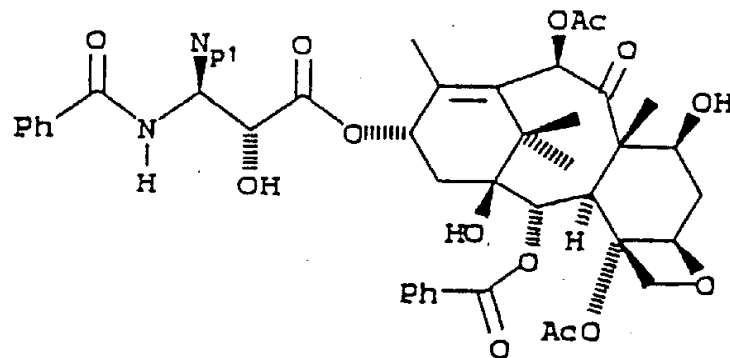
对于在 2 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45°C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45°C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺 - 1 - 苯甲酰 - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (2 - 萘基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (620 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0°C , 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 而得到 320 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (2 - 萘基) 紫杉醇和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

对于在 1.8 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (320 mg, 0.283 mmol) 溶液, 在 0°C 下加入 2.8 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0°C 下搅拌 3 h, 然后在 25°C 下搅拌 1.3 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 255 mg 残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇 / 水中重结晶, 而得到 166 mg (64%) 3' - 脱苯基 - 3' - (2 - 萘基) 紫杉醇。

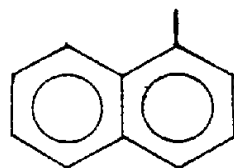
m.p 164-165 °C; $[\alpha]_{D}^{25} -52.6^{\circ}$ (c 0.005, CHCl_3).

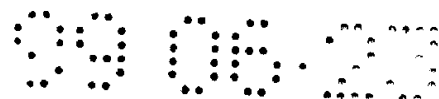
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 邻位苯甲酸酯), 7.96 (m, 1H, 芳香烃), 7.90 (m, 1H, 芳香烃), 7.85 (m, 2H, 芳香烃), 7.76 (m, 2H, 芳香烃), 7.60 (m, 3H, 芳香烃), 7.52 (m, 4H, 芳香烃), 7.41 (m, 2H, 芳香烃), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, H10), 6.26 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H, H13), 5.97 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H3'), 5.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H2 β), 4.93 (m, 1H, H5), 4.92 (m, 1H, H2'), 4.39 (m, 1H, H7), 4.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H20 α), 4.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H20 β), 3.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H3), 3.60 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 2'OH), 2.48 (m, 1H, H6 α), 2.45 (br, 1H, 7OH), 2.39 (s, 3H, 4Ac), 2.30 (m, 2H, H14), 2.24 (s, 3H, 10Ac), 1.83 (m, 1H, H6 β), 1.82 (br s, 3H, Me18), 1.68 (s, 1H, 10H), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.24 (s, 3H, Me17), 1.14 (s, 3H, Me16).

实施例 5 A



其中 Np^1 为





3' - 脱苯基 - 3' - (1 - 萘基) 紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45 °C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45 °C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺 - 1 - 苯甲酰 - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (1 - 萘基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (620 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0 °C, 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60/40 的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 325 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (1 - 萘基) 紫杉醇和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

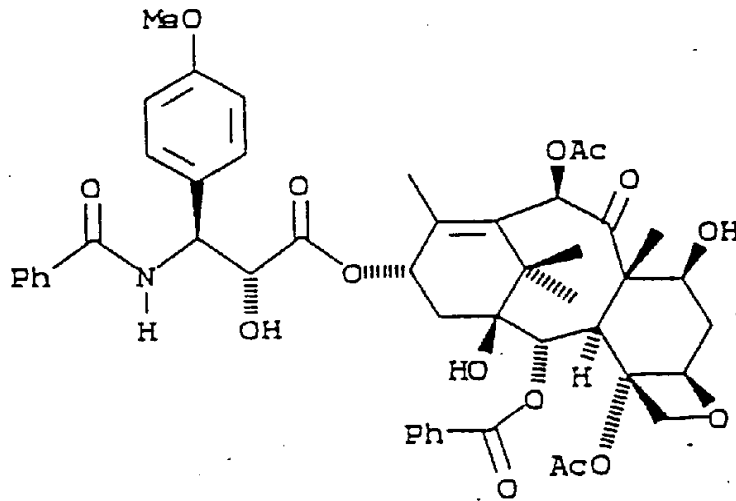
对于在 1.8 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (325 mg, 0.287 mmol) 溶液, 在 0 °C 下加入 2.8 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0 °C 下搅拌 3 h, 然后在 25 °C 下搅拌 1.3 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 260 mg 残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇/水中重结晶, 而得到 166 mg (64%) 3' - (1 - 萘基) 紫杉醇。

m.p. 164-165 °C; $[\alpha]_D^{25} -52.6^\circ$ (c 0.005, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 8.11 (m, 3H, 芳香烃), 7.91 (m, 3H, 芳香烃), 7.70 (m, 2H, 芳香烃), 7.63-7.46 (m, 7H, 芳香烃), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 6.52 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H, H3'), 6.27 (s, 1H, H10), 6.27 (dd, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 1H, H13), 5.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H2 β), 4.85 (dd, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 1H, H5), 4.97 (dd, $J =$

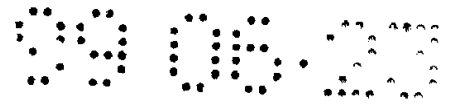
1.6 Hz, 1H, H2'), 4.39 (m, 1H, H7), 4.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H20 α), 4.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H20 β), 3.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H3), 3.65 (br, 1H, 2'OH), 2.55 (m, 1H, H6 α), 2.48 (br, 1H, 7OH), 2.41 (s, 3H, 4Ac), 2.38 (m, 1H, H14), 1.96 (s, 3H, 10Ac), 1.86 (m, 1H, H6 β), 1.80 (br s, 3H, Me18), 1.76 (s, 1H, 1OH), 1.69 (s, 3H, Me19), 1.28 (s, 3H, Me17), 1.16 (s, 3H, Me16).

实施例 6



3'-脱苯基-3'-(4-甲氧基苯基)紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7-三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45°C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45°C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺-1-苯甲酰-3-三乙基硅烷氧基-4-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁-2-酮 (590 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0°C , 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发, 而得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 320 mg 含 (2'R, 3'S)-



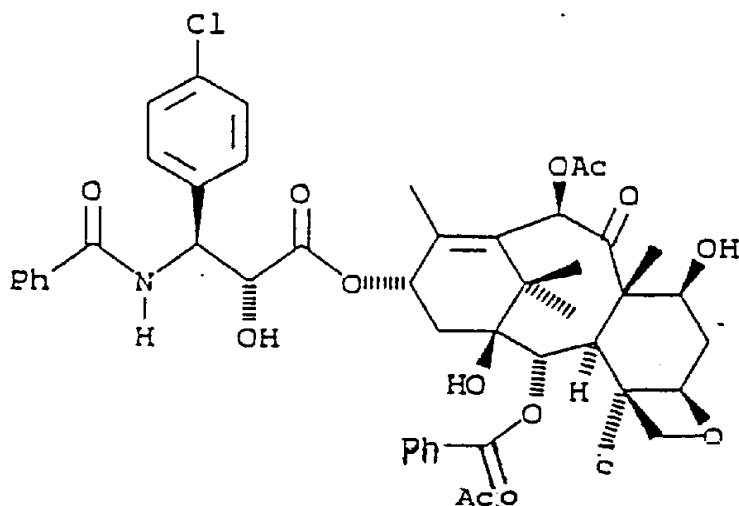
2', 7 - (双)三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 甲氧基苯基)紫杉醇和少量(2' S, 3' R)异构体的混合物。

对于在18 ml乙腈和0.93 ml吡啶中的上述反应所得的混合物(320 mg, 0.288 mmol)溶液,在0℃下加入2.8 ml 48%的HF水溶液。将此混合物在0℃下搅拌3 h,然后在25℃下搅拌13 h,再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到255 mg残液,通过快速色谱法提纯,从甲醇/水中重结晶,得到172 mg(68%)3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 甲氧基苯基)紫杉醇。

m.p. 174-176 °C; $[\alpha]_{D}^{25} -43.86^{\circ}$ (c 0.05, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 邻 苯甲酸酯), 7.72 (m, 2H, 芳香烃), 7.59 (m, 1H, 芳香烃), 7.53-7.36 (m, 8H, 芳香烃), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.90 (m, 2H, 芳香烃), 6.26 (s, 1H, H10), 6.21 (dd, J = 9.3, 9.3 Hz, 1H, H13), 5.70 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H3'), 5.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H2β), 4.93 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H, H5), 4.74 (dd, J = 5.5, 2.7 Hz, 1H, H2'), 4.39 (m, 1H, H7), 4.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H20α), 4.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H20β), 3.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H3), 3.78 (s, 3H, ArOMe), 3.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 2'OH), 2.61 (m, 1H, H6α), 2.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H, 7OH), 2.37 (s, 3H, 4Ac), 2.31 (m, 2H, H14), 2.22 (s, 3H, 10Ac), 1.84 (m, 1H, H6β), 1.79 (br s, 3H, Me18), 1.79 (s, 1H, 10H), 1.67 (s, 3H, Me19), 1.22 (s, 3H, Me17), 1.13 (s, 3H, Me16).

实施例 6 A



3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 氯苯基) 紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45 °C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45 °C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺 - 1 - 苯甲酰 - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (4 - 氯苯基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (595 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0 °C, 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发而得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 320 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 氯苯基) 紫杉醇和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

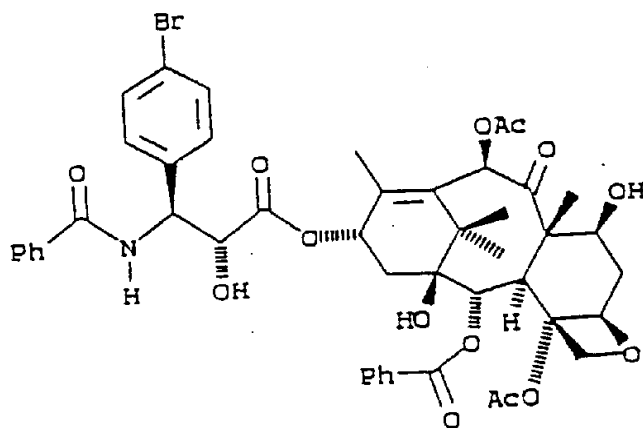
对于在 1.8 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (320 mg, 0.287 mmol) 溶液, 在 0 °C 下加入 2.8 ml 4.8%

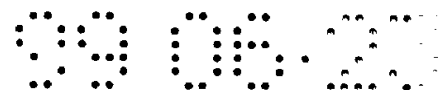
的HF水溶液。将此混合物在0℃下搅拌3h，然后在25℃下搅拌1.3h，再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到255mg残液，通过快速色谱法提纯，从甲醇/水中重结晶，得到158mg(62%)3'-脱苯基-3'-(4-氯苯基)紫杉醇。

m.p. 173-175 °C; $[\alpha]_D^{25} -50.99$ (c 0.01, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 邻苯酰胺), 7.65-7.35 (m, 10H, 芳香烃), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, H10), 6.25 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H, H13), 5.78 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H3'), 5.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H2β), 4.95 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H5), 4.77 (br s, 1H, H2'), 4.40 (m, 1H, H7), 4.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H20α), 4.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H20β), 3.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H3), 3.61 (br s, 1H, 2'OH), 2.54 (m, 1H, H6α), 2.38 (s, 3H, 4Ac), 2.32 (m, 2H, H14), 2.24 (s, 3H, 10Ac), 1.85 (m, 1H, H6β), 1.80 (br s, 3H, Me18), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.23 (s, 3H, Me17), 1.14 (s, 3H, Me16).

实施例 7





3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 溴苯基) 紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 - 45 °C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 - 45 °C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的 顺 - 1 - 苯甲酰 - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (4 - 溴苯基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (660 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0 °C, 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10 % 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发, 而得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 330 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 溴苯基) 紫杉醇和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

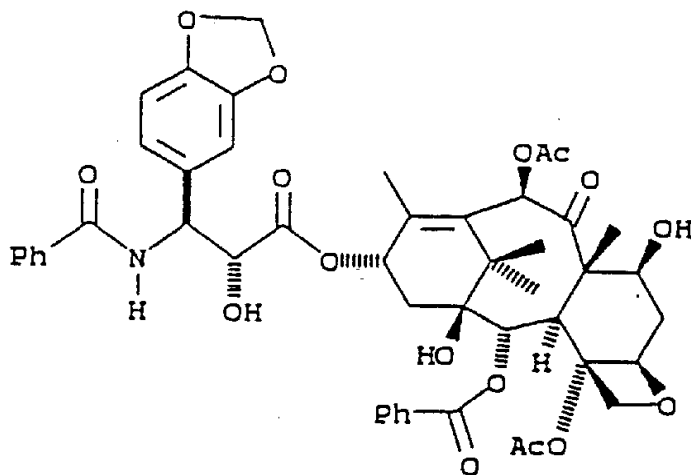
对于在 1.8 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (330 mg, 0.284 mmol) 溶液, 在 0 °C 下加入 2.8 ml 48 % 的 HF 水溶液。将此混合物在 0 °C 下搅拌 3 h, 然后在 25 °C 下搅拌 1.3 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 265 mg 残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇 / 水中重结晶, 得到 186 mg (64 %) 3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 溴苯基) 紫杉醇。

m.p. 170-172 °C; $[\alpha]_D^{25} -50.94^\circ$ (c 0.01, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.71 (m, 2H, 芳香烃), 7.61 (m, 1H, 芳香烃), 7.50-7.47 (m, 6H, 芳香烃), 7.38 (m, 3H, 芳香烃), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, H10), 6.23 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H, H13), 5.75 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H, H3'), 5.66 (d, J = 7.1

Hz, 1H, H2 β), 4.94 (dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 1H, H5), 4.75 (dd, $J = 2.2$ Hz, 1H, H2'), 4.38 (m, 1H, H7), 4.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20 α), 4.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H20 β), 3.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H3), 3.7 (br, 1H, 2'OH), 2.53 (m, 1H, H6 α), 2.38 (br, 1H, 7OH), 2.37 (s, 3H, 4Ac), 2.30 (m, 2H, H14), 2.23 (s, 3H, 10Ac), 1.87 (m, 1H, H6 β), 1.80 (br s, 3H, Me18), 1.80 (s, 1H, 1OH), 1.67 (s, 3H, Me19), 1.22 (s, 3H, Me17), 1.13 (s, 3H, Me16).

实施例 8



3'-脱苯基-3'-(3,4-亚甲二氧基苯基)紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7-三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45 °C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45 °C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺-1-苯甲酰-3-三乙基硅烷氧基-4-(3,4-亚甲二氧基苯基)氮杂环丁-2-酮 (610 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0 °C, 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和

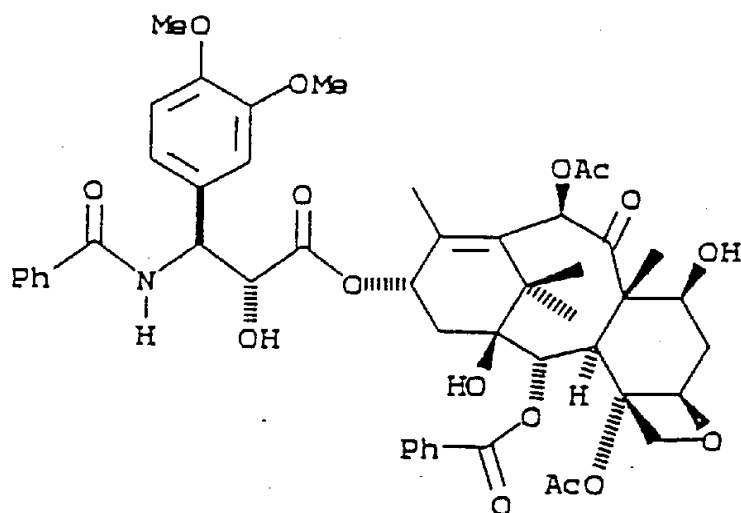
NaHCO₃ 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发而得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 320 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双)三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) 紫杉醇和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

对于在 18 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (320 mg 0.284 mmol) 溶液, 在 0 °C 下加入 2.8 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0 °C 下搅拌 3 h, 然后在 25 °C 下搅拌 13 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 113 mg 残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇 / 水中重结晶, 得到 165 mg (64%) 3' - 脱苯基 - 3' - (3, 4 - 亚甲二氧基苯基) 紫杉醇。

m.p. 178-180 °C; $[\alpha]_{D}^{25} -46.6^{\circ}$ (c 0.005, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.72 (m, 2H, 芳香烃), 7.15 (m, 1H, 芳香烃), 7.50 (m, 2H, 芳香烃), 7.38 (m, 2H, 芳香烃), 7.0 (m, 1H, 芳香烃), 6.94 (m, 2H, 芳香烃), 6.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 6.83 (m, 1H, 芳香烃), 6.28 (s, 1H, H10), 6.23 (dd, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 1H, H13), 5.97 (s, 2H, 甲撑), 5.69 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H, H3'), 5.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H2 β), 4.95 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H, H5), 4.72 (dd, $J = 2.5$ Hz, 1H, H2'), 4.41 (m, 1H, H7), 4.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H20 α), 4.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H20 β), 3.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H3), 3.60 (br, 1H, 2'OH), 2.56 (m, 1H, H6 α), 2.43 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 7OH), 2.39 (s, 3H, 4Ac), 2.31 (m, 2H, H14), 2.24 (s, 3H, 10Ac), 1.88 (m, 1H, H6 β), 1.82 (br s, 3H, Me18), 1.69 (s, 1H, 10H), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.24 (s, 3H, Me17), 1.15 (s, 3H, Me16).

实施例 9



3' - 脱苯基 - 3' - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 紫杉醇的制备。
 对于在 2 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45 °C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45 °C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺 - 1 - 苯甲酰 - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (630 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0 °C, 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10 % 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 330 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 紫杉酚和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

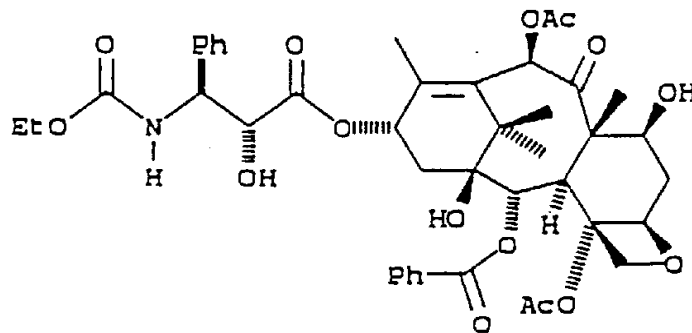
对于在 1.8 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (330 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 0 °C 下加入 2.8 ml 48 %

的HF水溶液。将此混合物在0℃下搅拌3h，然后在25℃下搅拌13h，而将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到260mg残液，通过快速色谱法提纯，从甲醇/水中重结晶，得到175mg(67%)3'-脱苯基-3'-(3,4-二甲氧基苯基)紫杉醇。

m.p. 165-167 °C; $[\alpha]_D^{25} -42.0^\circ$ (c 0.005, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 邻苯酰胺), 7.65-7.35 (m, 6H, 芳香烃), 7.1-7.0 (m, 2H, 芳香烃), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 芳香烃), 6.27 (s, 1H, H10), 6.21 (dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 1H, H13), 5.69 (m, 2H, H3, H2 β), 4.94 (dd, Hz, $J = 9.9, 2.2$ Hz, 1H, H5), 4.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H2'), 4.39 (dd, $J = 11.0, 6.6$ Hz, 1H, H7), 4.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H20 α), 4.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H20 β), 3.88 (s, 3H, ArOMe), 3.87 (s, 3H, ArOMe), 3.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H3), 3.59 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, 2'OH), 2.54 (m, 1H, H6 α); 2.38 (s, 3H, 4Ac), 2.36 (m, 2H, H14 α , H14 β), 2.23 (s, 3H, 10Ac), 1.86 (m, 1H, H6 β), 1.80 (br s, 3H, Me18), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.23 (s, 3H, Me17), 1.14 (s, 3H, Me15).

实施例 10



N-脱苯甲酰-N-乙氧基羰基紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7-三乙基硅烷基紫杉醇 III (155 mg, 0.221 mmol) 溶液, 在 -45°C 下, 滴入 0.136 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45°C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺-1-乙氧基羰基-3-三乙基硅烷氧基-4-苯基氮杂环丁-2-酮 (386 mg, 1.11 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0°C , 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 而得到 252 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7- (双) 三乙基硅烷基-N-脱苯甲酰-N-乙氧基羰基紫杉醇和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

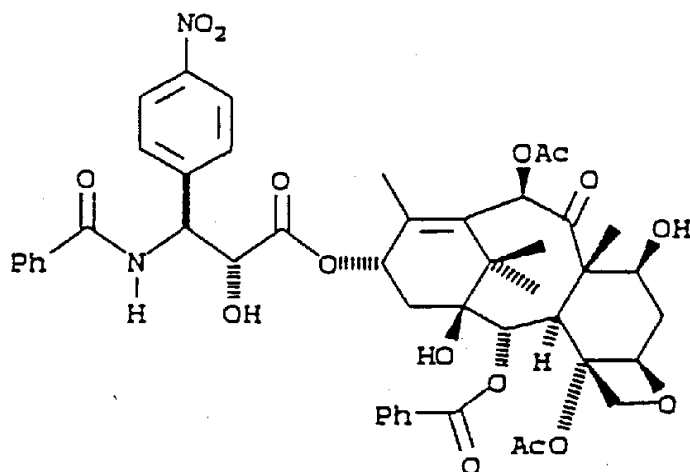
对于在 12 ml 乙腈和 0.6 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (252 mg, 0.112 mmol) 溶液, 在 0°C 下加入 1.8 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0°C 下搅拌 3 h, 然后在 25°C 下搅拌 13 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 216 mg 残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇/水中重结晶, 得到 155 mg (85%) N-脱苯甲酰-N-乙氧基羰基紫杉醇。

m.p. 161.5-162.5 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -62.2^{\circ}$ (c 0.51, CHCl_3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.65-7.3 (m, 8H, 芳香烃), 6.28 (m, 1H, H10) 6.27 (m, 1H, H13), 5.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H2 β), 5.53 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H3'), 5.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 4.94 (dd, $J = 9.3, 2.2$ Hz, 1H, H5), 4.64 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H, H2'), 4.41 (m, 1H, H7), 4.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H20 α), 4.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H,

H₂₀β), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 3.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H₃), 3.45 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 2'OH), 2.54 (m, 1H, H₆α), 2.47 (d, $J = 3.9$ Hz 1H, 7OH), 2.36 (s, 3H, 4Ac), 2.24 (s, 3H, 10Ac), 2.22 (m, 2H, H₁₄α, H₁₄β), 1.87 (m, 1H, H₆α), 1.83 (br s, 3H, Me₁₈), 1.77 (s, 1H, 10H), 1.68 (s, 3H, Me₁₉), 1.27 (s, 3H, Me₁₇), 1.15 (s, 3H, Me₁₆), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOCH₂CH₃).

实施例 11



3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 硝基苯基) 紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45 °C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45 °C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺 - 1 - 苯甲酰 - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (4 - 硝基苯基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (610 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0 °C, 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发而得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 320 mg 含 (2' R, 3' S) -

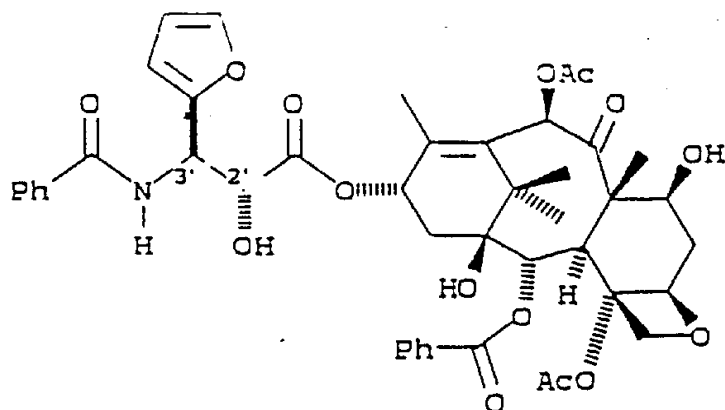
2' , 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 硝基苯基) 紫杉醇和少量 (2' S , 3' R) 异构体的混合物。

对于在 1.8 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (320 mg, 0.284 mmol) 溶液, 在 0 °C 下加入 2.8 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0 °C 下搅拌 3 h, 然后在 25 °C 下搅拌 1.3 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 255 mg 残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇 / 水中重结晶, 得到 147 mg (57%) 3' - 脱苯基 - 3' - (4 - 硝基苯基) 紫杉醇。

m.p. 188-190 °C; $[\alpha]_D^{25}$, -63.7° (c 0.01, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 8.20 (m, 2H, 芳香烃), 7.73 (m, 4H, 芳香烃), 7.60 (m, 1H, 芳香烃), 7.52 (m, 4H, 芳香烃), 7.41 (m, 1H, 芳香烃), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.26 (s, 1H, H10), 6.26 (dd, J = 9.3, 9.3 Hz, 1H, H13), 5.93 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H, H3'), 5.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H2β), 4.94 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H, H5), 4.82 (dd, J = 3.9, 2.8 Hz, 1H, H2'), 4.38 (m, 1H, H7), 4.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H20α), 4.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H20β), 3.86 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 2'OH), 3.79 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H3), 2.55 (m, 1H, H6α), 2.46 (d, J = 3.8 Hz, 1H, 7OH), 2.41 (s, 3H, 4Ac), 2.38 (m, 2H, H14), 2.23 (s, 3H, 10Ac), 1.82 (m, 1H, H6β), 1.80 (br s, 3H, Me18), 1.74 (s, 1H, 1OH), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.21 (s, 3H, Me17), 1.13 (s, 3H, Me16).

实施例 12



3' - 脱苯基 - 3' - (2 - 呋喃基) 紫杉醇的制备。

对于在 1 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (100 mg, 0.143 mmol) 溶液, 在 -45℃ 下, 滴入 0.087 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45℃ 下 0.5 h 之后, 将在 1 ml THF 中的顺 - 1 - 苯甲酰 - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (2 - 呋喃基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (266 mg, 0.715 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0℃, 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO₃ 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 143 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (2 - 呋喃基) 紫杉醇和少量 (2' S, 3' R) 异构体的混合物。

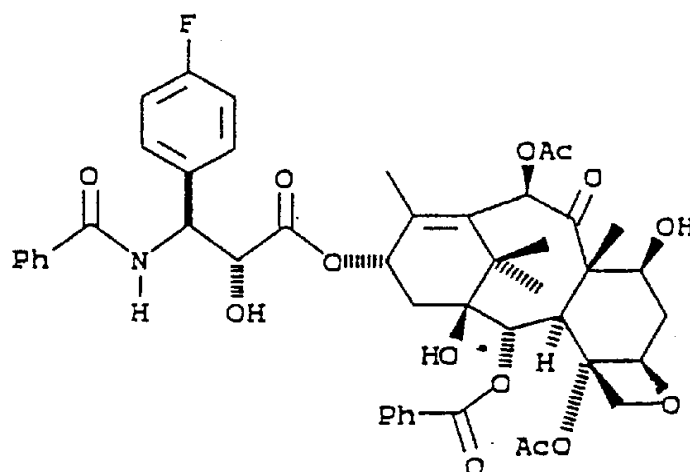
对于在 6 ml 乙腈和 0.3 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (143 mg) 溶液, 在 0℃ 下加入 0.9 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0℃ 下搅拌 3 h, 然后在 25℃ 下搅拌 1.3 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到

1.15 mg 残液，通过快速色谱法提纯，从甲醇/水中重结晶，得到 9.8 mg (81%) 3'-脱苯基-3'-(2-咪喃基)紫杉醇。

m.p. 174-176 °C; $[\alpha]_{D}^{25} -47.8^{\circ}$ (c 0.045, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.74 (m, 2H, 芳香烃), 7.51 (m, 7H, 芳香烃), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, NH), 6.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, 咪喃基), 6.29 (s, 1H, H10), 6.24 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 1H, H13), 5.89 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H, H3'), 5.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H2 β), 4.96 (dd, $J = 9.5, 1.8$ Hz, 1H, H5), 4.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H2'), 4.42 (dd, $J = 10.7, 6.7$ Hz, 1H, H7), 4.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H20 α), 4.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H20 β), 3.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H3), 2.56 (m, 1H, H6 α), 2.43 (s, 3H, 4Ac), 2.35 (m, 2H, H14), 2.24 (s, 3H, 10Ac), 1.89 (m, 1H, H6 β), 1.87 (br s, 3H, Me18), 1.87 (s, 1H, 10OH), 1.69 (s, 3H, Me19), 1.25 (s, 3H, Me17), 1.15 (s, 3H, Me16).

实施例 13



3'-脱苯基-3'-(4-氟苯基)紫杉醇的制备。

对于在 2 ml THF 中的 7-三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (200

mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 -45°C 下, 滴入 0.174 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45°C 下 0.5 h 之后, 将在 2 ml THF 中的顺-1-苯甲酰-3-三乙基硅烷氧基-4-(4-氟苯基)氮杂环丁-2-酮 (570 mg, 1.43 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0°C , 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60/40 的乙酸乙酯/己烷之间。有机层蒸发, 而得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 315 mg 含 (2'R, 3'S)-2', 7-(双)三乙基硅烷基-3'-脱苯基-3'-(4-氟苯基)紫杉醇和少量 (2'S, 3'R) 异构体的混合物。

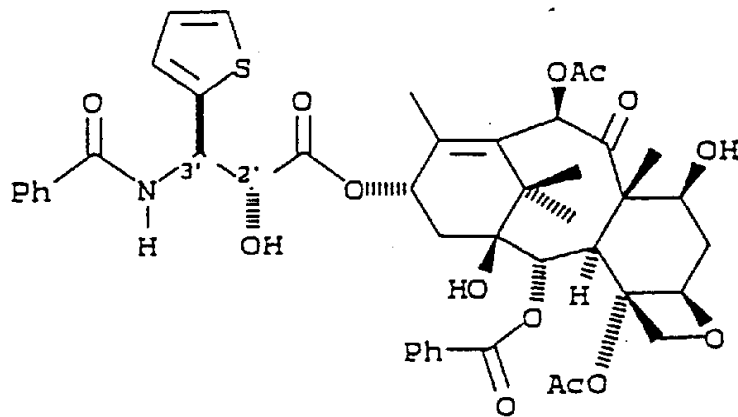
对于在 18 ml 乙腈和 0.93 ml 吡啶中的上述反应所得的混合物 (315 mg, 0.286 mmol) 溶液, 在 0°C 下加入 2.8 ml 48% 的 HF 水溶液。将此混合物在 0°C 下搅拌 3 h, 然后在 25°C 下搅拌 13 h, 再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到 250 mg 残液, 通过快速色谱法提纯, 从甲醇/水中重结晶, 得到 160 mg (64%) 3'-脱苯基-3'-(4-氟苯基)紫杉酚。

m.p. 171-173 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -49.0^{\circ}$ (c 0.005, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.25 (m, 2H, 芳香烃), 7.61 (m, 1H, 芳香烃), 7.50 (m, 4H, 芳香烃), 7.43 (m, 2H, 芳香烃), 7.10 (m, 2H, 芳香烃), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, H10), 6.25 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 1H, H13), 5.79 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, H3'), 5.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H2 β), 4.45 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1H, H5), 4.76 (cd, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 1H, H2'), 4.39 (m, 1H, H7),

4.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H20 α), 4.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H20 β), 3.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H3), 3.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 2'OH), 2.58 (m, 1H, H6a), 2.43 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, 7OH), 2.38 (s, 3H, 4Ac), 2.30 (m, 2H, H14), 2.24 (s, 3H, 10Ac), 1.85 (m, 1H, H6 β), 1.80 (br s, 3H, Me18), 1.69 (s, 1H, 10H), 1.55 (s, 3H, Me19), 1.23 (s, 3H, Me17), 1.14 (s, 3H, Me16).

实施例 14



3' - 脱苯基 - 3' - (2 - 噻唑基) 紫杉醇的制备。

对于在 1 ml THF 中的 7 - 三乙基硅烷基浆果赤霉素 III (100 mg, 0.143 mmol) 溶液, 在 -45°C 下, 滴入 0.087 ml 1.63 M nBuLi 的己烷溶液。在 -45°C 下 0.5 h 之后, 将在 1 ml THF 中的顺 - 1 - (4 - 苯甲酰) - 3 - 三乙基硅烷氧基 - 4 - (2 - 噻唑基) 氮杂环丁 - 2 - 酮 (277 mg, 0.715 mmol) 溶液滴入该混合物中。将此溶液加热至 0°C , 并保持在此温度下 1 h, 然后加入 1 ml 10% 的 AcOH 的 THF 溶液。将混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 60 / 40 的乙酸乙酯 / 己烷之间。有机层蒸发, 得到一残液。通过硅胶过滤提纯, 得到 169 mg 含 (2' R, 3' S) - 2', 7 - (双) 三乙基硅烷基 - 3' - 脱苯基 - 3' - (2

-噻噁基)紫杉醇和少量(2'S, 3'R)异构体的混合物。

对于在6ml乙腈和0.3ml吡啶中的上述反应所得的混合物(169mg)溶液,在0℃下加入0.9ml 48%的HF水溶液。将此混合物在0℃下搅拌3h,然后在25℃下搅拌13h,再将其分配在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。乙酸乙酯溶液蒸发而得到140mg残液,通过快速色谱法提纯,从甲醇/水中重结晶,得到93mg(76%)3'-脱苯基-3'-(2-噻噁基)紫杉醇。

m.p. 173-175 °C; $[\alpha]_D^{25} -42.1^\circ$ (c 0.515, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 邻苯甲酸酯), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 邻苯酰胺), 7.55-7.35 (m, 6H, 芳香烃c), 7.31 (dd, J = 5.5, 1.1 Hz, 1H, 噻噁基), 7.19 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H, 噻噁基), 7.03 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 1H, 噻噁基), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NH), 6.28 (s, 1H, H10), 6.24 (dd, J = 8.8, 7.7 Hz, 1H, H13), 6.05 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, H3'), 5.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H2), 4.95 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H, H5), 4.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H2'), 4.40 (dd, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H, H7), 4.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H20α), 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H20β), 3.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H3), 3.72 (br. s, 1H, 2'OH), 2.54 (m, 1H, H6α), 2.41 (s, 3H, 4Ac), 2.37 (m, 2H, H14α, H14β), 2.23 (s, 3H, 10Ac), 1.98 (m, 1H, H6α), 1.82 (br s, 3H, Me18), 1.68 (s, 3H, Me19), 1.23 (s, 3H, Me17), 1.14 (s, 3H, Me16).

从以上可见,本发明的几个目的已达到。

在不背离本发明范围的情况下,可对上述的组成和方法做各种改变,因此,上面的描述是用于说明本发明,而不用来限制本发明。