

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98809181. X

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100375744C

[22] 申请日 1998.11.16 [21] 申请号 98809181. X

[30] 优先权

[32] 1997.11.18 [33] FR [31] 97/14442

[86] 国际申请 PCT/FR1998/002432 1998.11.16

[87] 国际公布 WO1999/025704 法 1999.5.27

[85] 进入国家阶段日期 2000.3.16

[73] 专利权人 阿文蒂斯药物股份有限公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 E·迪迪尔 G·奥当 D·波兹

P·莱昂 D·里古特

[56] 参考文献

WO9630355A 1996.10.3

CN1086512A 1994.5.11

审查员 李跃然

[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 4 页 说明书 15 页

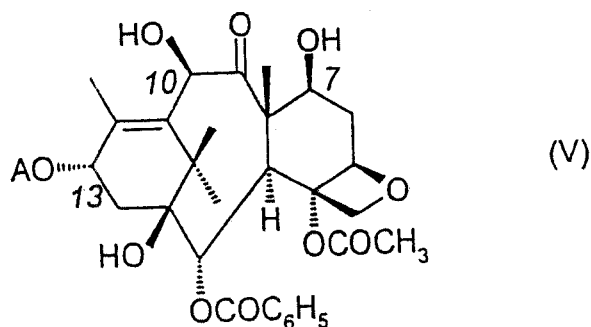
[54] 发明名称

紫杉化合物类衍生物的制备方法

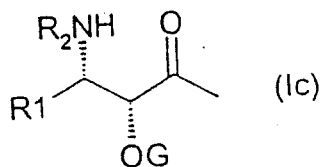
[57] 摘要

本发明涉及一种通过脱乙酰基浆果赤霉素或这种化合物的 13 位酯化衍生物在 7 位和 10 位直接烷基化，制备紫杉化合物类二烷氧基化衍生物的新方法。

1、10-脱乙酰基聚果赤霉素或式(V)所示在13位酯化的该化合物的衍生物的7位与10位两个羟基官能团经一步同时进行直接烷基化的方法:



式中A代表氢或下式(Ic)所示侧链或下式(Id)所示噁唑烷:



式中:

- G代表羟基官能团的保护基团,
- R₁代表:

1)含有1-8个碳原子的直链或支链烷基、含有2-8个碳原子的直链或支链链烯基、含有2-8个碳原子的直链或支链链炔基、含有3-6个碳原子的环烷基、任选地被一个或多个选自如下的原子或基团取代的苯基或 α -或 β -萘基: 卤素原子与烷基、链烯基、链炔基、芳基、芳烷基、烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、羟基、羟烷基、巯基、甲酰基、酰基氨基、芳酰基氨基、烷氧基羰基-氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、氰基、硝基与三氟甲基, 或

2)含有一个或多个相同或不同的选自氮、氧或硫原子的杂原子的5元芳族杂环, 该杂环任选地被一个或多个选自如下的相同或不同取代基取代: 卤素原子与烷基、芳基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基-氨基、酰基、芳基羰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰

基、二烷基氨基甲酰基或烷氧基羰基，

3) 其条件是，在苯基、 α -或 β -萘基和芳族杂环基的取代基中，烷基团与其他基团的烷基部分含有1-4个碳原子，链烯基与链炔基含有2-8个碳原子，芳基是苯基或 α -或 β -萘基，

• R_2 代表

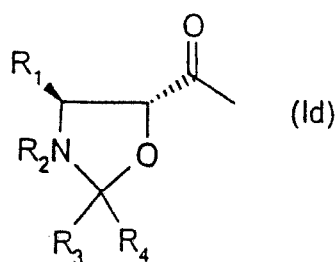
1) 任选地被一个或多个选自如下的相同或不同原子或基团取代的苯甲酰基：卤素原子和含有1-4个碳原子的烷基、含有1-4个碳原子的烷氧基或三氟甲基、噻吩甲酰基或呋喃甲酰基或

2) $R'_2-O-CO-$ 基团，式中 R'_2 代表：

• 含有1-8个碳原子的烷基、含有2-8个碳原子的链烯基、含有3-8个碳原子的链炔基、含有3-6个碳原子的环烷基、含有4-6个碳原子的环烯基、含有7-10个碳原子的二环烷基，这些基团任选地被一个或多个选自如下的取代基取代：卤素原子和羟基、含有1-4个碳原子的烷氧基、其中每个烷基部分含有1-4个碳原子的二烷基氨基、吡啶子基、吗啉代基、1-哌嗪基，该基团任选地在-4位被含有1-4个碳原子的烷基或被其烷基部分含有1-4个碳原子的苯基烷基取代、含有3-6个碳原子的环烷基、含有4-6个碳原子的环烯基、苯基，该基团任选地被一个或多个选自如下的原子或基团取代：卤素原子和含有1-4个碳原子的烷基或含有1-4个碳原子的烷氧基、氰基、羰基或其烷基部分含有1-4个碳原子的烷氧基羰基，

• 任选地被一个或多个选自如下的原子或基团取代的苯基或 α -或 β -萘基：卤素原子和含有1-4个碳原子的烷基或含有1-4个碳原子的烷氧基，或5元芳族杂环基，

• 任选地被一个或多个含有1-4个碳原子的烷基取代的含有4-6个碳原子的饱和杂环基，



式中 R_1 与 R_2 具有与上述相同的定义,

R_3 和 R_4 选自氢或烷基、芳基、卤素、烷氧基、芳烷基、烷氧基芳基、卤代烷基、卤代芳基, 这些取代基任选地可以构成 4-7 元环, 其特征在于烷基化剂选自:

- 烷基卤化物,
- 硫酸烷基酯,
- 氧镪,

该直接烷基化反应在无水介质中, 在一种或多种阴离子化剂存在下进行。

2、权利要求 1 的方法, 其特征在于烷基化剂是硫酸甲酯或碘甲烷。

3、权利要求 1 的方法, 其特征在于可被用于无水介质中的阴离子化剂选自碱金属氢化物、碱金属醇盐、氧化银、1, 8-双(二甲基氨基)萘、与碱金属叔丁醇盐混合的碱金属氨基化物或与碱金属叔丁醇盐混合的烷基锂。

4、权利要求 3 的方法, 其特征在于碱金属氢化物选自氢氧化钠或氢氧化钾。

5、权利要求 3 的方法, 其特征在于碱金属醇盐是叔丁醇钾。

6、权利要求 1 的方法, 其特征在于烷基化剂是在氢氧化钾存在下的碘甲烷。

7、权利要求 1-6 中任一项的方法, 其特征在于使用醚; 当使用氧化银时, 使用极性质子惰性溶剂或芳族溶剂; 或者当使用 1, 8-双(二甲基氨基)萘作为阴离子化剂时, 使用酯。

8、权利要求 4-6 中任一项的方法, 其特征在于使用选自醚的溶剂。

9、权利要求 3 的方法, 其特征在于当在氧化银存在下进行该反应时, 使用的溶剂选自芳族溶剂和极性质子惰性溶剂。

10、权利要求 8 的方法, 其特征在于使用四氢呋喃或二甲氧基乙烷作为溶剂。

11、权利要求 1 和 3 中任一项的方法, 其特征在于使用 1, 8-二(二甲基氨基)萘、四氟硼酸三甲基氧镪在乙酸乙酯中的混合物。

12、权利要求 1-6 中任一项的方法, 其特征在于使用的阴离子化剂与基质之间的摩尔比高于 2。

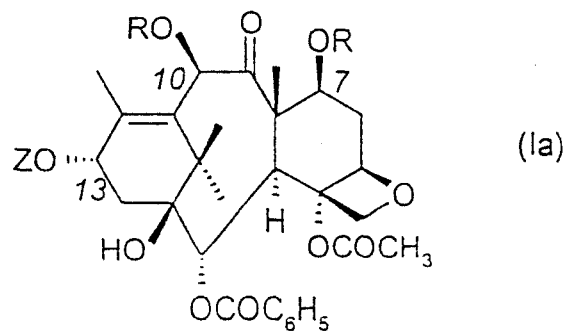
13、权利要求 1-6 中任一项的方法，其特征在于使用的烷基化剂与基质摩尔比高于 2。

14、权利要求 1-6 中任一项的方法，其特征在于使用的反应温度是 -30°C 至 80°C 。

紫杉化合物类衍生物的制备方法

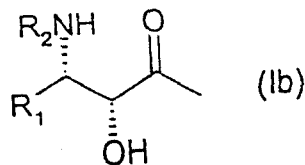
本发明涉及紫杉化合物 (taxoide) 类二烷氧基化衍生物的新制备方法。关于紫杉化合物类二烷氧基化衍生物, 应当理解是在浆果赤霉素核的 7 与 10 位带有烷氧基结构单元并且任选地在 13 位带有 β -苯基异丝氨酸链的衍生物。

关于紫杉化合物类二烷氧基化衍生物, 更确切地应当理解是满足下述通式的衍生物:



式中:

- R 基代表含有 1-6 个碳原子的相同直链或支链烷基,
- Z 代表氢或下述化学式结构单元:



- 式中 R_1 代表:

1) 含有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基、含有 2-8 个碳原子的直链或支链链烯基、含有 2-8 个碳原子的直链或支链链炔基、含有 3-6 个碳原子的环烷基、任选地被一个或多个选自如下的原子或基团取代的苯基或 α -或 β -萘基: 卤素原子与烷基、链烯基、链炔基、芳基、芳烷基、烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳硫基、羟基、羟烷基、巯基、甲酰基、酰基、酰基氨基、芳酰基氨基、烷氧基羰基-氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、氰基、硝基与三氟甲基, 或

含有一个或多个相同或不同的选自氮、氧或硫原子的杂原子的 5

页芳族杂环，该杂环视具体情况而定被一个或多个选自如下的相同或不同的取代基取代：卤素原子与烷基、芳基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基-氨基、酰基、芳基羰基、氰基、羧基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基或烷氧基羰基，

3) 其条件是，在苯基、 α -或 β -萘基和芳族杂环基的取代基中，烷基与其他基的烷基部分含有 1-4 个碳原子，链烯基与链炔基含有 2-8 个碳原子，芳基是苯基或 α -或 β -萘基，

• R_2 代表

1) 视具体情况而定被一个或多个选自如下的相同或不同的原子或基取代的苯甲酰基：卤素原子和含有 1-4 个碳原子的烷基、含有 1-4 个碳原子的烷氧基或三氟甲基、噻吩甲酰基或呋喃甲酰基或

2) R'_2 -O-CO-基，式中 R'_2 代表：

• 含有 1-8 个碳原子的烷基、含有 2-8 个碳原子的链烯基、含有 3-8 个碳原子的链炔基、含有 3-6 个碳原子的环烷基、含有 4-6 个碳原子的环烯基、含有 7-10 个碳原子的二环烷基，这些基视具体情况而定被一个或多个选自如下的取代基取代：卤素原子和羟基、含有 1-4 个碳原子的烷氧基、其中每个烷基部分含有 1-4 个碳原子的二烷基氨基、吡啶子基、吗啉代基、1-哌嗪基(视具体情况而定在-4 位被含有 1-4 个碳原子的烷基，或被其烷基部分含有 1-4 个碳原子的苯基烷基取代)、含有 3-6 个碳原子的环烷基、含有 4-6 个碳原子的环烯基、苯基(视具体情况而定被一个或多个选自如下的原子或基取代：卤素原子和含有 1-4 个碳原子的烷基或含有 1-4 个碳原子的烷氧基)、氰基、羧基或其烷基部分含有 1-4 个碳原子的烷氧基羰基，

• 视具体情况而定被一个或多个选自如下的原子或基取代的苯基或 α -或 β -萘基：卤素原子和含有 1-4 个碳原子的烷基或含有 1-4 个碳原子的烷氧基，或优选地选自呋喃基和噻吩基的 5 页芳族杂环基，

• 被一个或多个含有 1-4 个碳原子的烷基视具体情况而定取代的含有 4-6 个碳原子的饱和杂环基。

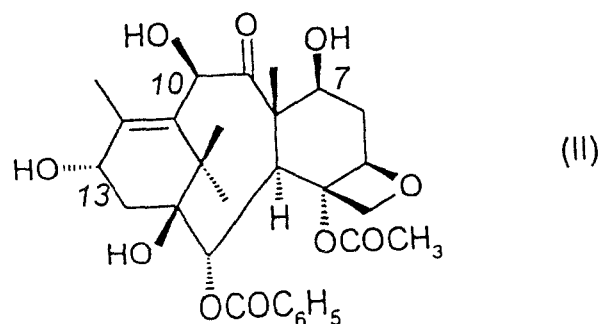
在本发明方法目的化学式(Ia)产物中，优选具有下述基的产物：

- Z 代表氢或化学式 (Ib) 的基, 其中:
- R_1 代表苯基,
- R_2 代表叔丁氧基羰基或苯甲酰基。

特别优选具有下述基的产物:

- R_1 代表苯基,
- R_2 代表叔丁氧基羰基,
- R 代表甲基。

由专利 W096/30355 知道, 采用两种方法制备本发明的衍生物。按照第一种多步骤方法, 用下述化学式 10-脱乙酰基-浆果赤霉素 III 作为原料:



选择性地将该化合物在 7 位和 10 位保护成例如甲硅烷基化二醚形式, 接着与下述通式产品作用:



式中 R 代表如上定义的基团, 而 X 代表反应性酯的残基如硫酸酯或磺酸酯残基或卤素原子, 得到在 10 位带有 -OR 结构单元和在 7 位和 13 位带有甲硅烷基的产物。然后, 用氢原子置换甲硅烷基保护基团, 得到在 10 位仍然带有 -OR 基团和在 7 位和 13 位带有 OH 基团的化合物。通过与化学式 (III) 衍生物反应, 这种衍生物在 7 位选择性地被醚化, 以得到式中 Z 等于氢的化学式 (I) 衍生物。

最后步骤是, 在例如根据专利 EP-617018 描述的方法在 β -内酰胺存在下, 或者例如根据前述专利 W096/30355 描述的方法在咪唑烷存在下, 采用本身已知的方法使式中 Z 代表氢的化学式 (Ia) 衍生物在 13 位酯化。

根据在同一专利 W096/30355 中描述的第二种方法, 按照一种 5 步骤方法, 用化学式 (II) 产品为原料可以得到通式 (Ia) 的产品。在第一个步骤中, 将 7 位和 10 位保护起来, 然后, 在例如根据专利 EP-617018 描述

的方法在 β -内酰胺存在下,或者例如根据在前述专利 W096/30355 中描述的方法在噁唑烷存在下,在 13 位进行酯化。在去除 7 位和 10 位保护基团之后,于是得到式中 Z 不同于氢,而 R 代表氢的化学式(Ia)酯。后续步骤是通过以下述化学式(IV)亚砷与乙酸酐为原料就地生成的反应物的作用(Pummerer 类反应)同时使 7 位和 10 位进行反应,



式中 R 具有与前面相同的意义,生成在 7 位和 10 位为烷基硫代烷氧基类的中间产物。

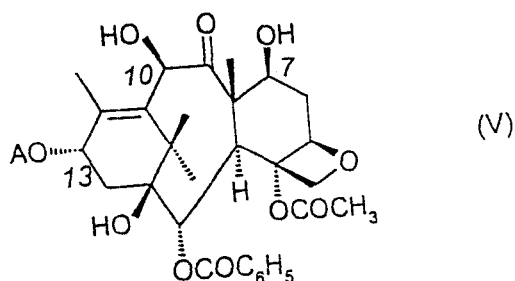
能够得到所需化学式(Ia)化合物的最后步骤采用前面得到的中间化合物通过活化阮内镍的作用进行。

一般地,以通式(IV)亚砷,优选地是二甲亚砷与乙酸酐为原料就地生成反应物的作用在乙酸或如卤代乙酸之类乙酸衍生物存在下,在温度 0-50°C 下进行。

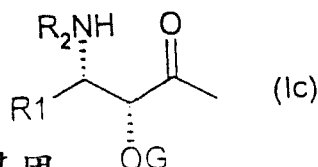
一般地,在温度-10-60°C 下,在脂族醇或醚存在下进行活化阮内镍的作用。

在现有技术中描述的所有方法始终不能只用一步直接得到 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 的 7 位和 10 位二烷氧基化衍生物。

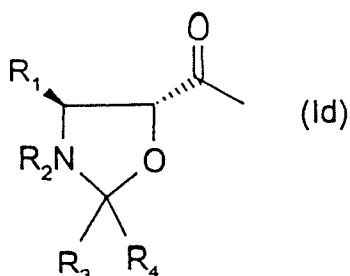
本发明能够达到这个目的。本发明有可能仅用一步使 10-脱乙酰基浆果赤霉素,或其具有下述化学式(V)在 13 位醚化的衍生物在 7 位与 10 位两个羟基选择性地同时直接进行烷基化:



式中 A 代表氢或式(Ic)所示侧链或式(Id)所示噁唑烷结构单元:



式中 G 代表羟基官能团的保护基团



式中 R_1 和 R_2 与前面所述的意义相同, R_3 和 R_4 选自氢或选自烷基、芳基、卤素基团、烷氧基、芳烷基、烷氧基芳基、卤代烷基、卤代芳基, 能够视具体情况而定构成 4-7 员环的取代基。

优选使用 10-脱乙酰基-浆果赤霉素, 即化学式(II)产品作为原料, 这样使该方法非常经济, 另外, 还省去了在现有技术方法中必需采用的中间保护步骤与去保护步骤。

在化学式(Ic)的羟基官能团的保护基团 G 中, 优选地一般选自在如下述著作中描述的所有保护基团: Greene 和 Wuts 《有机合成中的保护基团》, 1991, John Wileys & Son 和 Mac Omie 《有机化学中的保护基团》, 1975, Plenum 出版社, 而这些保护基团在几乎不或完全不会使该分子残基降解的条件下进行去保护, 例如像:

- 醚, 优选地如甲氧基甲基醚、1-乙氧基乙基醚、苄氧基甲基醚、p-甲氧基苄氧基甲基醚、视具体情况而定被一个或多个如甲氧基、氯代硝基之类基团取代的苄基醚、1-甲基-1-甲氧基乙基醚、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基醚、四氢-吡喃基醚、如三烷基甲硅烷基醚之类含甲硅烷基的醚,

- 碳酸酯, 如碳酸三氯乙酯。

更优选地, 通式(Id)的 R_3 和 R_4 基选自在专利 W094/07878 中描述的基团, 更具体地, 优选其中 R_3 是氢, 而 R_4 是对-甲氧基苯基的衍生物。

烷基化剂选自:

- 烷基卤, 优选地选自烷基碘 (RI),

- 硫酸烷基酯, 如硫酸甲酯,

- 氧鎓, 如三烷基氧鎓硼酸盐, 具体是三甲基氧鎓四氟硼酸盐 (Me_3OBF_4).

优选地使用碘甲烷。

在无水介质中, 在如一种或多种强碱之类的阴离子化剂存在下使用烷

基化剂。

在可被用于无水介质的碱中，可以列举：

- 碱金属氢化物，如氢氧化钠或氢氧化钾，
- 碱金属醇盐，如叔丁醇钾，
- 氧化银 Ag_2O
- 1,8-双(二甲基氨基)萘
- 单或双金属碱的混合物，如例如在像 P.Caubere 《化学综述》 1993, 93, 2317-2334 或 M.Schlosser 《现代合成方法》 (1992), 6, 227-271 出版物中描述的混合物，具体地优选烷基锂/碱金属叔丁醇盐或碱金属氨基化物/碱金属叔丁醇盐组合物。两种碱中的一种碱可以是“就地”生成的。

在烷基化剂和阴离子化剂的所有可能的组合形式中，优选使用在氯化钾存在下的碘甲烷。

优选地，在该反应条件下，在惰性有机介质中进行该反应。这些溶剂中，优选使用：

- 醚，如四氢呋喃、二甲氧基乙烷，
- 当使用氧化银时，优选使用极性质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺或如甲苯之类的芳族溶剂
- 当使用 1,8-双(二甲基氨基)萘时，优选使用如乙酸乙酯之类的酯。

为了更好地实施本发明，优选使用高于 2，优选地是 2-20 的阴离子化剂与基质摩尔比。

同样优选使用高于 2，优选地是 2-40 的烷基化剂与基质摩尔比。

优选的反应温度是 -30°C 至 80°C 。

根据所选择的反应物，反应时间有利地是几小时至 48 小时。

在烷基化步骤之后，当对 10-脱乙酰基浆果赤霉素核进行这个上述反应时，例如根据在上述专利 EP617018 或 W096/30355 中描述的方法，以已知的方式进行酯化步骤。

于是，根据第一种 3 步骤方法，首先用 10-脱乙酰基浆果赤霉素为原

料，在强碱存在下，使用烷基化剂进行二烷基化作用，在第二个步骤中，在选自能够导致在 13 位生成醇盐的叔胺和金属碱的活化剂存在下，使在 7 位和 10 位二醚化的 10-脱乙酰基浆果赤霉素于 13 位与得到适当保护的 β -内酰胺缩合。然后，通过无机酸或有机酸的作用将侧链去保护。

于是，根据第二种 3 步骤方法，首先在强碱存在下，使用 10-脱乙酰基浆果赤霉素为原料，采用烷基化剂进行二烷基化作用，在第二个步骤中，在如二酰亚胺之类偶合剂存在下，在如二烷基氨基吡啶之类活化剂存在下，使在 7 位和 10 位二醚化 10-脱乙酰基浆果赤霉素于 13 位缩合噁唑烷。通过无机酸或有机酸的作用使噁唑烷开环。

根据第三种方法，首先在如前面两种方法种描述的偶合剂和/或活化剂存在下，用 β -内酰胺或噁唑烷使在 7 位和 10 位得到适当保护的浆果赤霉素在 13 位进行酯化作用。在 7 位和 10 位去保护之后，在强碱存在下，用烷基化剂进行在 7 位和 10 位二醚化作用。然后，通过无机酸或有机酸的作用，使侧链去保护。

通过下述实施例可更充分地描述本发明，这些实施例不应被视为是对本发明的限制。

实施例

所有试验都是在氩气下使用无水溶剂进行的。

实施例 1: 氧化银/碘甲烷/甲苯/10-DAB

在 0°C，往 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (272 毫克, 0.5 毫摩尔) 在甲苯/碘甲烷 (3/2; 2.5 毫升) 混合物中的悬浮液里添加氧化银 (255 毫克, 1.1 毫摩尔, 2.2 当量)。逐渐地将温度升到室温。在反应 5 小时之后，反应混合物加热到 60°C。在 60°C 搅拌 24 小时之后，再加入过量反应物: 氧化银 (2×255 毫克) 和碘甲烷 (2×1 毫升)。在补充加热 36 小时之后，反应混合物用烧结玻璃过滤器过滤，滤液进行蒸发。根据 HPLC 分析，反应介质含有 11.5% (借助表面内标归一化法) 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 2: 氧化银/碘甲烷/吡啶/甲苯/10-DAB

在室温下，往 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (272 毫克, 0.5 毫摩尔)

在甲苯/碘甲烷混合物(3/2; 2.5 毫升)中的悬浮液里, 相继地添加吡啶(8 微升, 0.1 毫摩尔, 0.2 当量), 然后加氧化银(255 毫克, 1.1 毫摩尔, 2.2 当量)。然后将反应混合物加热到 50°C。在 60°C 搅拌 24 小时之后, 再加入过量反应物: 氧化银(255 毫克, 1.1 毫摩尔, 2.2 当量), 吡啶(80 微升, 1 毫摩尔, 2 当量) 和碘甲烷(1 毫升)。在补充加热 24 小时之后, 反应混合物用烧结玻璃过滤器过滤, 滤液用乙酸乙酯(40 毫升)稀释。这种相用盐水(20 毫升)洗涤、分离、用硫酸钠干燥与蒸发(131 毫克)。根据 HPLC 分析, 粗反应物含有 12.2%(表面内标归一化法)7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 3: 氧化银/碘甲烷/N, N-二甲基甲酰胺/10-DAB

在 0°C, 往 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III(272 毫克, 0.5 毫摩尔)在 N, N-二甲基甲酰胺/碘甲烷混合物(3/2; 2.5 毫升)中的溶液里, 添加氧化银(255 毫克, 1.1 毫摩尔, 2.2 当量)。将反应混合物的温度逐渐地升到室温。在搅拌 24 小时之后, 反应混合物用乙醚(20 毫升)稀释, 用烧结玻璃过滤器过滤。滤液用水(20 毫升)洗涤。有机相经分离后用硫酸钠干燥, 再蒸发(207 毫克)。根据 HPLC 分析, 粗反应物含有 9.2%(表面内标归一化法)7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 4: 氯化钾/碘甲烷/四氢呋喃/10-DAB

预先用戊烷洗涤 20% 氯化钾在矿物油(6.0 克, 30 毫摩尔, 3 当量)中的悬浮液。

在 -30°C, 往处在四氢呋喃(30 毫升)中的预先用戊烷洗涤的氯化钾悬浮液滴加 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III(5.23 克, 8.5 毫摩尔, 纯度 89%) 在四氢呋喃/碘甲烷(3/2, 50 毫升)混合物中的悬浮液。然后逐渐地将温度升到室温。在搅拌 3 小时 30 分钟之后, 将反应混合物倒入水(150 毫升)和异丙醚(250 毫升)中。混合物用烧结玻璃过滤器过滤。这时回收沉淀, 分别用水(14 毫升)洗涤。这种悬浮液再用烧结玻璃过滤器过滤, 在 P₂O₅ 干燥器中干燥一夜之后得到 3.17 克 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素(HPLC 纯度: 93%(表面内标归一化法))。分离得到的产品产率是 61%。

实施例 5: 叔-丁醇钾/碘甲烷/四氢呋喃/10-DAB

在 -30℃, 往处在四氢呋喃(4 毫升)中的叔-丁醇钾(336 毫克, 3 毫摩尔, 3 当量)悬浮液滴加 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III(544 毫克, 1 毫摩尔)在四氢呋喃/碘甲烷(3/2, 5 毫升)混合物中的悬浮液。然后逐渐地将温度升到室温。在搅拌 3 小时 30 分钟之后, HPLC 分析表明, 反应介质含有 10.0%(表面内标归一化法)7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 6: 氯化钾/硫酸甲酯/四氢呋喃/10-DAB

预先用戊烷洗涤 20% 氯化钾在矿物油(0.6 克, 3 毫摩尔, 3 当量)中的悬浮液。

在 -20℃, 往处在四氢呋喃(3 毫升)中的预先用戊烷洗涤的氯化钾悬浮液, 同时滴加 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III(544 毫克, 1 毫摩尔)在四氢呋喃(6 毫升)中的悬浮液和硫酸甲酯(2.0 克, 16 毫摩尔, 16 当量)在四氢呋喃(2 毫升)中的溶液。然后逐渐地将温度升到室温。在反应 8 小时之后, 将反应混合物倒入水(20 毫升)中, 并在 4℃ 放置一夜。然后再加入异丙醚(20 毫升), 混合物用烧结玻璃过滤器过滤得到 220 毫克产物。根据 HPLC 分析, 粗制产品含有 98%(表面内标归一化法)7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 7: 氯化钾/三甲基氧镱四氟硼酸盐/四氢呋喃/10-DAB

预先用戊烷洗涤 20% 氯化钾在矿物油(0.6 克, 3 毫摩尔, 3 当量)中的悬浮液。

在 -20℃, 往预先用戊烷洗涤的氯化钾和三甲基氧镱四氟硼酸盐在四氢呋喃(3 毫升)中的悬浮液加入 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III(544 毫克, 1 毫摩尔)在四氢呋喃(3 毫升)中的悬浮液。然后逐渐地将温度升到 -10℃。在反应 2 小时之后, 再加入氯化钾(2 当量)在四氢呋喃(1 毫升)中的悬浮液。在补充反应 2 小时之后, HPLC 分析表明反应混合物含有 16.3%(表面内标归一化法)7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 8: 氯化钾/碘甲烷/1, 2-二甲氧基乙烷/10-DAB

预先用戊烷洗涤 20% 氯化钾在矿物油(0.6 克, 3 毫摩尔, 3 当量)中的悬浮液。

在 -20°C ，往处在 1,2-二甲氧基乙烷 (3 毫升) 中的预先用戊烷洗涤的氯化钾悬浮液滴加 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (544 毫克, 1 毫摩尔) 在 1,2-二甲氧基乙烷/碘甲烷 (3/1, 8 毫升) 混合物中的溶液。然后逐渐地将温度升到室温。在搅拌 6 小时 30 分钟之后, HPLC 分析表明反应混合物含有 28.1% (表面内标归一化法) 7,10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 9: 氯化钾/碘甲烷/四氢呋喃/化合物 (V), 式中 $A = (\text{id})$ ($R_1 =$ 苯基、 $R_2 = \text{H}$ 、 $R_3 =$ 叔-丁氧基羰基、 $R_4 = 4$ -甲氧基苯基

预先用戊烷洗涤 20% 氯化钾在矿物油 (0.145 克, 2.4 当量) 中的悬浮液。

在 -78°C ，往在四氢呋喃 (0.7 毫升) 中预先用戊烷洗涤的氯化钾悬浮液滴加 (2R, 4S, 5R)-3-叔丁氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸-4-乙酰基-2 α -苯甲酰氧基-5 β , 20-环氧-1, 7 β , 10 β -三羟基-9-氧代-紫杉-11-烯-13 α -酯 (284 毫克, 0.3 毫摩尔) 在四氢呋喃/碘甲烷混合物 (5/3, 1.6 毫升) 中的悬浮液。然后逐渐地将温度升到 -15°C 。在搅拌 3 小时 30 分钟之后, 将反应混合物倒入水 (15 毫升) 和乙酸乙酯 (15 毫升) 中。有机相经分离后用盐水 (15 毫升) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发 (232 毫克)。粗产物 HPLC 分析表明, 测定的产率为 39% (2R, 4S, 5R)-3-叔丁氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑烷羧酸-4-乙酰基-2 α -苯甲酰氧基-5 β , 20-环氧-1-羟基-9-氧代-7 β , 10 β -二甲氧基-紫杉-11-烯-13 α -酯。

实施例 10: 氯化钠/碘甲烷/四氢呋喃/10-DAB

预先用戊烷洗涤 55% 氯化钠在矿物油 (0.13 克, 3 毫摩尔, 3 当量) 中的悬浮液。

在 0°C ，往处在四氢呋喃 (3 毫升) 中的预先用戊烷洗涤的氯化钠悬浮液, 滴加 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (544 毫克, 1 毫摩尔) 在四氢呋喃/碘甲烷混合物 (3/2, 5 毫升) 中的悬浮液。然后逐渐地将温度升到室温。在搅拌 7 小时 30 分钟之后, 将反应混合物倒入水 (25 毫升) 和异丙醚 (25 毫升) 中。出现沉淀, 用烧结玻璃过滤器过滤。这样回收 57 毫克含有 67

% (表面内标归一化法) 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素的产物。

实施例 11: 正-丁基锂/叔-丁醇钾/四氢呋喃/10-DAB

让正-丁基锂在己烷中的溶液 (2 毫升, 3 毫摩尔, 3 当量) 在真空下蒸发。其残余物预先冷却到 -78°C , 再用四氢呋喃 (3 毫升) 溶解。然后加入叔-丁醇钾 (336 毫克, 3 毫摩尔, 3 当量), 接着加入 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (544 毫克, 1 毫摩尔) 在四氢呋喃/碘甲烷混合物 (3/2, 5 毫升) 中的悬浮液。逐渐地将温度升到室温。在反应 3 小时 45 分钟之后, 将反应混合物倒入水 (10 毫升) 和异丙醚 (10 毫升) 中。在 4°C 结晶一夜之后, 回收 75 毫克含有 61% (表面内标归一化法) 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素的晶体。

实施例 12: 正-丁基锂/叔-丁醇钾/二异丙基胺/四氢呋喃/10-DAB

让正-丁基锂在己烷中的溶液 (2 毫升, 3 毫摩尔, 3 当量) 在真空下蒸发。其残余物预先冷却到 -78°C , 再用二异丙基胺 (0.5 毫升, 3 毫摩尔, 3 当量) 在四氢呋喃 (3 毫升) 中的溶液溶解。然后加入叔-丁醇钾 (336 毫克, 3 毫摩尔, 3 当量), 接着加入 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (544 毫克, 1 毫摩尔) 在四氢呋喃/碘甲烷混合物 (3/2, 5 毫升) 中的悬浮液。逐渐地将温度升到室温。在反应 19 小时之后, HPLC 分析表明, 反应混合物含有 24% (表面内标归一化法) 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 13: 氨基化钠/正-丁醇/四氢呋喃/10-DAB

将氨基化钠 (173 毫克, 4 毫摩尔, 4 当量) 和正-丁醇 (0.13 毫升, 1.3 毫摩尔, 1.3 当量) 在四氢呋喃 (2 毫升) 中的悬浮液在 45°C 加热 2 小时。在降到室温之后, 将混合物冷却到 -50°C , 再滴加 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (544 毫克, 1 毫摩尔) 在四氢呋喃/碘甲烷混合物 (3/2, 5 毫升) 中的悬浮液。逐渐地将温度升到 -20°C 。在搅拌 2 小时 20 分钟之后, 将反应混合物倒入水 (10 毫升) 和异丙醚 (10 毫升) 中。沉淀用烧结玻璃过滤器过滤, 得到 160 毫克粗产物, 该产物含有 37% (表面内标归一化法) 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素。

实施例 14: 四氟硼酸三甲基氧鎓/1, 8-双(二甲基-氨基)萘/4 埃

分子筛/10-DAB

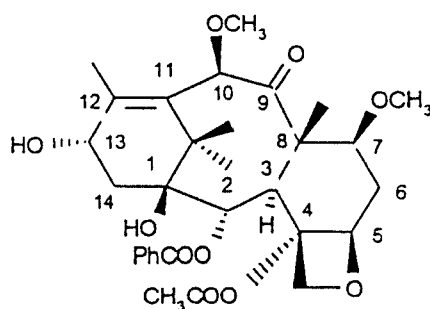
在 25°C, 往 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (109 毫克, 0.2 毫摩尔) 在二氯甲烷 (4 毫升) 中的悬浮液, 相继地加入 1, 8-双 (二甲基-氨基) 萘 (514 毫克, 2.4 毫摩尔, 12 当量)、4 埃分子筛 (700 毫克) 和四氟硼酸三甲基氧鎓 (296 毫克, 2 毫摩尔, 10 当量)。在室温下搅拌 24 小时之后, HPLC 分析表明反应混合物含有 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素, 测定产率为 17%。

实施例 15

在 20°C, 往 10-脱乙酰基浆果赤霉素 III (0.2876 克, 0.46 毫摩尔) 在乙酸乙酯 (7.8 毫升) 中的悬浮液, 相继地加入 1, 8-双 (二甲基-氨基) 萘 (1.2744 克, 5.95 毫摩尔, 12.8 当量) 和四氟硼酸三甲基氧鎓 (0.7598 克, 14 毫摩尔, 11 当量)。在温度 45-50°C 下搅拌 2 小时 20 分钟之后, HPLC 分析表明反应混合物含有 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素, 测定产率为 62%。

对 7, 10-二甲氧基-10-脱乙酰基浆果赤霉素 III 化合物进行分析。

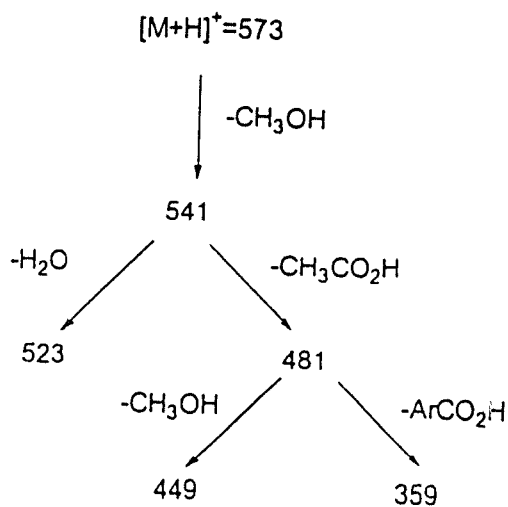
用 Bruker AM 360 谱仪进行 NMR 分析, 对于质子, 在 360MHz 操作, 对于碳 13, 在 90 MHz 操作, 该谱仪配置 5 毫米质子/碳 13 两种探测器。化学位移以 ppm 表示; DMSO 用作外参比物 (质子为 2.44 ppm, 碳为 39.5 ppm)。采用变温装置将温度控制在 300K。



位置	NMR ¹ H			NMR ¹³ C
	δ (ppm)	峰裂数	J (Hz)	d (ppm)
1	-	-	-	75.2
2	5.34	双峰	7.2	74.3
3	3.71	双峰	7.2	47.0
4	-	-	-	80.0
5	4.93	双峰	9.1	83.2
6	1.44/2.64	多重峰	-	31.7
7	3.76	双峰的双峰	10.5/6.5	80.4
8	-	-	-	56.6
9	-	-	-	205.3

位置	NMR ¹ H			NMR ¹³ C
	δ (ppm)	峰裂数	J(Hz)	d (ppm)
10	4.70	单峰	-	82.7
11	-	-	-	132.7
12	-	-	-	143.9
13	4.61	多重峰	-	66.1
14	2.13	多重峰	-	39.3
15(CH ₃)	0.90	单峰	-	20.5
				26.9
1(OH)	4.33	单峰	-	-
2(PhCOO)	7.5(2H)	三峰		165.1(C=O)
	7.6(1H)	三峰		130.1/129.4
	8.0(邻 C=O)	双峰	7.5	128.6/133.1
4(Ac)		单峰	-	169.6(C=O)
	2.15			22.3
4(CH ₂ O)		体系 AB	未测定	76.8
7(OCH ₃)	3.99	单峰	-	56.4
8(CH ₃)	3.17	单峰	-	10.0
10(O CH ₃)	1.47	单峰	-	56.0
12(CH ₃)	3.25	单峰	-	15.0
13(OH)	1.93	双峰	4.5	-
	5.25			

SM: 直接加入; 离子化方式 ESI+.



IR (KBr) :

3552.5 cm ⁻¹	(仲)醇的 O-H
3434.9 cm ⁻¹	(叔)醇的 O-H
2972.2-2931.5-2892.6 cm ⁻¹	烃骨架
2826.9 cm ⁻¹	O-CH ₃ 结构单元的 C-H
1716-1705.3 cm ⁻¹	OAc 结构单元和酮的 C=O
1269.7-1250.8 cm ⁻¹	芳族醚的 C-O
1098.3-1068.7 cm ⁻¹	醇和环醚的 C-O