

立体选择性合成紫杉醇 C-13 侧链

周忠强¹, 梅兴国²

(1. 中南民族大学化学与生命科学学院, 湖北 武汉 430074;

2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要:以苯甲醛和氯乙酸乙酯为原料, 经 Darzens 缩合反应合成了反式-3-苯基缩水甘油酸乙酯, 然后在 25℃ 以氨水开环得赤型-3-苯基异丝氨酸酰胺。赤型-3-苯基异丝氨酸酰胺在对甲苯磺酸存在下与甲醇回流 24 h, 再以苯甲酰氯酰化得赤型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯。赤型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯以二氯亚砷翻转 C-2 位构型生成苏型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯。苏型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯在 0℃ 水解即得紫杉醇 C-13 侧链苏型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸。

关键词:紫杉醇; 侧链; 合成

中图分类号: O621.3; TQ216

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2005)01-0033-03

Stereoselective synthesis of taxol C-13 side chain

ZHOU Zhong-qiang¹, MEI Xing-guo²

(1. College of Chemistry and Life Sciences, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China;

2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

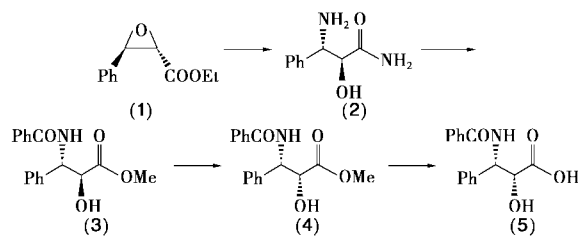
Abstract: Trans-3-phenylglycidate ethyl ester was prepared from benzaldehyde and ethyl chloroacetate through Darzens condensation reaction. The opening-ring of trans-3-phenylglycidate ethyl ester with ammonium hydroxide at 25℃ provided the erythro-3-phenylisoserineamide. The erythro-3-phenylisoserineamide was refluxed with methanol for 24 h in the presence of para-toluenesulfonic acid and then benzoylation with benzoyl chloride gave erythro-N-benzoyl-3-phenylisoserine methyl ester which was treated with thionyl chloride gave the threo-N-benzoyl-3-phenylisoserine methyl ester, with the inversion of configuration at the C-2. Hydrolysis of the threo-N-benzoyl-3-phenylisoserine methyl ester at 0℃ produced the taxol C-13 side chain threo-N-benzoyl-3-phenylisoserine.

Key words: taxol; side chain; synthesis

紫杉醇(taxol)抗癌机理独特, 已被用来治疗多种癌症, 多年来对于紫杉醇的化学合成研究虽取得了成功, 但合成路线较长, 收率很低, 目前尚无法实现工业化^[1], 而紫杉醇的化学半合成已取得成功, 国外已用半合成法生产紫杉醇^[2]。化学半合成所用的母核可从红豆杉属植物中以 0.1% 的含量分离得到, 但 C-13 侧链必须化学合成。有关 C-13 侧链的合成已有多篇文献报道, 包括手性池法^[3]、酶或微生物过程^[4]、手性辅剂^[5]、不对称催化^[6]、化学拆分^[7]等方法, 但大多不适于大规模合成。笔者从易得原料出发, 立体选择性地合成了紫杉醇 C-13 侧链的外消旋体, 而外消旋体容易拆分得到紫杉醇 C-13 侧链(2*R*, 3*S*)-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸^[8]。

1 实验部分

1.1 合成路线



1.2 仪器与试剂

Thiele 熔点测定管(温度计未校正)。红外光谱(IR)用 Nexus 470 型红外光谱仪测定。核磁共振氢谱(¹H-NMR)用 Mercury 300 型核磁共振谱仪测定, 四甲基硅烷作内标。试剂均为化学纯或分析纯。

1.3 合成步骤

1.3.1 反式-3-苯基缩水甘油酸乙酯(1)的合成

按文献[9]的方法合成。

1.3.2 赤型-3-苯基异丝氨酸酰胺(2)的合成

反式-3-苯基缩水甘油酸乙酯(20.0 g, 104

收稿日期: 2004-10-09

基金项目: 国家“863”项目(102-12-06-01)和中南民族大学自然科学基金资助项目

作者简介: 周忠强(1974-), 男, 博士, 副教授, 从事有机合成、不对称合成、天然产物以及药物研究, zhou.zq@163.net。

mmol)于搅拌下滴加到氨水(250 mL,质量分数28%)中。反应混合物于25℃搅拌72 h。减压蒸去溶剂,剩余物以甲醇重结晶得到产物(2)(15.2 g,81%)。产物熔点190~192℃;IR, $\nu_{\max}$:3 400,3 300,3 200,1 660 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / D_2O), δ :3.90(d, J =3.3Hz,1H,CH),4.10(d, J =3.3Hz,1H,CH),7.20~7.40(m,5H,Ph)。

1.3.3 赤型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯(3)的合成

对甲苯磺酸4.75 g(25 mmol)和赤型-3-苯基异丝氨酸酰胺1.8 g(10 mmol)加入到100 mL无水甲醇中,回流24 h后蒸去溶剂,分别按以下2种方法进行处理。

方法一:将剩余物悬浮于100 mL CHCl_3 中,滴加7.2 g(70 mmol)三乙胺。所得混合物在室温搅拌0.5 h,向其中滴加苯甲酰氯(1.4 g,10 mmol)的 CHCl_3 (10 mL)溶液,搅拌过夜。所得混合物先后以稀盐酸和饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, MgSO_4 干燥。去溶剂,剩余物以 CHCl_3 重结晶得无色晶体(3)(2.3 g,77%)。

方法二:将剩余物加到冷至0℃的50 mL饱和

NaHCO_3 溶液中,在剧烈搅拌下向其中滴加苯甲酰氯(1.4 g,10 mmol),继续在此温度搅拌3 h。所得混合物抽滤,得无色固体。水层以乙酸乙酯(2×30 mL)萃取, MgSO_4 干燥,去溶剂,得黄色固体。合并所得固体,以 CHCl_3 重结晶得产物(3)(2.4 g,80%)。产物熔点132~133℃;IR, $\nu_{\max}$:3 500,3 350,1 725,1 635,1 510,1 435,1 320,1 220,1 100 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ :2.60(br,1H,OH),3.73(s,3H, CH_3),4.71(d, J =3.6Hz,1H, CHCOO),5.62(dd, J =8.5,3.5Hz,1H,CHN),7.18(d, J =8.5Hz,1H,NH),7.25~7.52(m,8H,Ph),7.80~7.83(m,2H,Ph)。

1.3.4 苏型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯(4)的合成

按文献[10]的方法合成。

1.3.5 苏型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸(5)的合成

在0℃下向化合物(4)(299 mg,1 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中滴加氢氧化锂(1 mol/L,2.1 mL)水溶液,所得混合物继续在此温度下搅拌1 h。反应混合物以乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)稀释,水层被分开并以乙酸乙酯(10 mL)萃取。合并乙酸乙酯,

固相含量高,浆料黏度上升时的温度低,使得凝固成型时,坯体固化快。

随固相含量的增加,酯化淀粉原位凝固成型坯体的线收缩率和干燥强度下降,而坯体的相对密度不断增加。固相含量较低时,气孔分布范围变宽,孔径增大,断面显微结构差,孔洞增多;当固相含量大于50%后,坯体微观结构明显改善,气孔分布均匀,孔径小。

参考文献

- [1] Young A C, Omatete O O, Janney M A. [J]. J Am Ceram Soc, 1991, 74: 612-618.
- [2] Zhou L J, Huang Y, Xie Z P. [J]. J Europ Ceram Soc, 2000, 20: 85-90.
- [3] Si W J, Graule T J, Baader F H, et al. [J]. J Am Ceram Soc, 1999, 82(5): 1129-1136.
- [4] Regents of the University of California. Method for preparation of dense ceramic products[P]. US 5188780, 1993-02-23.
- [5] Sandvik AB. Method for forming ceramic by temperature induced flocculation[P]. US 5340532, 1994-08-23.
- [6] 宋贤良, 陈玲, 叶建东. [J]. 硅酸盐通报, 2004, (3): 68-72.
- [7] Kim D J, Kim H, Lee J K. [J]. J Mater Sci, 1998, 33(11): 2931-2935.
- [8] 杨金龙, 黄勇, 司文捷, 等. [J]. 硅酸盐学报, 1997, 25(5): 514-519. ■

(上接第32页)

Al_2O_3 颗粒间的均匀性很差。当固相含量增至50%和55%时,所得坯体断面非常平整,陶瓷颗粒间排列紧密,气孔尺寸小且分布均匀。这主要是由于固相含量较低的浆料稳定性差,容易分层所致;其次是当酯化淀粉的用量一定时,改变固相含量,却相对增加了低固相含量浆料中有机物的量,也使得成型后的坯体经脱脂后断面气孔增多。随固相含量增加,浆料的稳定性增强,陶瓷颗粒能够较长时间保持相对稳定和良好分散状态,便于在成型过程中陶瓷颗粒能够密实化堆积,从而能得到具有性能良好的 Al_2O_3 陶瓷坯体。

3 结语

随固相含量增加,淀粉- Al_2O_3 陶瓷浆料黏度不断增加,但即使是58%的高浓悬浮浆料,表观黏度仍小于1 mPa·s,易于注模。淀粉- Al_2O_3 陶瓷浆料是塑性流体,具有剪切稀化的流变特性,剪切速率一定时,淀粉- Al_2O_3 陶瓷浆料的黏度在一定温度范围内基本不变,当加热升温至一定值时,黏度才开始上升。固含量的变化影响了浆料黏度上升时的温度,

以饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤。合并水层,冷至 0℃,以 18% (含 HCl 质量分数)的盐酸酸化到 pH = 3。所得混合物以乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。合并乙酸乙酯,以饱和氯化钠水溶液(2 × 10 mL)洗涤, MgSO₄ 干燥。去溶剂,剩余物以 CHCl₃ 重结晶得最终产物(5)(237 mg, 83%)。产物熔点 199 ~ 200℃; IR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3 500, 3 350, 1 700, 1 640, 1 515, 1 360, 1 110; ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ : 4.36 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.00 ~ 4.60 (br, 1H), 5.45 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 7.22 ~ 7.54 (m, 9H), 7.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H)。

2 讨论

以苯甲醛和氯乙酸乙酯为原料,经 Darzens 缩合反应^[9]得到反式-3-苯基缩水甘油酸乙酯。所得环氧化合物以氨水高选择性地对 C-3 位开环得赤型-3-苯基异丝氨酸酰胺,产物以甲醇重结晶即可纯化。与文献^[10]采用氨的甲醇溶液在 100℃ 下进行反应相比较,具有原料价廉易得、操作简单的优点。

赤型-3-苯基异丝氨酸酰胺以对甲苯磺酸催化酯化,中间产物不加分离,采用三乙胺作碱 CHCl₃ 作溶剂和 NaHCO₃ 作碱水作溶剂 2 种方法,直接苯甲酰化得赤型-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯。其中采用 NaHCO₃ 作碱、水作溶剂具有不使用有机溶剂、成本低的优点,且产率较高。赤型-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯以二氯亚砷经 ■ 唑烷中间体翻转 C-2 位羟基构型得苏型-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯^[10]。

苏型-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯水解

即得目标产物苏型-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸。苏型-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸容易拆分得到紫杉醇 C-13 侧链(2*R*, 3*S*)-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸^[8]。另外,苏型-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯可方便地拆分得到(2*R*, 3*S*)-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯^[7], (2*R*, 3*S*)-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯水解便可得到(2*R*, 3*S*)-*N*-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸。整个合成路线步骤简短,所有产物经减压蒸馏、重结晶即可纯化,所用原料价廉易得,是一条适于大规模合成的路线。

参考文献

- [1] 黄化民,李叶芝.[J].合成化学,1998,6(3):238-247.
- [2] 周忠强,梅兴国,常俊丽,等.[J].广州化学,2001,26(3):52-60.
- [3] Kearns J, Kayser M M.[J].Tetrahedron Letters,1994,35(18):2845-2848.
- [4] Kayser M M, Mihovilovic M D, Kearns D, et al.[J].J Org Chem, 1999,64(18):6603-6608.
- [5] Kanazawa A M, Davies J N, Greene A E.[J].J Chem Soc Chem Commun,1994:2591-2592.
- [6] Adger B M, Barkley J V, Bergeron S, et al.[J].J Chem Soc Perkin trans 1,1997,23:3501-3507.
- [7] Srivastava R P, Zjawiony J K, Peterson J R, et al.[J].Tetrahedron Asymmetry,1994,5(9):1683-1688.
- [8] Bristol-Myers Squibb Company. Reduction and resolution methods for the preparation of phenylserine derivatives useful as intermediates for preparing taxanes[P].US 5602272,1997-02-11.
- [9] Field L, Carlile C G.[J].J Org Chem,1961,26:3170-3176.
- [10] 周忠强,梅兴国,常俊丽.[J].应用化学,2001,18(4):318-320.

■

伊士曼合资企业投产山东

伊士曼与中国石化集团齐鲁石化公司的合资企业——齐鲁伊士曼精细化工有限公司 2004 年 11 月 20 日举行开业典礼,同时宣布合资企业在山东淄博正式成功投产。

齐鲁伊士曼精细化工有限公司由美国伊士曼化工公司在中国的全资子公司伊士曼化工有限公司与中国石化集团齐鲁石化公司合资建成,位于山东省淄博市,于 2003 年 9 月开始建设,2004 年 10 月建成投产。该合资厂是伊士曼公司继 1998 年与南京扬子石化工业公司合资建立南京扬子伊士曼化工有限公司、生产 Eastotac 碳氢化物粘合树脂后,在中国精细化工市场的第二个重大投资项目。

齐鲁伊士曼精细化工有限公司主要生产 Texanol 酯

醇和 TXIB 增塑剂。Texanol 酯醇是全球最先进的优质建筑乳胶漆成膜助剂;TXIB 增塑剂是乙烯基、聚酯橡胶和其他聚合物的改性剂,可用于制造玩具、地板、人造皮革及一次性医疗手套。该合资企业将成为一个世界顶级的生产基地,既能满足伊士曼中国客户的需求,必要时产品还可出口海外,平衡全球市场供求。

伊士曼公司希望与中国石化齐鲁股份公司建立合资企业,合作伙伴中石化能够保证稳定快速的原材料供给,为其带来在中国及亚太地区的长期业务发展。

作为最早入驻齐鲁化学工业区的大型中美合资企业,齐鲁伊士曼精细化工有限公司此次开工投产,将极大地促进齐鲁化学工业区的整体发展。