

苏型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸甲酯的合成

周忠强* 梅兴国 常俊丽

(华中科技大学生命科学与技术学院 武汉 430074)

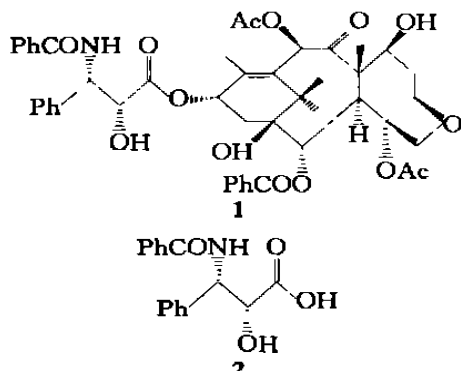
关键词 紫杉醇, 苏型-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸, 合成

中图分类号: O621.3

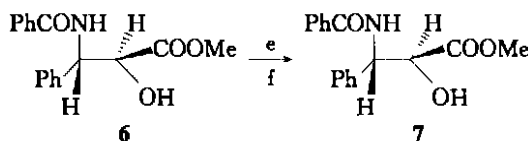
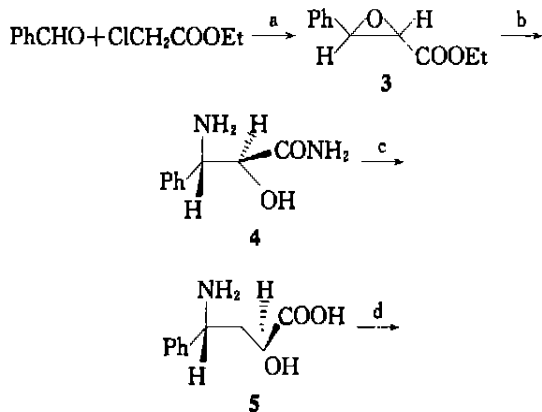
文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2001)04-0318-03

紫杉醇 (taxol, **1**) 是 Wani 等^[1]从短叶红豆杉 (*Taxus brevifolia*) 的树皮中分离得到的抗癌化合物。该化合物抗癌机理独特, 已被用来治疗多种癌症。但紫杉醇在植物中的含量很低。紫杉醇的生物合成已取得较大进展^[2]。其化学全合成虽已成功^[3], 但合成路线较长, 收率很低, 目前无法实现工业化。紫杉醇的化学半合成已取得成功^[4], 为扩大紫杉醇的来源提供了有效途径。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, 但侧链 **2** 必须化学合成。



本文以苯甲醛和氯乙酸乙酯为原料, 经 Darzens 缩合反应立体选择性地合成了外消旋紫杉醇侧链甲酯 **7**, 该合成路线未见文献报道:



a. MeOH, NaOMe; b. NH₃, MeOH; c. Ba(OH)₂, H₂SO₄;
d. PhCOCl, NaHCO₃, CH₂N₂; e. SOCl₂, CHCl₃;
f. HCl, NaHCO₃

温度计未经校正; IR 用 Shimadzu IR-435 型红外光谱仪测定, 溴化钾压片; ¹H NMR 用 Mercury 300 型核磁共振谱仪测定, TMS 作内标; 元素分析用 PE-2400 型元素分析仪测定。

苯甲醛为分析纯, 天津市化学试剂二厂, 用前蒸馏; 氯乙酸乙酯为分析纯, 上海五金化工厂; 苯甲酰氯为分析纯, 上海化学试剂站中心化工厂; 二氯亚砷为分析纯, 兴塔化工厂, 用前蒸馏。重氮甲烷按文献 [5] 方法制备。溶剂用前均按一般方法纯化。

反式 3-苯基缩水甘油酸乙酯 (**3**): 在冰浴冷却下的烧瓶中加入 165 mL 无水甲醇, 通入 N₂ 气, 加入 12.7 g (550 mmol) 金属钠, 待金属钠反应完毕, 滴加 37.3 mL (370 mmol) 苯甲醛和 58.6 mL (550 mmol) 氯乙酸乙酯的混合物, 维持反应温度不超过 5℃, 滴加完毕, 在 0℃ 反应 24 h, 减压去甲醇, 把反应混合物倒入 250 mL 水中, 乙醚 (50 mL × 4) 萃取, MgSO₄ 干燥有机相, 蒸去乙醚, 粗产物减压蒸馏 (146℃, 1.333 Pa) 得无色油状液体 51.1 g, 产率 72%。IR, ν/cm⁻¹: 1740, 1440, 1200。 ¹H NMR (CDCl₃), δ: 1.32 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 3.51 (d, 1H, J = 2.1 Hz, CHCOO), 4.10 (d, 1H, J = 1.8 Hz, CHO), 4.10~4.40 (m, 2H, OCH₂), 7.35 (m, 5H,

Ph).

赤型 3 苯基异丝氨酸酰胺 (4): 把 530 mL 绝对无水甲醇置于 -15°C 以下的冰盐浴中, 加入 3 (20.0 g, 104 mmol), 通入干燥的 NH_3 气直到饱和为止, 溶液变成浅绿色, 迅速转入耐压封管中. 置于 100°C 的水浴中振荡 24 h, 减压蒸去甲醇, 加入甲醇和二氯甲烷各 5.0 mL, 置于 -20°C 冰柜中, 析出针状晶体, 在甲醇中重结晶得产物 12.2 g, 产率 65%, $\text{mp } 190\sim 192^{\circ}\text{C}$. IR, ν/cm^{-1} : 3 400, 3 300, 3 200, 1 660. $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O})$, δ 3.90(d, 1H, $J=3.3$ Hz, CH), 4.10(d, 1H, $J=3.3$ Hz, CH), 7.20~7.40(m, 5H, Ph). 元素分析 $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$, 实测值 (计算值) %: C 59.90 (60.00), H 6.70 (6.67), N 15.35 (15.55).

赤型 3 苯基异丝氨酸 (5): 将 1.63 g (9.05 mmol) 4 加到 2.88 g (9.10 mmol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 和 16.0 mL 水配成的溶液中, 100°C 下搅拌回流, 放出的氨气定期用 pH 试纸在液体上方检测, 一旦为中性, 则反应完成 (约需 8 h). 冷却到 80°C , 加入水 120 mL, 保持 80°C 20 min, 加入 0.91 g 的 H_2SO_4 , 酸化至 pH 值为 6.0 左右, 继续搅拌 20 min, 冷却到室温, 滤去 BaSO_4 沉淀, 得清液. 减压去水, 得白色固体 1.44 g, 可直接用于下步反应, 产率 88%, $\text{mp } 235\sim 237^{\circ}\text{C}$ (分解). IR, ν/cm^{-1} : 3 500~2 400, 1 580, 1 140, 700. $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$, δ 3.90(d, 1H, $J=3.9$ Hz, CH), 4.10(d, 1H, $J=3.9$ Hz, CH), 7.10~7.50(m, 5H, Ph). 元素分析 $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$, 实测值 (计算值) %: C 59.30 (59.66), H 6.13 (6.13), N 7.67 (7.61).

赤型 N 苯甲酰基 -3 苯基异丝氨酸甲酯 (6): 将 0.40 g (2.20 mmol) 5 加到 55 mL 10% 的 NaHCO_3 溶液中, 冷却到 $0\sim 4^{\circ}\text{C}$, 滴加 0.75 mL (6.25 mmol) 苯甲酰氯. 在 $0\sim 4^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 6 h, 加入 18% 的盐酸调 pH 为 1, 得白色悬浮物, 用 $V(\text{THF})/V(\text{CH}_2\text{Cl}_2)=4:1$ 萃取, 有机相用 MgSO_4 干燥, 减压去溶剂得白色固体. 将所得固体溶于 10.0 mL 丙酮, 加入 400 mL 石油醚 ($30\sim 60^{\circ}\text{C}$), 静置 8 h, 析出白色固体. 过滤, 干燥, 以重氮甲烷处理得 0.44 g (67%) 6, $\text{mp } 131\sim 132^{\circ}\text{C}$. IR, ν/cm^{-1} : 3 500, 3 350, 1 725, 1 635, 1 510, 1 435, 1 320, 1 220, 1 100. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ 2.60(br, 1H, OH), 3.73(s, 3H, CH₃), 4.71(d,

1H, $J=3.6$ Hz, CHCOO), 5.62(dd, 1H, $J=8.5$, 3.5 Hz, CHN), 7.18(d, 1H, $J=8.5$ Hz, NH), 7.25~7.52(m, 8H, Ph), 7.80~7.83(m, 2H, Ph). 元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, 实测值 (计算值) %: C 68.21 (68.22), H 5.65 (5.72), N 4.69 (4.68).

苏型 N 苯甲酰基 -3 苯基异丝氨酸甲酯 (7): 将 1.9 g (6.2 mmol) 6 分次加到 1.9 g (16 mmol) 二氯亚砷的 CHCl_3 (10 mL) 溶液中, 在 45°C 搅拌 5 h, 浓缩, 重新溶于 10 mL CHCl_3 , 回流 48 h. 以 20% 的 K_2CO_3 溶液洗涤, 水层以 CHCl_3 (10 mL $\times$ 3) 萃取. 合并有机相, MgSO_4 干燥. 减压去溶剂, 将剩余物溶于 12 mL 甲醇, 加入 4 mL 1 mol/L 的盐酸, 回流 2 h 后浓缩. 加入 10 mL CHCl_3 和 0.4 g NaHCO_3 的饱和水溶液, 室温搅拌过夜. 分得有机层, 水层以 CH_2Cl_2 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, MgSO_4 干燥. 蒸去溶剂, 剩余物以 CHCl_3 -MeOH (50:1) 重结晶得 0.8 g (42%) 7, $\text{mp } 157\sim 158^{\circ}\text{C}$. IR, ν/cm^{-1} : 3 360, 1 720, 1 640, 1 525, 1 435, 1 320, 1 230, 1 090. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ 2.20(br, 1H, OH), 3.84(s, 3H, CH₃), 4.64(d, 1H, $J=1.8$ Hz, CHCOO), 5.75(dd, 1H, $J=7.5$, 1.5 Hz, CHN), 6.98(d, 1H, $J=8.4$ Hz, NH), 7.26~7.52(m, 8H, Ph), 7.76~7.78(m, 2H, Ph). 元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, 实测值 (计算值) %: C 68.44 (68.22), H 5.85 (5.72), N 4.54 (4.68).

结果与讨论

以苯甲醛和氯乙酸乙酯为原料, 经 Darzens 反应^[6]得到反式 3 苯基缩水甘油酸乙酯, 其副产物 3 苯基 -3 羟基 -2 氯丙酸乙酯并不能通过蒸馏除去, 但不影响下一步反应. 所得环氧化合物氨解开环, 粗产物重结晶得到 4, 4 经 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 催化水解得 5, 5 不经纯化直接用于下一步反应, 6 以二氯亚砷经 唑烷中间体翻转 2 位羟基构型得目标化合物 7^[7]. 7 可方便地拆分得到 (2R, 3S)-N-苯甲酰基 -3 苯基异丝氨酸甲酯^[8], 再经水解便可得到紫杉醇侧链 2^[7]. 本法步骤简短, 经减压蒸馏, 重结晶即可纯化, 易于产业化.

参 考 文 献

- 1 Wani M C, Taylor H L, Wall M E, et al. *J Am Chem Soc*, 1971, **93** 2325
- 2 GAN Fan-Yuan (甘烦远), SHEN Yue-Mao (沈月毛), HAO Xiao-Jiang (郝小江). *Shengwu*

Gongcheng Jinzhan (生物工程进展), 2000, **20**(1): 52

3 Wender P A, Badham N F, Conway S P, *et al.* *J Am Chem Soc*, 1997, **119**(11): 2757

4 YANG Pei-Ming (杨培明). *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* (中国医药工业杂志), 1996, **27**(2): 85

5 HAN Guang-Dian (韩广甸). *Handbook of Organic Preparations* (有机制备化学手册), 1st Edn (第 1

版). Beijing (北京): Chemical Industry Press (化学工业出版社), 1980: 134

6 Field L, Carlile C G. *J Org Chem*, 1961, **26**: 3170

7 Gou D M, Liu Y C, Chen C S. *J Org Chem*, 1993, **58**: 1287

8 Srivastava R P, Zjawiong J K, Peterson J R, *et al.* *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, **5**(9): 1683

Synthesis of Threo-*N*-Benzoyl-3-Phenylisoserine Methyl Ester

ZHO U Zhong-Qiang^{*}, MEI Xing-Guo, CHANG Jun-Li
(School of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

Abstract Threo-*N*-benzoyl-3-phenylisoserine methyl ester was synthesized. Compound **3** was first prepared from benzaldehyde and ethyl chloroacetate by Darzens condensation, then through am-monolysis, hydrolysis, acylation and methylation, erythro-*N*-benzoyl-3-phenylisoserine methyl ester was obtained. The C-2 configuration inversion of the latter compound affords the title compound in yield of 42%. The compound was characterized by IR, ¹H NMR and elemental analysis.

Keywords taxol, threo-*N*-benzoyl-phenylisoserine methyl ester, synthesis