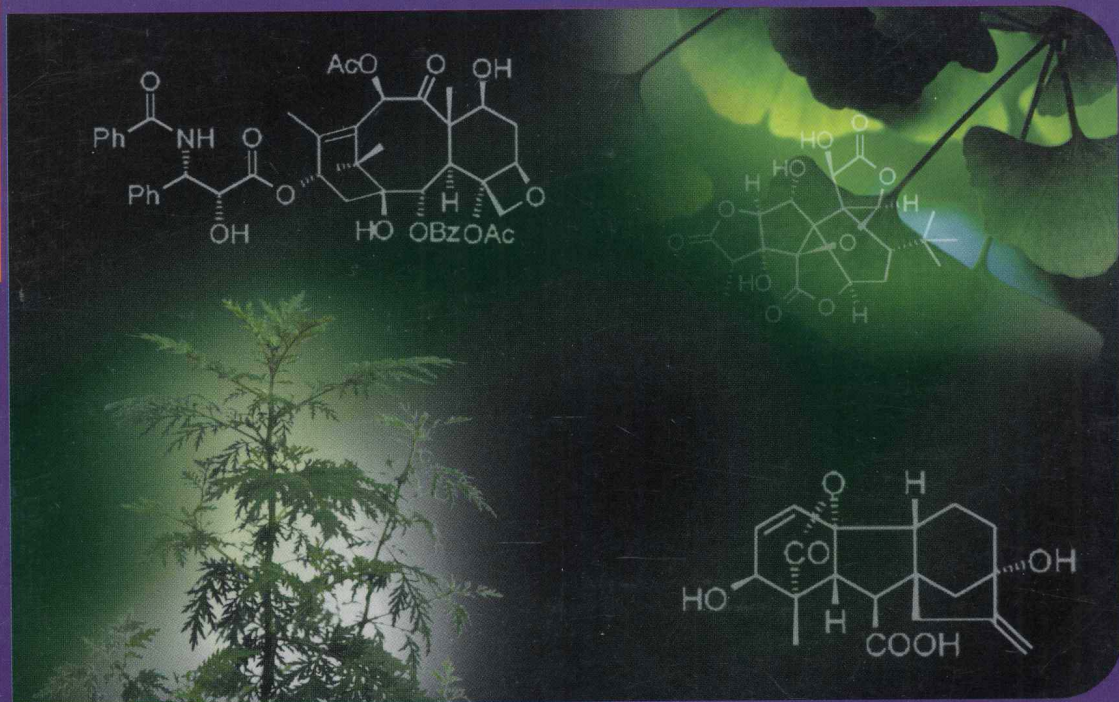


天然产物全合成系列丛书



天然产物全合成荟萃

—— 萜类

吴毓林 何子乐 等 编著



科学出版社
www.sciencep.com



中国科学院科学出版基金资助出版

天然产物全合成系列丛书

天然产物全合成荟萃 ——菇类

吴毓林 何子乐 等 编著

科学出版社

北 京

《天然产物全合成荟萃——萜类》

作者名单

(按姓氏汉语拼音排序)

崔 凯	高 鹏	何子乐	洪 然
洪水叁	胡治隆	李 程	李新宇
李 英	马志强	王洪根	王 勇
吴毓林	伍贻康	杨震宇	姚祝军
翟宏斌	张维河	赵家冀	赵 昱
朱莉莉	朱 强		

序 一

天然产物全合成集中体现了有机化学，尤其是有机合成反应和有机合成设计思想的发展与成就，因此一直是有机化学中受到特别关注的领域，近年来对其似乎更是偏爱有加。化学界的主要刊物上每期都刊有不止一篇的全合成方面的文章；不仅老一辈的有机合成化学家依然活跃，而且很富创意的新人更是不断涌现。多年来，对于个别天然产物全合成发展情况的综述也常见诸于专著和综述性杂志，这些综述常受到广泛的欢迎，因为从中既可以欣赏到合成大师们美妙艺术和科学结合下的精湛的合成设计，也可以看到有机化学中新反应和新技术的巧妙应用。不过，汇集天然产物全合成的专著迄今仍不多见，仅见于 20 世纪 80 年代 Nitya Anand 等著的 *Art in Organic Synthesis*、80 年代末 Corey 等著的 *The Logic of Chemical Synthesis* 以及近年 K. C. Nicolaou 等著的 *Classics in Total Synthesis*。因此，两年前当我得知在我所从事客座研究的何子乐教授和我所的吴毓林教授一起酝酿编辑《天然产物全合成系列丛书》时，我即感到这是一件很有意义的工作。何子乐是台湾交通大学的教授，曾师从两位 Nobel 奖得主 E. J. Corey 和 G. A. Olah，为国外著名出版社撰写过十余本很有影响的专著；吴毓林教授长期从事天然产物全合成的研究，出版了如《天然产物合成化学——科学和艺术的探索》、《现代有机合成化学》等很有影响的著作，因此他们正是撰写此系列书籍最合适的人选。为此，我和香港中文大学的黄乃正校长联袂向中国科学院科学出版基金委员会推荐，希望能资助这一系列专著尽快出版。

两年后的今天，我很高兴地看到，在何子乐、吴毓林二位先生的主持下，海峡两岸数位教授精心编写的《天然产物全合成系列丛书》的第一部《天然产物全合成荟萃——生物碱》已经编辑成集，从书中我们可以看到对于一批著名生物碱全合成的介绍和评述，既有经典的工作，也有新近报道的合成或是经典合成的再合成，相信从事有机化学研究和教学工作的同行对这些内容都会感兴趣，从中既可领略有机化学的发展进程，又能获得启示、筹划未来。在此，也衷心希望该系列图书的接续几部也能在近期内陆续问世。



中国科学院上海有机化学研究所

序 二

何子乐教授和吴毓林教授等编著的系列专著《天然产物全合成系列丛书》是有机合成和有关天然产物化学领域中具有重要意义的新书。一方面，天然产物全合成是有机化学中最受关注且最富启发性的课题；另一方面，该系列专著为海峡两岸有机化学家紧密合作的成果，何、吴两位教授著作等身，在两岸均极具代表性。其首项合作成果，即该套丛书的第一部《天然产物全合成荟萃——生物碱》已于2009年8月出版。第二部由他们编著的图书以萜类为目标，其中描述的紫杉醇、青蒿素、毛喉萜、赤霉素、苦木素、雷公藤素和银杏内酯等都是结构非常复杂的天然分子，而且也是无数合成化学家全合成的目标。这些分子的全合成工作，标志着全合成登峰造极的成就。这些全合成工作，毫无疑问将会为读者带来极有启发性的信息。何、吴两位教授以他们的教学和研究经历，集结海峡两岸一批年轻的有机合成学者，为我国有机化学界推出这套高质量和高学术水平的著作，对从事有机合成的研究人员、高等学校教师和研究生均有非常高的参考价值。



香港中文大学

《天然产物全合成系列丛书》前言

在过去的半个世纪中,有机合成学科的成就虽不能以登峰造极一词形容,但毫无疑问已趋向顶峰。其实,将有机合成与登山比较,相当合适,尤其是从目标导向的合成层面去衡量时,二者都与技术面的发展、设备的改进、规划的妥善程度及经验积累的多寡息息相关。

登山有不同的路线,也正如合成目标的实现一样。有人不畏艰难以显能耐,另有一些人选择最简洁轻松的路途,达到登项目的就心满意足了。无论如何,条件必须要符合形势。目前,地球上仍有未被攀登的峰峦,也有未曾合成的化合物。当然,未发现但值得征服的目标也必然存在。

有机合成的确已趋成熟。而最吸引人的目标分子也应是天然产物一类。这些分子的结构,往往令人叹为观止,也因此对合成化学家发出不可抗拒的呼唤。本套丛书选取一些具有生物活性的天然产物的合成工作,列之以显示有机化学家的业绩和不同想法。由于书中所选取目标分子的吸引力经久不衰,随着合成方法学的进展及键结组合随时间的变化,书中内容对于同行及新进人士阅读反省很有意义。又因篇幅关系,合成途径以流程表示,大多数反应不再做解释,但是特殊反应,尤其牵涉不寻常的立体化学和机理,则加以点评。路线设计评析是作者们最想借之传递的信息。

鉴于英语已经成为当今有机化学中最通行的语言,尤其当用图表表示有机合成路径流程时,采用简单的英语专业术语和缩略词汇已为各种文字的化学书刊所接受,所有进入 SCI 的刊物更以此作为所刊论文格式的基本要求,因而本套丛书也遵循这一方式,但是为了明确起见,每一分册的书末均专门附录了各章节和图表中所用的缩略语。

本套丛书始作筹划之际即蒙中国科学院上海有机化学研究所戴立信先生和香港中文大学黄乃正校长的鼎力支持,二位还在百忙之中为本书作序;中国科学院科学出版基金为本套丛书的出版提供了资助,在此谨表诚挚的谢意。中国科学院上海有机化学研究所董情理女士对来自海峡两岸的书稿精心整理,统一格式,使之得以定稿,也于此一并感谢。

何子乐 吴毓林

前 言

本书是继《天然产物全合成荟萃——生物碱》卷后，为萜类化合物全合成编写的一部专集。萜类化合物在自然界中大量存在，在陆地和海洋生物中均有广泛分布，其类型繁多，数量巨大。据报道，已分离、鉴定的萜类化合物超过 3 万个，为各类天然产物分子中已知数量最多的一类。20 世纪中叶以后更发现众多萜类化合物显示出广泛的生物活性，再加之它们独特的立体化学结构，因而引发了有机合成化学界对其全合成的普遍兴趣，本书选取了其中一些更为瞩目的分子，如黄乃正教授序中所提及的紫杉醇、青蒿素、毛喉萜、赤霉素、苦木素、雷公藤素和银杏内酯等。本书仍遵循生物碱卷的编写体例，即先汇集已发表的合成路线，然后对这些路线加以评析。

因为这些萜类化合物都是十分有名的化合物，长期以来在有机化学界一直受到特别的青睐，因而已发表的合成路线很多，有些甚至达二三十条之多，因此编写的工作量很大，但是相应汇集的知识信息量也特别丰富，在这一意义上本书可以成为一种合成的手册、典籍，从中可以看到有机反应的应用、合成路线设计的技巧和艺术，也可以看到有机合成是如何一步一步地发展，以至于天然产物合成成为一门长盛不衰的学科。

本书撰稿者大多承担着繁重的科研和教学任务，是在百忙中为此作出贡献的，尤其台湾中正大学洪永叁教授还是抱病撰写了精彩的印楝素和银杏内酯两章，谨此一并致以诚挚的敬意。

吴毓林 何子乐

目 录

序一

序二

《天然产物全合成系列丛书》前言

前言

第 1 章	紫杉醇	(1)
第 2 章	青蒿素	(39)
第 3 章	毛喉菇	(66)
第 4 章	革盖菌素	(109)
第 5 章	巴豆醇	(141)
第 6 章	头孢霉芽菌素	(176)
第 7 章	软珊瑚醇	(212)
第 8 章	赤霉酸	(239)
第 9 章	康帕丁	(265)
第 10 章	四酮菌素	(300)
第 11 章	偈海绵内酯	(329)
第 12 章	印楝素	(349)
第 13 章	海兔烷类二萜	(365)
第 14 章	蜚螯酮-B	(391)
第 15 章	苦木素	(412)
第 16 章	绿叶醇	(427)
第 17 章	雷公藤素	(439)
第 18 章	银杏内酯 A 与银杏内酯 B	(457)
第 19 章	十数樟醛	(469)
第 20 章	黑小枝霉三醇	(483)
缩略语		(508)

Contents

Preface 1

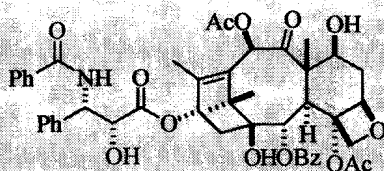
Preface 2

Foreword for *Total Synthesis of Natural Products Series*

Foreword

Chapter 1	Taxol	(1)
Chapter 2	Qinghaosu	(39)
Chapter 3	Forskolin	(66)
Chapter 4	Coriolin	(109)
Chapter 5	Phorbol	(141)
Chapter 6	Aphidicolin	(176)
Chapter 7	Eleutherobin	(212)
Chapter 8	Gibberellic Acid	(239)
Chapter 9	Compactin	(265)
Chapter 10	Quadrone	(300)
Chapter 11	Dysidiolide	(329)
Chapter 12	Azadirachtin	(349)
Chapter 13	Dolabellane Diterpene	(365)
Chapter 14	Periplanone B	(391)
Chapter 15	Quassin	(412)
Chapter 16	Patchouli Alcohol	(427)
Chapter 17	Triptolide	(439)
Chapter 18	Ginkgolide A and Ginkgolide B	(457)
Chapter 19	Warburganol	(469)
Chapter 20	Vinigrol	(483)
Abbreviations		(508)

第 1 章 紫 杉 醇



Paclitaxel, 商品名为 taxol

$C_{47}H_{51}NO_{14}$; MW 853

白色晶体; mp 205~208 °C

$[\alpha]_D^{25} -42^\circ (c\ 0.37, \text{MeOH})$

人们对紫杉醇的研究始于 1963~1964 年。当时,人们发现从 Pacific Yew, *Taxus brevifolia* Nutt. 的树皮中得到的提取物表现出了非常强的细胞毒素和抗白血病活性。随后,这一提取物被送到了位于美国南卡罗莱纳州的 Monroe Wall 博士的实验室里进行分离纯化。1971 年,Monroe Wall 博士和 Mansukh Wani 博士宣布他们发现了该提取物中主要的活性成分——一个奇妙的二萜紫杉醇^[1]。紫杉醇属于紫杉烷类二萜,到目前为止超过 400 个该类化合物被报道。与其他紫杉烷二萜相比,紫杉醇结构的独特之处在于 13 位碳上连接着一个复杂的 β -苯异丝氨酸侧链,另外,母核结构中还包含了一个不常见的四元氧环。

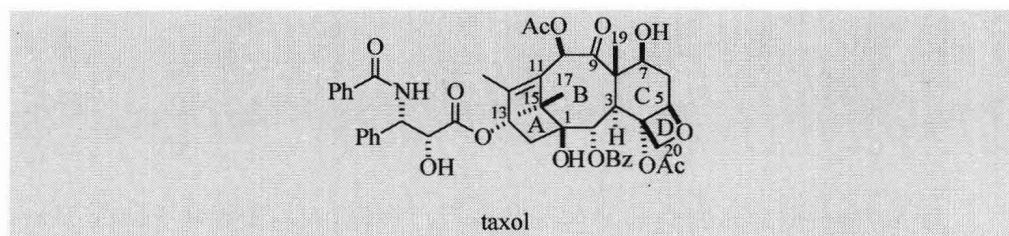
1977 年紫杉醇被美国国家癌症研究所(NCI)选为新药研究的发展对象。1979 年 Horwitz Susan 报道紫杉醇具有促进 α -微管蛋白、 β -微管蛋白聚合为微管的新颖的作用机理。1981 年紫杉醇进入临床 I 期试验,在 20 世纪 80 年代中期顺利进入了 II 期临床。1992 年,紫杉醇被美国食品和药物管理局(FDA)确认为卵巢癌治疗药物,两年后又被确认为治疗乳腺癌的药品。至此,紫杉醇的临床应用不断增加,如今不仅用来治疗卵巢癌和乳腺癌,同时也用于治疗小细胞肺癌、头颈部鳞状癌等多种癌症。此外,其半合成类似物多烯紫杉醇也于 1996 年获美国 FDA 批准,用于治疗晚期乳腺癌和卵巢癌^[2]。根据 *Med. Ad. News* 2003 年 5 月的报道,2002 年多烯紫杉醇被列为美国处方药的前 400 位,年销售额约为 11.92 亿美元,同年紫杉醇的年销售额也高达 8.57 亿美元。

2003 年 4 月紫杉醇及喜树碱的发现被美国化学学会赞誉为美国化学史上的里程碑^[3]。

* 单位:度。为简便起见,本书统一予以省略。

1.1 合成路线

由于紫杉醇独特的作用机理、显著的生理活性、有限的自然资源(紫杉醇仅能以 0.014% 的低浓度从红豆杉的树皮中得到,红豆杉树皮生长缓慢且不可再生)以及其分子所具有的新颖而复杂的结构,一直以来,对紫杉醇的全合成工作就备受关注。



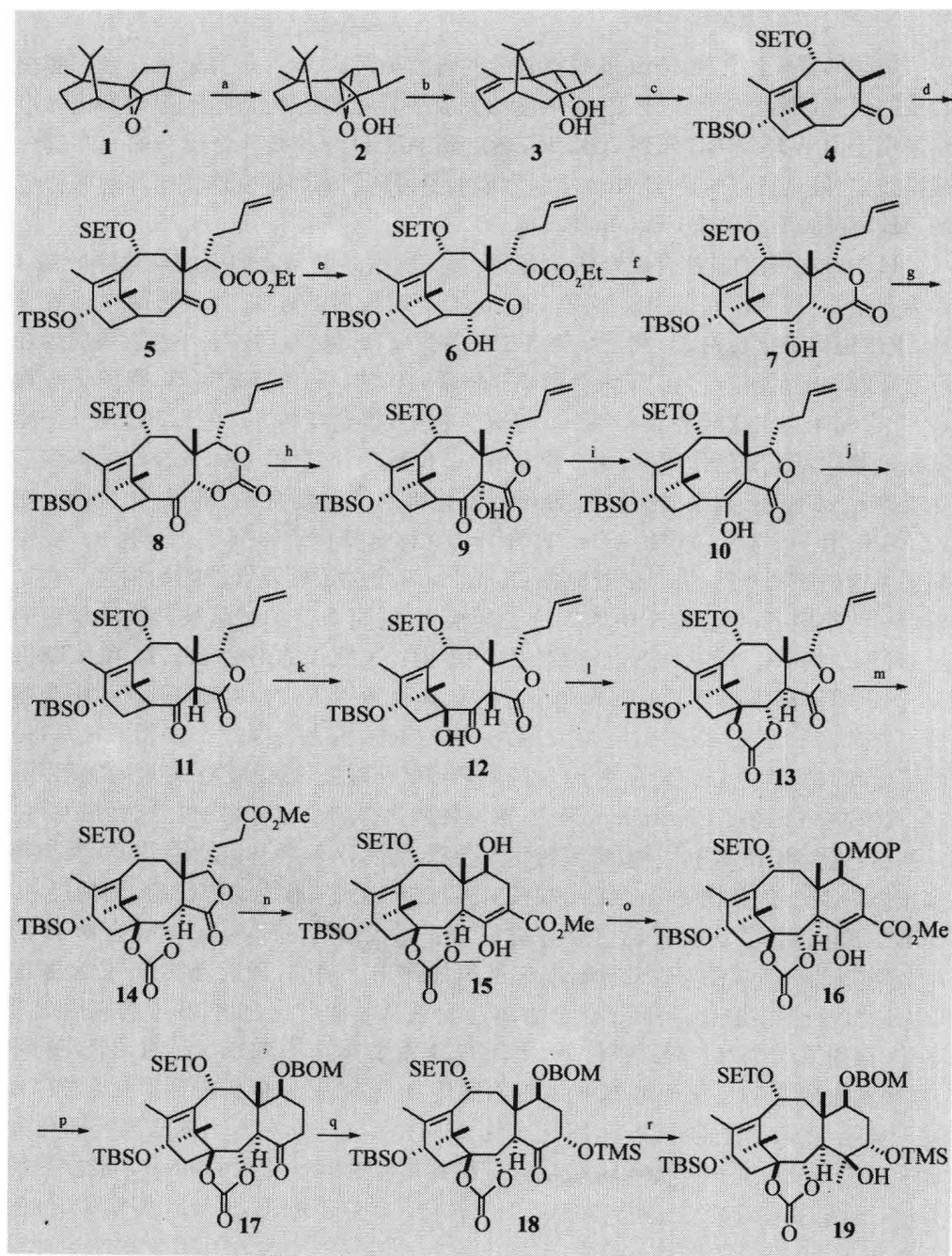
紫杉醇由含有四个环的母核以及一个异丝氨酸侧链构成。母核中的四个环分别标记为 A 环、B 环、C 环、D 环,其中 A 环、C 环为六元环,B 环为八元环,D 环为四元氧环。分子中有 20 个骨架碳、12 个手性中心。紫杉醇结构复杂,其合成的挑战性在于:①独特的 6/8/6 环系,其中包括分子张力极大、含有两个角甲基的八元环系,含有角甲基、反式并环的六元 C 环以及需要在 13 位引入侧链,且存在桥头双键的六元 A 环(根据 Bredt 规则,在六元环系中一般无法存在桥头双键);②高氧化度的分子结构,必须寻找一种合适的方法在 6/8/6 骨架环系中引入不同的氧化官能团;③分子中存在对外界条件敏感的基团,例如,四元氧环在酸性条件或亲核试剂下易开环,7 位羟基在碱性条件下易发生差向异构等。除此之外,紫杉醇各基团之间的各种相互作用关系以及环系的构象对化学性质和化学反应的微妙影响,也为紫杉醇的全合成制造了各种潜在的难度。

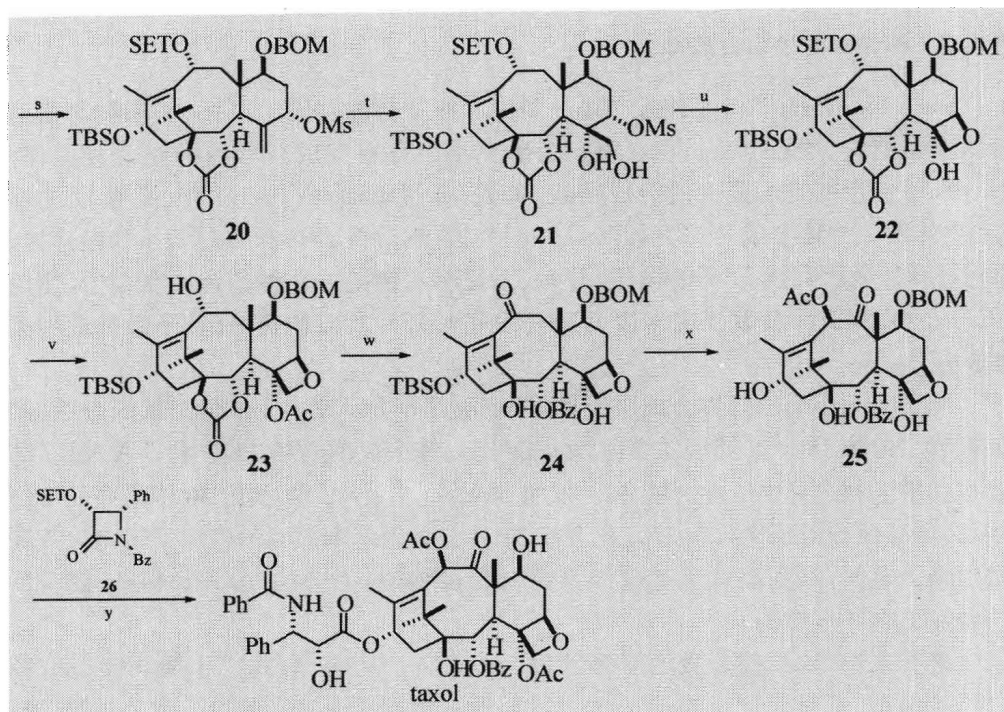
在过去近 30 年的时间里,约有 13 个国家、30 余个研究组分别对紫杉醇的 A 环、C 环、CD 环,紫杉醇的 ABC 三环骨架以及紫杉醇边链的合成展开了详细的研究和报道,但是直到 1994 年,首条全合成路线才得以完成。该条路线是由 Holton 领导的研究小组发布的,随后几年内,Nicolaou 研究小组(1994)、Danishefsky 小组(1994)、Wender 研究小组(1997)、Kuwajima 研究小组(1997)、Mukaiyama 研究小组(1997),也陆续报道了紫杉醇的全合成路线。到目前为止(2009)共有 6 条独立的 taxol 全合成路线被报道,接下来,我们将一一对这 6 条全合成路线进行介绍。若非特别标注,文中的原子编号均指紫杉醇分子体系中的编号。

1.1.1 Holton 小组合成路线^[4,5]

美国佛罗里达大学 Holton 教授领导的研究小组从 1983 年开始进行紫杉醇全合成的研究,历经 12 年,于 1994 年成功完成了紫杉醇的首次全合成。Holton 小组采用了由 A 环到 AB 环到 ABC 环,然后到 ABCD 环的线性合成策略。在其合成路线中,最具特点的是 Holton 小组发展的通过环氧醇裂解反应快速构建紫杉醇的 AB 环系的反应以及 Chan 重排反应。

Holton 小组的具体合成路线如 Scheme 1 所示。以商业购买的氧化绿叶烯 1 作为起始物,按照他们合成紫杉烷二萜 taxusin 时发展的方法^[6],经过两次环氧开环,重排得到了化合物 3。将化合物 3 中的仲醇 TES 保护,通过该小组发展的烯烴环氧化醇裂解反应^[7],完成了紫杉醇 AB 环系的构建, TBS 保护羟基,得到化合物 4。化合物 4 与 4-戊烯醛 aldol 缩合,经光气保护,得到产物 5。在 LDA 及 (+)-樟脑磺酰基噁氮丙啶的作用下,化合物 5 的 C2 位成功羟基化,立体选择性地得到了化合物 6。6 经还原、碳酸酯保护、Swern 氧化得到了化合物 8。随后,化合物 8 在 LTMP 作用下发生了关键的 Chan 重排^[8,9],立体选择性地得到了化合物 9。在得到了关键的产物 9 后,进一步要完成 C1 位和 C2 位的手性及官能团的构建。在二碘化钐的作用下,化合物 9 中的 3 位去羟基化,同时 2 位的羰基被转换成稳定的 $\Delta^{2,3}$ 烯醇结构 10。10 进一步在硅胶的作用下得到了顺式的内酯 11。11 在 LTMT 及 (±)-樟脑磺酰基噁氮丙啶作用下立体选择性地引入 1 位羟基,得到了化合物 12。化合物 12 经过 Red-Al 还原,3 位差向异构化,用光气保护 1,2-邻二羟基,得到了反式内酯结构 13。化合物 13 中的端烯经氧化断裂、氧化成酸、酯化,得到甲酯 14。化合物 14 经过 Dieckmann 环合,羰基烯醇化得到了化合物 15,暂时保护 7 位羟基后,化合物 15 顺利脱羧,烯醇转化为羰基,随后,7 位羟基重新用 BOM 保护得到化合物 17。化合物 17 在 LDA 和 TMSCl 的作用下,形成烯醇硅醚,随后经 *m*-CPBA 氧化得到了 4-羰基-5 α -三甲基硅氧 18。格氏试剂 (MeMgBr) 对化合物 18 的 4 位羰基加成,生成的羟基在 Burgess 试剂的作用下消除,随后,脱去 5 位羟基的 TMS 并进行甲磺酰化,得到了化合物 20。臭氧从 α 面对化合物 20 中的端烯双羟基化,得到了产物 21。碱性条件下,化合物 21 发生分子内亲核取代,四元氧环的环合,得到化合物 22。化合物 22 的 4 位乙酰化,10 位去硅基保护得到了化合物 23。进一步地,在苯基锂的作用下,将化合物 23 中 C1、C2 位的五元碳酸酯环转化为 OH-1 β , OBz-2 α ,进一步氧化 10 位的羟基得到化合物 24。使用 Holton 小组发展的方法,区域、立体选择性地成功完成 9 位氧化,10 位乙酰化, TASF 去除 13 位的 TBS 保护,得到化合物 25。最后,按照 Holton 发展的 taxol 及其衍生物的半合成方法^[10],完成 13 位侧链的连接,得到了目标产物 taxol,总产率为 3%。





Scheme 1 Reagents and Conditions: (a) ① *t*-BuLi, hexane, reflux; ② *t*-BuOOH, Ti(O*i*-Pr)₄, CH₂Cl₂, 2 h, 98%. (b) BF₃ · Et₂O, CF₃SO₃H, CH₂Cl₂, -80 °C, 22 h, 93%. (c) ① TESCl, DMAP, CH₂Cl₂; ② *t*-BuOOH, Ti(O*i*-Pr)₄, DMF 0°~55 °C 8 h; ③ TBSOTf, pyr, -23~0 °C, 94%. (d) HN(*i*-Pr)₂, THF, MeMgBr, 4-pentenal, -23 °C, 1.5 h; COCl₂, pyr, CH₂Cl₂, -10 °C, 0.5 h, then ethanol, 0.5 h, 75%. (e) LDA, THF, -35 °C, 0.5 h, then -78 °C, (+)-camphorsulfonyl oxaziridine, 0.5 h, 85%. (f) ① Red-Al, toluene, -78 °C, 6 h then warm to 25 °C over 6 h; ② COCl₂, pyr, CH₂Cl₂, -78~25 °C, 1 h, 97%; (g) DMSO, CH₂Cl₂, oxalyl chloride, -78 °C, 30 min, 95%. (h) LTMP, THF, -25~-10 °C, 90%. (i) SmI₂, THF. (j) silica gel, 77% from 9. (k) LTMP, THF, (±)-camphorsulfonyl oxaziridine, -10~-40 °C, 88%. (l) ① Red-Al, THF, -78 °C, 1.5 h, then 15% NaOH, 3 h; ② phosgene, pyr, CH₂Cl₂, -23 °C, 88%. (m) ① O₃, CH₃OH; ② KMnO₄, KH₂PO₄, *t*-butanol, acetone, 0 °C, 30 min; ③ CH₂N₂, ether, 93%. (n) LDA, THF, -78 °C, 0.5 h, then HOAc, THF, 93%. (o) *p*-TsOH, 2-methoxypropene, 100%. (p) ① PhSK, DMF, 86 °C, 3 h; ② PPTS, THF, 3 h, ③ BOM chloride, EtN(*i*-Pr)₂, CH₂Cl₂, (Bu)₄Ni, reflux, 32 h, 85%. (q) LDA, THF, TMSCl, -78 °C; *m*-CPBA, hexane, 25 °C, 5 h, 86%. (r) MeMgBr, CH₂Cl₂, -45 °C, 15 h, 95%. (s) ① Burgess' reagent, toluene, reflux, then 48% HF, pyr, CH₃CN; ② MsCl, pyr, 63%. (t) OsO₄, THF, pyr, 7 h, then NaHSO₃, water, 14 h, 64%. (u) DBU, toluene, 105 °C, 80%. (v) ① Ac₂O, pyr, DMAP, 24 h; ② HF pyridine complex, CH₃CN, 0 °C, 11 h, 70%. (w) ① PhLi, THF, -78 °C, 10 min; ② TPAP, NMO, molecular sieves, CH₂Cl₂, 15 min, 85%. (x) ① *t*-BuOK, THF, -78~0 °C, then benzeneseleninic anhydride, THF, 0 °C, 40 min, then *t*-BuOK, THF, -78 °C, then Ac₂O, pyr, DMAP, 20 h; ② TASF, THF, 1 h, 94%. (y) ① LHMDs, THF, 26, 0 °C, 1 h; ② HF pyridine complex, CH₃CN, 0 °C, 1 h; ③ H₂, Pd/C, EtOH, reflux, 1 h, 93%.

1.1.2 Nicolaou 小组合成路线^[11~15]

1994 年,在 Holton 小组发布第一条紫杉醇全合成路线后不久,美国加利福尼亚大学圣迭戈分校的 Nicolaou 领导的研究小组宣布完成紫杉醇的全合成工作。Nicolaou 使用的是汇聚式的合成路线,首先,通过 Diels-Alder 反应(简称 D-A 反应)立体专一性地合成 A 环片段和 C 环的片段,然后将 A 环和 C 环两个片段连接,构建 B 环,最后完成 D 环的构建,并在 13 位引入侧链。在整条合成路线中,使用 Shapiro-McMurry 偶联反应连接 A 环片段和 C 环片段以构建 ABC 环系是最为关键的反应。

Nicolaou 小组的具体合成路线如 Scheme 2 所示。首先,参照文献的方法,制备得到二烯体 **28**^[16]。随后二烯体 **28** 与亲二烯体 1-氯丙烯腈 **29** 发生 D-A 反应,高收率获得区域选择性的化合物 **30**。按照 Shinner 方法^[17],释放出 **30** 中潜在的 1 位羰基,羟基保护得到化合物 **31**。化合物 **31** 在三异丙基苯磺肼的作用下转化为其胍衍生物。至此,顺利高效地完成了 A 环片段的构建,为 Shapiro-McMurry 偶联反应做好了第一步准备。

接下来,开始构建合成的 C 环片段。由 1,4-二羟基-顺式二丁烯 **33** 出发,经过羟基保护、双键氧化断裂, Wittig 成烯,及脱除羟基保护,得到了亲二烯体 **34**。随后, **34** 与二烯体 2-羟基-2-吡喃酮 **35** 在硼酸酯的引导下向所需要的区域、立体专一性产物方向进行。关键中间体 **37** 发生分子内的酯基迁移,由二级醇迁移到一级醇得到产物 **38**,推测造成这种迁移的推动力在于迁移后化合物由桥环变为并环,张力随之减小。将化合物 **38** 中的两个羟基使用硅醚保护,酯基还原得到化合物 **39**。TPS 保护 **39** 中的伯醇,替换仲醇上的 TBS 保护为苄基保护得到化合物 **40**。LAH 还原 **40** 得到三醇产物 **41**。进一步,将 **41** 用丙缩醛保护,首先生成动力学控制的七元环产物 **42**。随后在室温条件下,该化合物转化为热力学稳定的五元环产物 **43**。单羟基产物 **43** 进一步氧化得到了醛基产物 **44**。至此,完成了 C 环的构建。

随后,进入关键的 A 环和 C 环连接,构建 B 环的工作。A 环片段 **32** 与 C 环片段 **44** 在丁基锂作用下顺利完成 C1 和 C2 位间的 Shapiro 偶联反应^[18],得到了立体专一性的产物 **45**。完成了 C1 位和 C2 位间的偶联后,接下来将进行 C9 位和 C10 位的连接。**45** 中的 C1—C14 双键环氧化立体选择性地得到化合物 **46**,随后,化合物 **46** 在 LAH 的作用下区域选择性还原得到化合物 **47**,光气保护化合物 **47** 中的 C1、C2 位邻二羟基, TBAF 去硅基保护得到了双醇产物 **48**,进一步氧化双醇得到了相应的醛衍生物 **49**。化合物 **49** 中,在 C1、C2 间有一个五元碳酸酯环,在 C4、C20 位间有五元丙缩酮环,根据模型计算结果, Nicolaou 认为,这样的官能团安排将化合物中的两个醛基控制在一个相互接近、易于进行 McMurry 反应^[19]的构象

下。随后,在多次摸索、优化的条件下,化合物 **49** 发生 McMurry 反应以 25% 的收率得到需要的顺式产物 **50** 以及 3 个副产物(化合物 **51~53**)。化合物 **50** 是一对外消旋产物,需要进行拆分。Nicolaou 小组根据他们成功利用樟脑酐拆分紫杉烷类化合物的方法^[20],再次利用樟脑酐对化合物 **50** 进行拆分,得到了需要的光学纯的产物(+)-**50**,至此,完成了紫杉醇 ABC 环系的构建。对得到的关键产物(+)-**50**,选择性酰化 10 位羟基,再氧化 9 位的羟基顺利得到了产物 **55**。对化合物 **55** 进行硼氢化-氧化反应,立体选择性地得到了 5 位羟基化的产物 **56**。接下来,构建 D 环的方法,按照 Potier 小组^[21]或 Danishefsky 小组^[22]报道的方法进行。化合物 **56** 去丙酮叉保护,得到三醇产物,随后,选择性乙酰化 20 位伯醇,替换 7 位保护基为硅基保护,甲磺酰化 5 位伯醇得到了化合物 **57**。化合物 **57** 脱除 20 位乙酰基后,碱性条件下发生分子内取代反应,完成四元氧环的构建,最后 C4 位羟基乙酰化得到产物 **58**。按照 Nicolaou 发展的方法,化合物 **58** 在苯基锂作用下,区域选择性地完成 OH-1 β -OBz-2 α 的构建,并得到化合物 **59**。进一步对化合物 **59** 的烯丙基氧化、还原得到化合物 **60**。最后,化合物 **60** 依照 Holton-Ojima 发展的方法^[10,23],与内酰胺偶联,得到了目标产物紫杉醇,以 1,4-二羟基-顺式二丁烯 **33** 为起始物计算,总收率约为 0.01%。

