

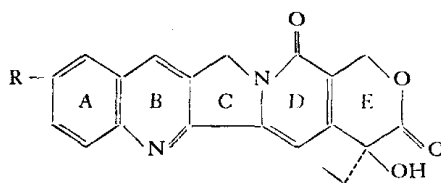
dl-10-羟基喜树碱及 dl-10-甲氧基喜树碱的全合成

上海第五制药厂
上海医药工业研究院

上海第十二制药厂
上海药物研究所

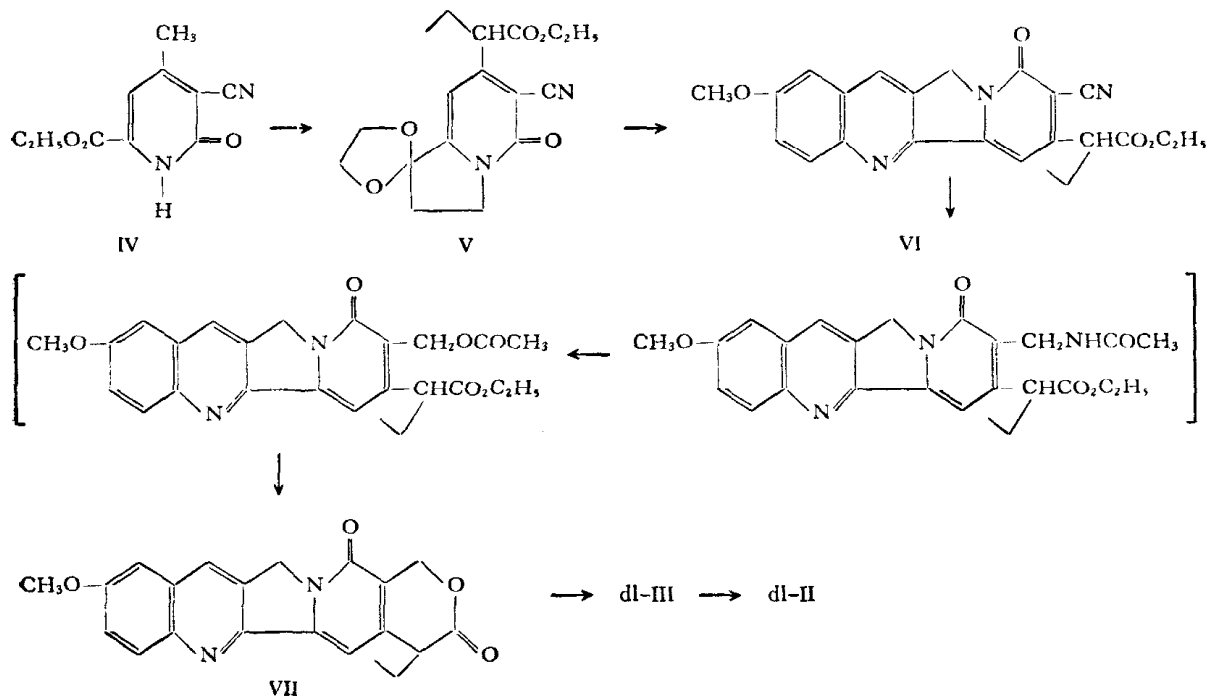
喜树 (*Camptotheca acuminata*) 系珙桐科 (*Nyssaceae*) 乔木, 为我国所特有。1966 年 Wall 等^[1]从喜树中分离得抗肿瘤有效成份喜树碱 (Camptothecin, I), 临床试用证实对恶性肿瘤具有一定的疗效, 但其毒性较大。1969 年他们从喜树中又分离得 10-羟基喜树碱 (II) 及 10-甲氧基喜树碱 (III)^[2], 两者在剂量小于喜树碱时, 对小鼠白血病 L_{1210} 具有喜树碱相同的活性^[3]。上海药物研究所对 10-羟基喜树碱进行了详细的药理研究, 发现 II 不仅较喜树碱毒性小, 且抗瘤谱也广^[4]。临床试用初步结果也证实较喜树碱毒性为小。但 10-羟基喜树碱在喜树中含量较少, 约为十万分之二左右, 而 10-甲氧基喜树碱的含量更少, 因此不利于临床的广泛试用和深入研究。

我们曾报道以 3-氰基-4-甲基-6-乙氧羰基-2(1H)吡啶酮 (IV) 为原料, 总产率达 18% 的 dl-喜树碱的全合成方法^[5]。这一方法的成



- I. R = H
- II. R = OH
- III. R = OCH₃

功, 为合成其他 A 环取代的衍生物奠定了基础, 于是我们进行了 dl-10-羟基喜树碱 (dl-II) 及 dl-10-甲氧基喜树碱 (dl-III) 全合成的研究。具体的合成方法如式 IV $\rightarrow$ dl-II 所示。



dl-II 及 dl-III 的全合成与 dl-喜树碱全合成的不同在于引入带取代基的 A 环。按前文所报道的方法由 IV 经 Michael 加成, Dieckmann 缩合后,水解脱羧,乙二醇保护,乙氧羰基化,乙基化得 V^[5] 产率 40.7%。V 与 2-氨基-5-甲氧基苯甲醛的乙二醇缩醛在含少量盐酸的乙醇中缩合得带甲氧基取代的四环化合物 VI [283—284°C 分解(二氧六环), 69%]。VI 按喜树碱全合成相似的方法在乙酸及乙酸酐的混合液中,用骨架镍作接触剂,常压氢化后用亚硝酸钠处理,所得产品在乙二醇单

甲醚中用 15% 硫酸水解环合得 VII [264—265°C 分解(乙二醇单甲醚), 60%]。VII 在二甲基甲酰胺溶液中,氯化铜及二甲胺存在下,用空气氧化得 dl-III [271—272°C 分解(氯仿-甲醇), 50%]。dl-III 用 48% 氢溴酸水解脱甲基即得 dl-II [263—264°C 分解(氯仿-甲醇), 90%]。dl-II 与天然的 10-羟基喜树碱的薄板层析的 R_f 值、核磁共振谱、质谱及紫外光谱均一致。由 IV 计算 dl-II 及 dl-III 的总产率分别为 7.5% 及 8.4%。

一些主要的分析数据见下表。

一些主要的分析数据

化合物	核磁共振谱质子信号, δ (100 兆周) 内标(六甲基二硅醚), 溶剂(三氟乙酸)	质谱 m/e M^+	紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{醇}}(\log \epsilon)$, 毫微米
VI*	0.72 (三重峰, 3H, CHCH ₂ CH ₃); 0.98 (三, 3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃); 1.50—2.10 (多, 2H, CHCH ₂ CH ₃); 3.72 (单, 3H, OCH ₃); 3.84—4.20 (多, 3H, CHCH ₂ CH ₃ 和 CO ₂ CH ₂ CH ₃); 5.36 (单, 2H, C ₁₁ -H ₂); 7.24 (二, 1H, J=3, C ₁ -H); 7.63 (二组二重峰, 1H, J _{1,3} =3, J _{3,4} =9, C ₃ -H); 7.95 (二, 1H, J=9, C ₄ -H); 7.99 (二, 1H, C ₆ -H); 8.86 (单, 1H, C ₁₂ -H)		
VII**	0.74 (三, 3H, C ₁₈ -H ₃); 1.64—1.94 (多, 2H, C ₁₉ -H ₂); 3.56 (三, 1H, C ₂₀ -H); 3.70 (单, 3H, OCH ₃); 5.32, 5.18 (AB 型, 2H, J=16, C ₁₇ -H ₂); 5.33 (单, 2H, C ₅ -H ₂); 7.22 (二, 1H, J=3, C ₉ -H); 7.42 (单, 1H, C ₁₄ -H); 7.55 (二组二重峰, 1H, J _{9,11} =3, J _{11,12} =9, C ₁₁ -H); 7.95 (二, 1H, J=9, C ₁₂ -H); 8.78 (单, 1H, C ₇ -H)		
dl-III	0.70 (三, 3H, C ₁₈ -H ₃); 1.70 (四, 2H, C ₁₉ -H ₂); 3.70 (单, 3H, OCH ₃); 5.48, 5.16 (AB 型, 2H, J=16, C ₁₇ -H ₂); 5.34 (单, 2H, C ₅ -H ₂); 7.20 (二, 1H, J=3, C ₉ -H); 7.50 (二组二重峰, 1H, J _{9,11} =3, J _{11,12} =9, C ₁₁ -H); 7.78 (单, 1H, C ₁₄ -H); 7.90 (二, 1H, J=9, C ₁₂ -H); 8.75 (单, 1H, C ₇ -H)	378	222, 266, 294, 313, 329, 366, 382 (4.65, 4.43, 3.74, 3.89, 4.02, 4.39, 4.45)
dl-II	0.68 (三, 3H, C ₁₈ -H ₃); 1.70 (四, 2H, C ₁₉ -H ₂); 5.44, 5.12 (AB 型, 2H, J=16, C ₁₇ -H ₂); 5.28 (单, 2H, C ₅ -H ₂); 7.24 (二, 1H, J=3, C ₉ -H); 7.48 (二组二重峰, J _{9,11} =3, J _{11,12} =9, C ₁₁ -H); 7.72 (单, 1H, C ₁₄ -H); 7.86 (二, 1H, J=9, C ₁₂ -H); 8.64 (单, 1H, C ₇ -H)	364	224, 269, 295, 315, 331, 370, 385 (4.68, 4.41, 3.78, 3.96, 4.08, 4.39, 4.46)

* 按 2-[2-甲氧基-8-氟基-9, 11-二氢-9-氧代-7-吡啶并(1, 2-b)喹啉]丁酸乙酯命名。

** 按喜树碱命名。

参 考 资 料

- [1] Wall, M. E. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **88** (1966), 3888.
[2] Wani, M. C. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **34** (1969), 1364.

- [3] Hartwell, J. L. & Abbott, E. G., *Adv. Pharmacology and Chemotherapy*, **7** (1969), 117.
[4] 上海药物研究所, 羟基喜树碱的药理研究 (待发表).
[5] 上海第五制药厂等, 科学通报, **21** (1976), 1, 40.