多组分反应合成紫杉醇侧链及其在合成紫杉醇衍生物中的应用

盛家骏^a 于雅楠^a 王 信^{a,b} 钱 宇^b 符立梧^c
赵 芸^a 马明亮^{*,a} 胡文浩^{*,a,b}

(^a 华东师范大学上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心 上海 200062)

(^b 中山大学药学院 广州 510006)

(^c 中山大学肿瘤防治中心 广州 510060)

摘要 以水、重氮乙酸酯、芳香醛和芳香胺为原料,在单一催化剂 Cu(OTf)₂ 的作用下成功实现了一例基于羟基叶立德捕捉的四组分反应,一步构建了 α -羟基- β -氨基酸酯类化合物骨架,并通过进一步的化学转化高效地合成了紫杉醇噁唑烷型侧链。此外,将所得侧链与紫杉醇母核、卡巴他赛母核对接,成功合成了 14 个紫杉醇衍生物,并在随后的抗肿瘤细胞活性测试中,发现了多个活性优异的新型化合物。将多组分反应方法学与应用相结合,开发了一种高效合成紫杉醇侧链衍生物的方法,并成功地将其应用到紫杉醇衍生物的半合成中,为该化合物的构效关系研究提供了一种新途径,具有潜在的应用价值。

关键词 紫杉醇侧链; 紫杉醇衍生物; 多组分反应; 羟基叶立德

Synthesis of Paclitaxel Side Chain via Multi-Component Reaction and Its Application to the Synthesis of Paclitaxel Analogues

Sheng, Jiajun^a Yu, Ya'nan^a Wang, Xin^{a,b} Qian, Yu^b Fu, Liwu^c Zhao, Yun^a
Ma, Mingliang^{*,a} Hu, Wenhao^{*,a,b}

(^a Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, East China Normal University, Shanghai 200062)

(^b School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006)

(^c Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060)

Abstract Under the catalysis of Cu(OTf)₂, a hydroxy ylide trapping based multi-component reaction using water, diazoacetates, aromatic aldehydes and aromatic amines was successfully carried out to construct α -hydroxy- β -amino acid ester skeleton in one step. The taxol oxazolidine-type side chains were efficiently synthesized after further chemical transformations. Moreover, 14 taxane derivatives were synthesized through esterification of obtained side chains and 7-*O*-(triethylsilyl) baccatin III or 7,10-dimethoxy-10-beacetyl baccatin III, and several novel compounds with excellent activity were discovered in the test of anti-tumor activity. In this paper, combining the methodology and application of multi-component reaction, a highly efficient method for synthesizing paclitaxel side chain derivatives was developed, which was applied into the semi-synthesis of paclitaxel analogues. This research provided a new approach to the study of structure-activity relationship and had potential application value.

Keywords taxol side chain; paclitaxel analogues; multi-component reaction; hydroxy ylide

紫杉醇(paclitaxel, 商品名 Taxol[®])是从太平洋红杉的树皮中提取出来的一种具有抗肿瘤活性二萜类天然产物,它与其结构改造衍生物多西紫杉醇(docetaxel)和卡巴他赛(cabazitaxel)均是迄今为止发现最有效的广谱

抗肿瘤药物之一^[1]。目前主要用于治疗乳腺癌、卵巢癌等,还可与顺铂、吉西他滨、阿霉素、曲妥珠单抗等联合用药,用于治疗非小细胞肺癌、转移性乳腺癌、AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrom)相关的卡式肉瘤

* Corresponding authors. E-mail: mlma@brain.ecnu.edu.cn; huwh9@mail.sysu.edu.cn

Received July 24, 2018; revised December 17, 2018; published online December 21, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21572067, 21332003).

国家自然科学基金(Nos. 21572067, 21332003)资助项目。

等多种癌症^[2]。然而,紫杉醇在红豆杉树皮中的含量极低,仅有 0.069%,从树皮中分离提取不仅无法满足用药需求,还会对红豆杉造成致命的损伤,导致其死亡^[3]。此外,紫杉醇的化学结构极其复杂,化学全合成仅停留在实验室水平^[4],因此目前生产紫杉醇的主要方法是由 10-去乙酰基巴卡汀 III (10-DAB) 为原料的半合成法 (Scheme 1)^[5]。紫杉醇 C-13 侧链是半合成路线中至关重要的一个片断,为了寻找一条便捷高效的合成路线,多年来全世界各国化学家都付诸了许多努力。该侧链属于 α -羟基- β -氨基酸酯类化合物,对于这一类化合物,Sharpless 不对称羟胺化^[6]、Sharpless 不对称羟基化^[7]、环氧或氮杂环丙烷的选择性开环等方法^[8]都曾报道应用于它们的合成中。除此之外,过渡金属催化的多组分反应包括 Mannich 型^[9]和 1,3-偶极环加成^[10],也都是合成紫杉醇侧链的有效方法。我们课题组^[9a]曾在 2010 年报道了一例由醋酸铈与手性磷酸共同催化的三组分反应合成紫杉醇侧链的方法,并在此基础上,于 2018 年^[10c]发现了一种通过羰基叶立德多组分[3+2]环加成反应一锅法合成紫杉醇侧链的方法。但这两类方法有一个共同的特点,它们都需要使用手性配体或昂贵的过渡金属催化剂,这直接导致该类反应在应用上受到了很大的限制。因此,我们试图寻找一种廉价高效的催化体系来催化该类多组分反应,并探索使用水这样一种绿色原料代替醇类作为羟基叶立德来源,在提高原子经济性的同时减少工艺步骤,使该方法具有一定的应用前景。

图式 1 紫杉醇的半合成
Scheme 1 Semi-synthesis of paclitaxel

1 结果与讨论

循着以上思路,我们首先对金属催化剂进行了研究,筛选了价格低廉且催化效果较为优秀的 Cu 催化剂和 Fe 催化剂(表 1)。同时,根据课题组以往的经验,我们用芳香氨 **3a** 和苯甲醛(**4a**)原位制备反应所需亚胺,进一步减少反应步骤。

表 1 金属催化剂的筛选^a
Table 1 Selection of metal catalysis

Entry	Catalyst	x/mol%	Yield ^b /%	dr ^c (syn : anti)
1	Rh ₂ (OAc) ₄	2	62	58 : 42
2	Cu(OTf) ₂	10.0	57	44 : 56
3	Cu(OTf) ₂	5.0	58	45 : 55
4	Cu(OTf) ₂	2.0	52	45 : 55
5	Cu(OTf) ₂ + <i>p</i> -TsOH	5.0, 10.0	60	38 : 62
6	Cu(OTf) ₂ + AgPF ₆	5.0, 10.0	46	52 : 48
7	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	5.0	43	41 : 59
8	Cu(AcAc) ₂	5.0	—	—
9	CuSO ₄	5.0	—	—
10	FeCl ₂	5.0	—	—
11	Fe(OTf) ₃	5.0	—	—

^a The reaction was carried out with aniline **3a** (1 equiv.), aldehyde **4a** (1.05 equiv.), H₂O (3 equiv.) and catalyst (2.0~20.0 mol%) in CH₂Cl₂ at room temperature with addition of EDA **2** (1.5 equiv.) over 1h. ^b Isolated yield (two diastereoisomers). ^c Determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture.

如表 1 所示,使用 5 mol% 的 Cu(OTf)₂ 时可以得到更好的结果,对甲苯磺酸(*p*-TsOH)共催化可以提升反应收率但是会显著降低反应的非对映选择性,AgPF₆ 共催化虽然可以小幅提升非对映选择性,但是会降低收率^[11]。其余的铜催化剂中只有 Cu(CH₃CN)₄BF₄ 能够成功催化该多组分反应,但是结果不尽人意。除此之外,我们还筛选了一些其他廉价易得的 Fe 催化剂,但是它们都无法使目标多组分反应发生。

经过上述实验,虽然在 Cu(OTf)₂ 催化下我们得到的顺式构型(*syn*)的比例相对使用 Rh₂(OAc)₄ 时有小幅减少,但是 Cu(OTf)₂ 低廉的售价及较好的催化活性使它在放大实验中仍然具有优势,因此我们仍然决定使用 Cu(OTf)₂ 作为该路线的催化剂。

随后,进一步筛选了反应溶剂和反应温度(表 2)。结

果显示, 使用二氯甲烷作溶剂时, 无论升温或降温都会降低反应的收率; 而二氯甲烷以外的其他非质子型溶剂都会在一定程度上降低反应收率或非对映选择性。反应条件筛选完毕后, 将反应规模由 50 mg 提升至 10 g(表 2, Entry 9), 得到的结果与表 1 Entry 3 中的数据基本吻合, 这也可以证明该反应体系稳定, 具有放大的前景。

表 2 溶剂与温度的筛选
Table 2 Optimization of solvent and temperature^a

Entry	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%	dr ^c (syn : anti)
1	CH ₂ Cl ₂	0	53	45 : 55
2	CH ₂ Cl ₂	Reflux	47	43 : 57
3	THF	25	<10	—
4	CHCl ₃	25	54	42 : 58
5	CH ₃ CN	25	—	—
6	EtOAc	25	45	37 : 63
7	Hexane	25	34	46 : 54
8	Toluene	25	30	44 : 56
9 ^d	CH ₂ Cl ₂	25	56	45 : 55

^a The reaction was carried out with aniline **3a** (1 equiv.), aldehyde **4a** (1.05 equiv.), H₂O (3 equiv.) and Cu(OTf)₂ (5.0 mol%) in the solvent with addition of EDA **2** (1.5 equiv.) over 1 h. ^b Isolated yield (two diastereoisomers). ^c Determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture. ^d The reaction was carried out on 10 g scale.

脱除对甲氧基苯基(PMP)保护也是反应路线中相当重要的一步。在该步反应中, 我们选择使用一种温和的氧化剂三氯异氰尿酸(TCCA)以替代通常使用的硝酸铈铵(CAN), 这样不仅避免了 OH 的保护, 还简化了后处理步骤, 从而大大提高了反应收率^[12]。最终通过重结晶以 60%的收率得到化合物 **6a**, 该步反应同样可顺利放大至 10 克级(Scheme 2)。之后, 将所得到的氨基醇 **6a** 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液的两相体系中进行苯甲酰化, 所得粗产物经过萃取、分液后再经乙酸乙酯-石油醚体系重结晶, 得到高纯度的白色固体 **7a**。化合物 **7a** 在有分水器的条件下与对甲氧基苯甲醛二甲缩醛进行环化, 得到化合物 **8a**^[13]。最后将化合物 **8a** 进行碱性水解, 得到目标噁唑烷型侧链 **9a**, 三步反应的总收率可以达到 67%。

纵观整条合成路线, 每一步反应均成功地放大至 10 克级, 且操作步骤不需要改变, 得到的结果也与小试时几乎一致。在纯化产物时, 只有在分离非对映异构体 **syn-5a**、**anti-5a** 和分离油状液体 **8a** 时使用了柱层析

图式 2 噁唑烷型侧链合成路线

Scheme 2 Synthesis route of oxazoline type side chain

分离, 其余步骤通过简单的重结晶或过滤就可以得到较高纯度的产物。以苯胺为起始原料, 以顺式噁唑烷型侧链 **9a** 为终产物计, 5 步反应的总收率为 10%, 相较先前报道的路线有了很大的提高。

之后我们选用不同的芳香醛和酰氯对底物进行了拓展。令人惊喜的是, 各步反应均展现出了良好的底物适应性。最终得到了 14 种不同的紫杉醇噁唑烷型 C-13 侧链(Scheme 3)。

在此基础上, 我们成功地将 7-三乙基硅基巴卡汀 III (**10**, 7-TES Baccatin III)和 7,10-二甲氧基-10-去乙酰基巴卡汀 III (**11**, 7,10-dimethoxy-10-DAB)与前述所得的噁唑烷型侧链进行缩合得到紫杉醇衍生物前体 **12** 或 **13**, 最后在水乙醇中进行酸解脱保护, 得到了 14 种紫杉醇衍生物(Scheme 4)。随后我们对几种代表性的肿瘤细胞进行了活性测试(表 3)。结果显示, 对于所检测的 4 种肿瘤细胞, 有多种紫杉醇衍生物的活性优于 paclitaxel 或 cabazitaxel。其中化合物 **14k** 和 **15h** 表现最为优秀, 对于 H460 大细胞肺癌和 PC9 肺腺细胞癌细胞的活性要优于 paclitaxel, 对于 MG63 骨肉瘤和 KB 口腔表样癌细胞的活性要同时优于 paclitaxel 和 cabazitaxel。这一结果反映了紫杉醇 7,10-位的甲基化取代和侧链 3'-位酰胺的杂环取代会对活性产生非常积极的影响, 而 3'-位磺酰胺取代会大大降低化合物对肿瘤细胞的活性。

2 结论

研究了通过重氮乙酸乙酯(EDA)、水、芳香胺和芳香醛的四组分反应合成紫杉醇 C-13 侧链前体的方法。从经济性和实用性出发, 筛选了一系列金属催化剂, 最终确定使用廉价、催化活性又相对较好的 Cu(OTf)₂ 替代 Rh₂(OAc)₄。在后续多组分产物到噁唑烷型侧链的合成中, 将原先所需的 6 到 7 步反应缩减为 4 步, 简化了后

图式 3 底物拓展

Scheme 3 Scope extension of the substrate

图式 4 紫杉醇衍生物的合成

Scheme 4 Synthesis of the paclitaxel analogues

表 3 紫杉醇衍生物的抗肿瘤细胞活性^a

Table 3 Anti-tumor activity of the paclitaxel analogues

Entry	M _r	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)			
		H460	MG63	KB	PC9
Paclitaxel	853.33	0.0119	0.0115	0.0006	0.0031
anti-14b	888.36	>50	>50	9.6593	30.6455
14e	883.34	0.0203	0.0218	0.0004	0.0064
14h	896.37	0.0152	0.0455	0.0022	0.0145
14i	913.35	0.1551	0.2918	0.0594	0.0930
14j	843.31	0.0046	0.0059	0.0005	0.0046
14k	859.29	0.0037	0.0014	<0.0005	0.0010
14m	957.29	13.7922	20.3900	6.0461	13.7886
Cyclo-14m	1075.33	>50	>50	>50	>50
Cyclo-14n	1021.36	>50	>50	30.4081	>50
Cabazitaxel	835.38	<0.0005	0.0080	<0.0005	<0.0005
15a	839.35	0.0179	0.0029	<0.0005	0.0012
15h	882.39	0.0018	0.0046	<0.0005	0.0017

^a The data provided by collaborators from School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University.

处理步骤, 最终以 10%左右的总收率得到了共 14 种顺式噁唑烷型紫杉醇侧链. 该路线中每一步反应均可放大至 10 g, 且操作步骤不需要改变, 得到的结果也与小试时几乎一致, 拥有一定的应用价值. 随后利用所得侧链, 合成了 14 种紫杉醇衍生物, 并在进一步的抗肿瘤细胞活性测试中发现了多个活性优异的新型化合物.

值得注意的是, 我们成功地将多组分方法学的研究成果应用到了紫杉醇类似物的合成中, 大大提高了侧链的多样性和合成效率, 为后续的构效关系研究提供了相当大的便利. 这也是多组分反应方法学应用价值的体现.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱和碳谱由 Bruker Avance III-400 核磁共振仪测定; 高分辨质谱由 HRMS (ESI) Waters Synapt 质谱仪测定; 高效液相色谱(HPLC)由 Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 型高效液相色谱仪测定.

实验所用溶剂均采购于上海润捷化学试剂有限公司, 其中四氢呋喃使用前经无水处理.

3.2 实验方法

以紫杉醇(14a)、7,10-二甲氧基紫杉醇(15a)以及噁唑烷型紫杉醇侧链(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸(9a)及其前体(5a, 6a, 7a, 8a)为例, 其余衍生物的合成方法均与示例相同.

3.2.1 *N*-对甲氧基苯基-(2*R*,3*S*)-苯基异丝氨酸乙酯(syn-5a)的合成

将化合物 3 (50 mmol), 4a (52.5 mmol), H₂O (2 mL), Cu(OTf)₂ (2.5 mmol)加入 500 mL 烧瓶中, 加入 100 mL

二氯甲烷(DCM)溶解, 搅拌 30 min. 之后将化合物 **2** (75 mmol)溶于 30 mL DCM 后, 用恒压滴液漏斗缓慢滴入 (30 mL/h). 继续常温搅拌 0.5 h 后, 反应完毕, 加入 25 mL 水分液, 取 DCM 相, 干燥浓缩. 最后以 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1 为洗脱剂, 柱层析分离出 4.11 g 白色固体 *syn*-**5a**, 总产率 58%, 顺式产物收率 26%^[9].

化合物 *syn*-**5b**~**5o** 的合成步骤与上述相同, 所得粗产物经快速柱层析纯化后直接进入下一步合成.

3.2.2 (2*R*,3*S*)-苯基异丝氨酸乙酯(**6a**)的合成

将化合物 *syn*-**5a** (25 mmol)加入 500 mL 烧瓶中, 加入 60 mL 乙腈和 45 mL 水将底物溶解. 再将 TCCA (13.75 mmol)加入烧瓶, 反应液变为紫黑色, 随后加入 1 mol/L H₂SO₄ 25 mL, 室温下搅拌过夜. 反应液将慢慢地由紫黑色浊液变为橙红色溶液, 最后在反应进行约 12~16 h 时, 反应液变为黄色溶液. LC-MS 监测反应, 反应结束后加入 DCM (30 mL×3)清洗反应液, 分液后取水相. 向水相中加入 2 mol/L NaOH 溶液调节 pH 值至 9~10, 随后加入乙酸乙酯萃(25 mL×2), 收集乙酸乙酯相, 干燥浓缩后得到白色略带棕色固体. 将所得固体在 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=20:1 条件下进行重结晶, 可以得到 3.15 g 白色固体 *syn*-**6a**, 收率 60%^[9].

化合物 *syn*-**6b**~**6o** 的合成步骤与上述相同, 所得白色略带棕色固体粗产物不经重结晶直接进入下一步合成.

3.2.3 *N*-苯甲酰基-(2*R*,3*S*)-苯基异丝氨酸乙酯(**7a**)的合成

将化合物 **6a** (15 mmol)加入 250 mL 烧瓶中, 加入 60 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液溶解. 在冰水浴下缓慢加入苯甲酰氯(16.5 mmol), 10 min 滴加完毕, 随后自然升温至室温, 继续反应 2 h. 薄层色谱(TLC)和 LC-MS 监测反应, 反应结束后分液, 取乙酸乙酯相, 干燥浓缩, 得到白色固体. 将所得固体在 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1 条件下进行重结晶, 可以得到 3.85 g 白色固体 *syn*-**7a**, 收率 82%^[13]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.48~7.40 (m, 4H), 7.37 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J*=9.1, 1.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.36~4.23 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.0, 166.8, 138.7, 134.2, 131.8, 128.7, 128.7, 127.9, 127.1, 126.9, 73.3, 62.8, 54.7, 14.1. HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 336.1212, found 336.1225.

化合物 **7b**~**7o** 的合成步骤与 **7a** 相同.

N-苯甲酰基-(2*R*,3*S*)-3-(4-氯苯基)异丝氨酸乙酯(**7b**): 白色固体 3.97g, 收率 80%. ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ: 7.73 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.43~7.32 (m, 4H), 7.28 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J*=9.0, 1.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J*=3.8, 2.2 Hz, 1H), 4.31~4.18 (m, 2H), 3.75 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 172.6, 167.0, 137.4, 133.9, 133.7, 131.9, 128.8, 128.7, 128.4, 127.1, 73.2, 62.7, 54.4, 14.1. HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₉NO₄Cl [M+H]⁺: 348.1003, found 348.1012.

N-苯甲酰基-(2*R*,3*S*)-3-(4-甲基苯基)异丝氨酸乙酯(**7c**): 白色固体 4.10 g, 收率 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 5.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.35~4.23 (m, 2H), 3.34~3.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.0, 166.8, 137.6, 135.7, 134.2, 131.7, 129.4, 128.7, 127.1, 126.8, 73.4, 62.7, 54.6, 21.1, 14.1. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺: 350.1368, found 350.1382.

N-苯甲酰基-(2*R*,3*S*)-3-(4-甲氧基苯基)异丝氨酸乙酯(**7d**): 白色固体 4.18 g, 收率 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.57~7.23 (m, 5H), 7.01 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.69 (t, *J*=10.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.36~4.20 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.0, 172.7, 166.8, 159.2, 154.6, 134.2, 134.0, 132.1, 131.8, 131.7, 130.9, 128.9, 128.7, 128.6, 128.2, 127.1, 127.0, 126.6, 122.7, 73.4, 73.2, 62.8, 62.7, 56.2, 55.3, 54.3, 53.9, 14.1. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₁NO₅Na [M+Na]⁺: 366.1317, found 366.1320.

N-(4-甲氧基苯甲酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7e**): 白色固体 4.05 g, 收率 80%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.29 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J*=3.5, 2.2 Hz, 1H), 4.34~4.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 173.0, 166.3, 162.4, 138.9, 128.9, 128.7, 127.9, 126.9, 126.4, 113.8, 73.4, 62.7, 55.5, 54.7, 14.1. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₁NO₅Na [M+Na]⁺: 366.1317, found 366.1321.

N-(4-氯苯甲酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7f**): 白色固体 3.85 g, 收率 79%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.51~7.33 (m, 6H), 7.30 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J*=8.2

Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.35~4.23 (m, 2H), 3.27 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.9, 165.7, 138.6, 138.0, 132.5, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 126.9, 73.2, 62.8, 54.8, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Cl}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 348.1003, found 348.1012.

N-(4-三氟甲基苯甲酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7g**): 白色固体 4.21 g, 收率 84%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=9.2$, 1.4 Hz, 1H), 4.62 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.35~4.23 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.9, 165.6, 138.4, 137.4, 133.5 (q, $J=33.4$ Hz), 128.8, 128.1, 127.6, 126.9, 125.7 (q, $J=3.6$ Hz), 123.6 (q, $J=271.3$ Hz), 73.2, 62.8, 54.9, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 404.1124, found 404.1129.

N-(4-二甲氨基苯甲酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7h**): 白色固体 4.30 g, 收率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.26~4.14 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 165.7, 151.67, 138.2, 127.6, 127.6, 126.7, 125.9, 119.7, 110.1, 72.5, 61.6, 53.7, 39.1, 13.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 379.1634, found 379.1640.

N-(4-(3,5-二甲氧基苯甲酰基))-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7i**): 白色固体 3.98 g, 收率 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 6.58 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J=9.1$, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.36~4.23 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.9, 166.7, 160.97, 138.7, 136.4, 128.7, 127.9, 126.9, 105.1, 103.6, 73.3, 62.8, 55.6, 54.8, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 396.1424, found 396.1420.

N-(2-呋喃甲酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7j**): 白色固体 4.00 g, 收率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.42 (m, 3H), 7.36 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=3.3$, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (d, $J=9.4$ Hz,

1H), 4.59 (s, 1H), 4.29 (qd, $J=7.1$, 1.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 157.6, 147.5, 144.2, 138.64, 128.7, 128.0, 127.0, 114.8, 112.2, 73.2, 62.8, 54.0, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 304.1137, found 304.1134.

N-(2-噻吩甲酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7k**): 白色固体 4.10 g, 收率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.49~7.42 (m, 3H), 7.36 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34~4.22 (m, 2H), 3.42 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 161.2, 138.6, 138.3, 130.4, 128.7, 128.5, 127.9, 127.7, 126.9, 73.2, 62.8, 54.7, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 320.0982, found 320.0988.

N-环丙甲酰基-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7l**): 白色固体 3.80 g, 收率 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.25~4.13 (m, 2H), 3.34 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 1.34~1.28 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.88~0.82 (m, 2H), 0.69~0.61 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 171.9, 138.0, 127.6, 126.7, 125.9, 72.4, 61.5, 53.5, 13.6, 13.1, 6.4, 6.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 278.1392, found 278.1364.

N-(4-三氟甲基苯磺酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7m**): 白色固体 4.16 g, 收率 81%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.12~6.93 (m, 5H), 5.88 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=9.8$, 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 142.9, 135.4, 132.9 (q, $J=33.5$ Hz), 127.4, 127.1, 126.4, 126.0, 124.7 (q, $J=3.6$ Hz), 122.1 (q, $J=273.0$ Hz), 73.6, 62.0, 58.5, 13.1. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 440.0755, found 440.0793.

N-(4-甲基苯磺酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7n**): 白色固体 4.05 g, 收率 81%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.13~7.02 (m, 5H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.50 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J=9.7$, 2.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.19~4.08 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 142.1, 136.6, 136.3, 128.2, 127.3, 126.7, 126.0, 125.9, 73.2, 61.8, 58.1, 20.4,

13.0. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{22}NO_5S$ $[M+H]^+$: 364.1219, found 364.1220.

N-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸乙酯(**7o**): 白色固体 4.25 g, 收率 82%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.12 (s, 1H), 8.13 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 7.54~7.36 (m, 4H), 7.21~7.03 (m, 5H), 5.55 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J=9.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.01~3.87 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 171.3, 168.7, 142.1, 138.2, 135.3, 127.5, 127.4, 127.3, 126.9, 117.9, 74.4, 60.3, 60.2, 24.1, 13.9. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{22}N_2O_6SNa$ $[M+Na]^+$: 429.1096, found 429.1084.

3.2.4 (4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8a**)的合成

将化合物 **7a** (12 mmol)和对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS, 1.2 mmol)加入 250 mL 烧瓶中, 加入 100 mL 甲苯, 升温至 100 $^{\circ}C$, 搅拌 10 min 至底物溶解. 之后向烧瓶中滴加对甲氧基苯甲醛二甲缩醛(18 mmol), 保持 100 $^{\circ}C$ 反应 3 h. TLC 监测反应, 反应结束后降低至室温, 直接进行柱层析. 以 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=8:1 为洗脱剂, 可以分离得到 4.41 g 黄色油状液体 **8a**, 收率 85%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.74~7.36 (m, 2H), 7.36~7.28 (m, 4H), 7.35~7.12 (m, 6H), 6.71~6.99 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.8, 169.9, 160.0, 139.0, 136.8, 134.0, 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.0, 113.6, 91.3, 82.4, 64.9, 62.0, 55.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{26}NO_5$ $[M+H]^+$: 432.1844, found 432.1841.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8b**): 黄色油状液体 4.54 g, 收率 84%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44~7.34 (m, 2H), 7.33~7.10 (m, 9H), 6.94~6.76 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.8, 169.8, 160.0, 137.8, 135.6, 134.0, 130.7, 129.8, 128.8, 128.6, 128.3, 126.9, 113.6, 91.3, 82.0, 64.2, 62.1, 55.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{25}NO_5Cl$ $[M+H]^+$: 466.1362, found 466.1369.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲基苯基)-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8c**): 黄色油状液体 4.25 g, 收率 82%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58~7.36 (m, 2H), 7.35 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.17~6.99 (m, 4H), 6.96~6.70 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.81 (s,

3H), 2.35 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.9, 170.2, 159.9, 137.8, 136.3, 135.8, 130.6, 130.1, 129.3, 128.8, 128.2, 127.0, 113.5, 91.2, 64.8, 61.9, 55.3, 21.1, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{28}NO_5$ $[M+H]^+$: 446.1967, found 446.1980.

(4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8d**): 黄色油状液体 4.46 g, 收率 84%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61~7.31 (m, 3H), 7.32~7.15 (m, 6H), 7.14 (br. s, 1H), 6.93~6.73 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 4.79 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.29 (qd, $J=7.1, 2.0$ Hz, 2H), 3.99~3.74 (m, 6H), 1.30 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.1, 169.8, 160.0, 159.3, 154.7, 135.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.0, 122.6, 113.9, 113.6, 111.9, 91.2, 82.0, 64.1, 62.0, 56.2, 55.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{28}NO_6$ $[M+H]^+$: 462.1892, found 462.1885.

(4*S*,5*R*)-3-(4-甲氧基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8e**): 黄色油状液体 4.60 g, 收率 85%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.36~7.23 (m, 7H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.83 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.8, 170.1, 161.6, 159.9, 139.6, 130.3, 129.3, 128.7, 128.7, 128.0, 127.8, 127.0, 113.5, 113.5, 91.2, 82.3, 65.3, 61.9, 55.3, 55.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{28}NO_6$ $[M+H]^+$: 462.1892, found 462.1887.

(4*S*,5*R*)-3-(4-氯苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8f**): 黄色油状液体 4.10 g, 收率 80%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43~7.34 (m, 2H), 7.34~7.09 (m, 9H), 6.95~6.67 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.8, 169.8, 160.0, 137.8, 135.6, 1334.0, 130.7, 129.8, 128.8, 128.6, 128.3, 126.9, 113.6, 91.3, 82.0, 64.2, 62.1, 55.29, 55.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{25}NO_5Cl$ $[M+H]^+$: 466.1362, found 466.1375.

(4*S*,5*R*)-3-(4-三氟甲基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8g**): 黄色油状液体 4.19 g, 收率 80%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.47~7.04 (m, 9H), 6.84 (s, 3H), 5.30 (br. s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.30 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.9, 160.1, 139.1, 138.8, 132.2 (q, $J=34.1$ Hz), 129.4, 128.8, 128.3, 127.3, 127.1, 126.0 (q, $J=272.8$ Hz), 125.3

(q, $J=3.7$ Hz), 113.6, 91.3, 81.9, 65.0, 62.1, 55.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{25}F_3NO_5$ $[M+H]^+$: 500.1636, found 500.1647.

(4*S*,5*R*)-3-(4-二甲氨基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8h**): 无色油状液体 4.67 g, 收率 85%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30~7.17 (m, 7H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.73 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.24~4.12 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.4, 169.2, 158.7, 151.1, 139.0, 129.7, 128.5, 127.7, 127.6, 126.7, 126.0, 120.9, 112.4, 109.7, 90.2, 81.4, 64.5, 60.8, 54.3, 39.0, 13.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{31}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 475.2256, found 475.2264.

(4*S*,5*R*)-3-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8i**): 无色油状液体 4.24 g, 收率 80%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.69~7.39 (m, 2H), 7.37~7.16 (m, 5H), 7.05~6.71 (m, 3H), 6.43 (s, 3H), 5.35 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.8, 170.0, 160.4, 159.9, 137.3, 130.1, 128.8, 128.7, 128.0, 127.0, 113.5, 104.6, 104.1, 91.1, 62.0, 55.3, 55.1, 29.7, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{30}NO_7$ $[M+H]^+$: 492.2022, found 492.2040.

(4*S*,5*R*)-3-(2-呋喃甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8j**): 无色油状液体 4.28 g, 收率 82%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38~7.27 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.36 (dd, $J=3.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.0, 159.9, 159.0, 147.0, 145.0, 139.1, 129.8, 129.0, 128.6, 127.9, 127.0, 117.5, 113.5, 111.7, 91.5, 64.1, 62.0, 55.3, 14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{24}NO_6$ $[M+H]^+$: 422.1574, found 422.1570.

(4*S*,5*R*)-3-(2-噻吩甲酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8k**): 无色油状液体 4.33 g, 收率 83%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.38~7.30 (m, 5H), 7.03 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.84 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.0, 164.0, 160.1, 139.0, 138.4, 131.1, 129.8, 129.7, 129.1, 128.8, 128.2, 127.5, 127.0, 113.5, 91.7, 82.7, 65.1, 62.0, 55.3,

14.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{24}NO_5S$ $[M+H]^+$: 438.1365, found 438.1369.

(4*S*,5*R*)-3-环丙甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8l**): 黄色油状液体 3.89 g, 收率 75%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47~7.20 (m, 7H), 6.81 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.78 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.33~4.14 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.26 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.99~0.89 (m, 1H), 0.89~0.75 (m, 2H), 0.69~0.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.9, 169.1, 138.3, 129.1, 127.8, 127.1, 112.8, 99.0, 90.3, 62.6, 61.1, 60.8, 54.3, 13.2, 12.4, 7.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{26}NO_5$ $[M+H]^+$: 396.1747, found 396.1743.

(4*S*,5*R*)-3-(4-三氟甲基苯磺酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8m**): 无色油状液体 4.08 g, 收率 78%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.55~7.43 (m, 4H), 7.33 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30~7.21 (m, 5H), 6.76 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.9, 159.6, 140.8, 137.5, 133.5 (q, $J=33.4$ Hz), 128.2, 127.8, 127.5, 127.2, 127.0, 126.2, 124.8 (q, $J=3.9$ Hz), 119.4 (q, $J=273.1$ Hz), 112.8, 92.1, 81.3, 64.2, 61.0, 54.3, 13.0. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{25}F_3NO_6S$ $[M+H]^+$: 536.1366, found 536.1377.

(4*S*,5*R*)-3-(4-甲基苯磺酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8n**): 无色油状液体 4.27 g, 收率 83%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30~7.13 (m, 7H), 6.81 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.04 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.03~3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.9, 159.3, 143.1, 137.8, 133.5, 128.6, 128.3, 127.8, 127.6, 127.1, 126.1, 112.7, 92.1, 81.3, 64.5, 60.8, 54.3, 20.5, 13.0. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{28}NO_6S$ $[M+H]^+$: 482.1638, found 482.1645.

(4*S*,5*R*)-3-(4-乙酰氨基苯磺酰基)-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸乙酯(**8o**): 无色油状液体 3.82 g, 收率 73%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.83 (s, 1H), 7.67~7.55 (m, 4H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39~7.26 (m, 5H), 6.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.11 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.13~4.01 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.9, 168.9, 160.4, 142.8, 138.7, 131.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.3, 127.1, 119.1, 113.8, 93.2, 82.3, 65.6, 62.0, 55.3, 24.6, 14.0.

HRMS (ESI) calcd for $C_{27}H_{29}N_2O_7S$ $[M+H]^+$: 525.1695, found 525.1680.

3.2.5 (4*S*,5*R*)-3-苯甲酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5-噁唑啉羧酸(**9a**)的合成

向化合物 **8a** (11 mmol) 加入 40 mL 甲醇和 20 mL 水, 再加入 NaOH (33 mmol), 室温搅拌 2 h. TLC 监测反应, 反应结束后真空旋干溶剂, 再向得到的残余物中加入 25 mL 水溶解. 随后向溶液中加入 1 mol/L HCl 调节 pH 值至 3~4, 有大量白色固体析出, 过滤、干燥得到 4.21 g 黄色固体 **9a**, 收率 95%^[13]. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.64 (s, 1H), 7.55~7.35 (m, 2H), 7.35~7.12 (m, 10H), 6.90 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.9, 159.4, 138.4, 135.7, 132.4, 130.5, 129.6, 128.7, 128.4, 126.3, 113.5, 90.0, 55.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{21}NO_5Na$ $[M+Na]^+$: 426.1317, found 426.1310.

3.2.6 紫杉醇(**14a**)的合成

将化合物 **10** (0.1 mmol)、化合物 **9a** (0.23 mmol)、二甲氨基吡啶(DMAP, 0.23 mmol)和 2.5 mL 无水甲苯加入 50 mL 烧瓶中, 加热至 70 $^{\circ}C$ 使反应液溶清, 随后加入 DCC (0.33 mmol), 搅拌 1 h. TLC 和 LC-MS 监测反应, 反应结束后过滤, 收集滤液. 最后以 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1 为洗脱剂柱层析分离得到白色固体 **12a**, 收率为 95%. 向所得化合物 **12a** (0.1 mmol) 中加入 3 mL 无水乙醇, 呈白色浊液, 再向反应液中加入 20%~30% 的 HCl/EtOH 溶液 0.5 mL, 室温下搅拌 24 h, 反应液澄清. LC-MS 监测反应, 反应结束后加入 1.5 mL 饱和 $NaHCO_3$ 溶液、0.5 mL 水和 10 mL 乙酸乙酯萃取分液, 水相再用 10 mL 乙酸乙酯反萃, 合并乙酸乙酯相, 干燥浓缩. 最后以 V (二氯甲烷): V (甲醇)=20:1 为洗脱剂柱层析分离得到 46 mg 白色固体 **14a**, 收率为 57%.

3'-(4-氯苯基)紫杉醇(**14b**): 白色固体 26 mg, 产率 48%. m.p. 159~160 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.49~7.29 (m, 9H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.13 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.39 (dd, $J=10.3, 8.52$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.75~3.59 (m, 1H), 2.60~2.44 (m, 2H), 2.31 (dd, $J=15.1, 9.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11~2.08 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.86~1.80 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 202.6, 171.4, 170.1, 168.5, 166.0, 141.0, 136.4,

133.3, 132.8, 132.6, 132.0, 131.1, 129.0, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 126.1, 83.4, 80.2, 78.2, 76.2, 75.4, 74.5, 73.8, 72.2, 71.6, 71.2, 57.6, 53.6, 44.8, 42.1, 35.0, 34.6, 28.7, 25.74, 21.6, 20.5, 19.8, 14.3, 8.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{47}H_{51}ClNO_{14}$ $[M+H]^+$: 888.2998, found 888.2982.

3'-(*N*-对甲氧基苯甲酰基)紫杉醇(**14e**): 白色固体 27 mg, 产率 51%. m.p. 158~159 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46~7.36 (m, 4H), 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.13 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73~3.68 (m, 1H), 2.51~2.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27~2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.84~1.79 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 202.6, 171.7, 170.2, 169.4, 166.0, 165.7, 161.5, 141.0, 137.1, 132.7, 132.1, 129.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 127.3, 126.0, 124.8, 112.8, 83.4, 80.1, 78.0, 76.2, 75.5, 74.6, 73.9, 72.4, 71.2, 71.2, 57.6, 54.4, 54.1, 44.6, 42.1, 34.7, 34.6, 25.8, 21.6, 20.8, 19.8, 13.8, 8.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{48}H_{54}NO_{15}$ $[M+H]^+$: 884.3493, found 884.3540.

3'-(*N*-对三氟甲基苯甲酰基)紫杉醇(**14g**): 白色固体 19 mg, 产率 50%. m.p. 163~165 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.07 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.47~7.29 (m, 7H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.37~4.28 (m, 1H), 4.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.53~2.42 (m, 1H), 2.40 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28~2.19 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.85~1.77 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 202.5, 171.6, 170.3, 169.3, 166.0, 164.7, 140.8, 136.6, 135.9, 135.3, 132.8, 132.3, 129.2, 128.1, 127.7, 127.5, 126.5, 126.0, 124.7 (q, $J=3.9$ Hz), 83.4, 80.2, 78.1, 76.2, 74.5, 71.9, 71.5, 71.2, 57.6, 54.0, 44.6, 42.2, 34.6, 28.7, 25.9, 21.6, 20.8, 19.8, 13.8, 8.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{48}H_{51}F_3NO_{14}$ $[M+H]^+$: 922.3262, found 922.3292.

3'-(*N*-对二甲氨基苯甲酰基)紫杉醇(**14h**): 白色固体

27 mg, 产率 60%. m.p. 166~169 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.13 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=8.9$, 8.4 Hz, 1H), 4.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.54~2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29~2.17 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.86~1.79 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 202.7, 171.8, 170.3, 169.4, 166.2, 165.9, 151.8, 141.2, 137.4, 132.7, 132.0, 129.2, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.2, 126.0, 119.0, 110.0, 83.4, 80.1, 78.0, 74.6, 73.9, 72.7, 71.2, 57.6, 54.3, 44.6, 42.2, 39.1, 34.7, 34.6, 25.8, 21.6, 20.9, 19.9, 13.9, 8.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 897.3810, found 897.3781.

3'-[*N*-(3,5-二甲氧基苯甲酰基)]紫杉醇(**14i**): 白色固体 17 mg, 产率 46%. m.p. 148~149 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.42~7.32 (m, 4H), 7.28 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.18 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.72 (br.s, 1H), 4.38~4.29 (m, 1H), 4.23 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.61 (s, 6H), 3.44 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.54~2.42 (m, 1H), 2.39 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32~2.57 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (t, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 202.6, 171.7, 170.3, 169.4, 166.0, 165.8, 159.9, 141.0, 136.8, 134.8, 132.8, 132.1, 129.3, 128.0, 127.8, 127.3, 125.9, 104.0, 102.7, 83.4, 80.1, 78.2, 74.5, 73.9, 72.2, 71.3, 71.2, 57.6, 54.4, 53.8, 44.6, 42.1, 34.6, 25.8, 21.7, 20.9, 19.9, 13.8, 8.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{NO}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 914.3599, found 914.3552.

3'-(*N*-呋喃甲酰基)紫杉醇(**14j**): 白色固体 17 mg, 产率 49%. m.p. 166~168 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.57~7.38 (m, 7H), 7.35 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=3.4$, 1.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.24 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.74 (dd,

$J=9.1$, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J=5.2$, 2.6 Hz, 1H), 4.40~4.36 (m, 1H), 4.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.60~2.50 (m, 1H), 2.48 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36~2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.87~1.84 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 203.6, 172.7, 171.3, 170.4, 167.1, 167.0, 142.0, 138.0, 133.7, 133.6, 133.2, 132.0, 130.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 127.1, 127.0, 84.4, 81.2, 79.0, 76.5, 75.6, 74.9, 73.2, 72.3, 72.2, 58.6, 55.1, 45.7, 43.2, 35.7, 35.6, 26.9, 22.6, 21.8, 20.9, 14.8, 9.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{NO}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 844.3180, found 844.3167.

3'-(*N*-噻吩甲酰基)紫杉醇(**14k**): 白色固体 26 mg, 产率 59%. m.p. 135~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.55~7.49 (m, 3H), 7.49~7.43 (m, 3H), 7.41 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=4.9$, 3.8 Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.23 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=8.9$, 2.4 Hz, 1H), 5.67 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=10.5$, 6.8 Hz, 1H), 4.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.88~3.60 (m, 2H), 2.60~2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34~2.24 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.87~1.82 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 203.6, 172.6, 171.3, 170.5, 167.0, 161.5, 141.9, 137.9, 133.7, 133.2, 130.8, 130.2, 129.2, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 127.8, 127.0, 84.4, 81.2, 79.0, 76.5, 75.6, 74.9, 73.2, 72.3, 72.2, 58.6, 55.0, 45.7, 43.2, 35.7, 35.7, 29.7, 22.6, 21.8, 20.9, 14.9, 9.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{NO}_{14}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 860.2952, found 860.2914.

3'-(*N*-对三氟甲基苯磺酰基)紫杉醇(**14m**): 白色固体 14 mg, 产率 39%. m.p. 186~188 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.42~7.36 (m, 4H), 7.12~7.00 (m, 3H), 6.97 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.23~6.13 (m, 2H), 6.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.97~4.79 (m, 2H), 4.46 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.34~4.25 (m, 1H), 4.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.76~3.61 (m, 2H), 2.49 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.53~2.38 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.17~2.11 (m, 2H), 1.83~1.80 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 202.5,

170.3, 170.2, 169.5, 165.9, 140.6, 134.7, 132.8, 132.4, 129.1, 128.1, 127.6, 127.5, 126.4, 126.1, 124.8 (q, $J=3.6$ Hz), 83.3, 80.4, 78.0, 74.5, 73.9, 73.5, 71.3, 71.1, 58.8, 57.6, 44.6, 42.1, 34.6, 25.8, 21.6, 20.6, 19.8, 14.0, 8.6. HRMS (ESI) calcd for $C_{47}H_{51}F_3NO_{15}S$ $[M + H]^+$: 958.2932, found 958.2947.

13-[(4*S*,5*R*)-3-对三氟甲基苯磺酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基]-5-噁唑啉羧酸-巴卡汀 III 酯(cyclo-**14m**): 白色固体 13 mg, 产率 34%. m.p. 143~146 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44~7.23 (m, 11H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.18 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=10.4, 6.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.52~2.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17~2.07 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.77~1.73 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 202.6, 170.3, 169.0, 168.3, 166.0, 159.8, 140.9, 140.7, 137.3, 132.8, 132.3, 129.0, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.1, 126.4, 126.2, 124.7 (q, $J=3.8$ Hz), 112.9, 92.3, 83.4, 81.4, 79.8, 78.3, 74.4, 73.9, 71.1, 70.9, 64.5, 57.5, 54.3, 44.5, 42.1, 34.6, 34.4, 28.7, 25.7, 20.9, 20.7, 19.8, 14.2, 8.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{55}H_{56}F_3NO_{16}SNa$ $[M + Na]^+$: 1098.3170, found 1098.3181.

13-[(4*S*,5*R*)-3-对甲基苯磺酰基-2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基]-5-噁唑啉羧酸-巴卡汀 III 酯(cyclo-**14n**): 白色固体 14 mg, 产率 36%. m.p. 140~142 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.03 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.57~7.44 (m, 6H), 7.39~7.30 (m, 5H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.10 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.47~4.36 (m, 1H), 4.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.57~2.48 (m, 1H), 2.46 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23~2.07 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 203.6, 171.3, 170.0, 169.2, 167.0, 160.5, 144.4, 142.1, 138.5, 134.5, 133.9, 133.1, 130.1, 129.7, 129.1, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 127.3, 113.9, 93.3, 84.4, 82.3, 80.8, 79.4, 75.5, 75.0, 72.2, 71.8, 58.5, 55.4, 45.6, 43.2, 35.6, 29.7, 26.8, 21.9, 21.7, 21.6, 20.9, 15.1, 9.5. HRMS (ESI)

calcd for $C_{55}H_{60}NO_{16}S$ $[M + H]^+$: 1022.3633, found 1022.3620.

3.2.8 13-(*N*-苯甲酰基)-苯基异丝氨酸-7,10-二甲氧基-10-去乙酰基巴卡汀 III 酯(**15a**)的合成

将化合物 **11** (0.1 mmol)、化合物 **9a** (0.23 mmol)、二甲氨基吡啶(DMAP, 0.23 mmol)和 2.5 mL 无水甲苯加入 50 mL 烧瓶中, 加热至 70 °C 使反应液呈悬浊液, 之后加入 DCC (0.17 mmol), 反应 15 min 后再加入 DCC (0.16 mmol), 继续搅拌 1 h. TCL 和 LC-MS 监测反应, 反应结束后过滤, 收集滤液. 最后以 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1 为洗脱剂柱层析分离得到白色固体 **13a**, 收率为 92%. 向所得白色固体 **13a** 中(0.1 mmol)中加入 3 mL 无水乙醇, 呈白色浊液, 再向反应液中加入 20%~30%的 HCl/EtOH 溶液 0.5 mL, 室温下搅拌 24 h, 反应液澄清. LC-MS 监测反应, 反应结束后加入 1.5 mL 饱和 $NaHCO_3$ 溶液、0.5 mL 水和 10 mL 乙酸乙酯萃取分液, 水相再用 10 mL 乙酸乙酯反萃, 合并乙酸乙酯相, 干燥浓缩. 最后以 V (二氯甲烷): V (甲醇)=20:1 为洗脱剂柱层析分离得到 42 mg 白色固体 **15a**, 收率为 55%. m.p. 221~222 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.03 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49~7.38 (m, 5H), 7.37~7.31 (m, 4H), 7.27 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.12 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.74~4.70 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.82~3.68 (m, 2H), 3.58 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.67~2.57 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26~2.15 (m, 2H), 1.78~1.71 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 203.9, 171.4, 169.6, 165.9, 137.3, 137.0, 134.9, 132.7, 132.6, 130.9, 129.1, 128.2, 128.0, 127.7, 127.3, 126.1, 126.1, 99.0, 83.1, 81.6, 80.8, 79.8, 77.7, 73.5, 72.3, 71.5, 59.4, 56.4, 56.0, 55.9, 54.0, 46.4, 42.2, 34.4, 31.1, 30.9, 28.7, 25.9, 21.7, 19.6, 13.6, 13.2, 13.1, 9.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{47}H_{54}NO_{13}$ $[M + H]^+$: 840.3595, found 840.3544.

13-(*N*-对二甲氨基苯甲酰基)-苯基异丝氨酸-7,10-二甲氧基-10-去乙酰基巴卡汀 III 酯(**15h**): 白色固体 19 mg, 产率 56%. m.p. 232~234 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.03 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46~7.36 (m, 4H), 7.32 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.09 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.90 (d,

$J=9.2$ Hz, 1H), 4.75~4.64 (m, 2H), 4.22 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.81~3.66 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.67~2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23~2.10 (m, 2H), 1.80~1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.11 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 205.0, 172.6, 170.6, 167.1, 166.9, 152.7, 138.7, 138.4, 135.6, 133.7, 130.2, 129.2, 128.9, 128.7, 128.1, 127.5, 120.1, 111.0, 84.1, 82.6, 81.7, 80.8, 78.7, 77.4, 77.1, 76.7, 76.6, 74.5, 73.8, 72.3, 57.3, 57.1, 56.9, 55.2, 47.4, 43.2, 40.1, 35.5, 32.1, 26.9, 22.7, 20.7, 14.6, 10.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{13}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 883.4017, found 883.4048.

13-[*N*-(2-呋喃甲酰基)]-苯基异丝氨酸-7,10-二甲氧基-10-去乙酰基巴卡汀 III 酯(**15j**): 白色固体 20 mg, 产率 54%. m.p. 235~236 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48~7.37 (m, 5H), 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J=3.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.73~4.65 (m, 2H), 4.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.81~3.70 (m, 2H), 3.62 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.67~2.56 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22~2.15 (m, 2H), 1.80~1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.12 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 204.8, 172.1, 170.6, 166.9, 157.8, 147.4, 144.2, 138.3, 137.9, 135.9, 133.6, 130.2, 129.3, 128.9, 128.6, 128.3, 127.2, 115.1, 112.3, 84.1, 82.7, 81.9, 80.8, 78.7, 77.3, 77.0, 76.7, 74.5, 73.5, 72.4, 57.4, 57.0, 54.3, 47.5, 43.3, 35.4, 32.2, 27.0, 22.7, 20.6, 14.6, 10.3. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 852.3207, found 852.3229.

13-[*N*-(2-噻吩甲酰基)]-苯基异丝氨酸-7,10-二甲氧基-10-去乙酰基巴卡汀 III 酯(**15k**): 白色固体 23 mg, 产率 57%. m.p. 230~231 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.49~7.37 (m, 6H), 7.33 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.75~4.66 (m, 2H), 4.21 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.81~3.69 (m, 2H), 3.61 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.67~2.56 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24~2.13 (m, 2H), 1.79~1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.12 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ :

203.8, 171.2, 169.7, 165.94, 160.3, 137.2, 137.1, 136.9, 135.0, 132.6, 129.6, 129.1, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 126.7, 126.1, 83.1, 81.7, 80.9, 79.8, 77.7, 76.3, 76.0, 75.7, 73.5, 72.4, 71.5, 56.4, 56.0, 53.9, 46.5, 42.3, 34.5, 31.2, 26.0, 21.7, 19.6, 13.6, 9.3. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{NO}_{13}\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 868.2979, found 868.2970.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **7a**~**7o**、化合物 **8a**~**8o**、化合物 **14b**, **14e**~**14m**、化合物 **15a**, **15h**, **15j**, **15k** 的核磁共振氢谱、碳谱谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Yu, Y.; Wang, J. F.; Wang, C. Y.; Li, Y. X. *Chin. J. Mod. Appl. Pharm.* **2012**, *29*, 16 (in Chinese).
(于跃, 王军飞, 王长云, 李英霞, 中国现代应用药学, **2012**, *29*, 16.)
(b) Sheng, J. J. *M.S. Thesis*, East China Normal University, Shanghai, **2018** (in Chinese).
(盛家骏, 硕士论文, 华东师范大学, 上海, **2018**.)
- [2] Rowinsky, E. K. *Annu. Rev. Med.* **1997**, *48*, 353-374.
- [3] Shi, Q. W. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* **2011**, *42*, 1878 (in Chinese).
(史清文, 中草药, **2011**, *42*, 1878.)
- [4] (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.
(b) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 15.
(c) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597.
(d) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Grandi, M. J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.
(e) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Crauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755.
(f) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980.
(g) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 121.
(h) Doi, T.; Fuse, S.; Miyamoto, J.; Nakai, K.; Sasuga, D.; Takahashi, T. *Chem.-Asian J.* **2006**, *1*, 370.
- [5] (a) Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160.
(b) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. *Tetrahedron* **1992**, *34*, 6985.
- [6] (a) Denis, J. N.; Greene, A. E.; Serra, A. A.; Luche, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46.
(b) Deng, L.; Jacobson, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4320.
(c) Li, G.; Chang, H. T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451.
- [7] Sharpless, K. B.; Wang, Z. M.; Kolb, H. C. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104.
- [8] (a) Liu, W.; Lv, B.; Gong, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503.
(b) Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561.
(c) Larrow, J. F.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*

- 1996, 118, 7420.
(d) Olofsson, B.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8574.
(e) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.
- [9] (a) Qian, Y.; Xu, X. F.; Jiang, L. Q.; Prajapati, D.; Hu, W. H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7483.
(b) Guo, Z. Q.; Shi, T. D.; Jiang, J.; Yang, L. P.; Hu, W. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5028.
- [10] (a) Torssell, S.; Kienle, M.; Somfai, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3096.
(b) Torssell, S.; Somfai, P. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2421.
(c) Sheng, J. J.; Chang, H.; Qian, Y.; Ma, M. L.; Hu, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2141.
- [11] Xu, X. F.; Guo, X.; Han, X. C.; Yang, L. P.; Hu, W. H. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 181.
- [12] Verkade, J.; Van Hemert, L.; Quaedflieg, P.; Alsters, P.; Van Delft, F.; Rutjes, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8109.
- Li, Q. F.; Lin, H. X.; Cui, Y. M.; Xu, P. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 104, 97.

(Li, L.)