

紫杉醇构效关系及类似物生物活性的研究进展

田丹碧, 章靖, 祝艳琳, 李万博, 陈禹

(南京工业大学理学院, 江苏 南京 210009)

[摘要] 紫杉醇是当今最有效的抗癌药物之一。它的作用机理独特, 通过诱导和促进微管蛋白聚合形成稳定结构, 从而抑制微管解聚。对紫杉醇的构效与活性之间的关系以及近十年来紫杉醇类似物研究进展进行了比较详尽的阐述, 包括以下几个方面: C2 位苯甲酰基、C4 位乙酰基、D 环、C13 侧链、C2 与 C3' 成环、C4 与 C3' 成环以及其它位基团对紫杉醇生物活性的影响。从紫杉醇的构效关系看, C1、C7、C9 和 C10 位基团对它的生物活性并无太大的影响, 但是 C2、C4 位的基团以及 D 环和 C13 位的侧链对紫杉醇的生物活性影响重大。

[关键词] 紫杉醇, 构效关系, 生物活性

[中图分类号] R962 Q946.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1292(2007)04-0048-07

Advances in Structure-Activity Relationship of Paclitaxel and Bioactivity of Analogues

Tian Danbi, Zhang Jing, Zhu Yanlin, Li Wanbo, Chen Yu

(College of Science, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

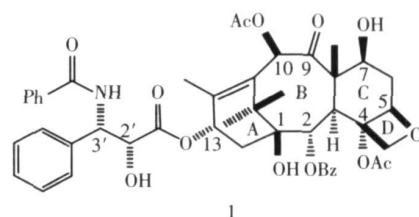
Abstract Paclitaxel is considered one of the most promising antitumor drug. It possesses a unique mechanism of action as promoters of tubulin assembly and inhibitors of microtubule disassembly. We make a comprehensive summary of the relationship between the structure-effect of paclitaxel and its bioactivity and studies of paclitaxel's analogues. Topics discussed include effects of C2-benzoyl, C4-acetate, D-ring, C13 side chain, C2-C3'-linked macrocyclic, C4-C3'-linked macrocyclic and other groups on bioactivity of paclitaxel. From structure-effect relationship of paclitaxel, groups of C1, C7, C9 and C10 have weaker effect on its bioactivity, while C2-benzoyl, C4-acetate, D-ring and C13 side chain have stronger effect on it.

Key words paclitaxel, structure-activity relationship, bioactivity

0 引言

紫杉醇 (paclitaxel) 是从太平洋紫杉木的树皮中提取出来的^[1-3], 是当今最有效的临床化疗抗癌药物之一, 主要应用于卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤等的治疗。紫杉醇的作用机理非常独特, 是一种促进微管聚合的新型抗癌药。它作为抗有丝分裂的物质, 通过诱导和促进微管蛋白聚合形成稳定结构, 从而抑制微管解聚^[4-7]。

虽然紫杉醇已经在临床上得到了很好的应用, 但仍然有很大的缺陷, 主要表现在: 水溶性极差; 来源非常有限; 对正常细胞和癌细胞选择性低; 多重耐药性 (multi-drug resistance, MDR)^[8-12]。多年来, 为研究其构效与活性关系 (structure-activity relationship, SAR), 研究人员进行了紫杉醇的半合成和全合成, 以及紫杉醇类似物、紫杉醇代谢物的合成等大量工作, 其目的在于: 解决紫杉醇来源问题; 解释紫杉醇与微管蛋白结合位点和作用机理; 确定紫杉醇具有生物活性的基团,



收稿日期: 2007-09-05

作者简介: 田丹碧 (1962-), 女, 教授, 博士, 主要从事现代分析方面的教学与研究。E-mail: tiandnb@126.com

有利于合成出活性更高、水溶性更好的紫杉醇类似物^[1, 13-16]。本文将对近十年来外国研究者合成的紫杉醇类似物进行综述。

1 C2位苯甲酰基对生物活性的影响

对于已经合成的 C2位去苯甲酰基紫杉醇类似物, 发现其活性比紫杉醇更低, 由此证明 C2位苯甲酰基对生物活性是至关重要的。它的重要性在于: 把紫杉醇生物活性和侧链、C2位、C4位之间的“疏水缝隙”联系在一起。1998年 Kingston David G I等^[13]通过 3种方法合成了 50种紫杉醇 C2位衍生物, 只有部分化合物的活性和水溶性比紫杉醇高; 当苯甲酰基的苯环换成其他芳香环或非环时, 活性均降低。

1996年 Chordia Mahendra D等^[17]合成了 2-*epi*-paclitaxel (2), 仅仅是 C2位上基团立体空间构型有了变化, 结果显示生物活性完全丧失, 这一实验为 C2位苯甲酰基在立体化学上对紫杉醇生物活性的重要性提供了有力的证明。

2 C4位乙酰基对生物活性的影响

如果去除 C4位乙酰基会使紫杉醇的生物活性完全丧失。2001年 Mahendra等^[18]合成了 C4位类似物 (3, 4), 其活性明显下降。文献 [19-21]对紫杉醇 C4位酯基的替换衍生物进行了详尽的综述, 其总体结果是新衍生物活性各异, 多数呈下降趋势。

3 D环对生物活性的影响

1999年 Gunatiaka A A Leslie等^[14]用 S原子取代 D环上的 O原子, 合成了 5, 20-thiapaclitaxel (5), 其微管蛋白聚合活性和细胞毒活性显著降低。从而推断: 紫杉醇的药效团区域对立体变化很敏感; O原子作为氢键“受体”(acceptor)与 H原子结合。

2000年 Dubois J等^[22]合成的 5(20) Deoxydocetaxel (6), 是第一种和紫杉醇活性相似但 D环没有 O原子、直接成环的化合物, 但不能说明在与微管结合过程中 D环不重要, 因为根据已研究结果表明, D环不但可以稳定 C环, 使 C4位的乙酰基处于适当的空间位置, 而且可以使紫杉醇直接通过氧原子与微管蛋白相互作用。

2001年 Barboni Luciano等^[15]合成了 4种 D环开环的 D-secopaclitaxel (7~10)类似物, 在细胞毒活性和微管蛋白聚合实验中都没有显出生物活性。说明 D环的存在与否对 A环和 C环的结构有决定性的影响。2004年他们又合成了 4-methyl paclitaxel (11)类似物^[23], 其稳定微管的能力与紫杉醇相当, 但是细胞毒活性远远低于紫杉醇。到底是 C4位取代基发生变化, 还是 D环开环引起生物活性降低, 没有得出结论。

4 C13侧链对生物活性的影响

C13侧链通过 O原子与母核相连, 虽然本身并没有抗癌活性, 但是对于紫杉醇整个分子是必需的。

1996年 Chen Shuhui等^[16]用氨基代替 O原子把侧链与母核相连, 合成了 (12~15), 但是在微管蛋白聚合和细胞毒活性实验中它们都没有活性, 原因不详。

4.1 C2'位羟基对生物活性的影响及其前药的研究

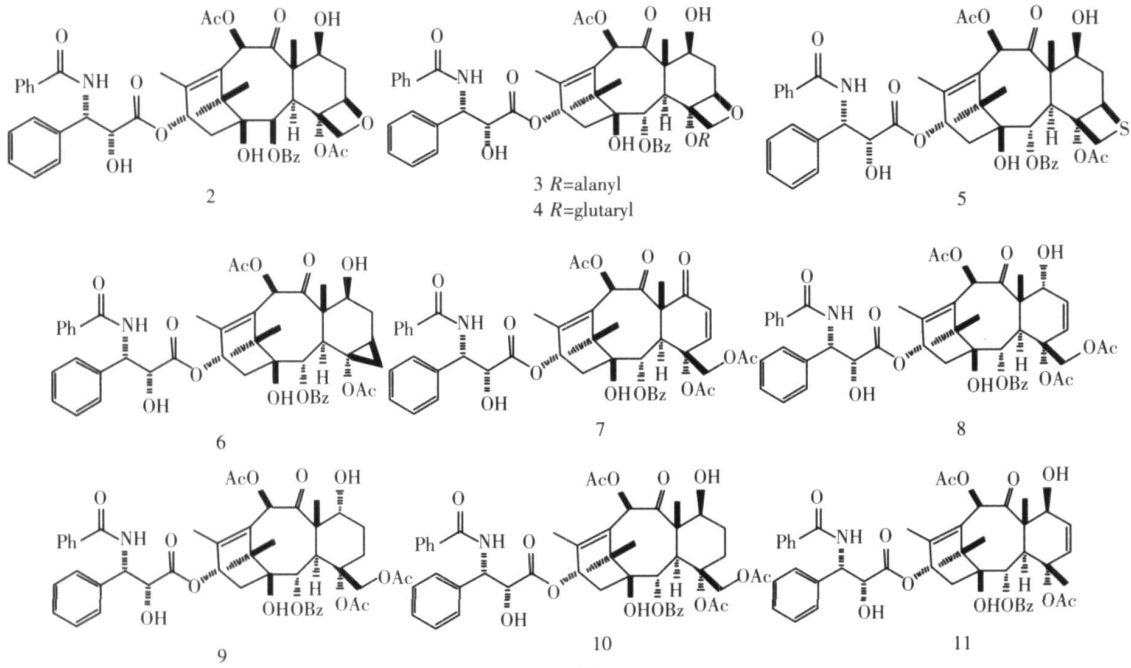
C2'位羟基是非常重要的结构单元, 酯化或酰化后会使得体外活性降低, 但在体内活性变化不大。要想使紫杉醇 C2'位衍生化成为前药, 除了水溶性和活性增加以外, 还必须具备较高的稳定性^[19]。

1997年 Klmehitsky Yuri L等^[24]合成了 paclitaxel-2'-adipic acid (16), 它的水溶性增加了 1 625倍。2000年 de Groot Franciscus M H等^[25]合成了 paclitaxel-2' carbamate (17~20) 和 paclitaxel-2' carbonate (21)衍生物, 除了 17以外, 其余 4种都很稳定。这些前药在体内可以通过酶解的方法生成紫杉醇。

2003年 Hayashi Yoshio等^[26]合成了 isopaclitaxel (22), 这种紫杉醇的同分异构体与 HCl结合, 水溶性增加了 1 800倍, 其通过 O-N 酰基迁移的方式可以转变成紫杉醇, 且不生成副产物。

2003年 Kirschberg Thorsten A等^[27]合成了 paclitaxel-2' O-chloroacetyl衍生物 (23), 水溶性得到很大提高, 10mL水中可以溶 300mg 在一定的 pH 值下可分解生成紫杉醇。

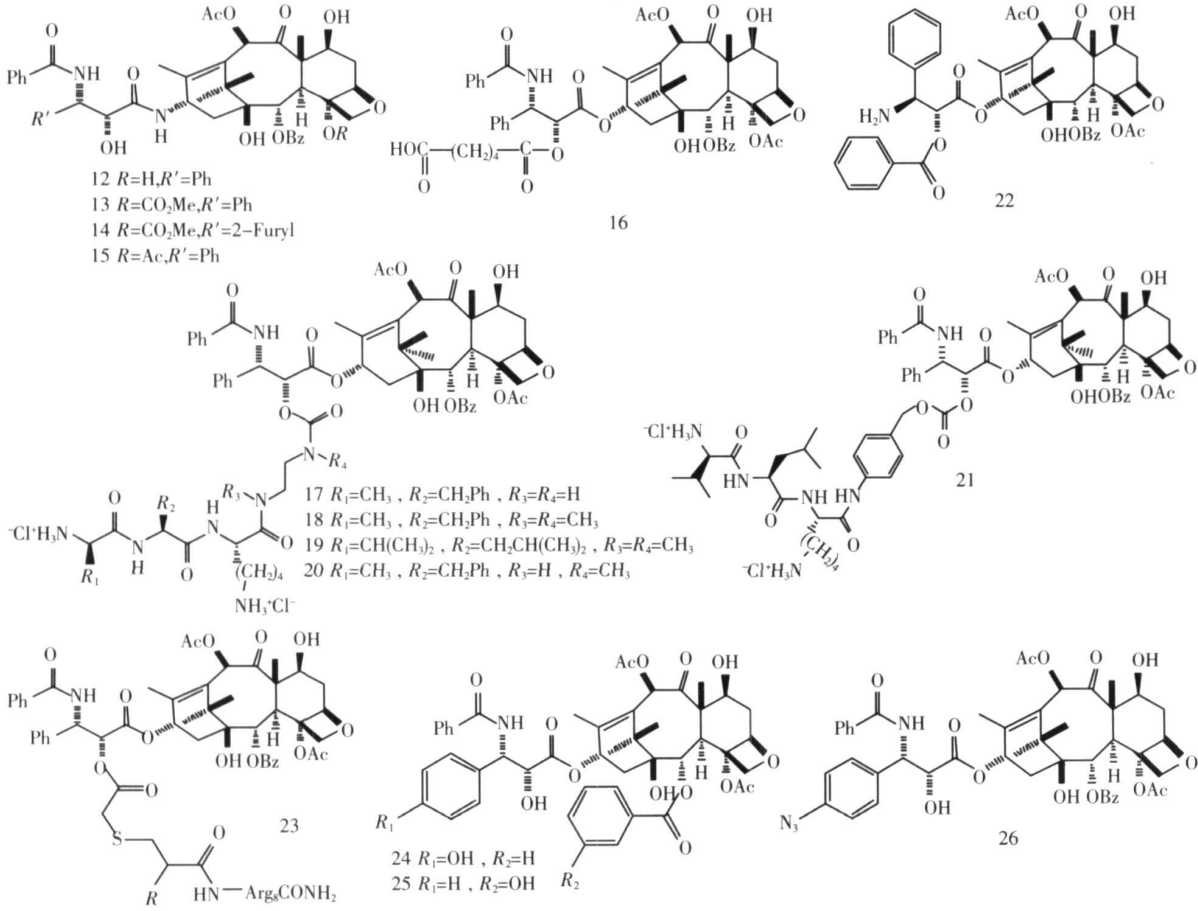
前药的研究与紫杉醇在体内代谢物的研究有着密切的联系, 但是要想获得纯净的紫杉醇代谢物比较



困难. 1996年 Paik H aeil等^[28]第一次合成了紫杉醇酚的代谢物 (24 25), 2001 年 Reddy S Hari Krishna 等^[29]也合成了 24 这些代谢物的合成将对紫杉醇分解的研究更加有帮助.

4. 2 C3'位苯基对生物活性的影响

C3'苯基为重要的生物活性必需单元. 如果用疏水性取代基或者芳香性取代基取代 C3'苯基对紫杉醇活性影响不大.



2004年 Jared T 等^[30] 合成了 3'-(4-azidophenyl)-3'-dephenylpaclitaxel(26), 经实验表明它的活性与紫杉醇相似. 它是第一个在 C3 苯环上携带叠氮且具有生物活性的紫杉醇光亲核标签 (photoaffinity lab le), 探针 (probe) 技术的研究能够给出紫杉醇结合位点的详情, 并提供紫杉醇与微管蛋白结合的构造信息.

4.3 C3'位 N-酰基对生物活性的影响

C3'位 N-酰基是必需基团, 如果被 NH₂ 取代, 则紫杉醇活性消失. 1999年 Roh Eun Joo 等^[31] 合成了 3'-N-acyl-N-debenzoylpaclitaxel类似物 (27~ 30), 它们在细胞毒活性实验中活性均强于紫杉醇. 2000年 Xue May 等^[32] 合成了 3'-N-thiocarbamate紫杉醇类似物 (31, 32)和 3'-N-thiourea紫杉醇类似物 (33~ 35), 31和 32在微管蛋白聚合和细胞毒活性实验中都高于紫杉醇, 而 33~ 35在这两个实验中均没有生物活性, 显著的差异说明了酰基与氨基相连是紫杉醇具有活性的关键结构. 2002年 Roh Eun Joo 等^[33] 又合成了 3'-N-acyl紫杉醇类似物 (36a~ 36v) (见表 1), 其中 36d, 36h, 36k, 36l 和 36n在细胞毒活性实验中活性比紫杉醇高. 一方面说明了 N-酰基基团的大小对细胞毒活性是非常重要的, 另一方面也说明了 N-酰基支链 C 原子个数的增加会减小细胞毒活性.

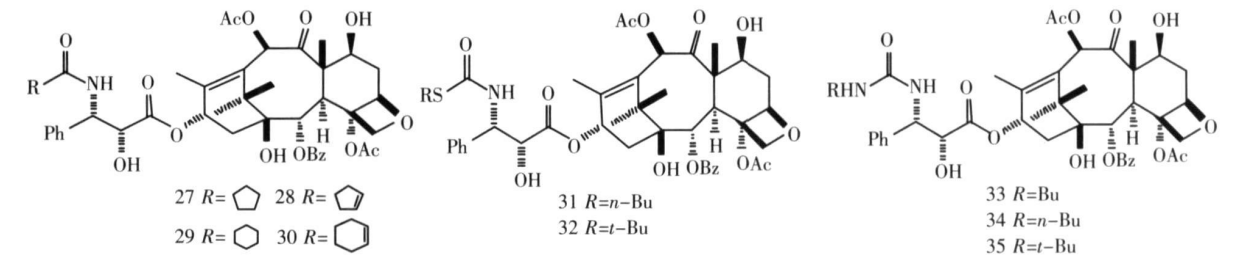


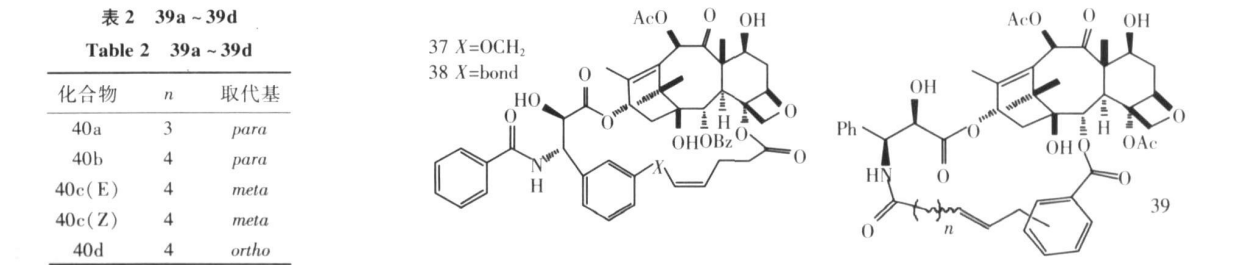
表 1 3'-N-酰基紫杉醇类似物
Tabel 1 3'-N-acylpaclitaxel analogues

化合物	取代基	化合物	取代基	化合物	取代基	化合物	取代基
36a	丙酰基	36b	丙烯酰基	36c	甲基丙烯酰基	36d	反式-丁烯酰基
36e	环丙烷甲酰基	36f	2-丁炔酰基	36g	反式-2-甲基-2-丁烯酰基	36h	3, 3'-二甲基丙烯酰基
36i	环丁烷甲酰基	36j	环戊烷甲酰基	36k	1-环戊烯甲酰基	36l	反式-2-己烯酰基
36m	环己烷甲酰基	36n	1-环己烯甲酰基	36o	庚酰基	36p	1-甲基-2-环己烯甲酰基
36q	3-环戊基丙酰基	36r	辛酰基	36s	反式-2-乙基-2-己烯酰基	36t	苯丙酰基
36u	壬酰基	36v	10-十一酰基				

5 C2位、C4位与 C3'位成环对生物活性的影响

2001年 Metaferia Belhu B 等^[34] 合成了 C4-C3'桥联成环类似物 (37, 38), 在细胞毒活性实验中, 两者活性比紫杉醇略低; 在微管蛋白聚合实验中, 两者分别比紫杉醇活性低了 10倍和 30倍. 可能的原因是: 37和 38形成的“T-shaped” 结构能量太高, 并在与微管蛋白结合中, 遇到了很强的空间位阻.

2004年 Querolle O livier 等^[35] 合成了 C2-C3'N桥联成环类似物 (39a~ 39d) (见表 2), para-取代衍生物不能稳定微管, meta-和 ortho-衍生物可以有效地阻止微管的正常解聚. 其中 39c是第一种活性与紫杉醇相似的 C2-C3'N 桥联成环类似物, 并且表现出良好的细胞毒活性.



2006年 Tang Shoubin 等^[36] 合成了 C4-C3'桥联成环类似物 (40), 尽管它的 C1位和 AB 环发生了变化, 在活性上比紫杉醇略差点, 但显出很强的细胞毒活性.

此后, 许多桥联成环类似物的不断合成, 大量研究结果表明“T-shaped”^[36~ 38] 构造将取代“疏水缝

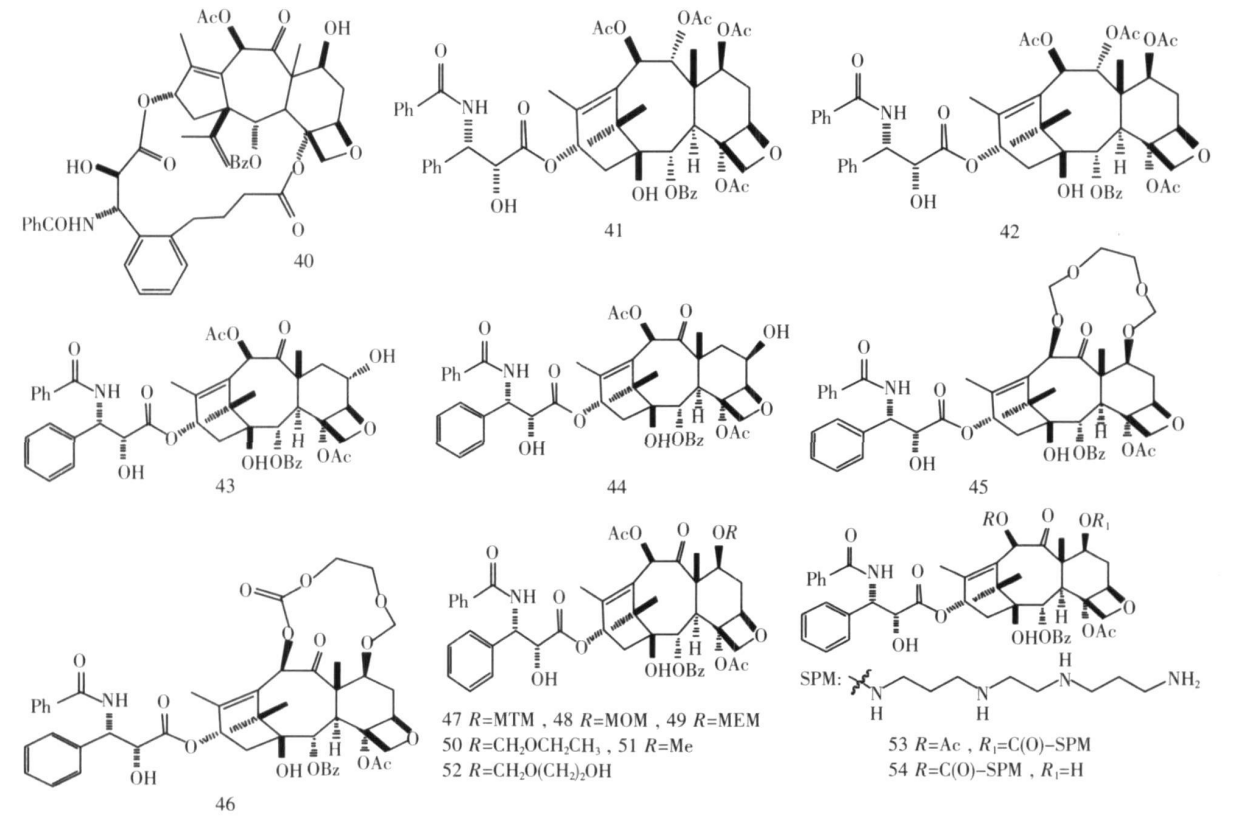
隙^[14 17 31 34 35 37 39] (hydrophobic collapse) 构造, 并为它在紫杉醇与微管蛋白聚合起到生物活性作用的假说提供了强有力的证据. 要想进一步深入对紫杉醇生物活性的了解, 增加对微管蛋白与紫杉醇成环类似物结合的认识是很重要的, 这方面的研究必将成为今后工作的重点.

6 其它位对生物活性的影响

1999 年 Kingston David G I 等^[40] 合成了 1-Deoxypaclitaxel 类似物 (41), 由于 7 位和 9 位发生了变化, 把它与已经由 Klein 等^[41] 合成的 7, 9-diacetyl-9(R)-dihydropaclitaxel (42) 进行比较. 在微管蛋白聚合实验中, 42 活性略高于紫杉醇, 而 41 略低于紫杉醇; 在细胞毒活性实验中, 两者活性都比紫杉醇高. 说明了 C1 位羟基对紫杉醇的生物活性不是很重要.

有关紫杉醇 C7 C9 C10 位类似物的合成比较多, 它们稳定微管的能力和细胞毒活性下降得都不多, 甚至一些活性和水溶性与紫杉醇相比有所增加, 从而说明了紫杉醇 C7 C9 C10 位的结构修饰对它的生物活性影响不大. 1999 年 Witman Mark D 等^[42] 合成了 7-deoxy-6-hydroxy paclitaxel (43, 44), 其微管蛋白聚合能力与紫杉醇相当, 细胞毒活性略有降低. 2004 年 Tarrant James G 等^[43] 合成了 7 位和 10 位成环类似物 (45, 46), 其微管蛋白聚合能力加强, 细胞毒活性略有下降.

由于 C7 位可以通过酯键将母体与水溶性较好的基团连接起来, 然后在体内酶的作用下分解出紫杉醇 (这和 C2' 羟基类似), 所以它是前药合成的良好位点. 2001 年 Alstad Thomas J 等^[9] 合成了紫杉醇 7 位醚的衍生物 (47~52), 都具有活性, 其中 47 被命名为 BMS-184476 它的抗癌活性优于紫杉醇, 已经用于临床的第一阶段试验. 2006 年 Battaglin Arturo 等^[44] 合成了 7-spermine 和 10-spermine 紫杉醇类似物 (53, 54), 它们的水溶性非常好, 且在水溶液中很稳定, 可以作为前药, 有关体外和体内活性正在实验中.



7 结语

紫杉醇作为当今最有效的天然抗癌药物之一, 吸引着世界各国科学家的眼球. 紫杉醇不同位衍生物的合成, 对了解其构效关系以及解决水溶性差等问题有巨大的帮助. 现在已经得出大致结论: C13 位支链、C2 位苯甲酰基和 C4 位乙酰基以及 D 环对其生物活性是必需的, 而对 C1 位、C7 位、C9 位和 C10 位等的结构

进行修饰往往能改善其生物活性和水溶性。

从目前研究结果来看, 构效关系的研究还未能达到大大简化紫杉醇结构的水平, 进一步研究其构效与活性关系仍然是有必要的。今后的研究工作应该放在以下几个方面: 新合成的紫杉醇衍生物要有更好的活性和水溶性; 减少支链的影响, 大大简化衍生物的结构; 减少药物过敏性, 降低药物对正常细胞的毒性, 增加药物对癌细胞的选择性; 研究紫杉醇的代谢物, 掌握紫杉醇在人体内的分解, 开发前药。随着多重耐药性 (MDR) 的发展, 开发新型紫杉醇类抗癌药物是很重要的。

[参考文献] (References)

- [1] Kingston David G I Recent advances in the chemistry of taxol [J]. J Nat Prod 2000, 63: 726–734.
- [2] 沈征武, 吴莲芬. 紫杉醇研究进展 [J]. 化学进展, 1997, 9(1): 1–13.
Shen Zhengwu, Wu Lianfen. Advances in taxol research [J]. Progress in Chemistry, 1997, 9(1): 1–13. (in Chinese)
- [3] 王锋鹏. 抗癌药物紫杉醇的发现、化学和构效关系 [J]. 华西药学杂志, 1997, 12(1): 23–30.
Wang Fengpeng. Discovery, chemistry and structure of taxol [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997, 12(1): 23–30. (in Chinese)
- [4] Ali Syed M, Hoemann Michael Z, Aube Jeffrey et al. Butitaxel analogues: synthesis and structure-activity relationships [J]. J Med Chem, 1997, 40: 236–241.
- [5] Georg Gunda J, Harriman Geraldine C B, Hepperle Michael et al. Synthesis, conformational analysis and biological evaluation of heteroaromatic taxanes [J]. J Org Chem, 1996, 61: 2664–2676.
- [6] Georg Gunda J, Harriman Geraldine C B, Datta Apurba et al. The chemistry of the taxane diterpene: stereoselective reductions of taxanes [J]. J Org Chem, 1998, 63: 8926–8934.
- [7] Gennari Cesare, Carcano Michela, Donghi Monica et al. TaxolSen: synthesis, a highly enantio- and diastereoselective synthesis of the side chain and a new method for ester formation at C-13 using thioesters [J]. J Org Chem, 1997, 62: 4746–4755.
- [8] Miller Michael L, Roller Elizabeth E, Zhao Robert Y, et al. Synthesis of taxoids with improved cytotoxicity and solubility for use in tumor-specific delivery [J]. J Med Chem, 2004, 47: 4802–4805.
- [9] Altstadt Thomas J, Fairchild Craig R, Golik Jerzy et al. Synthesis and antitumor activity of novel C-7 paclitaxel ethers: discovery of BMS-184476 [J]. J Med Chem, 2001, 44: 4577–4583.
- [10] Safavy Ahmad, Raisch Kevin P, Khazaeli M B, et al. Paclitaxel derivatives for targeted therapy of cancer: toward the development of smart taxanes [J]. J Med Chem, 1999, 42: 4919–4924.
- [11] Ojima Iwao, Kuduk Scott D, Pera Paula et al. Synthesis and structure-activity relationships of nonaromatic taxoids: effects of alkyl and alkenylester groups on cytotoxicity [J]. J Med Chem, 1997, 40: 279–285.
- [12] Barboni Luciano, Lambertucci Catia. Synthesis and NMR-driven conformational analysis of taxol analogues conformationally constrained on the C13 side chain [J]. J Med Chem, 2001, 44: 1576–1587.
- [13] Kingston David G I, Chaudhary Ashok G, Chordia Mahendra D, et al. Synthesis and biological evaluation of 2-acetylanalogues of paclitaxel (taxol) [J]. J Med Chem, 1998, 41: 3715–3726.
- [14] Gunatillaka A A Leslie, Randall Frank D, Sarragiotto Maria H, et al. Synthesis and biological evaluation of novel paclitaxel (taxol) d-ring modified analogues [J]. J Org Chem, 1999, 64: 2694–2703.
- [15] Barboni Luciano, Datta Apurba, Dutta Dinah et al. Novel D-seco paclitaxel analogues: synthesis, biological evaluation, and model testing [J]. J Org Chem, 2001, 66: 3321–3329.
- [16] Chen Shuhui, Farina Vittoria, Vyas Dolatrai M, et al. Synthesis and biological evaluation of C-13 amide-linked paclitaxel (taxol) analogs [J]. J Org Chem, 1996, 61: 2065–2070.
- [17] Chordia Mahendra D, Kingston David G I. Synthesis and biological evaluation of 2-epi-paclitaxel [J]. J Org Chem, 1996, 61: 799–801.
- [18] Chordia Mahendra D, Yuan Haiqing, Jagtap Prakash G, et al. Synthesis and bioactivity of 2,4-diacetylanalogues of paclitaxel [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2001, 9: 171–178.
- [19] 张振学, 张海霞, 杨庆林. 紫杉醇构效关系及其类似物的研究开发进展 [J]. 天然产物研究和开发, 2005, 17(6): 810–817.
Zhang Zhenxue, Zhang Haixia, Yang Qinglin. Advances on research and development of taxol analogues [J]. Natural Product Research and Development, 2005, 17(6): 810–817. (in Chinese)
- [20] 刘志煜. 紫杉醇构效关系研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 1994, 4(4): 295–303.
Liu Zhiyu. Advances in Structure-Activity relationship of paclitaxel [J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 1994

- 4(4): 295–303 (in Chinese)
- [21] 万国晖, 梅兴国, 周忠强, 等. 紫杉醇构效关系研究新进展 [J]. 广州化学, 2002, 27(1): 34–43.
Wan Guohui, Mei Xingguo, Zhou Zhongqiang, et al. Progress in the new research of SAR of taxol [J]. Guangzhou Chemistry, 2002, 27(1): 34–43 (in Chinese)
- [22] Dubois Joelle, Thoret Sylviane, Gueritte Francoise, et al. Synthesis of 5(20) deoxydocetaxel, a new active docetaxel analogue [J]. Tetrahedron Letters, 2000, 41: 3331–3334
- [23] Barboni Luciana, Giarbo Guido, Ricciuti Massimo, et al. Synthesis, modeling and anti-tubulin activity of a D-seco-paclitaxel analogue [J]. Organic Letters, 2004, 6(4): 461–464
- [24] Khmelnitsky Yuri L., Budde Cheryl A., Mold J Michael, et al. Synthesis of water-soluble paclitaxel derivatives by enzymatic acylation [J]. J Am Chem Soc, 1997, 119: 11554–11555
- [25] de Groot Franciscus M H., van Berkom Leon W A., Scheeren Hans W. Synthesis and biological evaluation of 2'-carbamate-linked and 2'-carbonate-linked prodrugs of paclitaxel: selective activation by the tumor-associated protease plasmin [J]. J Med Chem, 2000, 43: 3093–3102
- [26] Hayashi Yoshi, Skwarczynski Mariusz, Hamada Yoshi, et al. A novel approach of water-soluble paclitaxel prodrug with no auxiliary byproduct: design and synthesis of isotaxel [J]. J Med Chem, 2003, 46: 3782–3784
- [27] Kirschberg Thorsten A., van Deusen Chris L., Rohbard Jonathan B., et al. Arginine-based molecular transporters: the synthesis and chemical evaluation of releasable taxol-transporter conjugates [J]. Organic Letters, 2003, 5(19): 3459–3462
- [28] Park Haeil, Hepperle Michael, Boge Thomas C., et al. Preparation of phenolic paclitaxel metabolites [J]. J Med Chem, 1996, 39: 2705–2709
- [29] Reddy S Hari Krishna, Lee Stephen, Datta Apurba, et al. Synthesis of the 3'-phenolic metabolite of paclitaxel [J]. J Org Chem, 2001, 66: 8211–8214
- [30] Spetstoser Jared T., Flaherty Patrick T., Hines Richard H., et al. Synthesis and anti-tubulin activity of a 3'-(4-azidophenyl)-3'-dephenyltaxel photoaffinity probe [J]. J Med Chem, 2004, 47: 6459–6465
- [31] Roh Eun Jo, Song Choong Eu, Kim Deuk-joon, et al. Synthesis and biology of 3'-N-acyl-N-debenzoylpaclitaxel analogues [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1999, 7: 2115–2119
- [32] Xue May, Long Byron H., Fairchild Craig, et al. Structure-activity relationships study at the 3'-N position of paclitaxel. Part 2: synthesis and biological evaluation of 3'-N-thiourea- and 3'-N-thiocarbamate-bearing paclitaxel analogues [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10: 1327–1331
- [33] Roh Eun Jo, Kim Deukjoon, Lee Chong Ock, et al. Synthesis and biological evaluation of 3'-N-acylpaclitaxel analogues [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2002, 10: 3145–3151
- [34] Metafria Belhu B., Hoch Jeannine, Glass Thomas E., et al. Synthesis and biological evaluation of novel macrocyclic paclitaxel analogues [J]. Organic Letters, 2001, 3(16): 2461–2464
- [35] Querolle Olivier, Dubois Joelle, Thoret Sylviane, et al. Synthesis of C2-C3'-N-linked macrocyclic taxoids: novel docetaxel analogues with high tubulin activity [J]. J Med Chem, 2004, 47: 5937–5944
- [36] Tang Shoubin, Yang Chao, Brodie Peggy, et al. Bridging converts a noncytotoxic paclitaxel derivative to a cytotoxic analogue by constraining it to the T-taxol conformation [J]. Organic Letters, 2006, 8(18): 3983–3986
- [37] Wang Min, Comett Ben, Nettles Jim, et al. The oxetane ring in taxol [J]. J Org Chem, 2000, 65: 1059–1068
- [38] Ganesh Thota, Norris Andrew, Shubhada, et al. Design, synthesis and bioactivity of simplified paclitaxel analogs based on the T-taxol bioactive conformation [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14: 3447–3454
- [39] Snyder James P., Nevins Neysa, Cicero Daniel O., et al. The conformations of taxol in chloroform [J]. J Am Chem Soc, 2000, 122: 724–725
- [40] Kingston David G. J., Choudhramendra D., Jagtap Prakash G. Synthesis and biological evaluation of 1-deoxypaclitaxel analogues [J]. J Org Chem, 1999, 64: 1814–1822
- [41] Klein Larry L., Li Leping, Maring Clarence J., et al. Antitumor activity of 9(R)-dehydrotaxane analogs [J]. J Med Chem, 1995, 38: 1482–1492
- [42] Witman Mark D., Alstadt Thomas J., Kadow John F., et al. Stereospecific synthesis of 7-deoxy-6-hydroxy paclitaxel [J]. Tetrahedron Letters, 1999, 40: 4943–4946
- [43] Tarrant James G., Cook Donald, Fairchild Craig, et al. Synthesis and biological activity of macrocyclic taxane analogues [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14: 2555–2558
- [44] Battaglia Arturo, Guerrini Andrea, Baldelli Eleonora, et al. Synthesis of 7- and 10-spermine conjugates paclitaxel and 10-deacetylpaclitaxel as potential prodrugs [J]. Tetrahedron Letters, 2006, 47: 2667–2670

[责任编辑: 严海琳]