研究论文

外消旋喜树碱内酯环的合成新方法

任倩龙[1]，张丰旗[1]，朱书雷[1,2]*，吕　伟[1]*

（1. 华东师范大学化学与分子工程学院，上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心，上海 200062；2. 华东师范大学药学院，人工智能与新药创智中心，上海 200062）

摘要：该文报道了以 6- 氯 -2- 甲氧基烟酸（**12**）为起始原料，制备喜树碱中间体外消旋内酯环 **17** 的合成新路线。首先，**12** 与筛选的 1-（叔丁基二甲基硅氧基）丁 -2- 酮、进行亲核加成反应；然后，选用丙酮叉和苄基进行选择性保护；最后，经氧化、甲基磺酸脱保护、关环得目标产物。该工艺总收率 31.23%（以 **12** 计）。化合物 **17** 再经 4 步反应可制备喜树碱外消旋三元酮。该合成新方法成功地规避了使用诸如臭氧、四氧化锇和氰化物等危险化学试剂的需求，提高了安全性。

关键词：喜树碱；外消旋内酯环；全合成

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)12-1634-07

引用：任倩龙 , 张丰旗 , 朱书雷 , 等. 外消旋喜树碱内酯环的合成新方法 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55(12): 1634-1640.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.005

A Novel Synthesis of the Racemic Lactone Ring of Camptothecin

REN Qianlong[1], ZHANG Fengqi[1], ZHU Shulei[1,2]*, LYU Wei[1]*

(*1. Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062; 2. Innovation Center for AI and Drug Discovery, School of Pharmacy, East China Normal University, Shanghai 200062*)

ABSTRACT: A novel synthetic route for the preparation of the camptothecin intermediate, the racemic lactone (**17**), starting from 6-chloro-2-methoxynicotinic acid (**12**) was reported in this paper. Initially, compound **12** underwent a nucleophilic addition reaction with the selected 1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butan-2-one. Employing an acetal and a benzyl group for selective protection, the synthesis proceeded through oxidation, deprotection and cyclization with methylsulfonic acid. The overall yield of this process was 31.23 % (based on **12**). Compound **17** could be effectively converted into the racemic tricyclic ketone through four additional steps. This new synthetic method successfully avoided the needs for hazardous reagents such as ozone, osmium tetroxide, and cyanides, greatly enhanced the safety.

Key Words: camptothecin; racemic lactone ring; total synthesis

1966 年，WALL 团队报道从喜树（*Camptotheca acuminata*）中分离并结构鉴定出新生物碱——喜树碱（camptothecin，**1**）[1]。**1** 具备独特的结构和显著的抗肿瘤活性，经研究发现可用于治疗乳腺癌、肺癌、结肠癌和卵巢癌等恶性肿瘤。然而，**1** 的水溶性极差，限制了作为药物的配方设计和给药方式，且溶解性差会导致药物吸收不良和生物利用度低。此外，**1** 的代谢稳定性较差，在体内的代谢较快，从而导致其血浆半衰期较短。**1** 因溶解性和代谢稳定性问

收稿日期：2024-07-16

作者简介：任倩龙 (2000—)，女，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：吕　伟 (1970—)，男，教授，从事抗肿瘤药物的研究。

E-mail：wlvecnu@126.com

朱书雷 (1993—)，男，副教授，从事抗肿瘤药物设计与递送研究。

E-mail：slzhu@chem.ecnu.edu.cn

题限制了临床应用，这催生了 **1** 衍生物的发展。

目前，已有多个 **1** 衍生物获批上市，包括依喜替康（exatecan，**2**）[2]、拓扑替康（topotecan，**3**）[3]、贝洛替康（belotecan，**4**）[4]、伊立替康（irinotecan，**5a**）及其活性代谢产物 SN38（**5b**）[5] 和 DXd（**6**）[6]，结构如图 1 所示。

在 **1** 衍生物的全合成方法中，Friedländer 缩合法应用最广泛 [7—9]。Friedländer 缩合是将 A 环与 CDE 环偶联，构建喜树碱骨架，具体如图 2 所示 [10]。

CDE 环的构建是 **1** 衍生物合成过程中的关键环节。它不仅保证了 **1** 衍生物骨架的准确构建，还是后续小分子药物功能化修饰的基础。此外，研究中通常需要消旋化合物作为对照品，因此对外消旋 CDE 环的科研需求日益增大，然而其目前的合成仍存在较大问题 [11]。

文献 [12—13] 报道的外消旋 CDE 环的合成路线主要有 2 条，具体如图 3 所示。

路线一：2010 年，CHAVAN 等 [12] 报道以氨基甲酸乙酯（**7**）为起始物，经 Michael 加成、Dieckmann 缩合等 4 步反应得到 6-（2- 甲氧基 -2- 氧代乙基）-1,4- 二氧杂 -7- 氮杂螺［4.4］壬烷 -7- 羧酸苄酯（**8**），再经脱保护、官能团转化和芳构化生成 2-［6-（乙氧基羰基）-5- 氧代 -2,3- 二氢 -5*H*- 螺（吲哚嗪 -1,2'-［1.3］- 二氧杂环戊烷）-7- 基］马来酸二乙酯（**10**）。**10** 最后

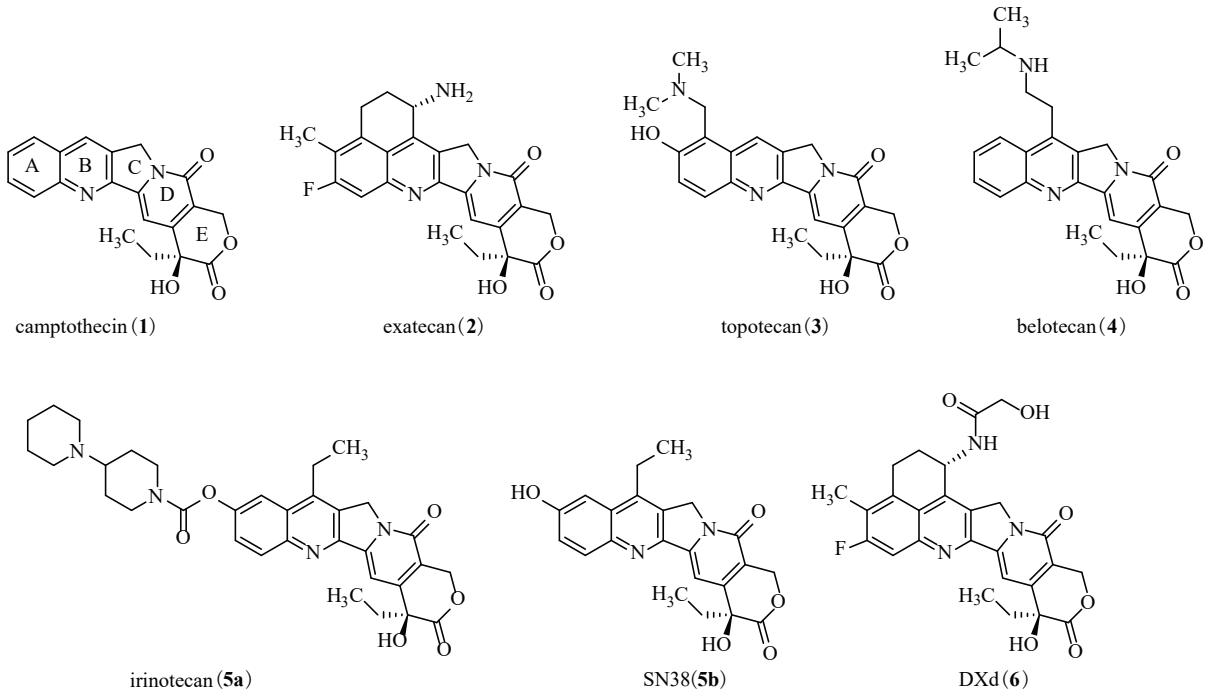


图 1　1 及其代表性衍生物的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1** and Its Representative Derivatives

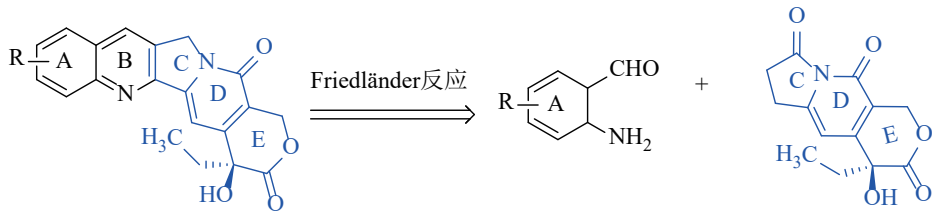


图 2　1 衍生物的逆合成分析

Fig.2　Reverse Synthesis Analysis of **1** Derivatives

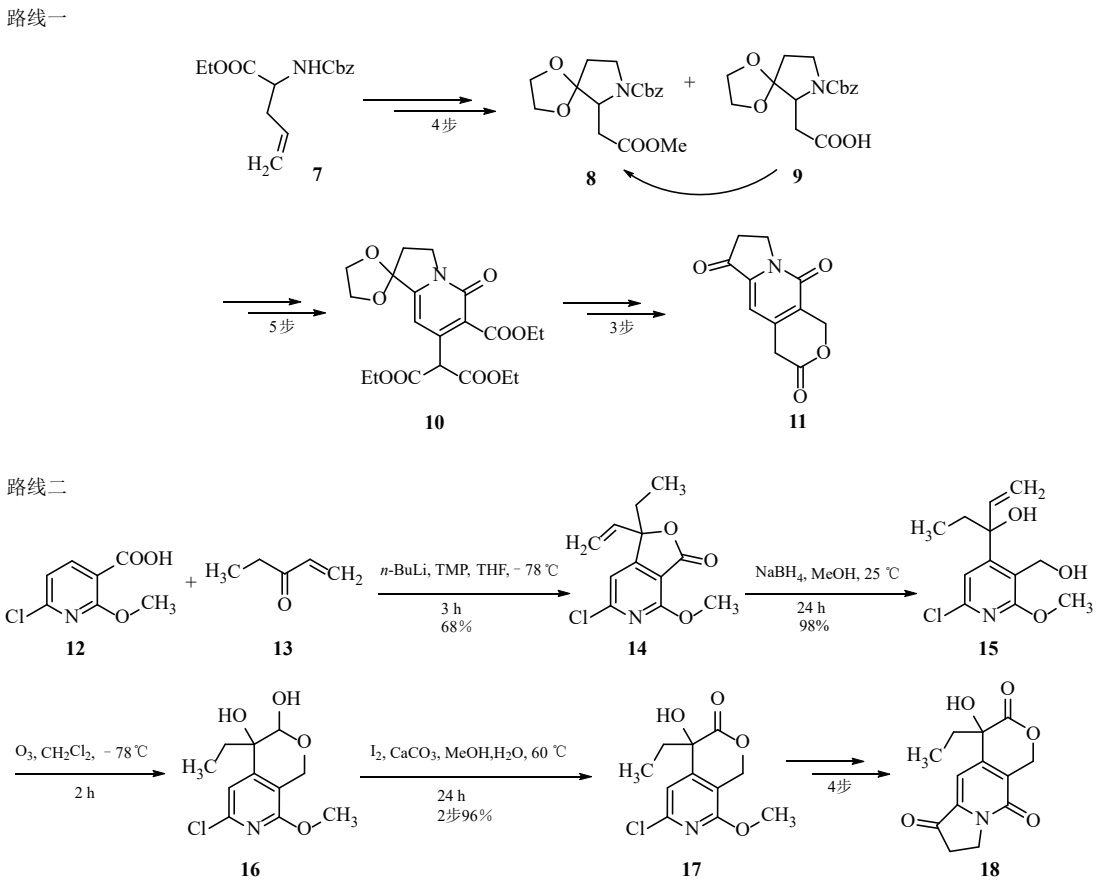


图 3　文献报道的外消旋 CDE 环合成路线

Fig.3　Synthetic Routes of the Racemic CDE Ring in the Literature

经还原、水解脱羧等 3 步反应，得到外消旋 CDE 三环内酯化合物，即 7,8- 二氢 -1*H*- 吡喃并 [3,4-*f*] 吲哚嗪 -3,6,10(4*H*)- 三酮 (**11**)。总收率 12.1%（以 **7** 计）。该路线较长，操作复杂，且反应过程中使用了四氧化锇等剧毒试剂，限制了工业化应用。

路线二：2020 年，本课题组 [13] 以 6- 氯 -2- 甲氧基烟酸 (**12**) 为起始原料，与 1- 戊烯 -3- 酮 (**13**) 经加成、还原和 2 步氧化反应，得到关键中间体 6- 氯 -4- 乙基 -4- 羟基 -8- 甲氧基 -1,4- 二氢 -3*H*- 吡喃并 [3,4-*c*] 吡啶 -3- 酮 (**17**)，再经插羰反应、Michael 加成、水解脱羧 4 步反应，成功合成 4- 乙基 -4- 羟基 -7,8- 二氢 -1*H*- 吡喃并 [3,4-*f*] 吲哚嗪 -3,6,10(4*H*)- 三酮 (**18**)。**18** 的结构中含喜树碱外消旋 CDE 环。该路线颇具优势，路线较短，且未使用保护基，总收率 29%（以 **12** 计）。但关键中间体 6- 氯 -4- 乙基 -8- 甲氧基 -3,4- 二氢 -1*H*- 吡喃并 [3,4-*c*] 吡啶 -3,4- 二醇 (**16**)，是 3-[6- 氯 -3-（羟甲基）-2- 甲氧基吡啶 -4- 基]- 戊 -1- 烯 -3- 醇 (**15**) 经臭氧化反应生成；而臭氧化反应因固有的危险性，如毒性强、爆炸风险高、设备强腐蚀性强以及副产物处理困难，限制了工业化应用。

本研究设计了合成关键中间体外消旋 CDE 环 **17** 的简便、安全方法，具体如图 4 所示。

在路线二的合成思路 [13] 基础上，以经济易得的 **12** 为起始原料，与亲电试剂 1-（叔丁基二甲基硅氧基）丁 -2- 酮 (**26**) 经亲核加成、酯化成环反应，构建五元环内酯，得 1-[[（叔丁基二甲基硅基）氧基]- 甲基]-6- 氯 -1- 乙基 -4- 甲氧基呋喃并 [3,4-*c*] 吡啶 -3(1*H*)- 酮 (**27**)。**27** 经还原反应，得三醇化合物 2-[6- 氯 -3-（羟甲基）-2- 甲氧基吡啶 -4- 基] 丁烷 -1,2- 二醇 (**28**)。**28** 经丙酮叉选择性保护，得仲醇化合物 **29**。**29** 经苄基保护、酸水解、选择性氧化，得 2-[3-（苄氧甲基）-6- 氯 -2- 甲氧基吡啶 -4- 基]-2- 羟基丁酸 (**32**)。最后，**32** 经脱苄基保护、酯化成环反应，得目标化合物 **17**，总收率 31.23%（以 **12** 计）。该

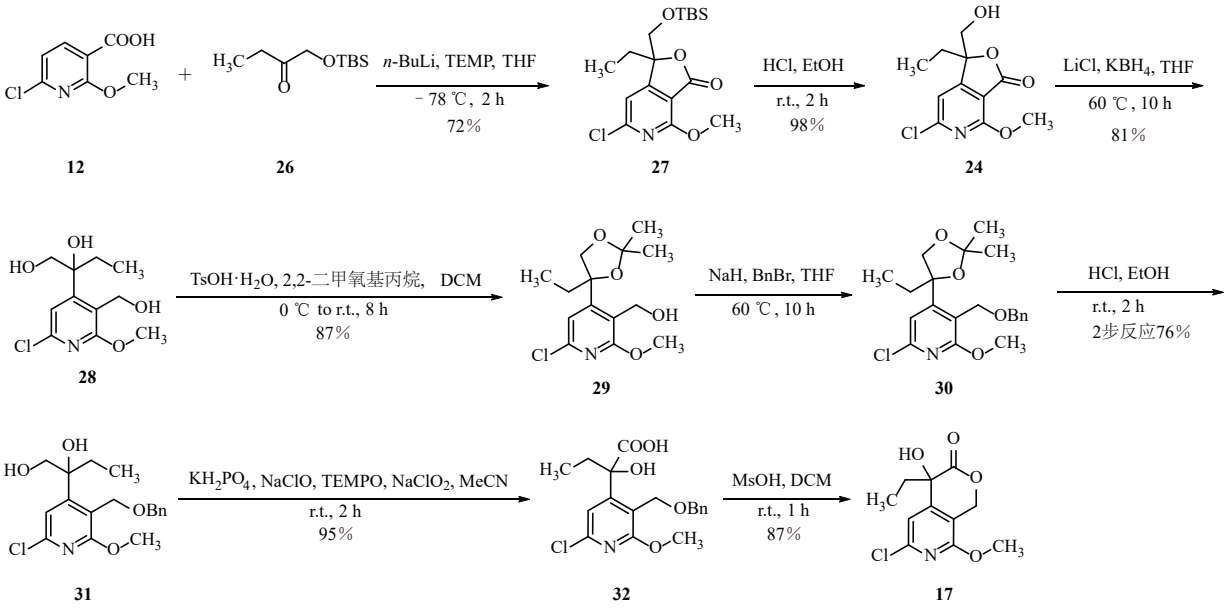


图 4 外消旋 CDE 环中间体 17 的合成新路线

Fig.4 Novel Synthetic Route of Racemic CDE Ring Intermediate **17**

路线原料经济、易得，操作简单，安全性较高，且收率也较高。

选用本研究的合成路线，对初始所需酮类化合物进行筛选。首先，选用 3 个分别具有氰基、苄基醚类和三甲基硅烷醚类的酮类化合物，即 3- 氧代戊腈（**19**）、1- 苄氧基丁 -2- 酮（**20**）和 1-（三甲基硅氧基）-丁 -2- 酮（**21**），分别与起始原料 **12** 进行亲电加成反应（图 5）。结果显示，仅硅烷醚类的酮类化合物 **21** 能得到目标产物。但由于三甲基硅基（trimethylsilyl，TMS）保护基在后处理的酸性条件下较不稳定，生成 50％的副产物，即 3- 氯 -5- 乙基 -5- 羟基 -1- 甲氧基 -6,7- 二氢异喹啉 -8（5*H*）- 酮（**25**）。因此，用叔丁基二甲基硅基（*tert*-butyldimethylsilyl，TBS）保护基代替 TMS。相较于 TMS，TBS 的酸稳定性约强 20 000 倍 [14]。同时，利用 TBS 保护基的稳定性，对盐酸浓度进行了筛选，在反应结束后用 6 mol/L 盐酸淬灭反应，直接闭环脱保护，可“一步法”成功、稳定地制备五元环产物 **24**。

在制备关键中间体 **29** 时，先将化合物 **24** 用硼氢化锂还原得到三醇化合物 **28**，为了顺利地保护 3- 位羟甲基，设计用丙酮叉对 4- 位的 2 个羟基进行选择性保护 [15]。结果显示，丙酮叉对三醇的保护具有极高的选择性，以 89％收率得到目标化合物 **29**。

在将 **31** 选择性氧化为羧酸并闭环时，筛选 $NaIO_4$、Dess-Martin 氧化剂（Dess-Martin periodinane，DMP）和 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物（2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxide，TEMPO）。其中，与 $NaIO_4$ 反应后的体系较杂，非目标产物；与 DMP 反应后的体系，产物为醛，非目标产物；仅与 TEMPO 反应后的体系较为干净，可得目标产物。因此，选用廉价、易得、后处理操作简单的氧化剂 TEMPO。

本研究以课题组前期报道（路线二）为基础，以经济易得的 **12** 为起始原料，合成了构建 **1** 衍生物骨架的重要中间体外消旋 CDE 环 **17**。该路线仅第 1 步反应温度为 －78 ℃，较为苛刻，但成功避免了臭氧、四氧化锇和氰化物等危险且难以得到的试剂。本工艺不仅降低了成本，还提高了安全性，操作简单，可望为 **1** 及其衍生物的合成提供一定的参考。

实验部分

1-[[（叔丁基二甲基硅基）氧基]甲基]-6- 氯 -1- 乙基 -4- 甲氧基呋喃并［3,4-*c*］吡啶 -3（1*H*）- 酮（27）

将 2,2,6,6- 四甲基哌啶（10.8 mL，上海毕得医药科技股份有限公司）和 THF（40 mL）加至 500 mL 反

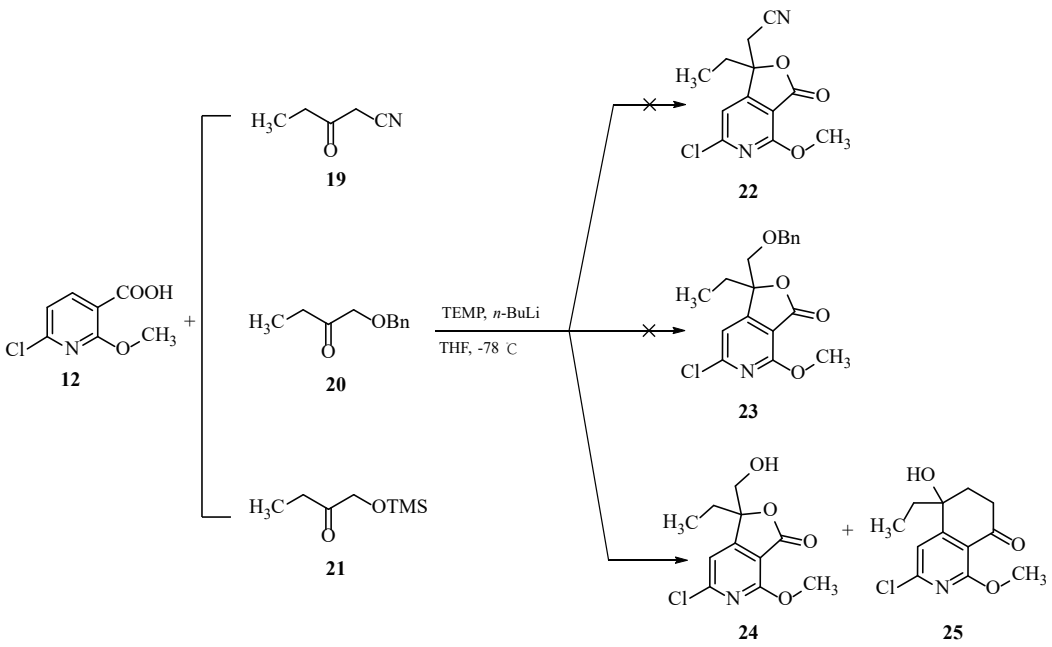


图 5　酮类化合物的筛选

Fig.5　Screening of Ketone Compounds

应瓶中，溶清，内温降至 －78 ℃，搅拌 30 min 后，控温 －60 ℃以下，滴加 2.5 mol/L 正丁基锂的 THF 溶液（34.12 mL）。滴毕，室温下搅拌 1 h，然后降至 －78 ℃，用恒压滴液漏斗缓慢加入 **12**（参考文献[16]自制，4 g，21.32 mmol）的 THF（40 mL）溶液，控温搅拌反应 1 h。再用恒压滴液漏斗缓慢加入化合物 **26**（12.95 g，63.94 mmol）的 THF（40 mL）溶液，于 －78 ℃下搅拌反应 1 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 2 ∶ 1）］跟踪反应。反应结束后用 3 mol/L 盐酸（100 mL）淬灭反应，静置分层后取有机相，水相用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取；有机相合并后依次经饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）、水（50 mL）和饱和氯化钠水溶液（50 mL）洗涤，后经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 2）］分离、纯化，得白色无定型固体 **27**（5.7 g，72%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.69（s, 1H）, 4.08（s, 3H）, 3.75（dd, *J*=75.6、10.0 Hz, 2H）, 1.84 ～ 2.05（m, 2H）, 0.76（s, 9H）, 0.73（d, *J*=7.4 Hz, 3H）, －0.05（s, 6H）; ^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 166.43, 166.13, 160.51, 153.75, 110.73, 108.46, 88.61, 66.41, 55.12, 26.91, 25.57, 18.00, 7.04, －5.61, －5.75; ESI-MS（*m*/*z*）: 372.93［M+H］$^+$。

6-氯-1-乙基-1-（羟甲基）-4-甲氧基糠酸［3,4-*c*］-吡啶-3（1*H*）-酮（24）

将 **27**（5.7 g，15.33 mmol）和乙醇（50 mL）加至 250 mL 反应瓶中，再加入 6 mol/L 盐酸（50 mL），搅拌 2 h，TLC（条件同化合物 **27**）跟踪反应。冰水浴条件下，反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 7 左右，用 DCM（50 mL×3）萃取，有机相合并后经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，加入石油醚和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1）的混合溶液（40 mL），打浆 2 h 后过滤，滤饼于 40 ℃减压干燥，得白色固体 **24**（3.9 g，98 %）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 6.99（s, 1H）, 4.13（s, 3H）, 3.90（dd, *J*=34.4、12.0 Hz, 2H）, 2.09（td, *J*=14.8、7.6 Hz, 1H）, 1.90（td, *J*=14.8、7.6 Hz, 1H）, 0.78（t, *J*=7.6 Hz, 3H）; ^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 166.52, 165.61, 160.64, 154.50, 110.23, 108.58, 89.58, 66.09, 55.23, 26.99, 6.99; ESI-MS（*m*/*z*）: 258.67［M+H］$^+$。

2-［6-氯-3-（羟甲基）-2-甲氧基吡啶-4-基］丁烷-1,2-二醇（28）

将氯化锂（1.97 g，46.57 mmol）、硼氢化钾（2.51g，46.57mmol）和 THF（30 mL）加至 250 mL 反应瓶中，于 60 ℃搅拌 2 h 后，室温下加入含 **24**

(4 g，15.52 mmol) 的 THF(30 mL) 溶液，于 60 ℃下搅拌反应 8 h，TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇 (体积比 10 ∶ 1)] 跟踪反应。加入饱和氯化铵溶液 (60 mL) 淬灭反应，静置分层，水相用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，有机相合并后经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物经硅胶柱色谱 (条件同化合物 **27**) 分离、纯化，得白色固体 **28**(3.3 g，81%)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ: 7.12(s, 1H), 5.33(s, 1H), 4.90(s, 1H), 4.69(d, *J*=12.4 Hz, 3H), 3.86(s, 3H), 3.62(dd, *J*=51.6、11.2 Hz, 2H), 1.71 ～ 1.91(m, 2H), 0.71(t, *J*=7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.90, 155.82, 147.79, 119.69, 115.34, 79.58, 69.69, 55.99, 54.62, 31.65, 7.71；ESI-MS(*m*/*z*): 262.08[M+H]$^+$。

[6- 氯 -4-(4- 乙基 -2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环 -4- 基)-2- 甲氧基吡啶 -3- 基] 甲醇 (29)

室温下，将化合物 **28**(3.0 g，11.46 mmol) 和 DCM(30 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，冰水浴下加入对甲苯磺酸一水合物 (218.05 mg，1.15 mmol)，再滴加 2,2- 二甲氧基丙烷 (2.93 mL，34.3 mmol)，搅拌反应 8 h，TLC(条件同化合物 **27**) 跟踪反应。反应完毕，加水 (10 mL) 后静置分层，水相用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取，有机相合并后经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱 [洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯 (体积比 4 ∶ 1)] 分离、纯化，得透明油状物 **29**(3 g，87 %)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.06(s, 1H), 4.56(q, *J*=12.4 Hz, 2H), 4.22(dd, *J*=82.8、8.4 Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 1.83(dt, *J*=21.2、6.8 Hz, 2H), 1.54(s, 3H), 1.27(s, 3H), 0.84(t, *J*=7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 162.81, 157.21, 147.49, 117.69, 114.93, 109.83, 85.19, 73.36, 57.01, 54.60, 34.76, 26.97, 25.32, 8.41；ESI-MS(*m*/*z*): 302.11[M+H]$^+$。

3-[(苄氧基) 甲基]-6- 氯 -4-(4- 乙基 -2,2- 二甲基 -1,3- 二氧戊环 -4- 基)-2- 甲氧基吡啶 (30)

将钠氢 (759.24 mg，含 40%矿物油，19.88 mmol) 和含 **29**(3.00 g，9.94 mmol) 的 THF(30 mL) 溶液加至 100 mL 反应瓶中，于 60 ℃下强力搅拌反应 2 h 后，室温下加入苄溴 (1.42 mL，11.93 mmol)，于 60 ℃强力搅拌反应 8 h，TLC(条件同化合物 **27**) 跟踪反应。室温下，加入饱和氯化铵溶液 (30 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，有机相合并后经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，得透明油状物 **30** 粗产物 (3.23 g)，直接用于下一步反应。

2-[3-(苄氧甲基)-6- 氯 -2- 甲氧基吡啶 -4- 基]- 丁烷 -1,2- 二醇 (31)

将上述所得 **30** 粗产物 (3.23 g) 和乙醇 (30 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，溶清后再加 12 % 浓盐酸 (30 mL)，强力搅拌反应 2 h，TLC(条件同化合物 **27**) 跟踪反应。冰水浴条件下，用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH 7 左右，用 DCM(30 mL×3) 萃取，有机相合并后经无水硫酸干燥，过滤，滤液减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱 (条件同化合物 **29**) 分离、纯化，得透明油状物 **31**(2.60 g，2 步反应 76 %)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.21 ～ 7.33(m, 5H), 6.83(s, 1H), 4.70 ～ 4.82(m, 2H), 4.51(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.67(dd, *J*=71.6、11.6 Hz, 2H), 1.64 ～ 1.76(m, 2H), 0.69(t, *J*=7.6 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 163.00, 157.90, 148.47, 137.11, 128.60, 128.50, 128.10, 128.06, 127.01, 116.40, 115.78, 79.96, 72.75, 70.90, 62.88, 54.60, 31.72, 7.58；ESI-MS(*m*/*z*): 352.12[M+H]$^+$。

2-[3-(苄氧甲基)-6- 氯 -2- 甲氧基吡啶 -4- 基]-2- 羟基丁酸 (32)

室温下，将化合物 **31**(2.6 g，7.39 mmol)、乙腈 (20 mL) 和磷酸二氢钾饱和溶液 (20 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，溶清，依次加入亚氯酸钠 (1.34 g，14.78 mmol) 和 TEMPO(346.40 mg，2.22 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司)，在冰水浴下缓慢滴加 5%次氯酸钠水溶液 (2 mL)，体系渐变为棕红色，搅拌反应 2 h，TLC(条件同化合物 **27**) 跟踪反应。反应液用 DCM(30 mL×3) 萃取，有机相合并后经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，剩余物经硅胶柱色谱 (条件同化合物 **29**) 分离、纯化，得白色固体 **32**(2.6 g，95 %)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 12.94(s, 1H), 7.33(s, 5H), 7.15(s, 1H), 4.76(dd, *J*=88.0、11.2 Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 3.92(s,

3H), 2.14(ddd, *J*=20.8、13.6、6.8 Hz, 2H), 0.96(t, *J*=7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 179.12, 159.49, 155.60, 147.15, 139.51, 128.64, 128.48, 128.34, 124.55, 114.52, 77.85, 73.32, 69.73, 54.00, 30.20, 7.38; ESI-MS(*m*/*z*): 366.10[M+H]$^+$。

6- 氯 -4- 乙基 -4- 羟基 -8- 甲氧基 -1,4- 二氢 -3*H*- 吡喃 [3,4-*c*] 吡啶 -3- 酮 (17)

将化合物 **32**(2.6 g，7.12 mmol) 和 DCM(25 mL) 加至 100 mL 反应瓶中，溶清，再加入甲基磺酸 (5 mL)，室温下搅拌反应 1 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯 (体积比 1 ∶ 1)] 跟踪反应。加水 (30 mL)，静置分层，水相用 DCM(20 mL×3) 萃取；有机相合并后依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 和水 (30 mL) 洗涤后，经无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱 [洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯 (体积比 3 ∶ 1)] 分离、纯化，得白色固体 **17**(1.6 g，87%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.20(s, 1H), 5.38(dd, *J*=121.2、15.6 Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 1.79(q, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.97(t, *J*=7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.64, 158.34, 150.84, 149.02, 112.88, 109.79, 73.01, 65.26, 54.59, 31.67, 7.61; ESI-MS(*m*/*z*): 258.05[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] WALL M E, WANI M C, COOK C E, *et al*. Plant antitumor agents Ⅰ. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from camptotheca acuminata [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, **16**(88): 3888-3890.

[2] ROYCE M E, HOFF P M, DUMAS P, *et al*. Phase Ⅰ and pharmacokinetic study of exatecan mesylate(DX-8951f): a novel camptothecin analog [J]. *J Clin Oncol*, 2001, **19**(5): 1493-1500.

[3] KINGSBURY W D, BOEHM J C, JAKAS D R, *et al*. Synthesis of water-soluble(aminoalkyl) camptothecin analogues: inhibition of topoisomerase Ⅰ and antitumor activity [J]. *J Med Chem*, 1991, **34**(1): 98-107.

[4] BAN H J, OH I J, KIM K S, *et al*. Clinical efficacy of belotecan (CKD-602), newly developed camptothecin analog, in the 2nd line treatment of relapsed small cell lung cancer [J]. *Tuberc Respir Dis*, 2009, **66**(2): 93-97.

[5] JIN C, ZHANG Q M, LU W. Synthesis and biological evaluation of hypoxia-activated prodrugs of SN-38 [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, **132**: 135-141.

[6] DOI T, SHITARA K, NAITO Y, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan(DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase Ⅰ dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, **18**(11): 1512-1522.

[7] SHEN W, COBURN C, BORNMANN W, *et al*. Concise total syntheses of *dl*-camptothecin(I) and related anticancer drugs [J]. *ChemInform*, 1993, **58**(3): 611-617.

[8] JURONG Y, JEFFREY D, DAVID K. Synthesis of (±)-camptothecin using a [3+2] nitrone cycloaddition to construct the CDE ring moiety [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**: 7247-7250

[9] ANDERSON R J, RAOLJI G B, KANAZAWA A, *et al*. A novel, expeditious synthesis of racemic camptothecin [J]. *Org Lett*, 2005, **7**(14): 2989-2991.

[10] TANG C J, BABJAK M, ANDERSON R J, *et al*. Novel, efficient total synthesis of natural 20(*S*)-camptothecin [J]. *Org Biomol Chem*, 2006, **4**(20): 3757-3759.

[11] LIU Q, HUANG G X, LIU M J, *et al*. A concise total synthesis of (±)-camptothecin [J]. *Synthesis*, 2019, **51**: 3506-3510.

[12] CHAVAN S P, DHAWANE A N , KALKOTE U R. Formal synthesis of (±)-camptothecin via tricyclic lactone as key synthon [J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, **51**: 3099-3101.

[13] SHAO P X, LU W, WANG L. Short protecting group-free syntheses of CDE synthon of racemic camptothecin [J]. *Curr Org Synth*, 2020, **17**(7): 588-591.

[14] COREY E J, VENKATESWARLU A. Protection of hydroxyl groups as tert-butyldimethylsilyl derivatives [J]. *J Am Chem Soc*, 1972, **94**: 6190-6191.

[15] STEVEN V L, DANIEL K B. 1,2-Diacetals: a new opportunity for organic synthesis [J]. *Chem Rev*, 2001, **101**(1): 53-80.

[16] DRENNEN B, SCHEENSTRA J A, YAP J L, *et al*. Structural re-engineering of the α-helix mimetic JY-1-106 into small molecules: disruption of the Mcl-1-Bak-BH3 protein-protein interaction with 2,6-di-substituted nicotinates [J]. *ChemMedChem*, 2016, **11**(8): 827-833.