·专 论·

天然药物化学史话：紫杉醇

史清文

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室，河北 石家庄 050017

摘 要：癌症是威胁人类健康的第二大疾病，征服癌症是科学家们的一大梦想。天然产物一直是发现新药和药物先导化合物的重要途径之一，很多抗癌药物都是直接或间接来源于天然产物。紫杉醇是目前已发现的最优秀的天然抗癌药物，在临床上已经广泛用于乳腺癌、卵巢癌和部分头颈癌和肺癌的治疗。紫杉醇作为一个具有抗癌活性的二萜生物碱类化合物，其新颖复杂的化学结构、广泛而显著的生物活性、全新独特的作用机制、奇缺的自然资源使其受到了植物学家、化学家、药理学家、分子生物学家的极大青睐，使其成为 20 世纪下半叶举世瞩目的抗癌明星和研究重点，包括寻找新的生物资源、化学全合成、半合成、衍生物制备、生物转化、生物合成、生物工程、构-效关系研究、作用机制研究、药理学和药效学等研究。2011 年是发现紫杉醇结构 40 周年，对紫杉醇发现的曲折历史过程进行回顾和总结，以纪念这一伟大发现并纪念为紫杉醇的研究与第二代紫杉醇的开发作出贡献的科学家。

关键词：紫杉醇；研究历史；天然药物；抗癌；新药发现

中图分类号：R282.71 **文献标志码**：A **文章编号**：0253 - 2670(2011)10 - 1878 - 07

Historical story on natural medicinal chemistry of Taxol

SHI Qing-wen

Department of Natural Product Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Cancer, as the second big disease, has long been considered and continue to be one of the major death threat all over the world. Scientists have purseued their dream of conquering it. Natural products have traditionally played a major role in new drug and leading compound discovery and many anticancer drugs stem directly or indirectly from the compounds of biogenic origin. Taxol is the most famous anticancer drug discovered and has been clinically used to treat breast cancer, ovarian cancer, part of neck and head cancer, and lung cancer. It is a diterpenoid alkaloid with anticancer activity, its novel and complicated structure, unique mechanism of action, and limited nature supply have aroused worldwide interesting in the scientific field and make it the key point, including new biological resource, chemical total synthesis, semi-synthesis, derivatives preparation, biotransformation, biosynthesis, bioengineering, structure-activity relationship, mechanism study, pharmacological and pharmacodynamic study in the latter half of 20 century. Nowadays this year is the 40th anniversary of Taxol finding. This paper, which summarizes the tortuous discovery process of Taxol and contribution of all the scientists involved in the study, is dedicated to these famous natural product chemists for the research and development of Taxol and its second generation.

Key words: Taxol; research history; natural medicines; anticancer; new drug discovery

据世界卫生组织（WHO）报道，全球每年新增癌症患者超过 1 000 万，每年死于癌症的人在 900 万以上。随着人口老龄化的加重、环境污染的加剧和人们工作压力的增加，癌症患者人数预计将进一步增加，对人类的生命和健康构成了严重的威胁。癌症是一个非常复杂的疾病，与遗传、生活方式和

收稿日期：2011-04-20

基金项目：国家自然科学基金项目（81072551）；河北省自然科学基金项目（08B032，C2010000489）；河北省引进留学人员基金项目（2008-2010）；河北省卫生厅基金项目（05089）；河北省中医药管理局基金项目（2006053）；河北医科大学教育科学研究重点课题（09zd-17）

作者简介：史清文（1964—），男，教授，河北沧县人，现为河北医科大学药学院副院长，博士生导师，已主持完成了国家“863”课题和国家留学基金委课题各 1 项；主要研究方向为天然产物中活性成分的研究；已在国际专业杂志上发表论文 100 余篇。

Tel: (0311)86265634 E-mail: shiqingwen@hebmu.edu.cn

生活环境等因素密切相关，已成为仅次于心血管疾病的第 2 号杀手[1]。紫杉醇（Taxol®）是目前已发现的最优秀的天然抗癌药物之一，它的发现激发了人们对天然药物研究的兴趣与信心。2011 年是发现紫杉醇结构 40 周年，本文对紫杉醇发现的曲折历史过程进行简要回顾和总结，以纪念这一伟大发现，同时希望能给药物研究工作者以启示。

1 研究背景

攻克癌症已成为全世界医药工作者亟待解决的一大课题，世界各国长期以来为此进行了不懈的努力。为了寻找安全有效的抗肿瘤新药，科学家将目光投入到自然界中的天然产物。1955 年，美国国家癌症所（National Cancer Institute，NCI）成立了国家癌症化疗服务中心（Cancer Chemotherapy，National Service Center，CCNSC），1958 年开始大规模从植物中筛选抗癌有效成分。1960 年 7 月，NCI 委托美国农业部（the United States Department of Agriculture，USDA）的植物学家每年向 CCNSC 提供 1 000 种植物供抗癌药物筛选。至 20 世纪 80 年代，NCI 为找到治疗癌症的有效药物，曾对世界上 35 000 多种植物的提取物进行了活性评价，紫杉醇就是这一宏大筛选计划的产物。

2 紫杉醇的发现

红豆杉 *Taxus chinensis* (Pilg.) Rehd. 又称紫杉或赤柏松，在植物分类学上归属于裸子植物亚门（Gymnospermae）松杉纲（Coniferopsidae）红豆杉目（Taxales）红豆杉科（Taxaceae）红豆杉族（Taxeae）下的红豆杉属（*Taxus* L.）植物，拉丁文名称 *Taxus* 可能源于希腊文字是毒（toxicon）的意思。红豆杉是远古第 4 纪冰川后遗留下来的 56 种濒危物种植物中最珍稀的药用植物之一，在地球上已有 250 万年的历史，被称为植物王国的“活化石”。红豆杉主要零散分布在北半球，在世界范围内还没有形成大规模的自然生紫杉林，联合国已明令禁止采伐。红豆杉枝叶的有毒成分曾在 1856 年被分离得到，当时鉴定为一种白色的生物碱类成分，并将其命名为“taxine”，限于当时的科技水平，并不知道“taxine”其实是混合物。直到 100 多年以后才发现“taxine”包括 2～3 个主要成分以及若干微量成分，其中量较大的几个化合物经鉴定发现均是紫杉烷类（taxanes）二萜类化合物，只不过在结构中 C-5 位上连有不同含氮原子的侧链而已，被分别命名为 taxine A、taxine B 等。此后，又对紫杉烷类二萜进行了几十年的研究，不过依然还被认为是很普通的一类天然产物[2]。

1962 年 8 月 21 日，就职于美国农业部的植物学家 Barclay 博士和 3 个研究生一起从位于美国华盛顿的吉福德国家森林公园内发现了太平洋红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt.。Barclay 博士将采集的太平洋红豆杉植物样品送到美国威斯康辛洲某研究所进行有效成分的提取和活性筛选。1964 年 5 月 22 日发现红豆杉树皮样品的提取物（提取物标号：NSC670549）对 KB 细胞有毒性，进一步的重复实验证实该提取物具有抗癌活性。这一实验结果激励了 Barclay 博士于 1964 年 9 月又重新回到原采集处重新采集了大量的太平洋红豆杉树皮。在其他研究所认为太平洋红豆杉树皮提取物由于对正常细胞毒性太大不可能成为候选药物而拒绝进一步实验时，Barclay 博士把红豆杉树皮送到美国北卡罗来纳洲的三角研究所（Triangle Research Institute）的 Wall 博士那里，Wall 博士因有从中国喜树中分离出抗癌成分喜树碱（camptothecin）的经验，对此产生极大的兴趣。Wall 博士立即与其合作者 Wani 博士开始用活性追踪实验对太平洋红豆杉树皮进行有效成分的提取和分离工作。1966 年 9 月从太平洋红豆杉树皮中发现并分离出有抗肿瘤作用的活性成分（标记为 K172），但是收率很低，仅有 0.004%。1967 年 6 月从太平洋红豆杉树皮中得到了一种白色的结晶单体，Wall 博士将其命名为紫杉醇（Taxol），因为他们当时并不知道这个单体的化学结构而仅知其含有醇羟基，名字中的“ol”即指醇类，而“tax”指来自红豆杉，即表明所来源植物的种类。

1971 年 Wall 和 Wani 博士以及美国杜克大学的晶体学家 McPhail 博士利用核磁共振技术和单晶 X 衍射确定了紫杉醇的化学结构，发现其结构骨架与从其他红豆杉树中得到的几种化合物的基本结构相似，都属于 6/8/6-taxane 环状体系，即两个六元碳环中间夹着 1 个八元碳环并连在一起构成了核心骨架，骨架上还连有 1 个四元含氧环以及 1 个带有酰胺等基团的苯丙酸酯侧链；分子中还有 11 个立体中心、多个官能团（图 1～3）。只有自然界才能制造出如此复杂、结构新颖、超出想象的天然产物。1971 年 5 月，美国化学会杂志（Journal of the American Chemical Society，JACS）报道了这个初显抗肿瘤活性的天然化合物[3-5]。由于紫杉醇结构复杂，首次提交原稿时，结构中的侧链被接在了错误的位置上，但在正式发表前及时做出了更正。

Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*[1,2]

Sir:

We wish to report on the structure of a novel compound named taxol (**1**), isolated from the stem bark of the western yew, *Taxus brevifolia*.[3,4] *Taxol has potent*

(1) Previous paper in this series: M. C. Wani, J. A. Kepler, J. B. Thompson, M. E. Wall, and S. G. Levine, *Chem. Commun.*, 404 (1970).
(2) This investigation was conducted under Contract No. SA-43-ph-4322, Cancer Chemotherapy National Service Center, National Cancer Institute, National Institutes of Health. X-Ray investigations were carried out at Duke University and were supported by a Duke Endowment Grant.
(3) A preliminary report dealing only with the isolation of **1** was presented by M. E. Wall and M. C. Wani at the 153rd National Meeting of the American Chemical Society, Miami Beach, Fla., 1967; Paper No. M-006.
(4) Taxol has been isolated from several other species of the Taxus genus, including *T. Cuspidata* and *T. baccata*. We thank Dr. Robert

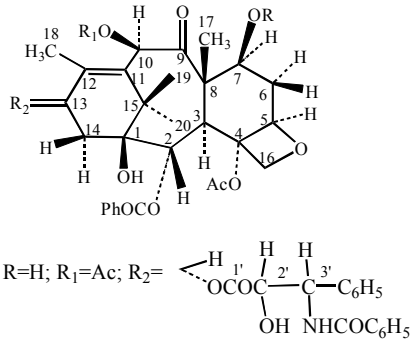


图 1 紫杉醇的结构最初以通讯的形式发表于 1971 年的美国化学会志

Fig. 1 First report on Taxol structure as letters in *Journal of the American Chemical Society* in 1971

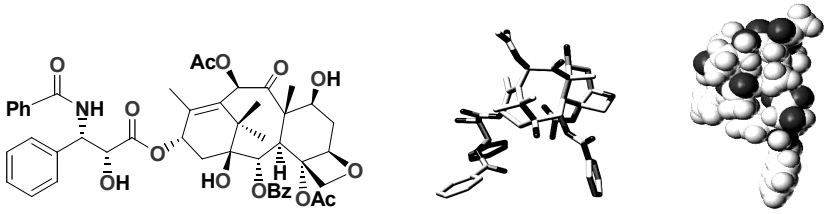


图 2 紫杉醇的二维和三维化学结构

Fig. 2 2D and 3D structures of Taxol

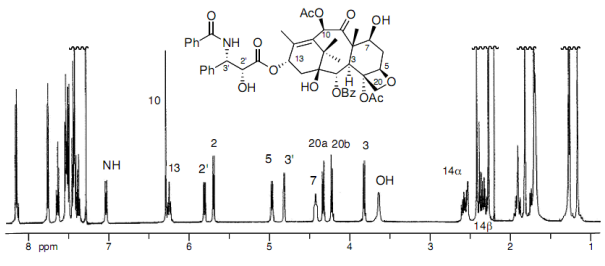


图 3 紫杉醇的 ^{1}H-NMR 图谱

Fig. 3 ^{1}H-NMR spectrum of Taxol

3 紫杉醇作用机制研究

由于平均每棵树仅能提供 2 kg 左右的树皮，紫杉醇在红豆杉树皮中的量极低，而在当时需要至少 12 kg 的干树皮才能得到 0.5 g 左右的紫杉醇，因此，接下来的几年中对紫杉醇活性的进一步研究被束置高阁。随后，Suffness 博士加入到 NCI，并采用新引进的黑色素瘤以及其他新引进的肿瘤等对紫杉醇重新进行活性筛选。1974 年发现紫杉醇对黑色素瘤 B16 具有很好的活性。1977 年在 Suffness 博士的建议下，NCI 将紫杉醇列入候选药物。1978 年 11 月发现紫杉醇能够非常明显地使异种移植的乳房肿瘤变小。1979 年，美国爱因斯坦医学院的分子药理学家 Horwitz 博士阐明了紫杉醇独特的抗肿瘤作用机制：紫杉醇可使微管蛋白和组成微管的微管蛋白二聚体失去动态平衡，诱导与促进微管蛋白聚合、微管装配、防止解聚，从而使微管稳定并抑制癌细胞的有丝分裂和防止诱导细胞凋亡，进而有效阻止癌细胞的增殖，起到抗癌作用（图 4）[6-10]。

事实上，与细胞有丝分裂密切相关的微管蛋白几乎普遍存在于所有真核细胞中，它们能可逆性聚合成微管，染色体的分离需要借助这些微管。有丝分裂后，这些微管又重新解聚成微管蛋白。仿锤状微管短暂的瓦解能优先杀灭异常分裂的细胞，一些重要的抗癌药物如秋水仙碱（colchicin）、长春碱（vinblastine）、长春新碱（vincristine）等就是通过阻止微管蛋白重聚合而起到抗肿瘤作用的。与抗有丝分裂抗肿瘤药物相反，紫杉醇是发现的第一个能与微管蛋白聚合体相互作用的药物，即通过与微管

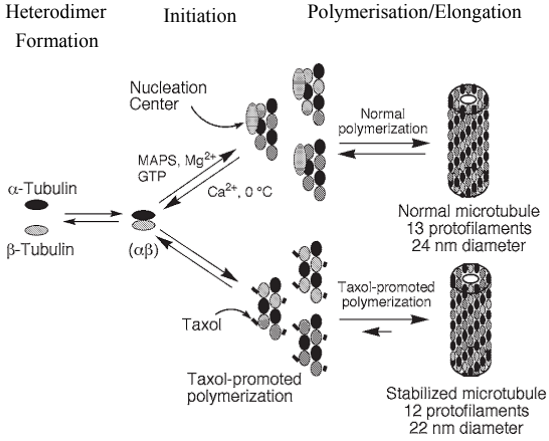


图 4 紫杉醇抗肿瘤机制示意图

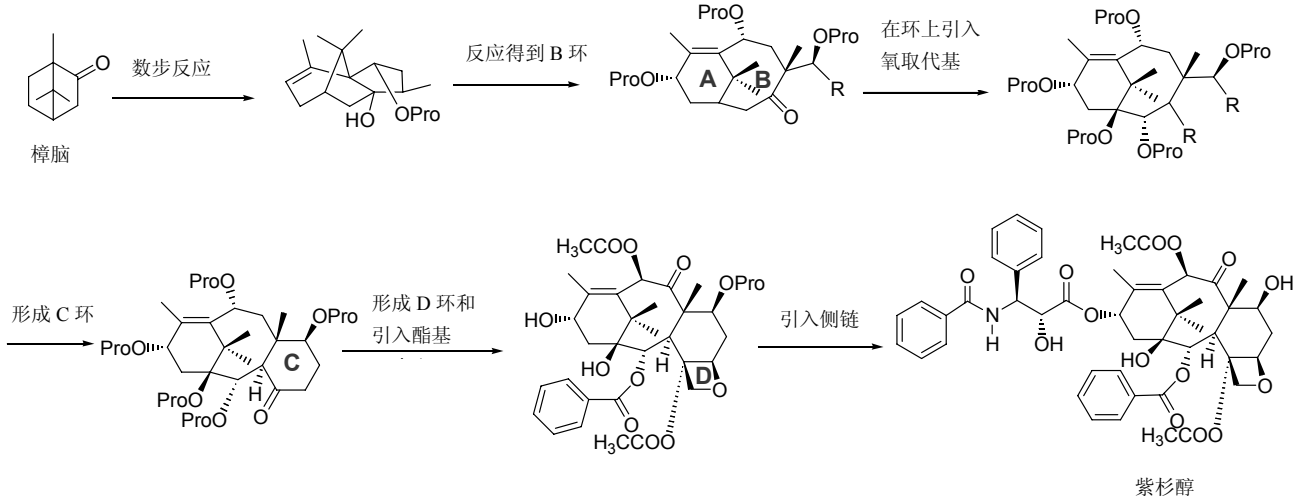
Fig. 4 Antitumor mechanism illustration of Taxol

紧密地结合，使它们稳定而起作用，同时发现紫杉醇对多种实体瘤细胞显示出良好的作用。这个新发现吸引了更多生物学家将紫杉醇作为生物医学的一个研究工具，探索细胞活性的未知领域和发现新的抗癌药物的新方法[11-12]。

紫杉醇特殊的抗肿瘤机制使其成为非常有希望的新型抗癌候选药物。1980 年开始对紫杉醇进行毒理学实验并于 1982 年完成了毒理学研究，同年 NCI 批准紫杉醇申报新药研究（investigational new drug application，INDA）。1983 年 NCI 向美国食品药品管理局（FDA）申请临床试验。1984 年紫杉醇作为新药被批准用于卵巢癌 I 期临床试验。1985 年开始进行紫杉醇的 II 期临床试验。1987 年 NCI 采集了大量的太平洋红豆杉树皮用于提取紫杉醇，以备后续研究之用。1989 年 8 月，美国国家卫生研究所（NIH）通过公开招标的形式向社会寻找开发紫杉醇的公司，结果施贵宝公司以提供 17 kg 紫杉醇的代价获得了紫杉醇药品研究与开发专有权。1989 年完成了紫杉醇的 I、II 期临床试验，1990 年开始进行 III 期临床试验。1992 年，施贵宝公司把开发的紫杉醇针剂向 FDA 递交了新药申请（new drug application，NDA），6 个月后（1992 年 12 月）FDA 批准紫杉醇上市，主要用于晚期卵巢癌 II 期治疗。1993 年施贵宝公司将其注册商品名 Taxol®，并获得了紫杉醇生产与临床研究等方面的 10 年的专利权。1994 年紫杉醇的销售额即达 4 亿美元，2000 年销售额更是达到 16 亿美元，占该公司该年度药物销售额的 10%，创下单一抗癌药销量之最，紫杉醇因此被称为“重磅炸弹（block buster）”，获得了近 30 年抗癌药重要成就之一的赞誉。目前紫杉醇已成为世界销量第一的抗肿瘤药物，同时也成为世界上公认的广谱强活性抗癌药物。

4 紫杉醇的全合成

紫杉醇因其复杂和新颖的化学结构、独特的生物作用机制、可靠的抗癌活性和严重的资源不足引起了科学家们的极大兴趣。据统计全球有 30 多个顶尖实验室投入到紫杉醇的全合成研究中，且竞争非常激烈，成为 20 世纪后期有机合成化学领域的焦点。经过 20 多年的艰苦努力，终于在 1994 年首先由美国佛罗里达州立大学的化学家 Holton 和美国斯克瑞普斯研究所（The Scripps Research Institute，TSRI）的化学家 Nicolaou 两个研究组几乎同时报道完成了紫杉醇的全合成[13-15]，他们采用的分别是线性（先 A 环后 AB 环再 ABC 环系）和汇聚式（先分别合成 A 和 C 环，再组装在一起形成 ABC 环系）路线，代表了有机合成的不同策略。Holton 研究小组是最早从事紫杉醇合成的研究小组之一。Holton 法以价廉易得的樟脑（camphor）为起始原料，线性合成路线见图 5。因紫杉醇侧链的合成方法由 Ojima 等发展而来，故又称为 Holton-Ojima 法，其特点是步骤少、收率高，总收率可达到 2.7%。Holton 紫杉醇全合成路线以细致为特色，其成功的主要原因是经历约 10 年时间对紫杉醇分子构象与反应性的深入研究以及对多种化学合成方法的改进和发展。Nicolaou 的合成路线虽具有较前者简明的优点（图 6），但其总收率却远远低于前者，仅为 0.07%左右。



Pro = protecting group R = alkyl precursor to ring C

图 5 Holton 教授的紫杉醇全合成路线图

Fig. 5 Total synthetic route of Taxol® by Professor Holton

之后美国哥伦比亚大学的 Danishefsky 小组（1996 年）、斯坦佛大学的 Wender 小组（1997 年）以及日本的 Kuwajima 小组（1998 年）和 Mukaiyama 小组（1999 年）也分别相继报道完成了紫杉醇的全合成（图 7）[16-22]。最新报道为 2006 年日本东京工业大学的 Takahashi 教授领导的小组也完成了紫杉醇的全合成[23]。7 条全合成路线虽然各异，但都具有优异的合成战略，将天然有机合成化学提高到一个崭新的水平。从总体上看，对天然药物紫杉醇的化学全合成方法路径太长、合成步骤太多，不仅需要使用昂贵的化学试剂，而且反应条件极难控制，收率也偏低，不适合工业化生产。但是，在研究紫杉醇全合成过程中发现了许多新的、独特的反应，大量过渡金属有机催化剂、有机硅试剂的应用和反应过程中基团的保护、立体构型的建立转化，以及独到的战略思路与反应创新等，对有机合成化学以及有机反应理论起到重要的促进和补充。紫杉醇全合成的研究成果仍为有机化学合成历史上的一座丰碑。与此同时，有机合成化学家仍在积极进行化学全合成紫杉醇的研究工作，为使紫杉醇全合成走上工业化道路而不懈努力。

5 紫杉醇的半合成

紫杉醇全合成由于步骤多、产率低、反应条件

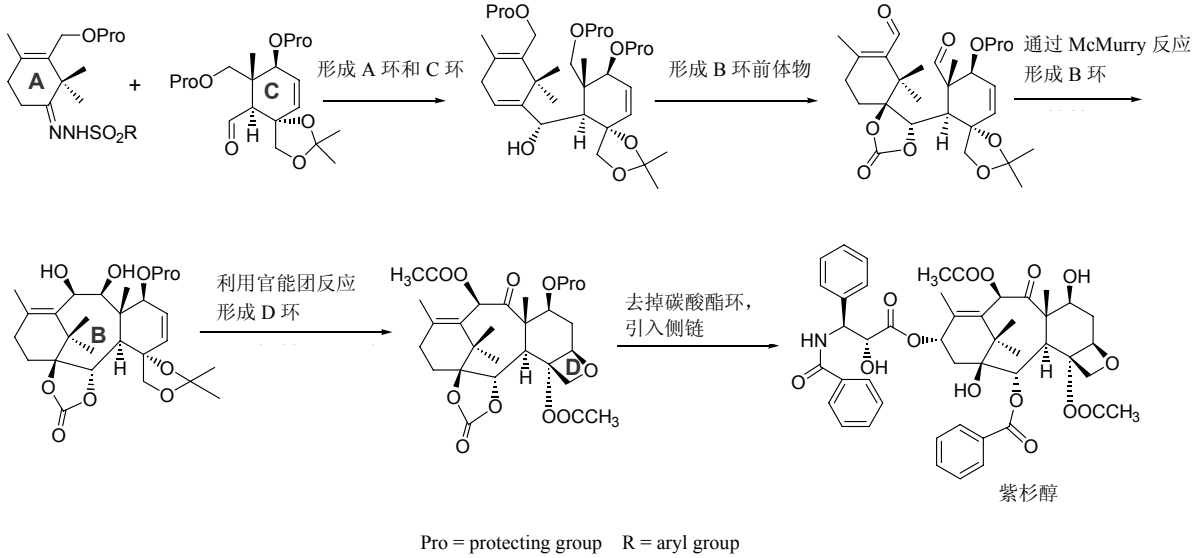


图 6 Nicolaou 教授的紫杉醇全合成路线分析图

Fig. 6 Analysis on total synthetic route of Taxol® by Professor Nicolaou

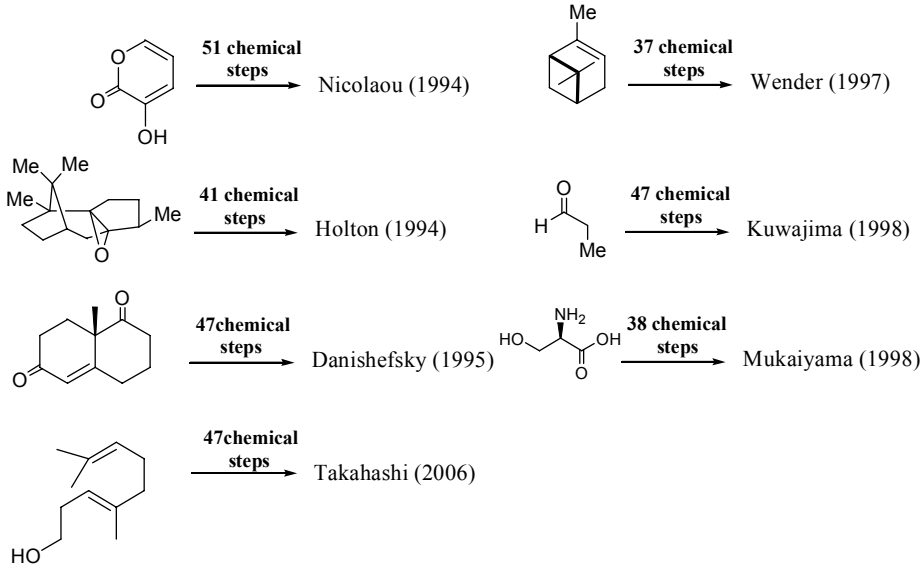


图 7 紫杉醇全合成战略比较

Fig. 7 Comparing on different strategies of Taxol® total synthesis

苛刻等导致成本高而无法商业化生产。同样的问题是天然红豆杉树生长极其缓慢且不易繁殖，一棵直径 22 cm，高度 9 m 的紫杉树大约 125 年树龄，其树皮极薄，厚度大约 0.3～0.6 cm，这样的一棵树可以得到大约 2 kg 树皮，而紫杉醇必须从新鲜砍伐剥取的树皮中提取。30 t 干树皮可以得到大约 100 g 紫杉醇，花费大约 150 万美元。从砍伐树木、收集紫杉树皮到分离萃取出紫杉醇，既费时、费力又需要大量的资金投入，而且砍伐树木会导致树木死亡、资源枯竭。在紫杉醇结构复杂而不能实现化学全合成、天然来源又非常有限和社会需求极大的状况下，在红豆杉中寻找量较高的紫杉醇前体化合物，然后再通过化学方法将其转化为紫杉醇是非常有效的解决途径。通过研究发现：从红豆杉植物中分离得到的紫杉醇前体化合物 baccatin III 的生物活性虽低于紫杉醇，但其与紫杉醇具有相同的母核结构，而且在红豆杉针叶中量较高，并可经 4 步化学反应得到紫杉醇，产率高达 80%。这个惊喜的发现为解决紫杉醇新来源途径取得了重大进展，使得大量生产紫杉醇成为可能。更可喜的是，1993 年从一种观赏性植物英国红豆杉叶子中发现存在较多的 10-deacetyl baccatin III（10-DAB），而英国红豆杉叶是一种可以再生的资源。由于 baccatin III 和 10-DAB 在植物中的量相对较高，因而半合成的研究工作主要集中在对这两种物质的研究上。

法国 Universite Joseph Fourier 的 Denis 博士在 1988 年首次报道了由 10-DAB 为原料半合成紫杉醇的研究成果（图 8），随后美国 Holton 教授和法国 Potier 教授分别申请了以 baccatin III 为原料半合成紫杉醇的专利，Holton 和 Potier 都认为半合成是解决紫杉醇供应问题的一条很有希望的途径[24-25]。美国施贵宝公司在获得美国 FDA 批准后，利用 Holton 的专利生产紫杉醇，并决定在 1994 年底停止从树皮中萃取生产紫杉醇。目前紫杉醇的半合成原料主要来源于人工培育种植的红豆杉，包括一种欧洲红豆杉与东北红豆杉的杂交品种曼地亚红豆杉。

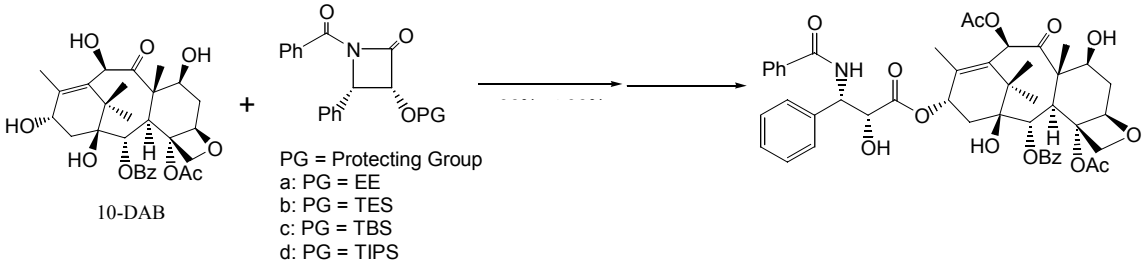


图 8 紫杉醇半合成路线图

Fig. 8 Semi-synthesis route of Taxol®

在研究紫杉醇半合成的过程中，Potier 小组利用半合成法系统研究了紫杉醇类似物的构-效关系，还发现了一个比紫杉醇溶解性更好、活性是紫杉醇 2.7 倍的化合物，即后来被开发成抗癌药物的多西紫杉醇（紫杉特尔，taxotere）。在紫杉烷的构-效关系和第二代紫杉醇合成研究中贡献颇大的还有两位化学家[26-28]，一位是美国的 Kingston 教授，另一位是美籍日本科学家 Ojima 博士。Kingston 教授还曾经系统研究过中国南方红豆杉中的化学成分。

6 结语

据 WTO 统计，目前全世界有近 4 000 万人患有恶性肿瘤，其中卵巢癌、乳腺癌、子宫癌、非小细胞肺癌和头颈癌患者数量最多，同时国外仍然在进行紫杉醇对阿尔茨海默病及其他癌症方面的临床试验。美国肿瘤研究所所长 Broder 博士曾指出：紫杉醇是继阿霉素、顺铂之后，人类与各种癌症相抗争，疗效最好、不良反应最小的药物，可称为“晚期癌症的最后一道防线”。目前通过生物合成、真菌发酵、植物组织细胞培养等技术手段获得紫杉醇的研究工作都已取得了较大的进展，有望在短期内实现商品化。同时利用天然药物化学和药理手段分离、筛选高效低毒的紫杉醇类化合物仍然是一个很有潜力的研究方向。随着回归自然的呼声越来越高涨，人们对天然药物的需求也在日益扩大，天然药用植物资源的保护、研究与开发也成为历次世界传统医药学术会议讨论的议题。21 世纪是由天然产物担负起人类保健任务的世纪，天然药物化学研究必将为 21 世纪的人类健康做出新的贡献[29-31]。

参考文献

[1] Lodish H, Baltimore D, Berk A, *et al*. *Molecular Cell Biology* [M]. New York: Scientific American Books, 1995.

[2] Kingston D G I, Molinero A A, Rimoldi J M. The taxane. diterpenoids [J]. *Prog Chem Org Nat Prod*, 1993, 61: 1-206.

[3] Wani M C, Taylor H L, Wall M E, *et al*. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. *J Am Chem Soc*, 1971, 93: 2325-2327.

[4] Wall M E. Camptothecin and taxol: discovery to clinic [J]. *Med Res Rev*, 1998, 18(5): 299-314.

[5] Ganem B, Franke R R. Paclitaxel from primary taxanes: a perspective on creative invention in organozirconium chemistry [J]. *J Org Chem*, 2007, 72: 3981-3987.

[6] Schiff P B, Fan J, Horwitz S B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol [J]. *Nature*, 1979, 277: 665-667.

[7] Parness J, Horwitz S B. Taxol binds to polymerized tubulin *in vitro* [J]. *J Cell Biol*, 1981, 91: 479-487.

[8] Manfredi J J, Parness J, Horwitz S B. Taxol binds to cellular microtubules [J]. *J Cell Biol*, 1982, 94: 688-696.

[9] Schiff P B, Horwitz S B. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, 77: 1561-1565.

[10] Horwitz S B. Personal recollections on the early development of taxol [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 136-138.

[11] Altmann K H, Gertsch J. Anticancer drugs from nature-natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24: 327-357.

[12] Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12: 306-317.

[13] Holton R A, Kim H B, Somoza C, *et al*. First total synthesis of taxo. 2. Completion of the C and D rings [J]. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 1599-1600.

[14] Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, *et al*. Total synthesis of taxol [J]. *Nature*, 1994, 367: 630-634.

[15] Nicolaou K C, Dai W M, Guy R K. Chemistry and biology of taxol [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1994, 33: 15-44.

[16] Danishefsky S J, Masters J J, Young W B, *et al.* Total synthesis of baccatin III and taxol [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 2843-2859.

[17] Wender P A, Badhan N F, Conway S P, *et al.* The pinene path to taxanes. 5. stereocontrolled synthesis of a versatile taxane precursor [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 2755-2756.

[18] Wender P A, Badhan N F, Conway S P, *et al*. The pinene path to taxanes. 6. A concise stereocontrolled synthesis of taxol [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 2757-2758.

[19] Morihira K, Hara R, Kawahara S, *et al*. Enantioselective total synthesis of taxol [J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 12980-12981.

[20] Kusama H, Hara R, Kawahara S, *et al*. Enantioselective total synthesis of (-)-taxol [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 3811-3820.

[21] Mukaiyama T, Shiina I, Iwadare H, *et al*. Asymmetric total synthesis of taxol [J]. *Chem Eur J*, 1999, 5: 121-161.

[22] Walji A M, MacMillan D W C. Strategies to bypass the taxol problem. Enantioselective cascade catalysis, a new approach for the efficient construction of molecular complexity [J]. *Synlett*, 2007, 10: 1477-1489.

[23] Doi T, Fuse S, Miyamoto S, *et al*. A formal total synthesis of taxol aided by an automated synthesizer [J]. *Chem Asian J*, 2006, 1: 370-383.

[24] Guenard D, Gueritte-Voegelein F, Potier P. Taxol and taxotere: discovery, chemistry and structure-activity relationships [J]. *ACC Chem Res*, 1993, 26: 160-167. .

[25] Ojima I, Habus I, Zhao M, *et al*. New and efficient approaches to the semisynthesis of taxol and its C-13 side chain analogs by means of lactam synthon method [J]. *Tetrahedron*, 1992, 48: 6985-7012.

[26] Kingston D G I. Taxol, a molecule for all seasons [J]. *Chem Commun*, 2001, 10: 867-880.

[27] Kingston D G I. The shape of things to come: Structural and synthetic studies of taxol and related compounds [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68: 1844-1854.

[28] Miller M L, Ojima I. Chemistry and chemical biology of taxane anticancer agents [J]. *Chem Record*, 2001, 1: 195-211.

[29] Cragg G M, Grothaus P G, Newman D J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents [J]. *Chem Rev*, 2009, 109: 3012-3043.

[30] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学研究与新药开发 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1583-1589.

[31] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 抗癌药物紫杉醇研发历程的思考与分析 [J]. 医学与哲学, 2010, 31(6): 6-8.