

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D493/04
A61K 31/335



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91104853.7

[45]授权公告日 1997年7月9日

[11] 授权公告号 CN 1035381C

[22]申请日 91.6.6 [24]颁证日 97.4.24
 [21]申请号 91104853.7
 [30]优先权
 [32]90.6.6 [33]JP[31]146299 / 90
 [73]专利权人 三共株式会社
 地址 日本东京都
 [72]发明人 杉村征夫 饭野公夫 迁田代史雄
 岛田叶子 小林知雄 加贺崎武之
 [74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 罗才希
 [56]参考文献
 DEA2903997
 USA3428526

 CA.V01.77,NO160508Q
 审查员 周胡斌

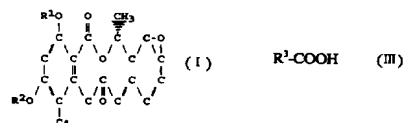
权利要求书 6 页 说明书 164 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 根赤壳菌素衍生物的制备方法

[57]摘要

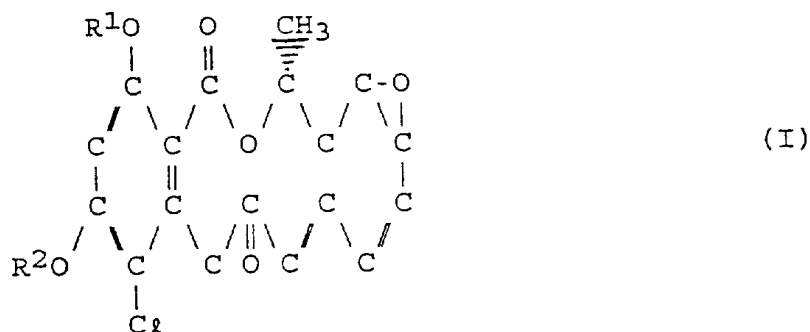
具有抗肿瘤活性的根赤壳菌素衍生物的制备方法，该方法包括以式(III)化合物酰化根赤菌素而得到式(I)的根赤壳菌素衍生物，式(I)和(III)分别为：

其中 R¹、R² 和 R³ 的定义详见说明书



权 利 要 求 书

1. 制备式(I)化合物的方法, 式(I) 为:



其中:

R^1 和 R^2 是相同或不同, 它们每一个表示式为 R^3 -CO-的基团, 其中每个 R^3 分别选自下述基团:

含 1 至 50 个碳原子的烷基;

含 1 至 50 个碳原子的取代烷基, 该烷基被至少一个选自以下定义的取代基(a)中的基团所取代;

含 2 至 30 个碳原子、并至少具有一个碳碳双键的链烯基;

含 2 至 30 个碳原子、并至少具有一个碳碳双键的取代链烯基, 它被至少一个选自以下定义的取代基(a)中的基团所取代;

含 2 至 10 个碳原子的炔基;

含 6 至 14 个环原子的芳基, 它是未取代的;

含 5 或 6 个环原子的杂环基, 其中的 1 至 3 个是氮和/或氧和/或硫杂原子, 所说杂环基是未取代的;

取代基(a):

羟基;

含 1 至 20 个碳原子的烷氧基，它是未取代的或被至少一个含 1 至 4 个碳原子的烷氧基所取代；所说含 1 至 4 个碳原子的烷氧基是未取代的或被至少一个含 1 至 4 个碳原子的烷氧基所取代，或被一个三取代的甲硅烷基取代，其中的取代基可以相同或不同，且每一个是含 1 至 4 个碳原子的烷基；

含 6 至 14 个环原子的未取代的芳基；

含 6 至 10 个环原子的未取代的芳氧基；

含 1 至 20 个碳原子的脂肪酸酰硫基；

式为 $-NR^4R^5$ 或 $-CONR^4R^5$ 的基团，其中 R^4 和 R^5 是相同或不同，且每一个代表：

氢原子；

未取代的烷氧基羰基，其中烷氧基部分含 1 至 20 个碳原子，或是被至少一个选自卤原子和 9-芴基甲基的取代基所取代；

烯丙氧基羰基；或

未取代的烷硫基，或被至少一个苯基所取代的烷硫基；

烷氧羰基，其中烷氧基部分含 1 至 20 个碳原子；

含 1 至 20 个碳原子的烷硫基；

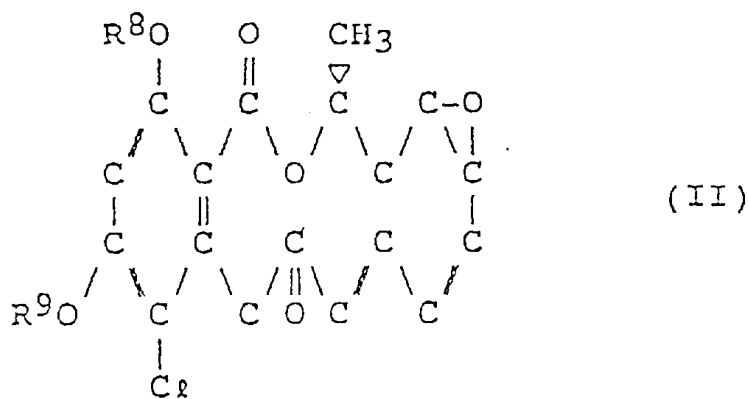
含 5 至 6 个环原子的未取代的杂环基，其中的 1 至 3 个是氮和/或氧和/或硫杂原子；

氰基；和

卤原子；

条件是： R^1 和 R^2 不同时代表乙酰基；

该方法包括使式(II)的化合物与式(III)的化合物或其反应性衍生物进行反应, 如果需要, 除去任何保护基, 得到所说的式(I)的化合物, 所说式(II)和式(III)分别为:



其中, R^8 和 R^9 或者都表示氢原子; 或者 R^8 和 R^9 中的一个表示氢原子, 另一个表示羟基保护基, R^3 的定义同上。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中, 选择试剂和反应条件, 以制备式(I)的化合物, 其中 R^1 和 R^2 是相同或不同, 每一个表示式为 $R^3\text{-CO-}$ 的基团, 其中, 每个 R^3 分别选自下列基团:

含 1 至 50 个碳原子的烷基;

含 1 至 50 个碳原子的取代的烷基, 该烷基被至少一个以下定义的取代基(a)中的基团所取代;

含 2 至 30 个碳原子, 且至少具有一个碳碳双键的链烯基;

含 2 至 30 个碳原子, 且至少具有一个碳碳双键的取代链烯基, 它被至少一个以下定义的取代基(a)所取代;

含 2 至 10 个碳原子的炔基;

含 6 至 14 个环原子的未取代的芳基;

含 5 或 6 个环原子的未取代的杂环基, 其中的 1 至 3 个是氮和/或氧和/或硫杂原子;

取代基(a):

羟基;

含 1 至 20 个碳原子的烷氧基;

含 6 至 10 个环原子的芳基;

含 6 至 10 个环原子的芳氧基;

含 1 至 20 个碳原子的脂肪酸酰氧基; 或

式为 $-NR^4R^5$ 的基团, 其中 R^4 和 R^5 是相同或不同, 每个表示:

氢原子; 或

烷氧基羰基, 其中烷氧基部分含 1 至 20 个碳原子;

烷氧基羰基, 其中烷氧基部分含 1 至 20 个碳原子;

含 1 至 20 个碳原子的烷硫基;

氰基;

含 5 或 6 个环原子的未取代的杂环基, 其中的 1 至 3 个是氮和/或氧和/或硫杂原子; 和

卤原子。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择试剂和反应条件, 以制备式 (I) 的化合物, 其中 R^3 表示选自下列基团:

含 9 至 20 个碳原子的未取代的烷基;

含 10 至 20 个碳原子的取代的烷基, 它被至少一个以下定义的取代基 (d) 中的基团所取代;

含 9 至 20 个碳原子的未取代的链烯基;

含 10 至 20 个碳原子的取代的链烯基, 它被至少一个以下定义的取代基 (d) 中的基团所取代;

含 8 至 10 个碳原子的未取代的炔基。

取代基(d):

羟基;

式为-NR⁶R⁷的基团, 其中

R⁶和R⁷是相同或不同, 每个表示含总数为 2 至 5 个碳原子的烷基
羰基或含 2 至 5 个碳原子的烷氧基羰基;

含 1 至 8 个碳原子的烷氧基;

苯基;

苯氧基;

含 2 至 5 个碳原子的烷氧基羰基;

含 1 至 8 个碳原子的烷硫基;

含 5 或 6 个环原子的杂环基, 其中一个为氮或氧或硫杂原子; 和
卤原子。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择试剂和反应条件, 以制备式
(I) 的化合物, 其中 R³ 表示选自下列一组基团:

含 9 至 20 个碳原子的未取代的烷基;

含 10 至 20 个碳原子的取代的烷基, 它被至少一个以下定义的取代基
(e) 中的基团所取代;

含 9 至 20 个碳原子的未取代的链烯基;

含 10 至 20 个碳原子的取代的链烯基, 它被至少一个以下定义的取代
基(e)中的基团所取代; 和

含 8 至 10 个碳原子的未取代的炔基;

取代基(e):

羟基;

含 1 至 8 个碳原子的烷氧基; 和

含 1 至 2 个碳原子的烷硫基。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择试剂和反应条件, 以制备式(I)的化合物, 其中 R^3 表示选自下列基团:

含 9 至 20 碳原子的未取代的烷基; 和

含 9 至 20 个碳原子的未取代的链烯基。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其中选择试剂和反应条件, 以制备:

14,16-二(十一酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(十二酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(十三酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(十四酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(十五酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(十六酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(十七酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(十八酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(棕榈油酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(油酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(反油酰基)根赤壳菌素;

14,16-二(亚麻酰基)根赤壳菌素;

16-十六酰基-14-十八酰基根赤壳菌素;

14-反油酰基-16-十八酰基根赤壳菌素;

16-十六酰基-14-(10-十一烯酰基)根赤壳菌素;

说 明 书

根赤壳菌素衍生物的制备方法

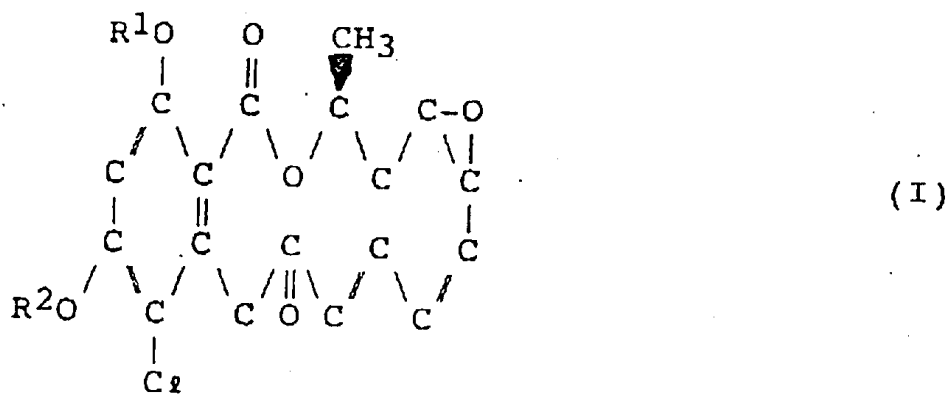
本发明是关于化合物"根赤壳菌素"的一系列新的衍生物, 该化合物也被称为"单根菌素", 并提供使用这些衍生物的方法和组合物, 以及它们的制备方法。

根赤壳菌素(Merck Index, 第11版, 专题号6163, "单根菌素")于1953年被首次分离出, Mirrington等人于1964年阐明了其结构 [Tetrahedron Letters, 7, 365 (1964)], 他还公开了根赤壳菌素的二乙酰衍生物。在当时, 人们认为它具有一种可被广泛描述为"抗菌素"的活性, (如在Merck Index中所描述的), 尽管、事实上, 其活性严格地说是抗霉菌的。而且还知道它具有较强的安神活性, 且对中枢神经系统没有任何影响。其后, 在美国专利3, 428, 526中公开了根赤壳菌素对鼠肥大细胞瘤P—815的肿瘤细胞的生长具有很强的体外抑制效果。然而, 直到现在, 还没有发现该化合物的商业用途。

我们已经发现根赤壳菌素本身在体内对各种类型的肿瘤很少发挥抗肿瘤活性, 而且还吃惊地发现某些根赤壳菌素的酰化衍生物呈现出极好的抗肿瘤活性。人们认为, 该化合物在体外有良好活性而在体内的活性较差的原因是, 该化合物对于哺乳动物新陈代谢的成分不稳定。然而我们发现根赤壳菌素的酰化衍生物在哺乳类动物体内具有较强的稳定性, 因而可实际应用于肿瘤的治疗。

因此，本发明的目的是以新的组合物形式提供一系列新的酰化根赤壳菌素的衍生物。

本发明的另一个目的是提供呈现抗肿瘤活性的化合物。
 本发明的其它目的和优点会在以下的说明中得以阐明。
 本发明的化合物具有以下通式(I)：



其中：

R^1 和 R^2 分别选自氢原子和通式为 R^3-CO- 的基团，其中，每个 R^3 分别选自下列一组：

氢原子；

含1至50个碳原子的烷基；

含1至50个碳原子的取代烷基，该烷基被至少一个选自由取代基(a) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含1至20个碳原子的烷氧基，它是未取代的，或被至少一个选自由取代基(a) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含2至30个碳原子、并至少具有一个碳碳双键的链烯基；

含 2 至 30 个碳原子，并至少具有一个碳碳双键的取代链烯基，它被至少一个选自由取代基 (a) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 2 至 30 个碳原子的链烯氧基，它是未取代的，或被至少一个选自由取代基 (a) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；
含 2 至 10 个碳原子的炔基；

含 2 至 10 个碳原子的取代炔基，它被至少一个选自由取代基(a) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 6 至 14 个环原子的芳基，它是未取代的或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 6 至 14 个环原子的芳氧基，它是未取代的，或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；
含 5 或 6 个环原子的杂环基，其中的 1 至 3 个原子选自由氮，氧和硫杂原子构成的一组原子，所说的杂环基是未取代的，或被至少一个选自由取代基 (c) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 5 或 6 个环原子的杂环基，其中的 1 至 3 个原子选自由氮、氧和硫杂原子构成的一组原子，该基团与芳基稠合，所说的杂环基或芳基是未取代的，或是被至少一个选自由取代基(c) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 3 至 8 个碳原子的环烷基，它是未取代的或是被至少一个选自由取代基(c) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 5 至 8 个碳原子的环烯基，它是未取代的，或是被至少一个选自由取代基 (c) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 3 至 8 个碳原子、并与含 6 至 10 个环碳原子的芳基稠合的环烷基，它是未取代的，或被至少一个选自由取代基 (c) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

取代基 (a)

羟基：

含 1 至 20 个碳原子的烷氧基，它是未取代的，或被至少一个选自由含 1 至 4 个碳的烷氧基和含 1 至 4 个碳的烷硫基构成的一组基团的取代基所取代；

含 6 至 14 个环原子的芳基，它是未取代的，或被至少一个选自由取代基 (b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 6 至 10 个环原子的芳氧基，它是未取代的，或被至少一个选自由取代基 (b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含 1 至 20 个碳原子的脂肪酸酰氧基；

含 1 至 20 个碳原子的脂肪酸酰硫基；

芳香酸酰氧基，其中的芳基含有 6 至 10 个环碳原子，是未取代的，或是被至少一个选自由取代基 (b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

通式为 $-MR^4R^5$ ， $-\text{CONHR}^4R^5$ 和 $-\text{OCONHR}^4R^5$ 的基团，其中 R^4 和 R^5 分别选自下列一组基团；

氢原子；含 1 至 4 个碳原子的烷基，含 1 至 20 个碳原子的脂肪酸酰氧基，它是未取代的，或是被至少一个选自由除所说的通式为 $-\text{NR}^4R^5$ ， $-\text{CONHR}^4R^5$ 和 $-\text{OCONHR}^4R^5$ 基团以外的取代基 (a) 构成的一组基团的取代基所取代；

芳香酸酰氧基，其中芳基具有 6 至 10 个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基 (b) (定义如下) 构成的一组基团

的取代基所取代；烷氧基部分含1至20个碳原子的烷氧基羰基，它是未取代的，或是被至少一个选自由除所说的通式为 $-NR^4R^5$ 、 $-CONHR^4R^5$ 和 $-OCONHR^4R^5$ 基团以外的取代基(a)构成的一组基团的取代基所取代；含1至4个碳原子的烷硫基，它是未取代的，或是被至少一个选自由除所说烷硫基以外的取代基(a)构成的一组基团的取代基所取代及芳基部分含6至10个环碳原子的芳氧基羰基，芳基部分是未取代的，或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下)构成的一组基团的取代基所取代；

羧基；

烷氧基部分含1至20个碳原子的烷氧基羰基；

芳氧基羰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

硫基；

含1至20个碳原子的烷硫基；

芳硫基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

芳烷基硫基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

芳烷基二硫基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

芳基二硫基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含1至20个碳原子的烷基二硫基；

含1至20个碳原子的烷基亚硫酸基；

芳基亚硫酸基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含1至20个碳原子的烷基磺酰基；

芳基磺酰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

氨基；

含1至20个碳原子的脂肪酸酰基；

芳香酸酰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由取代基(b) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

含3至8个环原子的环烷基，它是未取代的、或是被至少一个选自由含1至4个碳原子的烷基构成的一组基团的取代基所取代；

含5至8个环原子的环烯基，它是未取代的、或是被至少一个选自由含1至4个碳原子的烷基构成的一组基团的取代基所取代；

三取代的甲硅烷基，其中取代基分别选自由含1至6个碳原子的烷基和含6至10个碳原子的芳基构成的一组基团；

含5或6个环原子的杂环基，其中的1至3个原子选自氮、氧和硫

杂原子，所说的杂环基是未取代的、或是被至少一个选自由取代基 (c) (定义如下) 构成的一组基团的取代基所取代；

和

卤原子；

取代基 (b)

含1至8个碳原子的烷基；

羟基；

含1至20个碳原子的烷氧基；

含6至10个环原子的芳基，它是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代；

含6至10个环原子的芳氧基，它是未取代的，或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳氧基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代；

含1至20个碳原子的脂肪酸酰氧基；

芳香酸酰氧基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳香酸酰氧基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代；

通式为 $-NR^4R^5$ ， $-CONHR^4R^5$ 和 $-OCONHR^4R^5$ 的基团，其中 R^4 和 R^5 如上定义；

羧基；

烷氧基部分含1至20个碳的烷氧基羰基；

芳氧基羰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳氧基羰基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团取代；

巯基；

含1至20个碳原子的烷巯基；

芳巯基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳巯基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代；

芳烷基巯基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳烷基巯基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

芳烷基二巯基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳烷基二巯基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

芳基二巯基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基 (b) 是芳基二巯基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代；

含1至20个碳原子的烷基二巯基；

含1至20个碳原子的烷基亚硫酰基；

芳基亚硫酸基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基(b)是芳基亚硫酸基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

含1至20个碳原子的烷基磺酰基；

芳基磺酰基，其中芳基部分具有6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基(b)是芳基亚硫酸基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；
氰基；

含1至20个碳原子的脂肪酸酰基；

芳香酸酰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基(b)是芳香酸酰基时，它不再进一步被芳基或含芳基的基团所取代；

含5或6个环原子的杂环基，其中的1至3个原子选自氮、氧和硫杂原子，所说的杂环基是未取代的，或被至少一个选自由取代基(c) (定义如下)构成的一组基团的取代基所取代；

和

卤原子；

取代基(c)

氧原子(形成一个氧代基)；

含1至8个碳原子的烷基；

羟基；

含1至20个碳原子的烷氧基；

含6至10个环原子的芳基，是未取代的、或被至少一个选自由如前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；

含6至10个环原子的芳氧基、是未取代的，或被至少一个选自由如前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；

含1至20个碳原子的脂肪酸酰氧基；

芳香酸酰氧基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的，或被至少一个选自由如前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；

通式为 $-NR^4R^5$ ， $-CONHR^4R^5$ 和 $-OCONHR^4R^5$ 的基团，其中 R^4 和 R^5 如前面定义；

羧基；

烷氧基部分含1至20个碳原子的烷氧基羰基；

芳氧基羰基、其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由如前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；

巯基；

含1至20个碳原子的烷巯基；

芳巯基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由如前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；

芳烷基巯基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

芳烷基二硫基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

芳基二硫基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；

含1至20个碳原子的烷基二硫基；

含1至20个碳原子的烷基亚硫酰基；

芳基亚硫酰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

含1至20个碳原子的烷基磺酰基；

芳基磺酰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由如前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，以及烷基部分含1至4个碳原子；

氰基；

含1至20个碳原子的脂肪酸酰基；

芳香酸酰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由如前面定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；

杂环基，含5至6个环原子，其中的1至3个原子选自氮、氧和硫杂原子，所说的杂环基是未取代的、或被至少一个选自由此处定义的取代基(c)构成的一组基团的取代基所取代，规定当取代基(c)是杂环基时，它不再进一步被杂环基取代；和

卤原子；

规定： R^1 和 R^2 不同时代表氢原子、 R^1 和 R^2 不同时代表乙酰基；
及此类化合物的医药上可接受的盐类。

本发明还提供用于治疗 and 预防肿瘤的医药组合物，它包括与医药可接受的载体或稀释剂相混合的有效量的活性化合物；其中所说的活性化合物选自如前面定义的通式(I)的化合物及其盐类。

本发明还提供了治疗和预防肿瘤的方法，包括将有效量的活性化合物用于动物身上，如哺乳类动物，也可以是人，其中所说的化合物选自如前面定义的通式(I)的化合物及其盐类。

本发明还提供了制备本发明化合物的各种方法，在下面对这些内容作更详细的说明。

在本发明的化合物中，其中的 R^3 表示烷基，它含1至50个碳原子，可以是直链或支链基团。这种基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、3-甲基丁基、2, 2-二甲基丙基、1, 1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、4-甲基戊基、庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、5-甲基己基、3-乙基戊基、辛基、2-甲基庚基、6-甲基庚基、2-乙基己基、2-乙基-3-甲基戊基、3-乙基-2-甲基戊基、壬基、2-甲基辛基、7-甲基辛基、4-乙基庚基、3-乙基-2-甲基己基、2-乙基-1-甲基己基、癸基、2-甲基壬基、8-甲基壬基、5-乙基辛基、3-乙基-2-甲基庚基、3, 3-二乙基己基、十一烷基、2-甲基癸基、9-甲基癸基、4-乙基壬基、3, 5-二甲基壬基、3-丙基辛基、5-乙基-4-甲基辛基、1-戊基己基、十二烷基、1-甲基十一烷基、10-甲基十一烷基、3-乙基癸基、5-丙基壬基、3, 5

一二乙基辛基、十三烷基、11-甲基十二烷基、7-乙基十一烷基、4-丙基癸基、5-乙基-3-甲基癸基、3-戊基辛基、十四烷基、12-甲基十三烷基、8-乙基十二烷基、6-丙基十一烷基、4-丁基癸基、2-戊基壬基、十五烷基、13-甲基十四烷基、10-乙基十三烷基、7-丙基十二烷基、5-乙基-3-甲基十二烷基、4-戊基癸基、1-己基壬基、十六烷基、14-甲基十五烷基、6-乙基十四烷基、4-丙基十三烷基、2-丁基十二烷基、十七烷基、15-甲基十六烷基、7-乙基十五烷基、3-丙基十四烷基、5-戊基十二烷基、十八烷基、16-甲基十七烷基、5-丙基十五烷基、十九烷基、17-甲基十八烷基、4-乙基十七烷基、二十烷基、18-甲基十九烷基、3-乙基十八烷基、二十一烷基、二十二烷基、二十三烷基、二十四烷基和二十五烷基。本发明的某些酰化的根赤壳菌素衍生物不易溶于最常用的生理可接受溶剂，在这种情况下(最显著地是长链脂肪酸的衍生物)、可以用特殊的溶剂体系加溶该化合物，这是本领域公知的、本领域的专业人员很容易确定该溶剂体系。然而，为了避免这一需求，在 R^3 所表示的烷基中优选短链烷基，例如含1至25个碳原子的那些烷基、更优选的含8至20个碳原子，最优选的是含12至17个碳原子的烷基(即、 R^1 或 R^2 表示的烷酰基含2至26个、更优选含9至21个、最优选含13至18个碳原子)。

当 R^3 表示取代的烷基时，可以是上面所列的那些基团的任何一个，它至少被一个如前面定义和下面列举的取代基(a)所取代。

与这些问题有关，对于所有没有给出取代基特定数目的被取代的基团，在取代基数目上没有特殊的限制，除非受可被取代的原子

数目的限制，或可能受空间位阻限制。然而，通常优选（假如有足够的可被取代的原子的话）1至5个取代基，更优选的是1至3个取代基。

在取代基(a)中，包括如前面定义和下面例举的芳基。这种取代的基团是芳烷基、最好其烷基部分含1至4个碳原子、芳基部分含1至10个碳原子。芳基部分是取代的或未取代的。这种芳烷基的实例包括苄基，苯乙基，1-苯基乙基，1-，2-和3-苯基丙基，1-，2-，3-，4-和5-苯基戊基，和1-和2-萘基甲基。

当R³表示烷氧基时，它含有1至20个碳原子，可以是直链或支链基团。这种基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基、2，2-二甲基丙氧基、1，1-二甲基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、庚氧基、1-甲基己氧基、2-甲基己氧基、5-甲基己氧基、3-乙基戊氧基、辛氧基、2-甲基庚氧基、6-甲基庚氧基、2-乙基己氧基、2-乙基-3-甲基戊氧基、3-乙基-2-甲基戊氧基、壬氧基、2-甲基辛氧基、7-甲基辛氧基、4-乙基庚氧基、3-乙基-2-甲基己氧基、2-乙基-1-甲基己氧基、癸氧基、2-甲基壬氧基、8-甲基壬氧基、5-乙基辛氧基、3-乙基-2-甲基庚氧基、3，3-二乙基己氧基、十一烷氧基、2-甲基癸氧基、9-甲基癸氧基、4-乙基壬氧基、3，5-二甲基壬氧基、3-丙基辛氧基、5-乙基-4-甲基辛氧基、1-戊基己氧基、十二烷氧基、1-甲基十一烷氧基、10-甲基十一烷氧基、3-乙基癸氧基、5-丙基壬氧基、3，5-二乙基辛氧基、十三烷氧基、11-甲基十二烷氧基、7-乙基十一烷氧基、4-丙基癸氧基、5-乙

基-3-甲基癸氧基、3-戊基辛氧基、十四烷氧基、12-甲基十三烷氧基、8-乙基十二烷氧基、6-丙基十一烷氧基、4-丁基癸氧基、2-戊基壬氧基、十五烷氧基、13-甲基十四烷氧基、10-乙基十三烷氧基、7-丙基十二烷氧基、5-乙基-3-甲基十二烷氧基、4-戊基癸氧基、1-己基壬氧基、十六烷氧基、14-甲基十五烷氧基、6-乙基十四烷氧基、4-丙基十三烷氧基、2-丁基十二烷氧基、十七烷氧基、15-甲基十六烷氧基、7-乙基十五烷氧基、3-丙基-十四烷氧基、5-戊基十二烷氧基、十八烷氧基、16-甲基十七烷氧基、5-丙基十五烷氧基、十九烷氧基、17-甲基十八烷氧基、4-乙基十七烷氧基、二十烷氧基和18-甲基十九烷氧基、3-乙基十八烷氧基。

当 R^3 表示取代的烷氧基时，它可以是上面所列出的那些基团的任何一个，它至少被一个如上定义和下面列举的取代基(a)所取代。

当 R^3 表示链烯基时，它含有 2 至 30 个碳原子、可以是直链或支链基团。它可以含 1 个或多个、最好是 1 至 4 个双键。这种基团的实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、8-壬烯基、1-壬烯基、1-癸烯基、9-癸烯基、8-十三碳烯基、顺-8-十五碳烯基、反-8-十五碳烯基、8-十七碳烯基、8, 11-十七碳二烯基、8, 11, 14-十七碳三烯基、4, 7, 11, 14-十九碳四烯基和 2, 6-二甲基-8-(2, 6, 6-三甲基-1-环己烯-1-基)-1, 3, 5, 7-壬四烯-1-基。

当 R^3 表示取代的链烯基时，它可以是上面所列那些基团中的任何一个，它至少被一个如上定义和下面列举的取代基(a)所取代。

当 R^3 表示炔基时，它含有2至10个碳原子，可以是直链或支链的基团。这种基团包括乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、1-庚炔基、1-辛炔基和1-癸炔基。

当 R^3 表示取代的炔基时，它可以是上面所列那些基团中的任何一个，它至少被一个如上定义和下面列举的取代基(a)所取代。

当 R^3 表示芳基时，它含有6至14个环原子，是单环或多环，其实例包括：苯基、1-萘基、2-萘基、茚基、1-蒽基和1-菲基。这种基团可以是取代的或未取代的、如果是取代的，取代基选自如上定义和下面列举的取代基(a)。

当 R^3 表示芳氧基时，它含有6至14个环原子，是单环或多环，其实例包括：苯氧基、1-萘氧基，2-萘氧基、茚氧基、1-蒽氧基和1-菲氧基。这种基团可以是取代的或未取代的，如果是取代的，取代基选自如上定义和下面列举的取代基(a)。

当 R^3 表示杂环基时，它含有5至6个环原子。在这些原子中，有1至3个原子选自氮、氧和硫杂原子。当有3个杂原子时，最好至少有一个(更好的是2个)是氮原子、一个或两个是氮、氧或硫原子(当有两个时，它们可以是相同的或不同的)。当有两个杂原子时，它们可以是相同的或不同的，选自氮、氧和硫原子；然而，更优选的是，一个是氮原子，另一个是氮、氧或硫原子。这种基团可以是未取代的、或是被至少一个上面定义和列举的取代基(c) (优选的为1至3个)所取代。这种未取代的基团的实例包括：咪喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑

基、吡唑基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、噻唑烷基、噻唑啉基、异噻唑啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、 α -噻唑啉基、异 α -噻唑啉基、 α -噻唑烷基、吡唑烷基、哌嗪基、二氧代哌嗪基、四氢嘧啶基、二氢哒嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷酮基、哌啶酮基、吡啶酮基、2H-吡咯基、呋咱基和吡唑啉基，特别是呋喃基、吡咯基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、 α -噻唑基、异 α -噻唑基、咪唑基、哒嗪基、吡咯烷基、噻唑啉基、异噻唑啉基、咪唑基、哌嗪基、二氧代哌嗪基、吗啉基、吡咯烷酮基和哌啶酮基。这种基团可以是未取代的、或是至少被一个选自如上定义和下面列举的取代基(c)所取代基。

当 R^3 表示环烷基时，它含3至8个碳原子、可以是未取代的或取代的。如果是取代的、它至少有一个选自由如上定义和下面列举的取代基(c)构成的一组基团的取代基。这种基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，以及它们的取代的类似物。

当 R^3 表示环烯基时，它具有5至8个碳原子、可以是未取代的或取代的。如果是取代的，它具有至少一个选自由如上定义和下面列举的取代基(c)构成的一组基团中的取代基。它具有一个或多个、优选1或2个、更优选1个碳碳双键。这种基团的实施例包括：1-环戊烯-1-基，2-环戊烯-1-基、1-环己烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基、1-环庚烯-1-基、2-环庚烯-1-基、1-环辛烯-1-基和3-环辛烯-1-基，以及它们的取代的类似物。

当 R^3 表示与芳基稠合的环烷基时，环烷基部分具有3至8个碳原

子、芳基部分含6至10个碳原子(最好是苯环)。该基团可以是未取代的或取代的。如果是取代的,它至少具有一个选自由如上定义和下面例举的取代基(c)构成的一组基团中的取代基。这种基团的实例包括二氢化茛基和四氢化萘基。

包括在取代基(a)中的基团和原子的实例包括:

1、羟基,

2、含1至20个碳原子的烷氧基,它是未取代的、或被至少一个选自由含1至4个碳原子的烷氧基构成的一组基团的取代基所取代,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、

甲氧甲氧基、1-甲氧乙氧基、2-甲氧乙氧基、丁氧甲氧基、2-丁氧乙氧基、3-乙氧丙氧基、3-甲基丁氧基、2, 2-二甲基丙氧基、1, 1-二甲基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、庚氧基、1-甲基己氧基、2-甲基己氧基、5-甲基己氧基、3-乙基戊氧基、辛氧基、2-甲基庚氧基、6-甲基庚氧基、2-乙基己氧基、2-乙基-3-甲基戊氧基、3-乙基-2-甲基戊氧基、壬氧基、2-甲基辛氧基、7-甲基辛氧基、4-乙基庚氧基、3-乙基-2-甲基己氧基、2-乙基-1-甲基-己氧基、癸氧基、2-甲基壬氧基、8-甲基壬氧基、5-乙基辛氧基、3-乙基-2-甲基庚氧基、3, 3-二乙基己氧基、十一烷氧基、2-甲基癸氧基、9-甲基癸氧基、4-乙基壬氧基、3, 5-二甲基壬氧基、3-丙基辛氧基、5-乙基-4-甲基辛氧基、1-戊基己氧基、十二烷氧基、1-甲基十一烷氧基、10-甲基十一烷氧基、3-乙基癸氧基、5-丙基壬氧基、3, 5-二乙基辛氧基、十三烷氧基、11-甲基十二烷氧

基、7-乙基十一烷氧基、4-丙基癸氧基、5-乙基-3-甲基癸氧基、3-戊基辛氧基、十四烷氧基、12-甲基十三烷氧基、8-乙基十二烷氧基、6-丙基十一烷氧基、4-丁基癸氧基、2-戊基壬氧基、十五烷氧基、13-甲基十四烷氧基、10-乙基十三烷氧基、7-丙基十二烷氧基、5-乙基-3-甲基十二烷氧基、4-戊基癸氧基、1-己基壬氧基、十六烷氧基、14-甲基十五烷氧基、6-乙基十四烷氧基、4-丙基十三烷氧基、2-丁基十二烷氧基、十七烷氧基、15-甲基十六烷氧基、7-乙基十五烷氧基、3-丙基十四烷氧基、5-戊基十二烷氧基、十八烷氧基、16-甲基十七烷氧基、5-丙基十五烷氧基、十九烷氧基、17-甲基十八烷氧基、4-乙基十七烷氧基、二十烷氧基和18-甲基十九烷氧基、3-乙基十八烷氧基；

3、含6至14个环原子的芳基、它是未取代的、或被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，如苯基、1-萘基、2-萘基、苈基、1-蒽基和1-菲基；

4、含6至10个环原子的芳氧基、它是未取代的、或被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，如苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基、苈氧基、1-蒽氧基和1-菲氧基；

5、脂肪酸酰氧基，含1至22个、最好含1至20个碳原子，如甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基、新戊酰氧基、己酰氧基、2-甲基戊酰氧基、2-乙基丁酰氧基、庚酰氧基、2-甲基己酰氧基、4-甲基己酰氧基、2-乙基戊酰氧基、辛酰氧基、2-甲基庚酰氧基、4-甲基庚酰氧基、2-乙基己酰氧基、壬酰氧基、2-甲基辛酰氧基、5-甲基辛酰氧基

基、2-乙基庚酰氧基、壬基羰基氧基、癸基羰基氧基、3-甲基壬基羰基氧基、8-甲基壬基羰基氧基、3-乙基辛基羰基氧基、3, 7-二甲基辛基羰基氧基, 十一烷基羰基氧基、十二烷基羰基氧基、十三烷基羰基氧基、十四烷基羰基氧基、十五烷基羰基氧基、十六烷基羰基氧基、1-甲基十五烷基羰基氧基、14-甲基十五烷基羰基氧基、13, 13-二甲基十四烷基羰基氧基、十七烷基羰基氧基、15-甲基十六烷基羰基氧基、十八烷基羰基氧基、1-甲基十七烷基羰基氧基、十九烷基羰基氧基、二十烷基羰基氧基和二十一烷基羰基氧基,

6、脂肪酸酰硫基, 含1至22个、最好含1至20个碳原子, 如甲酰硫基、乙酰硫基、丙酰硫基、丁酰硫基、异丁酰硫基、戊酰硫基、异戊酰硫基、新戊酰硫基、己酰硫基、2-甲基戊酰硫基、2-乙基丁酰硫基、庚酰硫基、2-甲基己酰硫基、4-甲基己酰硫基、2-乙基戊酰硫基、辛酰硫基、2-甲基庚酰硫基、4-甲基庚酰硫基、2-乙基己酰硫基、壬酰硫基、2-甲基辛酰硫基、5-甲基辛酰硫基、2-乙基庚酰硫基、壬基羰基硫基、癸基羰基硫基、3-甲基壬基羰基硫基、8-甲基壬基羰基硫基、3-乙基辛基羰基硫基、3, 7-二甲基辛基羰基硫基、十一烷基羰基硫基、十二烷基羰基硫基、十三烷基羰基硫基、十四烷基羰基硫基、十五烷基羰基硫基、十六烷基羰基硫基、1-甲基十五烷基羰基硫基、14-甲基十五烷基羰基硫基、13, 13-二甲基十四烷基羰基硫基、十七烷基羰基硫基、15-甲基十六烷基羰基硫基、十八烷基羰基硫基、1-甲基十七烷基羰基硫基、十九烷基羰基硫基、二十烷基羰基硫基及二十一烷基羰基硫基, 这种基团可以是取代的或未取代的、如果是取代的、取代

基选自取代基(a)，规定任何这种取代基不再进一步被这种或含有这种脂肪酸酰基的基团取代。

7、芳香酸酰氧基、其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代；其实例包括苯甲酰基和萘甲酰基及其取代的类似物；

8、通式为 $-NR^4R^5$ ， $-CONHR^4R^5$ 和 $-OCONHR^4R^5$ 的基团，其中 R^4 和 R^5 分别选自下列基团：

氢原子、含1至4个碳原子的烷基(如、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)；含1至20个碳原子的脂肪酸酰氧基、它是未取代的、或是被至少一个选自由除所述通式为 $-NR^4R^5$ ， $-CONHR^4R^5$ 和 $-OCONHR^4R^5$ 基团之外的取代基(a)构成的一组基团的取代基所取代(如上面例举的)；芳香酸酰氧基，其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代(如上面例举的)；烷氧基羰基，其中烷氧基部分含1至20个碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由除所述通式为 $-NR^4R^5$ ， $-CONHR^4R^5$ 和 $-OCONHR^4R^5$ 基团之外的取代基(a)构成的一组基团的取代基所取代(如：含如上面例举的烷氧基部分的那些基团)；烷硫基，含1至4个碳原子、是未取代的、或被至少一个选自由除所说的烷硫基之外(如：甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基和叔丁硫基)的取代基(a)构成的一组基团的取代基所取代；和芳氧基羰基，其中的芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一种选自由如下定义的取代基(b)构成的一组基

团的取代基所取代（如：苯甲酰基和萘甲酰基及其取代的类似物）；

9、羧基；

10、烷氧基羰基，其中烷氧基部分含 1 至 20 个碳原子、如那些含有如上面例举的烷氧基部分的基团；

11、芳氧基羰基、其中芳基部分含 6 至 10 个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由如下定义的取代基（b）构成的一组基团的取代基所取代，如那些含有如上面例举的芳氧基部分的基团；

12、巯基；

13、含 1 至 20 个碳原子的烷硫基，如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、3-甲基丁硫基、2, 2-二甲基丙硫基、1, 1-二甲基丙硫基、己硫基、1-甲基戊硫基、4-甲基戊硫基、庚硫基、1-甲基己硫基、2-甲基己硫基、5-甲基己硫基、3-乙基戊硫基、辛硫基、2-甲基庚硫基、6-甲基庚硫基、2-乙基己硫基、2-乙基-3-甲基戊硫基、3-乙基-2-甲基戊硫基、壬硫基、2-甲基辛硫基、7-甲基辛硫基、4-乙基庚硫基、3-乙基-2-甲基己硫基、2-乙基-1-甲基己硫基、癸硫基、2-甲基壬硫基、8-甲基壬硫基、5-乙基辛硫基、3-乙基-2-甲基庚硫基、3, 3-二乙基己硫基、十一烷硫基、2-甲基癸硫基、9-甲基癸硫基、4-乙基壬硫基、3, 5-二甲基壬硫基、3-丙基辛硫基、5-乙基-4-甲基辛硫基、1-戊基己硫基、十二烷硫基、1-甲基十一烷硫基、10-甲基十一烷硫基、3-乙基癸硫基、5-丙基壬硫基、3, 5-二乙基辛硫基、十三烷硫基、11-甲基十二烷硫基、7-乙基十一烷硫基、4-丙基癸硫基、5-乙基-3-甲基癸硫基、3-戊基辛硫基、十四烷硫基、12-甲

基十三烷硫基、8-乙基十二烷硫基、6-丙基十一烷硫基、4-丁基癸硫基、2-戊基壬硫基、十五烷硫基、13-甲基十四烷硫基、10-乙基十三烷硫基、7-丙基十二烷硫基、5-乙基-3-甲基十二烷硫基、4-戊基癸硫基、1-己基壬硫基、十六烷硫基、14-甲基十五烷硫基、6-乙基十四烷硫基、4-丙基十三烷硫基、2-丁基十二烷硫基、十七烷硫基、15-甲基十六烷硫基、7-乙基十五烷硫基、3-丙基十四烷硫基、5-戊基十二烷硫基、十八烷硫基、16-甲基十七烷硫基、5-丙基十五烷硫基、十九烷硫基、17-甲基十八烷硫基、4-乙基十七烷硫基、二十烷硫基、18-甲基十九烷硫基、和3-乙基十八烷硫基；

14、芳硫基、其中的芳基部分含6至10个碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代(如苯硫基和萘硫基及其取代的类似物)。

15、芳烷基硫基、其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由如下定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，烷基部分含1至4个碳原子，如苄硫基、苯乙基硫基、1-苯乙基硫基、1, 2-和3-苯丙基硫基、1-, 2-, 3-, 4-和5-苯戊基硫基和1-和2-萘甲基硫基；

16、芳烷基二硫基、其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由如下定义的取代基(b)构成的一组基团的取代基所取代，烷基部分含1至4个碳原子，如苄二硫基、苯乙基二硫基、1-苯乙基二硫基、1-, 2-和3-苯丙基二硫基、1-, 2-, 3-, 4-和5-苯戊基二硫基、和1-和2-萘甲基二硫基；

17、芳基二硫基、其中芳基部分含6至10个环碳原子、是未取代

的、或是被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代 (如苯二硫基和萘二硫基及其取代的类似物)；

18、含1至20个碳原子的烷基二硫基，如上面例举的烷基硫基的二硫基类似物；

19、含1至20个碳原子的烷基亚硫酰基，如上面例举的烷基硫基的亚硫酰基类似物；

20、芳基亚硫酰基、其中的芳基含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，如上面例举的芳基硫基的亚硫酰基类似物；

21、含1至20个碳原子的烷基磺酰基，如上面例举的烷基硫基的磺酰基类似物；

22、芳基磺酰基、其中的芳基含6至10个环碳原子、是未取代的、或是被至少一个选自由如下定义的取代基 (b) 构成的一组基团的取代基所取代，如上面例举的芳基硫基的磺酰基类似物；

23、氰基；

24、含1至20个碳原子的脂肪酸酰基，如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、2-甲基戊酰基、2-乙基丁酰基、庚酰基、2-甲基己酰基、4-甲基己酰基、2-乙基戊酰基、辛酰基、2-甲基庚酰基、4-甲基庚酰基、2-乙基己酰基、壬酰基、2-甲基辛酰基、5-甲基辛酰基、2-乙基庚酰基、壬基羰基、癸基羰基、3-甲基壬基羰基、8-甲基壬基羰基、3-乙基辛基羰基、3, 7-二甲辛基羰基、十一烷基

羰基、十二烷基羰基、十三烷基羰基、十四烷基羰基、十五烷基羰基、十六烷基羰基、1-甲基十五烷基羰基、14-甲基十五烷基羰基、13, 13-二甲基十四烷基羰基、十七烷基羰基、15-甲基十六烷基羰基、十八烷基羰基、1-甲基十七烷基羰基、十九烷基羰基、二十烷基羰基和二十一烷基羰基；

25、芳香酰基，其中芳基部分含6至10个环碳原子，是未取代的、或是被至少一个选自由如上定义和下面例举的取代基(b) 构成的一组基团的取代基所取代，如苯甲酰和萘甲酰基及其取代的类似物；

26、含3至8个环原子的环烷基，它是未取代的、或是被至少一个选自由含1至4个碳的烷基构成的一组基团的取代基所取代，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基、以及它们被取代的类似物、特别是未取代的基团和那些含有至少一个甲基取代基的基团；

27、含5至8个环原子的环烯基、是未取代的或是被至少一个选自由含1至4个碳的烷基构成的一组基团的取代基所取代，如：1-环戊烯-1-基、2-环戊烯-1-基、1-环己烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基、1-环庚烯-1-基、2-环庚烯-1-基、1-环辛烯-1-基和3-环辛烯-1-基及其被取代的类似物，特别是未取代的基团和那些含至少一个甲基取代基的基团；

28、三取代的甲硅烷基，其中取代基分别选自含1至6个碳原子的烷基和含6至10个碳原子的芳基，最好其中的全部三个或两个或一个取代基是含1至5个、优选1至4个碳原子的烷基，没有、一个或两个取代基是如上定义的芳基，但优选的是苯基或取代的苯基，优

选, 三(低级烷基)甲硅烷基(如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、甲基二异丙基甲硅烷基、甲基二叔丁基甲硅烷基和三异丙基甲硅烷基); 和三(低级烷基)甲硅烷基中的一个或两个烷基被芳基置换后的基团(如二苯基甲基甲硅烷基、二苯基丁基甲硅烷基、二苯基叔丁基甲硅烷基、二苯基异丙基甲硅烷基和苯基二异丙基甲硅烷基);

29、含5或6个环原子的杂环基, 其中的1至3个原子选自氮、氧和硫杂原子, 所说的杂环基是未取代的、或是被至少一个选自由如下定下的取代基(C)构成的一组基团的取代基所取代, 例如那些在上面关于可用 R^3 表示的基团时所定义的基团; 和

30、卤原子, 如氯、氟、溴和碘原子。

包括在取代基(b)中的基团和原子的实例包括:

含1至8个碳原子的烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、3-甲基丁基、2, 2-二甲基丙基、1, 1-二甲丙基、己基、1-甲基戊基、4-甲基戊基、庚基、1-甲基己基、2-甲基己基、5-甲基己基、3-乙基戊基、辛基、2-甲基庚基、6-甲基庚基、2-乙基己基、2-乙基-3-甲基戊基和3-乙基-2-甲基戊基; 和羟基、烷氧基、芳基、芳氧基、脂肪族酰氧基、芳香族酰氧基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、巯基、烷硫基、芳硫基、芳烷基硫基、芳烷基二硫基、芳基二硫基、烷基二硫基、烷基亚硫酸基、芳基亚硫酸基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、脂肪族和芳香族酰基、杂环基和通式为 $-NR^4R^5$, $-CONHR^4R^5$ 和 $-OCONHR^4R^5$ 的基团, 以及卤原子, 如在关于取代基(a)时所列举的。

取代基(c)可以是氧原子，与它所连接的碳原子形成一个氧代基($>C=O$)，或是各种其它的基团和原子、如在关于取代基(a)和(b)时所列举的。

如前面所述，本发明的化合物中许多具有抗肿瘤活性。其它化合物可以作为中间产物用于制备本发明的其它化合物，后者具有更高的活性。

本发明化合物的优选类别包括通式(I)中的那样一些化合物，其中 R^1 和 R^2 均表示通式为 R^3-CO- 的基团， R^3 表示的基团可以是相同的或不同的，每一个选自下列基团：

含9至20个碳原子的未取代的烷基；

含10至20个碳原子的取代的烷基，它被至少一个选自由如下定义的取代基(d)构成的一组基团的取代基所取代；

含9至20个碳原子的未取代的链烯基；

含10至20个碳原子的取代的链烯基，它被至少一个选自由如下定义的取代基(d)构成的一组基团的取代基所取代；

含8至10个碳原子的未取代的炔基；和

含8至10个碳原子的取代的炔基，它被至少一个选自由如下定义的取代基(d)构成的一组基团的取代基所取代；

取代基(d)：

羟基、被保护的羟基、氨基、被保护的氨基、通式 $-NR^6R^7$ 的基团，其中：

R^6 和 R^7 分别选自下列一组基团：含1至4个碳原子的烷基，含总数为2至5个碳原子的烷基羰基，苯甲酰基，取代基选自如上定义的取代基(b)的取代的苯甲酰基，含2至5个碳原子的烷氧基

羰基，苯氧基羰基，和取代基选自如上定义的取代基（b）的取代的苯氧基羰基；

羧基，被保护的羧基，巯基，被保护的巯基，含 1 至 8 个碳原子的烷氧基，含 1 至 2 个碳原子的烷硫基，苯基，取代基选自如上定义的取代基（b）的取代的苯基，苯氧基，取代基选自如上定义的取代基（b）的取代的苯氧基，含 2 至 9 个碳原子的烷基羰基氧基，苯甲酰氧基、硝基、含 2 至 5 个碳原子的烷氧基羰基，氨基甲酰基、含 1 至 8 个碳原子的烷硫基、苯硫基，含 1 至 2 个碳原子且被苯基取代的烷硫基，含 1 至 2 个碳原子且被苯基取代的烷基二硫基，苯基二硫基，含 1 至 8 个碳原子的烷基二硫基，含 1-8 个碳原子的烷基亚硫酰基，苯基亚硫酰基，含 1 至 8 个碳原子的烷基磺酰基，苯基磺酰基，氰基，含 2 至 9 个碳原子的烷基羰基，苯甲酰基，氨基甲酰氧基，含 5 或 6 个环原子的杂环基、其中的 1 个环原子选自氮，氧和硫杂原子，和卤原子。

本发明化合物的更优选的类别包括通式（I）的那样一些化合物，其中 R^1 和 R^2 均表示通式为 R^3-CO- 的基团， R^3 表示的基团是相同的或不同的，选自下列基团：

含 9 至 20 个碳原子的未取代的烷基；

含 10 至 20 个碳原子的取代的烷基，它被至少一个选自由如下定义的取代基（e）构成的一组基团的取代基所取代；

含 9 至 20 个碳原子的未取代的链烯基；

含 10 至 20 个碳原子的取代的链烯基，它被至少一个选自由如下定义的取代基（e）构成的一组基团的取代基所取代；

含 8 至 10 个碳原子的未取代的炔基；和

含 8 至 10 个碳原子的取代炔基，它被至少一个选自由如下定

义的取代基(e)构成的一组基团的取代基所取代；

取代基(e)

羟基，被保护的羟基，氨基，被保护的氨基，羧基，被保护的羧基，巯基，被保护的巯基，含1至8个碳原子的烷氧基和含1或2个碳原子的烷硫基。

本发明化合物的最优选的类别包括通式(I)的那样一些化合物，其中 R^1 和 R^2 均表示通式为 R^3-CO- 的基团， R^3 表示的基团是相同的或不同的，选自下列基团：

含9至20个碳原子的未取代的烷基；和
含9至20个碳原子的未取代的链烯基。

在本发明的任何一种含有羟基、氨基、巯基或羧基的化合物中，这些基团的任何一种都可以被合适的保护基保护起来。当保护基用于仅用作化学中间体的化合物上时，其性质对于本发明并不重要，任何公知的保护基都可以使用。当所得的化合物用于医疗时，保护基应该是药物上可接受的。

羟基保护基的实例包括：

1、脂肪族酰基，如优选的含1至20个碳原子的烷基羰基，如乙酰基、乙氧基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、新戊酰基、异戊酰基、辛酰基、十二酰基、十四酰基、十三酰基、十六酰基和十八酰基；卤代烷基羰基，特别是卤乙氧基如氯乙氧基、二氯乙氧基、三氯乙氧基和三氟乙氧基；低级烷氧基烷基羰基，特别是含3至7个碳原子的那些基团，如甲氧基乙氧基；不饱和的烷基羰基，如(E)-2-甲基-2-丁烯酰基；

2、芳香族酰基，特别是芳基羰基，如苯甲酰基， α -萘甲酰

和β-萘甲酰基；卤代芳基羰基，如2-溴苯甲酰基和4-氯苯甲酰基；低级烷基芳基羰基，特别是那些烷基部分含1至4个碳原子和芳基部分是苯基的基团，如：2, 4, 6-三甲基苯甲酰基和4-甲苯甲酰基；低级烷氧基芳基羰基，特别是那些烷氧基部分含1至4个碳原子和芳基部分是苯基的基团，如：4-甲氧基苯甲酰基；硝基芳基羰基，特别是那些芳基部分是苯基的基团，如：4-硝基苯甲酰基和2-硝基苯甲酰基；低级烷氧基羰基芳基羰基，特别是那些烷氧基部分含1至4个碳原子和芳基部分是苯基的基团，如：2-(甲氧基羰基)苯甲酰基；芳基芳基羰基，特别是那些每个芳基部分是任意取代的苯基的基团，如：4-苯基苯甲酰基；

3、四氢吡喃基和四氢硫代吡喃基，如：四氢吡喃-2-基，3-溴四氢吡喃-2-基，4-甲氧基四氢吡喃-4-基，四氢硫代吡喃-2-基和4-甲氧基四氢硫代吡喃-4-基；

4、四氢呋喃基和四氢噻吩基，如四氢呋喃-2-基和四氢噻吩-2-基；

5、甲硅烷基，特别是：三-低级烷基甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基，三乙基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基，甲基二异丙基甲硅烷基、甲基二叔丁基甲硅烷基和三异丙基甲硅烷基；和三-低级烷基甲硅烷基中的1个或2个烷基被芳基取代后的基团，如二苯基甲基甲硅烷基、二苯基丁基甲硅烷基、二苯基异丙基甲硅烷基和苯基二异丙基甲硅烷基；

6、烷氧基甲基，特别是低级烷氧基甲基，如甲氧基甲基，1, 1-二甲基-1-甲氧基甲基，乙氧基甲基，丙氧基甲基，异丙氧基甲基，丁氧基甲基和叔丁氧基甲基；低级烷氧基-低级烷氧基甲基，

特别是每个烷氧基部分含1至4个碳原子的这种基团，如：2-甲氧基乙氧基甲基；卤代的低级烷氧基甲基，如：2, 2, 2-三氯代乙氧基甲基和双(2-氯代乙氧基) 甲基；

7、取代的乙基，特别是低级烷氧基乙基，如1-乙氧基乙基和1-(异丙氧基)乙基；卤代乙基，如2, 2, 2-三氯代乙基；芳基氧硒基乙基如2-(苯基氧硒基)乙基；

8、芳烷基，特别是被1至3个芳基(特别是含6至10个环原子的)所取代的低级(如含1至4个碳原子)烷基，如苄基、 α -萘甲基、 β -萘甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基和9-蒽基甲基；和芳基部分被低级烷基、低级烷氧基、硝基、卤原子或氰基这类取代基所取代的上述基团，如4-甲基苄基，2, 4, 6-三甲基苄基，3, 4, 5-三甲基苄基，4-甲氧基苄基，4-甲氧基苯基二苯基甲基，4, 4'-二甲氧基三苯基甲基，2-硝基苄基，4-硝基苄基，4-氯苄基，4-溴苄基，4-氰基苄基，4-氰基苄基二苯基甲基，双(2-硝基苯基)甲基和3, 4-亚甲二氧苄基；

9、烷氧基羰基，包括：低级烷氧基羰基，如甲氧基羰基，乙氧基羰基，叔丁氧基羰基和异丁氧基羰基；被至少一个卤原子或三(低级烷基)甲硅烷基取代的低级烷氧基羰基，如2, 2, 2-三氯代乙氧基羰基和2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基；

10、链烯基氧基羰基，如乙烯基氧基羰基和烯丙基氧基羰基；

11、芳烷氧基羰基，其中烷基部分最好含1至4个碳原子、芳基部分最好含6至10个环碳原子、其芳环上还可以任意有1个或2个低级烷氧基和/或硝基这类取代基，如苄氧基羰基，4-甲氧基苄氧基羰基，3, 4-二甲氧基苄氧基羰基，2-硝基苄氧基羰基和4-硝基

苄氧基羰基。

上述的羟基保护基团在反应期间用来保护羟基。除此之外，还要提一下这样的保护基，当其施予生命体时可被很容易地在体内水解，所以可被用来制备前药物，如新戊酰氧基甲氧基羰基。

氨基保护基的实例（但也同样没有特别限制）包括：

1.脂肪族酰基，包括：烷基羰基，如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、新戊酰基、异戊酰基、辛酰基、十二酰基、十四酰基、十三酰基、十六酰基和十八酰基，卤代脂肪酰基，如氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基和三氟乙酰基；低级烷氧基脂肪族酰基，如甲氧基乙酰基；不饱和脂肪族酰基；如（E）-2-甲基-2-丁烯酰基；

2.芳香族酰基，包括：芳基羰基，如苯甲酰基、 α -萘甲酰基和 β -萘甲酰基；卤代芳基羰基，如2-溴苯甲酰基和4-氯苯甲酰基；低级烷基芳基羰基，如2,4,6-三甲基苯甲酰基和4-甲苯甲酰基；低级烷氧基芳基羰基，如4-甲氧苯甲酰基；硝基芳基羰基，如4-硝基苯甲酰基和2-硝基苯甲酰基；低级烷氧基羰基芳基羰基，如2-（甲氧基羰基）苯甲酰基；芳基芳基羰基，如4-苯基苯甲酰基；

3.烷氧基羰基，包括：低级烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基和异丁氧基羰基；被一个或多个卤原子和/或三（低级烷基）甲硅烷基取代的低级烷氧基羰基，如2,2,2-三氯乙氧基羰基和2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基；

4.链烯基氧基羰基，如乙烯基氧基羰基和烯丙基氧基羰基；

5.芳烷氧基羰基，其芳环还可以被1个或2个低级烷氧基或硝基任意取代，如苯甲氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、3,4-二

甲氧基苄氧基羰基, 2-硝基苄氧基羰基和4-硝基苄氧基羰基;

6、甲硅烷基, 包括: 三(低级烷基)甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基, 异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、甲基二异丙基甲硅烷基、甲基二叔丁基甲硅烷基和三异丙基甲硅烷基; 三(低级烷基)甲硅烷基, 其中的1个或2个烷基被1个或2个芳基所代替, 如二苯基甲基甲硅烷基、二苯基丁基甲硅烷基, 二苯基异丙基甲硅烷基、和苯基二异丙基甲硅烷基;

7、芳烷基, 包括: 被1至3个芳基取代的低级烷基, 如苯甲基、苯乙基、3-苯基丙基, α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基和9-蒎基甲基, 和芳基部分被低级烷基、低级烷氧基、硝基、氰基和卤原子这类取代基所取代的上述基团, 如4-甲基苄基、2, 4, 6-三甲基苄基, 3, 4, 5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苯基二苯基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰基苄基、4-氰基苄基二苯基甲基、双(2-硝基苯基)甲基和3, 4-亚甲二氧苄基; 和

8、能形成Schiff碱的取代的亚甲基, 如: \underline{N} , \underline{N} -二甲基氨基亚甲基, 苯亚甲基、4-甲氧苯亚甲基、4-硝基苯亚甲基、邻羟苯亚甲基、5-氯邻羟苯亚甲基、二苯基亚甲基和(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基。

巯基保护基的实例包括:

1、芳烷基, 包括单芳基烷基, 如苄基、对甲氧苄基和对硝基苄基; 二和三芳基甲基, 如二苯基甲基、4, 4'-二甲氧基二苯基甲基和三苯甲基;

2. 吡喃基，如 2-四氢吡喃基；
3. 脂肪族和芳香族酰基，如乙酰基和苯甲酰基；
4. 芳烷氧基羰基，如苄氧基羰基和对甲氧苄氧基羰基；
5. 烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基；和
6. 吡啶亚磺酰基，如 S-2-吡啶亚磺酰基和 S-3-硝基-2-吡啶亚磺酰基。

在反应期间可起保护作用的合适的羧基保护基的实例包括：

1. 低级烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基；
2. 卤代低级的烷基，如 2, 2, 2-三氯乙基、2-溴乙基、2-氯乙基、2-氟乙基和 2, 2-二溴乙基；
3. 芳烷基，包括：被 1 至 3 个芳基取代的低级烷基，如苄基、苯乙基、3-苯丙基、 α -萘甲基、 β -萘甲基、二苯甲基、三苯甲基、 α -萘基二苯基甲基和 9-蒎基甲基，以及上述基团中的芳基部分被低级烷基、低级烷氧基、硝基、卤原子和氰基这类取代基和原子取代后的基团，如 4-甲基苄基、2, 4, 6-三甲基苄基、3, 4, 5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧苯基二苯基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰基苄基、4-氰基苄基二苯基甲基、双(2-硝基苯基)甲基和 3, 4-亚甲二氧苄基。

另外，可以使用这样的羧基保护基，它能够在体内被水解，因而可用于制备施予生命体的前药物，例如：

1. 烷氧基甲基，包括：低级烷氧基甲基、如甲氧甲基、1, 1-二甲氧基-1-甲氧甲基、乙氧甲基、丙氧甲基、异丙氧甲基、丁氧甲基和叔丁氧甲基；低级烷氧基-低级烷氧基甲基，如 2-甲氧乙氧甲基；卤代低级烷氧基甲基，如 2, 2, 2-三氯乙氧基甲基和双(2-氯乙氧基)甲基；

2.取代的乙基，包括：低级烷氧基乙基，如1-乙氧乙基、1-甲基-1-甲氧乙基和1-(异丙氧基)乙基；卤乙基，如2,2,2-三氯乙基；和芳基氧硒基乙基,如2-(苯基氧硒基)乙基；

3.脂肪族酰氧基甲基，如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基；

4.1-低级烷氧基羰基氧基乙基，如1-甲氧基羰基氧基乙基、1-乙氧基羰基氧基乙基、1-丙氧基羰基氧基乙基、1-异丙氧基羰基氧基乙基、1-丁氧基羰基氧基乙基、1-异丁氧基羰基氧基乙基、和1-环己氧基羰基氧基乙基；

5.环己氧基羰基氧基(环己基)甲基；

6.2-苯并[C]呋喃酮基；和

7.(2-氧-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基。

本发明的化合物可以含不对称碳原子和/或碳-碳双键，因而可以形成光学和/或顺/反异构体。虽然在此用单一的通式来表示所有这些化合物，但本发明既包括异构体的混合物(无论是通过合成得到还是混合得到)，也包括单独分离出的异构体(可以通过立体有择合成技术制备，或用通常的方法从合成的混合物中分离出)。

本发明特定化合物的实例是上述通式(I)的这样一些化合物，其中 R^1 和 R^2 如下表1定义，在该表中，下列缩写用于表示某种取代基：

Ac	乙酰基
Aoc	烯丙氧基羰基
Boz	苯甲酰基
Bu	丁基
cBu	环丁基
Byr	丁酰基
Bz	苜基
Car	氨基甲酰基
Dco	癸酰基
Ddc	十二烷基
Et	乙基
Etc	乙氧基羰基
Fmoc	芴基甲氧基羰基
Fur	呋喃基
cHex	环己烯基
cHp	环庚基
Hpo	庚酰基
Hx	己基
cHx	环己基
Hxo	己酰基
Ind	吲哚基
Isox	异 唑基
Me	甲基
Mec	甲氧基羰基
Mem	甲氧乙氧基甲基

Mom	甲氧甲基
Mor	吗啉代
Np	萘基
Oc	辛基
<u>c</u> Oc	环辛基
<u>c</u> Pen	环戊烯基
Ph	苯基
Pip	哌啶基
Piz	哌嗪基
Pn	戊基
<u>c</u> Pn	环戊基
Pr	丙基
<u>c</u> Pr	环丙基
Prn	丙酰基
Pyr	吡啶基
Pyrd	吡咯烷基
Retio	视黄酰基
Thi	噻吩基
Thiz	噻唑基
Troc	三氯乙氧基羰基

表 1

化合物 序号	R ¹	R ²
1	CH ₃ CH ₂ CO-	CH ₃ CH ₂ CO-
2	CH ₃ CH ₂ CO-	H
3	H	CH ₃ CH ₂ CO-
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO-
5	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-
6	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO-
7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO-
8	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO-
9	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO-
10	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO-
11	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO-
12	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO-
13	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO-
14	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO-
15	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO-
16	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO-
17	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO-
18	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO-
19	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO-
20	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO-
21	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO-
22	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO-
23	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO-
24	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO-
25	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-
26	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-	H
27	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO-
28	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO-

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
29	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO-	H
30	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO-
31	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-
32	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-	H
33	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-
34	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO-
35	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO-
36	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO-
37	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO-
38	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO-
39	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO-
40	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO-	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO-
41	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO-
42	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-
43	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-
44	(CH ₃) ₃ CCO-	(CH ₃) ₃ CCO-
45	H	(CH ₃) ₃ CCO-
46	CH ₂ =CHCH ₂ CO-	CH ₂ =CHCH ₂ CO-
47	H	CH ₂ =CHCH ₂ CO-
48	CH ₃ CH=CHCO-	CH ₃ CH=CHCO-
49	H	CH ₃ CH=CHCO-
50	(CH ₃) ₂ C=CHCO-	(CH ₃) ₂ C=CHCO-
51	H	(CH ₃) ₂ C=CHCO-
52	EtCH=CHCO-	EtCH=CHCO-
53	H	EtCH=CHCO-
54	H ₂ C=CHCH ₂ CH ₂ CO-	H ₂ C=CHCH ₂ CH ₂ CO-
55	H	H ₂ C=CHCH ₂ CH ₂ CO-
56	PrCH=CHCO-	PrCH=CHCO-

表 1 (续)

化合物 序号	R^1	R^2
57	H	PrCH=CHCO-
58	EtCH=CHCH ₂ CO-	EtCH=CHCH ₂ CO-
59	H	EtCH=CHCH ₂ CO-
60	PnCH=CHCO-	PnCH=CHCO-
61	H	PnCH=CHCO-
62	HxCH=CHCO-	HxCH=CHCO-
63	H	HxCH=CHCO-
64	H ₂ C=CH(CH ₂) ₇ CO-	H ₂ C=CH(CH ₂) ₇ CO-
65	H	H ₂ C=CH(CH ₂) ₇ CO-
66	H ₂ C=CH(CH ₂) ₈ CO-	H ₂ C=CH(CH ₂) ₈ CO-
67	H	H ₂ C=CH(CH ₂) ₈ CO-
68	BuCH=CH(CH ₂) ₇ CO-	BuCH=CH(CH ₂) ₇ CO-
69	H	BuCH=CH(CH ₂) ₇ CO-
70	HxCH=CH(CH ₂) ₇ CO-	HxCH=CH(CH ₂) ₇ CO-
71	H	HxCH=CH(CH ₂) ₇ CO-
72	OcCH=CH(CH ₂) ₇ CO-	OcCH=CH(CH ₂) ₇ CO-
73	H	OcCH=CH(CH ₂) ₇ CO-
74	Bu(CH ₂ CH=CH) ₂ - (CH ₂) ₇ CO-	Bu(CH ₂ CH=CH) ₂ (CH ₂) ₇ CO-
75	H	Bu(CH ₂ CH=CH) ₂ (CH ₂) ₇ CO-
76	Me(CH ₂ CH=CH) ₃ - (CH ₂) ₇ CO-	Me(CH ₂ CH=CH) ₃ (CH ₂) ₇ CO-
77	H	Me(CH ₂ CH=CH) ₃ (CH ₂) ₇ CO-
78	Bu(CH ₂ CH=CH) ₃ - (CH ₂) ₄ CO-	Bu(CH ₂ CH=CH) ₃ (CH ₂) ₄ CO-
79	Pn(CH=CHCH ₂) ₄ - (CH ₂) ₂ CO-	Pn(CH=CHCH ₂) ₄ (CH ₂) ₂ CO-
80	Me(CH ₂ CH=CH) ₆ - (CH ₂) ₂ CO-	Me(CH ₂ CH=CH) ₆ (CH ₂) ₂ CO-

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
81	H	Pn(CH=CHCH ₂) ₄ (CH ₂) ₂ CO-
82	HxC(OH)H-CH ₂ CH-CHCO-	HxC(OH)H-CH ₂ CH=CHCO-
83	H	HxC(OH)H-CH ₂ CH=CHCO-
84	HOCH ₂ (CH ₂) ₁₄ CO-	HOCH ₂ (CH ₂) ₁₄ CO-
85	H	HOCH ₂ (CH ₂) ₁₄ CO-
86	(4-MeOPh) ₂ PhC- -OCH ₂ (CH ₂) ₁₄ CO-	(4-MeOPh) ₂ PhC-OCH ₂ (CH ₂) ₁₄ CO-
87	H	(4-MeOPh) ₂ PhC-OCH ₂ (CH ₂) ₁₄ CO-
88	HC=C.CO	HC=C.CO
89	H	HC=C.CO
90	MeC=C.CO	MeC=C.CO
91	H	MeC=C.CO
92	PnC=C.CO	PnC=C.CO
93	H	PnC=C.CO
94	MeOCH ₂ .CO	MeOCH ₂ .CO
95	MeOCH ₂ .CO	H
96	H	MeOCH ₂ .CO
97	DdcOCH ₂ CH ₂ .CO	DdcOCH ₂ CH ₂ .CO
98	H	DdcOCH ₂ CH ₂ .CO
99	MeO(CH ₂) ₉ .CO	MeO(CH ₂) ₉ .CO
100	MeO(CH ₂) ₁₁ .CO	MeO(CH ₂) ₁₁ .CO
101	MeO(CH ₂) ₁₃ .CO	MeO(CH ₂) ₁₃ .CO
102	MeO(CH ₂) ₁₅ .CO	MeO(CH ₂) ₁₅ .CO
103	H	MeO(CH ₂) ₁₃ .CO
104	PhOCH ₂ .CO	PhOCH ₂ .CO
105	H	PhOCH ₂ .CO
106	Bz.CO	Bz.CO
107	H	Bz.CO

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
108	2-PhPrn	2-PhPrn
109	H	2-PhPrn
110	3-PhPrn	3-PhPrn
111	H	3-PhPrn
112	6-PhHxo	6-PhHxo
113	PhCH=CH. CO	PhCH=CH. CO
114	H	PhCH=CH. CO
115	β -Np. CH ₂ . CO	β -Np. CH ₂ . CO
116	H	β -Np. CH ₂ . CO
117	Boz	Boz
118	H	Boz
119	2-Fur. CO	2-Fur. CO
120	H	2-Fur. CO
121	2-Fur. CH=CH. CO	2-Fur. CH=CH. CO
122	3-Thi. CO	3-Thi. CO
123	H	3-Thi. CO
124	2-Thi. CH=CH. CO	2-Thi. CH=CH. CO
125	3-Thi. CO	H
126	2-Thi. CO	2-Thi. CO
127	H	2-Thi. CO
128	2-ThiCH ₂ . CO	2-ThiCH ₂ . CO
129	H	2-ThiCH ₂ . CO
130	2-NH ₂ -4-Thiz. CH ₂ . CO	2-NH ₂ -4-Thiz. CH ₂ . CO
131	H	2-NH ₂ -4-Thiz. CH ₂ . CO
132	5-oxo-2-Pyrd. CO	5-oxo-2-Pyrd. CO
133	H	5-oxo-2-Pyrd. CO
134	3-Isox. CO	3-Isox. CO
135	H	3-Isox. CO

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
136	4-Isox. CO	4-Isox. CO
137	H	4-Isox. CO
138	6-oxo-2-Pip. CO	6-oxo-2-Pip. CO
139	H	6-oxo-2-Pip. CO
140	3-NH ₂ Prn	3-NH ₂ Prn
141	H	3-NH ₂ Prn
142	6-NH ₂ Hxo	6-NH ₂ Hxo
143	H	6-NH ₂ Hxo
144	H ₂ N(CH ₂) ₁₁ . CO	H ₂ N(CH ₂) ₁₁ . CO
145	H ₂ N(CH ₂) ₁₁ . CO	H
146	H ₂ N(CH ₂) ₁₅ . CO	H ₂ N(CH ₂) ₁₅ . CO
147	H ₂ N(CH ₂) ₁₅ . CO	H
148	TrocNH(CH ₂) ₂ . CO	TrocNH(CH ₂) ₂ . CO
149	TrocNH(CH ₂) ₂ . CO	H
150	TrocNH(CH ₂) ₅ . CO	TrocNH(CH ₂) ₅ . CO
151	TrocNH(CH ₂) ₅ . CO	H
152	TrocNH(CH ₂) ₁₁ . CO	TrocNH(CH ₂) ₁₁ . CO
153	H	TrocNH(CH ₂) ₁₁ . CO
154	TrocNH(CH ₂) ₁₅ . CO	TrocNH(CH ₂) ₁₅ . CO
155	H	TrocNH(CH ₂) ₁₅ . CO
156	AocNH(CH ₂) ₂ . CO	AocNH(CH ₂) ₂ . CO
157	H	AocNH(CH ₂) ₂ . CO
158	AocNH(CH ₂) ₅ . CO	AocNH(CH ₂) ₅ . CO
159	AocNH(CH ₂) ₅ . CO	H
160	AocNH(CH ₂) ₁₁ . CO	AocNH(CH ₂) ₁₁ . CO
161	H	AocNH(CH ₂) ₁₁ . CO
162	AocNH(CH ₂) ₁₅ . CO	AocNH(CH ₂) ₁₅ . CO
163	H	AocNH(CH ₂) ₁₅ . CO

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
164	FmocNH(CH ₂) ₁₁ ·CO	FmocNH(CH ₂) ₁₁ ·CO
165	Ph ₃ C. S. NH(CH ₂) ₁₁ ·CO	Ph ₃ C. S. NH(CH ₂) ₁₁ ·CO
166	C ₁ CH ₂ CO	C ₁ CH ₂ CO
167	H	C ₁ CH ₂ CO
168	FCH ₂ CO	FCH ₂ CO
169	H	FCH ₂ CO
170	BrCH ₂ CO	BrCH ₂ CO
171	H	BrCH ₂ CO
172	BrCH ₂ CO	H
173	ICH ₂ CO	ICH ₂ CO
174	ICH ₂ CO	H
175	H	ICH ₂ CO
176	MeSCH ₂ CO	MeSCH ₂ CO
177	H	MeSCH ₂ CO
178	MeS(CH ₂) ₂ CO	MeS(CH ₂) ₂ CO
179	MeS(CH ₂) ₉ CO	MeS(CH ₂) ₉ CO
180	MeS(CH ₂) ₁₁ CO	MeS(CH ₂) ₁₁ CO
181	MeS(CH ₂) ₁₅ CO	MeS(CH ₂) ₁₅ CO
182	MeSO ₂ CH ₂ CO	MeSO ₂ CH ₂ CO
183	H	MeSO ₂ CH ₂ CO
184	MeSO ₂ (CH ₂) ₉ CO	MeSO ₂ (CH ₂) ₉ CO
185	MeSO ₂ (CH ₂) ₁₁ CO	MeSO ₂ (CH ₂) ₁₁ CO
186	MeSO ₂ (CH ₂) ₁₅ CO	MeSO ₂ (CH ₂) ₁₅ CO
187	MeSO. CH ₂ CO	MeSO. CH ₂ CO
188	H	MeSO. CH ₂ CO
189	MeSO(CH ₂) ₉ CO	MeSO(CH ₂) ₉ CO
190	MeSO(CH ₂) ₁₁ CO	MeSO(CH ₂) ₁₁ CO
191	MeSO(CH ₂) ₁₅ CO	MeSO(CH ₂) ₁₅ CO

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
192	HxS. CH ₂ CO	HxS. CH ₂ CO
193	H	HxS. CH ₂ CO
194	DdcS. CH ₂ CO	DdcS. CH ₂ CO
195	H	DdcS. CH ₂ CO
196	PhS. CH ₂ CO	PhS. CH ₂ CO
197	H	PhS. CH ₂ CO
198	PhS(CH ₂) ₉ CO	PhS(CH ₂) ₉ CO
199	PhS(CH ₂) ₁₁ CO	PhS(CH ₂) ₁₁ CO
200	PhS(CH ₂) ₁₅ CO	PhS(CH ₂) ₁₅ CO
201	2-PhEt. S. CH ₂ CO	2-PhEt. S. CH ₂ CO
202	H	2-PhEt. S. CH ₂ CO
203	Bz. SS. CH ₂ CO	Bz. SS. CH ₂ CO
204	H	Bz. SS. CH ₂ CO
205	Bz. SS(CH ₂) ₉ CO	Bz. SS(CH ₂) ₉ CO
206	Bz. SS(CH ₂) ₁₁ CO	Bz. SS(CH ₂) ₁₁ CO
207	Bz. SS(CH ₂) ₁₅ CO	Bz. SS(CH ₂) ₁₅ CO
208	Et ₂ NCH ₂ CO	Et ₂ NCH ₂ CO
209	Et ₂ NCH ₂ CO	H
210	Et ₂ N(CH ₂) ₉ CO	Et ₂ N(CH ₂) ₉ CO
211	Et ₂ N(CH ₂) ₁₁ CO	Et ₂ N(CH ₂) ₁₁ CO
212	Et ₂ N(CH ₂) ₁₅ CO	Et ₂ N(CH ₂) ₁₅ CO
213	1-Me-4-Piz. CH ₂ CO	1-Me-4-Piz. CH ₂ CO
214	H	1-Me-4-Piz. CH ₂ CO
215	1-Me-4-Piz. (CH ₂) ₁₅ CO	1-Me-4-Piz. (CH ₂) ₁₅ CO
216	Me ₂ N(CH ₂) ₉ CO	Me ₂ N(CH ₂) ₉ CO
217	Me ₂ N(CH ₂) ₁₁ CO	Me ₂ N(CH ₂) ₁₁ CO
218	Me ₂ N(CH ₂) ₁₅ CO	Me ₂ N(CH ₂) ₁₅ CO
219	4-Mor. CH ₂ CO	4-Mor. CH ₂ CO

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
220	4-Mor. CH ₂ CO	H
221	4-Mor(CH ₂) ₁₅ CO	4-Mor(CH ₂) ₁₅ CO
222	4-Mor(CH ₂) ₁₅ CO	H
223	1-Pyrd. CH ₂ CO	1-Pyrd. CH ₂ CO
224	H	1-Pyrd. CH ₂ CO
225	1-Pyrd(CH ₂) ₁₅ CO	1-Pyrd(CH ₂) ₁₅ CO
226	H	1-Pyrd(CH ₂) ₁₅ CO
227	Etc(CH ₂) ₁₂ CO	Etc(CH ₂) ₁₂ CO
228	H	Etc(CH ₂) ₁₂ CO
229	Mec(CH ₂) ₁₀ CO	Mec(CH ₂) ₁₀ CO
230	Car(CH ₂) ₁₂ CO	Car(CH ₂) ₁₂ CO
231	H	Car(CH ₂) ₁₂ CO
232	Car(CH ₂) ₁₀ CO	Car(CH ₂) ₁₀ CO
233	Car(CH ₂) ₁₄ CO	Car(CH ₂) ₁₄ CO
234	HOOC(CH ₂) ₁₂ CO	HOOC(CH ₂) ₁₂ CO
235	HOOC(CH ₂) ₁₂ CO	H
236	NC(CH ₂) ₁₀ CO	NC(CH ₂) ₁₀ CO
237	NC(CH ₂) ₁₅ CO	NC(CH ₂) ₁₅ CO
238	HO(CH ₂) ₂ CO	HO(CH ₂) ₂ CO
239	H	HO(CH ₂) ₂ CO
240	HO(CH ₂) ₅ CO	HO(CH ₂) ₅ CO
241	H	HO(CH ₂) ₅ CO
242	HO(CH ₂) ₉ CO	HO(CH ₂) ₉ CO
243	H	HO(CH ₂) ₉ CO
244	HO(CH ₂) ₁₁ CO	HO(CH ₂) ₁₁ CO
245	H	HO(CH ₂) ₁₁ CO
246	HO(CH ₂) ₁₅ CO	HO(CH ₂) ₁₅ CO
247	H	HO(CH ₂) ₁₅ CO

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
248	MemO(CH ₂) ₉ CO	MemO(CH ₂) ₉ CO
249	MemO(CH ₂) ₁₁ CO	MemO(CH ₂) ₁₁ CO
250	MemO(CH ₂) ₁₅ CO	MemO(CH ₂) ₁₅ CO
251	MomO(CH ₂) ₉ CO	MomO(CH ₂) ₉ CO
252	MomO(CH ₂) ₁₁ CO	MomO(CH ₂) ₁₁ CO
253	MomO(CH ₂) ₁₅ CO	MomO(CH ₂) ₁₅ CO
254	HS(CH ₂) ₂ CO	HS(CH ₂) ₂ CO
255	HS(CH ₂) ₂ CO	H
256	HS(CH ₂) ₅ CO	HS(CH ₂) ₅ CO
257	HS(CH ₂) ₅ CO	H
258	HS(CH ₂) ₁₁ CO	HS(CH ₂) ₁₁ CO
259	HS(CH ₂) ₁₁ CO	H
260	HS(CH ₂) ₁₅ CO	HS(CH ₂) ₁₅ CO
261	HS(CH ₂) ₁₅ CO	H
262	Ac. S(CH ₂) ₉ CO	Ac. S(CH ₂) ₉ CO
263	Ac. S(CH ₂) ₁₁ CO	Ac. S(CH ₂) ₁₁ CO
264	Ac. S(CH ₂) ₁₅ CO	Ac. S(CH ₂) ₁₅ CO
265	4-PrBoz	4-PrBoz
266	H	4-PrBoz
267	4-PhByr	4-PhByr
268	4-PhByr	H
269	6-PhHxo	6-PhHxo
270	6-PhHxo	H
271	MecCH(NHAc). (CH ₂) ₁₀ CO	MecCH(NHAc). (CH ₂) ₁₀ CO
272	MecCH(NHAc). (CH ₂) ₁₂ CO	MecCH(NHAc). (CH ₂) ₁₂ CO
273	MecCH(NHAc). (CH ₂) ₁₆ CO	MecCH(NHAc). (CH ₂) ₁₆ CO
274	1-Ind. CO	1-Ind. CO
275	1-Ind. CO	H

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
276	1-(4H-cOc)CO	1-(4H-cOc)CO
277	1-(4H-cOc)CO	H
278	2-PhOPrn	2-PhOPrn
279	2-PhOPrn	H
280	3-Pyr. CH=CHCO	3-Pyr. CH=CHCO
281	3-Pyr. CH=CHCO	H
282	2-Pyr. CH ₂ CO	2-Pyr. CH ₂ CO
283	2-Pyr. CH ₂ CO	H
284	2-HxDco	2-HxDco
285	H	2-HxDco
286	2-PnHpo	2-PnHpo
287	H	2-PnHpo
288	Me(CH ₂) ₁₄ CO	Me(CH ₂) ₁₆ CO
289	Me(CH ₂) ₁₆ CO	Me(CH ₂) ₁₄ CO
290	Me(CH ₂) ₁₆ CO	OcCH=CH(CH ₂) ₇ CO
291	Me(CH ₂) ₁₆ CO	Me(CH ₂) ₁₂ CO
292	Me(CH ₂) ₁₆ CO	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CO
293	cPrCO	cPrCO
294	H	cPrCO
295	cBuCO	cBuCO
296	H	cBuCO
297	cPnCO	cPnCO
298	H	cPnCO
299	cPnCO	H
300	cHxCO	cHxCO
301	H	cHxCO
302	cHxCO	H
303	cHpCO	cHpCO

表 1 (续)

化合物 序号	R ¹	R ²
304	H	<u>c</u> HpCO
305	<u>c</u> OcCO	H
306	<u>c</u> OcCO	<u>c</u> OcCO
307	H	<u>c</u> OcCO
308	1- <u>c</u> PenCO	1- <u>c</u> PenCO
309	H	1- <u>c</u> PenCO
310	3- <u>c</u> HexCO	3- <u>c</u> HexCO
311	H	3- <u>c</u> HexCO
312	3- <u>c</u> HexCO	H
313	4- <u>c</u> HexCO	4- <u>c</u> HexCO
314	1- <u>c</u> HexCO	1- <u>c</u> HexCO
315	2-HO <u>c</u> PnCO	2-HO <u>c</u> PnCO
316	2-HO <u>c</u> PnCO	H
317	4-NH ₂ <u>c</u> HxCO	4-NH ₂ <u>c</u> HxCO
318	4-NH ₂ <u>c</u> HxCO	H
319	2-Cl <u>c</u> HxCO	2-Cl <u>c</u> HxCO
320	Retio	Retio
321	H	Retio
322	Retio	H
323	Me(CH ₂) ₁₄ CO	OcCH=CH(CH ₂) ₇ CO
324	Me(CH ₂) ₁₄ CO	Me(CH ₂) ₁₂ CO
325	Me(CH ₂) ₁₄ CO	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ CO
326	Me ₃ SiCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O(CH ₂) ₁₅ CO	Me ₃ SiCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O(CH ₂) ₁₅ CO
327	MeSCH ₂ O(CH ₂) ₉ CO	MeSCH ₂ O(CH ₂) ₉ CO
328	MeSCH ₂ O(CH ₂) ₁₁ CO	MeSCH ₂ O(CH ₂) ₁₁ CO
329	MeSCH ₂ O(CH ₂) ₁₅ CO	MeSCH ₂ O(CH ₂) ₁₅ CO

在上面所列的化合物中，下列化合物是优选的，即化合物的序号为：13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 86, 99, 100, 101, 102, 144, 146, 152, 154, 160, 162, 164, 165, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 189, 190, 191, 198, 199, 200, 205, 206, 207, 210, 211, 212, 215, 216, 217, 218, 221, 225, 227, 229, 230, 232, 233, 234, 236, 237, 242, 244, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 258, 260, 262, 263, 264, 271, 272, 273, 284, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 其中，化合物序号：13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 86, 99, 100, 101, 102, 144, 146, 152, 154, 160, 162, 164, 165, 179, 180, 181, 198, 199, 200, 205, 206, 207, 210, 211, 212, 216, 217, 218, 227, 229, 230, 232, 233, 234, 242, 244, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 258, 260, 262, 263, 264, 284, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 323, 324, 325, 326, 327, 328 和329是更优选的，化合物序号：13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 284, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 323, 324, 325, 327, 328和329是更加优选的，最优选的个别化合物是以下序号的化合物：

- 15、 14, 16—二(十一酰基)根赤壳菌素；
- 17、 14, 16—二(十二酰基)根赤壳菌素；
- 19、 14, 16—二(十三酰基)根赤壳菌素；
- 21、 14, 16—二(十四酰基)根赤壳菌素；

- 23、14, 16-二(十五酰基)根赤壳菌素；
- 25、14, 16-二(十六酰基)根赤壳菌素；
- 28、14, 16-二(十七酰基)根赤壳菌素；
- 31、14, 16-二(十八酰基)根赤壳菌素；
- 70、14, 16-二(9-十六烯酰基)根赤壳菌素；
- 72、14, 16-二油酰基根赤壳菌素；及其异构体，14, 16-二反油酰基根赤壳菌素；
- 76、14, 16-二亚麻酰基根赤壳菌素；
- 84、14, 16-二(16-羟基十六酰基)根赤壳菌素；
- 146、14, 16-二(16-氨基十六酰基)根赤壳菌素；
- 234、14, 16-二(16-羧基十三酰基)根赤壳菌素；
- 260、14, 16-二(16-巯基十六酰基)根赤壳菌素；
- 288、16-十六酰基-14-十八酰基根赤壳菌素；
- 323、14-反油酰基-16-十六酰基根赤壳菌素；
- 325、16-十六酰基-14-(10-十一酰基)根赤壳菌素；

可以通过各种已知的制备酰基化的化合物的方法，由相应的羟基化合物制备本发明的化合物。例如，可以通过使通式(II)的化合物与通式(III)的化合物或其反应性衍生物反应来制备通式(I)的化合物：

[其中, R^8 和 R^9 或者都表示氢原子, 或者 R^8 和 R^9 中的一个表示氢原子, 另一个表示羟基保护基, 该保护基可以是定义的 R^1 和 R^2 基团中的一个(氢原子除外), 或是上面列举的羟基保护基团中的任何一个]



(其中 R^3 如前面定义), 如果需要, 除去任何的保护基, 得到所说的通式(I)的化合物。

根赤壳菌素本身就是 R^8 和 R^9 都表示氢原子的通式(II)的化合物。

通式(II)的化合物与通式(III)的羧酸:



(其中 R^3 如前面定义)或与其反应性衍生物的反应可以采用本领域任何已知的酰化反应来进行。

如果以自由的酸的形式使用通式(III)的羧酸, 反应最好在有合适的缩合剂的存在下进行, 如1, 1'-乙二酰二咪唑, 2, 2'-二吡啶基二硫化物, N, N' -二环己基碳化二亚胺(DCC), N, N' -二琥珀酰亚氨基碳酸酯, N, N' -双(2-氧-3-恶唑烷基)次磷酸氯化物, N, N' -碳化二咪唑, N, N' -二琥珀酰亚氨基乙二酸酯(DSO), N, N' -二苯邻二甲酰亚氨基乙二酸酯(DPO), N, N' -双(降冰片烯基琥珀酰亚氨基)乙二酸酯(BBTO), 1, 1'-双(苯并三唑基)乙二酸酯(BBTO), 1, 1'-双(6-氯苯并三唑基)乙二酸酯(BCTO)或1, 1'-双(6-三氟甲基苯并三唑基)乙二酸酯(BTBO)。

当使用缩合剂时, 反应最好在惰性溶剂中进行, 对于所用溶剂的性质没有特殊限制, 但要求它对反应及所用试剂没有不良影响, 并能够溶解试剂——至少是有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括: 脂肪族烃, 如: 己烷、庚烷、轻石油和石油醚; 芳香族烃如: 苯、甲

苯和二甲苯，卤代烃，特别是芳香族和脂肪族的卤代烃，如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯和二氯苯；酯类，如甲酸乙酯，乙酸乙酯；乙酸丙酯；乙酸丁酯和碳酸二乙酯；醚类如乙醚，二异丙醚，四氢呋喃，二噁烷，二甲氧基乙烷和二甘醇二甲基醚；酮类如丙酮，甲基乙基酮，甲基异丁基酮，异佛尔酮和环己酮；硝基化合物，可以是硝基烷烃或硝基芳烃，如硝基乙烷和硝基苯；腈类，如乙腈和异丁腈；酰胺类，可以是脂肪酸酰胺，如：甲酰胺，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；和亚砷类，如二甲基亚砷和四氢噻吩砷。

反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不重要，一般来说，我们发现在 -10°C 至 130°C 的温度下进行反应是合适的。

如果在通式(I)的化合物中 R^1 和 R^2 相同，通过使如上定义的通式(II)的化合物与2或更多当量的羧酸及缩合剂或羧酸的反应性衍生物进行反应，可以制得本发明的化合物。如果需要 R^1 和 R^2 中有一个是氢原子的化合物，可以用少于2当量、优选1至1.5当量的羧酸及缩合剂或羧酸的反应性衍生物来制备。

如果通式(I)化合物中的 R^1 和 R^2 表示不同的酰基，通过使 R^8 和 R^9 中有一个是氢的通式(II)的化合物与1或更多当量的羧酸及缩合剂或羧酸的反应性衍生物进行反应，可以制得这种所需的化合物。

通式(III)羧酸的反应性衍生物的实例包括：酰基卤，如酰基氯和酰基溴；和酸酐。

当使用酰基卤时，反应最好在有酸结合剂的存在下于惰性有机溶剂中进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，但要求它对反应

及所用的试剂没有不良影响，并能够溶解试剂——至少是有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：芳香族烃类，如苯、甲苯和二甲苯；卤代的烃类，特别是卤代的脂肪烃，如氯仿、二氯甲烷和三氯乙烷；醚类，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷；脂肪族二烷基酰胺，可以是脂肪酸酰胺，如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺；腈类，如乙腈；酮类，如丙酮；二甲基亚砷；和吡啶。酸结合剂可以是任何与酸结合而又不影响反应的化合物，其实例包括：碱金属的氢氧化物，如氢氧化钠和氢氧化钾；碱金属的碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾；和有机碱，如三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶和1-甲基咪唑。

反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不重要，一般在 -10°C 至 130°C 的温度下进行反应是合适的。

当使用酸酐时，反应最好在有惰性有机溶剂的存在下进行，或使用过量的酸酐而不用惰性有机溶剂的条件下进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，但要求它对于反应及所用试剂没有不良影响，并能够溶解试剂——至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：芳香族烃类，如苯、甲苯和二甲苯；和醚类如二噁烷、四氢呋喃、二甘醇二甲基醚。

反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不重要，一般地说，我们发现在室温至 160°C 的温度下进行反应是合适的。

可以用任何适合的技术将得到的所需的化合物收集、分离和纯化。例如，一个适用的回收方法包括：将反应溶液倒入水中；用与水不混溶的溶剂萃取所得的混合物、例如苯、醚或乙酸乙酯；最后例如通过蒸馏除去溶剂得到所需的化合物。如果需要，可用各种方

法进一步提纯所需的化合物，包括：吸附色谱法或离子交换色谱法，采用各种载体，如活性碳或硅胶，还可用Sephadex (商标) 柱进行凝胶过滤；或于醚(如乙醚)、乙酸乙酯或氯仿中进行重结晶。

当通式(II)的化合物含有保护基时，如果需要，可将其除去，可得到所需的通式(I)化合物。

除去保护基是需要的，如本领域众所周知，除去保护基所用的反应依赖于保护基的性质而变化，并可采用本技术领域已知的一般步骤进行，例举如下。

如果甲硅烷基用作羟基保护基，一般用能形成氟阴离子的化合物处理，如氟化四丁铵，除去该保护基。反应最好在有溶剂的存在下进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，但要求它对反应及所用的试剂没有不良影响，并能够溶解试剂——至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括醚类，如四氢呋喃和二氧恶烷。

反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不重要，一般地说，我们发现在室温下进行反应是合适的。反应所需时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和试剂的性能。然而，应该在上面概述的优选条件下进行反应，10至18个小时的时间通常是充分的。

如果羟基被芳烷基或芳烷氧基羰基保护，它可以通过与还原剂接触而除去。最好用催化还原反应来进行除去，反应在室温下进行，使用催化剂如钨—碳，铂或阮内镍。该反应通常而且优选地在溶剂中进行。对于所用溶剂性质没有特殊限制，但要求它对反应及所用的试剂没有不良影响，并能够溶解试剂——至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类，如四氢呋喃和

二噁烷；脂肪族酸，如乙酸；和任何一种或多种这些有机溶剂与水形成的混合物。

该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不重要。一般地说，我们发现在0°C 至室温的温度下进行反应是合适的。所需的反应时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和试剂的性能。然而，应该在上面概述的优选条件下进行反应，5分钟至12小时的时间通常是充分的。

这种基团也可以通过于液体氨或醇，如甲醇或乙醇中，在较低温度下如-78°C至-20°C用锂或钠处理该化合物而除去。

这种基团也可以通过使用氯化铝—碘化钠或烷基甲硅烷基卤化物如碘化三甲基硅而除去。该反应通常而且优选地在有溶剂的存在下进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，但要求它对反应及所用的试剂没有不良影响，并能够溶解试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：腈类，如乙腈；卤代烃类，特别是卤代脂肪族烃类，如二氯甲烷和氯仿；和任何两种或多种这些溶剂的混合物。

该反应可以在一个宽的温度范围内进行。严格的反应温度对于本发明并不重要。一般地说，我们发现在0°C至50°C 的温度下进行反应是合适的。

当反应底物含有硫原子时，最好使用氯化铝—碘化钠。

如果羟基保护基是脂肪酰基、芳香酰基或烷氧基羰基，可以通过于溶剂中用碱处理而将其除去。所用的碱并没有特殊的限制，只是要求它对于化合物的其它部分不产生影响。最好用下列一种碱来进行反应：金属醇盐，如甲醇钠；氨水；碱金属碳酸盐，如碳酸钠和碳酸钾；碱金属氢氧化物，如氢氧化钠和氢氧化钾；和浓缩的氨

-甲醇。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，但要求对反应及所用的试剂没有不良影响，并能够溶解试剂—至少有一定程序的溶解，任何通常用于水解反应的溶剂都可以用于此。合适溶剂的实例包括：醇类，如甲醇、乙醇和丙醇；醚类如四氢呋喃和二 烷；及任何一种或多种这些有机溶剂与水的混合物。

该反应可以在一个宽的温度范围内进行。严格的反应温度对于本发明并不重要。一般地说，我们发现在 0℃ 至 150℃ 的温度下进行反应是合适的，这样可以防止任何副反应。反应所需时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和试剂的性能。然而，应该在上面概述的优选条件下进行反应，1 至 10 小时的时间通常是充分的。

当羟基保护基是烷氧基甲基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基或取代的乙基时，一般可以通过于溶剂中用酸处理而除去。合适的酸的实例包括：盐酸，乙酸-硫酸，对甲苯磺酸和乙酸。可以用强酸性阳离子交换树脂如 Dowex 50W 来代替。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，但要求它对反应及所用试剂没有不良影响。并能够溶解试剂—至少有一定程序的溶解。合适溶剂的实例包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类，如四氢呋喃和二 烷；和任何一种或多种这些溶剂与水的混合物。

该反应可以在一个宽的温度范围内进行。严格的反应温度对于本发明并不重要。一般地说，我们发现在 0℃ 至 50℃ 的温度下进行反应是合适的。反应所需时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和试剂的性能。然而，应该在上面概述的优选条件下进行反应，10 分钟至 18 小时的时间通常是充分的。

当羟基保护基是链烯氧基羰基时，可以通过用碱在与上述的那些当羟基保护基是脂肪酰基、芳香酰基或烷氧基羰基时的情况相似的处理条件下进行处理、除去该保护基。

当羟基保护基是芳氧基羰基时，可以用钚—三苯膦或四羰基镍在基本没有副反应的情况下很容易地将其除去。

当氨基保护基是三烷基甲硅烷基时，可以通过用能形成氟阴离子的化合物如氟化四丁铵处理该化合物而除去该保护基。该反应通常而且优选地在溶剂中进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，但要求它对反应及所用试剂没有不良影响，并能够溶解试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：醚类，如四氢呋喃和二噁烷。该反应可以在一个宽的范围内进行。严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在大约室温下进行反应是合适的。反应所需时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而如果在上面概述的优选条件下进行反应，10至18个小时的时间通常是充分的。

当氨基保护基是脂肪酰基、芳香酰基或烷氧基羰基或能形成Schiff碱的取代的亚甲基时，可以通过于水溶剂中用酸或碱进行处理而除去。合适的酸包括氢氯酸、硫酸、磷酸和氢溴酸。合适的碱可以选自任何公知的碱，只要它们对化合物的其它部分没有影响，其实例包括：碱金属碳酸盐，如碳酸钠和碳酸钾；碱金属氢氧化物，如氢氧化钠和氢氧化钾；和浓的氨—甲醇。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解，任何通常用于水解反应的溶剂都可以用于此。合适溶剂的实例包括：水；一种或多种醇，如

甲醇、乙醇或丙醇 与水的混合物;一种或多种醚如四氢呋喃或二噁烷与水的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行。严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说,在0°C至150°C的温度下进行反应是合适的,这样可以防止任何副反应。反应所需时间也可以有很大的不同,这取决于许多因素,最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而,如果在上面概述的优选条件下进行反应,1至10个小时的时间通常是充分的。

当氨基保护基是芳烷基或芳烷氧基羰基时,最好在室温下通过催化还原反应将其除去,所用催化剂如铂或木炭上的钯;或通过用氧化剂除去。

对于还原除去,对所用溶剂的性质没有特殊限制,只要它对反应或所用反应试剂没有不良影响,并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括:醇类,如甲醇、乙醇和异丙醇;醚类,如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷;芳香烃类,如甲苯、苯和二甲苯;脂肪烃类,如己烷和环己烷;酯类,如乙酸乙酯和乙酸丙酯;脂肪酸,如乙酸;和任何一种或多种这些溶剂与水的混合物。

对于可用于该反应的优选的催化剂没有特殊的限制,只要它们能够用于催化还原反应;其实例包括:木炭上的钯,Raney镍,铂氧化物,铂黑,氧化铝上的铑,氯化铑上的三苯基膦和硫酸钡上的钯。

虽然对于所用的压力没有特殊限制,反应通常在1至10个大气压下进行。

该反应可以在一个宽的温度范围内变化,严格的反应温度对于本发明并不是关键的,虽然,如本领域所公知的,优选的温度随起

始原料和催化剂而变化。一般地说，在0°C至100°C的温度下进行反应是合适的。反应所需时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能，然而，只要在上面概述的优选条件下进行反应，5分钟至24小时的时间通常是充分的。

对于氧化除去，对所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：含水的有机溶剂；可以使用优选的有机溶剂包括：酮类，如丙酮，卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，如二氯甲烷，氯仿和四氯化碳；腈类，如乙腈；醚类，如二乙醚，四氢呋喃和二噁烷；酰胺类，可以是脂肪酸酰胺，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺和六甲基磷酰三胺；和亚砷类，如二甲基亚砷。

对于所用的氧化剂的性质没有特殊限制，只要它能用来氧化，优选的实例包括：过硫酸钾、过硫酸钠、硝酸铵铈(CAN)和2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(DDQ)。

该反应可以在一个宽的温度范围内进行。严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0°C至150°C的温度下进行反应是合适的，这取决于所用的起始原料和催化剂。反应所需时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选条件下进行反应，10分钟至24小时的时间通常是充分的。

当氨基保护基是链烯氧基羰基时，可以通过用碱在与那些保护基是脂肪酰基、芳香酰基或低级烷氧基羰基时的情况相似的处理条件下进行处理以除去该保护基。特别地，当氨基保护基是烯丙氧基

羰基时，可以用钯与三苯基膦或四羰基镍在基本没有副反应的情况下很容易地将其除去。

当巯基保护基是芳烷基或芳烷氧基羰基时，一般可以通过与还原剂接触而除去。例如，可以用本炭上的钯、铂或Raney镍作为催化剂，在室温下通过催化还原反应除去。反应在有溶剂的条件下进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：醇类、如甲醇和乙醇；醚类，如四氢呋喃和二噁烷；脂肪酸，如乙酸；和任何一种或多种这些溶剂与水的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行。严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0°C 至室温的温度下进行反应是合适的，这取决于所用的起始原料和还原剂。所需反应时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选条件下反应，5分钟至12小时的时间通常是充分的。

这种基团也可以通过用液态氨或醇如甲醇或乙醇中的锂或钠在较低温度下如-78°C至-20°C 处理该化合物而除去。

另外，这种基团可以通过使用氯化铝—碘化钠或烷基甲硅烷基卤化物如碘化三甲基硅而除去。反应在有溶剂的条件下进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：腈类，如乙腈；卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，如二氯甲烷和氯仿；和任何两种或更多种这些溶剂的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并

不是关键的。一般地说，在0°C至50°C的温度下进行反应是合适的，这取决于起始原料。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。

当巯基保护基是烷氧基羰基如叔丁氧基羰基或芳甲基时，可以通过在溶剂中用酸处理而除去。优选的酸包括，例如三氟乙酸和乙酸—氢溴酸。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类，如四氢呋喃和二噁烷；和任何一种或多种这些溶剂与水的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0°C至50°C进行反应是合适的，这取决于所用的起始原料和酸。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选条件下进行反应，10分钟至18小时的时间通常是充分的。

当巯基保护基是脂肪酰基、芳香酰基或烷氧基羰基时，可以通过在溶剂中用碱处理而除去。对于所用碱的性质没有特殊限制，只要它不影响化合物的其它部分，其实例包括：金属醇盐，如甲醇钠；氨水；碱金属碳酸盐，如碳酸钠和碳酸钾；碱金属氢氧化物，如氢氧化钠和氢氧化钾；和浓的氨—甲醇。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解，任何通常用于水解反应的溶剂都可以用于此。合适溶剂的实例包括：水；醇类，如甲醇、乙醇和丙醇；醚类，如四氢呋喃和二噁烷；和任何一种或多种这些有

机溶剂与水的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0℃至150℃的温度下进行反应是合适的，这取决于起始原料和所用的碱，这样可以防止任何副反应。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选的条件下进行反应，1至10个小时的时间通常是充分的。

当巯基保护基是四氢吡喃基时，一般可通过用酸在溶剂中处理而除去。可用于该反应的优选的酸包括氢氯酸，乙酸—硫酸，对甲苯磺酸和乙酸。可以用强酸阳离子交换树脂如Dowex50W来代替。对于所用溶剂的性质没有特殊的限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类，如四氢呋喃和二噁烷；和任何一种或多种这些溶剂与水的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0℃至50℃的温度下进行反应是合适的，这取决于起始原料和所用的酸。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选条件下进行反应，10分钟至18小时的时间通常是充分的。

当巯基保护基是链烯氧基羰基时，可以通过用碱在与那些保护基是脂肪酰基、芳香酰基或烷氧基羰基时的情况相似的处理条件下进行处理，除去该保护基。

特别地，当巯基保护基是烯丙氧基羰基时，可以用钯与三苯基

磷或四羰基镍在基本没有副反应的情况下很容易地将其除去。

当巯基保护基是S-2-吡啶亚磺酰基或S-3-硝基-2-吡啶亚磺酰基时，可以通过与仲胺如三苯基磷、吡咯烷、哌啶或吗啉反应而除去。

当羧基保护基是低级烷基或芳基时，可用酸或碱处理而除去。

合适的酸包括氢氯酸、硫酸、磷酸和氢溴酸。合适的碱不影响化合物的其它部分，其实例包括碱金属碳酸盐，如碳酸钠和碳酸钾，碱金属氢氧化物，如氢氧化钠和氢氧化钾，和浓的氨-甲醇。

对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解，任何常用于水解反应的溶剂都可以用于此。合适溶剂的实例包括：水；水与醇、如甲醇、乙醇或丙醇，或与醚、如四氢呋喃或二噁烷所形成的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0°C至150°C的温度下进行反应是合适的，这取决于起始原料和所用的碱，这样可以防止任何副反应。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选条件下进行反应，通常，1至10小时的时间是充分的。

当羧基保护基是二芳基取代的甲基如二苯基甲基时，可以在酸性条件下将其除去。该反应通常而且优选地在溶剂中进行，对于所用溶剂的性质没有特殊的限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：芳香烃类，如甲氧基苯。合适的酸包括氟代有机

酸，如三氟乙酸。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，反应在大约室温下进行是合适的，这取决于起始原料。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要是在上面概述的优选条件下进行反应，通常，30分钟至10小时的时间是充分的。

当羧基保护基是芳烷基或卤代的低级烷基时，一般可以通过与还原剂接触而除去。

当羧基保护基是卤代的低级烷基时，最好用锌—乙酸作还原剂。当羧基保护基是芳烷基时，可通过采用钨—碳或铂作催化剂、或通过用碱金属的硫化物如硫化钾或硫化钠进行催化还原将其除去。

这些反应可以在有溶剂的条件下进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类如四氢呋喃和二噁烷；脂肪酸，如乙酸；和任何一种或多种这些溶剂与水的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对本发明并不是关键的。一般地说，在0°C至室温附近的温度下进行反应是合适的，这取决于起始原料和所用的还原剂。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素。最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要是在上面概述的优选条件下进行反应，通常，5分钟至12小时的时间是充分的。

当羧基保护基是烷氧基甲基时，一般可以通过用酸处理而除去。优选的酸包括：氢氟酸、乙酸—硫酸、和对甲苯磺酸—乙酸。反应

在有溶剂的条件下进行。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应或所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括：醇类，如甲醇和乙醇；醚类如四氢呋喃和二噁烷；和任何一种或多种这些溶剂与水的混合物。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0℃至50℃ 的温度下进行反应是合适的，这取决于起始原料和所用的酸。反应所需的时间也可以有很大不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选条件下进行反应，通常，10分钟至18小时是充分的。

此外，当由此得到的化合物是羧酸化合物时，如果需要，可用各种常用的方法制备其相应的碱金属盐，举例如下：将羧酸化合物溶于由水和与水不混溶的有机溶剂(如乙酸乙酯)形成的混合溶剂中，然后于该溶液中加入碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐的水溶液，如碳酸氢钠和碳酸钾，温度最好在0℃至室温；然后将溶液的PH调至7附近，过滤收集所得的分离出的沉淀物。

进一步说，可以通过下面的方法将羧酸化合物或其盐转化成相应的酯，在酯中、羧酸被于体内很容易水解的保护基所保护：将该盐或酸溶解于醚如四氢呋喃中，或溶于极性溶剂如N，N—二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰三胺或三乙基磷酸酯中，然后使其与二当量的有机碱如三乙胺或二环己胺、碱金属氢化物如氢化钠，或碱金属碳酸盐或碳酸氢盐如碳酸氢钠、碳酸钠或碳酸钾反应，制备其盐；然后使得到的盐与脂肪族酰氧基甲基卤化物如乙酰氧基甲基氯化物或丙酰氧基甲基溴化物，1—(低级烷氧基) 羧基乙基卤化

物如1-甲氧基羧基乙基氯化物或1-乙氧基羧基乙基碘化物，2-苯并[c]咪喃酮基卤化物，或(2-氧-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基卤化物进行反应。对于所用溶剂的性质没有特殊限制，只要它对反应及所用的反应试剂没有不良影响，并能够溶解反应试剂—至少有一定程度的溶解。合适溶剂的实例包括上述的任何一种极性溶剂。该反应可以在一个宽的温度范围内进行，严格的反应温度对于本发明并不是关键的。一般地说，在0°C至100°C的温度下进行反应是合适的，取决于起始原料、溶剂和所用的反应试剂。反应所需的时间也可以有很大的不同，这取决于许多因素，最明显的是反应温度和反应试剂的性能。然而，只要在上面概述的优选条件下进行反应，通常，0.5至10小时的时间是充分的。通常优选Y。

本发明的许多根赤壳菌素衍生物对于在鼠体内移植的M5076细胞有很强的抗肿瘤效果，因而，通常用于说明其抗固体型肿瘤活性。

因此，本发明的根赤壳菌素衍生物可以作为抗肿瘤剂用于热血动物、包括人类，治疗这些类型的肿瘤疾病。可以用任何合适的方法服用该化合物，例如采用肠胃外用药的方法，如静脉注射，皮下注射，肌肉注射或栓剂；或口服用药的方法，如采用胶囊、粉末或颗粒。

成人的剂量可以随疾病的性质用药方法和用药的频率和间隔而变化。然而，日服药剂量可以是1至100mg单次服用或分几次服用。

本发明的根赤壳菌素衍生物可与其它抗肿瘤剂结合使用，例如：亚硝基脲试剂如ACNU或BCNU，二氨二氯络铂，5-FU，道诺霉素，亚德里亚霉素，丝裂霉素C和鬼臼乙叉甙。此外，可以根据任何通用的方法来提供用于服用的根赤壳菌素衍生物的药用制剂。因此，

本发明包括了含有本发明根赤壳菌素的任何药物制剂和组合物。当然，其形式随用药方法而变化。

例如，用来注射的组合物可被制成针药、每一针中含有一个单位剂量，或制成含多个剂量的容器。有时，该组合物可以含添加剂如乳化剂、稳定剂和 / 或分散剂；也常制成粉末的形式、在即将使用前，药剂师可以将其溶解到合适的溶剂中，如不含焦精的消毒的含水溶剂。例如，可按下述方法制备这种制剂：将根赤壳菌素衍生物溶于丙酮中，将此丙酮溶液倒入小瓶中，加入水，然后低压冻干该混合物。另一方面，口服用药的组合物，可以是胶囊，粉末，颗粒或糖浆，每一种都含有适量的一种或多种本发明的根赤壳菌素衍生物。

实验用的动物是 8 周大、20-25g 重、BDF₁ 种母鼠。这些老鼠购自 Charles River Japan Inc., Kanagawa, 日本。这些老鼠被分成试验组，每组 6 只，这些组中的所有老鼠都得到同样的处理。每个老鼠都皮下接种 1×10^6 个鼠纤维肉瘤 M5076 的活细胞（在显微镜下用染色排除法（dye exclusion method）测量细胞的个数）。

除根赤壳菌素外，列于下表的试验用化合物（80mg）溶于 0.2ml N, N-二甲基乙酰胺（DMA）中并往该溶液中加入 0.2ml 40℃ 的 HCO 60（聚氧乙烯氢化蓖麻油 60）。此后立即加入 3.6ml 40℃ 的生理盐水以形成胶体溶液或悬浮液。DMA 和 HCO60 的最后浓度分别为 5% V / V。将根赤壳菌素溶于 0.25mg / ml 的 DMA 中且该溶液慢慢分散到搅棒均匀搅拌的 3.75ml 10% 的 Emulphor（商标）生理盐水中。DMA 的最后浓度为 6.25%。在接种纤维肉瘤细胞后的第一、第五和第九天，静脉注射该溶液（如果是悬浮液则采用腹膜注射）。测量老鼠存活的时间和肿

瘤生长抑制%。除不使用活性化合物外，对照组的老鼠进行同样处理。

抗肿瘤效果列于下表中，用生存期增加 [ILS (%)] 和生长抑制 [GI (%)] 来表示，用以下方程式计算 [R. I. Geran等, Cancer Chemother. Rept., 3(1972)]:

$$ILS (\%) = (Dt/Dc - 1) \times 100$$

其中:

Dt = 治疗组老鼠的平均生存期 (天);

Dc = 对照组老鼠的平均生存期。

在该实验中，Dc为40—47天。

$$GI (\%) = (1 - TDt/TDc) \times 100$$

其中

TDt = 在第十四天，治疗组的肿瘤大小的平均值;

TDc = 在第十四天，对照组的肿瘤大小的平均值;

肿瘤大小 = (肿瘤长度 + 肿瘤宽度) / 2。

下表中的本发明化合物用前表中对它们所指定的序号来表示。

表 2

化合物 序号	剂量 (mg/kg)	途径	生长抑制 (%)	ILS (%)
17	200	iv	89	24
19	200	iv	89	9

21	200	iv	91	35
23	200	iv	95	35
25	200	iv	100	43
28	200	iv	95	27
31	200	ip	66	-4
70	200	iv	65	31
72(顺)	200	iv	80	4
72(反)	200	iv	86	9
76	200	iv	74	11
根赤壳菌素	150	iv	5	-29

如上表所示，在固型肿瘤模型中(接种M5076纤维肉瘤)在肿瘤生长抑制方面以及生存期增加方面所有受试化合物都显示出比根赤壳菌素高的抗肿瘤活性。

本发明由下列非限制性实施例得到进一步说明。

实施例1

14, 16—二(十六酰基)根赤壳菌素

将1.6克根赤壳菌素溶于37ml干燥的苯中，然后将该溶液放在冰浴上。在冰浴的条件下，向该溶液中加入2.2ml吡啶和催化量的二甲氨基吡啶，之后，滴加含1.32g十六酰氯的20ml苯。然后在冰浴上将反应液搅拌1小时，加入冰水；然后用乙酸乙酯萃取。依次用碳酸氢钠水溶液，水和氯化钠的饱和溶液洗涤有机层，之后将其用无水硫酸镁干燥。过滤除去硫酸镁，然后，减压蒸馏除去滤液中

的溶剂。这样得到2.70g油状残留物，然后将其进行硅胶柱层析并用体积比为1：1的己烷与乙酸乙酯的混合物洗脱，得到 R_f 值为0.64的结晶物(展开溶剂，己烷：乙酸乙酯=3：1，体积比)将其于己烷中重结晶，得到1.47g标题所述的化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.21 - 1.42 (50H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=4.8$ Hz);
- 1.63 -1.79 (3H, 多重峰);
- 2.37 -2.45 (1H, 多重峰);
- 2.49 (2H, 三重峰, $J=6.8$ Hz);
- 2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.99 - 3.02 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.91, 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5.39 - 5.41 (1H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=3.9$ & 10.7 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱(Nujol—商标)

$\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$

1759, 1722.

实施例2

14-十六酰基根赤壳菌素

如实施例1所述, 所得的混合物经过硅胶柱层析后, 得到866mg R_f 值为0.31的标题所述化合物(展开溶剂, 己烷: 乙酸乙酯=1:1, 体积比)。于己烷中将其重结晶, 得到731mg标题所述化合物的白色晶体。

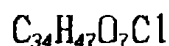
核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

- 0.88 (3H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.20 - 1.50 (24H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.72 - 1.80 (2H, 多重峰);
- 1.85 - 1.96 (1H, 多重峰);
- 2.34 - 2.42 (1H, 多重峰);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.92 - 2.97 (1H, 多重峰);
- 3.17 (1H, 多重峰);
- 3.97, 4.69 (2H, AB-四重峰, $J=16.0$ Hz);
- 5.53 - 5.58 (1H, 多重峰);
- 5.83 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.0 Hz);
- 6.10 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 9.2 Hz);
- 6.84 (1H, 单峰);
- 7.42 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=17.0$ & 9.2 Hz);
- 10.78 (1H, 单峰).

红外吸收谱 (Nujol) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$

1772, 1717.

元素分析:



计算值: C, 67.70%; H, 7.85%; Cl, 5.88%.

实测值: C, 67.43%; H, 7.77%; Cl, 6.15%.

实施例3

14, 16-二(辛酰基)根赤壳菌素

重复实施例1所述的步骤, 只是所用的混合物包括: 320mg根赤壳菌素, 7.4ml干燥的苯, 880 μl 吡啶, 催化用量的二甲氨基吡啶和338mg(等摩尔量的2.4倍)辛酰氯, 制得1.514mg(产率95%)的标题所述化合物的油状物。

核磁共振谱 (CDCl_3) δ ppm:

0.84 - 0.96 (6H, 多重峰);

1.22 - 1.45 (17H, 多重峰);

1.53 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);

1.51 - 1.62 (1H, 多重峰);

1.64 - 1.80 (4H, 多重峰);

2.36 - 2.44 (1H, 多重峰);

2.50 (2H, 三重峰, $J=7.4$ Hz);

2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);

2.96 - 3.04 (1H, 多重峰);

3.52 (1H, 多重峰);

- 3.91, 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
5.34 -5.45 (1H, 多重峰);
5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.4 Hz);
6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.2$ & 10.7 Hz);
7.01 (1H, 单峰);
7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CDCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1765, 1735

实施例4

14, 16-二(二十二酰基)根赤壳菌素

在冰浴条件下, 将含有2.24g二十二酰氯的二氯甲烷溶液滴加到含1.459g根赤壳菌素, 37ml干燥二氯甲烷, 1.9ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶的混合溶液中。然后使混合物反应并按实施例1的方法处理, 得到 R_f 值为0.80的结晶产物(展开溶剂, 苯: 乙酸乙酯 = 9:1, 体积比)。于己烷中将其重结晶, 得到1.63g标题所述化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3) δ ppm:

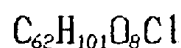
- 0.88 (6H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);
1.24 -1.45 (72H, 多重峰);
1.54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
1.48 -1.81 (5H, 多重峰);
2.37 -2.46 (1H, 多重峰);

- 2.49 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.99 - 3.02 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.91, 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.36 - 5.45 (1H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.2$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 10.3 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1738.

元素分析:



计算值: C, 73.74%; H, 10.08%; Cl, 3.51%.

实测值: C, 73.71%; H, 9.84%; Cl, 3.52%.

实施例5

14-二十二酰基根赤壳菌素

如实施例4所述, 得到的混合物经过硅胶柱层析后, 得到 R_f 值为0.64的结晶产物(展开溶剂, 苯:乙酸乙酯=9:1, 体积比)。于己烷中将其重结晶, 得到463mg标题所述的化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3) δ ppm:

- 0.85 (3H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 1.22 - 1.45 (37H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.72 - 1.83 (2H, 多重峰);
- 1.85 - 1.97 (1H, 多重峰);
- 2.33 - 2.42 (1H, 多重峰);
- 2.53 (2H, 三重峰, $J=7.4$ Hz);
- 2.93 - 2.97 (1H, 多重峰);
- 3.16 (1H, 多重峰);
- 3.96, 4.69 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.52 - 5.63 (1H, 多重峰);
- 5.83 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 2.4 Hz);
- 6.10 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 11.0 Hz);
- 6.84 (1H, 单峰);
- 7.42 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 9.3 Hz);
- 10.78 (1H, 单峰).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1725.

元素分析:



计算值: C, 69.90%; H, 8.65%; Cl, 5.16%.

实测值: C, 69.87%; H, 8.56%; Cl, 5.18%.

实施例6

14, 16-二(十八酰基)根赤壳菌素

重复实施例4所述的步骤, 只是将含有1.459g根赤壳菌素, 37ml干燥的二氯甲烷, 1.9ml吡啶, 催化用量的二甲氨基吡啶和1.454g十八酰氯的混合溶液进行反应和处理, 得到923mg标题化合物的晶体。

核磁共振谱 (CDCl_3) δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1.21 - 1.42 (56H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.50 - 1.62 (1H, 多重峰);
- 1.65 - 1.80 (4H, 多重峰);
- 2.37 - 2.46 (1H, 多重峰);
- 2.49 (2H, 三重峰, $J=6.8$ Hz);
- 2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.99 - 3.05 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.91, 4.63 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.35 - 5.46 (1H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.2$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 10.3 Hz);

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1772, 1740.

元素分析:

$\text{C}_{54}\text{H}_{85}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 72.25%; H, 9.54%; Cl, 3.95%.

实测值: C, 72.29%; H, 9.30%; Cl, 3.92%.

实施例7

14—十八酰基根赤壳菌素

如实施例6所述, 所得的混合物经过硅胶柱层析后, 得到 R_f 值为0.35(展开溶剂, 己烷: 乙酸乙酯=2:1, 体积比)的反应产物。于己烷中将其重结晶, 得到1.09g标题所述化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270MHz) δ ppm:

0.88 (3H, 三重峰, $J=6.4$ Hz);

1.19 - 1.42 (29H, 多重峰);

1.54 (3H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);

1.72 - 1.80 (1H, 多重峰);

1.86 - 1.96 (1H, 多重峰);

2.33 - 2.42 (1H, 多重峰);

2.59 (2H, 三重峰, $J=7.4$ Hz);

2.92 - 2.97 (1H, 多重峰);

3.16 (1H, 多重峰);

3.97, 4.69 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);

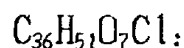
5.53 - 5.62 (1H, 多重峰);

- 5.83 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 2.4 Hz);
6.10 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 9.3 Hz);
6.84 (1H, 单峰);
7.42 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 9.3 Hz);
10.78 (1H, 单峰).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1772, 1730

元素分析:



计算值: C, 68.50%; H, 8.14%; Cl, 5.62%.

实测值: C, 68.59%; H, 8.17%; Cl, 5.38%.

实施例8

14, 16-二(油酰基)根赤壳菌素

重复实施例4所述的步骤, 只是将包括1.641g根赤壳菌素, 40ml干燥的二氯甲烷, 2.14ml吡啶, 催化用量的二甲氨基吡啶和1.49g油酰氯的混合溶液进行反应和处理, 得到 R_f 值为0.83(展开溶剂, 己烷:乙酸乙酯=2:1, 体积比)的1.736g标题化合物的油状物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270MHz) δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, $J=6.4$ Hz);
1.22 - 1.42 (42H, 多重峰);
1.53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
1.63 - 1.80 (4H, 多重峰);

- 1. 93 - 2. 08 (7H, 多重峰);
- 2. 36 - 2. 44 (1H, 多重峰);
- 2. 49 (2H, 三重峰, $J=7.8$ Hz);
- 2. 58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2. 98 - 3. 03 (1H, 多重峰);
- 3. 52 (1H, 多重峰);
- 3. 91, 4. 03 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5. 28 - 5. 46 (5H, 多重峰);
- 5. 78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.8$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.2$ Hz);
- 6. 14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.8$ & 10.3 Hz);
- 7. 01 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.4$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1742.

实施例9

14-油酰基根赤壳菌素

如实施例8所述, 所得的混合物经过硅胶柱层析后, 得到872mg R_f 值为0.43(展开溶剂, 己烷:乙酸乙酯, 2:1, 体积比)的标题化合物的油状物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

- 0. 87 (3H, 三重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1. 26 - 1. 46 (22H, 多重峰);

- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
1.72 - 1.80 (1H, 多重峰);
1.86 - 2.00 (4H, 多重峰);
2.33 - 2.43 (1H, 多重峰);
2.59 (2H, 三重峰, $J=7.4$ Hz);
2.96 - 2.98 (1H, 多重峰);
3.16 (1H, 多重峰);
3.98, 4.68 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
5.32 - 5.41 (2H, 多重峰);
5.52 - 5.61 (1H, 多重峰);
5.83 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.0$ & 2.9 Hz);
6.10 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.0$ & 8.8 Hz);
6.84 (1H, 单峰);
7.42 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 8.8 Hz);
10.7 (1H, 单峰).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1775, 1732.

实施例10

14, 16-二(反油酰基)根赤壳菌素

重复实施例4的步骤, 只是含有1.641g根赤壳菌素, 40ml干燥的二氯甲烷, 2.14ml吡啶, 催化用量的二甲氨基吡啶和1.49g反油酰氯混合溶液, 经过反应和处理, 得到1.24g, R_f 值为0.84(展开溶剂,

己烷：乙酸乙酯=2：1，体积比)的标题化合物的油状物。

核磁共振谱(CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

- 0.87 (6H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.26 - 1.48 (42H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.62 - 1.79 (4H, 多重峰);
- 1.95 - 2.05 (7H, 多重峰);
- 2.37 - 2.42 (1H, 多重峰);
- 2.49 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.98 - 3.03 (1H, 多重峰);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.91, 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.30 - 5.46 (5H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.7 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 10.7 Hz).

红外吸收谱(CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1772, 1740.

实施例11

14-反油酰基根赤壳菌素

如实施例10所述，所得的混合物经过硅胶柱层析后，得到 R_f 值为0.40(展开溶剂，己烷：乙酸乙酯=2：1，体积比)的产物。于己烷中将其重结晶，得到1.22g标题化合物的白色晶体。

核磁共振谱(CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

- 0.87 (3H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.26 - 1.42 (21H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.72 - 1.80 (2H, 多重峰);
- 1.86 - 1.96 (5H, 多重峰);
- 2.33 - 2.43 (1H, 多重峰);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.92 - 2.97 (1H, 多重峰);
- 3.16 (1H, 多重峰);
- 3.97, 4.69 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.51 - 5.59 (1H, 多重峰);
- 5.83 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 2.9 Hz);
- 6.09 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 8.7 Hz);
- 6.84 (1H, 单峰);
- 7.42 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 8.7 Hz);
- 10.78 (1H, 单峰).

红外吸收谱(CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1772, 1730.

实施例12

14, 16-双(2, 2, 2-三氯乙氧基羰基氨基己酰基)根赤壳菌素

将182mg根赤壳菌素溶解于6ml干燥的四氢呋喃中，在室温下，向所得溶液中加入383mg 2, 2, 2-三氯乙氧基羰基氨基己酸, 363mg 二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶；然后在同样的温度下将其搅拌2小时。之后，滤掉副反应产生的二环己基脲。向滤液中加入水并用乙酸乙酯萃取所得的混合物。用碳酸氢钠水溶液洗涤该乙酸乙酯溶液，然后用水洗，之后用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂。用硅胶柱层析提纯所得的剩留物，用体积比为1:1的乙酸乙酯和己烷的混合物作洗脱剂。在 R_f 值为0.75(展开溶剂，乙酸乙酯:己烷=2:1, 体积比)的洗脱液浓缩后，得到191mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

- 1.15 - 1.98 (13H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 2.40 - 2.46 (1H, 多重峰);
- 2.50 - 2.56 (2H, 多重峰);
- 2.61 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 3.00 - 3.04 (1H, 多重峰);
- 3.24 (2H, 三重峰, $J=6.8$ Hz);
- 3.29 (2H, 三重峰, $J=6.9$ Hz);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.93, 4.01 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);

4.72 (4H, 单峰);
4.95 - 5.04 (1H, 多重峰);
5.06 - 5.17 (1H, 多重峰);
5.40 - 5.45 (1H, 多重峰);
5.80 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.2$ & 10.7 Hz);
7.03 (1H, 单峰);
7.53 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.2 Hz);
红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:
1770, 1740.

实施例13

16-(2, 2, 2-三氯乙氧基羰基氨基 己酰基)根赤壳菌素

如实施例12所述, 将所得混合物经硅胶柱层析后得到的 R_f 值为0.51(展开溶剂, 乙酸乙酯: 己烷=2:1, 体积比)的洗脱液进行浓缩, 获得28mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

1.53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
1.42 - 1.78 (7H, 多重峰);
2.35 - 2.44 (1H, 多重峰);
2.50 - 2.56 (2H, 多重峰);
2.98 - 3.04 (1H, 多重峰);

3.25 (1H,三重峰,J = 6.4Hz);
3.27 (1H,三重峰,J = 6.3Hz);
3.56 (1H,多重峰);
4.01,2.02(2H,AB-四重峰,J = 16.1Hz);
4.72(2H,单峰);
5.08-5.16(1H,多重峰);
5.38-5.48(1H,多重峰);
5.79(1H,双重峰组成的双重峰,J = 10.8&3.9Hz);
6.06(1H,双重峰,J = 16.1 Hz);
6.11(1H,单峰);
6.15(1H,双重峰组成的双重峰,J = 10.8&10.2Hz);
6.78(1H,单峰);
7.58(1H,双重峰组成的双重峰,J = 16.0&10.2Hz);

实施例 14

14,16-二(甲氧乙酰基)根赤壳菌素

按实施例 4 所述的相似方式,使 182mg 根赤壳菌素,4ml 干燥的二氯甲烷,255 μ l 吡啶催化用量的二甲氨基吡啶和 412mg 甲氧基乙酰氯一起反应,然后处理产物,得到一个混合物。用硅胶短柱层析纯化该混合物,用 3:1(体积比)的乙酸乙酯与己烷的混合物作洗脱剂,得到 255mg 标题化合物的油状物。

核磁共振谱(CDCl₃,270MHz) δ ppm:

1.54(3,双重峰,J = 6.3Hz);
1.53-1.68(1H,多重峰);

2.37 - 2.43 (1H, 多重峰);
2.98 - 3.05 (1H, 多重峰);
3.50 (3H, 单峰);
3.52 (1H, 多重峰);
3.53 (3H, 单峰);
3.95, 4.07 (2H, AB-四重峰, $J = 16.1$ Hz);
4.23 (2H, 单峰);
4.33 (2H, 单峰);
5.36 - 5.46 (1H, 多重峰);
5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J = 11.2$ & 3.9 Hz);
6.06 (1H, 双重峰, $J = 16.1$ Hz);
6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J = 11.2$ & 10.8 Hz);
7.26 (1H, 单峰);
7.49 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J = 16.0$ & 10.8 Hz);
红外吸收谱(CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$
1792, 1740.

实施例15

14-甲氧乙酰基根赤壳菌素

将1.54g14, 16-二(甲氧乙酰基)根赤壳菌素(按实施例14所述方法制备)溶于20ml乙酸乙酯中,于所得溶液中加入15g硅胶;然后,在室温下将混合物搅拌23小时。之后,过滤除去硅胶并用乙酸乙酯很好地洗涤该溶液。将滤液和洗液合并并减压蒸发浓缩,所得的剩余物经硅胶柱层析纯化,用体积比为2:1的乙酸乙酯和己烷的混合

物作洗脱剂。收集并浓缩R_f值为0.50(展开溶剂, 乙酸乙酯: 己烷 = 2:1, 体积比)的洗脱液, 得到340mg标题化合物的油状物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 1.53 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.86 - 1.97 (1H, 多重峰);
- 2.34 - 2.42 (1H, 多重峰);
- 2.92 - 2.97 (1H, 多重峰)
- 3.17 (1H, 多重峰);
- 3.53 (3H, 单峰);
- 3.98, 4.70 (2H, AB-四重峰, J=16.6 Hz);
- 5.51 - 5.60 (1H, 多重峰);
- 5.84 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 2.9 Hz);
- 6.10 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 9.2 Hz);
- 6.89 (1H, 单峰);
- 7.42 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=17.0 & 9.2 Hz);
- 10.79 (1H, 单峰)

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1790, 1725.

实施例16

16-甲氧乙酰基根赤壳菌素

收集并浓缩在实施例15所述的硅胶柱层析分离过程中所得的R_f值为0.42(展开溶剂, 乙酸乙酯: 己烷=2:1, 体积比)的洗脱液,

获得357mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 1.51 (3H, 双重峰, J=6.9 Hz);
- 1.58 - 1.67 (1H, 多重峰);
- 2.34 - 2.42 (1H, 多重峰);
- 2.98 - 3.04 (1H, 多重峰);
- 3.51 (3H, 单峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 4.00, 4.13 (2H, AB-四重峰, J=16.1 Hz);
- 4.24 (2H, 单峰);
- 5.32 - 5.42 (1H, 多重峰);
- 5.77 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 5.99 (1H, 单峰);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.2 Hz);
- 6.82 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.0 & 10.2 Hz).

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1782, 1730.

实施例17

14, 16-二(苯甲酰基)根赤壳菌素

按实施例4所述的步骤, 使1.459g根赤壳菌素, 37ml干燥的二氯甲烷, 1.9ml吡啶, 催化用量的二甲氨基吡啶和618mg苯甲酰氯一

起反应并处理产物，得到965mg标题化合物的晶体。

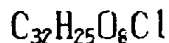
核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 1.24 - 1.38 (1H, 多重峰);
- 1.39 (3H, 双重峰, J=6.3 Hz);
- 2.13 - 2.20 (1H, 多重峰);
- 2.94 - 2.99 (1H, 多重峰);
- 3.61 (1H, 多重峰);
- 3.97, 4.23 (2H, AB-四重峰, J=16.1 Hz);
- 5.09 - 5.18 (1H, 多重峰);
- 5.77 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 4.3 Hz);
- 6.08 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.17 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 7.3 Hz);
- 7.26 (1H, 单峰);
- 7.43 - 7.71 (6H, 多重峰);
- 8.17 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=17.0 & 7.3 Hz);
- 8.12 - 8.23 (4H, 多重峰).

红外吸收谱(Nujol) $\nu_{\text{最大}}$ cm⁻¹:

1748, 1728.

元素分析:



计算值: C, 67.08%; H, 4.40%; Cl, 6.19%.

实测值: C, 67.11%; H, 4.58%; Cl, 6.25%.

实施例18

14-苯甲酰基根赤壳菌素

经过实施例17所述的硅胶柱层析后，得到756mg的R_f值为0.61 (展开溶剂，乙酸乙酯：己烷=2：1，体积比)的标题化合物的油状物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 1.56 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.88 - 1.98 (1H, 多重峰);
- 2.34 - 2.44 (1H, 多重峰);
- 2.93 - 2.98 (1H, 多重峰);
- 3.20 (1H, 多重峰);
- 4.02, 4.72 (2H, AB-四重峰, J=16.6 Hz);
- 5.55 - 5.65 (1H, 多重峰);
- 6.12 (1H, 双重峰, J=16.6 Hz);
- 6.21 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.4 Hz);
- 7.03 (1H, 单峰);
- 7.45 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=14.0 & 8.7 Hz);
- 7.41- 7.70 (3H, 多重峰);
- 8.18 (2H, 多重峰);
- 10.82 (1H, 单峰).

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1750.

实施例19

14, 16-二(苯氧乙酰基)根赤壳菌素

按照类似于实施例4所述的步骤, 使1.459g根赤壳菌素, 37ml干燥的二氯甲烷, 1.9ml吡啶, 催化用量的二甲氨基吡啶和819mg苯氧乙酰氯一起反应并处理产物, 得到661mg标题化合物的油状物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 1.33 - 1.43 (1H, 多重峰);
- 1.50 (3H, 双重峰, J=6.3 Hz);
- 2.21 - 2.31 (1H, 多重峰);
- 2.94 - 2.99 (1H, 多重峰);
- 3.44 (1H, 多重峰);
- 3.95, 4.03 (2H, AB-四重峰, J=16.6 Hz);
- 4.82 (2H, 单峰);
- 4.93 (2H, 单峰);
- 5.29 - 5.38 (1H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.4 Hz);
- 6.05 (1H, 双重峰, J=16.2 Hz);
- 6.13 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.7 Hz);
- 6.93 - 7.17 (6H, 多重峰);
- 7.27 (1H, 单峰);
- 7.30 - 7.38 (4H, 多重峰);
- 7.51 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.0 & 10.7 Hz).

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1796, 1738.

实施例20

14, 16-二(苯基乙酰基)根赤壳菌素

按实施例4所述的步骤进行, 但是使1.641g根赤壳菌素, 40ml干燥的二氯甲烷, 2.14ml吡啶, 催化用量的二甲氨基吡啶和765mg苯基乙酰氯反应, 得到926mg的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

0.98 - 1.08 (1H, 多重峰);

1.43 (3H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);

2.07 - 2.17 (1H, 多重峰);

2.85 - 2.93 (1H, 多重峰);

3.36 (1H, 多重峰);

3.71 - 3.98 (2H, 多重峰);

3.88 (4H, 单峰);

4.93 - 5.05 (1H, 多重峰);

5.75 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);

6.00 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

6.09 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);

6.98 (1H, 单峰);

7.30 - 7.36 (10H, 多重峰);

7.45 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 10.3 Hz);

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1775, 1745。

实施例21

14-苯基乙酰基根赤壳菌素

经过实施例20所述的硅胶柱层析后，得到403mgR_f值为0.43(展开溶剂，乙酸乙酯：己烷=1：1，体积比)的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 1.53 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.85 - 1.95 (1H, 多重峰);
- 2.35 - 2.43 (1H, 多重峰);
- 2.91 - 2.96 (1H, 多重峰);
- 3.14 (1H, 多重峰);
- 3.90 (2H, 单峰);
- 3.95, 4.67 (2H, AB-四重峰, J=16.2 Hz);
- 5.51 - 5.58 (1H, 多重峰);
- 5.82 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.8 & 2.9 Hz);
- 6.08 (1H, 双重峰, J=16.6 Hz);
- 6.16 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.8 & 9.3 Hz);
- 6.82 (1H, 单峰);
- 7.35 (5H, 多重峰);
- 7.40 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.0 & 9.3 Hz);
- 10.76 (1H, 单峰).

红外吸收谱(CDCl₃) $\nu_{最大} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1728.

实施例22

14, 16-二(氯乙酰基)根赤壳菌素

按实施例4所述的步骤进行，但是使用1.82g根赤壳菌素，40ml干燥的二氯甲烷，2.55ml吡啶，催化用量的二甲氨基吡啶和1.24ml氯乙酰氯，得到2.6g标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

- 1.55 (3H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1.52 - 1.66 (1H, 多重峰);
- 2.36 - 2.46 (1H, 多重峰);
- 2.98 - 3.05 (1H, 多重峰);
- 3.48 (1H, 多重峰);
- 3.94, 4.06 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 4.24 (2H, 单峰);
- 4.34 (2H, 单峰);
- 5.38 - 5.48 (1H, 多重峰);
- 5.80 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 3.4 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.2$ Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 10.3 Hz);
- 7.25 (1H, 单峰);
- 7.49 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.2$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}}$ cm^{-1} :

1795, 1765, 1740.

实施例23

14, 16-二(2-噻吩甲酰基)根赤壳菌素

按实施例4所述的步骤进行，但是使用1.094g根赤壳菌素，28ml

干燥二氯甲烷, 1. 4ml吡啶,催化用量的二甲氨基吡啶和528mg的2-噻吩甲酰氯, 获得1.39g标题化合物。

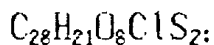
核磁共振谱(CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

- 1.43 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.34 - 1.45 (1H, 多重峰);
- 2.18 - 2.26 (1H, 多重峰);
- 2.96 - 3.03 (1H, 多重峰);
- 3.58 (1H, 多重峰);
- 3.96, 4.23 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5.14 - 5.26 (1H, 多重峰);
- 5.76 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 4.3 Hz);
- 6.07 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.16 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.0$ & 10.2 Hz);
- 7.18 - 7.21 (2H, 多重峰);
- 7.26 (1H, 单峰);
- 7.45 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.6$ & 10.2 Hz);
- 7.72 (2H, 多重峰);
- 7.96 - 8.03 (2H, 多重峰).

红外吸收谱(CHCl_3) $\nu_{\text{最大}}$ cm^{-1} :

1745, 1725.

元素分析:



计算值: C, 57.40%; H, 3.62%; Cl, 6.06%.

实测值: C, 57.61%; H, 3.76%; Cl, 5.93%.

实施例24

14—(2—噻吩甲酰基)根赤壳菌素

经过实施例23所述的硅胶柱层析后，得到204mgR_f值为0.27(展开溶剂，苯：乙酸乙酯=6：1，体积比)的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

- 1.55 (3H, 双重峰, J=6.9 Hz);
- 1.87 - 1.98 (1H, 多重峰);
- 2.34 - 2.43 (1H, 多重峰);
- 2.93 - 2.98 (1H, 多重峰);
- 3.18 (1H, 多重峰);
- 4.05, 4.71 (2H, AB-四重峰, J=16.0 Hz);
- 5.53 - 5.65 (1H, 多重峰);
- 5.85 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 2.4 Hz);
- 6.12 (1H, 双重峰, J=10.7 Hz);
- 6.19 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 9.3 Hz);
- 7.04 (1H, 单峰);
- 7.18 - 7.21 (1H, 多重峰);
- 7.44 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.0 & 9.3 Hz);
- 7.70 - 7.73 (1H, 多重峰);
- 8.00 (1H, 多重峰);
- 10.80 (1H, 单峰)。

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1740, 1720.

实施例25

14-十八酰基-16-十六酰基根赤壳菌素

按实施例4所述的步骤进行，但是使用442mg 14-十八酰基根赤壳菌素(如实施例7所述的方法制得)，20ml干燥的二氯甲烷，186 μ l吡啶，催化用量的二甲氨基吡啶和202mg十六酰氯，然后，用硅胶柱层析提纯反应混合物，用体积比为2:1的己烷和乙酸乙酯混合物洗脱，得到581mg标题化合物的晶体。将该产物于戊烷中重结晶，得到302mg白色晶体。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.22-1.42 (52H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.48-1.62 (1H, 多重峰);
- 1.64-1.81 (4H, 多重峰);
- 2.35-2.44 (1H, 多重峰);
- 2.49 (2H, 三重峰, $J=6.8$ Hz);
- 2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.97-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.54 (1H, 多重峰);
- 3.91, 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.36-5.45 (1H, 多重峰);

- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.2$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1740.

实施例26

14, 16-二(10-十一酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤进行, 但是使用1459mg根赤壳菌素, 973 mg 10-十一酰氯, 37ml干燥的二氯甲烷, 1.9ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到840mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.25-1.80 (24H, 多重峰);
- 1.48-1.58 (1H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.99-2.10 (4H, 多重峰);
- 2.35-2.47 (1H, 多重峰);
- 2.49 (2H, 三重峰, $J=7.7$ Hz);
- 2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);

- 2.93-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.91 & 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4.90-5.04 (2H x 2, 多重峰);
- 5.35-5.46 (1H, 多重峰);
- 5.74-5.90 (3H, 多重峰);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.2 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

质谱 (m/e): 696 (M^+)

元素分析: $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 68.90%; H, 7.66%; Cl, 5.08%.

实测值: C, 68.02%; H, 7.53%; Cl, 5.41%.

实施例27

14-(10-十一酰基)根赤壳菌素

将实施例26中最终产物处理后所得的反应混合物分馏, 用硅胶层析提纯, 用体积比为2:1的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到360mg Rf值为0.3 (展开溶剂, 体积比为2:1的己烷和乙酸乙酯的

混合物)的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.25-1.48 (12H, 多重峰);
- 1.55 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.70-1.82 (2H, 多重峰);
- 1.86-1.98 (1H, 多重峰);
- 2.02-2.10 (2H, 多重峰);
- 2.33-2.43 (1H, 多重峰);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.93-2.98 (1H, 多重峰);
- 3.17 (1H, 多重峰);
- 3.97 and 4.69 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 4.92-5.03 (2H, 多重峰);
- 5.51-5.62 (1H, 多重峰);
- 5.73-5.90 (2H, 多重峰);
- 6.10 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.2, 9.28$ Hz);
- 6.84 (1H, 单峰);
- 7.43 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1, 9.2$ Hz);
- 10.78 (1H, 单峰).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1730.

质谱(m/e): 530 (M⁺), 364.

实施例28

14, 16-二(2-噻吩甲酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤, 但使用1094mg根赤壳菌素, 528mg2-噻吩甲酰氯, 28ml干燥的二氯甲烷, 1.4ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到1.0g标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 1.43(3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.34-1.45(1H, 多重峰);
- 2.18-2.26(1H, 多重峰);
- 2.96-3.03(1H, 多重峰);
- 3.58(1H, 多重峰);
- 3.96 & 4.23(2H, AB-四重峰, J=16.1 Hz);
- 5.14-5.26(1H, 多重峰);
- 5.76(1H, 双重峰组成的双重峰, J=11.0 & 4.3 Hz);
- 6.07(1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.16(1H, 双重峰组成的双重峰, J=11.0 & 10.2 Hz);
- 7.18-7.21(2H, 多重峰);
- 7.26(1H, 单峰);
- 7.45(1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.6 & 10.2 Hz);

7.72 (2H, 多重峰);

7.96-8.03 (2H, 多重峰);

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1745, 1725.

质谱 (m/e): 584 (M^+), 473.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{ClS}_2$:

计算值: C, 57.40%; H, 3.62%; Cl, 6.06%.

实测值: C, 57.61%; H, 3.76%; Cl, 5.93%.

实施例29

14-(2-噻吩甲酰基)根赤壳菌素

将实施例28中最终产物处理后所得的反应混合物分馏并通过硅胶层析提纯, 用体积比为6:1的苯和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到204mg Rf值为0.27 (展开溶剂, 体积比为6:1的苯和乙酸乙酯的混合物) 的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

1.55 (3H, 双重峰, $J=6.9$ Hz);

1.87-1.98 (1H, 多重峰);

2.34-2.43 (1H, 多重峰);

2.93-2.98 (1H, 多重峰);

3.18 (1H, 多重峰);

- 4.05 & 4.71 (2H, AB-四重峰, $J=16.0$ Hz);
5.53-5.65 (1H, 多重峰);
5.85 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 2.4 Hz);
6.12 (1H, 双重峰, $J=17.0$ Hz);
6.19 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 9.3 Hz);
7.04 (1H, 单峰);
7.18-7.21 (1H, 多重峰);
7.44 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.0$ & 9.3 Hz);
7.70-7.73 (1H, 多重峰);
8.00 (1H, 多重峰);
10.21 (1H, 单峰);

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1740, 1720.

质谱 (m/e): 474 (M^+), 364.

实施例30

14-反油酰基-16-十六酰基根赤壳菌素

按实施例25所述的步骤进行, 但使用500mg 14-反油酰基根赤壳菌素, 303mg 十六酰氯, 20ml 干燥的二氯甲烷, 0.2ml 吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到484mg 的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 0.87 (6H, 三重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.2-1.8 (48H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.92-2.00 (4H, 多重峰);
- 2.35-2.45 (1H, 多重峰);
- 2.49 (2H, 三重峰, $J=7.8$ Hz);
- 2.58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.96-3.05 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.91 & 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.36-5.47 (3H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.4 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=18.7$ & 10.2 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.51 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{52}\text{H}_{79}\text{O}_6\text{Cl}$;

计算值: C, 71.98%; H, 9.18%; Cl, 4.09%.

实测值: C, 71.26%; H, 9.45%; Cl, 3.93%.

实施例31

14, 16-二(十四酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤进行, 但使用1.28g根赤壳菌素, 1.04g十四酰氯, 35ml干燥的二氯甲烷, 1.76ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到0.80g标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, J=6.6 Hz);
- 1.2-1.5 (40H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.45-1.6 (1H, 多重峰);
- 1.6-1.8 (4H, 多重峰);
- 2.35-2.45 (1H, 多重峰);
- 2.50 (2H, 三重峰, J=6.8 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, J=7.5 Hz);
- 2.98-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.50-3.53 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, J=16.4 Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, J=16.4 Hz);
- 5.3-5.5 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, 16.1 Hz);

6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);

7.02 (1H, 单峰);

7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}}$ cm^{-1} :

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 70.34%; H, 8.85%; Cl, 4.51%.

实测值: C, 70.43%; H, 8.68%; Cl, 4.46%.

实施例32

14-十四酰基根赤壳菌素

将实施例31中最终产物处理后所得到的反应混合物分馏并通过硅胶层析提纯, 用体积比为2:1的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到543mg Rf值为0.7 (展开溶剂, 体积比为1:1的己烷和乙酸乙酯混合物) 的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

1.26 (3H, 三重峰, $J=6.9$ Hz);

1.2-1.5 (20H, 多重峰);

1.55 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);

1.7-1.8 (2H, 多重峰);

1.85-2.0 (1H, 多重峰);

- 2.38 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=15.6$ & 3.4 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.5$ Hz);
- 2.95 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=8.8$ & 2.4 Hz);
- 3.16 (1H, 多重峰);
- 3.98 (1H, 双重峰, $J=16.6$ Hz);
- 4.69 (1H, 双重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.52-5.59 (1H, 多重峰);
- 5.84 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 2.4 Hz);
- 6.10 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 6.84 (1H, 单峰);
- 7.43 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

1770.

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{Cl}$:

计算值: C, 66.83%; H, 7.54%; Cl, 6.16%.

实测值: C, 66.83%; H, 7.60%; Cl, 6.01%.

实施例33

14-十四酰基-16-十六酰基根赤壳菌素

按实施例25所述的步骤进行, 但使用539mg 14-十四酰基根赤壳菌素, 509mg 十六酰氯, 15ml 干燥的二氯甲烷, 0.47ml 吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到742mg 标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, J=6.6 Hz);
- 1.2-1.5 (44H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.5-1.6 (1H, 多重峰);
- 1.6-1.8 (4H, 多重峰);
- 2.3-2.45 (1H, 多重峰);
- 2.50 (2H, 三重峰, J=7.3 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, J=7.6 Hz);
- 2.98-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.51-3.52 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 5.38-5.43 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.3 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1740.

元素分析: C₄₈H₇₃O₈Cl:

计算值: C, 70.87%; H, 9.04%; Cl, 4.36%.

实测值: C, 70.21%; H, 9.32%; Cl, 3.95%.

实施例34

14, 16-二亚麻酰基根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤进行, 但使用814mg根赤壳菌素, 800mg亚麻酰氯, 22ml干燥的二氯甲烷, 1.09ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到761mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.89 (6H, 三重峰, J=6.8 Hz);
- 1.2-1.4 (28H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, J=7.8 Hz);
- 1.49-1.61 (1H, 多重峰);
- 1.63-1.80 (4H, 多重峰);
- 2.0-2.1 (8H, 多重峰);
- 2.36-2.44 (1H, 多重峰);
- 2.50 (2H, 三重峰, J=7.8 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, J=7.6 Hz);
- 2.78 (4H, 双重峰组成的双重峰, J=5.9 & 5.4 Hz);
- 2.98-3.03 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, J=16.3 Hz);

- 4.03 (1H, 双重峰, $J=16.3$ Hz);
5.25-5.45 (9H, 多重峰);
5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.3$ & 3.7 Hz);
6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
7.02 (1H, 单峰);
7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}}/\text{cm}^{-1}$:

1770, 1740.

元素分析: $\text{C}_{54}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 72.99%; H, 8.62%; Cl, 3.99%.

实测值: C, 72.89%; H, 8.79%; Cl, 3.94%.

实施例35

14-亚麻酰基根赤壳菌素

将实施例34中最终产物处理后所得的反应混合物分馏并通过硅胶层析提纯, 用体积比为2:1的己烷和乙酸乙酯的混合物为洗脱剂, 得到662mg Rf值为0.72 (展开溶剂, 体积比为1:1的己烷和乙酸乙酯的混合物) 的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 0.89 (3H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);

- 1. 2-1. 5 (14H, 多重峰);
- 1. 55 (3H, 双重峰, $J=6. 8$ Hz);
- 1. 5-1. 8 (3H, 多重峰);
- 1. 8-2. 3 (4H, 多重峰);
- 2. 38 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=15. 1$ & $3. 4$ Hz);
- 2. 60 (3H, 三重峰, $J=7. 2$ Hz);
- 2. 78 (1H, 三重峰, $J=5. 9$ Hz);
- 2. 9-3. 0 (1H, 多重峰);
- 3. 17 (1H, 宽的单峰);
- 3. 98 (1H, 双重峰, $J=16. 9$ Hz);
- 4. 38 (1H, 双重峰, $J=16. 9$ Hz);
- 5. 25-5. 45 (2H, 多重峰);
- 5. 5-5. 7 (3H, 多重峰);
- 5. 86 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10. 2$ & $5. 8$ Hz);
- 6. 11 (1H, 双重峰, $J=16. 1$ Hz);
- 6. 18 (1H, 三重峰, $J=9. 3$ Hz);
- 6. 84 (1H, 单峰);
- 7. 43 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16. 1$ & $9. 3$ Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1730.

实施例36

14, 16-二视黄酰基根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行，但使用277mg根赤壳菌素，665mg反式维生素A酸(反式视黄酸)，10ml干燥的四氢呋喃，470mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶，得到388mg标题化合物。
核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 1.03 (6H, 单峰);
- 1.04 (6H, 单峰);
- 1.4-1.7 (9H, 多重峰);
- 1.50 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.72 (6H, 单峰);
- 2.02 (3H, 单峰);
- 2.03 (3H, 单峰);
- 1.95-2.1 (4H, 多重峰);
- 2.25-2.4 (1H, 多重峰);
- 2.38 (3H, 单峰);
- 2.39 (3H, 单峰);
- 2.95-3.0 (1H, 多重峰);
- 3.63 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, J=15.6 Hz);
- 4.15 (1H, 双重峰, J=15.6 Hz);
- 5.2-5.3 (1H, 多重峰);
- 5.74 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=11.2, 4.9 Hz);
- 5.92 (1H, 单峰);
- 5.99 (1H, 单峰);

- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.1-6.25 (3H, 多重峰);
- 6.25-6.4 (4H, 多重峰);
- 7.10 (1H, 单峰);
- 7.05-7.18 (2H, 多重峰);
- 7.46 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1740.

元素分析: $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 70.73%; H, 6.36%; Cl, 4.97%.

实测值: C, 70.38%; H, 6.46%; Cl, 4.66%.

实施例37

14-(10-十一酰基)-16-十六酰基根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤进行, 但使用400mg 14-(10-十一酰基)根赤壳菌素(如实施例27所述的方法制得), 329mg 十六酰氯, 15ml 干燥的二氯甲烷, 0.19ml 吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到477mg 标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (3H, 三重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.2-1.8 (39H, 多重峰);

- 1. 53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 2. 00-2. 10 (2H, 多重峰);
- 2. 36-2. 45 (1H, 多重峰);
- 2. 49 (2H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 2. 58 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2. 97-3. 05 (1H, 多重峰);
- 3. 52 (1H, 多重峰);
- 3. 91 & 4. 03 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4. 90-5. 03 (2H, 多重峰);
- 5. 35-5. 47 (1H, 多重峰);
- 5. 75-5. 90 (2H, 多重峰);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.6$ Hz);
- 6. 14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.2$ & 10.2 Hz);
- 7. 01 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1766, 1735.

质谱 (m/e): 768 (M^+), 602, 364.

实施例38

14, 16-双(3-甲硫基丙酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤进行, 但使用1.56g根赤壳菌素, 0.71g3-甲硫基丙酰氯, 40ml干燥的二氯甲烷, 2.15ml吡啶和催化用量的

二甲氨基吡啶，得到447mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

1. 54 (3H, 三重峰, J=6.4 Hz);
2. 16 (3H, 单峰);
2. 17 (3H, 单峰);
2. 41 (1H, 三重峰组成的双重峰, J=14.7 & 3.4 Hz);
2. 83 (4H, 单峰);
2. 83-2. 95 (4H, 多重峰);
3. 01 (1H, 三重峰组成的双重峰, J=11.3 & 2.9 Hz);
3. 51 (1H, 多重峰);
3. 93 (1H, 双重峰, J=16.4 Hz);
4. 03 (1H, 双重峰, J=16.4 Hz);
5. 42-5. 47 (1H, 多重峰);
5. 80 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.4 Hz);
6. 07 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.3 Hz);
7. 10 (1H, 单峰);
7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.3 Hz).

红外吸收谱(CHCl₃) ν_{max} : cm⁻¹:

1775, 1740.

元素分析: C₂₆H₂₉O₈S₂Cl:

计算值: C, 54.87%; H, 5.14%; Cl, 6.23, S: 11.27%.

实测值: C, 55.26%; H, 5.37%; Cl, 6.14, S: 11.01%.

实施例39

14, 16-二(棕榈油酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 636mg棕榈油酸, 20ml干燥的二氯甲烷, 716mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到654mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, $J=6.6$ Hz);
- 1.2-1.4 (32H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1.5-1.6 (1H, 多重峰);
- 1.6-1.8 (4H, 多重峰);
- 1.9-2.1 (8H, 多重峰);
- 2.35-2.45 (1H, 多重峰);
- 2.50 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.6$ Hz);
- 2.98-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, $J=16.4$ Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, $J=16.4$);
- 5.3-5.5 (5H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);

6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);

7.02 (1H, 单峰);

7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

1770, 1740.

元素分析: $\text{C}_{50}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 71.70%; H, 8.79%; Cl, 4.23%.

实测值: C, 72.09%; H, 8.89%; Cl, 3.56%.

实施例40

14, 16-二(异十六酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行, 但使用500mg根赤壳菌素, 878mg异十六烷酸, 20ml干燥的四氢呋喃, 848mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到1.12g标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

0.85-0.9 (12H, 多重峰);

1.2-1.5 (40H, 多重峰);

1.55 (3H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);

1.4-1.9 (9H, 多重峰);

2.40 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=14.6$ & 2.6 Hz);

- 2.45-2.65 (2H, 多重峰);
- 3.01 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=8.8$ & 2.6 Hz);
- 3.53 (1H, 多重峰);
- 3.89 (1H, 双重峰, $J=16.4$ Hz);
- 3.96 (1H, 双重峰, $J=16.4$ Hz);
- 5.4-5.5 (1H, 多重峰);
- 5.84 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.4 Hz);
- 6.07 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 三重峰, $J=10.7$ Hz);
- 6.92 (1H, 单峰);
- 7.62 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.7 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1740.

元素分析: $\text{C}_{50}\text{H}_{77}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 71.36%; H, 9.22%; Cl, 4.21%.

实测值: C, 71.31%; H, 9.32%; Cl, 3.96%.

实施例41

16-十六酰基根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用364mg根赤壳菌素, 384mg十六烷酸, 15ml干燥的四氢呋喃, 309mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到62mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (3H, 三重峰, J=6.3 Hz);
- 1.51 (3H, 双重峰, J=6.3 Hz);
- 1.20-1.76 (27H, 多重峰);
- 2.34-2.43 (1H, 多重峰);
- 2.50 (2H, 三重峰, J=7.8 Hz);
- 2.96-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.56 (1H, 多重峰);
- 3.96 & 4.06 (2H, AB-四重峰, J=16.6 Hz);
- 5.34-5.45 (1H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.04 (1H, 单峰);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.6 Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.2 Hz);
- 6.77 (1H, 单峰);
- 7.56 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1765, 1730.

质谱 (m/e): 602 (M⁺).

元素分析: C₃₃H₄₇O₇Cl:

计算值: C, 67.70%; H, 7.85%; Cl, 5.88%.

实测值: C, 67.10%; H, 7.62%; Cl, 5.72%.

实施例42

14, 16-二(2-辛炔酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行，但使用730mg根赤壳菌素，701mg 2-辛炔酸，15ml干燥的四氢呋喃，1.03g二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶，得到611mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.91 (3H, 三重峰, J=6.8 Hz);
- 0.92 (3H, 三重峰, J=7.3 Hz);
- 1.2-1.6 (8H, 多重峰);
- 1.56 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.5-1.7 (4H, 多重峰);
- 1.7-1.8 (1H, 多重峰);
- 2.35-2.47 (5H, 多重峰);
- 3.0-3.1 (1H, 多重峰);
- 3.5-3.55 (1H, 多重峰);
- 3.93 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 4.26 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 5.2-5.35 (1H, 多重峰);
- 5.69 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 5.1 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 9.8 Hz);
- 7.11 (1H, 单峰);

7.34 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 9.8 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}}/\text{cm}^{-1}$:

2250, 1745.

元素分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{Cl}$:

计算值: C, 67.04%; H, 6.12%; Cl, 5.82%.

实测值: C, 66.76%; H, 6.21%; Cl, 5.76%.

实施例43

14, 16-双(12-烯丙氧基羰基氨基十二酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用547mg根赤壳菌素, 3.75g 12-烯丙氧基羰基氨基十二烷酸, 15ml干燥的1-甲基-2-吡咯烷酮, 1.6g二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到418mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

1.2-1.61 (32H, 多重峰);

1.54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);

1.6-1.8 (4H, 多重峰);

2.41 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=14.7$ & 3.4 Hz);

2.50 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);

2.58 (2H, 三重峰, $J=7.6$ Hz);

3.01 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=8.3$ & 4.3 Hz);

- 3. 1-3. 2 (4H, 多重峰);
- 3. 52 (1H, 多重峰);
- 3. 92 (1H, 双重峰, J=16. 1 Hz);
- 4. 03 (1H, 双重峰, J=16. 1 Hz);
- 4. 56 (4H, 双重峰, J=5. 4 Hz);
- 4. 72 (2H, 宽的单峰);
- 5. 20 (2H, 双重峰组成的双重峰, J=10. 3 & 1. 2 Hz);
- 5. 30 (2H, 双重峰组成的双重峰, J=17. 1 & 1. 2 Hz);
- 5. 38-5. 43 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10. 7 & 3. 9 Hz);
- 5. 85-5. 99 (2H, 多重峰);
- 6. 06 (1H, 双重峰, J=16. 1 Hz);
- 6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10. 7 & 10. 3 Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16. 1 & 10. 3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1720.

元素分析: C₅₀H₇₁O₁₂N₂Cl;

计算值: C, 67. 74%; H, 7. 72%; N, 3. 02%; Cl, 3. 82%.

实测值: C, 64. 75%; H, 7. 72%; N, 3. 28%; Cl, 3. 62%.

实施例44

14, 16-二(十五酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行，但使用500mg根赤壳菌素，830mg十五烷酸，15ml干燥的四氢呋喃，707mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶，得到782mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88(6H, 三重峰, J=6.6 Hz);
- 1.2-1.5(44H, 多重峰);
- 1.54(3H, 双重峰, J=6.4 Hz);
- 1.5-1.6(1H, 多重峰);
- 1.6-1.8(4H, 多重峰);
- 2.40(1H, 三重峰, J=13.7 & 3.1 Hz);
- 2.49(2H, 三重峰, J=7.3 Hz);
- 2.59(2H, 三重峰, J=7.6 Hz);
- 2.99-3.04(1H, 多重峰);
- 3.52(1H, 多重峰);
- 3.92(1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 4.03(1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 5.38-5.43(1H, 多重峰);
- 5.79(1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.06(1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.15(1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.3 Hz);
- 7.02(1H, 单峰);
- 7.53(1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{46}\text{H}_{75}\text{O}_6\text{Cl}$:

计算值: C, 70.87%; H, 9.04%; Cl, 4.36%.

实测值: C, 70.11%; H, 9.16%; Cl, 3.97%.

实施例45

14, 16-二(十七酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行, 但使用730mg根赤壳菌素, 693mg十七酰氯, 25ml干燥的二氯甲烷, 1ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到539mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

0.88 (6H, 三重峰, $J=6.6$ Hz);

1.2-1.5 (52H, 多重峰);

1.54 (3H, 双重峰, $J=7.8$ Hz);

1.5-1.6 (1H, 多重峰);

1.6-1.8 (4H, 多重峰);

2.40 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=14.7$ & 3.4 Hz);

2.49 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);

2.59 (2H, 三重峰, $J=7.6$ Hz);

2.98-3.04 (1H, 多重峰);

- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 5.38-5.43 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.3 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: C₅₂H₆₁O₅Cl:

计算值: C, 71.82%; H, 8.39%; Cl, 4.08%.

实测值: C, 71.98%; H, 9.42%; Cl, 3.93%.

实施例46

14-十七酰基根赤壳菌素

将实施例45中最终产物处理后所得的反应混合物分馏并通过硅胶层析提纯, 用体积比为3:1的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂, 得到640mg Rf值为0.5 (展开溶剂, 体积比为2:1的己烷和乙酸乙酯混合物) 的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (3H, 三重峰, J=6.6 Hz);
- 1.2-1.5 (26H, 多重峰);
- 1.55 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 1.7-1.85 (2H, 多重峰);
- 1.85-2.0 (1H, 多重峰);
- 2.38 (1H, 三重峰组成的双重峰, J=16.1 & 2.4 Hz);
- 2.60 (2H, 三重峰, J=7.3 Hz);
- 2.92-2.97 (1H, 多重峰);
- 3.17 (1H, 多重峰);
- 3.98 (1H, 双重峰, J=16.6 Hz);
- 4.69 (1H, 双重峰, J=16.6 Hz);
- 5.52-5.60 (1H, 多重峰);
- 5.84 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 2.9 Hz);
- 6.11 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.18 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.3 Hz);
- 6.84 (1H, 单峰);
- 7.43 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl₃) $\nu_{\text{最大}}$ cm⁻¹:

1770, 1730.

元素分析: C₃₅H₄₇O₇Cl:

计算值: C, 68.11%; H, 8.00%; Cl, 5.74%.

实测值: C, 68.55%; H, 8.39%; Cl, 5.27%.

实施例47

14, 16-双{16-[(2-三甲硅烷基乙氧基)甲氧基]十六酰基}根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行,但是使用121mg根赤壳菌素, 470 mg 16-[(2-三甲硅烷基乙氧基)甲氧基]十六烷酸, 7ml干燥的四氢呋喃, 240mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到481mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88-0.95 (4H, 多重峰);
- 1.1-2.0 (52H, 多重峰);
- 1.51 (3H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 2.35-2.60 (5H, 多重峰);
- 3.0 (1H, 多重峰);
- 3.46-3.65 (9H, 多重峰);
- 3.91 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 4.00 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 4.64 (4H, 单峰);
- 5.37 (1H, 多重峰);
- 5.76 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.04 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.12 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 10.3 Hz);

6.99 (1H, 单峰);

7.50 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

实施例48

14, 16-二肉桂酰基根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行, 但使用912mg根赤壳菌素, 500mg肉桂酰氯, 30ml干燥的二氯甲烷, 1.22ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到442mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

1.51 (3H, 三重峰, $J=6.4$ Hz);

1.5-1.6 (1H, 多重峰);

2.33 (1H, 三重峰组成的双重峰, $J=15.1$ & 3.9 Hz);

2.97-3.05 (1H, 多重峰);

3.62 (1H, 多重峰);

3.96 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

4.19 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

5.25-5.35 (1H, 多重峰);

5.77 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.2$ & 4.4 Hz);

6.09 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

6.17 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.7$ & 10.7 Hz);

6.58 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

6.62 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

7.21 (1H, 单峰);

7.4-7.5 (6H, 多重峰);

7.49 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz);

7.55-7.65 (4H, 多重峰);

7.87 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

7.92 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1740.

实施例49

14-肉桂酰基根赤壳菌素

将实施例48中最终产物处理后所得的反应混合物分馏, 然后用硅胶层析提纯, 用体积比为2:1的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到527mg Rf值为0.6 (展开溶剂, 体积比为1:1的己烷和乙酸乙酯的混合物) 的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

1.56 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);

1.93 (1H, 多重峰);

- 2.39 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=15.1$ Hz);
- 2.96 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=8.8$ Hz);
- 3.20 (1H, 多重峰);
- 4.01 & 4.70 (2H, AB-四重峰, $J=16.8$ Hz);
- 5.57 (1H, 多重峰);
- 5.85 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 2.9 Hz);
- 6.13 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.20 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 9.3 Hz);
- 6.62 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.97 (1H, 单峰);
- 7.35-7.5 (4H, 多重峰);
- 7.5-7.65 (2H, 多重峰);
- 7.91 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz).

实施例50

14, 16-双(6-苯基己酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行, 但是使用500mg根赤壳菌素, 659mg 6-苯基己酸, 15ml干燥的四氢呋喃, 707mg的二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到704mg的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.52 (3H, 双重峰, $J=16.4$ Hz);
- 1.3-1.9 (13H, 多重峰);

- 2.37 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=14.6$ Hz);
- 2.45-2.7 (8H, 多重峰);
- 3.00 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=7.8$ Hz);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.91 & 4.02 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5.38 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.2$ & 10.2 Hz);
- 6.98 (1H, 单峰);
- 7.1-7.35 (10H, 多重峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1730.

元素分析: $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{O}_6\text{Cl}$;

计算值: C, 70.73%; H, 6.36%; Cl, 4.97%.

实测值: C, 70.38%; H, 6.46%; Cl, 4.66%.

实施例51

14, 16-二(2-呋喃丙烯酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行, 但使用500mg根赤壳菌素, 568mg 2-呋喃丙烯酸, 15ml干燥的四氢呋喃, 707mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到746mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 1. 51 (3H, 三重峰, J=6.3 Hz);
- 1. 45-1. 6 (1H, 多重峰);
- 2. 34 (1H, 由双重峰组成的双双峰, J=14. 6 Hz);
- 2. 99 (1H, 多重峰);
- 3. 61 (1H, 多重峰);
- 3. 94 & 4. 16 (2H, AB-四重峰, J=16. 1 Hz);
- 5. 30 (1H, 多重峰);
- 5. 76 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=11. 2 & 4. 4 Hz);
- 6. 08 (1H, 双重峰, J=16. 1 Hz);
- 6. 14 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=11. 7 & 3. 4 Hz);
- 6. 43 (1H, 双重峰, J=15. 6 Hz);
- 6. 48 (1H, 双重峰, J=15. 6 Hz);
- 6. 53 (2H, 多重峰);
- 6. 74 (2H, 多重峰);
- 7. 18 (1H, 单峰);
- 7. 47 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16. 1 & 10. 3 Hz);
- 7. 59 (1H, 双重峰, J=15. 6 Hz);
- 7. 64 (1H, 双重峰, J=15. 6 Hz).

红外吸收谱 (CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1740.

元素分析: C₃₂H₂₅O₁₀Cl:

计算值: C, 63. 53%; H, 4. 17%; Cl, 5. 86%.

实测值: C, 63.31%; H, 4.37%; Cl, 5.49%.

实施例52

14, 16-二[3-(2-噻吩基)丙烯酰基]根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 462mg3-(2-噻吩基)丙烯酸, 10ml干燥的四氢呋喃, 619mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到526mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 1.51 (3H, 双重峰, J=6.4 Hz);
- 1.55 (1H, 多重峰);
- 2.34 (1H, 由双重峰组成的双双峰, J=14.6 Hz);
- 3.01 (1H, 由双重峰组成的双双峰, J=7.2 Hz);
- 3.62 (1H, 多重峰);
- 3.96 & 4.17 (2H, AB-四重峰, J=16.1 Hz);
- 5.30 (1H, 多重峰);
- 5.77 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.8 & 4.4 Hz);
- 6.08 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.29 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=11.7 & 10.8 Hz);
- 6.35 (1H, 双重峰, J=15.6 Hz);
- 6.40 (1H, 双重峰, J=15.6 Hz);
- 7.1 (2H, 多重峰);

- 7.18 (1H, 单峰);
- 7.36 (2H, 三重峰, $J=3.4$ Hz);
- 7.48 (3H, 多重峰);
- 7.96 (1H, 双重峰 $J=15.6$ Hz);
- 8.01 (1H, 双重峰 $J=15.6$ Hz);

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1740.

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}$;

计算值: C, 60.33%; H, 3.96%; Cl, 5.56% S, 10.87%.

实测值: C, 60.32%; H, 4.26%; Cl, 5.17% S, 9.74%.

实施例53

14, 16-双(12-三苯甲硫基氨基十二酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行, 但使用500mg根赤壳菌素, 2.013g 12-三苯甲硫基氨基十二烷酸, 60ml干燥的四氢呋喃, 848mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到965mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.0-1.8 (37H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=16.3$ Hz);
- 2.40 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=14.7$ Hz);
- 2.45-2.62 (8H, 多重峰);

- 3.00 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=7.8$ Hz);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.91 & 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.4$ Hz);
- 5.40 (1H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.4 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.14 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.2$ & 10.2 Hz);
- 7.01 (1H, 单峰);
- 7.2-7.4 (30H, 多重峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.8 Hz);

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{60}\text{H}_{51}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}$:

计算值: C, 73.45%; H, 7.01%; N, 2.14%; Cl, 2.71%; S, 4.90%.

实测值: C, 73.40%; H, 7.17%; N, 2.12%; Cl, 3.06%; S, 5.01%.

实施例54

14, 16-二亚麻酰基根赤壳菌素

按实施例1的步骤进行, 但使用280mg根赤壳菌素, 600mg亚麻酰氯, 11ml干燥的二氯甲烷, 0.37ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到552mg标题化合物。

核磁共振谱 (六氟化二甲基亚砷, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.84 (3H, 三重峰, $J=5.4$ Hz);
- 0.85 (3H, 三重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1.1-1.8 (24H, 多重峰);
- 1.47 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.5-1.8 (1H, 多重峰);
- 1.9-2.2 (8H, 多重峰);
- 2.4-2.5 (1H, 多重峰);
- 2.5-2.7 (5H, 多重峰);
- 2.7-2.8 (6H, 多重峰);
- 3.05-3.15 (1H, 多重峰);
- 3.40 (1H, 多重峰);
- 3.84 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4.00 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5.2-5.5 (13H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.8$ & 3.9 Hz);
- 6.08 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.25 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.8$ & 10.2 Hz);
- 7.38 (1H, 单峰);
- 7.38 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{54}\text{H}_{75}\text{O}_6\text{Cl}$:

计算值: C, 73.24%; H, 8.31%; Cl, 4.00%.

实测值: C, 73.35%; H, 8.60%; Cl, 3.91%.

实施例55

14, 16-双(十三酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用400mg根赤壳菌素, 588mg十三烷酸, 6ml干燥的四氢呋喃, 566mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到688mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, J=6.5 Hz);
- 1.1-1.5 (36H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, J=6.3 Hz);
- 1.6-1.8 (5H, 多重峰);
- 2.35-2.45 (1H, 多重峰);
- 2.50 (2H, 三重峰, J=7.5 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, J=7.5 Hz);
- 3.02 (1H, 多重峰);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.86 & 3.97 (2H, AB-四重峰, J=13.6 Hz);
- 5.40 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);

6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.3$ & 10.3 Hz);

7.01 (1H, 单峰);

7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{44}\text{H}_{65}\text{O}_3\text{Cl}$:

计算值: C, 69.77%; H, 8.65%; Cl, 4.68%.

实测值: C, 69.54%; H, 8.69%; Cl, 4.66%.

实施例56

14, 16-二(月桂酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤进行, 但使用730mg根赤壳菌素, 656mg月桂酰氯, 14ml干燥的二氯甲烷, 0.97ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到644mg的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

0.88 (6H, 三重峰, $J=6.6$ Hz);

1.2-1.5 (32H, 多重峰);

1.54 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);

1.48-1.5 (1H, 多重峰);

1.5-1.8 (4H, 多重峰);

2.40 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=4.9$ Hz);

- 2.49 (2H, 三重峰, $J=6.6$ Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.6$ Hz);
- 3.01 (1H, 多重峰);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.92 & 4.03 (2H, AB-四重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.40 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 9.7 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_6\text{Cl}$:

计算值: C, 69.16%; H, 8.43%; Cl, 4.86%.

实测值: C, 69.11%; H, 8.65%; Cl, 4.89%.

实施例57

14, 16-双(16-乙酰硫基十六酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用120mg根赤壳菌素, 206mg 16-乙酰硫基十六烷酸, 5ml干燥的四氢呋喃, 330mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到235mg标题化合物。

磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 1. 2-1. 8 (52H, 多重峰);
- 1. 53 (3H, 双重峰, J=6. 3 Hz);
- 2. 31 (6H, 单峰);
- 2. 34-2. 45 (1H, 多重峰);
- 2. 50 (2H, 三重峰, J=7. 3 Hz);
- 2. 58 (2H, 三重峰, J=7. 3 Hz);
- 2. 86 (2H x 2, 三重峰, J=7. 31 Hz);
- 2. 97-3. 05 (1H, 多重峰);
- 3. 53 (1H, 多重峰);
- 3. 91 & 4. 03 (2H, AB-四重峰, J=16. 1 Hz);
- 5. 37-5. 45 (1H, 多重峰);
- 5. 78 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10. 7 & 3. 9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, J=16. 1 Hz);
- 6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10. 7 & 10. 7 Hz);
- 7. 01 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16. 1 & 10. 7 Hz).

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770.

实施例58

14, 16-二(11-氨基十一酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行，但使用365mg根赤壳菌素，11-氰基十一酰氯(由1.055g的11-氰基十一烷酸制得)，7ml干燥的二氯甲烷，1.21ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶，得到707mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 1.25-1.5 (24H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, J=6.3 Hz);
- 1.55-1.85 (9H, 多重峰);
- 2.34 (4H, 三重峰, J=7.0 Hz);
- 2.41 (1H, 由双重峰组成的双双峰, J=14.7 Hz);
- 2.50 (2H, 双重峰组成的双重峰, J=8.3 & 7.3 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, J=7.8 Hz);
- 3.01 (1H, 多重峰);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.92 & 4.03 (2H, AB-四重峰, J=16.1 Hz);
- 5.40 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=11.2 & 10.2 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.53 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.2 Hz).

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

2250, 1770, 1735.

元素分析: $C_{42}H_{55}O_8N_2Cl$.

计算值: 67.14%; H, 7.38%; N, 3.73%; Cl, 4.72%.

实测值: 67.13%; H, 7.53%; N, 3.84%; Cl, 4.37%.

实施例59

14, 16-二[11-(9-苄基)甲氧基羰基氨基十二酰基] 根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行, 但使用67mg根赤壳菌素, 280mg 11-(9-苄基)甲氧基羰基氨基十二烷酸, 10ml干燥的四氢呋喃, 132mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到194mg标题化合物。

核磁共振谱 ($CDCl_3$, 270 MHz)

δ ppm:

- 1.2-1.45 (28H, 多重峰);
- 1.53 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.45-1.8 (9H, 多重峰);
- 2.40 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=14.6$ Hz);
- 2.49 (2H, 双重峰组成的双重峰, $J=8.3$ & 7.3 Hz);
- 2.58 (1H, 三重峰, $J=7.5$ Hz);
- 3.00 (1H, 多重峰);
- 3.19 (4H, 多重峰);

- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.92 & 4.03 (2H, AB-四重峰, J=16.6 Hz);
- 4.22 (2H, 三重峰, J=6.8 Hz);
- 4.40 (4H, 双重峰, J=6.8 Hz);
- 4.76 (2H, 宽的单峰);
- 5.40 (1H, 多重峰);
- 5.78 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.4 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 6.14 (1H, 三重峰, J=10.7 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.25-7.45 (8H, 多重峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.1 & 10.2 Hz);
- 7.59 (4H, 双重峰, J=7.3 Hz);
- 7.76 (4H, 双重峰, J=7.3 Hz).

元素分析: $C_{72}H_{63}O_{12}N_2Cl$:

计算值: C, 71.83%; H, 6.95%; N, 2.33%; Cl, 2.94%.

实测值: C, 71.72%; H, 7.10%; N, 2.51%; Cl, 2.79%.

实施例60

14, 16-二(11-甲氧基羰基十一酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行, 但使用300mg根赤壳菌素, 11-甲氧基羰基十一酰氯(由1g的11-甲氧基羰基十一烷酸制得), 6ml干燥的二氯甲烷, 0.4ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到570mg标

题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1. 2-1. 45 (24H, 多重峰);
- 1. 54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1. 5-1. 8 (9H, 多重峰);
- 2. 31 (4H, 三重峰, $J=7.5$ Hz);
- 2. 40 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=15.1$ Hz);
- 2. 50 (2H, 三重峰, $J=7.0$ Hz);
- 3. 0 (1H, 多重峰);
- 3. 52 (1H, 多重峰);
- 3. 67 (6H, 单峰);
- 3. 92 & 4. 03 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5. 4 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.2$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6. 15 (1H, 三重峰, $J=10.3$ Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1772, 1740, 1735.

元素分析: $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{O}_{12}\text{Cl}$:

计算值: C, 64. 65%; H, 7. 52%; Cl, 4. 34%.

实测值: C, 64.60%; H, 7.49%; Cl, 4.25%.

实施例61

14, 16-二己酰基根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 460mg己酰氯, 7ml干燥的二氯甲烷, 0.49ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到575mg的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 0.89 (6H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.2-1.5 (24H, 多重峰);
- 1.45-1.6 (1H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.6$ Hz);
- 1.6-1.8 (4H, 多重峰);
- 2.41 (1H, dm, $J=14.5$ Hz);
- 2.50 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 3.01 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, $J=16.5$ Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, $J=16.5$ Hz);
- 5.42 (1H, 多重峰);

- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.6$ & 3.9 Hz);
- 6.11 (1H, 双重峰, $J=15.9$ Hz);
- 6.17 (1H, 三重峰, $J=5.9$ Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.53 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.5$ & 10.6 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1730.

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{Cl}$:

计算值: C, 67.79%; H, 7.93%; Cl, 5.27%.

实测值: C, 67.76%; H, 7.80%; Cl, 5.02%.

实施例62

14, 16-二(十一酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 450mg十一酰氯, 7ml干燥的二氯甲烷, 0.49ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到586mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 0.89 (6H, 三重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1.2-1.5 (28H, 多重峰);
- 1.45-1.6 (1H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.6$ Hz);
- 1.6-1.8 (4H, 多重峰);

- 2.40 (1H, dm, J=15.2 Hz);
- 2.50 (2H, 三重峰, J=7.9 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, J=7.3 Hz);
- 3.0 (1H, 多重峰);
- 3.5 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, J=16.2 Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, J=16.2 Hz);
- 5.42 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.7 & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, J=16.5 Hz);
- 6.15 (1H, 三重峰, J=10.7 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.53 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.5 & 10.5 Hz).

红外吸收谱 (CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1730.

元素分析: C₄₀H₅₇O₈Cl:

计算值: C, 68.50%; H, 8.19%; Cl, 5.06%.

实测值: C, 68.56%; H, 8.04%; Cl, 4.86%.

实施例63

14, 16-二(二十酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行, 但使用300mg根赤壳菌素, 二十酰氯 (由1.2g二十烷酸制得), 5ml干燥的二氯甲烷, 0.4ml吡啶和催化用

量的二甲氨基吡啶，得到646mg的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃, 270 MHz)

δ ppm:

- 0.88 (6H, 三重峰, J=6.3 Hz);
- 1.2-1.5 (44H, 多重峰);
- 1.45-1.6 (1H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, J=7.3 Hz);
- 1.6-1.8 (4H, 多重峰);
- 2.40 (1H, dm, J=14.5 Hz);
- 2.50 (2H, 三重峰, J=7.3 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, J=7.3 Hz);
- 3.02 (1H, 多重峰);
- 3.52 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, J=16.1 Hz);
- 5.40 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=10.5 & 3.3 Hz);
- 6.07 (1H, 双重峰, J=16.5 Hz);
- 6.15 (1H, 三重峰, J=10.5 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.53 (1H, 双重峰组成的双重峰, J=16.5 & 10.5 Hz).

红外吸收谱(CHCl₃) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1740.

元素分析: $C_{56}H_{93}O_8Cl$:

计算值: C, 73.04%; H, 9.83%; Cl, 3.72%.

实测值: C, 72.99%; H, 9.93%; Cl, 3.77%.

实施例64

14, 16-二(16-羟基十六酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 681mg16-羟基十六烷酸, 20ml干燥的四氢呋喃, 516mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到661mg标题化合物的晶体, 熔点85—86°C。

核磁共振谱($CDCl_3+D_2O$, 270 MHz) δ ppm:

- 1.2-1.5 (48H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);
- 1.5-1.65 (1H, 多重峰);
- 1.65-1.8 (4H, 多重峰);
- 2.41 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=14.7$ Hz);
- 2.50 (2H, 双重峰组成的双重峰, $J=7.8$ & 6.8 Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=6.8$ Hz);
- 3.02 (1H, 多重峰);
- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.63 (4H, 三重峰, $J=6.3$ Hz);
- 3.92 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);

- 4.03 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5.40 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 三重峰, $J=10.3$ Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1738.

元素分析: $\text{C}_{50}\text{H}_{77}\text{O}_{10}\text{Cl}$:

计算值: C, 68.74%; H, 8.88%; Cl, 4.06%.

实测值: C, 68.62%; H, 8.92%; Cl, 4.32%.

实施例65

14, 16-二(12-羟基十二酰基)根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 1.8g 12-羟基十二烷酸, 20ml干燥的四氢呋喃, 1g二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到485mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.2-1.5 (32H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);

- 1. 5-1. 65 (1H, 多重峰);
- 1. 65-1. 8 (4H, 多重峰);
- 2. 41 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=14.7$ Hz);
- 3. 02 (1H, 多重峰);
- 2. 50 (2H, 双重峰组成的双重峰, $J=7.7$ & 6.4 Hz);
- 2. 59 (2H, 双重峰, $J=7.3$ Hz);
- 3. 52 (1H, 多重峰);
- 3. 64 (6H, 三重峰, $J=6.6$ Hz);
- 3. 91 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4. 03 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5. 41 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6. 15 (1H, 三重峰, $J=10.2$ Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.2 Hz).

红外吸收谱: $(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1735.

元素分析: $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{O}_{10}\text{Cl}$:

计算值: C, 66.26%; H, 8.08%; Cl, 4.66%.

实测值: C, 66.22%; H, 7.99%; Cl, 4.38%.

实施例66

14,16-二(10-羟基癸酰基)根赤壳菌素

按实施例 12 所述步骤进行,但使用 365mg 根赤壳菌素,471mg 10 羟基癸酸,25ml 干燥的己氢呋喃,516mg 二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶,得到 332mg 标题化合物。

核磁共振谱($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$,270MHz) δ ppm:

1.2-1.5 (24H,多重峰);

1.54(3H,双重峰, $J = 6.3\text{Hz}$);

1.5-1.8(5H,多重峰);

2.41(1H,dm, $J = 14.7\text{Hz}$);

2.50(2H,双重峰组成的双重峰, $J = 8.3\&6.8\text{Hz}$);

2.59(2H,双重峰, $J = 7.3\text{Hz}$);

3.01(1H,多重峰);

3.52(1H,多重峰);

3.63(6H,三重峰, $J = 6.8\text{Hz}$);

3.92(1H,双重峰, $J = 16.1\text{Hz}$);

4.03(1H,双重峰, $J = 16.1\text{Hz}$);

5.40(1H,多重峰);

5.79(1H,双重峰组成的双重峰, $J = 10.7\&3.9\text{Hz}$);

6.07(1H,双重峰, $J = 16.1\text{Hz}$);

6.15(1H,双重峰组成的双重峰, $J = 11.2\&10.3\text{Hz}$);

7.02(1H,单峰);

7.53(1H,双重峰组成的双重峰, $J = 16.1\&10.2\text{Hz}$);

红外吸收谱(CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1738.

元素分析: $C_{36}H_{53}O_{10}Cl$:

计算值: C, 64.71%; H, 7.57%; Cl, 5.03%.

实测值: C, 64.31%; H, 7.21%; Cl, 5.40%.

实施例67

14, 16-二(9-十四烯酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 9-十四烯酰氯(由900mg的9-十四烯酸制得), 7ml干燥的二氯甲烷, 0.97 ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到510mg标题化合物。

核磁共振谱($CDCl_3$, 270 MHz)

δ ppm:

0.89(6H, 三重峰, $J=6.2$ Hz);

1.2-1.5(24H, 多重峰);

1.53(3H, 双重峰, $J=6.3$ Hz);

1.45-1.6(1H, 多重峰);

1.6-1.8(4H, 多重峰);

2.02(8H, 双重峰, $J=5.9$ Hz);

2.40(1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=14.7$ Hz);

2.49(2H, 双重峰组成的双重峰, $J=7.8$ & 6.8 Hz);

2.59(2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);

3.01(1H, 多重峰);

- 3.51 (1H, 多重峰);
- 3.92 (1H, 双重峰, $J=16.6$ Hz);
- 4.03 (1H, 双重峰, $J=16.6$ Hz);
- 5.27-5.45 (5H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.4 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=11.7$ & 10.7 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.51 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.6$ & 10.7 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1740.

实施例68

14, 16-二(11-氨基甲酰基十一酰基)根赤壳菌素

按实施例1所述的步骤进行, 但使用365mg根赤壳菌素, 11-氨基甲酰基十一酰氯(由900mg的11-氨基甲酰基十一烷酸制得), 8 ml干燥的二氯甲烷, 0.97ml吡啶和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到273mg标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.25-1.5 (24H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);

- 1. 5-1. 8 (9H, 多重峰);
- 2. 22 (4H, 三重峰, $J=7.6$ Hz);
- 2. 41 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=15.1$ Hz);
- 2. 50 (2H, 三重峰, $J=7.8$ Hz);
- 2. 59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 3. 00 (1H, 多重峰);
- 3. 52 (1H, 多重峰);
- 3. 92 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4. 02 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 5. 40 (1H, 多重峰);
- 5. 45 (4H, 宽的单峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1730.

元素分析: $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cl}$ $1/3\text{CHCl}_3$:

计算值: C, 61.47%; H, 7.23%; N, 3.39%; Cl, 8.57%.

实测值: C, 61.69%; H, 7.31%; N, 3.61%; Cl, 8.72%.

实施例69

14, 16-二[10-(甲氧乙氧基甲氧基)癸酰基]根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用400mg根赤壳菌素, 758mg 10-(甲氧乙氧基甲氧基)癸酸, 6ml干燥的四氢呋喃, 567mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到829mg标题化合物。

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1775, 1735.

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1. 2-1. 5 (24H, 多重峰);
- 1. 54 (3H, 双重峰, $J=6. 4 \text{ Hz}$);
- 1. 5-1. 8 (5H, 多重峰);
- 2. 40 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=15. 1 \text{ Hz}$);
- 2. 50 (2H, 三重峰组成的双重峰, $J=6. 6 \text{ \& } 8. 0 \text{ Hz}$);
- 2. 59 (2H, 三重峰, $J=7. 6 \text{ Hz}$);
- 3. 01 (1H, 多重峰);
- 3. 40 (6H, 单峰);
- 3. 47-3. 52 (9H, 多重峰);
- 3. 55-3. 65 (4H, 多重峰);
- 3. 92 (1H, 双重峰, $J=16. 1 \text{ Hz}$);
- 4. 03 (1H, 双重峰, $J=16. 1 \text{ Hz}$);
- 4. 72 (4H, 单峰);
- 5. 41 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10. 7 \text{ \& } 3. 9 \text{ Hz}$);

- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 三重峰, $J=10.3$ Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.7 Hz).

实施例70

14, 16-二[10-(甲氧甲氧基)癸酰基]根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用400mg根赤壳菌素, 595mg10-(甲氧甲氧基)癸酸, 6ml干燥的四氢呋喃, 567mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到739mg标题化合物。

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1775, 1735.

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.25-1.5 (24H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1.5-1.8 (5H, 多重峰);
- 2.40 (1H, 由双重峰组成的双双峰, $J=14.7$ Hz);
- 2.50 (2H, 双重峰组成的双重峰, $J=7.8$ & 6.8 Hz);
- 2.57 (2H, 三重峰, $J=7.5$ Hz);
- 3.00 (1H, 多重峰);
- 3.36 (6H, 单峰);

- 3. 51 (4H, 三重峰, $J=6.1$ Hz);
- 3. 5 (1H, 多重峰);
- 3. 92 (1H, 双重峰, $J=16.6$ Hz);
- 4. 03 (1H, 双重峰, $J=16.6$ Hz);
- 4. 62 (4H, 单峰);
- 5. 41 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=6.1$ Hz);
- 6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 9.7 Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.6$ & 10.3 Hz).

实施例71

14, 16—二 [12—(甲氧乙氧基甲氧基) 十二酰基] 根赤壳菌素

按实施例12所述步骤, 但使用400mg根赤壳菌素, 856mg12—(甲氧乙氧基甲氧基) 十二烷酸, 6ml干燥的四氢呋喃, 567mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到893mg标题化合物。

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1770, 1738.

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

1. 24–1. 45 (32H, 多重峰);

- 1. 54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1. 45-1. 6 (1H, 多重峰);
- 1. 65-1. 77 (4H, 多重峰);
- 2. 36-2. 44 (1H, 多重峰);
- 2. 50 (2H, 双重峰组成的双重峰, $J=7.8$ & 6.8 Hz);
- 2. 59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2. 98-3. 04 (1H, 多重峰);
- 3. 40 (6H, 单峰);
- 3. 51-3. 58 (9H, 多重峰);
- 3. 68-3. 71 (4H, 多重峰);
- 3. 97 (2H, AB-双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4. 72 (4H, 单峰);
- 5. 38-5. 43 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

实施例72

14, 16-二[12-(甲氧甲氧基)十二酰基]根赤壳菌素

按实施例12所述的步骤进行, 但使用400mg根赤壳菌素, 716mg 12-(甲氧甲氧基)十二烷酸, 7ml干燥的四氢呋喃, 567mg二环己基

碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶，得到756mg标题化合物。

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$: 1767, 1730。

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1. 23-1. 47 (32H, 多重峰);
- 1. 5 -1. 6 (1H, 多重峰);
- 1. 54 (3H, 双重峰, $J=6.8$ Hz);
- 1. 6-1. 8 (4H, 多重峰);
- 2. 36-2. 44 (1H, 多重峰);
- 2. 50 (2H, 三重峰, $J=7.8$ Hz);
- 2. 59 (2H, 三重峰, $J=7.6$ Hz);
- 2. 98-3. 04 (1H, 多重峰);
- 3. 36 (6H, 单峰);
- 3. 52 (4H, 三重峰, $J=6.6$ Hz);
- 3. 45-3. 55 (1H, 多重峰);
- 3. 97 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4. 62 (4H, 单峰);
- 5. 16-5. 23 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

实施例73

14, 16-二[16-(甲氧乙氧基甲氧基)十六酰基]根赤壳菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用400mg根赤壳菌素, 996mg 16-(甲氧乙氧基甲氧基)十六烷酸, 6ml干燥的四氢呋喃, 567mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到946mg标题化合物。

红外吸收谱(CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1765, 1734.

核磁共振谱(CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1.2-1.46 (48H, 多重峰);
- 1.54 (3H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1.47-1.62 (1H, 多重峰);
- 1.65-1.80 (4H, 多重峰);
- 2.36-2.44 (1H, 多重峰);
- 2.49 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.98-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.40 (6H, 单峰);
- 3.5-3.6 (9H, 多重峰);
- 3.67-3.72 (4H, 多重峰);
- 3.97 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);

- 4. 71 (4H, 单峰);
- 5. 38-5. 43 (1H, 多重峰);
- 5. 79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6. 06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6. 15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7. 02 (1H, 单峰);
- 7. 52 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.1$ & 10.3 Hz).

实施例74

14, 16-二[16-(甲氧甲氧基)十六酰基]根赤菌素

按实施例12所述步骤进行, 但使用400mg根赤壳菌素, 865mg10-(甲氧甲氧基)癸酸, 7ml干燥的四氢呋喃, 567mg二环己基碳化二亚胺和催化用量的二甲氨基吡啶, 得到543mg标题化合物。

红外吸收谱 (CHCl_3) $\nu_{\text{最大}} \text{cm}^{-1}$:

1737, 1768.

核磁共振谱 (CDCl_3 , 270 MHz)

δ ppm:

- 1. 2-1. 46 (48H, 多重峰);
- 1. 54 (3H, 双重峰, $J=6.4$ Hz);
- 1. 5-1. 6 (1H, 多重峰);
- 1. 6-1. 77 (4H, 多重峰);
- 2. 36-2. 44 (1H, 多重峰);
- 2. 50 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);

- 2.59 (2H, 三重峰, $J=7.3$ Hz);
- 2.98-3.04 (1H, 多重峰);
- 3.36 (6H, 单峰);
- 3.52 (4H, 三重峰, $J=6.6$ Hz);
- 3.48-3.58 (1H, 多重峰);
- 3.97 (2H, AB-四重峰, $J=16.1$ Hz);
- 4.62 (4H, 单峰);
- 5.38-5.43 (1H, 多重峰);
- 5.79 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 3.9 Hz);
- 6.06 (1H, 双重峰, $J=16.1$ Hz);
- 6.15 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=10.7$ & 10.3 Hz);
- 7.02 (1H, 单峰);
- 7.51 (1H, 双重峰组成的双重峰, $J=16.6$ & 10.3 Hz).