200927146

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 97145246

※ 申請日期： 97.11.21 ※IPC 分類： A61K 31/7036 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

抗菌性胺基糖苷類似物

ANTIBACTERIAL AMINOGLYCOSIDE ANALOGS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商爾察禎有限公司

ACHAOGEN, INC.

代表人：（中文/英文）

約翰 F 荷威

HOLLWAY, JOHN F.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州南舊金山市海岸線巷 7000 號 3 樓

7000 SHORELINE COURT, 3RD FLOOR, SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 U.S.A.

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 詹姆士 阿甘
   AGGEN, JAMES
2. 亞倫 亞當 古德布魯
   GOLDBLUM, ADAM AARON
3. 馬丁 林瑟爾
   LINSELL, MARTIN
4. 保拉 多索
   DOZZO, PAOLA
5. 海因斯 摩瑟
   MOSER, HEINZ
6. 達林 希爾德伯恩特
   HILDEBRANDT, DARIN
7. 米克 葛麗特
   GLIEDT, MICAH

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 英國　U.K.
4. 義大利　ITALY
5. 瑞士　SWITZERLAND
6. 美國　U.S.A.
7. 美國　U.S.A.

## 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 11 月 21 日；60/989,645

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對新穎胺基糖苷化合物，更特別是新穎紫蘇黴素衍生物，及其製法，以及作為治療或預防劑之用途。

本申請案係依美國專利法§119(e)第35條主張2007年11月21日提出申請之美國臨時專利申請案號60/989,645之權益，該申請案係以其全文併於本文供參考。

【先前技術】

在現代藥物發現上特別令人感興趣者係為藉由結合至RNA而發生作用之新穎低分子量口服生物可利用藥物之發展。充作DNA與蛋白質間之信使之RNA，係被認為是未具有顯著結構複雜性之完全可撓性分子。最近之研究已發現RNA結構上令人驚訝之錯綜複雜。RNA具有結構複雜性競爭蛋白質，而非像DNA之單一主體。基因組定序係顯現出該蛋白質及使其編碼之mRNA兩者之順序。由於蛋白質係使用RNA模板合成，故此種蛋白質可經由在第一時間藉由干擾mRNA之轉譯以防止其製造而被抑制。由於蛋白質與RNA兩者為潛在藥物標的位置，故自基因組定序結果所顯現出之標的數目係有效地被加倍。此等發現係開啟一個關於醫藥工業使用小分子以RNA為標的之機會之新世界。

古典藥物發現已專注於作為介入用標的之蛋白質。蛋白質可極端地難以呈適當形式單離與純化，以供使用於關於藥物篩選之檢測中。許多蛋白質需要轉譯後改質，其僅在特定條件下，發生於特定細胞類型中。蛋白質係折疊成球

形功能部位，具有疏水性核心與親水性且帶有電荷之基團於表面上。多重亞單位係頻繁地形成複合物，其可為有效藥物篩選所需要。膜蛋白質通常必須被包埋於細胞膜中，以保持其適當形狀。可被使用於藥物篩選中之蛋白質之最小實用單位，係為球形功能部位。移除單一α-螺旋或β薄片之轉動，且將其使用於藥物篩選中之想法，並不實用，因為只有完整蛋白質可具有適當3-次元形狀，以供藥物結合。供篩選用之生物活性蛋白質之製備在古典高通過量篩選上係為主要限制。頗為經常之情況是，在高通過量篩選努力中之限制試劑係為蛋白質之生物活性形式，其亦可為十分昂貴的。

對於篩選以發現會結合RNA標的之化合物而言，用於蛋白質之古典研究途徑可以新穎研究途徑先行。所有RNA基本上係在其溶解度、合成之簡易性或檢測中之用途上為相當。RNA之物理性質係與其給密碼之蛋白質無關。其可容易地以大量經過無論是化學或酵素合成而製成，且不會於活體內被廣泛地改質。關於RNA，用於藥物結合之最小實用單位為功能性亞功能部位。在RNA中之功能性亞功能部位為一種片段，當自較大RNA移除且在單離上研究時，其係保留其生物學上有關聯之形狀，及蛋白質或RNA-結合性質。RNA功能性亞功能部位之大小與組成使得彼等易於藉由酵素或化學合成而取得。結構生物學團體已在功能性RNA亞功能部位之確認上發展出重要經驗，以藉由技術譬如NMR光譜學幫助結構研究。例如，16S rRNA (A-位置)之解

碼區域之小類似物已被確認為僅含有基本區域，且已被証實會以如同完整核糖體之相同方式結合抗生素。

在RNA上之結合位置，當與蛋白質比較時，係為親水性，且相對較開放。關於以形狀為基礎之小分子辨識之可能性係藉由RNA之變形性而被增強。分子之結合至特定RNA標的可藉由球狀構形，及相對較堅硬骨架之帶有電荷、芳族及氫鍵基團之分佈開來而測得。咸認經適當放置之正電荷係為重要的，因為長範圍靜電交互作用可用以控制分子以適當取向進入結合袋中。在其中核鹼係被曝露之結構中，與芳族官能基之堆疊交互作用可幫助結合交互作用。RNA之主要凹槽係提供關於與配位體之專一氫鍵結合用之許多位置。其包括腺苷與鳥嘌呤核糖苷之芳族N7氮原子，脲嘧啶核苷與鳥嘌呤核糖苷之O4與O6氧原子，及腺苷與胞嘧啶核苷之胺類。RNA之富含結構與順序多樣性係暗示吾人，配位體可以針對其標的之高親和力與專一性而產生。

雖然吾人對RNA結構與折疊以及其中RNA係藉由其他配位體辨識之模式之瞭解離全面性尚遠，但顯著進展已在過去十年間達成(參閱，例如Chow, C.S.; Bogdan, F.M., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1489與Wallis, M.G.; Schroeder, R., *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **1997**, 67, 141)。儘管RNA在細菌複製中扮演中樞角色，以此等病原之此等樞紐RNA位置為標的之藥物係為極少。對抗生素之細菌抗藥性之漸增問題係造成搜尋具有決定重要性之新穎RNA結合劑。

某些小分子可結合且阻斷RNA之基本功能。此種分子之

實例包括胺基糖苷抗生素與藥物，譬如紅黴素，其係結合至細菌rRNA，並釋出肽基-tRNA與mRNA。長久以來已知胺基糖苷抗生素會結合RNA。其係藉由在細菌核糖體中結合至專一標的位置，施加其抗細菌作用。關於結構上相關之抗生素尼阿明(neamine)、核糖黴素、新黴素B及巴龍黴素，結合位置已被定位至原核細胞16S核蛋白體解碼區域RNA之A-位置(參閱Moazed, D.；Noller, H.F., *Nature*, **1987**, 327, 389)。胺基糖苷類之結合至此RNA標的會干擾mRNA轉譯之逼真性，且造成錯誤編碼與截頭，最後導致細菌細胞死亡(參閱Alper, P.B.；Hendrix, M.；Sears, P.；Wong, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1965)。

於此項技藝中有需要新穎化學個體，其係以廣效活性對細菌發生作用。於發現RNA-結合抗細菌藥物上之最大挑戰可能是確認可因小分子藥物結合而無法使用之細菌所共用之重要結構。在使用小分子以RNA作為標的上之挑戰係為發展會辨別RNA之特定形狀之化學策略。有三組資料提供關於其如何進行之提示：與RNA之天然蛋白質交互作用、會結合RNA之天然產物抗生素及會結合蛋白質及其他分子之人造RNA(阿普塔體(aptamer))。但是，各數據組係對此問題提供不同洞悉。

得自天然來源之數種藥物已被証實係經由結合至RNA或RNA/蛋白質複合物而發生作用。其包括抗生素之三種不同結構種類：硫鏈絲菌肽、抗生素之胺基糖苷族群及大環內酯族群。此等實例係提供可如何選擇小分子與標的之強而

有力線索。自然界已選擇RNA標的在核糖體中，在細菌中之最古老且保守標的之一。由於想要抗細菌藥物係為有效，且具有廣效活性，故對所有細菌生命為基本之此等古老過程，係代表吸引人之標的。吾人越靠近古老保守功能，則吾人越可能發現廣泛地保守之RNA形狀。重要的是亦考慮該相等結構在人類中之形狀，因為細菌不太可能已考慮到其RNA之治療指數而同時發展之。

極大數目之天然抗生素係存在，其包括胺基糖苷類，譬如黃色黴素、新黴素、巴龍黴素、硫鏈絲菌肽及許多其他者。其係為極有效之殺細菌性化合物，其會結合小核糖體亞單位之RNA。具殺細菌性作用係藉由以會導致遺傳密碼之錯讀之方式結合至細菌RNA而被媒介。在完整膜蛋白質之轉譯期間，密碼之錯讀係被認會產生異常蛋白質，其係危害到細菌細胞膜之障壁性質。

抗生素為藉由微生物之不同物種(細菌、真菌、放線菌屬)所產生之化學物質，其會壓抑其他微生物之生長，且最後可摧毀彼等。但是，常見用途經常使此抗生素術語擴大，以包括合成抗細菌劑，譬如磺醯胺類，與喹啉類，其不為微生物之產物。目前已被確認之抗生素數目係擴大到數百種，且其中許多已被發展至其中其在傳染性疾病治療上為有價值之階段。抗生素係顯著地在物理、化學及藥理學性質、抗細菌範圍及作用機制上不同。於近年來，細菌、真菌及病毒複製之分子機制之知識已大為促進可干擾此等微生物生命期之化合物之合理發展。

至少30%之所有住院病患目前係接受具有抗生素之一或多次治療過程，且數百萬可能致命之感染已被治癒。同時，此等藥劑已變成對執行醫師可採用者之最被濫用者之一。廣泛使用抗微生物劑之一項結果係為抗生素抗藥性病原之出現，其依次已造成對新穎藥物之一直增加之需求。許多此等藥劑亦已顯著地助長醫療護理之增大成本。

當新穎藥劑之抗微生物活性最初經測試時，係經常定義敏感性與抗藥性之型式。很不幸地，此活性範圍可隨後改變至顯著程度，因為微生物已發展上文所討論巧妙改變之陣列，其係允許彼等於抗生素存在下存活。抗藥性之機制係隨著微生物與藥物而改變。

對於抗生素之抗藥性發展通常係涉及安定基因改變，可從世代至世代之遺傳。可操作會造成細菌基因組合物之改變之任何機制。雖然突變係經常為原因，但對於抗微生物劑之抗藥性可經過基因物質藉由轉導、轉變或共軛作用從一個細菌轉移至另一個而獲得。

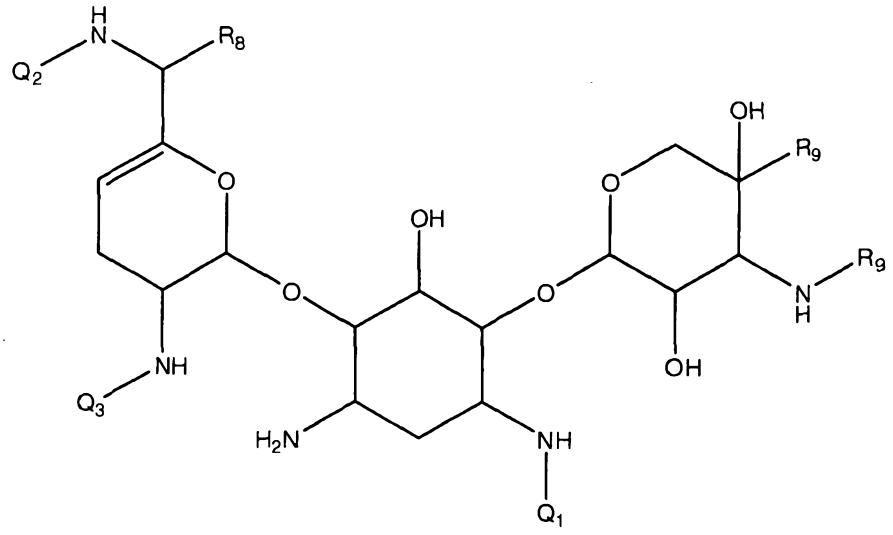
由於前述原因，故雖然在此領域中已造成進展，但仍有需要具有抗細菌活性之新穎化學個體。再者，為加速藥物發現過程，係需要關於合成胺基糖苷抗生素之新穎方法，以提供一陣列之化合物，其係為關於治療細菌感染之潛在新穎藥物。本發明係符合此等需求，且提供進一步相關利益。

【發明內容】

簡言之，本發明係針對新穎胺基糖苷化合物，更特別是

具有抗細菌活性之新穎紫蘇黴素衍生物，包括其立體異構物、藥學上可接受之鹽及前體藥物，以及此種化合物於治療細菌感染上之用途。

於一項具體實施例中，係提供具有下列結構(I)之化合物：

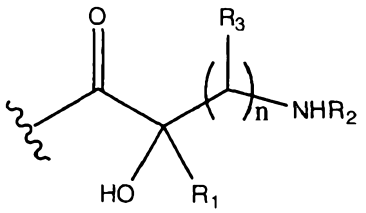


(I)

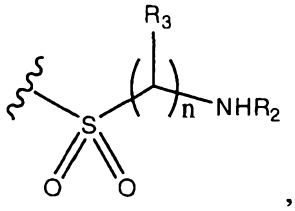
或其立體異構物、藥學上可接受之鹽或前體藥物，

其中：

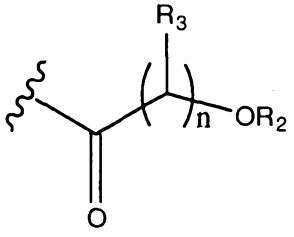
$Q_1$為氫，



，



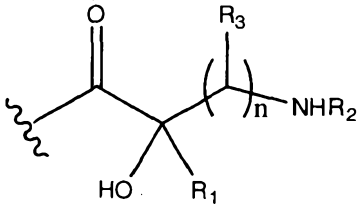
，或



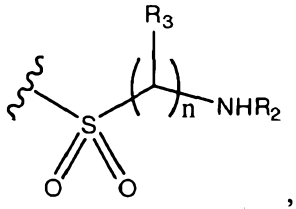
；

$Q_2$為氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、

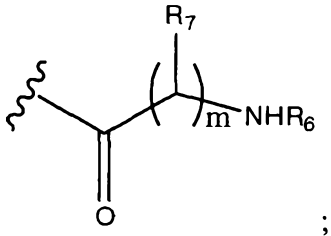
視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(=NH)NR_4R_5$、$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$，



，

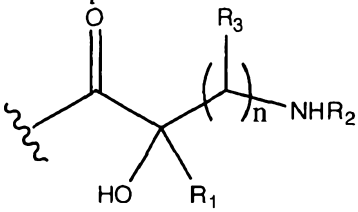


，或

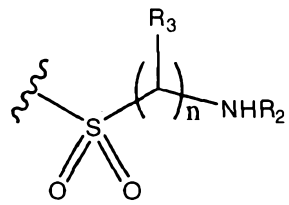


；

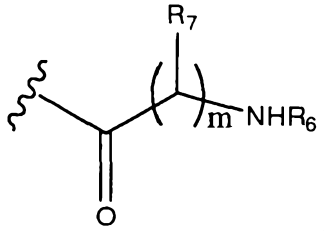
$Q_3$為氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(=NH)NR_4R_5$、$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$，



，



，或




；

各$R_1$，$R_2$，$R_3$，$R_4$，$R_5$，$R_8$及$R_{10}$係獨立為氫或$C_1$-$C_6$烷基，或$R_1$與$R_2$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環，或$R_2$與$R_3$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環，或$R_1$與$R_3$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之碳環，或$R_4$與$R_5$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環；

各$R_6$與$R_7$係獨立為氫、羥基、胺基或$C_1$-$C_6$烷基，或$R_6$與$R_7$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環；

各$R_9$係獨立為氫或甲基；

各$R_{11}$係獨立為氫、羥基、胺基或$C_1$-$C_6$烷基；

各$R_{12}$係獨立為羥基或胺基；

各n係獨立為0至4之整數；

各m係獨立為0至4之整數；且

各p係獨立為1至5之整數，及

其中(i) $Q_1$，$Q_2$及$Q_3$之至少兩個不為氫，與(ii)若$Q_1$為氫，則$Q_2$與$Q_3$之至少一個為$-C(=NH)NR_4R_5$。

於另一項具體實施例中，係提供一種醫藥組合物，其包含具有結構(I)之化合物，或其立體異構物、藥學上可接受之鹽或前體藥物，及藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

於另一項具體實施例中，係提供一種於治療上使用具有結構(I)之化合物之方法。特定言之，本發明係提供一種在哺乳動物中治療細菌感染之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之具有結構(I)之化合物，或其立體異構物、藥學上可接受之鹽或前體藥物。

本發明之此等及其他方面將在參考下文詳細說明時變得明瞭。

**詳細說明**

於下文說明中，係提出某些特定細節，以提供本發明不同具體實施例之充分瞭解。但是，熟諳此藝者將明瞭的是，本發明可在無此等細節下實施。

除非內文另有需要，否則在整個本專利說明書與請求項中，字詞"包含"及其變型，譬如"包含"與"包括"係欲以開放內含意義解釋，意即為"包括但不限於"。

在整個本專利說明書中對"一項具體實施例"或"具體實施例"之指稱係意謂伴隨著具體實施例所述之特定特徵、結構或特性係被包含在本發明之至少一個具體實施例中。因此，措辭"於一項具體實施例中"或"於具體實施例中"在整個本專利說明書之不同位置中出現未必全部指稱相同具體實施例。再者，特定特徵、結構或特性可以任何適當方式合併在一或多個具體實施例中。

當於本專利說明書與隨文所附請求項中使用時，除非有相反之指定，否則下列術語具有所指示之意義：

"胺基"係指$-NH_2$基團。

"氰基"係指-CN基團。

"羥"或"羥基"係指-OH基團。

"亞胺基"係指=NH取代基。

"硝基"係指$-NO_2$基團。

"酮基"係指=O取代基。

"硫酮基"係指=S取代基。

"烷基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子組成，其係為飽和或不飽和(意即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，具有一至十二個碳原子($C_1$-$C_{12}$烷基)，較佳為一至八個碳原子($C_1$-$C_8$烷基)或一至六個碳原子($C_1$-$C_6$烷基)，且其係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如甲基、乙基、正-丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正-丁基、正-戊基、1,1-二甲基乙基(第三-丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷基可視情況經取代。

"次烷基"或"次烷基鏈"係指直鏈或分枝狀二價烴鏈，連結分子之其餘部份至基團，僅由碳與氫組成，其係為飽和或不飽和(意即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、次乙基、次丙基、正-次丁基、次乙烯基、次丙烯基、正-次丁烯基、次丙炔基、正-次丁炔基等。次烷基鏈係經過單或雙鍵連接至分子之其餘部份，及經過單或雙鍵至該基團。次烷基鏈對分子其餘部份及對該基團之連接點可經過鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本

專利說明書中另有明確述及，否則次烷基鏈可視情況經取代。

"烷氧基"係指式-$OR_a$基團，其中$R_a$為如上文定義之烷基，含有一至十二個碳原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷氧基可視情況經取代。

"烷胺基"係指式-$NHR_a$或-$NR_aR_a$基團，其中各$R_a$係獨立為如上文定義之烷基，含有一至十二個碳原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷胺基可視情況經取代。

"硫基烷基"係指式-$SR_a$基團，其中$R_a$為如上文定義之烷基，含有一至十二個碳原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則硫基烷基可視情況經取代。

"芳基"係指烴環系統基團，包含氫、6至18個碳原子及至少一個芳族環。對本發明之目的而言，芳基可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其可包括經稠合或橋接之環系統。芳基包括但不限於衍生自苊烯蔥、苊烯萘、苊烯菲、蔥、蒽、苯、萉、螢蔥、茀、as-茚苊、s-茚苊、氫茚、茚、萘、aceanthrylene、菲、芘、蔗及苯并菲之芳基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則"芳基"一詞或字首"芳-"(譬如在"芳烷基"中)係意謂包括芳基，其係視情況經取代。

"芳烷基"係指式-$R_b$-$R_c$基團，其中$R_b$為如上文定義之次烷基鏈，且$R_c$為如上文定義之一或多個芳基，例如苄基、二苯甲基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則芳烷基可視情況經取代。

"環烷基"或"碳環"係指安定非芳族單環狀或多環狀烴

基，僅由碳與氫原子組成，其可包含經稠合或橋接之環系統，具有三至十五個碳原子，較佳係具有三至十個碳原子，且其係為飽和或不飽和，並藉由單鍵連接至分子之其餘部份。單環狀基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚及環辛基。多環狀基團包括例如金鋼烷基、正蒈基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環并[2.2.1]庚烷基等。除非在本專利說明書中另有明確述及，否則環烷基可視情況經取代。

"環烷基烷基"係指式-$R_b R_d$基團，其中$R_d$為如上文定義之次烷基鏈，且$R_g$為如上文定義之環烷基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則環烷基烷基可視情況經取代。

"經稠合"係指本文中所述之任何環結構，其係稠合至本發明化合物中之現存環結構。當稠合環為雜環基環或雜芳基環時，在變成稠合雜環基環或稠合雜芳基環之一部份之現存環結構上之任何碳原子可被氮原子置換。

"鹵基"或"鹵素"係指溴基、氯基、氟基或碘基。

"鹵烷基"係指如上文定義之烷基，其係被一或多個如上文定義之鹵基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴基-2-氟基丙基、1,2-二溴基乙基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則鹵烷基可視情況經取代。

"雜環基"或"雜環"係指安定3-至18-員非芳族環基團，其包含二至十二個碳原子與一至六個選自包括氮、氧及硫之雜原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基

可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其可包含經稠合或橋接之環系統；且在雜環基中之氮、碳或硫原子可視情況被氧化；氮原子可視情況被四級化；及雜環基可為部份或完全飽和。此種雜環基之實例包括但不限於二氧伍圜基、噻吩基[1,3]二硫陸圜基、十氫異喹啉基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、異噻唑啶基、異四氫噚唑基、嗎福啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-酮基六氫吡咯基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基四氫吡咯基、四氫噚唑基、六氫吡啶基、六氫吡咯基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡咯基、四氫吡唑基、哌啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三硫陸圜基、四氫哌喃基、硫代嗎福啉基、硫基嗎福啉基、1-酮基-硫代嗎福啉基及1,1-二酮基-硫代嗎福啉基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基可視情況經取代。

"N-雜環基"係指如上文定義之雜環基，含有至少一個氮，且其中雜環基對分子其餘部份之連接點係經過雜環基中之氮原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則N-雜環基可視情況經取代。

"雜環基烷基"係指式-$R_b R_e$基團，其中$R_b$為如上文定義之次烷基鏈，且$R_e$為如上文定義之雜環基，而若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可連接至烷基，在該氮原子上。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基烷基可視情況經取代。

"雜芳基"係指5-至14-員環系統基團，包含氫原子，一至十三個碳原子，一至六個選自包括氮、氧及硫之雜原子，

及至少一個芳族環。對本發明之目的而言，雜芳基可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其可包含經稠合或橋接之環系統；而在雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況被氧化；氮原子可視情況被四級化。實例包括但不限於一氮七圜烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧伍圜烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧氮七圜烯基、1,4-苯并二氧陸圜基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧伍圜烯基、苯并二氧陸圜烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啡啉基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲吩基、異噁唑基、嗪啶基、噁二唑基、2-氧一氮七圜烯基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡吩基、1-氧化嗒吩基、1-苯基-1H-吡咯基、啡吩基、啡噻吩基、啡噁吩基、呔吩基、喋啶基、噌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡吩基、嘧啶基、嗒吩基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、哢啶基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三吩基及硫苯基(意即噻吩基)。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜芳基可視情況經取代。

"N-雜芳基"係指如上文定義之雜芳基，含有至少一個

氮，且其中雜芳基對分子其餘部份之連接點係經過雜芳基中之氮原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則N-雜芳基可視情況經取代。

"雜芳烷基"係指式-$R_b R_f$基團，其中$R_b$為如上文定義之次烷基鏈，且$R_f$為如上文定義之雜芳基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜芳烷基可視情況經取代。

於本文中使用之"經取代"一詞係意謂任何上述基團(意即烷基、次烷基、烷氧基、烷胺基、硫基烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳烷基)，其中至少一個氫原子係被對非氫原子之鍵結置換，該非氫原子譬如但不限於：鹵原子，譬如F、Cl、Br及I；在基團譬如羥基、烷氧基及酯基中之氧原子；在基團譬如硫醇基、硫基烷基、碸基團、磺醯基及亞碸基團中之硫原子；在基團譬如胺類、醯胺類、烷基胺類、二烷基胺類、芳基胺類、烷基芳基胺類、二芳基胺類、N-氧化物、醯亞胺類及烯胺類中之氮原子；在基團譬如三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基中之矽原子；及在各種其他基團中之其他雜原子。"經取代"亦意謂任何上述基團，其中一或多個氫原子係被對雜原子之較高階鍵結(例如雙-或參鍵)置換，該雜原子譬如在酮基、羰基、羧基及酯基中之氧；及在基團譬如亞胺類、肟類、腙類及腈類中之氮。例如，"經取代"包括任何上述基團，其中一或多個氫原子係被-$NR_g R_h$、-$NR_g C(=O)R_h$、-$NR_g C(=O)NR_g R_h$、

$-NR_gC(=O)OR_h$、$-NR_gSO_2R_h$、$-OC(=O)NR_gR_h$、$-OR_g$、$-SR_g$、$-SOR_g$、$-SO_2R_g$、$-OSO_2R_g$、$-SO_2OR_g$、$=NSO_2R_g$及$-SO_2NR_gR_h$置換。"經取代"亦意謂任何上述基團，其中一或多個氫原子係被$-C(=O)R_g$、$-C(=O)OR_g$、$-C(=O)NR_gR_h$、$-CH_2SO_2R_g$、$-CH_2SO_2NR_gR_h$置換。於前文中，$R_g$與$R_h$為相同或不同，且獨立為氫、烷基、烷氧基、烷胺基、硫基烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳烷基。"經取代"進一步意謂任何上述基團，其中一或多個氫原子係被對胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、酮基、硫酮基、鹵基、烷基、烷氧基、烷胺基、硫基烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳烷基之鍵結置換。此外，各前文取代基亦可視情況被一或多個上述取代基取代。

"前體藥物"係意欲表示可在生理學條件下或藉由溶劑分解被轉化成本發明生物活性化合物之化合物。因此，"前體藥物"一詞係指本發明化合物之代謝先質，其係為藥學上可接受。前體藥物當被投予有需要之病患時可為不活性，但在活體內被轉化成本發明之活性化合物。前體藥物典型上係於活體內迅速地轉變，而產生本發明之母體化合物，例如經由在血液中水解。前體藥物化合物經常在哺乳動物生物體中提供溶解度、組織相容性或延遲釋出之優點(參閱，Bundgard, H., 前體藥物之設計(1985), 第7-9, 21-24頁(Elsevier, Amsterdam))。前體藥物之討論係提供於Higuchi, T.等人, A.C.S.

論集系列，第14卷，與藥物設計上之生物可逆載劑，Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與Pergamon出版社，1987中。

"前體藥物"一詞亦意謂包括任何共價結合之載體，當此種前體藥物被投予哺乳動物病患時，其會在活體內釋出本發明之活性化合物。本發明化合物之前體藥物可藉由改變存在於本發明化合物上之官能基而製成，其方式係致使此等改質物係被分裂，無論是在例行操作中或於活體內，成為本發明之母體化合物。前體藥物包括本發明之化合物，其中羥基、胺基或巯基係結合至任何基團，當本發明化合物之前體藥物被投予哺乳動物病患時，其會個別分裂以形成自由態羥基、自由態胺基或自由態巯基。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物中之醇官能基之醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或胺官能基之醯胺衍生物等。

於本文中所揭示之發明亦意謂涵蓋結構(I)之所有藥學上可接受之化合物係以同位素方式標識，其方式是使一或多個原子被具有不同原子質量或質量數之原子置換。可被併入所揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘，譬如個別為$^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{123}I$及$^{125}I$。此等放射性標識化合物可用以幫助測定或度量化合物之有效性，例如藉由特徵鑒定作用之位置或模式，或作用之藥理學上重要位置之結合親和力。某些以同位素方式標識之結構(I)化合物，例如併入放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚，意即$^{3}H$，與碳-14，意即$^{14}C$，

鑒於其易於併入與立即偵測裝置，故特別可用於此項目的。

以較重質同位素取代，譬如氘，意即$^{2}H$，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。

以陽電子發射同位素取代，譬如$^{11}C$、$^{18}F$、$^{15}O$及$^{13}N$，可用於陽電子發射表面形態(PET)研究，以檢驗受質受體佔領。以同位素方式標識之結構(I)化合物可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術或藉類似如下文所述製備與實例中所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

於本文中所揭示之發明亦意欲涵蓋所揭示化合物之活體內代謝產物。此種產物可由於例如所投予化合物之氧化作用、還原作用、水解作用、醯胺化作用、酯化作用等所造成，主要是由於酵素過程。因此，本發明係包括藉由一種過程所產生之化合物，其包括對哺乳動物投予本發明之化合物，歷經一段足以產生其代謝產物之時間。此種產物典型上係以下述方式確認，將本發明之放射性標識化合物以可偵測劑量投予動物，譬如大白鼠、老鼠、天竺鼠、猴子，或投予人類，允許足夠時間發生新陳代謝作用，並自尿液、血液或其他生物試樣單離其轉化產物。

"安定化合物"與"安定結構"係意欲表示一種化合物，其足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

"哺乳動物"包括人類，與家中動物，譬如實驗室動物與家庭寵物(例如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔子)，及非家中動物，譬如野生動物等。

"選用"或"視情況"係意謂隨後描述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括其中該事件或狀況發生之情況及其中未發生之情況。例如"視情況經取代之芳基"係意謂芳基可以或可以不經取代，且說明文係包括經取代之芳基與未具有取代之芳基。

"藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑"係包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、增甜劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、矯味增強劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、安定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑，其已被美國食品藥物管理局許可為可接受供使用於人類或家畜動物。

"藥學上可接受之鹽"包括酸與鹼加成鹽兩者。

"藥學上可接受之酸加成鹽"係指保持自由態鹼之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的，且其係與無機酸類及有機酸類形成，該無機酸類譬如但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，該有機酸類譬如但不限於醋酸、2,2-二氯醋酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、桂皮酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、十二基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、

半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-酮基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、半乳糖二酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、柳酸、4-胺基柳酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、對-甲苯磺酸、三氟醋酸、十一烯酸等。

"藥學上可接受之鹼加成鹽"係指保持自由態酸之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的。此等鹽係製自添加無機鹼或有機鹼至自由態酸。衍生自無機鹼之鹽，包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽等。較佳無機鹽為銨、鈉、鉀、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽，包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代胺類，包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，譬如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲胺乙醇、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、苄苯乙胺、苄星(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、三乙醇胺、丁三醇胺、嘌呤、六氫吡咯、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂等。特佳有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己基胺、膽鹼及咖啡鹼。

通常，結晶化作用會產生本發明化合物之溶劑合物。於本文中使用之"溶劑合物"一詞係指包含一或多個本發明化合物分子與一或多個溶劑分子之聚集體。溶劑可為水，於此種情況中，溶劑合物可為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，本發明化合物可以水合物存在，包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及其相應之溶劑化合形式。本發明化合物可為真實溶劑合物，而在其他情況中，本發明化合物可僅只是保留偶發之水或水加上一部份偶發溶劑之混合物。

"醫藥組合物"係指本發明化合物與此項技藝中一般所接受用於傳輸生物活性化合物至哺乳動物例如人類之媒質之配方。此種媒質包括所有供其使用之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

"有效量"或"治療上有效量"係指本發明化合物之量，當其被投予哺乳動物，較佳為人類時，足以在哺乳動物較佳為人類中達成細菌感染之治療，如下文定義。構成"治療上有效量"之本發明化合物量，係依化合物、症狀及其嚴重性、投藥方式，以及欲被治療哺乳動物之年齡而改變，但可例行性地由一般熟諳此藝者關於其自有知識及本揭示內容而決定。

於本文中使用之"進行治療"或"治療作業"係涵蓋在具有吾人感興趣之疾病或症狀之哺乳動物(較佳為人類)中，治療吾人感興趣之疾病或症狀，且包括：

(i) 預防疾病或症狀發生於哺乳動物中，特別是當此種

哺乳動物易罹患該症狀，但尚未被診斷為具有該疾病時；

(ii) 抑制疾病或症狀，意即遏制其發展；

(iii) 舒解疾病或症狀，意即造成此疾病或症狀之退化；或

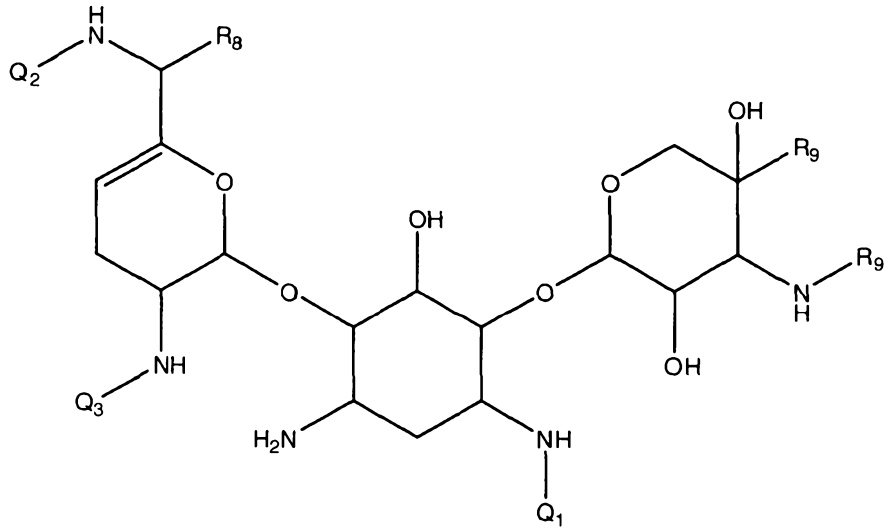
(iv) 減輕由於此疾病或症狀所造成之病徵，意即減輕疼痛而未著重於所從屬之疾病或症狀。於本文中使用之"疾病"與"症狀"術語可交換地使用，或可為不同，在於該特定病恙或症狀可能未具有已知病因劑(以致尚未研究出病因學)，且其因此尚未被認為是疾病，而僅為不期望之症狀或徵候簇，其中或多或少之特定病徵組合已被臨床家確認。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且因此可獲致對掌異構物、非對映異構物及其他立體異構形式，其可以絕對立體化學為觀點，被定義為(R)-或(S)-，或對胺基酸為(D)-或(L)-。本發明係意謂包括所有可能之異構物，以及其外消旋與光學上純形式。光學活性(+)與(-)、(R)-與(S)-或(D)-與(L)-異構物可使用對掌性合成單位或對掌性試劑製成，或使用習用技術解析，例如層析與分級結晶。製備/單離個別對掌異構物之習用技術，包括自適當光學上純先質之對掌性合成，或外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)之解析，使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)。當本文中所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有指定，否則此等化合物係意欲包括E與Z幾何異構物。同樣地，所有互變異構形式亦意欲被包含在內。

"立體異構物"係指由相同原子組成，藉相同鍵結結合，但具有不同三次元結構之化合物，其係不可交換。本發明意欲涵蓋各種立體異構物及其混合物，且包括"對掌異構物"，其係指兩種立體異構物，其分子係為彼此不可重疊鏡像。

"互變異構物"係指質子從分子之一個原子移轉至相同分子之另一個原子。本發明包括任何該化合物之互變異構物。

如上述，在本發明之一項具體實施例中，係提供具有抗細菌活性之化合物，該化合物具有下列結構(I)：

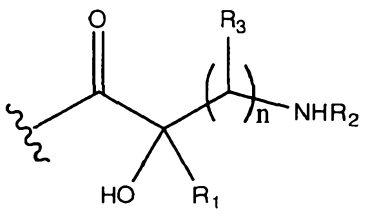


(I)

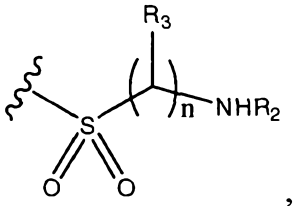
或其立體異構物、藥學上可接受之鹽或前體藥物，

其中：

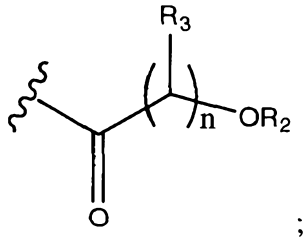
$Q_1$為氫，



，

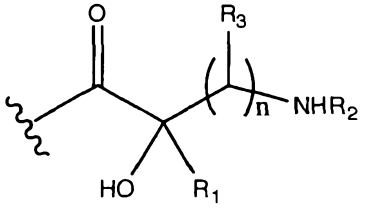


，或

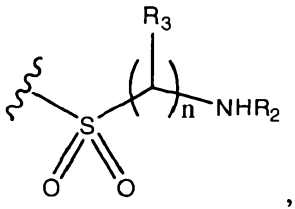


；

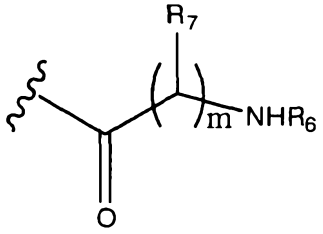
$Q_2$為氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(=NH)NR_4R_5$、$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$，



，

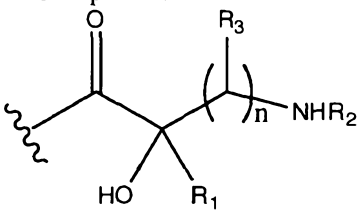


，或

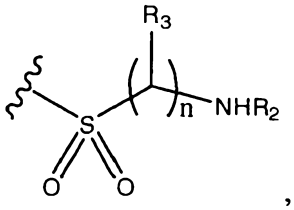


；

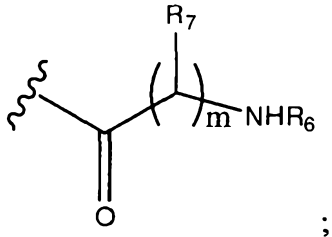
$Q_3$為氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(=NH)NR_4R_5$、$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$，



，



，或



；

各$R_1$，$R_2$，$R_3$，$R_4$，$R_5$，$R_8$及$R_{10}$係獨立為氫或$C_1$-$C_6$烷基，或$R_1$與$R_2$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環，或$R_2$與$R_3$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環，或$R_1$與$R_3$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之碳環，或$R_4$與$R_5$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環；

各$R_6$與$R_7$係獨立為氫、羥基、胺基或$C_1$-$C_6$烷基，或$R_6$與$R_7$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環；

各$R_9$係獨立為氫或甲基；

各$R_{11}$係獨立為氫、羥基、胺基或$C_1$-$C_6$烷基；

各$R_{12}$係獨立為羥基或胺基；

各n係獨立為0至4之整數；

各m係獨立為0至4之整數；且

各p係獨立為1至5之整數，及

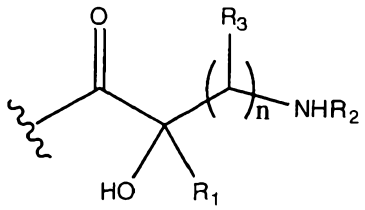
其中(i) $Q_1$，$Q_2$及$Q_3$之至少兩個不為氫，與(ii)若$Q_1$為氫，則$Q_2$與$Q_3$之至少一個為-C(=NH)$NR_4R_5$。

在進一步具體實施例中，$R_8$為氫。

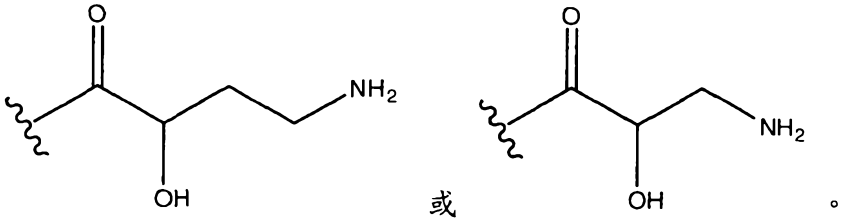
在進一步具體實施例中，各$R_9$為甲基。

在進一步具體實施例中，$Q_1$與$Q_2$不為氫。在前述之某些具體實施例中，$Q_3$為氫。

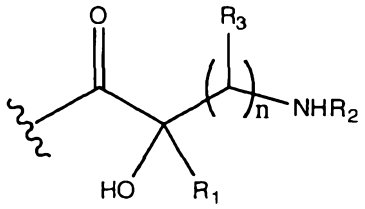
在前述之更特定具體實施例中，$Q_1$為：



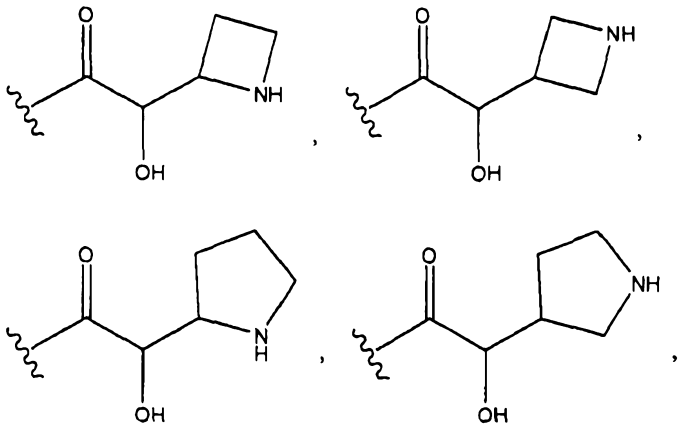
其中：$R_1$為氫；$R_2$為氫；且各$R_3$為氫。例如，$Q_1$可為：

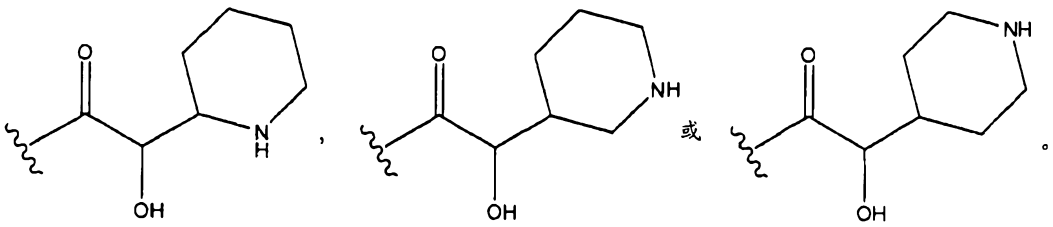


在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：

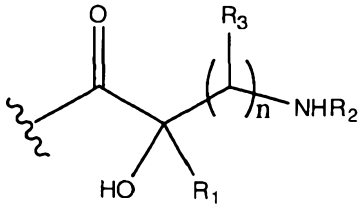


其中：$R_1$為氫；且$R_2$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。例如，$Q_1$可為：

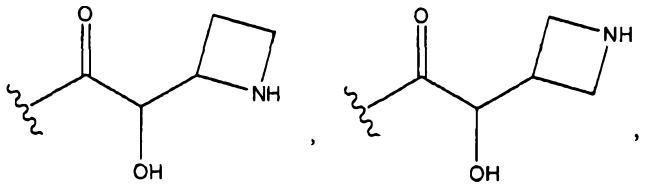


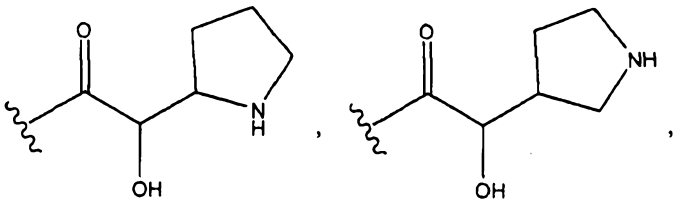


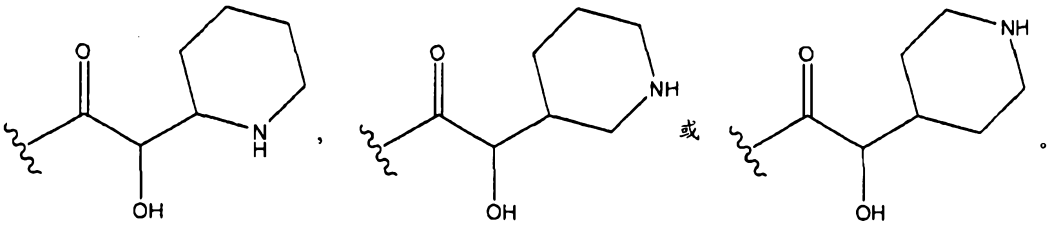
在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



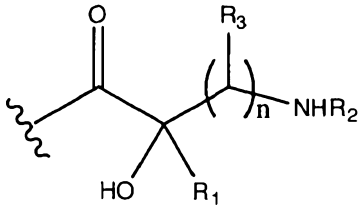
其中：$R_3$為氫；且$R_1$與$R_2$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。例如，$Q_1$可為：



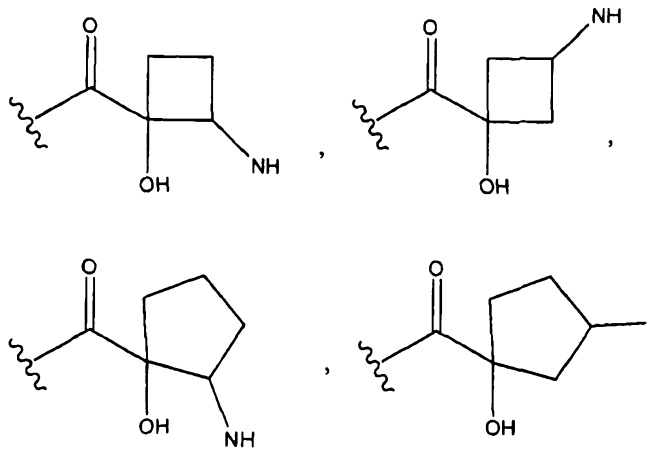


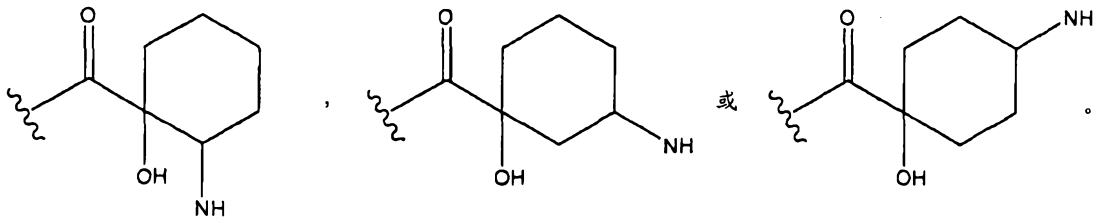


在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：

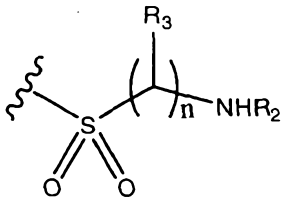


其中：$R_2$為氫；且$R_1$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之碳環。例如，$Q_1$可為：



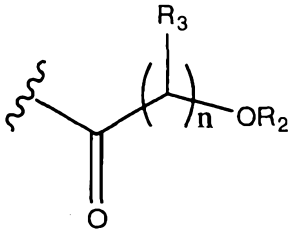


在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



其中：$R_2$為氫；且各$R_3$為氫。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



其中：$R_2$為氫；且各$R_3$為氫。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_2$為$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$。在某些具體實施例中，各$R_{10}$為氫。在某些具體實施例中，各$R_{11}$為氫。

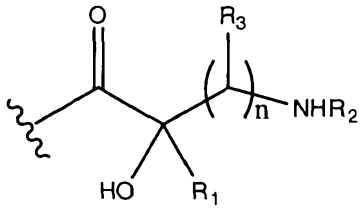
在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_2$為視情況經取代之環烷基烷基。在某些具體實施例中，$Q_2$係為未經取代。

在某些具體實施例中，$Q_2$係被羥基或胺基取代。

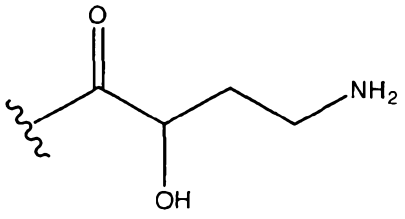
在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_2$為視情況經取代之雜環基烷基。在某些具體實施例中，$Q_2$係為未經取代。在某些具體實施例中，$Q_2$係被羥基或胺基取代。

在其他進一步具體實施例中，$Q_1$與$Q_3$不為氫。在某些具體實施例中，$Q_2$為氫。

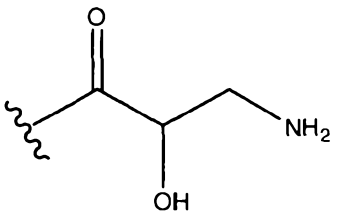
在前述之更特定具體實施例中，$Q_1$為：




其中：$R_1$為氫；$R_2$為氫；且各$R_3$為氫。例如，$Q_1$可為：

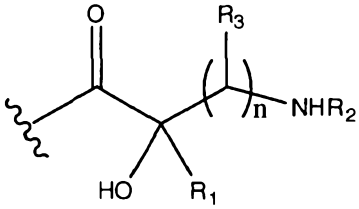



或




。

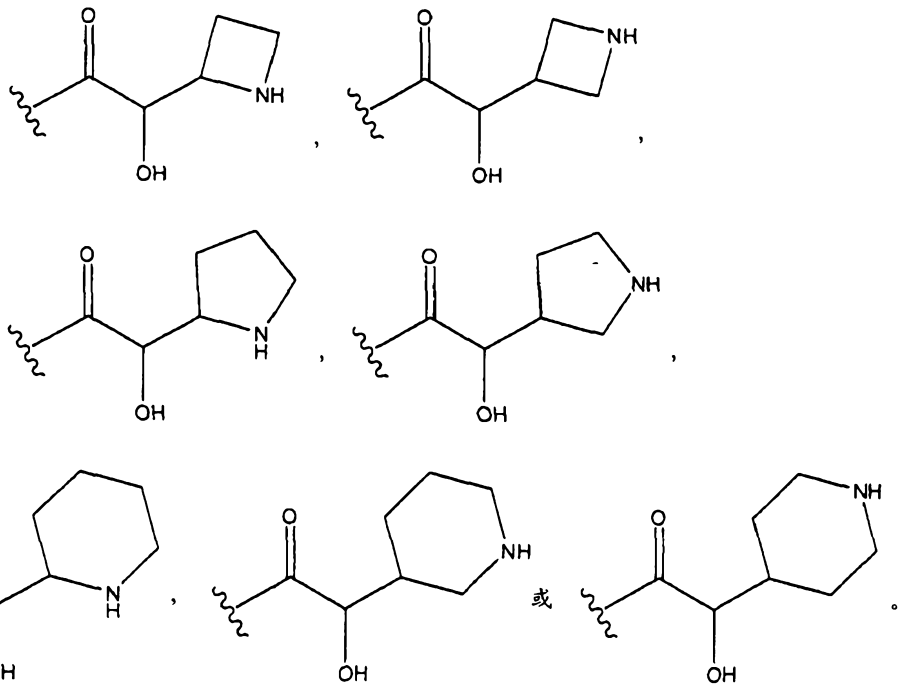
在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



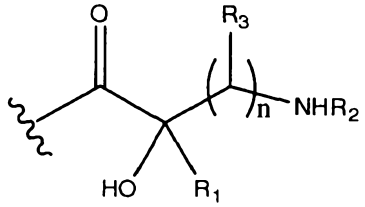

其中：

$R_1$為氫；且

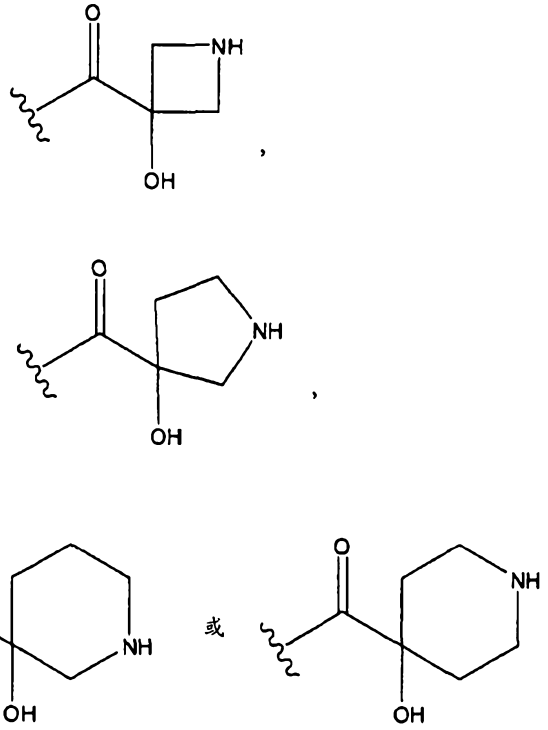
$R_2$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。例如，$Q_1$可為：



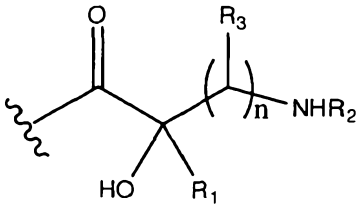
在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



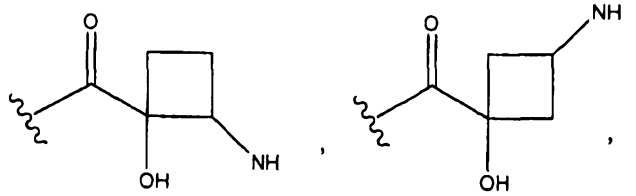
其中：$R_3$為氫；且$R_1$與$R_2$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。例如，$Q_1$可為：

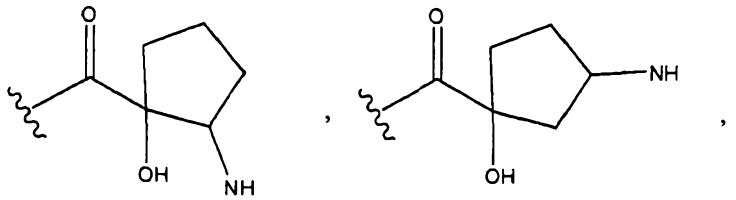


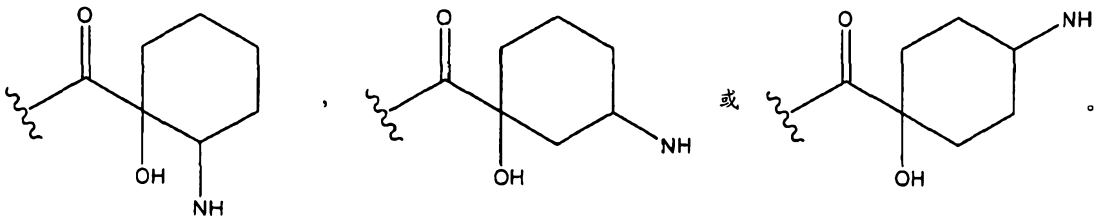
在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



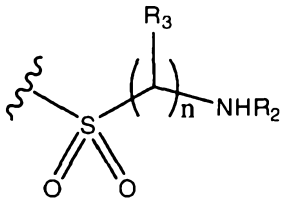
其中：$R_2$為氫；且$R_1$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之碳環。例如，$Q_1$可為：





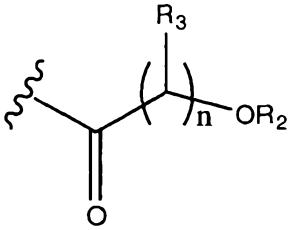


在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



其中：$R_2$為氫；且各$R_3$為氫。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_1$為：



其中：$R_2$為氫；且各$R_3$為氫。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_3$為$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$。在某些具體實施例中，各$R_{10}$為氫。在某些具體實施例中，各$R_{11}$為氫。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_3$為視情況經取代之環烷基烷基。在某些具體實施例中，$Q_3$係為未經取代。在某些具體實施例中，$Q_3$係被羥基或胺基取代。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_3$為視情況經取代之雜環基烷基。在某些具體實施例中，$Q_3$係為未經取代。在某些具體實施例中，$Q_3$係被羥基或胺基取代。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_3$為視情況經取代之雜環基。在某些具體實施例中，$Q_3$係為未經取代。在某些具體實施例中，$Q_3$係被羥基或胺基取代。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_3$為$-C(=NH)NH_2$。

在其他進一步具體實施例中，$Q_2$與$Q_3$不為氫。在某些具體實施例中，$Q_1$為氫。

在前述之更特定具體實施例中，$Q_2$為$-C(=NH)NH_2$。

在前述之其他更特定具體實施例中，$Q_3$為$-C(=NH)NH_2$。

應明瞭的是，如上述結構(I)化合物之任何具體實施例，及如上述關於結構(I)化合物中之$Q_1$，$Q_2$，$Q_3$，$R_1$，$R_2$，$R_3$，$R_4$，$R_5$，$R_6$，$R_7$，$R_8$，$R_9$，$R_{10}$，$R_{11}$或$R_{12}$基團之本文所提出任何特定取代基，可獨立與結構(I)化合物之其他具體實施例及/或取代基合併，以形成未明確地敘述於上文之本發明具體實施例。此外，在取代基之清單列示特定具體實施例及/或請求

項中之任何特定取代基之情況中，應明瞭的是，各個別取代基可自特定具體實施例及/或請求項刪除，且其餘取代基之清單係被認為是在本發明之範圍內。

對投藥之目的而言，本發明化合物可以粗製化學品投予，或可經調配成醫藥組合物。本發明之醫藥組合物係包含結構(I)化合物，及藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。結構(I)化合物係存在於組合物中，其量可有效治療吾人感興趣之特定疾病或症狀-意即其量足以治療細菌感染，且較佳為對病患具有可接受之毒性。結構(I)化合物之抗細菌活性可由熟諳此藝者測定，例如按下文實例中所述。適當濃度與劑量可容易地由熟諳此藝者測定。

本發明化合物係具有抵抗廣範圍之革蘭陽性與革蘭陰性細菌以及腸桿菌屬及厭氧菌之抗細菌活性。代表性容易感受之生物體係一般性地包括此等革蘭陽性與革蘭陰性、需氧與厭氧生物體，其生長可藉由本發明化合物抑制，譬如葡萄球菌屬、乳桿菌屬、鏈球菌屬、八疊球菌屬、埃希氏菌屬、腸桿菌屬、克雷伯氏菌屬、假單胞菌屬、不動桿菌屬、分枝桿菌屬、變形菌屬、彎曲桿菌屬、檸檬酸細桿屬、奈瑟氏球菌屬、芽孢桿菌屬、擬桿菌屬、消化球菌屬、梭菌屬、沙門桿菌屬、志賀氏菌屬、沙雷氏菌屬、嗜血桿菌屬、布魯氏菌屬及其他生物體。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，呈純形式或在適當醫藥組合物中之投藥，可經由充作類似利用性之藥劑之任何所接受投藥模式進行。本發明之醫藥組合物可經由將

本發明化合物與適當藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑合併而製成，且可被調配成製劑，呈固體、半固體、液體或氣體形式，譬如片劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸藥、凝膠、微球體及氣溶膠。投予此種醫藥組合物之典型途徑包括但不限於口服、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、面頰、直腸、陰道及鼻內。於本文中使用之非經腸一詞，包括皮下注射、靜脈內、肌內、胸骨內注射或灌注技術。本發明之醫藥組合物係經調配，以允許其中所包含之活性成份在對病患投予該組合物時係為生物可利用。被投予患者或病患之組合物係採取一或多種劑量單位形式，其中例如片劑可為單一劑量單位，而呈氣溶膠形式之本發明化合物之容器可容納多個劑量單位。製備此種劑型之實際方法係為熟諳此藝者所已知或將為其所明瞭；例如，參閱 *Remington：製藥科學與實務*，第20版 (Philadelphia製藥學與科學學院，**2000**)。欲被投予之組合物無論如何將含有治療上有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，以根據本發明之陳述內容治療吾人感興趣之疾病或症狀。

本發明之醫藥組合物可呈固體或液體形式。於一方面，載劑為微粒子，以致組合物係例如呈片劑或粉末形式。載劑可為液體，其中組合物為例如口服糖漿、可注射液體或可用於例如吸入投藥之氣溶膠。

當欲供口服投藥時，醫藥組合物較佳係呈無論是固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式係被

包含在本文中被視為無論是固體或液體之形式中。

作為供口服投藥用之固體組合物，醫藥組合物可被調配成粉末、顆粒、壓縮片劑、丸劑、膠囊、口香糖、扁片或其類似形式。此種固體組合物典型上含有一或多種惰性稀釋劑或可食用載劑。此外，一或多種下列物質可以存在：黏合劑，譬如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶性纖維素、西黃著樹膠或明膠；賦形劑，譬如澱粉、乳糖或糊精，崩解劑，譬如海藻酸、海藻酸鈉、Primogel、玉米澱粉等；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂或Sterotex；助流劑，譬如膠態二氧化矽；增甜劑，譬如蔗糖或糖精；矯味劑，譬如薄荷、柳酸甲酯或橘子矯味劑；及著色劑。

當醫藥組合物係呈膠囊之形式，例如明膠膠囊時，除了上述類型之物質以外，其可含有液體載劑，譬如聚乙二醇或油。

醫藥組合物可呈液體之形式，例如酏劑、糖漿、溶液、乳化液或懸浮液。此液體可供口服投藥，或藉由注射傳輸，作為兩種實例。當欲供口服投藥時，較佳組合物除了本發明化合物以外，含有一或多種增甜劑、防腐劑、染料/著色劑及矯味增強劑。在意欲藉由注射投予之組合物中，一或多種界面活性劑、防腐劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、安定劑及等滲劑可被加入。

本發明之液體醫藥組合物，無論其係為溶液、懸浮液或其他類似形式，可包含一或多種下列佐劑：無菌稀釋劑，譬如注射用水，鹽水溶液，較佳為生理食鹽水，林格氏溶

液，等滲氯化鈉，不揮發油，譬如合成單或二酸甘油酯，其可充作溶劑或懸浮媒質，聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑，譬如苄醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，譬如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，譬如乙二胺四醋酸；緩衝劑，譬如醋酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及調整滲透性之作用劑，譬如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可被裝在由玻璃或塑膠製成之安瓿瓶、用後即棄注射器或多重劑量小玻瓶中。生理食鹽水為較佳佐劑。可注射醫藥組合物較佳為無菌。

欲供無論是非經腸或口服投藥用之本發明液體醫藥組合物應含有一數量之本發明化合物，以致將獲得適當劑量。

本發明之醫藥組合物可能欲供局部投藥，於此種情況中，載劑可適當地包括溶液、乳化液、軟膏或凝膠基料。例如，此基料可包括一或多種下列物質：石蠟油、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蠟、礦油，稀釋劑，譬如水與醇，及乳化劑與安定劑。增稠劑可存在於供局部投藥之醫藥組合物中。若欲供經皮投藥，則組合物可包括經皮貼藥或離子電滲裝置。

本發明之醫藥組合物可能欲供直腸投藥，呈例如栓劑形式，其將在直腸中熔解，並釋出藥物。供直腸投藥之組合物可含有油質基料，作為適當無刺激性賦形劑。此種基料係包括但不限於羊毛脂、可可豆脂及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物可包含各種物質，其係修改固體或液體劑量單位之物理形式。例如，此組合物可包含會形成塗層外殼環繞活性成份之物質。形成塗層外殼之物質典型

上為惰性，且可選自例如糖、蟲膠及其他腸溶性塗覆劑。或者，活性成份可被裝入明膠膠囊中。

呈固體或液體形式之本發明醫藥組合物可包含一種會結合至本發明化合物，且藉以幫助化合物傳輸之作用劑。可以此能力發生作用之適當作用劑包括單株或多株抗體、蛋白質或微脂粒。

本發明之醫藥組合物可包含劑量單位，其可以氣溶膠投予。氣溶膠一詞係用以表示多種系統，範圍從膠態性質者至包含加壓包裝之系統。傳輸可藉由液化或壓縮氣體，或藉由會分配活性成份之適當泵系統。本發明化合物之氣溶膠可以單相、兩相或三相系統傳輸，以傳輸活性成份。氣溶膠之傳輸包括必要之容器、促動器、活門、亞容器等，其可一起構成套件。熟諳此藝者無需過度實驗即可決定較佳氣溶膠。

本發明之醫藥組合物可藉由醫藥技藝上所習知之操作法製成。例如，意欲藉由注射投予之醫藥組合物，可藉由將本發明化合物與無菌蒸餾水合併以形成溶液而製成。可添加界面活性劑，以幫助均勻溶液或懸浮液之形成。界面活性劑為以非共價方式與本發明化合物交互作用，以促進化合物在水溶液傳輸系統中之溶解或均勻懸浮之化合物。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽係以治療上有效量投予，其將依多種因素而改變，包括所採用特定化合物之活性；化合物之代謝安定性與作用長度；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；投藥模式與時間；排泄

速率；藥物組合；特定病症或症狀之嚴重性；及接受治療之病患。

本發明化合物或其藥學上可接受之衍生物，亦可在與一或多種其他治療劑投藥之同時、之前或之後投藥。此種組合療法包括含有本發明化合物與一或多種其他活性劑之單一醫藥劑量配方之投藥，以及本發明化合物與各活性劑以其自有個別醫藥劑量配方之投藥。例如，本發明之化合物與另一種活性劑可以單一口服劑量組合物，譬如片劑或膠囊，一起投予病患，或各藥劑以個別口服劑量配方投予。在使用個別劑量配方之情況下，本發明化合物與一或多種其他活性劑可在基本上同一時間下，意即同時，或在個別交錯時間下投藥，意即相繼；應明瞭組合療法係包括所有此等服用法。

應明瞭的是，於本說明文中，所描繪化學式之取代基及/或變數之組合只有在此種組合會造成安定化合物時才可允許。

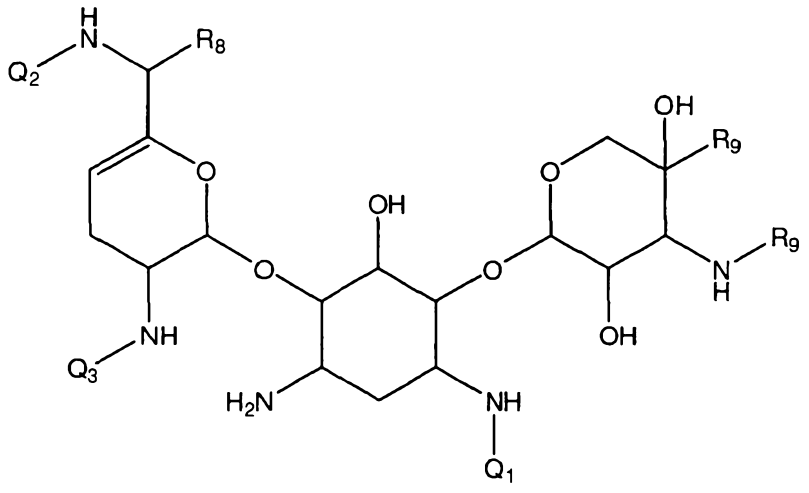
熟諳此藝者亦應明瞭的是，在本文所述之合成方法中，中間化合物之官能基可能必須藉由適當保護基保護。此種官能基包括羥基、胺基、巯基及羧酸。對羥基之適當保護基包括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)、四氫哌喃基、苄基等。對胺基、甲脒基及胍基之適當保護基包括第三-丁氧羰基、苄氧羰基等。對巯基之適當保護基包括-C(O)-R"(其中R"為烷基、芳基或芳烷基)、對-甲氧基苄

基、三苯甲基等。對羧酸之適當保護基包括烷基、芳基或芳烷基酯類。保護基可根據標準技術添加或移除，其係為熟諳此藝者所已知且如本文中所述。保護基之使用係詳細描述於Green, T.W. 與P.G.M. Wuts, *有機合成之保護基*(**1999**), 第3版, Wiley中。如熟諳此藝者將明瞭，保護基亦可為聚合體樹脂，譬如Wang樹脂、Rink樹脂或氯化2-氯基三苯甲烷樹脂。

熟諳此藝者亦應明瞭的是，雖然本發明化合物之經保護衍生物本身可能未具有藥理學活性，但其可被投予哺乳動物，接著在身體中經生物代謝，以形成具藥理學活性之本發明化合物。此種衍生物可因此被描述為"前體藥物"。本發明化合物之所有前體藥物係被包含在本發明之範圍內。

再者，以自由態鹼或酸形式存在之所有本發明化合物可藉熟諳此藝者已知之方法，經由以適當無機或有機鹼或酸處理，而被轉化成其藥學上可接受之鹽。本發明化合物之鹽可藉標準技術被轉化成其自由態鹼或酸形式。

下述實例係說明製造本發明化合物之各種方法，意即結構(I)化合物：




(I)

其中$Q_1$, $Q_2$, $Q_3$, $R_8$及$R_9$均如本文定義。應明瞭的是，熟諳此藝者可藉類似方法或藉由合併熟諳此藝者已知之其他方法製造此等化合物。亦應明瞭的是，熟諳此藝者係能夠以類似下文所述之方式，利用適當起始成份，並修正合成參數，按需要而定，製造未明確地說明於下文之結構(I)之其他化合物。一般而言，起始成份可得自一些來源，譬如Sigma Aldrich, Lancaster合成公司, Maybridge, Matrix Scientific, TCI及FluoroChem USA等，或根據熟諳此藝者所已知之來源合成(參閱，例如高等有機化學：反應、機制及結構, 第5版(Wiley, 2000年12月))，或按本文中所述製備。

提供下述實例，以供說明之目的，而非限制。

【實施方式】

實例

一般合成程序

程序1：還原胺化作用

方法A：於紫蘇黴素衍生物(0.06毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之正在攪拌溶液內，添加醛(0.068毫莫耳)、矽膠承載之氰基硼氫化物(0.1克，1.0毫莫耳/克)，並將反應混合物藉由微波照射加熱至100℃ (100瓦特功率)，歷經15分鐘。反應係藉MS確認完成，且一旦完成，即藉迴轉式蒸發移除所有溶劑。使所形成之殘留物溶於EtOAc (20毫升)中，並以5% $NaHCO_3$ (2 x 5毫升)，接著以鹽水(5毫升)洗滌。然後，使有機相以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發移除溶劑。

方法B：於紫蘇黴素衍生物(0.078毫莫耳)在DMF (1毫升)

中之溶液內，添加3Å分子篩(15-20)，接著為醛(0.15毫莫耳)，並使反應物振盪2.5小時。反應係藉MS確認完成，且若需要，則添加更多醛(0.5當量)。然後在0℃下，將反應混合物逐滴添加至$NaBH_4$(0.78毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之正在攪拌溶液內，並將反應物攪拌1小時。以$H_2O$(2毫升)與EtOAc (2毫升)稀釋反應物。分離有機層，且將水層以EtOAc (3 x 3毫升)萃取。使合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序2：PNZ去除保護**

於PNZ保護之紫蘇黴素衍生物(0.054毫莫耳)在EtOH (1.5毫升)與$H_2O$ (1毫升)中之正在攪拌溶液內，添加1N NaOH (0.3毫升)，接著為$Na_2S_2O_4$(0.315毫莫耳)，並將反應混合物在70℃下加熱12小時。反應進展係藉MS監測。一旦完成，即以$H_2O$ (5毫升)稀釋反應混合物，然後以EtOAc (2 x 10毫升)萃取。將合併之有機層以$H_2O$ (2 x 5毫升)、鹽水(5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序3：Boc去除保護**(在此等條件下移除第三-丁基二甲基矽烷基保護基)

**重要事項**：在Boc去除保護之前，試樣必須在高真空下，藉由泵送充分乾燥3小時。

**方法A**：於Boc保護之紫蘇黴素(0.054毫莫耳)在DCM (1毫升)中之正在攪拌溶液內，添加3Å分子篩(4-6)與三氟醋酸(0.6毫升)。將反應物在室溫下攪拌1小時，且藉MS確認完成。於完成時，以醚(15毫升)稀釋反應混合物，以誘發沉

澱作用。使小玻瓶離心，並將上層清液傾析。以醚(2 x 15毫升)洗滌沉澱物，傾析，及在真空下乾燥。

**方法B**：於Boc-保護之紫蘇黴素衍生物(0.078毫莫耳)在DCM(1.5毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下添加三氟醋酸(1.5毫升)。將反應物攪拌45分鐘，且藉MS確認完成。於完成時，將反應物以二氯乙烷(10毫升)稀釋，及濃縮至乾涸。重複最後稀釋/濃縮步驟兩次。

**程序4：BOP與PyBOP偶合**

**方法A**：於紫蘇黴素衍生物(0.078毫莫耳)在DMF (1毫升)中之正在攪拌溶液內，添加酸(0.16毫莫耳)，接著為PyBOP(0.16毫莫耳)與DIPEA (0.31毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜。以EtOAc (3毫升)與$H_2O$ (3毫升)稀釋反應混合物，且分離水層，並以EtOAc (3 x 3毫升)萃取。使合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**方法B**：於紫蘇黴素衍生物(0.073毫莫耳)在DMF (1毫升)中之正在攪拌溶液內，添加酸(0.102毫莫耳)、DIPEA (0.43毫莫耳)及BOP (0.102毫莫耳)在DMF (1毫升)中之溶液，並將反應物攪拌4小時，且藉MS監測其進展。將反應混合物以水(8毫升)稀釋，並以EtOAc (2 x 10毫升)萃取。將合併之有機層以5% $NaHCO_3$水溶液(2 x 3毫升)與鹽水(3毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序5：環氧化物開環**

於紫蘇黴素衍生物(0.06毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之正在攪拌溶液內，添加環氧化物(0.07毫莫耳)、$LiClO_4$(0.15毫

莫耳)，並將反應混合物藉由微波照射加熱至100℃，歷經90分鐘。反應進展係藉MS監測。於完成時，藉迴轉式蒸發移除溶劑。使所形成之殘留物溶於EtOAc (20毫升)中，以$H_2O$ (2 x 5毫升)與鹽水(5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序6：鄰苯二甲醯亞胺基去除保護**

於鄰苯二甲醯亞胺基保護之紫蘇黴素(0.064毫莫耳)在EtOH (3毫升)中之正在攪拌溶液內，添加肼(0.32毫莫耳)，並將反應混合物加熱至回流，歷經2小時。反應進展係藉MS監測。於冷卻至室溫後，環狀副產物係沉澱，並藉過濾移除。使濾液濃縮至乾涸，而產生殘留物，使其溶於EtOAc (20毫升)中，以5% $NaHCO_3$ (2 x 5毫升)與鹽水(5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序7：胍鹽基團之添加**

於紫蘇黴素衍生物(0.063毫莫耳)在DMF (1毫升)中之正在攪拌溶液內，添加1H-吡唑-1-羧甲脒鹽酸鹽(0.09毫莫耳)，接著為DIPEA (0.862毫升)，並將反應混合物加熱至80℃，且攪拌過夜。反應進展係藉MS監測。於完成時，使反應混合物冷卻至室溫，及以水(3毫升)稀釋。分離水相，並以EtOAc (2 x 5毫升)萃取，且將合併之有機物質以鹽水(5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序8：硝基苯磺醯基化作用**

於紫蘇黴素衍生物(0.23毫莫耳)在DCM (20毫升)中之正在攪拌溶液內，添加氯化2-硝基苯磺醯(0.25毫莫耳)與DIPEA

(0.3 毫莫耳)，並將反應物攪拌3小時。反應進展係藉MS監測。於完成時，藉迴轉式蒸發移除DCM，且使所形成之殘留物溶於醋酸乙酯(50毫升)中，並以5% $NaHCO_3$(2 x 10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌。然後，使合併之有機層以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序9：硝基苯磺醯基去除保護**

於硝基苯磺醯基保護之紫蘇黴素衍生物(0.056毫莫耳)在DMF(1.5毫升)中之正在攪拌溶液內，添加苯硫醇(0.224毫莫耳)、$K_2CO_3$(1.12毫莫耳)，並將反應混合物攪拌2小時，且藉MS監測其進展。於完成時，將反應混合物以水(5毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(2 x 10毫升)萃取。將合併之有機層以水(2 x 5毫升)與鹽水(5毫升)洗滌，以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序10：藉由氫解作用之PNZ移除**

於紫蘇黴素衍生物(0.41毫莫耳)在EtOH (60毫升)中之正在攪拌溶液內，添加AcOH (0.14毫升)，接著為Pd/C (30重量%)。將反應容器抽氣，並裝滿 $H_2$(1大氣壓)，且將反應混合物攪拌6小時。然後，將反應容器抽氣，並裝滿氮。經過矽藻土墊藉過濾移除固體，及以MeOH(10毫升)洗滌。溶劑蒸發，獲得所要之產物。

**程序11：單烷基化作用**

於硝基苯磺醯基保護之紫蘇黴素衍生物(0.072毫莫耳)在DMF(1.5毫升)中之正在攪拌溶液內，添加鹵化烷(0.144毫莫耳)、$K_2CO_3$(0.216毫莫耳)，並將反應混合物加熱至80℃，且

藉MS監測其進展。於完成時，將反應混合物以水(2毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(2 x 5毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(1.5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序12：磺醯化作用**

於紫蘇黴素骨架(0.067毫莫耳)在DCM (3毫升)中之正在攪拌溶液內，添加DIPEA (0.128莫耳)與氯化磺醯(0.07毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌，藉MS監測其進展。一旦完成，即藉迴轉式蒸發移除溶劑，且使殘留物溶於醋酸乙酯(20毫升)中，以5% $NaHCO_3$(2 x 5毫升)與鹽水(5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序13：N-Boc保護**

於胺(4.64毫莫耳)在THF (10毫升)中之正在攪拌溶液內，添加1N NaOH (10毫升)，接著為Boc-酐(5.57毫莫耳)，且反應進展係藉MS確認。一旦完成，即藉迴轉式蒸發移除THF，並添加水(40毫升)。分離水相，且以$Et_2O$ (2 x 30毫升)萃取。藉由添加稀$H_3PO_4$使水相酸化至pH 3，然後以EtOAc (2 x 60毫升)萃取。將合併之有機層以$H_2O$ (2 x 30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序14：環氧化物之合成**

於烯烴(5.16毫莫耳)在氯仿(20毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下添加間-氯過苯甲酸(8.0毫莫耳)，並將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，然後。使其溫熱至室溫。反應進展係藉MS與TLC監測，且按需要而定，添加另外數份之

m-CPBA。於完成時，將反應混合物以氯仿(50毫升)稀釋，並以10% $Na_2SO_3$水溶液(2 x 30毫升)、10% $NaHCO_3$水溶液(2 x 50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。使有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生粗產物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯0-25%)。

**程序15：關於α-羥基羧酸合成之一般程序**

**步驟#1. O-(三甲基矽烷基)氰醇：**

於裝有磁攪拌棒與乾燥管之50毫升燒瓶中，添加酮或醛(0.010毫莫耳)，接著為THF(50毫升)、氰化三甲基矽烷(1.39克，14毫莫耳)及碘化鋅(0.090克，0.28毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌24小時。溶劑蒸發，獲得殘留物，使其溶於EtOAc(60毫升)中，以5% $NaHCO_3$水溶液(2 x 30毫升)、$H_2O$(30毫升)及鹽水(30毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生粗製物，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

**步驟#2. 酸水解成α-羥基羧酸：**

將AcOH(25毫升)與濃HCl(25毫升)添加至得自步驟#1之未純化物質，並使反應混合物回流2-3小時。然後，使反應混合物濃縮至乾涸，而得白色固體，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

**步驟#3. Boc保護：**於得自步驟#2之固體在2M NaOH(20毫升)與i-PrOH(20毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下，以小量分次添加$Boc_2O$(6.6克，3毫莫耳)，並使反應混合物溫熱至室溫，歷經4小時。然後，使i-PrOH蒸發，且添加$H_2O$(50

毫升），及分離水相，並以$Et_2O$ (2 x 30毫升)萃取。藉由添加稀$H_3PO_4$使水層酸化至pH 3，且以EtOAc (2 x 60毫升)萃取。將合併之有機層以$H_2O$ (2 x 30毫升)與鹽水(30毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之N-Boc-$\alpha$-羥基羧酸，56-72%產率。

**所使用之醛類與酮類**：N-Boc-3-四氫吡咯酮、N-Boc-3-一氮四圜酮、N-Boc-4-六氫吡啶酮及N-Boc-3-一氮四圜羧醛。

**程序16：胺藉由Fmoc基團之保護**

於胺(0.049莫耳)在DCM (100毫升)中之正在攪拌溶液內，添加DIPEA (16毫升，0.099莫耳)，並使反應混合物冷卻至0℃。然後分次添加Fmoc-Cl (12.8克，0.049莫耳)，歷經數分鐘，且使反應物溫熱至室溫，歷經2小時。將有機層以水(2 x 50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生Fmoc保護之胺(90-95%產率)。

**程序17：Mitsunobu烷基化作用**

於硝基苯磺醯基化紫蘇黴素衍生物(0.087毫莫耳)在甲苯(2.5毫升)中之正在攪拌溶液內，添加醇(0.174毫莫耳)、三苯膦(0.174毫莫耳)，並使反應混合物在4℃冷藏室中冷卻10分鐘。接著添加DEAD之經冷卻溶液(0.174毫莫耳，在2毫升無水甲苯中)，並使反應物振盪過夜。反應進展係藉MS監測，且若需要，則添加另外之醇與三苯膦。一旦完成，即添加醋酸乙酯(30毫升)，並將有機相以5% $NaHCO_3$水溶液(2 x 5毫升)與鹽水(5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序18：醛類經由TEMPO/漂白劑氧化作用之合成**

於醇(1.54毫莫耳)在DCM (4毫升)中之激烈攪拌溶液內，添加TEMPO (0.007克，0.045毫莫耳，0.03莫耳%)與2M KBr水溶液(75毫升，0.15毫莫耳，10莫耳%)，並使反應混合物冷卻至-10℃。在另一個燒瓶中，使$NaHCO_3$(0.5克，9.5毫莫耳)溶於漂白劑(25毫升，Chlorox 6.0% NaOCl)中，而產生0.78M經緩衝之NaOCl溶液。將此剛製成之0.78M NaOCl溶液(2.3毫升，1.8毫莫耳，117莫耳%)添加至反應混合物中，歷經5分鐘，並將反應物於0℃下再攪拌30分鐘。分離有機相，且以二氯甲烷(2 x 4毫升)萃取水層。將合併之有機層以10% $Na_2S_2O_3$水溶液(4毫升)、飽和$NaHCO_3$水溶液(2 x 4毫升)、鹽水(5毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，及濃縮至乾涸。

**程序19：醇類經由硼烷還原作用之合成**

於酸(1.5毫莫耳)在THF (5毫升)中之正在攪拌溶液內，在-10℃下慢慢添加1.0M $BH_3$-THF (2.98毫升，2.98毫莫耳)。將反應混合物於-10℃下再攪拌激烈3分鐘，然後，使其溫熱至室溫過夜。藉由逐滴添加HOAc/$H_2O$之溶液(1:1 v/v，2.0毫升)使反應淬滅。藉迴轉式蒸發移除THF，並添加飽和$NaHCO_3$水溶液(15毫升)。以DCM (3 x 5毫升)萃取水層，且將合併之有機層以飽和$NaHCO_3$水溶液(2 x 5毫升)、鹽水(10毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**程序20：EDC偶合**

於紫蘇黴素衍生物(0.048毫莫耳)在DMF (0.3毫升)與THF (0.6毫升)中之正在攪拌溶液內，添加EDC (0.058毫莫耳)，接

著為HONb (0.062毫莫耳)與酸(0.058毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜。以$H_2O$(2毫升)使反應淬滅，且添加EtOAc(4毫升)。將有機層以飽和$NaHCO_3$水溶液、飽和$NH_4Cl$水溶液洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。

**一般純化程序**

**方法#1：藉鹼性條件之純化**

流動相：

A - 水，具有10 mM $NH_4OH$

B - 乙腈，具有10 mM $NH_4OH$

管柱：

A：Waters-XTerra預備MS C18 OBD管柱

19x100毫米，5微米

梯度液：20分鐘，在0%下，接著為0-20%，於200分鐘內，在20毫升/分鐘之流率下

B：Waters-XTerra預備MS C18 OBD管柱

50x100毫米，5微米

梯度液：20分鐘，在0%下，接著為0-20%，於200分鐘內，在20毫升/分鐘之流率下

使用Waters-XTerra，收集係藉MS信號觸發。使經收集之溶離份藉由凍乾而乾燥，且藉LC/MS/ELSD分析。合併純溶離份，及藉LC/MS/ELSD分析，以供最後純度檢驗。定量係藉LC/MS/CLND系統達成。

**方法#2：藉酸性條件之純化**

流動相：

A - 水，具有 0.1% TFA

B - 乙腈，具有 0.1% TFA

管柱：

A： Microsorb BDS Dynamax

21.4 x 250 毫米，10 微米，100Å

梯度液：0-100%，流率 25 毫升 / 分鐘

B： Microsorb BDS Dynamax

41.4 x 250 毫米，10 微米，100Å

梯度液：0-100%，流率 45 毫升 / 分鐘

**方法#3：親水性交互作用層析 (HILIC) 純化**

緩衝劑：

緩衝劑 A - 3400 毫升乙腈

-600 毫升水

-15 毫升醋酸

-15 毫升 TEA

緩衝劑 B-4000 毫升水

-100 毫升 TEA

-100 毫升醋酸

管柱：PolyC-多羥基乙基 A

150x21 毫米，5 微米

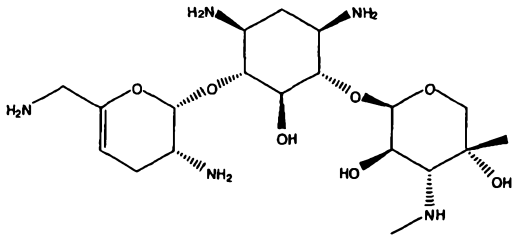
梯度液：20-70% 10 毫升 /35 分鐘

使用 ELSD 信號以觸發收集。使溶離份藉由凍乾而乾燥，且藉 LC/MS/ELSD 分析。然後合併純溶離份，以水稀釋，並凍乾。使經乾燥之溶離份再一次溶於水中，及第三次凍乾，

以確保完全移除TEA。顯示微量TEA之任何試樣係經過另外之乾燥。關於釋出，係使經純化之化合物以>10毫克/毫升濃度溶解。最後純度檢驗係藉LC/MS/ELSD達成，且定量係藉LC/MS/CLND達成。

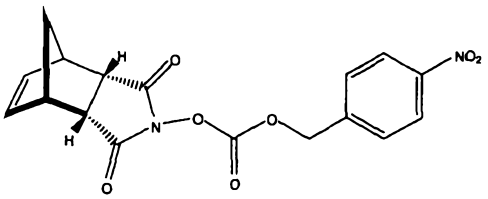
## 共用中間物

**紫蘇黴素**



將Amberlite IRA-400 (OH形式) (200克)以MeOH (3 x 200毫升)洗滌。於MeOH中之已洗滌樹脂(150毫升)之正在攪拌懸浮液內，添加紫蘇黴素硫酸鹽(20.0克，0.029莫耳)，並將混合物攪拌過夜。然後過濾樹脂，且以MeOH (100毫升)洗滌，及使合併之有機層濃縮至乾涸，而產生所要之紫蘇黴素(11.57克，0.026莫耳，89.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值448.3, 實測值448.1.

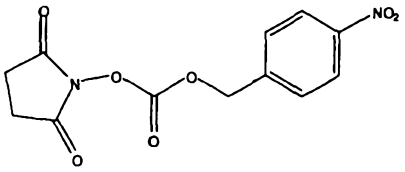
**(N-羥基-5-正菪烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-4-硝基-苯甲酸酯**



於氯甲酸4-硝基苄酯(5.0克，0.023莫耳)在THF (90毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下添加N-羥基-5-正菪烯-2,3-二羧醯亞胺(4.16克，0.023莫耳)，接著逐滴添加$Et_3N$ (3.2毫升，0.02莫耳)在THF (50毫升)中之溶液，並將反應物攪拌4小

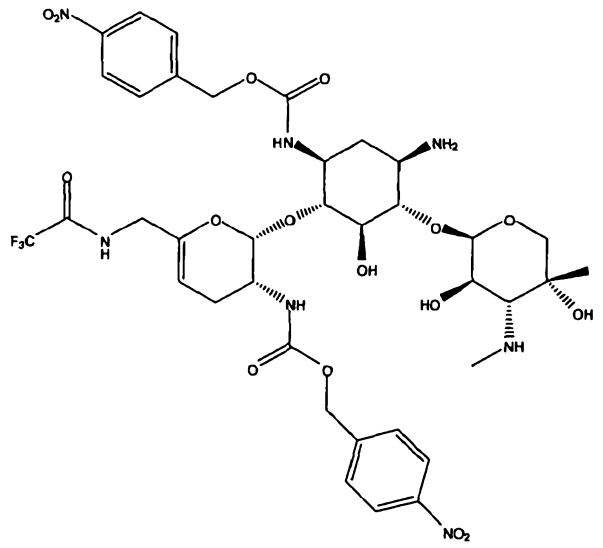
時，且逐漸溫熱至室溫。然後，將反應容器在冷凍庫(-5℃)中放置1小時，以誘發三乙胺鹽酸鹽之沉澱作用，將其藉過濾移除。使濾液濃縮至乾涸，產生殘留物，將其在MeOH(80毫升)中激烈攪拌1小時，接著過濾，而產生(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-4-硝基-苯甲酸酯，為白色固體(7.98克，0.022莫耳，96%產率)：TLC(己烷：EtOAc v/v 1:1) Rf = 0.35.

**碳酸2,5-二酮基-四氫吡咯-1-基-4-硝基苄酯(PNZ-琥珀醯亞胺)**



於N-羥基琥珀醯亞胺(5.35克，46.5毫莫耳)在無水THF(100毫升)中之正在攪拌溶液內，添加氯甲酸對-硝基苄酯(10.0克，46.5毫莫耳)，並使溶液在冰浴中冷卻。添加三乙胺(6.5毫升，4.89克，46.5毫莫耳)，歷經10分鐘，且30分鐘後，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。使漿液在冰浴中冷卻，且過濾，接著以醋酸乙酯沖洗。使濾液在真空中濃縮，及將殘留物以甲醇研製。藉過濾單離固體，獲得碳酸2,5-二酮基四氫吡咯-1-基-4-硝基苄酯。

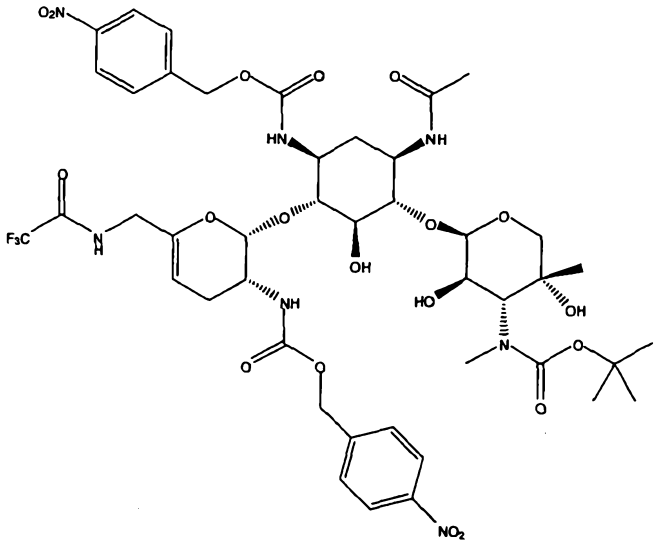
**6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-紫蘇黴素**



於紫蘇黴素(30.1克，0.067莫耳)在MeOH (700毫升)中之正在攪拌溶液內，添加醋酸鋅(37.07克，0.202莫耳)，接著緩慢添加三氟硫代醋酸S-乙酯(9.37毫升，0.074莫耳)在MeOH (100毫升)中之溶液，並將反應物於$N_2$下攪拌過夜。然後逐滴添加三乙胺(37.5毫升，0.27莫耳)與PNZ-琥珀醯亞胺(64.2克，0.179莫耳)在THF (1升)中之溶液，且將反應物攪拌3小時。溶劑蒸發，獲得粗製物，使其溶於DCM (2升)中，並以濃$NH_4OH$：$H_2O$ (3:1 v/v，2 x 800毫升)與鹽水(800毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯(1升)中，並以AcOH：$H_2O$ (1/9 v/v 1升)萃取。將水層以醋酸乙酯(2 x 1升)洗滌，以10N NaOH鹼化至pH 12，且以醋酸乙酯(2 x 1升)萃取。將有機層以鹽水(500毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，產生殘留物。使粗製物溶於醋酸乙酯(500毫升)中，並使溶液靜置過夜。藉過濾移除已沉澱之固體，且使殘留濾液濃縮，而得粗製物，使其藉RP HPLC**方法2-管柱B**純化，而產生所要之6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值902.3，實測值

902.2)。

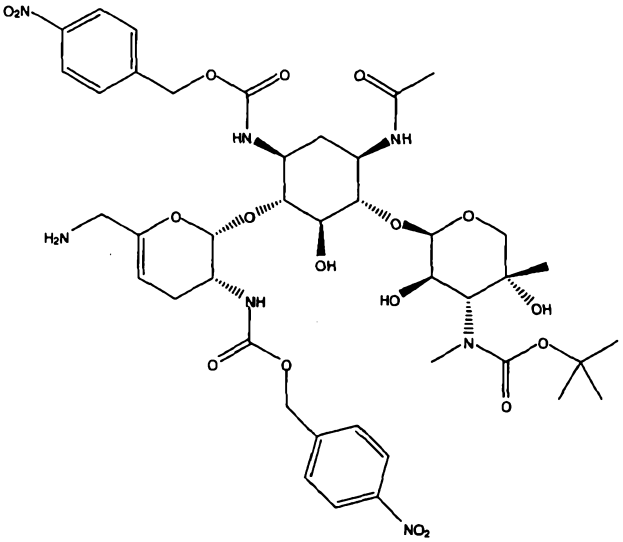
**6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-乙醯基-3''-Boc-紫蘇黴素**



於6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-紫蘇黴素(0.7克，0.77毫莫耳)在MeOH(7毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下慢慢添加醋酸酐(0.095毫升，1.01毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫過夜。反應係藉MS追蹤，其確認中間物6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-乙醯基-紫蘇黴素之完全形成(MS m/e $[M+H]^+$計算值944.3，實測值944.2, $[M+Na]^+$966.3)。然後，使反應混合物冷卻至0℃，且添加DIPEA (0.54毫升，3.11毫莫耳)，接著為Boc酐(0.53毫升，2.33毫莫耳)，並將反應物攪拌6小時，且藉MS追蹤其進展。以甘胺酸(0.29克，3.88毫莫耳)與$K_2CO_3$(0.54克，3.88毫莫耳)使反應淬滅，且將反應物攪拌過夜。於溶劑蒸發後，使殘留物於$H_2O$ (10毫升)與EtOAc (10毫升)之間作分液處理。分離水層，及進一步以EtOAc (3 x 10毫升)萃取，且使合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-乙醯基-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1044.4，實測值1044.0, $[M+Na]^+$

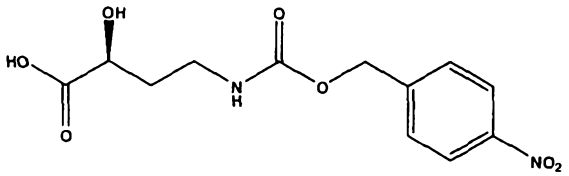
1066.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

**2',3-二 PNZ-1-乙醯基 -3''-Boc-紫蘇黴素**



於 6'-三氟乙醯基 -2',3-二 PNZ-1-乙醯基 -3''-Boc-紫蘇黴素 (0.77 毫莫耳) 在 MeOH (5 毫升) 中之正在攪拌溶液內，添加濃 $NH_4OH$ (8.2 毫升)，並將反應物攪拌過夜。溶劑蒸發，獲得粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 2-管柱 B** 純化，而產生所要之 2',3-二 PNZ-1-乙醯基 -3''-Boc-紫蘇黴素 (0.35 克，0.36 毫莫耳，46.7% 產率，>95% 純度)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 948.4，實測值 948.2.

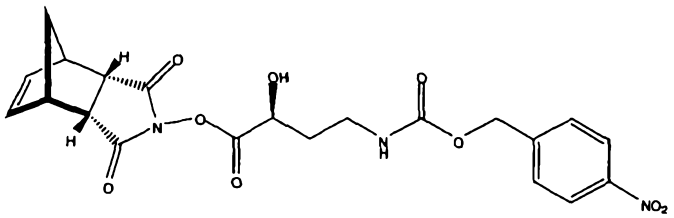
**N-PNZ-4-胺基 -2(S)-羥基 -丁酸**



於 4-胺基 -2(S)-羥丁酸 (5.0 克，0.041 莫耳) 在二氧陸圜：$H_2O$ (200 毫升，1:1 v/v) 中之正在攪拌溶液內，添加 $K_2CO_3$ (11.6 克，0.084 莫耳)，接著為氯甲酸對 -硝基苄酯 (9.23 克，0.043 莫耳)，並將反應混合物攪拌過夜。藉過濾移除所形成之沉澱物，且藉迴轉式蒸發移除有機溶劑。藉由添加 1M HCl (100 毫升) 使所形成之水溶液酸化至 pH 1。於醋酸乙酯 (100 毫升) 之添

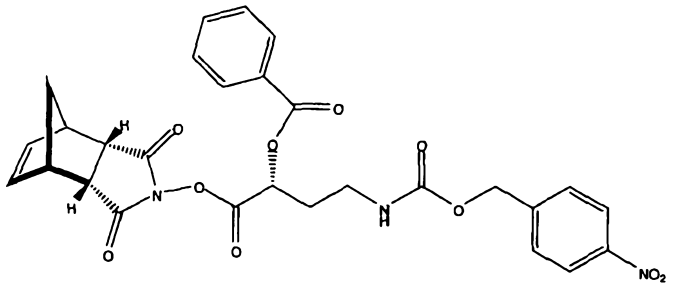
加至水層中時，產物係沉澱，並藉過濾收集。將濾液添加至分液漏斗中，且分離有機層。在醋酸乙酯(100毫升)之添加至水層中時，發生第二次沉澱作用，藉過濾收集產物，及將此程序重複一次。然後，將合併之有機層於-5℃下放置過夜，以誘發產物沉澱，將其藉過濾收集。使所要之N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸(9.3克，0.031莫耳，75%產率，90%純度)進行至下一步驟，無需進一步純化。MS m/e $[M+H]^+$計算值299.1，實測值298.9.

**(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸酯**



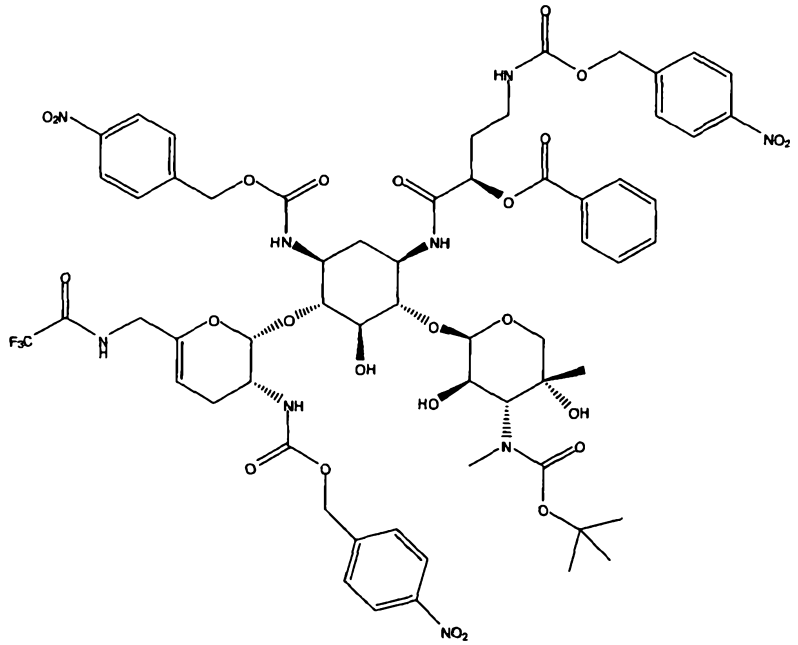
於N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸(8.95克，30.0毫莫耳)在THF(200毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下慢慢添加DCC(6.8克，33.0毫莫耳)，並將反應物攪拌30分鐘。然後逐滴添加N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧酸醯亞胺(6.45克，36.0毫莫耳)在THF(100毫升)中之溶液，歷經1小時。藉過濾移除已沉澱之脲，且使殘留濾液濃縮至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯(200毫升)中，並以$H_2O$(150毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使產物自醋酸乙酯/乙醚再結晶，而產生所要之N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸酯(10.0克，21.78毫莫耳，72.6%產率)。MS m/e $[M+H]^+$計算值482.1，實測值482.2.

**(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-N-PNZ-4-胺基-2(R)-苯甲醯基-丁酸酯**



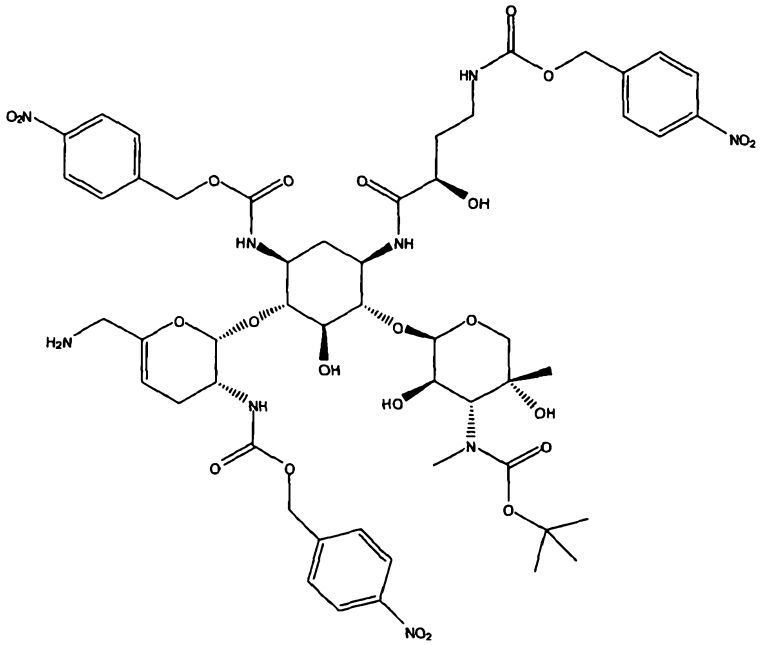
於(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸酯(6.4克，0.014莫耳)在THF (65毫升)中之正在攪拌溶液內，添加三苯膦(4.0克，0.015毫莫耳)，接著為苯甲酸(1.9克，0.015毫莫耳)，並使反應混合物冷卻至0℃。然後逐滴添加DIAD (3.0毫升，0.015莫耳)，且將反應混合物再攪拌50分鐘。溶劑蒸發，獲得粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯20-100%)，而產生所要之(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-N-PNZ-4-胺基-2(R)-苯甲醯基-丁酸酯(2.3克，4.08毫莫耳，29.1%產率)，伴隨著具有氧化三苯膦之少許污染物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 8.17 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.44-7.70 (m, 5H), 5.96-6.18 (m, 2H), 5.41-5.55 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.21-3.39 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 2H).

**6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-O-苯甲醯基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**



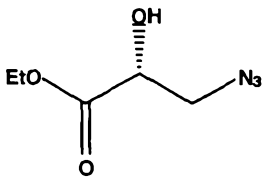
於6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-紫蘇黴素(2.5克，2.77毫莫耳)在DMF (50毫升)中之正在攪拌溶液內，添加(N-羥基-5-正蒈烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-N-PNZ-4-胺基-2(R)-苯甲醯基-丁酸酯(2.3克，4.08毫莫耳)，並將反應物攪拌24小時。然後添加DIPEA (2.5毫升，0.014莫耳)，接著為Boc酐(2.5毫升，0.011莫耳)，且將反應混合物再攪拌2小時。然後分次添加甘胺酸(2.5克，0.033莫耳)與$K_2CO_3$(4.6克，0.033莫耳)在$H_2O$ (50毫升)中之溶液，歷經5分鐘，並將反應混合物攪拌1小時。以醋酸乙酯(300毫升)稀釋反應混合物，且分離水層。將有機層以1M檸檬酸(150毫升)、飽和$NaHCO_3$水溶液(30毫升)、鹽水(30毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法2-管柱B**純化，而產生所要之6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-O-苯甲醯基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(1.6克，1.15毫莫耳，41.5%產率)。

**2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素**



於 6'-三氟乙醯基-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-O-苯甲醯基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素 (1.6 克，1.15 毫莫耳) 在 MeOH (30 毫升) 中之正在攪拌溶液內，添加濃 $NH_4OH$ (3 毫升)，並將反應物攪拌 3 天。然後添加醋酸乙酯 (30 毫升)，且分離水層。將有機層以 1M NaOH (20 毫升)、鹽水 (20 毫升) 洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及濃縮至乾涸，而產生 2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素 (1.4 克，MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1186.4, 實測值 1186.2, $[M+Na]^+$ 1208.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

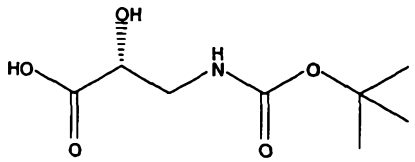
**(R)-3-疊氮基-2-羥基丙酸乙酯**



將 (2R)-2,3-環氧基丙酸乙酯 (0.5 克，4.3 毫莫耳)、氯化銨 (0.253 克，4.73 毫莫耳) 及疊氮化鈉 (0.336 克，5.17 毫莫耳) 在 DMF (8 毫升) 中合併，且將混合物在 75℃ 下加熱 14 小時。使反應物冷卻至室溫，並於水與醚/己烷 (1:1 v/v) 之間作分液處

理。分離液相，且將有機相各以水、鹽水洗滌一次，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：10%醋酸乙酯)，獲得(R)-3-疊氮基-2-羥基丙酸乙酯，為透明油(0.47克，2.97毫莫耳，69%產率)。Rf 0.27(己烷：10% EtOAc，v/v，對-茴香醛)；MS m/e $[M+Na]^+$計算值182.1，實測值182.0.

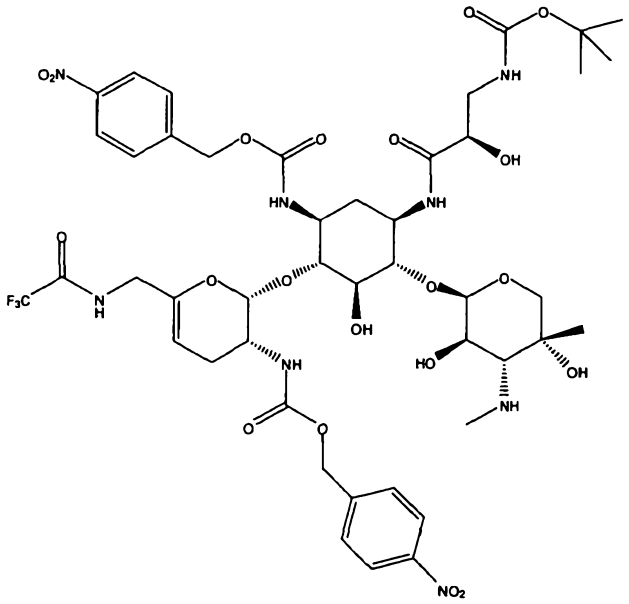
**(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基丙酸**




步驟1)於(R)-3-疊氮基-2-羥基丙酸乙酯(159毫克，1.0毫莫耳)在乙醇(4毫升)中之正在攪拌溶液內，添加醋酸(0.10毫升)，在已經以氮沖洗燒瓶後，接著為5% Pd/C (25毫克)，將燒瓶裝上氫氣瓶，並攪拌1小時。然後，將燒瓶以氮沖洗，使混合物經過矽藻土過濾，且將墊片以乙醇(4毫升)沖洗。

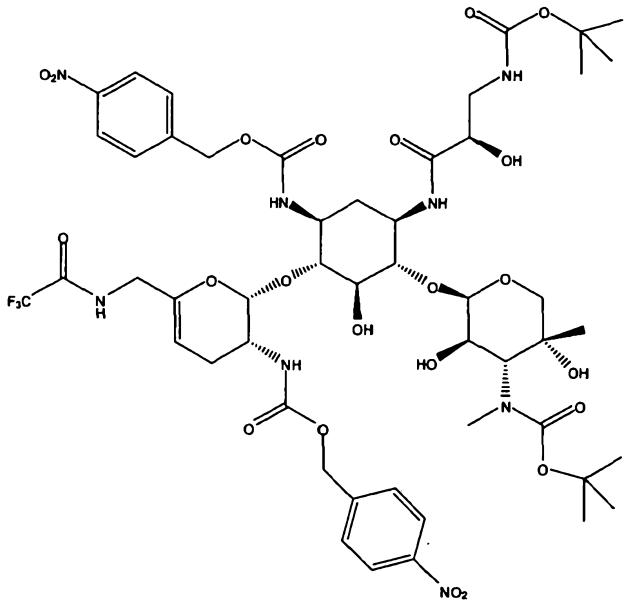
步驟2)於濾液中，添加1M NaOH (3毫升)，接著為$Boc_2O$ (0.28毫升，0.27克，1.2毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌2天。然後，使溶液於醚與水之間作分液處理，且分離液相。將水相以醚洗滌兩次，以1M $NaHSO_4$酸化，並以醋酸乙酯萃取。將醋酸乙酯相以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀物，其係固化，獲得(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基丙酸(117毫克，57%產率)：Rf 0.22 ($CHCl_3$：10% IPA，1% AcOH，寧海準)。

**6'-三氟乙醯基-2',3-二-PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-紫蘇黴素**



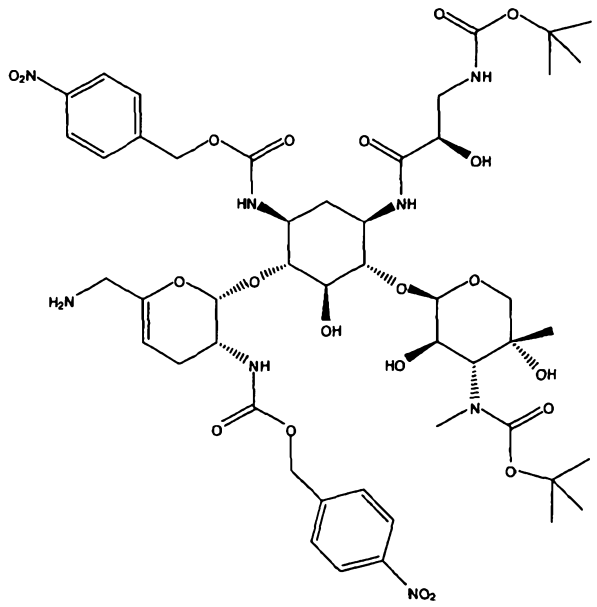
使(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基丙酸(1.3克，6.3毫莫耳)與HONB (1.35克，7.5毫莫耳)溶於THF (40毫升)中，使溶液冷卻至0℃，並添加EDC (1.33克，6.9毫莫耳)。20分鐘後，使反應物溫熱至室溫。6小時後，添加6'-三氟乙醯基-2',3-二-PNZ-紫蘇黴素(5.23克，5.8毫莫耳)在DMF (25毫升)中之溶液，並將溶液攪拌過夜。使反應物濃縮，以移除THF，且於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液相，並將醋酸乙酯相各以水、飽和$NaHCO_3$、水及鹽水洗滌一次。接著，使醋酸乙酯相以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮成殘留物。使殘留物藉RP HPLC**方法2-管柱B**層析，獲得6'-三氟乙醯基-2',3-二-PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-紫蘇黴素，為灰白色泡沫物(1.64克，1.51毫莫耳，24%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值1089.4，實測值1089.2.

**6'-三氟乙醯基-2',3-二-PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-3''-Boc-紫蘇黴素**



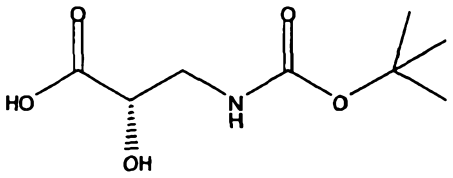
於6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-紫蘇黴素(1.52克，1.39毫莫耳)在THF(10毫升)與甲醇(5毫升)中之正在攪拌溶液內，添加$Boc_2O$(0.65毫升，0.62克，2.8毫莫耳)。三小時後，添加甘胺酸(312毫克，4.17毫莫耳)與0.5M $K_2CO_3$(24毫升)，並將反應物激烈攪拌一小時。接著，使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，且分離液相。將醋酸乙酯相各以水與鹽水洗滌一次，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，獲得6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-3"-Boc-紫蘇黴素，為固體，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。MS m/e $[M\text{-}Boc]^+$計算值1089.4, 實測值1089.2.

**2',3-二PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-3"-Boc-紫蘇黴素**



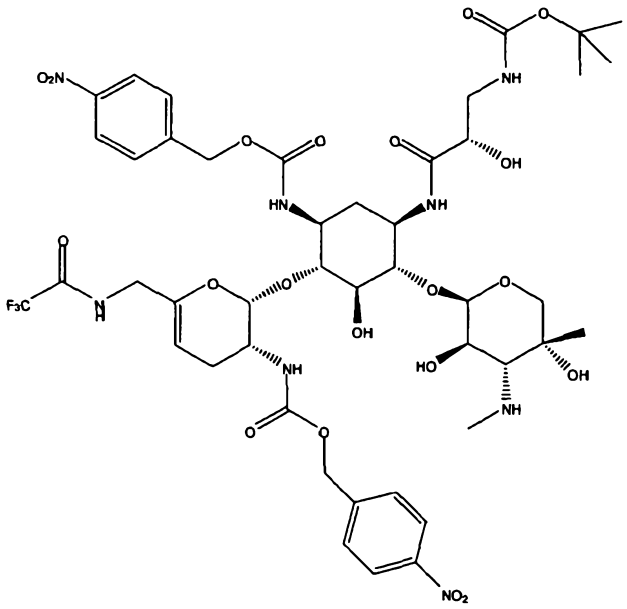
於6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-3"-Boc-紫蘇黴素(1.39毫莫耳)在甲醇(45毫升)中之溶液內，添加濃氫氧化銨(45毫升，~12M)。使溶液於環境溫度下靜置18小時，然後在真空中濃縮。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，並分離液相。將水相以醋酸乙酯逆萃取一次。使合併之醋酸乙酯相濃縮，而得殘留物，使其溶於1:1:1 v/v 甲醇/醋酸/水之混合物中，及藉RP HPLC**方法2-管柱B**純化。合併純溶離份，以1M $Na_2CO_3$鹼化，及在真空中濃縮，以移除乙腈。接著以醋酸乙酯萃取混合物兩次。合併最後醋酸乙酯相，以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得2',3-二PNZ-1-[(R)-3-(第三-丁氧羰基胺基)-2-羥基-丙醯基]-3"-Boc-紫蘇黴素(316毫克，30%產率)，為白色固體。MS m/e $[M+H]^+$計算值1093.4, 實測值1093.3.

**N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙酸**



於S-異絲胺酸(4.0克，0.038莫耳)在二氧陸圜：$H_2O$(100毫升，1:1 v/v)中之正在攪拌溶液內，在0℃下添加N-甲基嗎福啉(4.77毫升，0.043莫耳)，接著為$Boc_2O$(11.28毫升，0.049莫耳)，並將反應物攪拌過夜，且逐漸溫熱至室溫。然後添加甘胺酸(1.0克，0.013莫耳)，及將反應物攪拌20分鐘。使反應物冷卻至0℃，並添加飽和$NaHCO_3$水溶液(75毫升)。將水層以醋酸乙酯(2 x 60毫升)洗滌，接著以$NaHSO_4$酸化至pH 1。然後，將此溶液以醋酸乙酯(3 x 70毫升)萃取，且使此等合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而得所要之N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙酸(6.30克，0.031毫莫耳，81.5%產率)：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7.45 (bs, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.40-3.62 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.42 (s, 9H)；$^{13}$C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 174.72, 158.17, 82, 71.85, 44.28, 28.45.

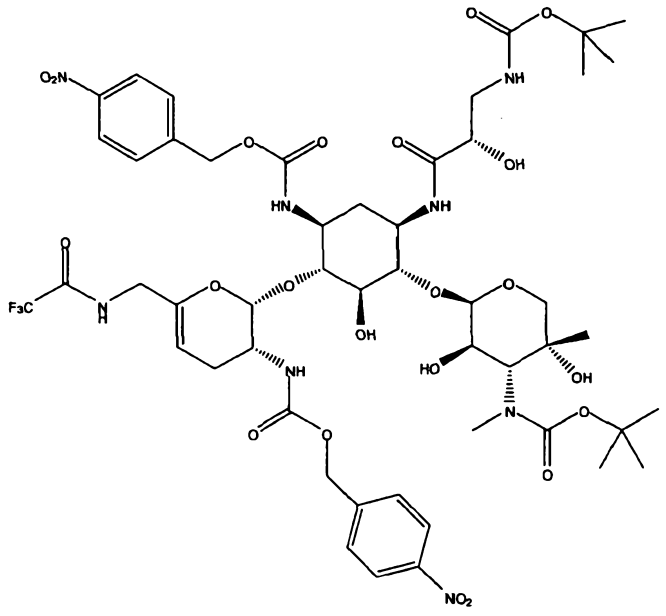
**6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



於N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙酸(1.30克，6.34毫莫耳)在DMF

(14 毫升)中之正在攪拌溶液內，慢慢添加HONB (1.14 克，6.34 毫莫耳)與EDC (1.21 克，6.34 毫莫耳)，且當MS顯示經活化酯之完全形成(MS m/e $[M+Na]^+$計算值389.1, 實測值389.1)時，將反應混合物攪拌2小時。然後添加6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-紫蘇黴素(4.76 克，5.28 毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜。以飽和$NaHCO_3$水溶液(10 毫升)使反應淬滅，且以EtOAc (5 x 15 毫升)萃取。使合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法2-管柱B**純化，而產生所要之6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(1.66 克，1.52 毫莫耳，29%產率，>95%純度)：MS m/e $[M+H]^+$計算值1089.4, 實測值1089.2, $[M+Na]^+$ 1111.3.

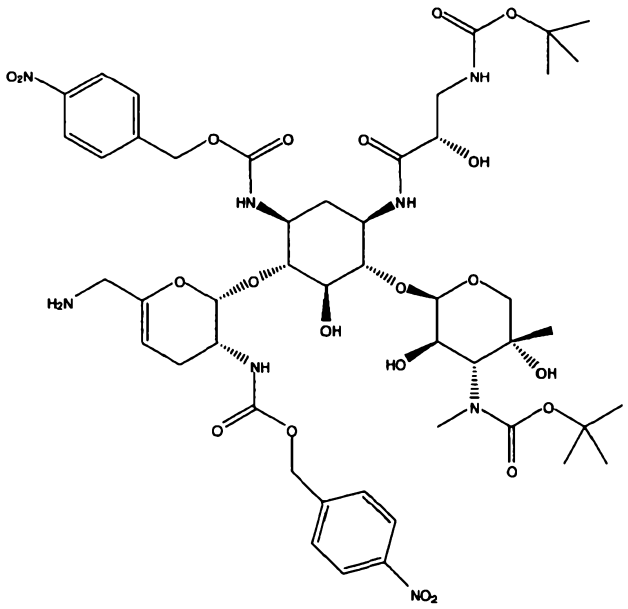
**6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**



於6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(1.66 克，1.52 毫莫耳)在MeOH (20 毫升)中之正

在攪拌懸浮液內，在0℃下添加DIPEA (0.53毫升，3.05毫莫耳)，接著為Boc-酐(0.52毫升，2.29毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫。2小時後，全部物質已進入溶液中。使反應物冷卻至0°，並以甘胺酸(0.5克，6.66毫莫耳)與飽和$NaHCO_3$水溶液使反應淬滅。將反應物以EtOAc (3 x 20毫升)萃取，且使合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸，而產生6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1189.4, 實測值1188.8, $[M+Na]^+$ 1211.3)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

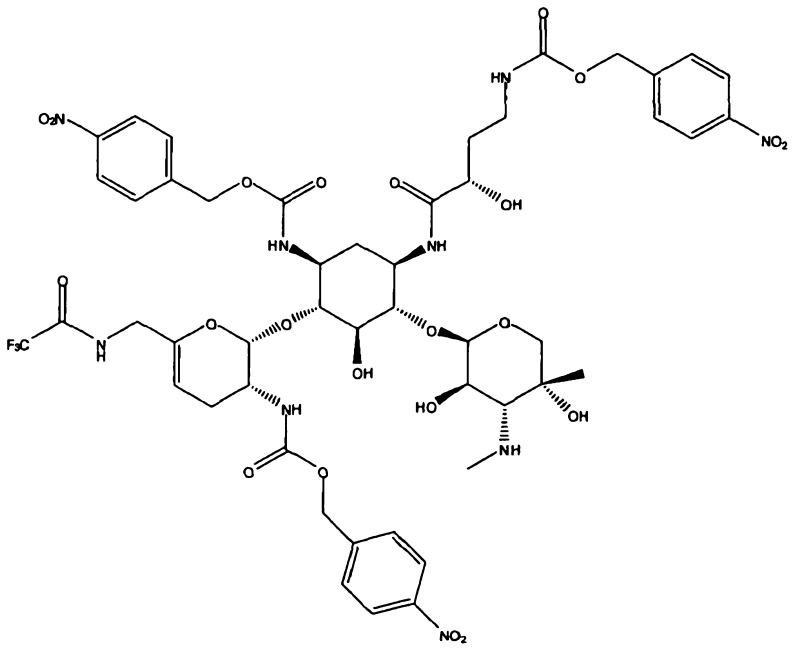
**2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素**



使6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(1.52毫莫耳)溶於MeOH (12毫升)中，並添加濃$NH_4OH$ (20毫升)，且將反應物攪拌過夜。溶劑蒸發，獲得粗製物，使其藉RP HPLC**方法2-管柱B**純化，而產生所要之2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇

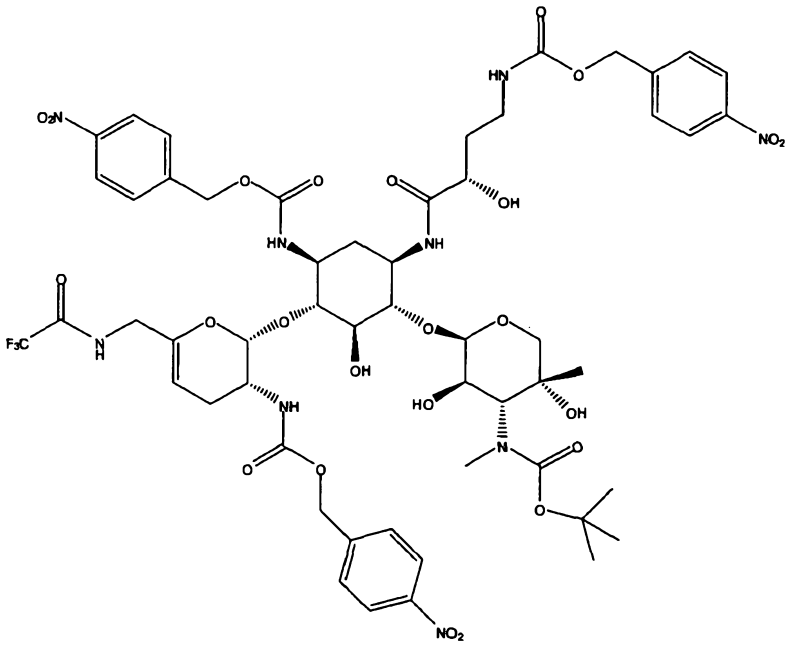
黴素(0.96克，0.79毫莫耳，51.9%產率，>95%純度)：MS m/e $[M+H]^+$計算值1093.4，實測值1093.2，$[M+Na]^+$ 1115.3.

**6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



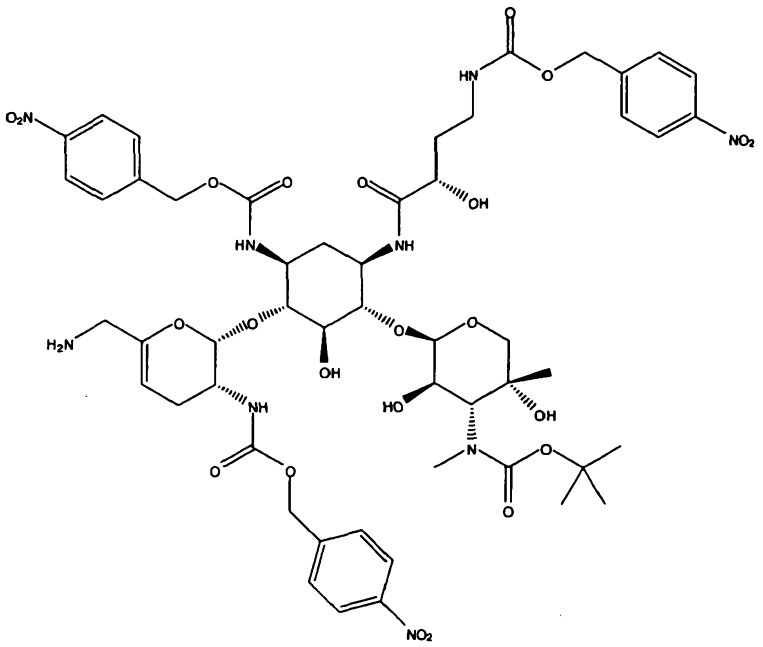
於N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸(1.47克，4.9毫莫耳)在DMF(50毫升)中之正在攪拌溶液內，慢慢添加HONB (0.884克，4.9毫莫耳)與EDC (0.945克，4.9毫莫耳)，並將反應混合物攪拌2小時。然後添加6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-紫蘇黴素(3.42克，3.8毫莫耳)，且將反應物攪拌過夜。以飽和$NaHCO_3$水溶液(30毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (5 x 50毫升)萃取。使合併之有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-3-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 1182.4，實測值1182.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

**6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**



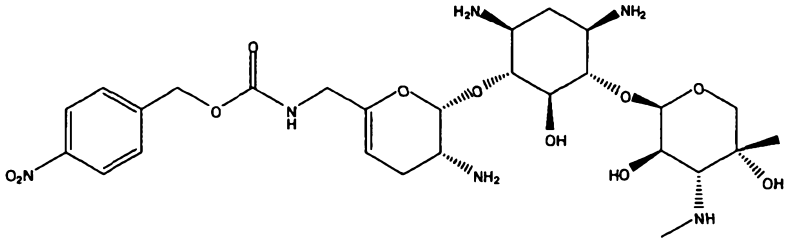
於6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-3-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(4.9毫莫耳)在MeOH (50毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下添加DIPEA (1.70毫升，9.8毫莫耳)，接著為Boc酐(1.6克，7.35毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫。然後，使反應物冷卻至0℃，且以甘胺酸(1.10克，14.7毫莫耳)與飽和$NaHCO_3$水溶液使反應淬滅。將反應物以EtOAc (3 x 50毫升)萃取，並使合併之有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸，而產生6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

**2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素**



使6'-三氟乙醯基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(4.9毫莫耳)溶於MeOH(30毫升)中，並添加濃$NH_4OH$ (50毫升)，且將反應物攪拌過夜。溶劑蒸發，獲得粗製物，使其藉RP HPLC**方法2-管柱B**純化，而產生所要之產物2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素。MS m/e $[M+H]^+$計算值1186.4, 實測值1186.3.

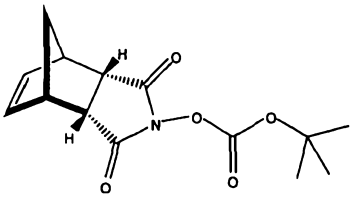
**6'-PNZ-紫蘇黴素**



於紫蘇黴素(19.1克，42.65毫莫耳)在MeOH (300毫升)中之正在攪拌溶液內，添加$Zn(OAc)_2$(23.5克，0.128莫耳)，並將反應混合物攪拌1小時，直到全部鋅已進入溶液中為止。然後逐滴添加(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-4-硝基-苯甲酸酯(15.28克，42.65毫莫耳)在DCM (150毫升)中之溶液，歷經3小時，並將反應物攪拌過夜。接著，使反應物濃

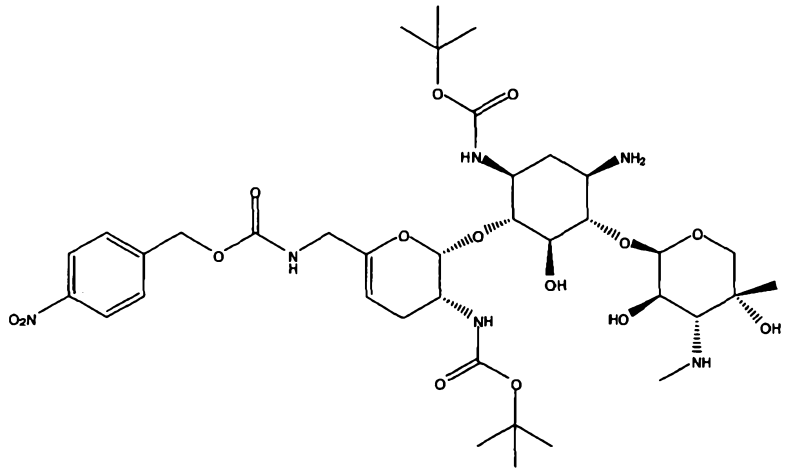
縮至乾涸，產生粗製物，將其慢慢添加至10% $NH_4OH$水溶液(480毫升)與DCM(180毫升)之經激烈攪拌溶液中。分離水層，以DCM (3 x 160毫升)洗滌，且以鹽水(250毫升)稀釋。以DCM：IPA (7:3 v/v，4 x 160毫升)萃取水層。將合併之有機層以10% $NH_4OH$水溶液：鹽水(7:3 v/v，200毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之6'-PNZ-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值627.3, 實測值627.2；CLND 95%純度。

**碳酸(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-第三-丁酯**



於N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧醯亞胺(20.0克，0.112莫耳)在THF (200毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下添加三乙胺(0.65毫升，4.8毫莫耳)，接著逐滴添加$Boc_2O$ (29.23克，0.134莫耳)在THF (30毫升)中之溶液，並將反應物攪拌過夜，且逐漸溫熱至室溫。形成沉澱物，將其過濾，及以冷THF (200毫升)洗滌。然後，將粗製固體在MeOH (100毫升)中激烈攪拌1小時，接著過濾，以MeOH (50毫升)洗滌，並在高真空下乾燥，而產生所要之碳酸(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-第三-丁酯，為白色固體(28.0克，0.1莫耳，89.3%產率)：TLC (己烷：醋酸乙酯，1:1 v/v) $R_f$= 0.44；NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 6.10 (bs, 2H), 3.48 (bs, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.50-1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

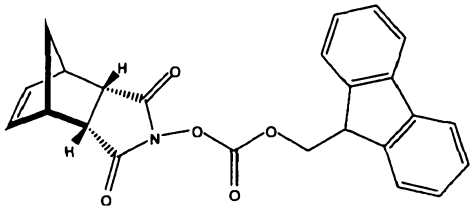
**6'-PNZ-2',3-二 Boc-紫蘇黴素**



於 6'-PNZ-紫蘇黴素 (5.86 克，9.35 毫莫耳) 在 MeOH (100 毫升) 中之正在攪拌溶液內，添加 $Zn(OAc)_2$ (5.15 克，28.05 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 1 小時，直到所有固體已溶解為止。逐滴添加碳酸 (N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-第三-丁酯 (4.96 克，17.77 毫莫耳) 在 THF (48 毫升) 中之溶液，歷經 4 小時，並將反應混合物攪拌過夜。然後添加三乙胺 (2.61 毫升，18.7 毫莫耳)，接著為碳酸 (N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-第三-丁酯 (1.31 克，4.68 毫莫耳) 在 THF (12 毫升) 中之溶液，且將反應混合物再攪拌 24 小時。藉由添加甘胺酸 (2.81 克，37.4 毫莫耳) 使反應淬滅。藉迴轉式蒸發移除溶劑，而產生殘留物，使其溶於 DCM (200 毫升) 中，並以 $H_2O$：濃 $NH_4OH$ (7:3 v/v，3 x 50 毫升) 洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使固體溶於 0.1M AcOH 水溶液 (2.0 升) 中，且以醋酸乙酯：乙醚 (9:1 v/v，4 x 1.0 升) 洗滌。然後，以濃 $NH_4OH$ 使水層鹼化至 pH 10，加鹽，並以醋酸乙酯 (3 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生 6'-PNZ-2',3-二 Boc-紫蘇黴素 (4.1 克，4.96 毫莫耳，

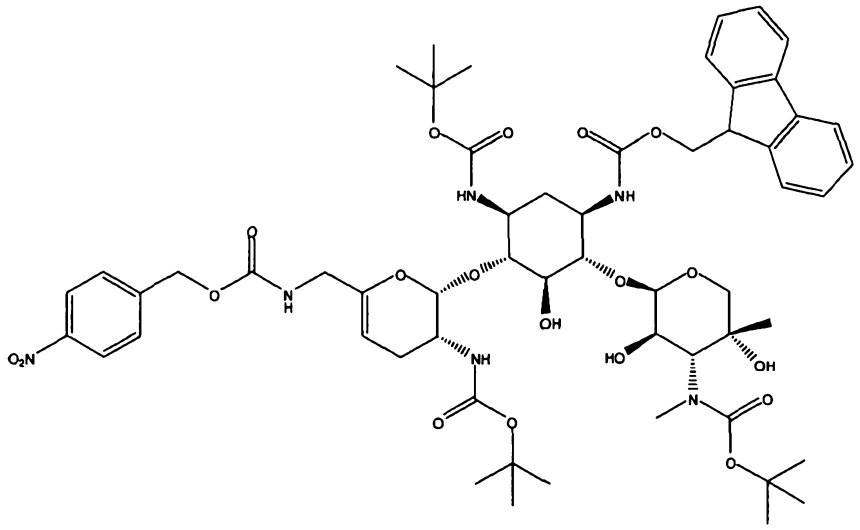
53.0%產率，92%純度)：MS m/e $[M+H]^+$計算值827.4，實測值827.2.

**(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-9-芴-醋酸鹽**



於N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧醯亞胺(7.38克，0.041莫耳)在THF(200毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下添加N-甲基嗎福啉(4.53毫升，0.041莫耳)，接著逐滴添加氯甲酸9-芴基甲酯(10.15克，0.039莫耳)在THF(50毫升)中之溶液，並將反應物攪拌過夜，且逐漸溫熱至室溫。然後，使燒瓶冷卻至0℃，及藉過濾移除已沉澱之鹽。使濾液在真空下濃縮，而產生蠟狀殘留物，使其自甲醇沉澱，而產生(N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-9-芴-醋酸鹽(9.9克，0.025莫耳，61.0%產率)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化：TLC(己烷：醋酸乙酯3:1 v/v) $R_f$= 0.28.

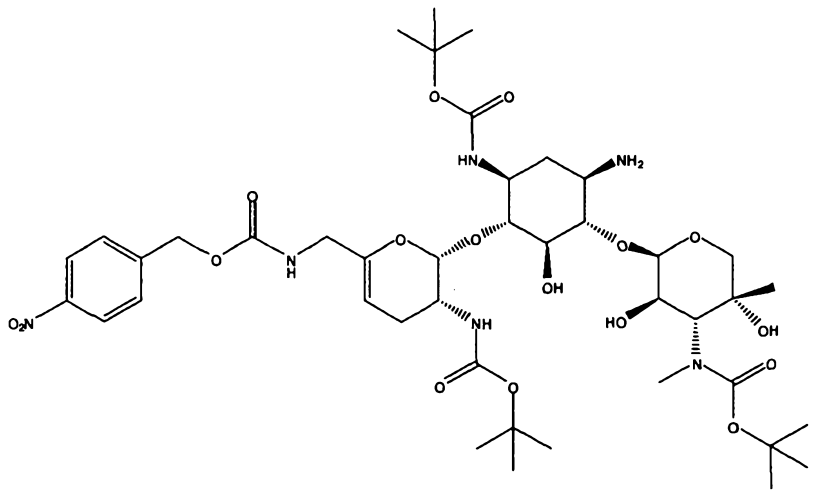
**6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-Fmoc-紫蘇黴素**



於6'-PNZ-2',3-二Boc-紫蘇黴素(7.38克，8.93毫莫耳)在THF

(200 毫升)中之正在攪拌溶液內，添加(N-羥基-5-正蒈烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-9-茀-醋酸鹽(2.51 克，6.25 毫莫耳)，並將反應物攪拌 1 小時，且藉 HPLC 與 MS 監測其進展(MS m/e $[M+H]^+$計算值 1049.5, 實測值 1049.4。添加另外之(N-羥基-5-正蒈烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-9-茀-醋酸鹽(0.05 當量)，並將反應物攪拌 1.5 小時。然後添加 N-甲基嗎福啉(0.98 毫升，8.93 毫莫耳)，接著添加 Boc 酐(3.94 克，17.85 毫莫耳)，且將反應物攪拌 3 小時。藉由添加甘胺酸(7.51 克，40.18 毫莫耳)使反應淬滅，及將其攪拌過夜。過濾已沉澱之鹽，並使所形成之溶液濃縮至乾涸，而產生殘留物，使其溶於 DCM (150 毫升)中，且以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(3 x 80 毫升)、1M 檸檬酸(3 x 80 毫升)、$H_2O$：$NaHCO_3$ (1:1 v/v，80 毫升)、鹽水(40 毫升)洗滌，並以 $MgSO_4$ 脫水乾燥。過濾，及溶劑蒸發，獲得所要之 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-Fmoc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+Na]^+$計算值 1171.5, 實測值 1171.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

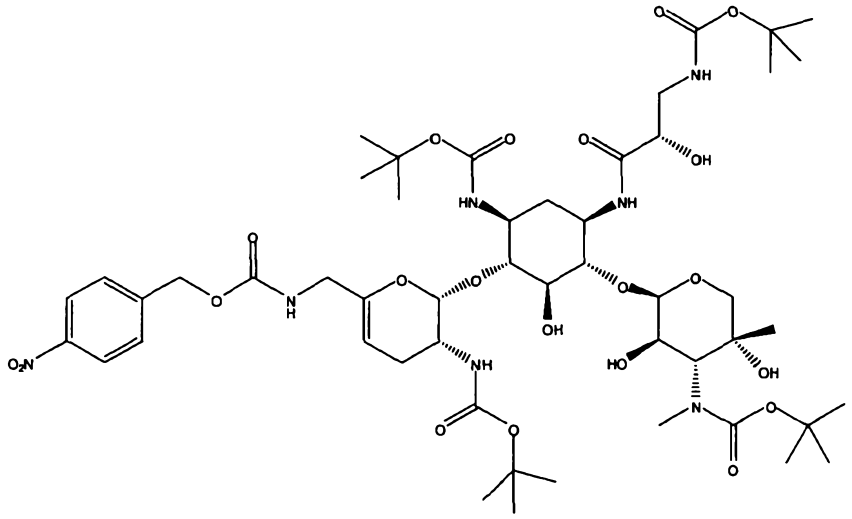
**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-紫蘇黴素**



於 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-Fmoc-紫蘇黴素(8.93 毫莫耳)在 DCM

(150 毫升)中之正在攪拌溶液內，慢慢添加參(2-胺基乙基)胺(13.37 毫升，89.27 毫莫耳)，並將反應物攪拌45分鐘。然後，將反應混合物以鹽水(3 x 100 毫升)、pH 5.5磷酸鹽緩衝溶液(2 x 500 毫升，1 x 100 毫升)、$H_2O$ (100 毫升)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 毫升)及鹽水(100 毫升)洗滌。使有機相濃縮，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法2-管柱B**純化，而產生所要之6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-紫蘇黴素(2.77 克，2.99 毫莫耳，33.5%產率，93%純度)：MS m/e $[M+H]^+$計算值927.4, 實測值927.2.

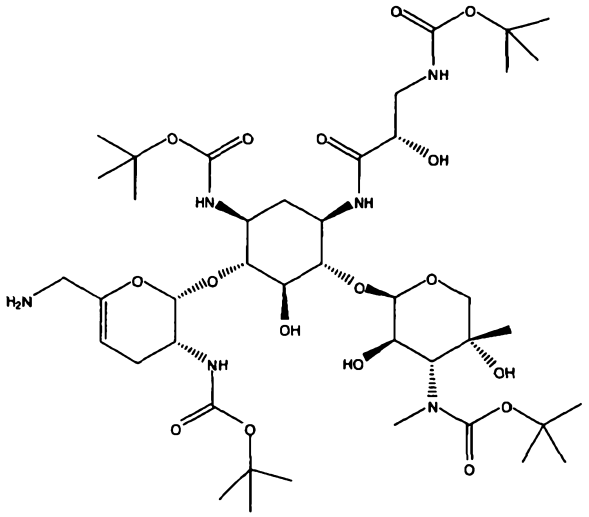
**6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



於N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙酸(0.93 克，4.53 毫莫耳)在DMF(8 毫升)中之正在攪拌溶液內，慢慢添加HONB (0.82 克，4.53 毫莫耳)與EDC (0.87 克，4.53 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌2小時。然後添加6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-紫蘇黴素(3.0 克，3.23 毫莫耳)，並將反應物攪拌過夜。以 $H_2O$ (10 毫升)使反應淬滅，且以EtOAc (5 x 15 毫升)萃取。使合併之有機層以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而得所要之6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e

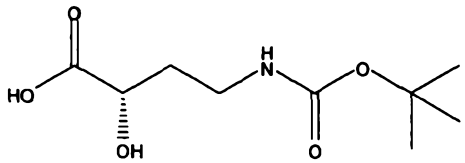
$[M+H]^+$計算值1114.5, 實測值1113.9, $[M+Na]^+$1136.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

**2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



使6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(3.23毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(2.0克，2.14毫莫耳，66.2%產率，純度>65%)：MS m/e $[M+H]^+$計算值935.5, 實測值935.3, $[M+Na]^+$957.3.

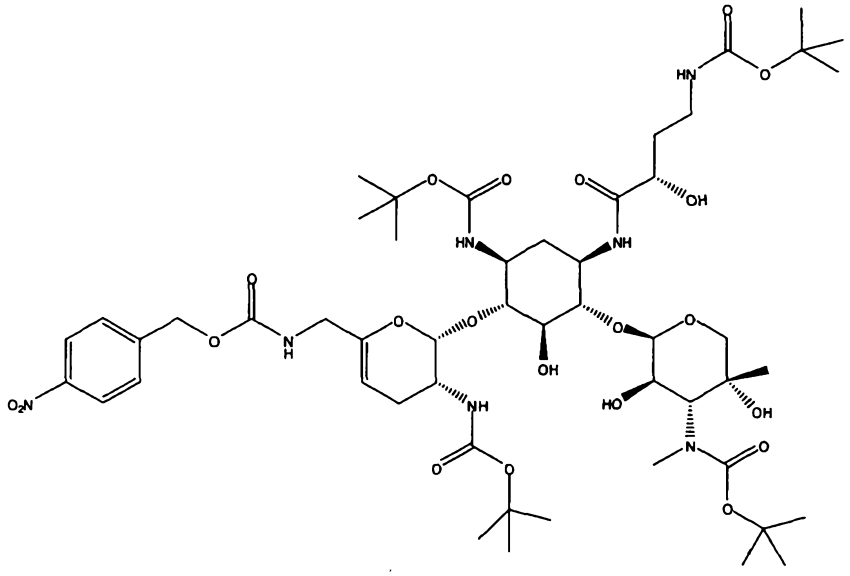
**N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸**



於S-4-胺基-2-羥基-丁酸(51.98克，0.44莫耳)在二氧陸圜：$H_2O$(2升，1:1 v/v)中之正在攪拌溶液內，添加$K_2CO_3$(106克，0.91莫耳)，接著為Boc-酐(100克，0.46莫耳)在二氧陸圜(100毫升)中之溶液，並將反應物攪拌過夜。以DCM (2 x 300毫升)洗滌反應物，且以$H_3PO_4$使水層酸化至pH 2。將水層以DCM (2 x 300毫升)萃取，並使合併之有機層以$MgSO_4$脫水乾

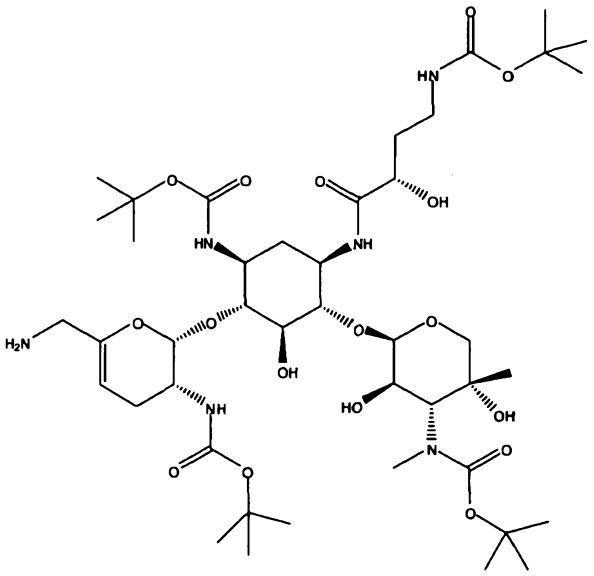
燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之N-Boc-4-胺基-2(S)-羥丁酸(48.2克，50%產率)。

**6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



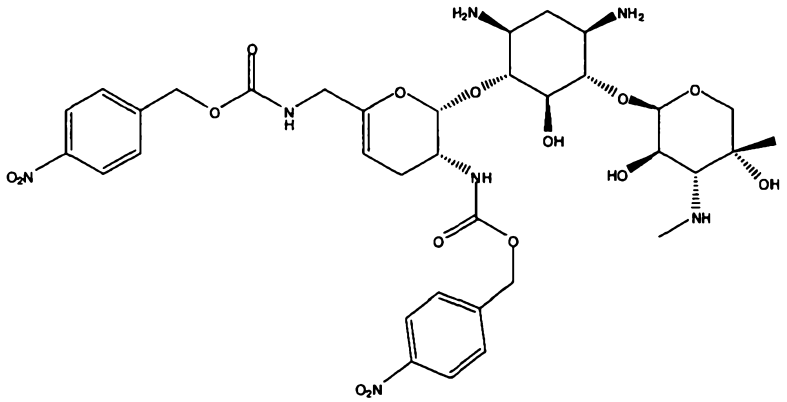
於N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸(1.35克，6.17毫莫耳)在DMF(12毫升)中之正在攪拌溶液內，慢慢添加HONB (1.11克，6.17毫莫耳)與EDC (1.18克，6.17毫莫耳)。然後慢慢添加6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-紫蘇黴素(4.4克，4.75毫莫耳)在DMF (13毫升)中之溶液，並將反應物攪拌過夜。使反應物冷卻至0℃，且以飽和$NaHCO_3$水溶液(20毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (50毫升)萃取。將合併之有機層以飽和$NaHCO_3$水溶液(2 x 20毫升)、鹽水(25毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而得所要之6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1128.5, 實測值1129.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

**2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



使 6'-PNZ-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(4.75 毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序**2**，而產生 2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 949.5, 實測值 949.1, $[M+Na]^+$ 971.4.

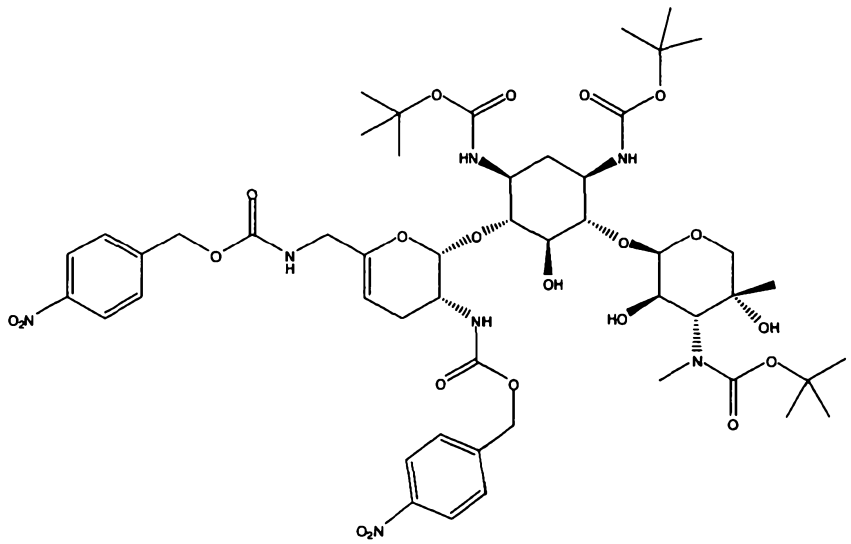
**6',2'-二 PNZ-紫蘇黴素**



使紫蘇黴素(12.9 克，28.9 毫莫耳)與醋酸鎳(II)(29 克，115.6 毫莫耳)溶於甲醇(900 毫升)中，並使綠色溶液在冰水浴中冷卻。於此溶液中，添加碳酸 2,4-二酮基-3-氮雙環并[3.2.1]辛-6-烯-3-基 4-硝基苄酯(16.6 克，46.2 毫莫耳)，為固體。使混合物慢慢溫熱至室溫，並攪拌過夜。使溶液在真空中濃縮成綠色油，且使此油狀物於濃氫氧化銨(~12M)與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液相，及將紫色水相以醋酸乙酯逆萃取

一次。以鹽水洗滌合併之醋酸乙酯相一次，以10體積%異丙醇稀釋，並以5%醋酸水溶液萃取三次。以6M NaOH使合併之醋酸相鹼化至pH > 11，接著以醋酸乙酯萃取兩次。合併最後兩種醋酸乙酯相，且以鹽水洗滌一次，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮至1/2體積。在濃縮期間，產物係沉澱，並藉過濾單離，獲得6',2'-二-PNZ-紫蘇黴素(12.1克，65%產率)，為白色固體。MS m/e $[M+H]^+$計算值806.3，實測值806.2.

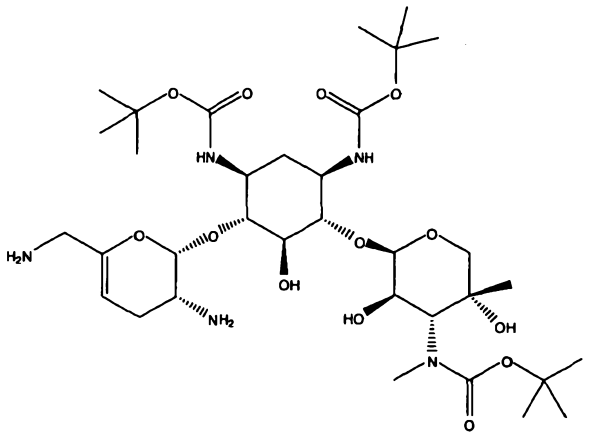
**6',2'-二 PNZ-1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素**



於6',2'-二PNZ-紫蘇黴素(4.1克，5.09毫莫耳)在THF(70毫升)與甲醇(70毫升)中之正在攪拌溶液內，添加二碳酸二-第三-丁酯(5.8毫升，5.51克，25.5毫莫耳)，並將燒瓶置於水浴中。2小時後，添加甘胺酸(1.9克，25.5毫莫耳)、水(70毫升)及1M碳酸鈉(15毫升)，且將混合物激烈攪拌12小時。使混合物濃縮，以移除THF，並添加甲醇與水(100毫升)，以使固體懸浮。藉過濾單離固體，以水洗滌，及乾燥，獲得6',2'-二PNZ-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(5.41克，96%產率)，為白色固

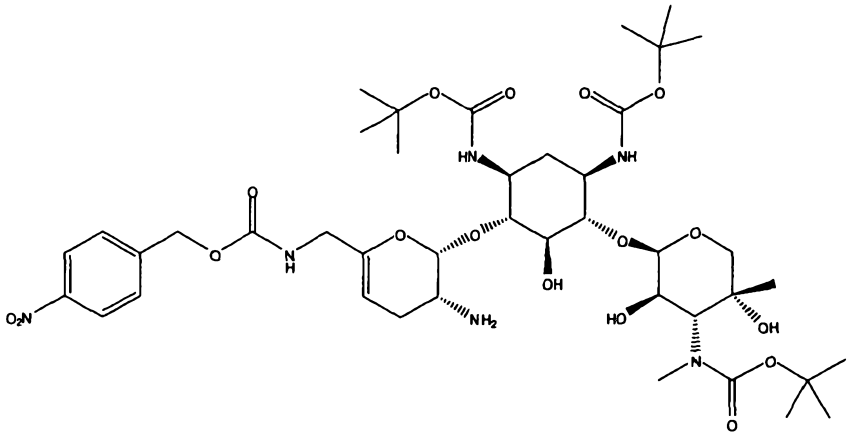
體。Rf 0.15 ($CHCl_3$：5% IPA v/v，UV) MS m/e $[M-Boc]^+$計算值 1006.5, 實測值 1006.4.

**1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素**



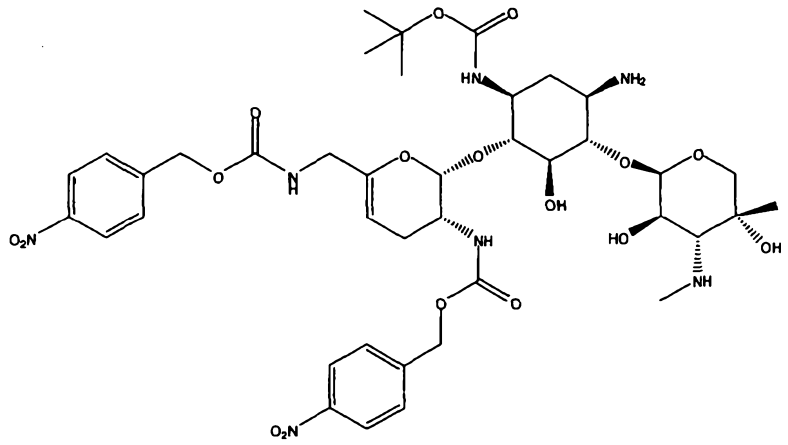
於燒瓶中，將 6',2'-二 PNZ-1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (4.84 克，4.38 毫莫耳)和亞硫酸氫鈉 (7.6 克，44 毫莫耳)與乙醇 (70 毫升)及水 (70 毫升)合併。將燒瓶裝上冷凝器，並將混合物在 60℃ 下加熱 12 小時。然後，將混合物於 65℃ 下再加熱三小時，接著冷卻至室溫。使混合物於 0.2M NaOH 與醋酸乙酯之間作分液處理，且分離液相。將水相以醋酸乙酯逆萃取一次。以鹽水洗滌合併之有機相一次，以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀物。將此油狀物以醚研製，並藉過濾單離固體，獲得 6',2'-二 -PNZ-1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (2.71 克，83% 產率)，為白色固體。Rf 0.23 (IPA：$CHCl_3$ 4:1，具有 2% $NH_3$，UV，寧海準)；MS m/e $[M+H]^+$計算值 748.4, 實測值 748.3.

**6'-PNZ-1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素**



使1,3,3"-三Boc-紫蘇黴素(8.5克，11.4毫莫耳)溶於甲醇(212毫升)中，並在冰水浴中冷卻，且添加三乙胺(1.75毫升，12.5毫莫耳)。以固體添加碳酸2,4-二酮基-3-氮雙環并[3.2.1]辛-6-烯-3-基4-硝基苄酯(4.08克，11.4毫莫耳)。1小時後，使反應物濃縮成殘留物，使其在醚/醋酸乙酯(1:1 v/v)與水之間作分液處理。分離液相，並將有機相以5%醋酸水溶液洗滌一次，以移除殘留起始物質。然後，將有機相以1/3體積之己烷稀釋，且以5%醋酸水溶液萃取三次。合併此等最後三種水相，以NaCl鹽化至大約10%飽和，並以醋酸乙酯萃取兩次。合併此等最後兩種醋酸乙酯相，各以1M NaOH與鹽水洗滌一次，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮。將所形成之殘留物以醚/己烷研製，並藉過濾單離固體，獲得6'-PNZ-1,3,3"-三Boc-紫蘇黴素(6.2克，61%產率)，為白色固體。最初水相中之未反應起始物質可藉由簡易地使溶液鹼化，將其在醋酸乙酯中萃取，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，及濃縮而再循環。MS m/e $[M+H]^+$ 計算值927.4，實測值927.4.

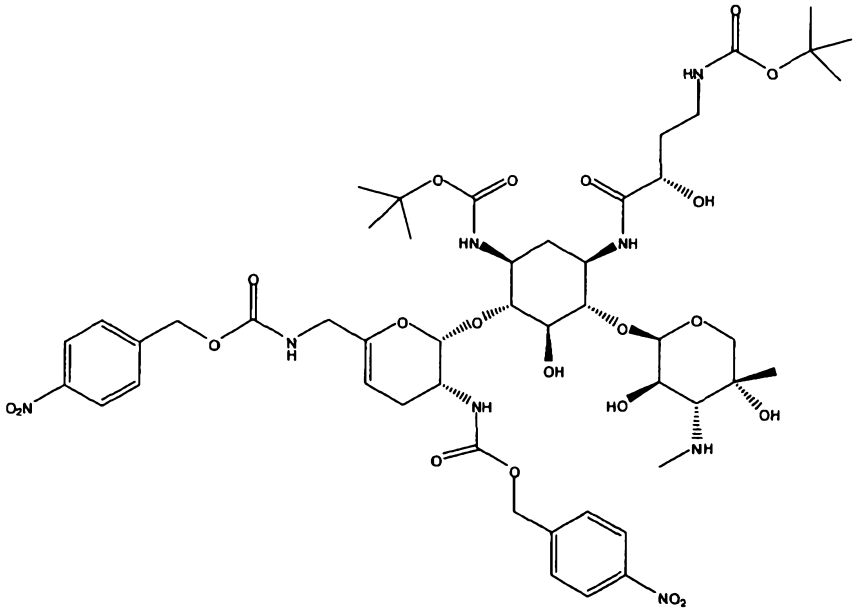
**6',2'-二PNZ-3-Boc-紫蘇黴素**



使6',2'-二PNZ-紫蘇黴素(5.5克，6.8毫莫耳)與醋酸鋅(4.5克，20.4毫莫耳)溶於甲醇(200毫升)中，並使溶液在冰水浴中冷卻。添加碳酸第三-丁基-2,4-二酮基-3-氮雙環并[3.2.1]辛-6-烯-3-基酯(1.9克，6.8毫莫耳，Boc-ONb)，且使反應物慢慢溫熱至室溫，及攪拌過夜。添加碳酸第三-丁基-2,4-二酮基-3-氮雙環并[3.2.1]辛-6-烯-3-基酯(500毫克，~1.7毫莫耳)，並將溶液攪拌四小時。添加另一份之碳酸第三-丁基-2,4-二酮基-3-氮雙環并[3.2.1]辛-6-烯-3-基酯(500毫克)，且將反應物再攪拌四小時。接著，使反應物濃縮成油狀物，使其在濃氫氧化銨(~12M)與醋酸乙酯之間作分液處理，並分離液相。將醋酸乙酯相各以濃氫氧化銨與水洗滌一次，然後以5%醋酸水溶液洗滌兩次，使其以NaCl 20%飽和。接著，將醋酸乙酯相以20體積%己烷稀釋，且以5%醋酸水溶液萃取。以6M NaOH使最後醋酸相鹼化至pH > 11，並以新的醋酸乙酯萃取一次。將最後醋酸乙酯相以鹽水洗滌一次，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮成油狀物。使此油狀物溶於醋酸乙酯(16毫升)中，且滴入醚(200毫升)，以使產物沉澱。藉過濾單離固體，及以醚洗滌，獲得6',2'-二-PNZ-3-Boc-紫蘇黴素(3.82

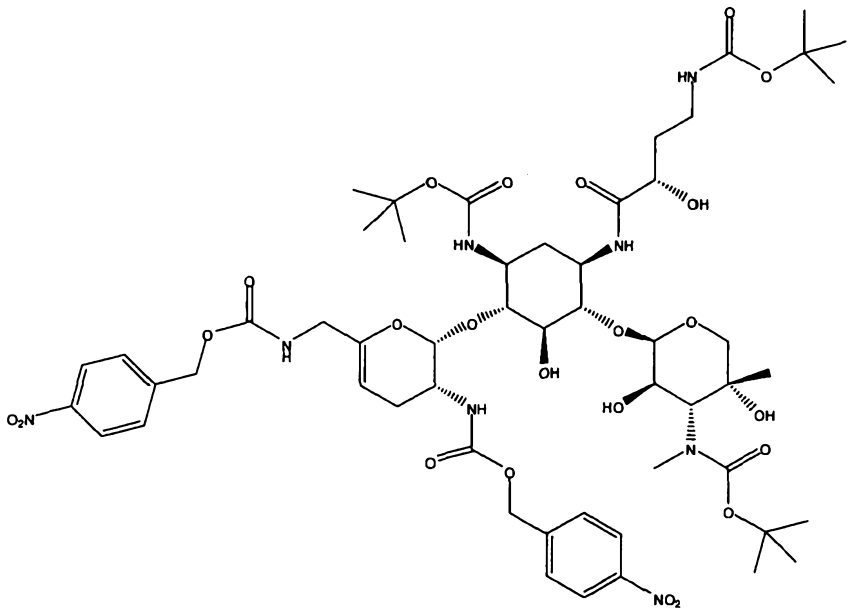
克，62%產率），為白色固體。MS m/e $[M+H]^+$計算值906.4，實測值906.3.

**6',2'-二PNZ-3-Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



於6',2'-二PNZ-3-Boc-紫蘇黴素(10.0克，11.0毫莫耳)在DMF(100毫升)中之正在攪拌溶液內，添加N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁酸(3.15克，14.4毫莫耳)，並使反應物冷卻至-40℃，且攪拌30分鐘。然後添加PyBOP(6.9克，13.2毫莫耳)，接著為DIPEA(7.7毫升，40.4毫莫耳)，及將反應物在-40℃下攪拌3小時。將反應物以EtOAc(200毫升)稀釋，並以水(2 x 100毫升)洗滌。分離水層，且以EtOAc(100毫升)萃取。使合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生6',2'-二PNZ-3-Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，為黃橘色固體(HPLC 67%純度)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

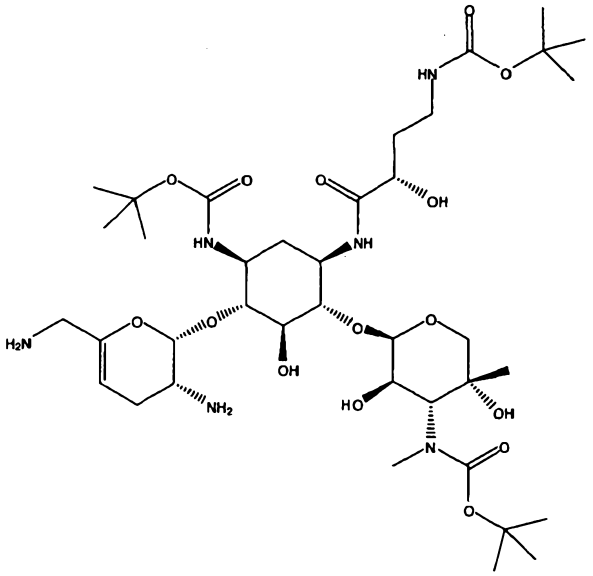
**6',2'-二PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



於 6',2'-二 PNZ-3-Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(11.0 毫莫耳)在 THF (100 毫升)中之正在攪拌溶液內，在 0℃ 下添加 N-甲基嗎福啉(2.44 毫升，22.1 毫莫耳)，接著為 Boc-酐(4.82 克，22.1 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 18 小時。使反應混合物濃縮至乾涸，產生粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/二氯甲烷：甲醇 0-7%)，而產生所要之 6',2'-二 PNZ-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(10.47 克，9.46 毫莫耳，86.0% 產率，分析 HPLC 85% 純度)：

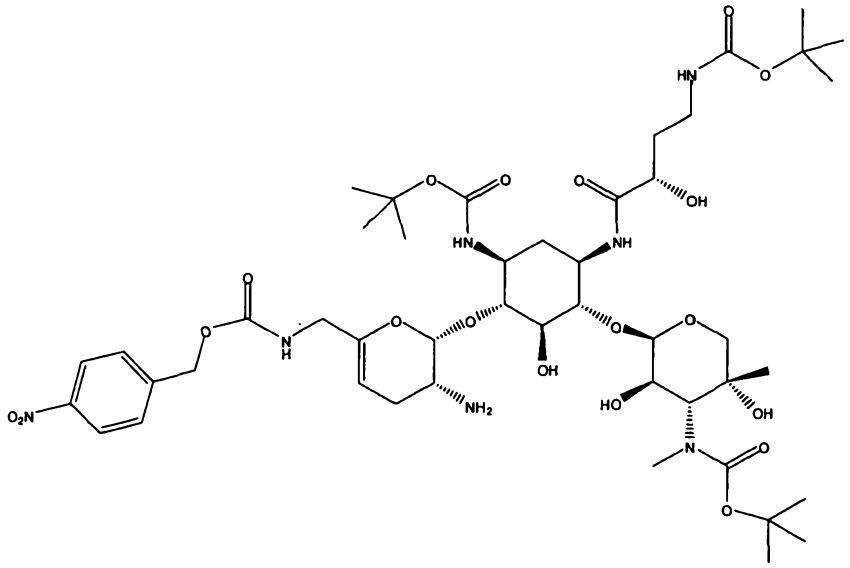
MS m/e $[M+Na]^+$ 計算值 1229.5, 實測值 1229.4.

**3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



於 6',2'-二 PNZ-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (10.5 克，8.71 毫莫耳) 在 EtOH (100 毫升) 與 $H_2O$ (50 毫升) 中之正在攪拌溶液內，添加 1M NaOH (34.8 毫升，34.8 毫莫耳)，接著為 $Na_2S_2O_4$ (12.1 克，69.6 毫莫耳)，並將反應混合物在 70℃ 下加熱 18 小時。在冷卻時，形成沉澱物，將其藉過濾移除，且以 MeOH (25 毫升) 洗滌。藉迴轉式蒸發移除有機溶劑，然後添加 $H_2O$ (100 毫升) 與醋酸 (200 毫升)，獲得酸性溶液 (pH~4)，將其以 EtOAc (2 x 100 毫升) 洗滌。接著，以濃 $NH_4OH$ (20 毫升) 使水層鹼化至 pH 12，以 NaCl (6.0 克) 加鹽，並以 EtOAc (2 x 200 毫升) 萃取。使合併之有機層以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得所要之 3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (4.78 克，5.45 毫莫耳，62.6% 產率，MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 849.5, 實測值 849.3, $[M+Na]^+$ 871.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

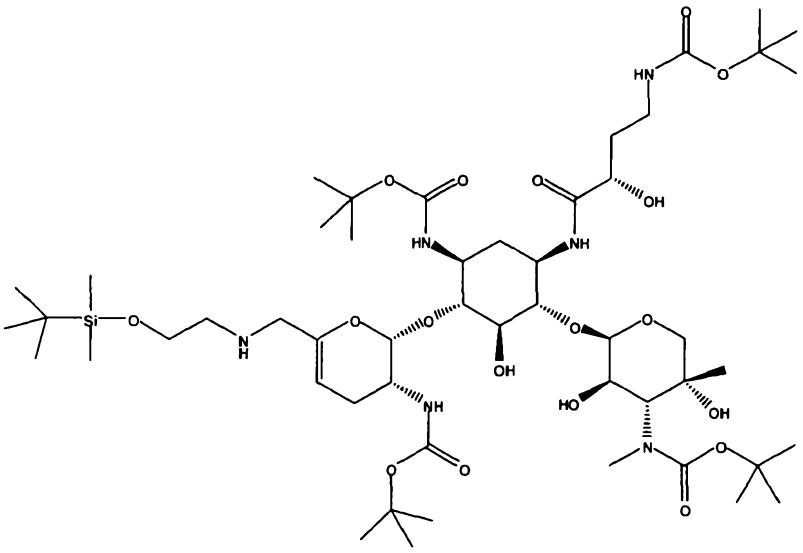
**6'-PNZ-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



於 3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (4.78 克，5.45 毫莫耳) 在 MeOH (75 毫升) 中之正在攪拌溶液內，添加 DIPEA (0.95 毫升，5.45 毫莫耳)，接著為碳酸 (N-羥基-5-正葙烯-2,3-二羧基-醯亞胺基)-4-硝基-苄酯 (HONB-PNZ，1.75 克，4.90 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 1 小時。溶劑蒸發，獲得油狀殘留物，使其溶於 EtOAc (100 毫升) 中，以 $H_2O$ (2 x 100 毫升) 洗滌，且以 $Et_2O$ (75 毫升) 與己烷 (50 毫升) 稀釋。然後，將有機層以 5% AcOH 水溶液 (100 毫升) 萃取，並分離水層，以 NaCl (3.0 克) 加鹽，且以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機層以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之 6'-PNZ-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (3.08 克，3.32 毫莫耳，60.9% 產率；MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1028.5, 實測值 1028.3；HPLC 90.0% 純度)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

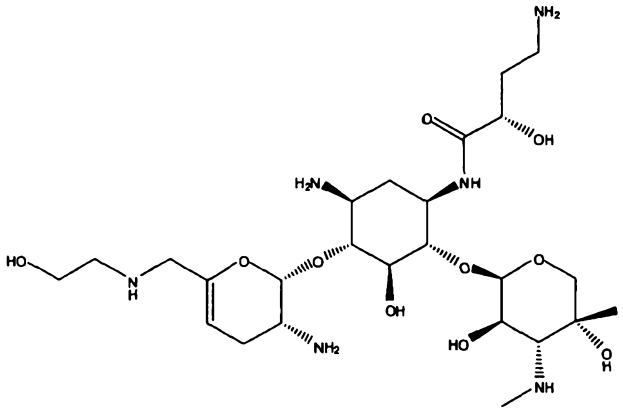
## 實例 1

### 6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素



**6'-(2-第三-丁基二甲基矽氧基-乙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.10 克，0.105 毫莫耳)以第三-丁基二甲基矽烷基氧基乙醛處理，而產生所要之 6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1107.6, 實測值 1107.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



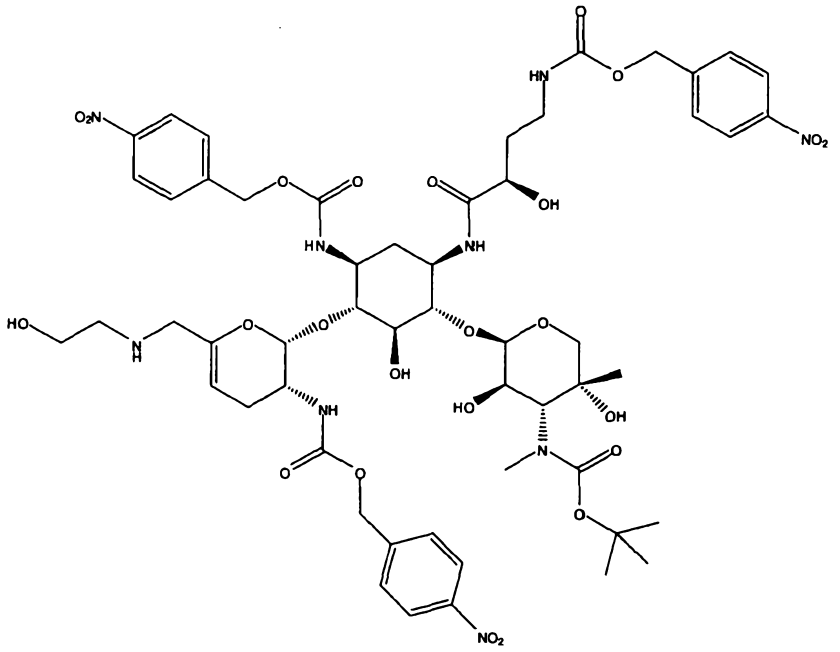
**6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(2-第三-丁基二甲基矽氧基-乙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.105 毫莫耳)接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 B**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法**

1-管柱A純化，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值593.3，實測值593.2，$[M+Na]^+$615.3；CLND 97.5%純度。

## 實例2

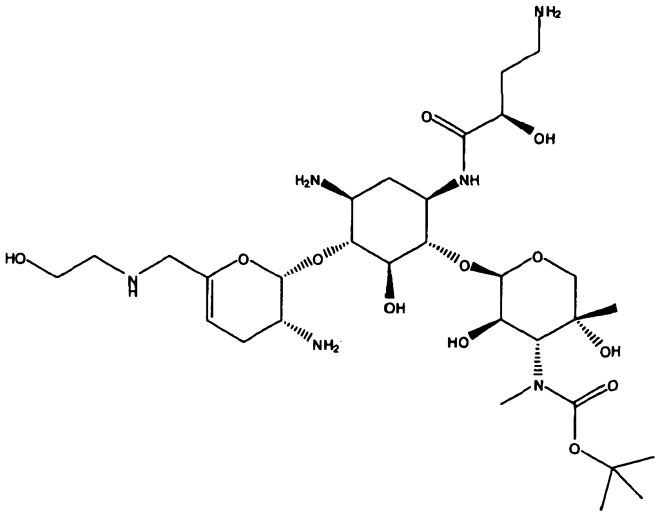
### 6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素



### 6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素

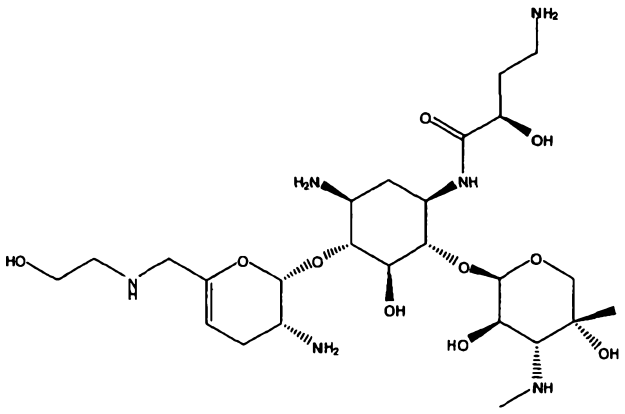
於2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.075克，0.063毫莫耳)在DMF(2毫升)中之正在攪拌溶液內，添加羥基乙醛二聚體(0.015克，0.125毫莫耳)，並將反應混合物攪拌6小時。然後添加$NaCNBH_3$(0.070克，1.11毫莫耳)與AcOH(0.145毫升)在MeOH(6毫升)中之溶液，且將反應混合物再攪拌5分鐘。以EtOAc(10毫升)稀釋反應物，並以$H_2O$(10毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值

1230.5, 實測值 1230.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使 6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.063 毫莫耳) 接受關於 PNZ 移除之**程序 10**，產生粗製物，使其藉由**方法 2-管柱 A** 純化，而產生 6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.016 克，0.023 毫莫耳，36.5% 產率)。



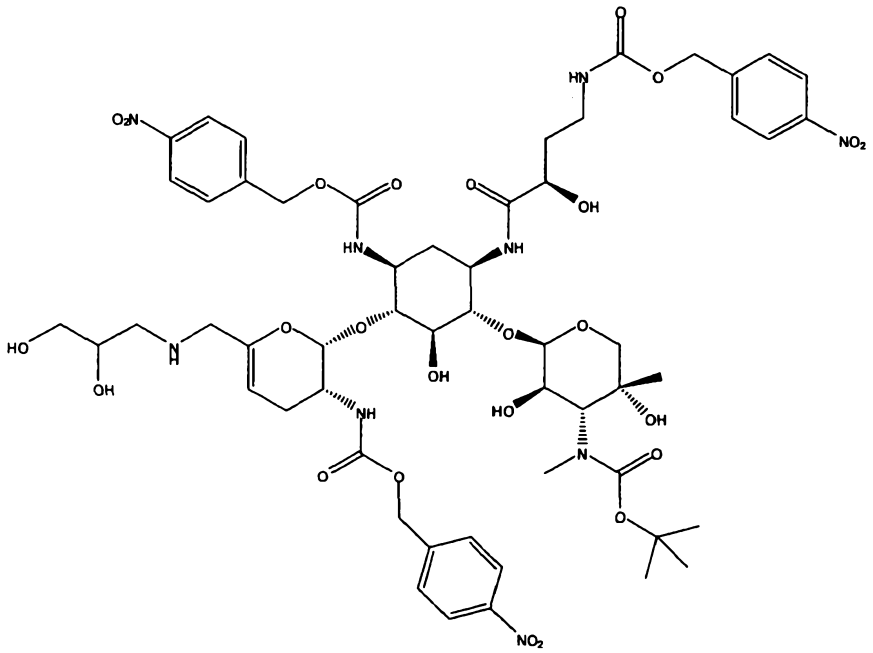
**6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將 6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.016 克，0.023 毫莫耳) 以 90% 三氟醋酸水溶液 (0.5 毫升) 處理 25 分鐘。藉由添加 $H_2O$ (5 毫升) 使反應淬滅，並使水層

凍乾，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值593.3, 實測值593.2, $[M+Na]^+$615.4；CLND：98.2%純度)。

**實例3**

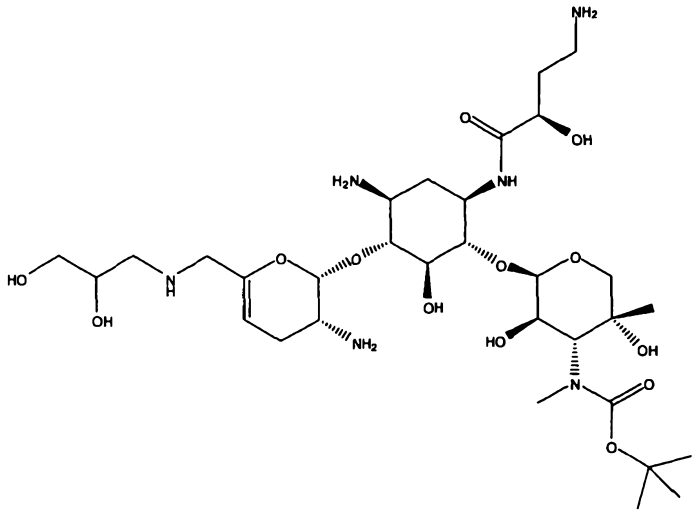
**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

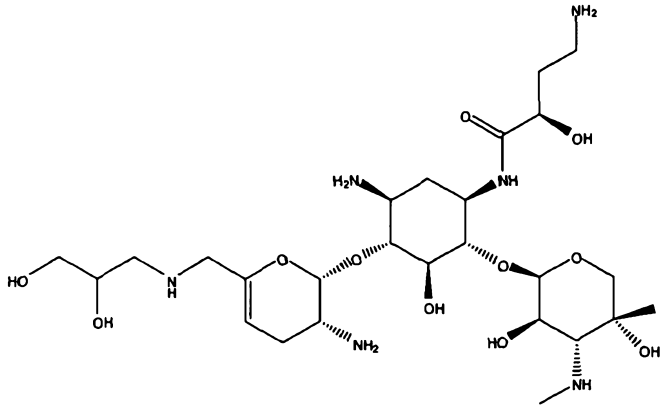
於2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.075克，0.063毫莫耳)在DMF(2毫升)中之正在攪拌溶液內，添加丙二羥醛二聚體(0.023克，0.126毫莫耳)，並將反應混合物攪拌6小時。然後添加$NaCNBH_3$(0.070克，1.11毫莫耳)與AcOH(0.145毫升)在MeOH(6毫升)中之溶液，且將反應混合物再攪拌5分鐘。以EtOAc(10毫升)稀釋反應物，並以$H_2O$(10毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺

基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1260.5, 實測值1260.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.063毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序10**，產生粗製物，使其藉由**方法2-管柱A**純化，而產生6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.016克，0.022毫莫耳，34.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值723.4, 實測值723.3, $[M+Na]^+$ 745.4.



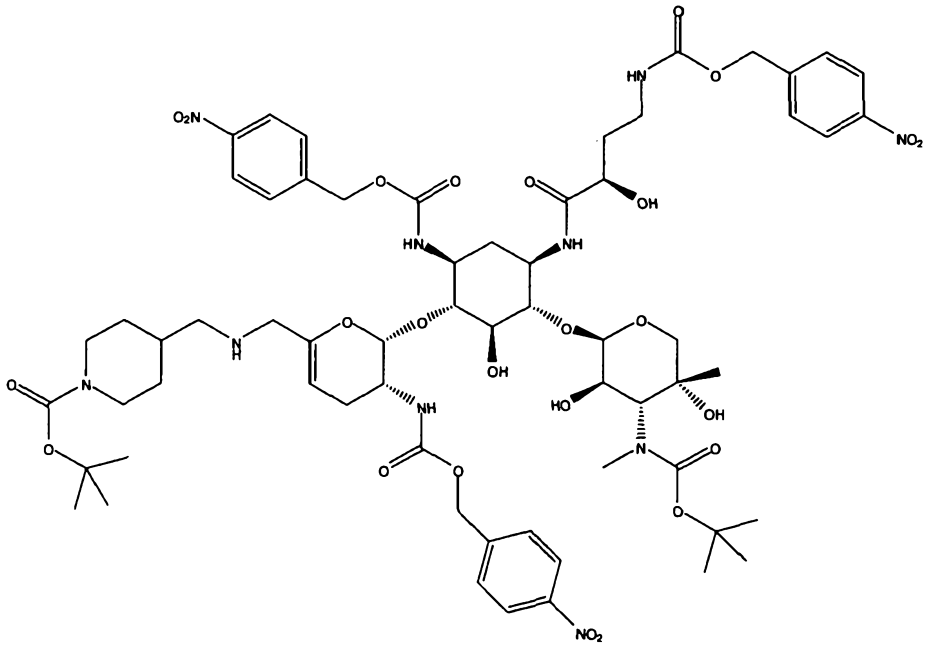
**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇

黴素(0.016克，0.022毫莫耳)以90%三氟醋酸水溶液(0.5毫升)處理25分鐘。藉由添加$H_2O$(5毫升)使反應淬滅，並使水層凍乾，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值623.3，實測值623.3, $[M+Na]^+$ 645.4；CLND：99.0%純度)。

**實例4**

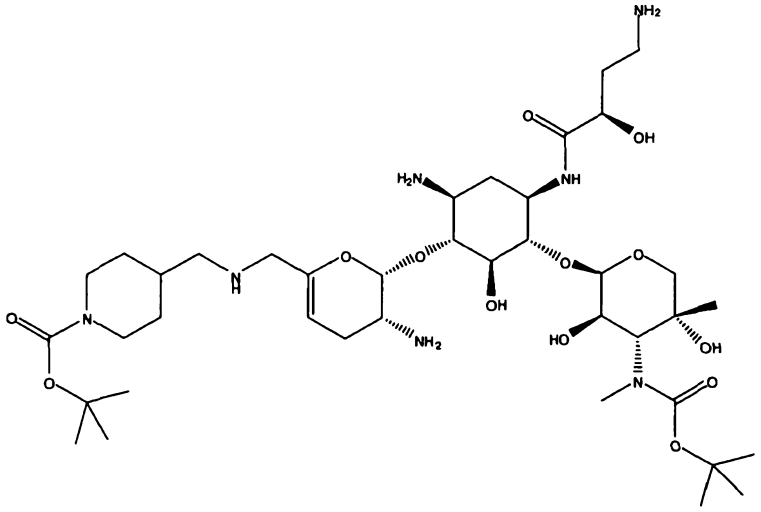
**6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc紫蘇黴素**

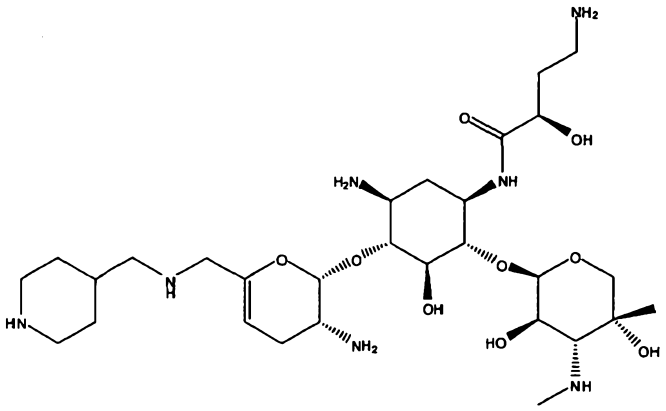
於2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.100克，0.084毫莫耳)在DMF(2毫升)中之正在攪拌溶液內，添加N-Boc-六氫吡啶-4-羧醛(0.036克，0.168毫莫耳)，並將反應混合物攪拌6小時。然後添加$NaCNBH_3$(0.070克，1.11毫莫耳)與AcOH(0.145毫升)在MeOH(6毫升)中之溶液，且將

反應混合物再攪拌5分鐘。以EtOAc (10毫升)稀釋反應物，並以$H_2O$ (10毫升)洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，產生粗製物，使其藉由**方法2-管柱A**純化，而產生所要之6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.037克，0.027毫莫耳，32.1%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值1383.6, 實測值1383.4.



**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.037克，0.027毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序10**，產生粗製物，使其藉由**方法2-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.005克，0.006毫莫耳，22.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值846.5, 實測值846.4, $[M+Na]^+$ 868.5.

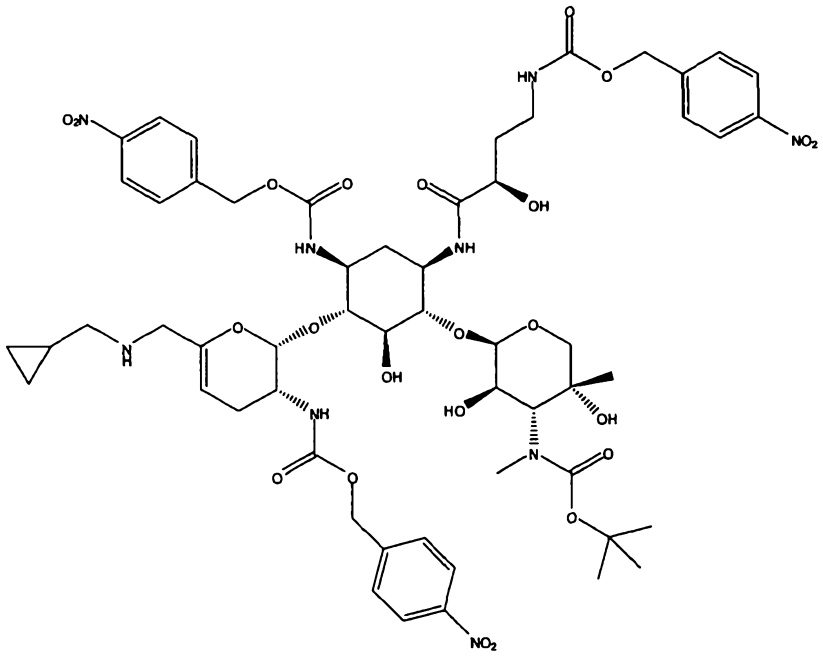


**6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.015克，0.018毫莫耳)以90%三氟醋酸水溶液(0.5毫升)處理25分鐘。藉由添加$H_2O$(5毫升)使反應淬滅，並使水層凍乾，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值646.4, 實測值646.3, $[M+Na]^+$668.4； CLND： 99.2%純度)。

**實例5**

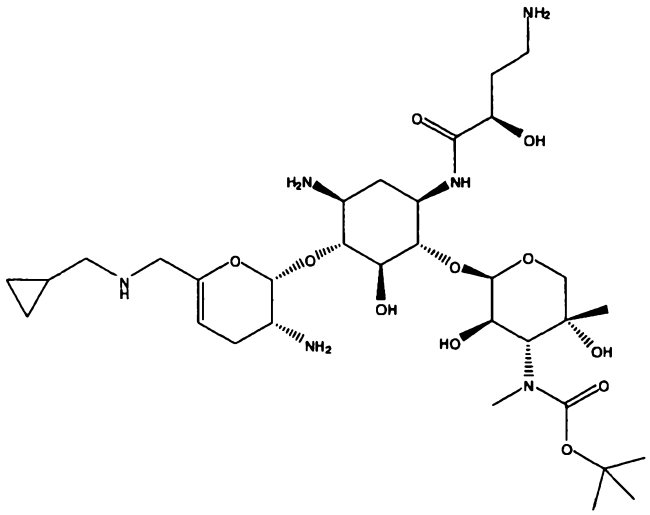
**6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-環丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯**

基)-3''-Boc-紫蘇黴素

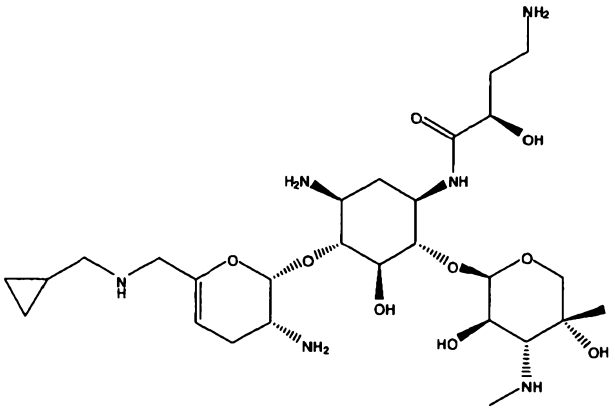
於2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.100克，0.084毫莫耳)在DMF(2毫升)中之正在攪拌溶液內，添加環丙烷羧醛(0.012毫升，0.168毫莫耳)，並將反應混合物攪拌6小時。然後添加$NaCNBH_3$(0.070克，1.11毫莫耳)與AcOH(0.145毫升)在MeOH(6毫升)中之溶液，且將反應混合物再攪拌5分鐘。以EtOAc(10毫升)稀釋反應物，並以$H_2O$(10毫升)萃取，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之6'-(甲基環丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1240.5, 實測值1240.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-環丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.084毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序**10**，而產生6'-(甲基環丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值703.4, 實測值703.3,

[M+Na]$^+$ 725.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

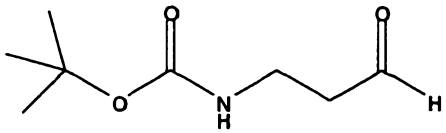


**6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.084毫莫耳)以90%三氟醋酸水溶液(0.5毫升)處理25分鐘。藉由添加$H_2O$(5毫升)使反應淬滅，並使水層凍乾，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0014克，0.0023毫莫耳，2.7%產率)：MS m/e [M+H]$^+$計算值603.4，實測值603.2, [M+Na]$^+$ 625.4；CLND：98.3%純度

**實例6**

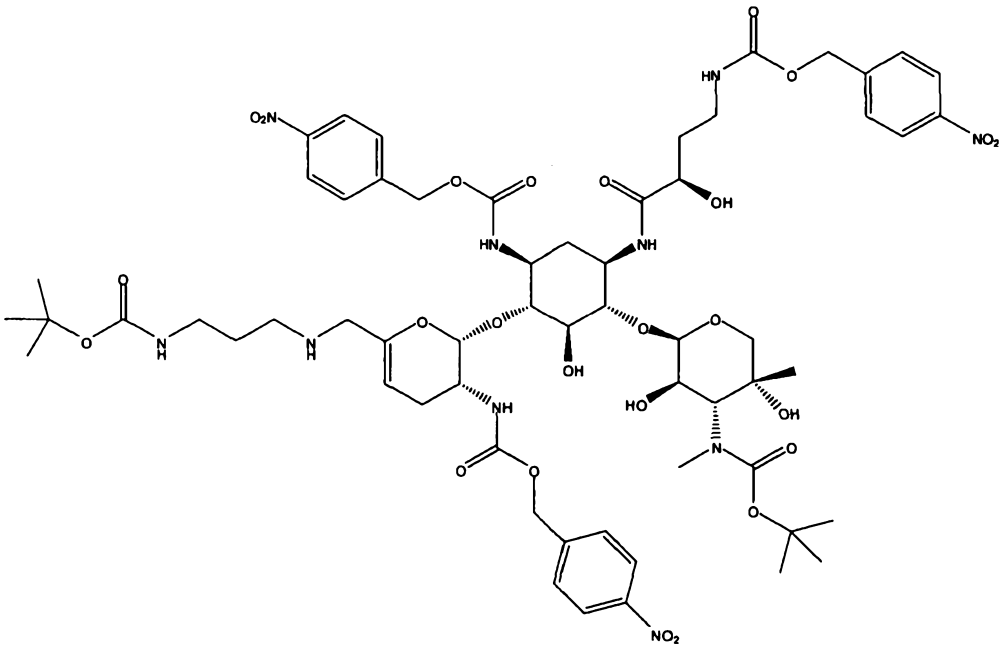
**6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**N-Boc-3-胺基-丙醛**

於3-(Boc-胺基)-1-丙醇(25毫升，0.144莫耳)在經水飽和之DCM(1.0升)中之正在攪拌溶液內，添加Dess-Martin試劑(99.2克，233.9毫莫耳)，並將反應混合物攪拌1小時。然後，將反應物以醚(1.0升)，接著以$Na_2S_2O_3$(250克)在80% $NaHCO_3$(450克，在1.0升$H_2O$中)中之溶液稀釋。將反應物激烈攪拌

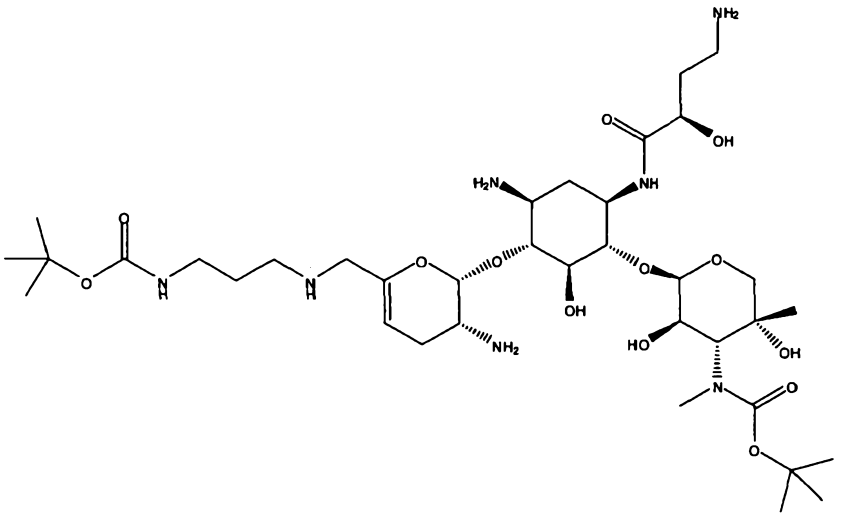
30分鐘，直到形成兩層，頂層為透明止。過濾反應物，以移除已沉澱之固體，且以醚(1.0升)萃取水層。將有機層以飽和$NaHCO_3$(1.0升)、$H_2O$(1.0升)及鹽水(1升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，及濃縮成透明油。使粗製油溶於EtOAc：己烷(1:1 v/v，1.0升)中，並經過短矽膠管柱過濾，而產生所要之N-Boc-3-胺基-丙醛(21.7克，0.125莫耳，85.6%產率)：$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 9.77 (s, 1H, CHO), 4.85 (bs, 1H, NH), 3.36-3.42 (m, 2H, $CH_2$), 2.67 (t, 2H, $CH_2$), 1.39 (s, 9H, $(CH_3)_3$).



**6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

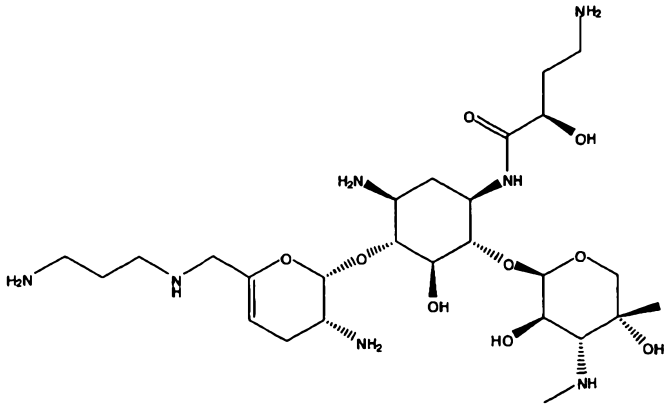
於2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.150克，0.126毫莫耳)在DMF(2毫升)中之正在攪拌溶液內，添加N-Boc-丙醛(0.043克，0.252毫莫耳)，並將反應混合物攪拌6小時。然後添加$NaCNBH_3$(0.070克，1.11毫莫耳)與AcOH(0.145毫升)在MeOH(6毫升)中之溶液，且將反應混合物再攪拌5分鐘。以EtOAc(10毫升)稀釋反應物，並以$H_2O$

(10 毫升)洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之 6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1343.5, 實測值 1343.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使 6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.126 毫莫耳) 接受關於 PNZ 移除之**程序 10**，而產生 6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 806.5, 實測值 806.4, $[M+Na]^+$ 828.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

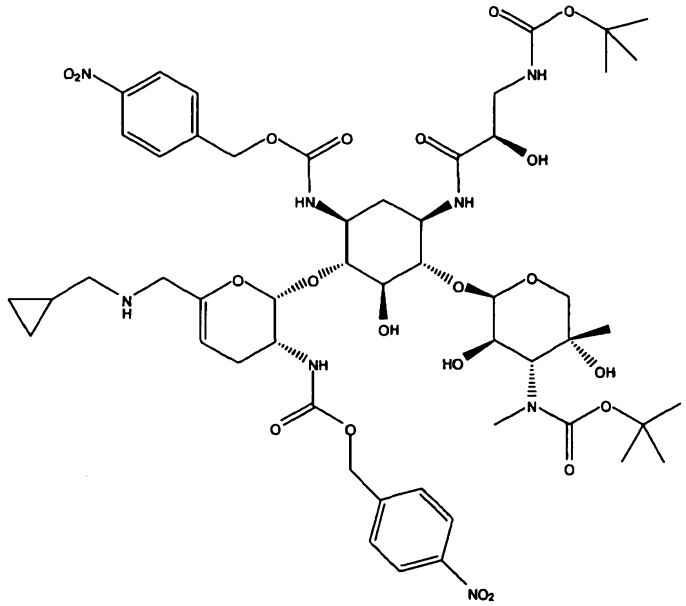


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.126毫莫耳)以90%三氟醋酸水溶液(0.5毫升)處理25分鐘。藉由添加$H_2O$(5毫升)使反應淬滅，並使水層凍乾，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值606.4, 實測值606.3；CLND：99.4%純度)。

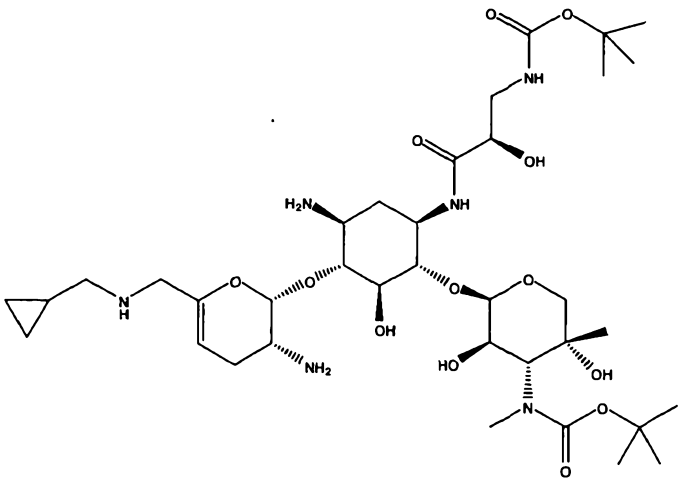
**實例7**

**6'-甲基-環丙基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



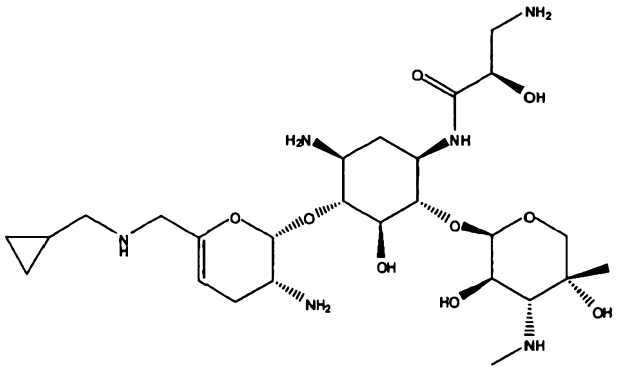
**6'-甲基-環丙基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3"-Boc紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)以環丙烷羧醛之處理，獲得所要之6'-甲基環丙基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3"-Boc紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-甲基-環丙基-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

使粗製6'-甲基環丙基-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序10**，而產生6'-甲基環丙基-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

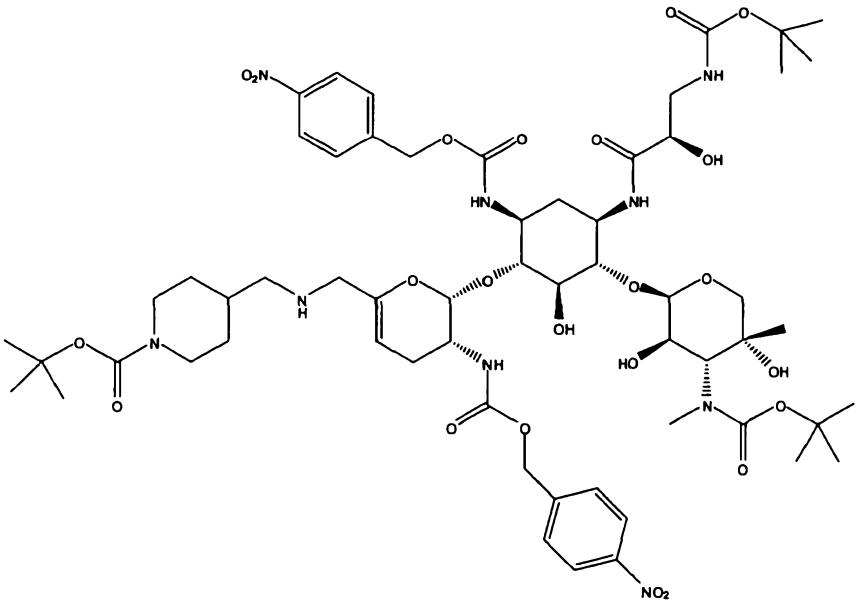


**6'-甲基-環丙基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-甲基-環丙基-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-甲基環丙基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值589.3，實測值589.3；CLND 99.5%純度.

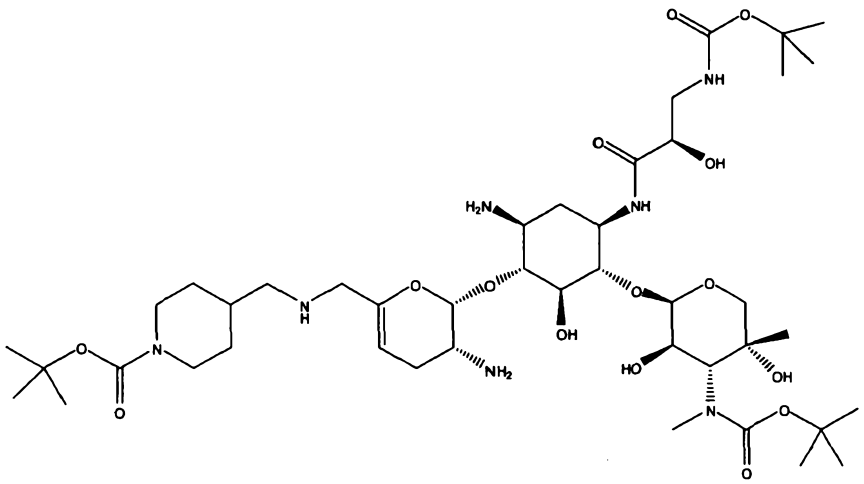
**實例8**

**6'-甲基-六氫吡啶基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



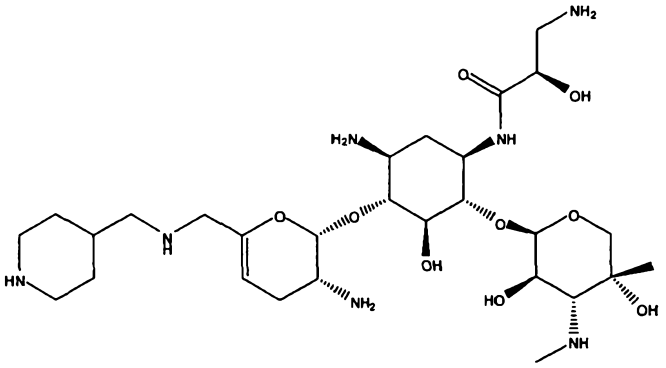
**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 B**，2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.055 毫莫耳) 以 N-Boc-六氫吡啶-4-羧醛之處理，獲得其相應之 6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

使 6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3"-Boc 紫蘇黴素(0.055 毫莫耳)接受關於 PNZ 移除之**程序 10**，而產生 6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3"-Boc 紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

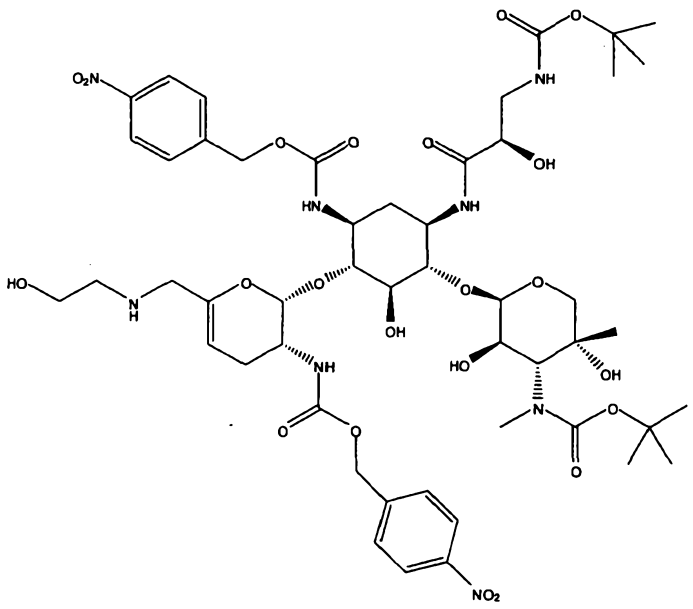


**6'-甲基-六氫吡啶基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3"-Boc 紫蘇黴素(0.055 毫莫耳)接受**程序 3-方法 B**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 1-管柱 A** 純化，而產生所要之 6'-甲基六氫吡啶基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 632.4, 實測值 632.4；CLND 99.0% 純度.

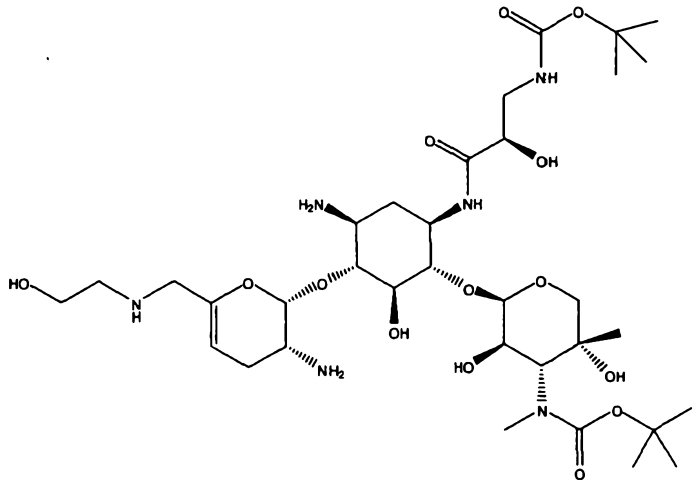
**實例 9**

**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

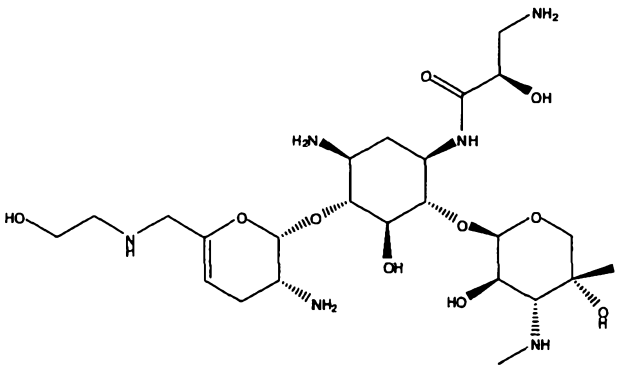
按照**程序 1-方法 B**，2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.055 毫莫耳) 以羥基乙醛二聚體與 AcOH (0.005 毫升) 之處理，獲得所要之 6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-乙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

使 6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯

基)-3"-Boc紫蘇黴素(0.055毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序**10**，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3"-Boc紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值779.4，實測值779.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

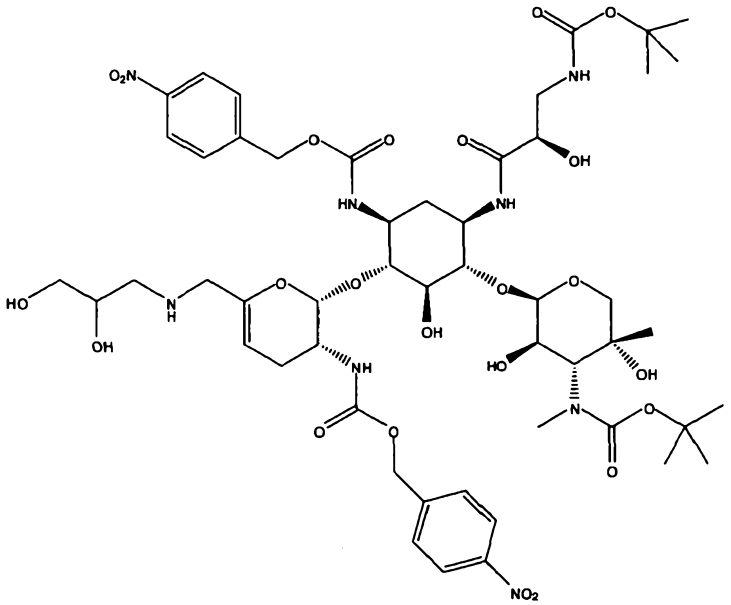


**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-乙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3"-Boc紫蘇黴素(0.055毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值579.3，實測值579.3；CLND 99.0%純度.

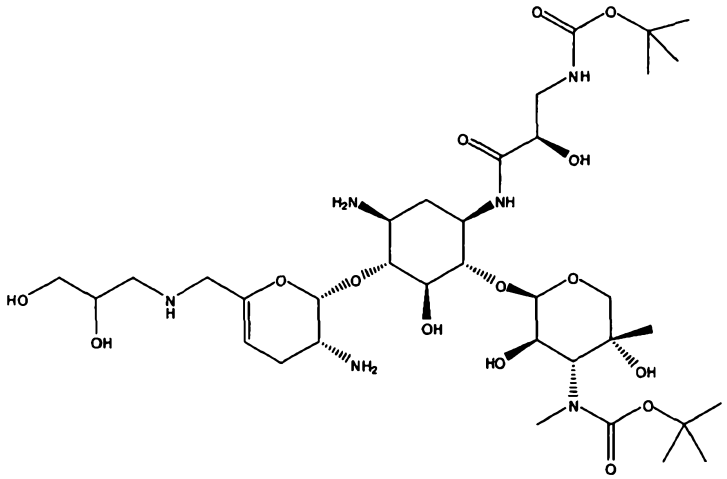
**實例10**

**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



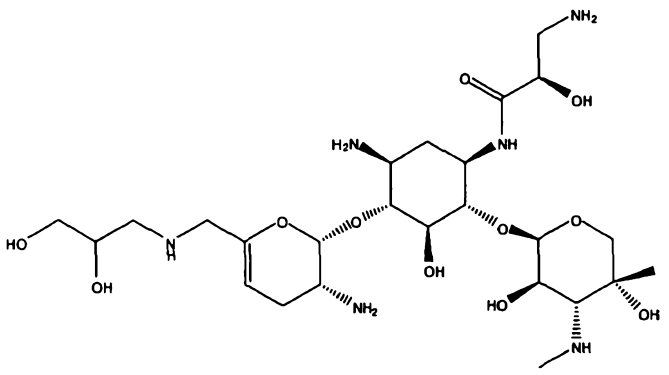
**6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 B**，2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.078 毫莫耳)以丙二羥醛二聚體與 AcOH (0.005 毫升)之處理，獲得其相應之 6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

使 6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素(0.078 毫莫耳)接受關於 PNZ 移除之**程序 10**，而產生 6'-(2-羥基-丙醇)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 809.4，實測值 809.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

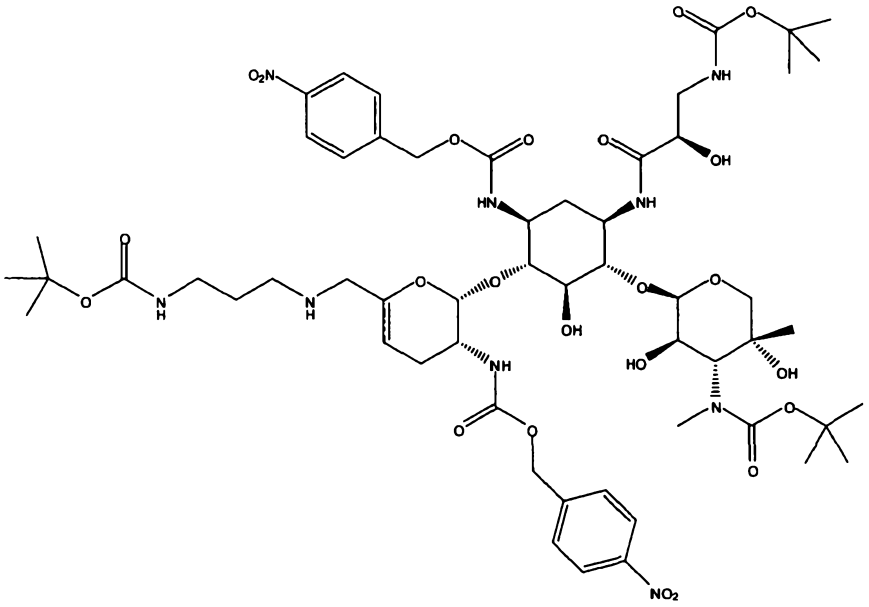


**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-丙醇)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值609.3, 實測值609.2, $[M+Na]^+$ 631.2；CLND 98.2%純度.

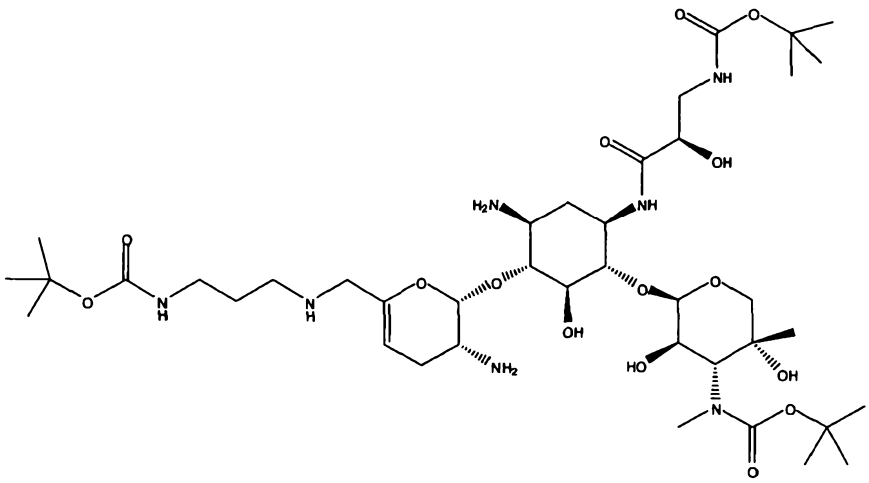
**實例11**

**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



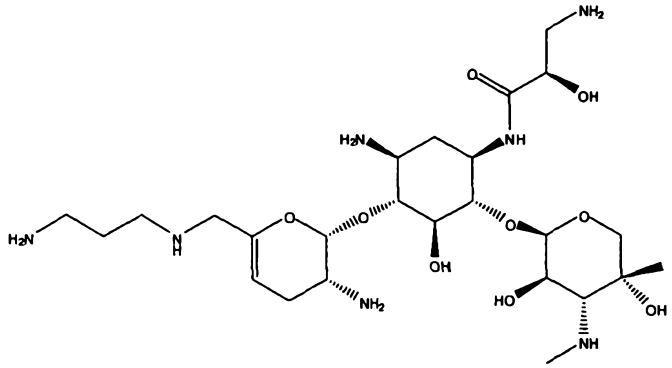
**6'-(N-Boc-3-胺基丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)以N-Boc-3-胺基-丙醛之處理，獲得其相應之6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-3-胺基丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序10**，而產生6'-(N-Boc-3-胺基丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值892.5, 實測值892.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

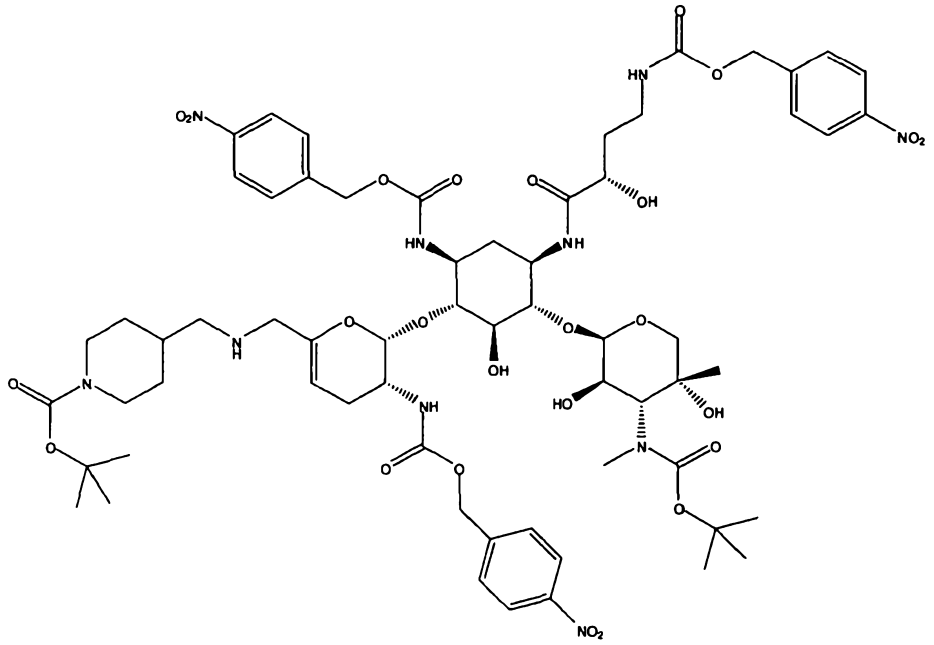


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序3-方法B**，並藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(3-胺基丙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值593.4, 實測值593.3, $[M+Na]^+$ 614.3； CLND 92.8%純度.

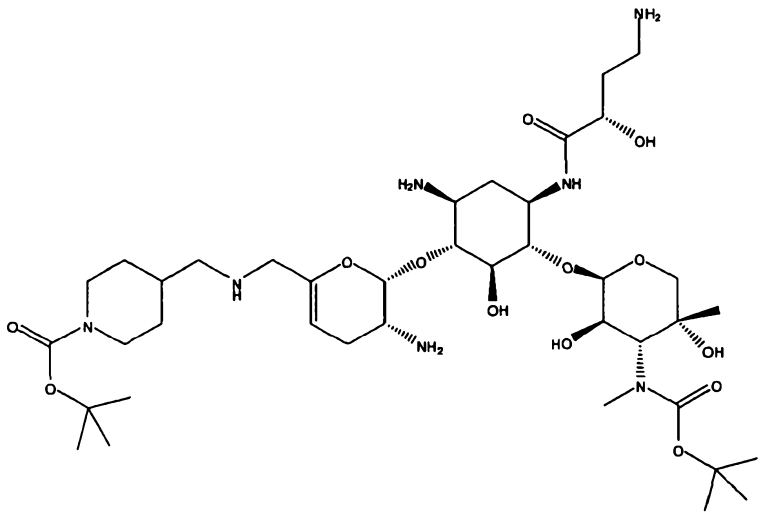
## 實例 12

**6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



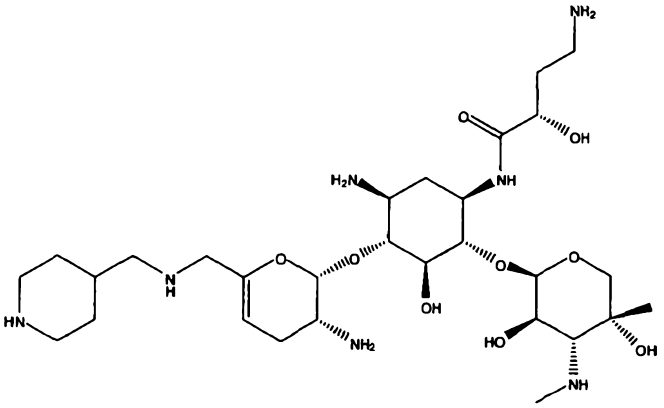
**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 B**，2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.17 毫莫耳) 以 N-Boc-六氫吡啶-4-羧醛之處理，獲得其相應之 6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc 紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.17毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序10**，而產生6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值846.5，實測值846.4.

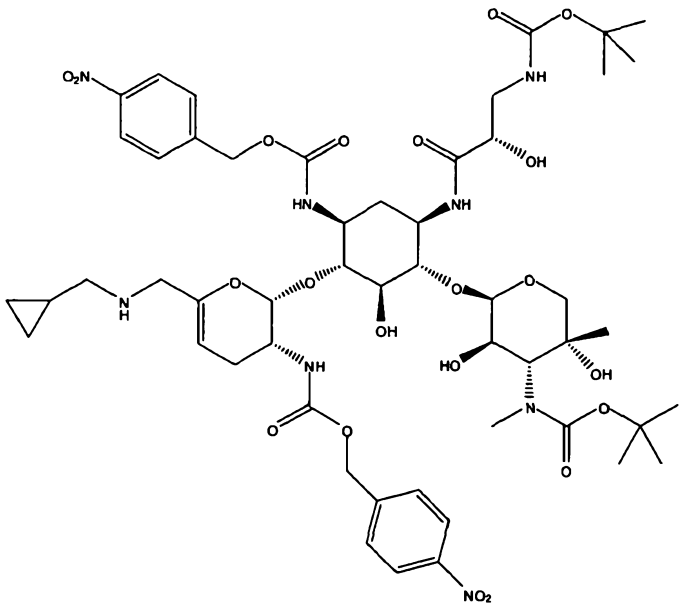


**6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.17毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值646.4，實測值646.3，$[M+Na]^+$668.4；CLND 97.8%純度.

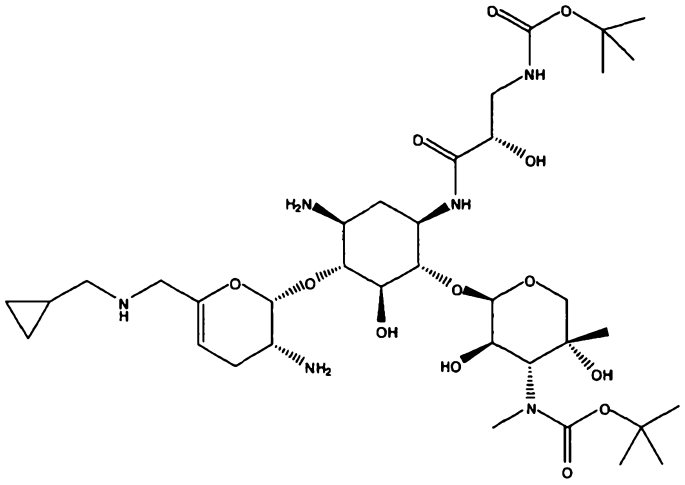
**實例13**

**6'-(甲基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-環丙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

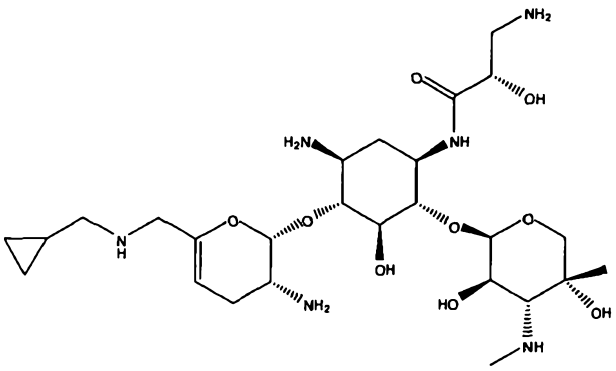
按照**程序1-方法B**，2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)以環丙烷羧醛之處理，獲得所要之6'-(甲基-環丙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1147.5, 實測值1147.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-環丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-環丙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙

醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序2**，而產生6'-(甲基-環丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值789.4, 實測值789.4, $[M+Na]^+$811.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

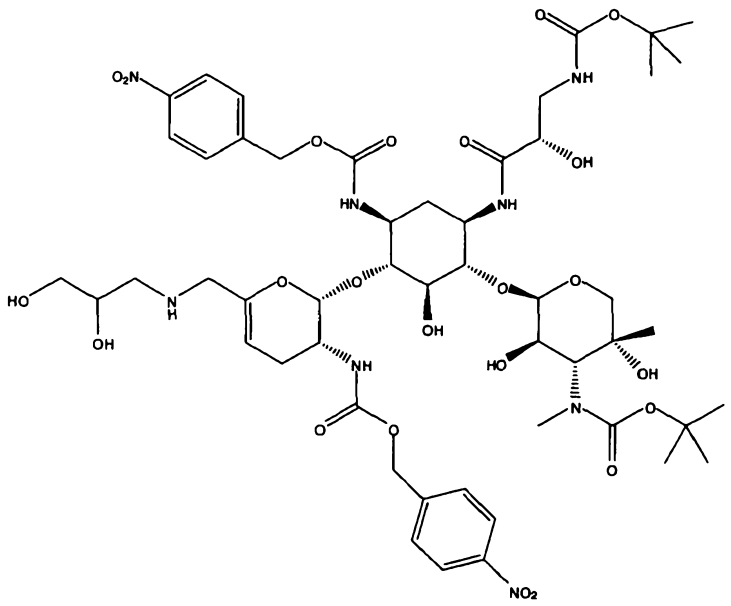


**6'-(甲基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-環丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(甲基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0008克，0.0014毫莫耳，1.8%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值589.3, 實測值589.3, $[M+Na]^+$611.4；CLND 98.9%純度.

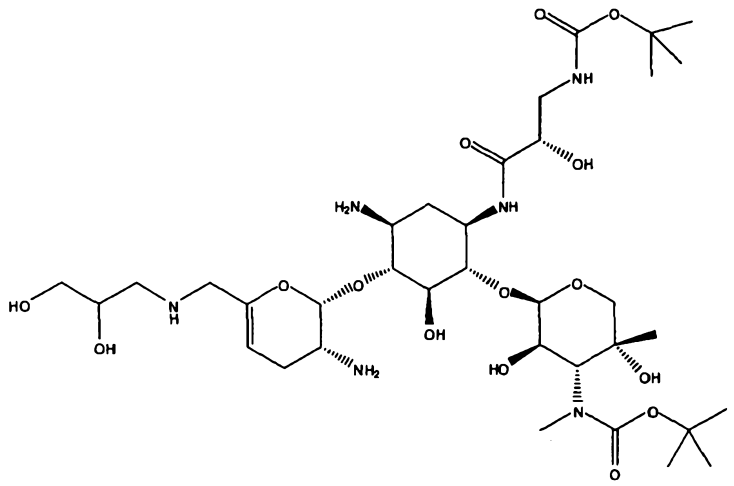
**實例14**

**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

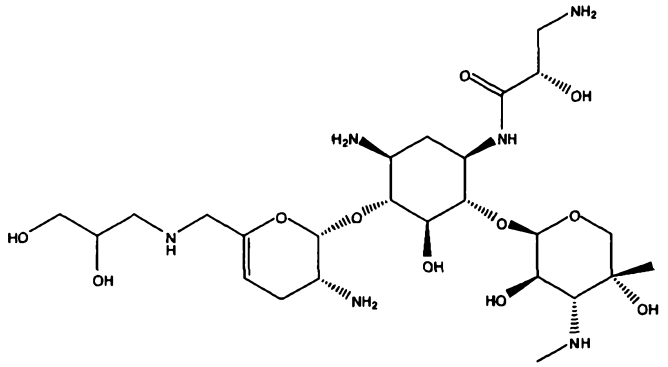
按照**程序1-方法B**，2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)以丙二羥醛二聚體與AcOH (0.005毫升)之處理，獲得其相應之6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1167.5, 實測值1167.3, $[M+Na]^+$ 1189.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯

基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生6'-(2-羥基-丙醇)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值809.4, 實測值809.3, $[M+Na]^+$ 831.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

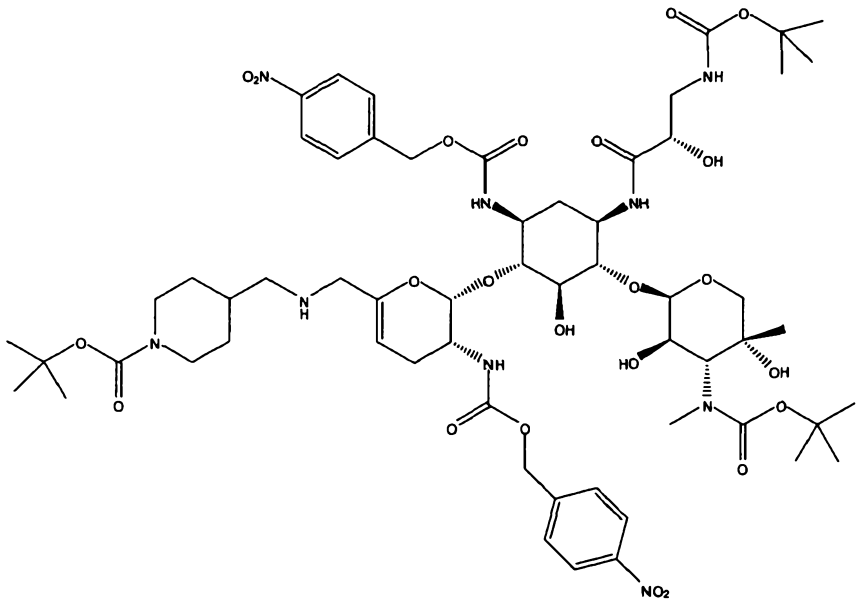


**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-丙醇)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.00137克，0.0022毫莫耳，2.8%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值609.3, 實測值609.3, $[M+Na]^+$ 631.4；CLND 97.9%純度.

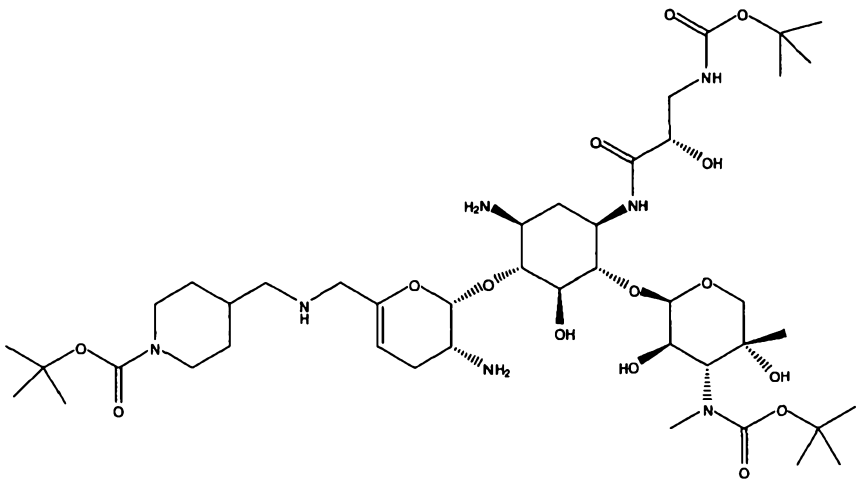
**實例15**

**6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

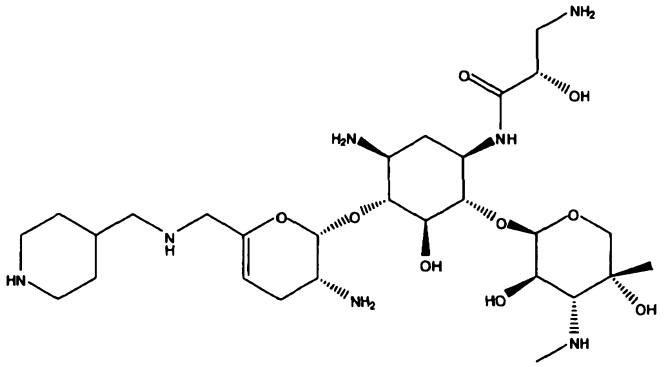
按照**程序1-方法B**，2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.082毫莫耳)以N-Boc-六氫吡啶-4-羧醛之處理，接著藉RP HPLC**方法2-管柱A**純化，獲得其相應之6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.021克，0.017毫莫耳，20.7%)：MS m/e $[M+H]^+$計算值1290.6, 實測值1290.3, $[M+Na]^+$ 1312.5).



**6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯**

基)-3''-Boc-紫蘇黴素

使6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.021克，0.017毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值932.5, 實測值932.4, $[M+Na]^+$954.5)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

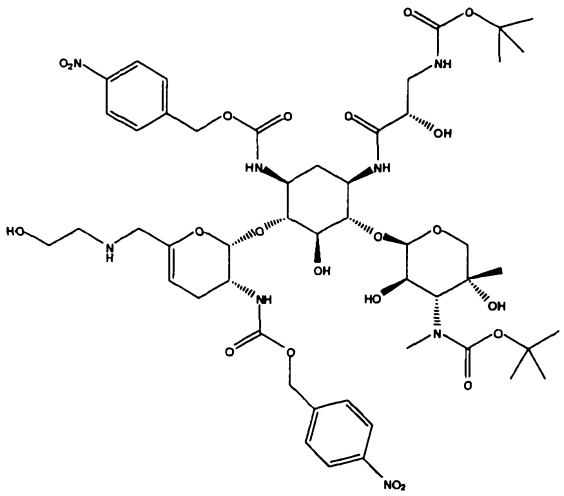


**6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.017毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.003克，0.0047毫莫耳，27.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值632.4, 實測值632.3, $[M+Na]^+$654.4；CLND 96.9%純度.

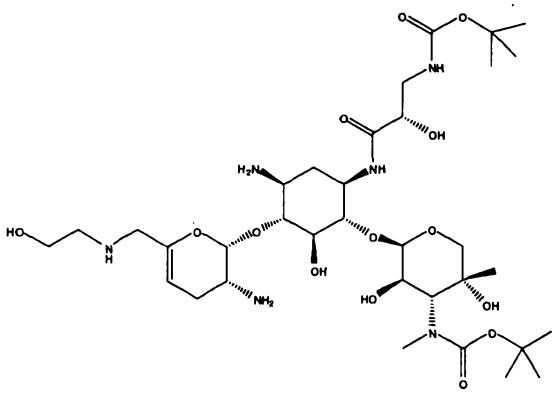
**實例16**

**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

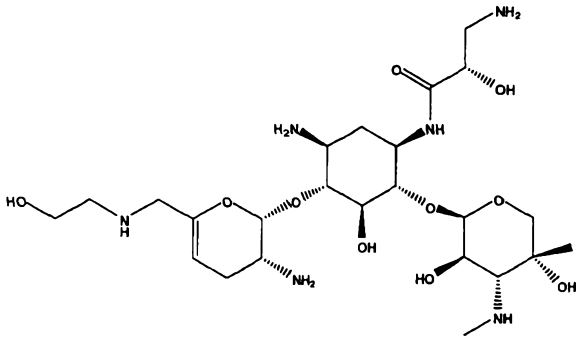
按照**程序1-方法B**，2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.5克，0.41毫莫耳)以羥基乙醛二聚體與AcOH (0.005毫升)之處理，獲得6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+Na]^+$計算值1159.5, 實測值1159.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-乙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-乙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素之粗製混合物接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-

3"-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值779.4, 實測值779.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

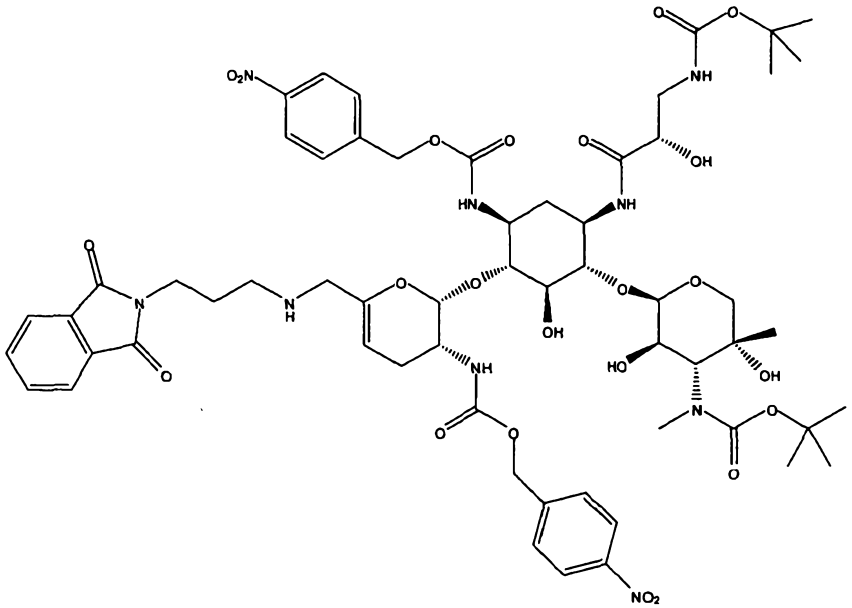


**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-乙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3"-Boc-紫蘇黴素之粗製混合物接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生：6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0142克，0.0245毫莫耳，5.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值579.3, 實測值579.2, $[M+Na]^+$ 601.3；CLND 94.5%純度.

**實例17**

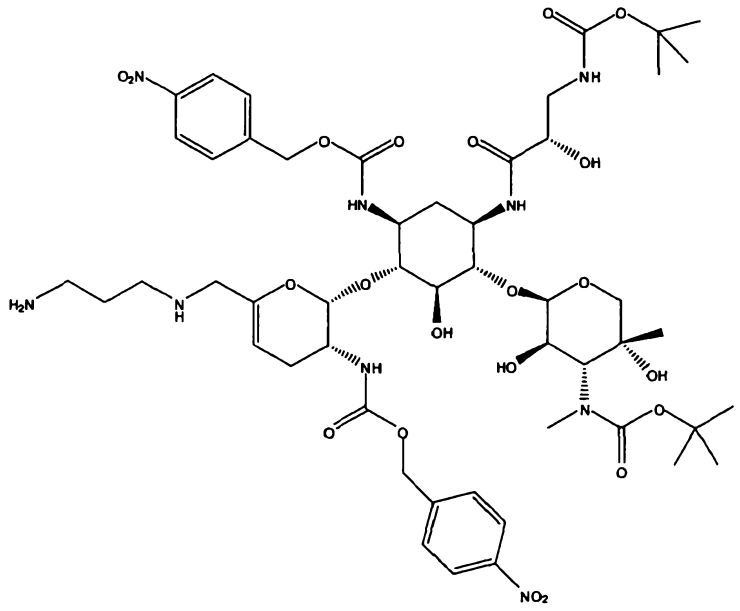
**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺**

基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素

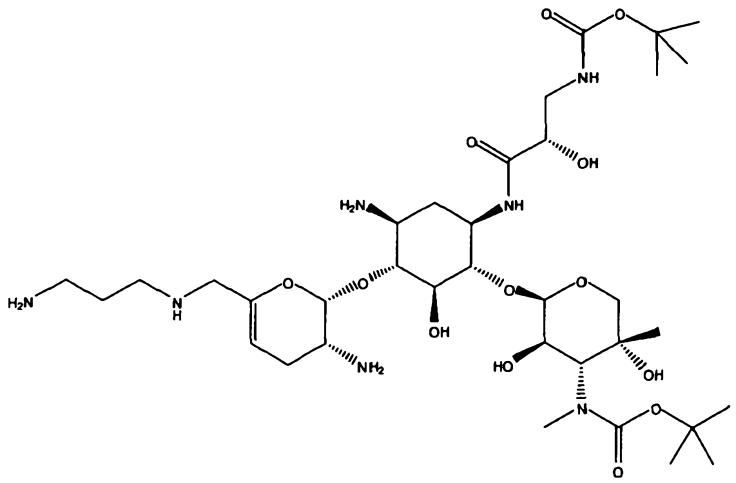
於2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.176克，0.15毫莫耳)在DMF (2毫升)中之溶液內，添加3-鄰苯二甲醯亞胺基-丙醛(0.06克，0.29毫莫耳)與3Å分子篩(15-20)，並使反應物振盪2小時。然後添加$NaCNBH_3$(0.018克，0.29毫莫耳)在MeOH (4毫升)中之溶液，且將反應物攪拌過夜。以EtOAc (5毫升)稀釋反應物，並將有機層以飽和$NaHCO_3$水溶液(3毫升)、鹽水(3毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1280.5, 實測值1280.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-胺基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素**

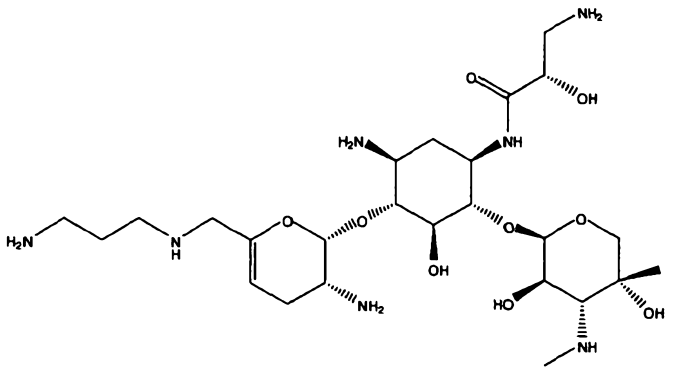
使6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.15毫莫耳)接

受關於鄰苯二甲醯亞胺基移除之程序6，而產生6'-(3-胺基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1150.5，實測值1150.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-胺基-丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(3-胺基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.15毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生6'-(3-胺基-丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值792.5，實測值792.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



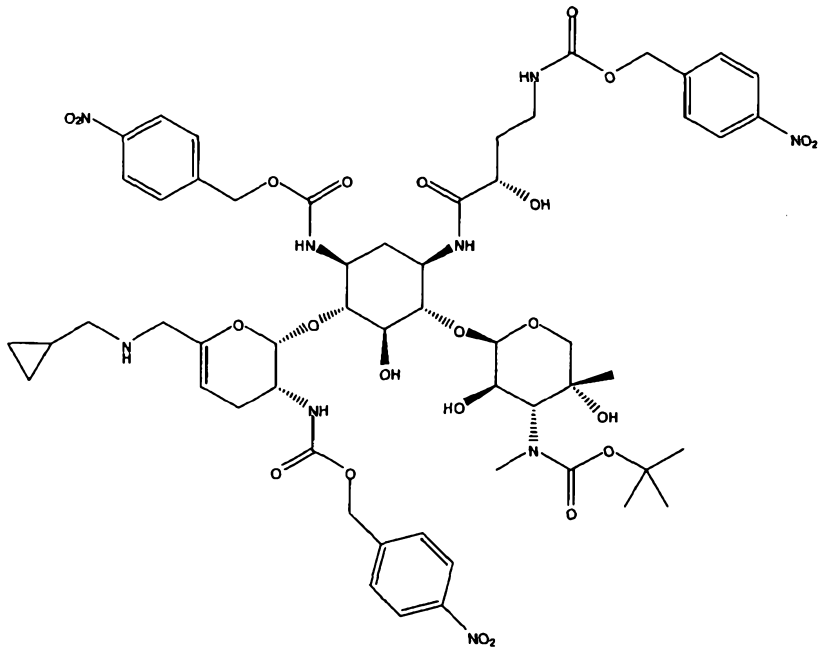
**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(3-胺基-丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-

紫蘇黴素(0.15毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0021克，0.0034毫莫耳，2.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值592.4, 實測值592.2, $[M+Na]^+$614.3；CLND 91.6%純度.

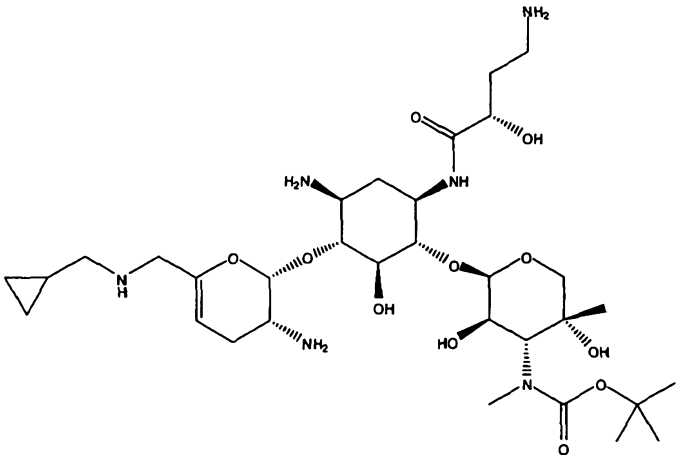
**實例18**

**6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



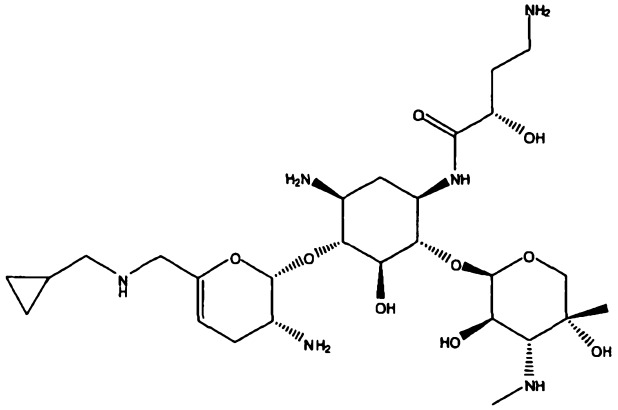
**6'-(甲基-環丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.084毫莫耳)以環丙烷羧醛之處理，獲得所要之6'-(甲基-環丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1240.5, 實測值1240.4, $[M+Na]^+$1262.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-環丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.084毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序10**，而產生6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值703.4, 實測值703.3, $[M+Na]^+$ 725.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



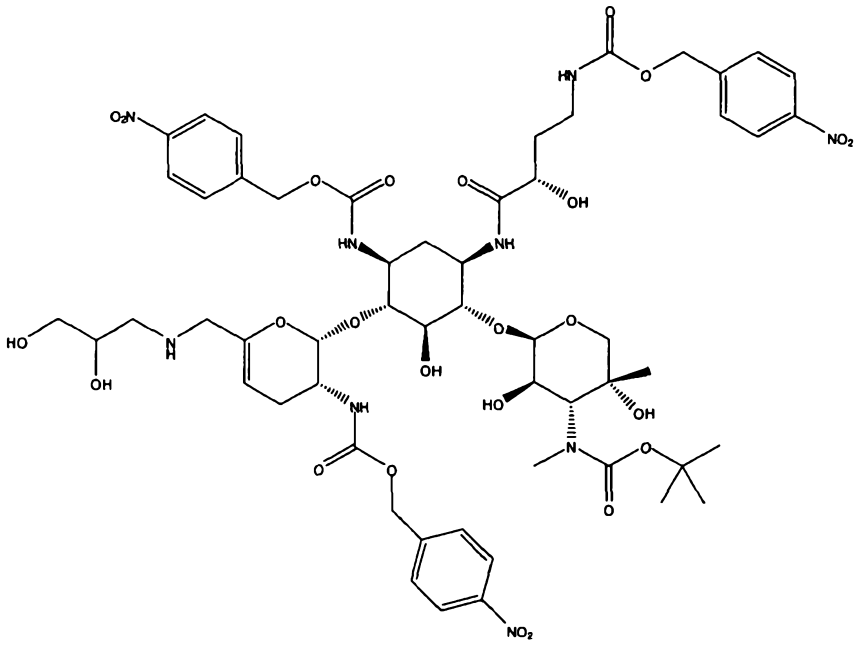
**6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.084毫莫耳)以90%三氟醋酸水溶液(0.5毫升)處理25分鐘。藉由添加$H_2O$ (5毫升)使反應淬滅，並使水層凍乾，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值603.4, 實測值603.2, $[M+Na]^+$ 625.4；CLND 98.3%純

度）。

## 實例 19

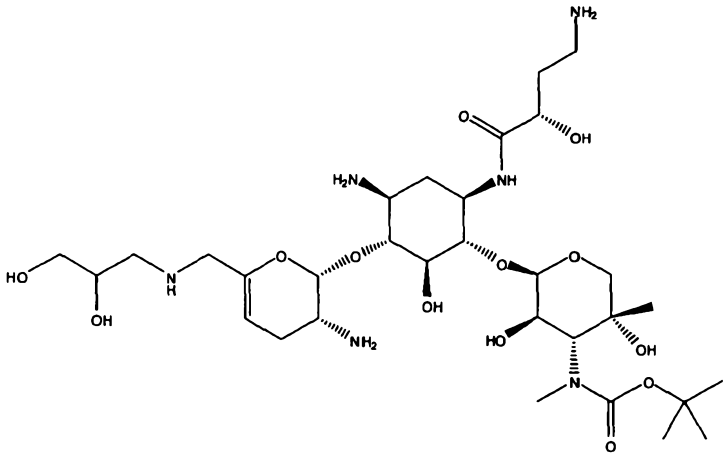
**6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

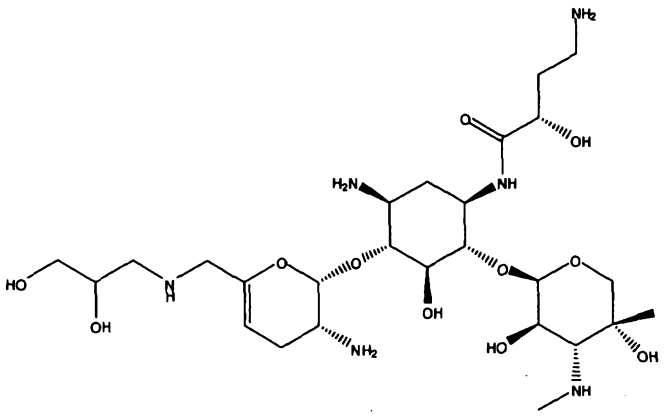
於 2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素三氟醋酸鹽 (0.110 克，0.085 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內，添加 DIPEA (0.019 毫升，0.11 毫莫耳)，接著為丙二羥醛二聚體 (0.032 克，0.17 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 6 小時。然後添加 $NaCNBH_3$ (0.070 克，1.11 毫莫耳) 與 AcOH (0.145 毫升) 在 MeOH (6 毫升) 中之溶液，且將反應混合物再攪拌 5 分鐘。以 EtOAc (10 毫升) 稀釋反應物，並以 $H_2O$ (10 毫升) 萃取，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之 6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二 PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進

一步純化。MS m/e $[M+H]^+$計算值1260.5，實測值1260.3.



**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二PNZ-1-(N-PNZ-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.085毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序10**，產生粗製物，使其藉由**方法2-管柱A**純化，而產生6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.009克，0.011毫莫耳，13.4%產率)。MS m/e $[M+H]^+$計算值723.4，實測值723.3.



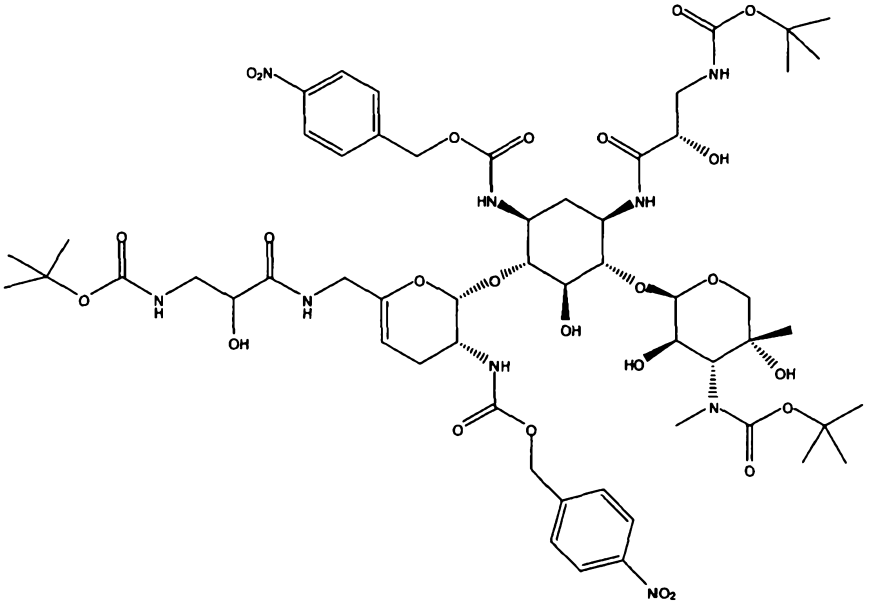
**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.009克，0.011毫莫耳)以90%三氟醋酸水溶液(0.5毫升)處理25分鐘。藉由添加$H_2O$(5毫升)使反應淬滅，並使水層凍乾，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生所

要之6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值623.3, 實測值623.3, $[M+Na]^+$645.4；CLND：96.6%純度.

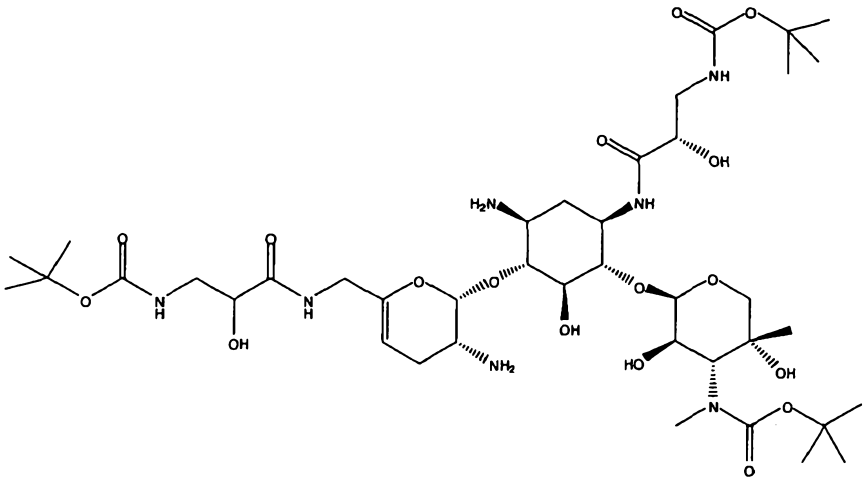
**實例20**

**6'-(3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



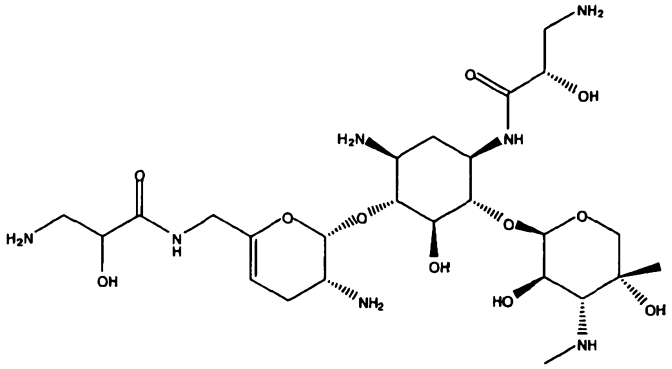
**6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素**

按照**程序4-方法A**，2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)以N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙酸之處理，獲得其相應之6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(MS m/e $[M+Na]^+$計算值1302.5, 實測值1302.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值922.5, 實測值922.3, $[M+Na]^+$944.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



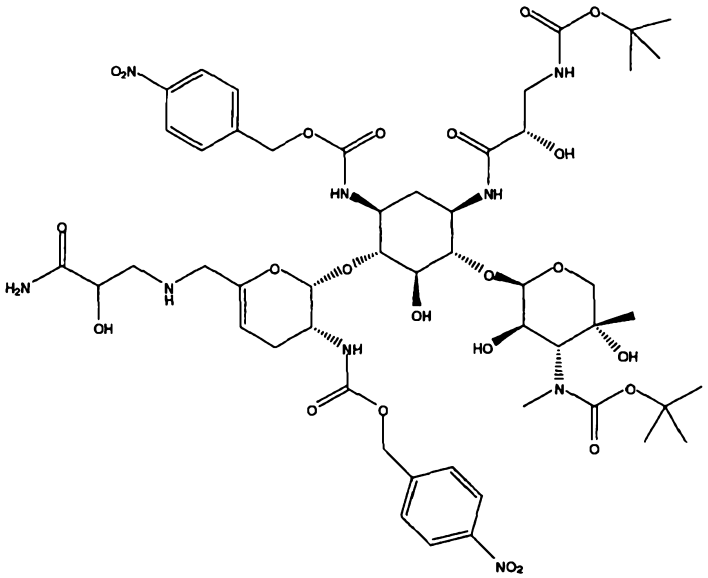
**6'-(3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇

黴素(0.0076克，0.012毫莫耳，15.4%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值622.3，實測值622.3，$[M+Na]^+$ 644.4；CLND 99.5%純度。

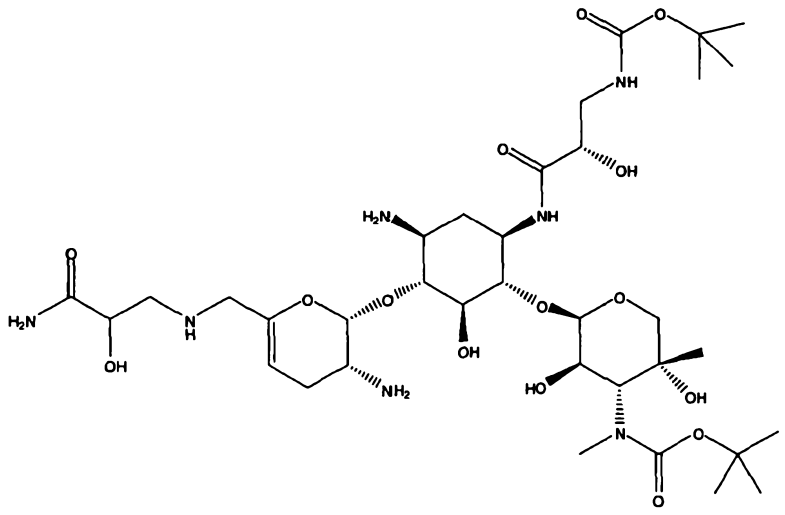
**實例21**

**6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



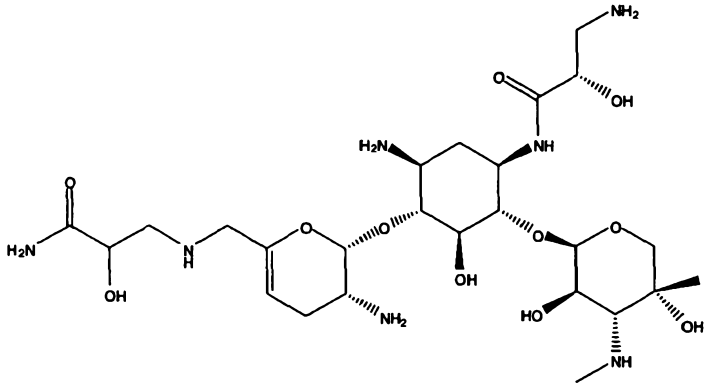
**6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

按照程序5，2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.15毫莫耳)以環氧丙醇醯胺之處理，獲得6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1180.5，實測值1180.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素之粗製混合物接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值822.4，實測值822.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



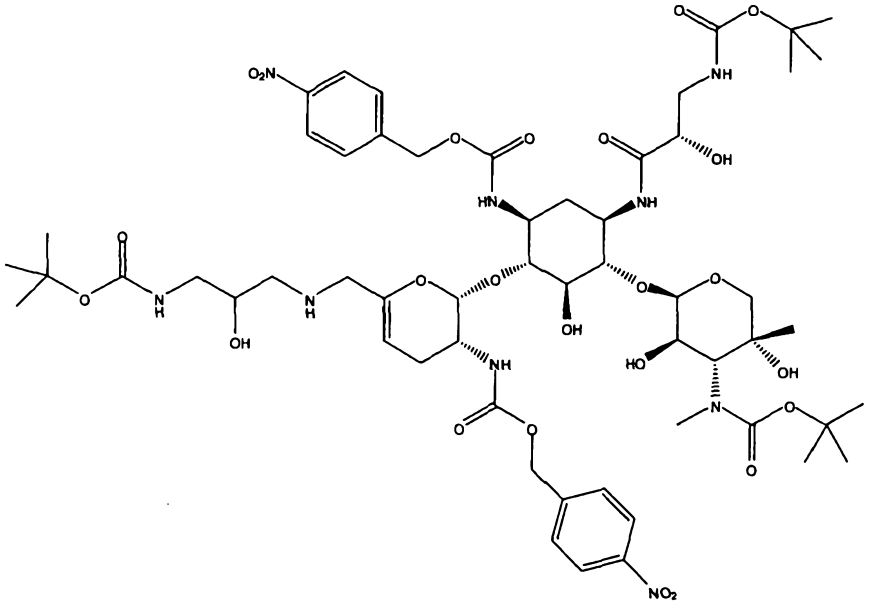
**6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素之粗製混合物接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，接著藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生：6'-(2-羥基-3-丙醯胺)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0093克，0.015毫莫耳，10%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值622.3，實

測值 622.2, $[M+Na]^+$ 644.3； CLND 96.2% 純度.

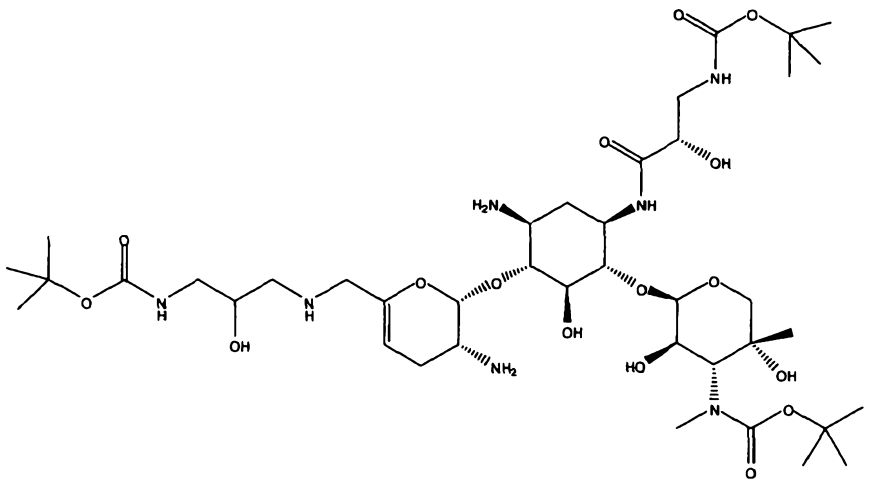
## 實例 22

**6'-(3-胺基-2-羥基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



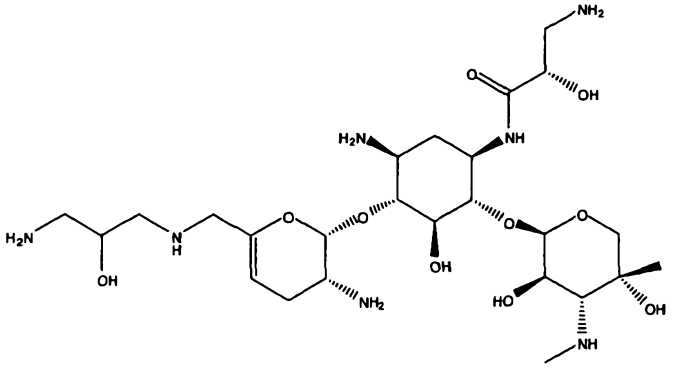
**6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

按照程序 5，2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (0.15 毫莫耳) 以 N-Boc-環氧乙烷-2-基-甲胺之處理，獲得其相應之 6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙基)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1266.6, 實測值 1266.7)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙基)-2',3-二PNZ-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.15毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值908.5, 實測值908.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



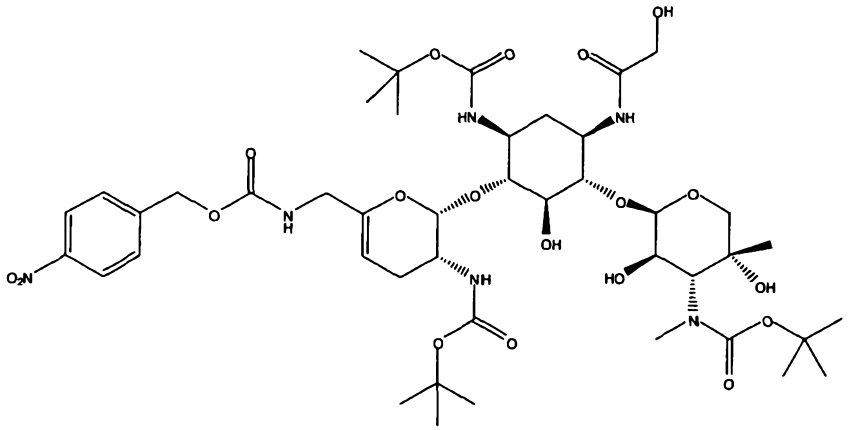
**6'-(3-胺基-2-羥基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙基)-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-3''-Boc-紫蘇黴素(0.15毫莫耳)接受關於Boc移除之程序3-方法B，接著藉RP HPLC方法1-管柱A純化，而產生6'-(3-胺基-2-羥基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0044

克，0.0072 毫莫耳，4.8% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 608.3，實測值 608.2, $[M+Na]^+$ 630.3；CLND 91% 純度.

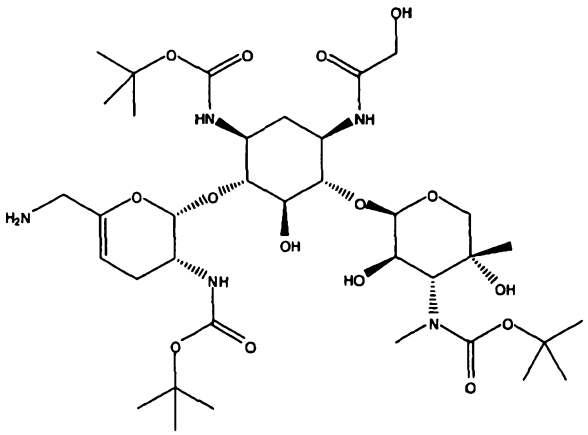
**實例 23**

**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

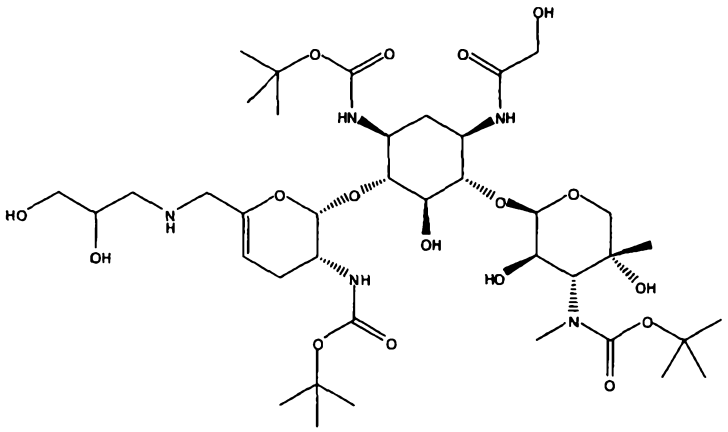
按照**程序 4-方法 B**，6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (0.075 克，0.081 毫莫耳) 以乙醇酸之處理，獲得所要之 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 985.5，實測值 985.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

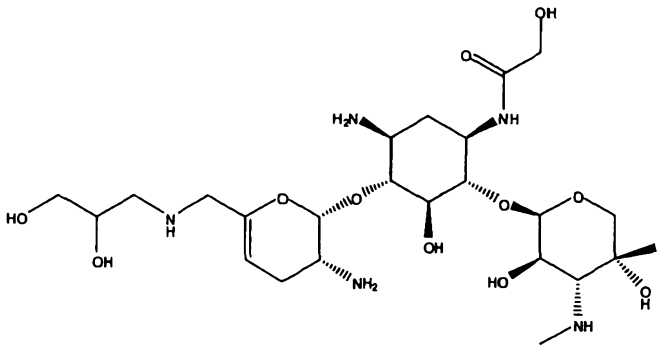
使 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 PNZ 移除之**程序 2**，而產生 2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 806.4，實測值

806.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-丙醇)-2',3,3''-三Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以DL-丙二羥醛處理，而產生所要之6'-(2-羥基-丙醇)-2',3,3''-三Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值880.5, 實測值880.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

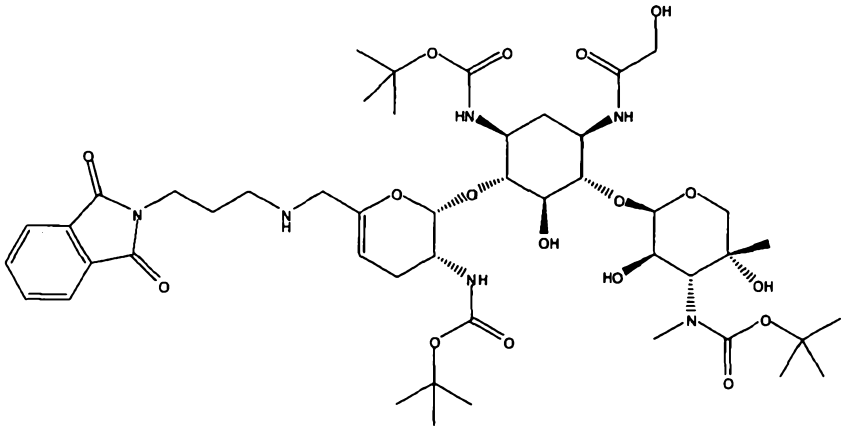


**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-丙醇)-2',3,3''-三Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-羥基-丙醇)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0058克，0.010毫莫耳，12.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值580.3, 實測值580.6；CLND 89.3%純度.

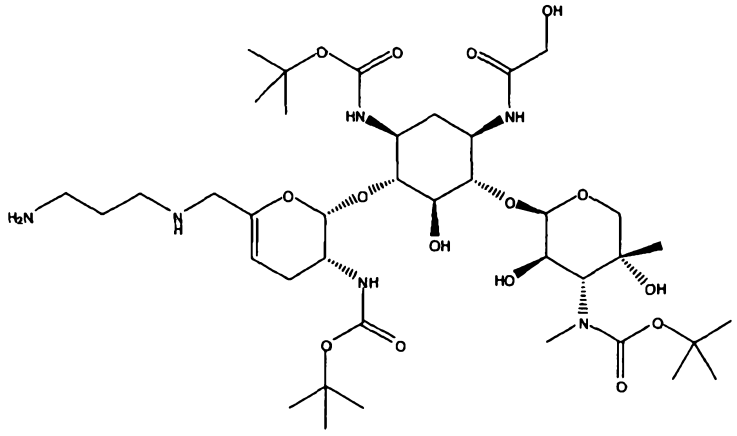
**實例24**

**6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

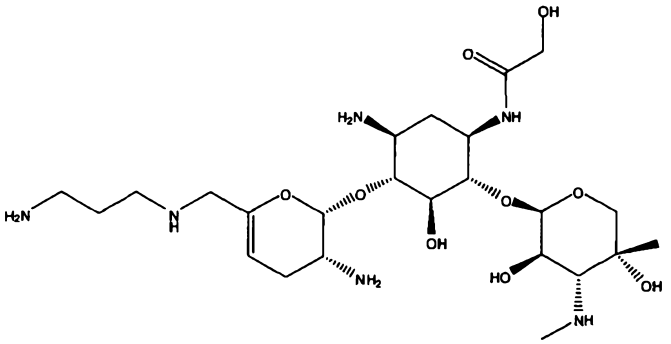
按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 以 N-鄰苯二甲醯亞胺基-丙醛處理，而產生所要之 6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 993.5, 實測值 993.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於鄰苯二甲醯胺基去除保護之**程序 6**，而產生 6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 863.5,

實測值864.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

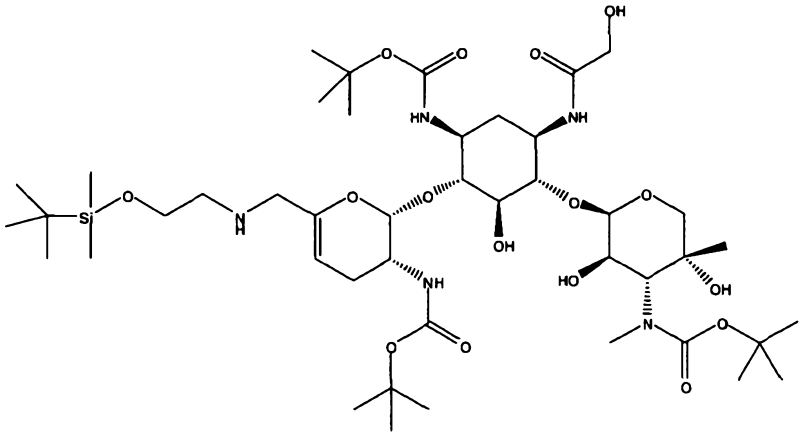


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0035克，0.0062毫莫耳，7.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值563.3, 實測值563.2；CLND 88.9%純度.

**實例25**

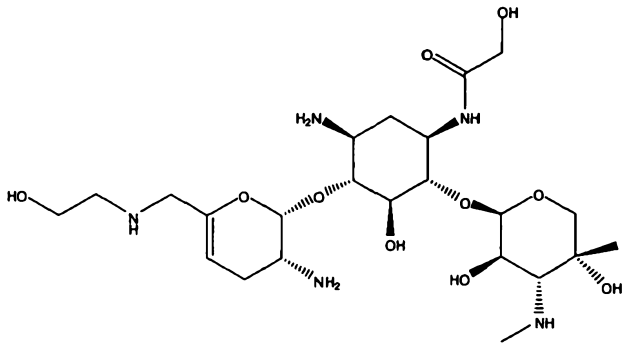
**6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以第三-丁基-二甲基矽烷基氧基-乙醛處理，而產生所要之6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-

2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 964.6, 實測值 964.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化

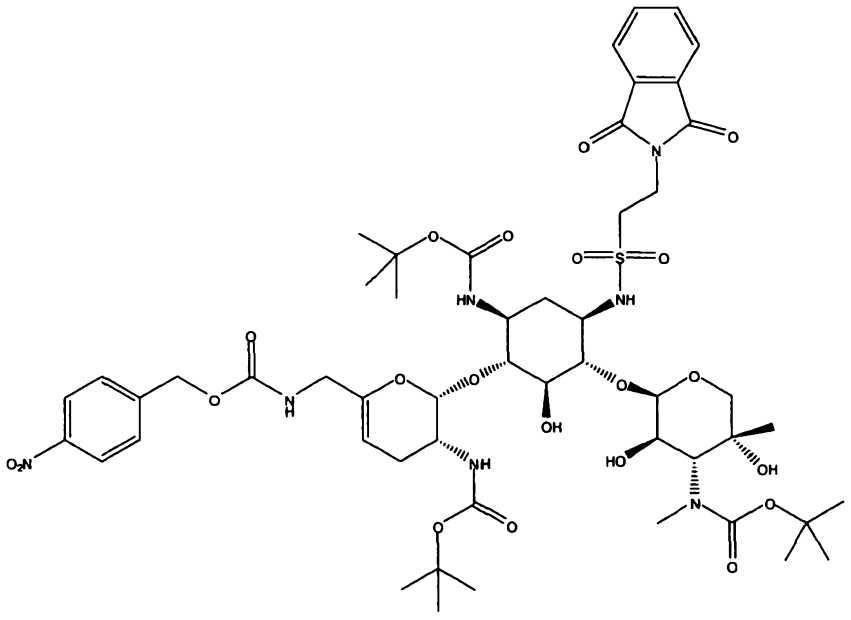


**6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 Boc 及 TBS 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC方法 3 純化，而產生 6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.0152 克，0.028 毫莫耳，34.6% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 550.3, 實測值 550.5；CLND 90.7% 純度.

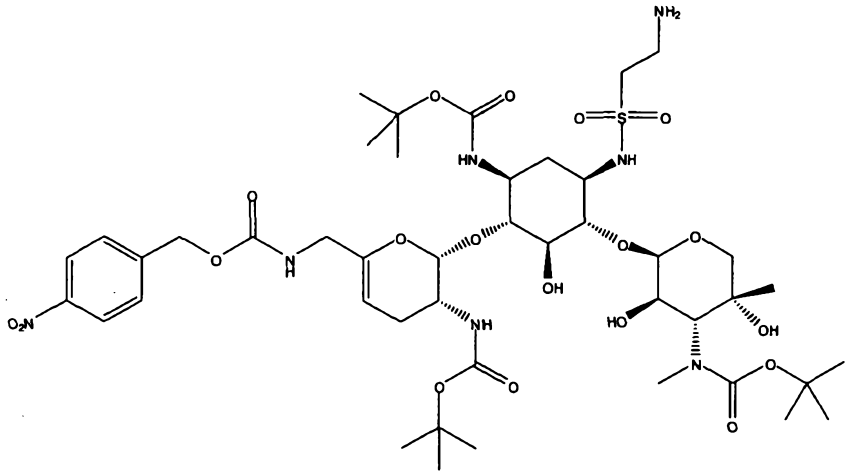
**實例 26**

**6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**



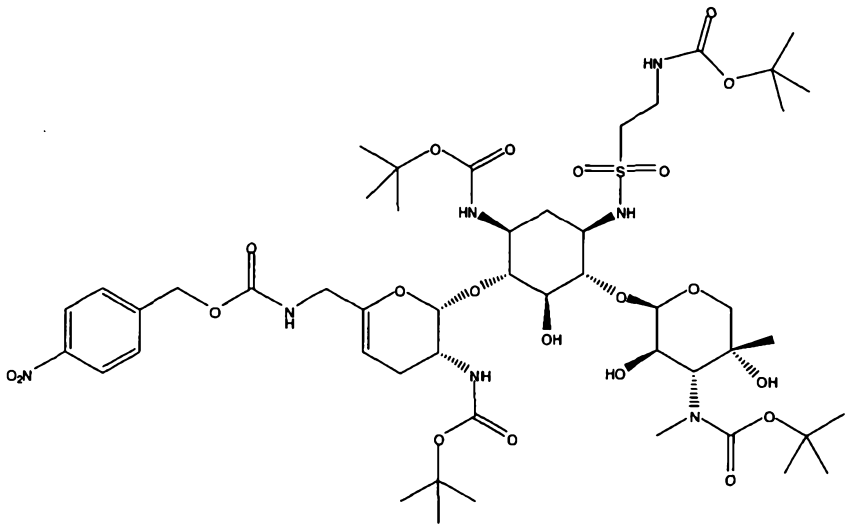
**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

按照**程序 12**，6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-紫蘇黴素(0.075 克，0.081 毫莫耳)以氯化 N-鄰苯二甲醯亞胺基-乙烷磺醯之處理，獲得所要之 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1164.5，實測值 1164.6)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



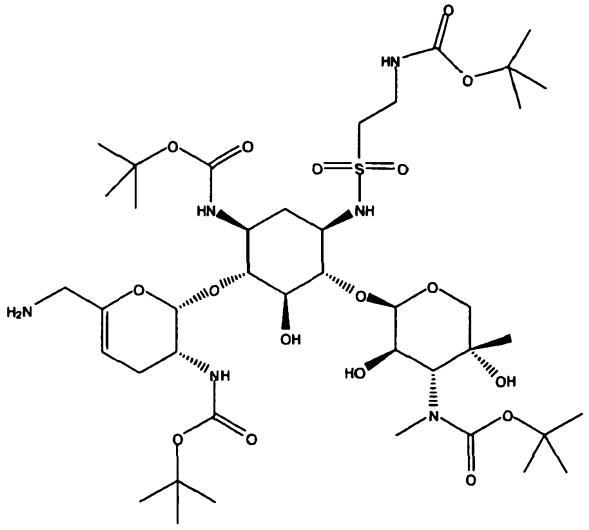
**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

使 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)接受關於鄰苯二甲醯亞胺基去除保護之**程序 6**，而產生 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1034.5，實測值 1035.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

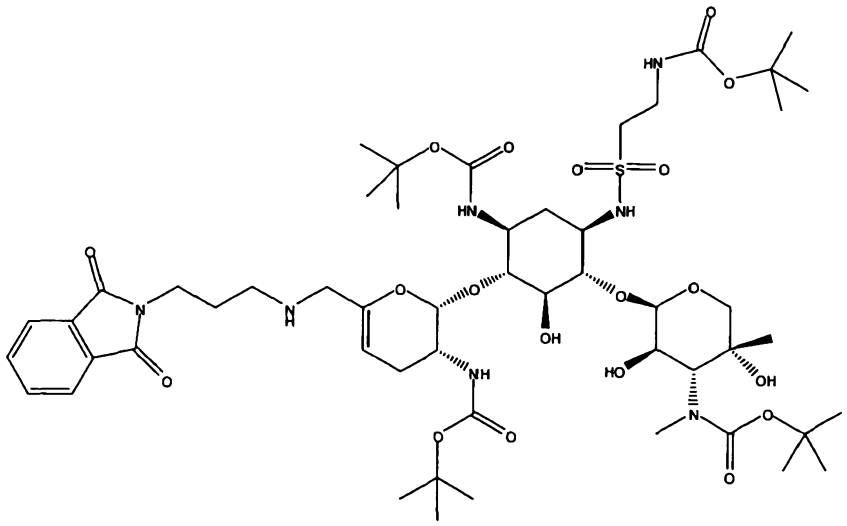
使 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 N-Boc 保護之**程序 13**，而產生 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1134.5, 實測值 1135.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

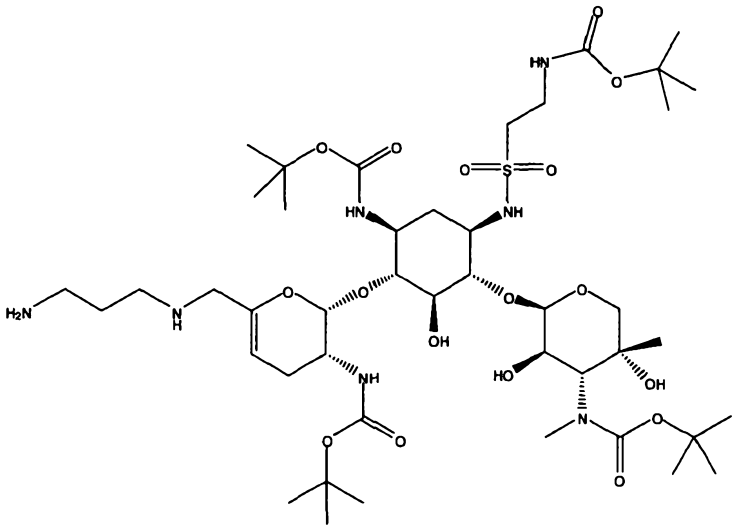
使 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 PNZ 移除之**程序 2**，而產生 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 955.5, 實測值 956.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步

純化。



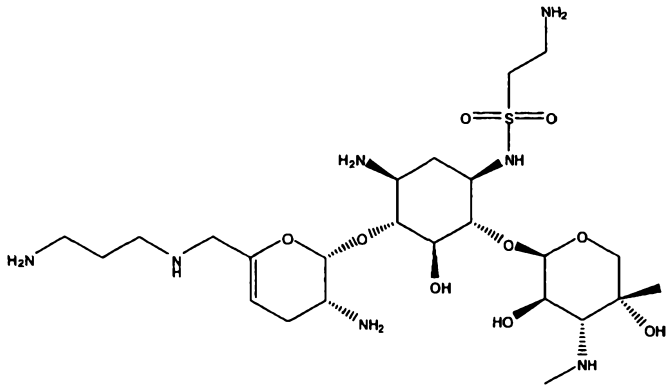
**6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)以 N-鄰苯二甲醯亞胺基-丙醛處理，而產生所要之 6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1142.6, 實測值 1143.5)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

使 6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)接受關於鄰苯二甲醯亞胺基去除保護之**程序 6**，而產生 6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值 1012.5, 實測值 1012.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

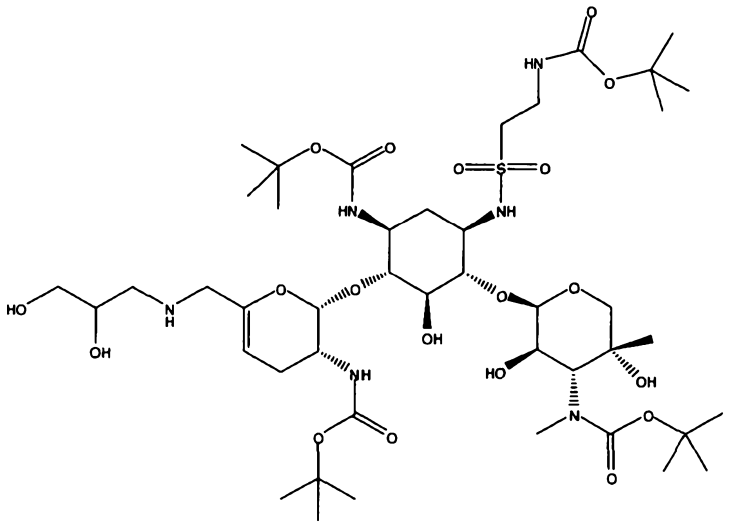


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

使 6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 3** 純化，而產生 6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.0029 克，0.0047 毫莫耳，5.8% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值 612.3, 實測值 612.4; CLND 84.7% 純度.

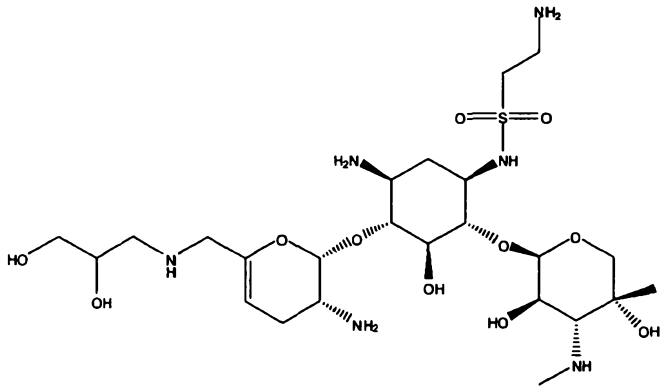
**實例 27**

**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**



**6'-(2-羥基-丙醇)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (0.081) 以 DL-丙二羥醛處理，而產生所要之 6'-(2-羥基-丙醇)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1029.5, 實測值 1030.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



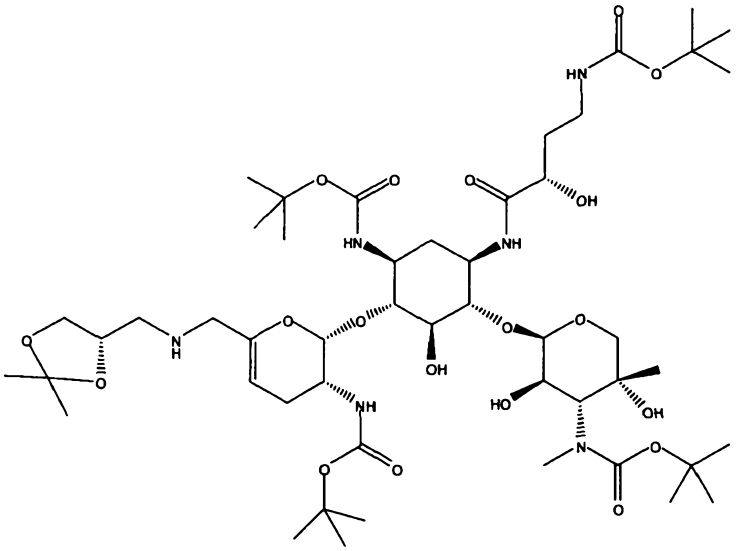
**6'-(2-羥基-丙醇)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

使 6'-(2-羥基-丙醇)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 3** 純化，而產生 6'-(2-羥基-丙醇)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素 (0.0031 克，0.0049 毫莫

耳，6.0%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值629.3，實測值629.2；CLND 88.2%純度.

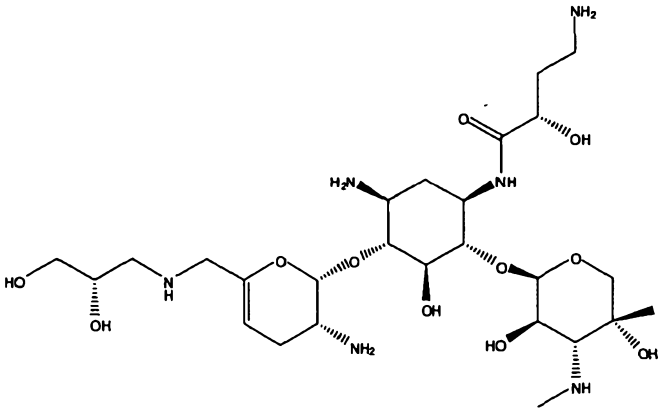
**實例28**

**6'-(2(S)-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-(S)-1-(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)以(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-羧醛之處理，獲得其相應之6'-(甲基-(S)-1-(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1063.6，實測值1063.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

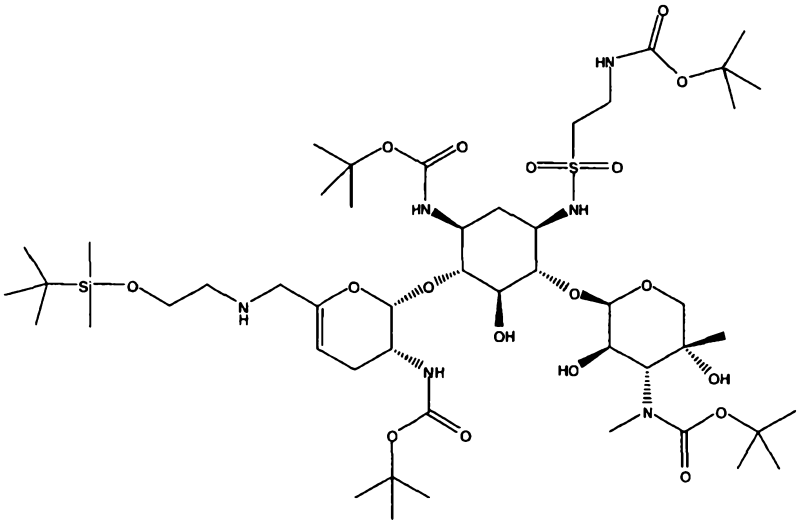


**6'-(2(S)-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2(S)-羥基-丙醇)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.078毫莫耳)接受**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生所要之6'-(2(S)-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值623.3, 實測值623.4, $[M+Na]^+$645.3；CLND 97.9%純度.

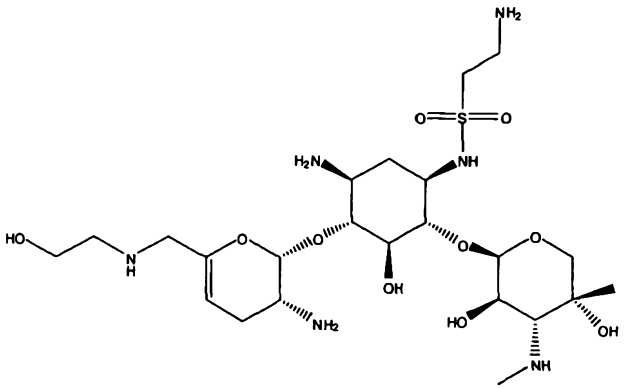
**實例29**

**6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**



**6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.081)以第三-丁基二甲基矽烷基氧基乙醛處理，而產生所要之6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1113.6, 實測值1114.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

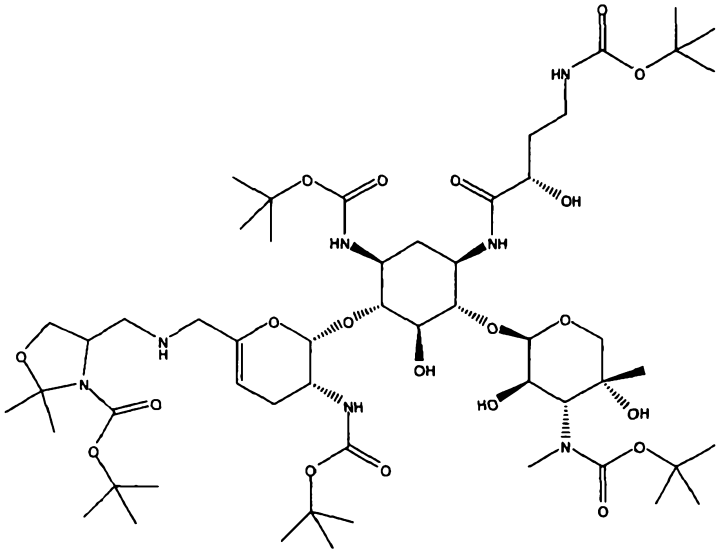


**6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素**

使6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc及TBS移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素(0.0019克，0.0032毫莫耳，3.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值599.3，實測值599.2；CLND 90.5%純度.

**實例30**

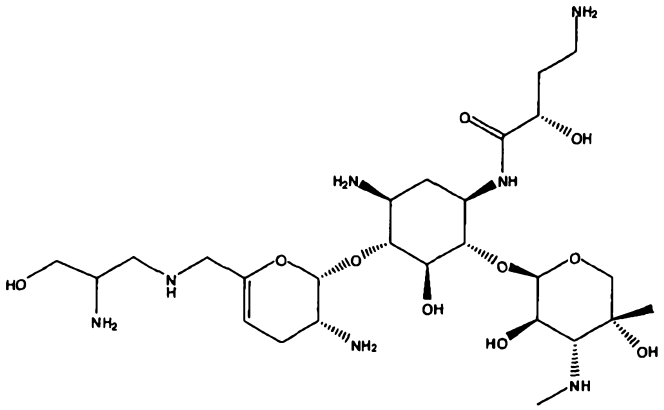
**6'-(2-胺基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-甲基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基

-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.079毫莫耳)以N-Boc-4-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑處理，而產生所要之6'-(N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-甲基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1162.7，實測值1163.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

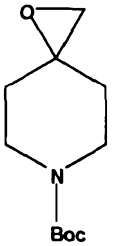


**6'-(2-胺基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-甲基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-胺基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0082克，0.013毫莫耳，16.4%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值622.4，實測值622.6；CLND 75.5%純度.

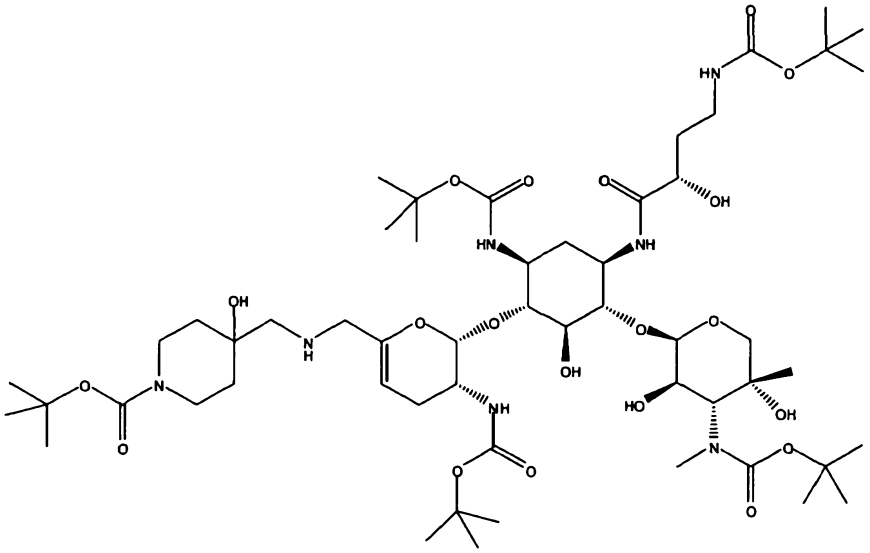
**實例31**

**6'-(4-羥基-六氫吡啶-4-基)-甲基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



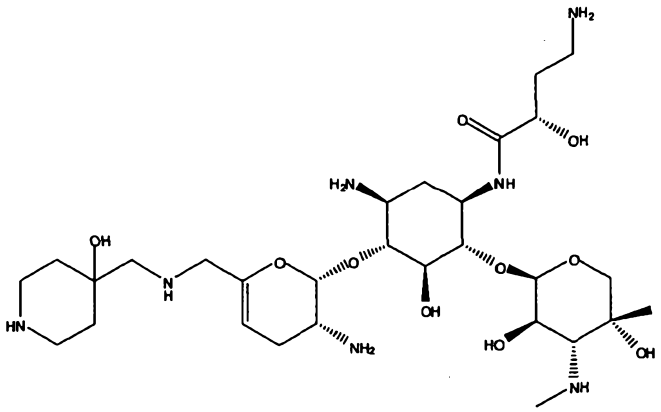
**N-Boc-1-氧-6-氮螺[2.5]辛烷**

使4-亞甲基-六氫吡啶(0.222克，1.12毫莫耳)接受**程序14**，以形成所要之N-Boc-1-氧-6-氮螺[2.5]辛烷(0.215克，1.01毫莫耳，90.2%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 3.29-3.61 (m, 6H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.30-1.54 (m, 11H).



**6'-(4-羥基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-甲基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.079毫莫耳)以N-Boc-1-氧-6-氮螺[2.5]辛烷處理，而產生所要之6'-(4-羥基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-甲基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1162.7，實測值1163.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

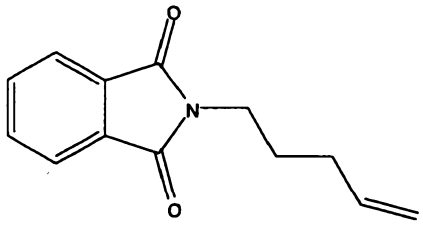


**6'-(4-羥基-六氫吡啶-4-基)-甲基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(4-羥基-N-Boc-六氫吡啶-4-基)-甲基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(4-羥基-六氫吡啶-4-基)-甲基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0023克，0.0035毫莫耳，4.4%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值662.4，實測值662.8；CLND 94.5%純度.

**實例32**

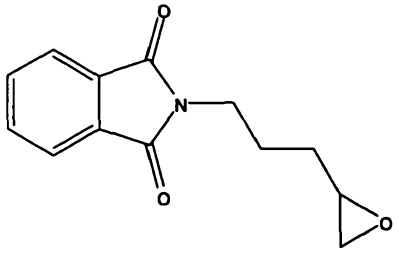
**6'-(2-羥基-5-胺基-戊基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**2-(戊-4-烯基)-異吲哚啉-1,3-二酮**

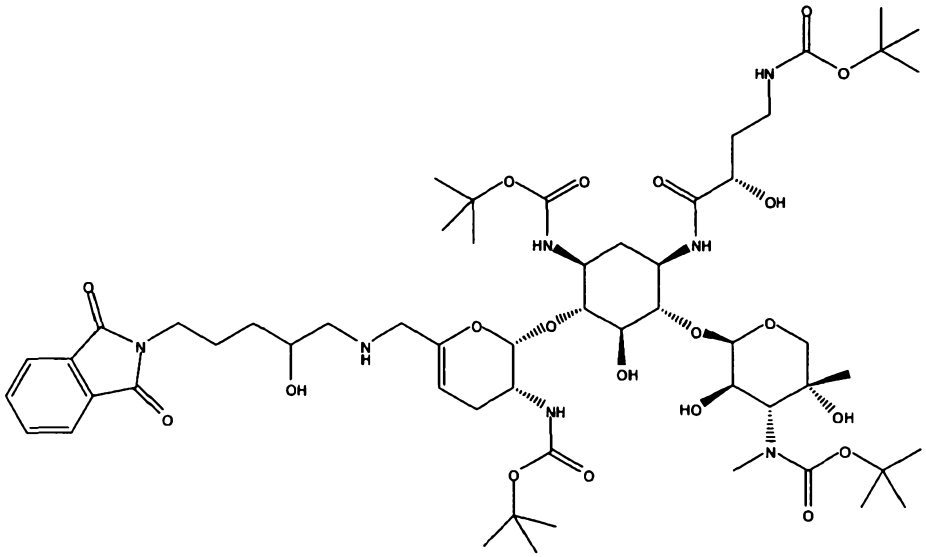
於5-溴-戊烯(6.0克，0.040莫耳)在DMF (30毫升)中之正在攪拌溶液內，添加$K_2CO_3$(4.7克，0.034莫耳)與鄰苯二甲醯亞胺鉀(6.21克，0.033毫莫耳)，並將反應混合物在100℃下加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫，且添加水(50毫升)。然後，以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取水層，及將合併之有機層以5% $NaHCO_3$水溶液(2 x 20毫升)、鹽水(30毫升)洗滌，並以$Na_2SO_4$脫水乾燥。過濾，及溶劑蒸發，獲得油狀物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯0-35%)，而產生所要之2-(戊-4-烯基)-異吲哚啉-1,3-二酮，為固體(6.36克，0.029

毫莫耳，72.5%產率）：MS m/e $[M+H]^+$計算值216.1，實測值216.1；NMR (250 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.79-7.95 (m, 4H), 5.70-5.91 (m, 1H), 4.90-5.11 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.59-1.78 (m, 2H).



**2-(3-(環氧乙烷-2-基)-丙基)-異吲哚啉-1,3-二酮**

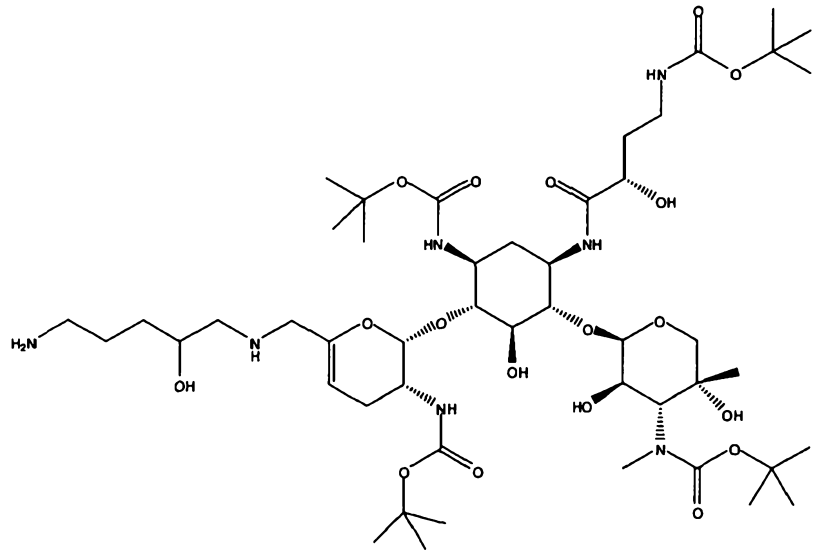
使2-(戊-4-烯基)-異吲哚啉-1,3-二酮(6.36克，0.029毫莫耳)接受關於環氧化物形成之**程序14**，而產生2-(3-(環氧乙烷-2-基)-丙基-異吲哚啉-1,3-二酮(5.8克，0.025毫莫耳，86.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值232.1，實測值232.1；$^1$H NMR (250 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7.75-7.90 (m, 4H, Ar), 3.52 (t, 2H, $CH_2$), 2.87-2.96 (m, 1H, CH), 2.70 (t, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H), 1.36-1.80 (m, 4H).



**6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

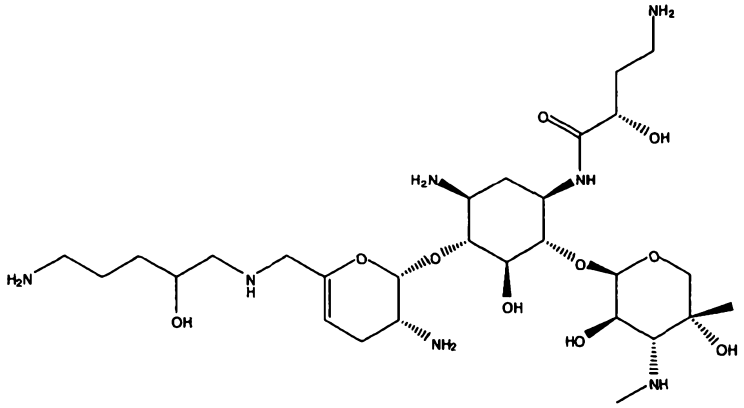
按照**程序5**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.079毫莫耳)以2-(3-(環氧乙烷-2-基)

丙基)-異吲哚啉-1,3-二酮處理，而產生所要之6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1180.6, 實測值1181.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於鄰苯二甲醯亞胺基移除之**程序6**，而產生6'-(2-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1050.6, 實測值1051.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

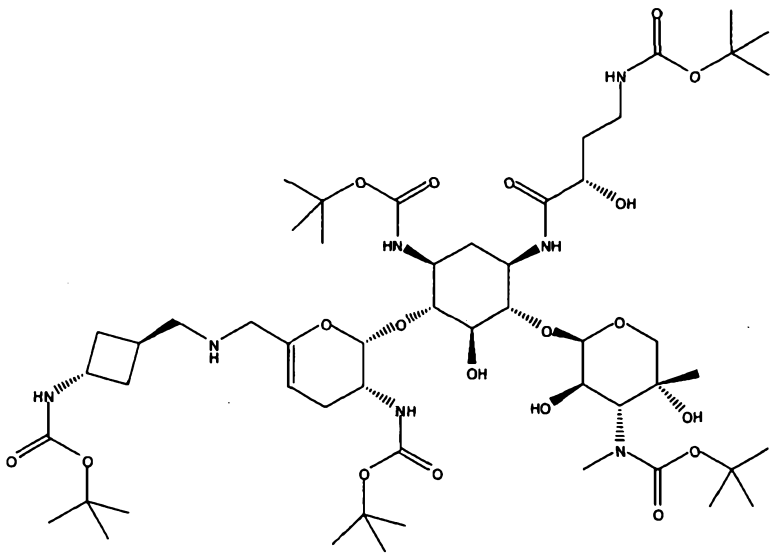


**6'-(2-羥基-5-胺基-戊基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-羥基-5-胺基-戊基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0024克，0.0037毫莫耳，4.7%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值650.4，實測值650.8；CLND 95.3%純度.

**實例33**

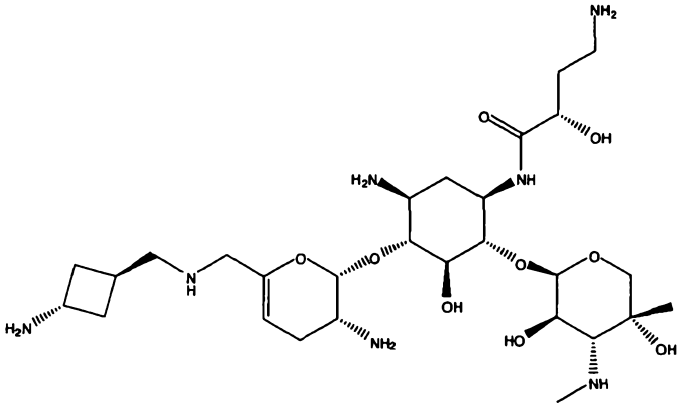
**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(1.0克，1.05毫莫耳)以反式-N-Boc-3-胺基-環丁基-羧醛處理，而得所要之6'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1132.6，實測值1133.0)，使其進行至下

一步驟，無需進一步純化。

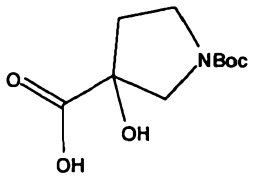


**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(1.05毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱B**純化，而產生6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.110克，0.174毫莫耳，16.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值632.4，實測值632.8；CLND 96.1%純度.

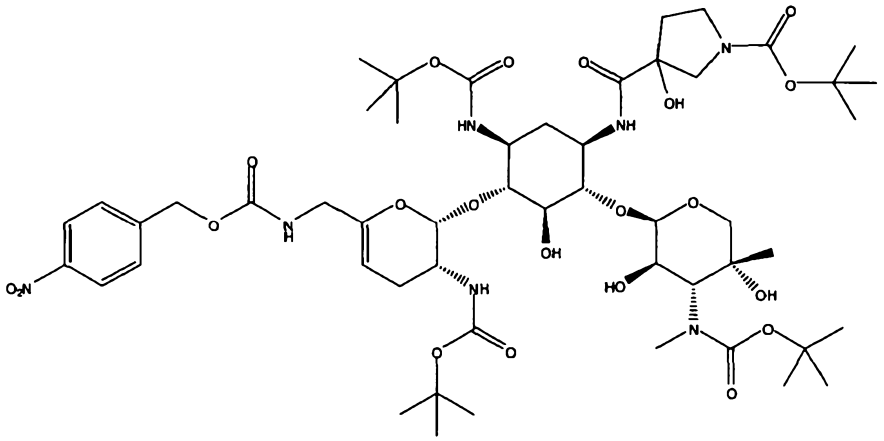
**實例34**

**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



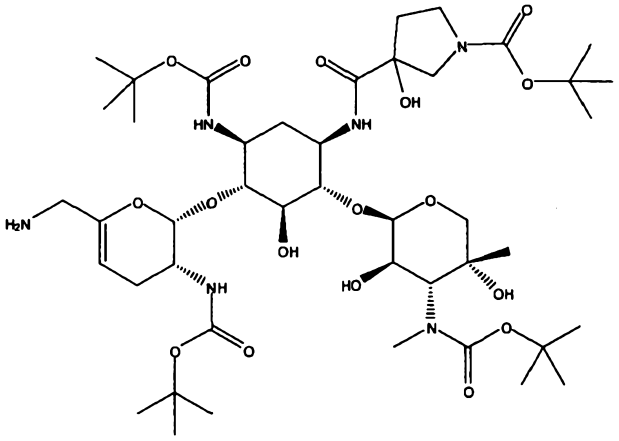
**N-Boc-3-羥基四氫吡咯-3-羧酸**

使N-Boc-3-四氫吡咯酮(0.010毫莫耳)接受**程序15**，而產生所要之N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-羧酸。



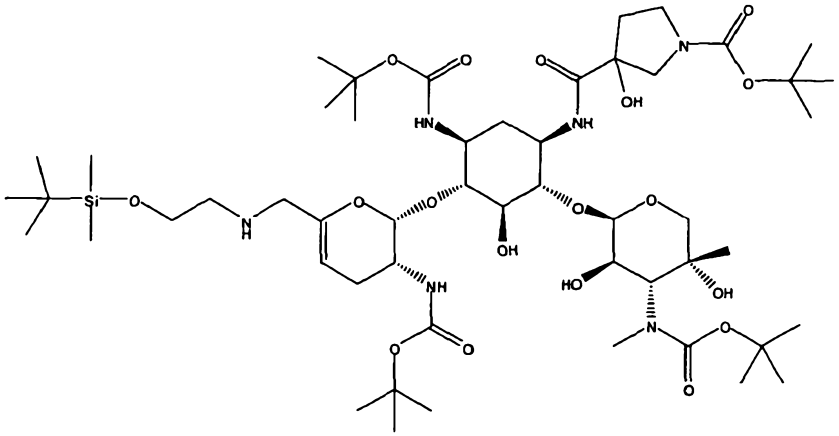
**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序4-方法B**，6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-紫蘇黴素(0.075克，0.081毫莫耳)以N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-羧酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1140.6, 實測值1141.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



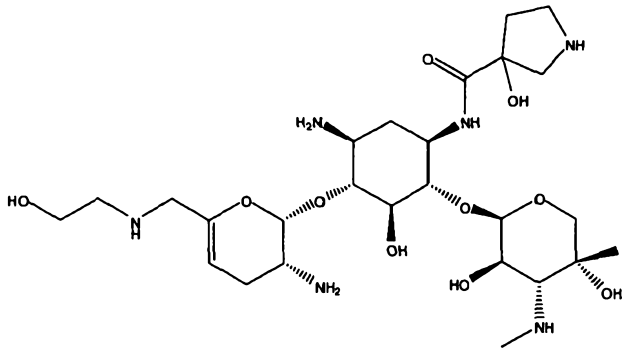
**2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值961.5, 實測值961.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)以第三-丁基二甲基矽烷基氧基乙醛處理，而產生所要之 6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1119.6, 實測值 1119.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



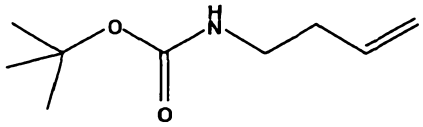
**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)接受關於 Boc 及 TBS 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 3** 純化，而產生 6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.008 克，0.013 毫莫耳，

16.0%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值605.3，實測值605.8；CLND 92.2%純度.

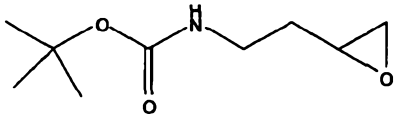
**實例35**

**6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



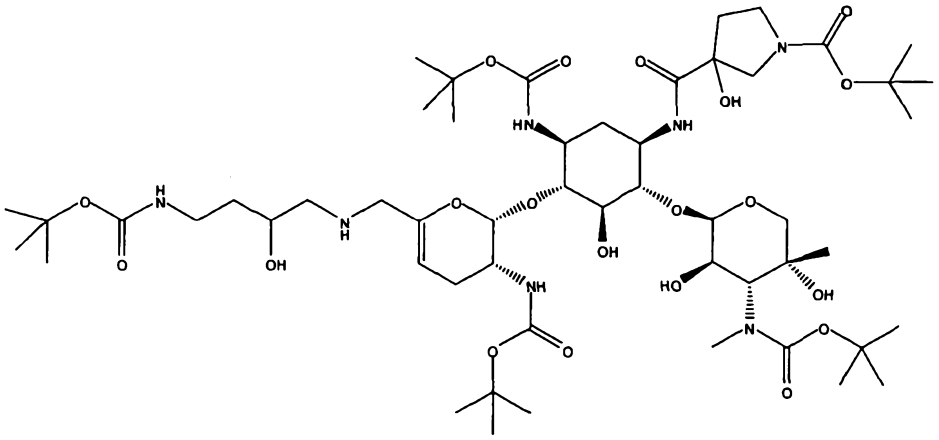
**N-Boc-1-胺基-丁-3-烯**

使3-丁烯-1-胺(4.93克，0.069莫耳)接受關於Boc保護之**程序13**，產生粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯0-30%)，而產生N-Boc-1-胺基-丁-3-烯(6.47克，0.038莫耳，55.1%產率)。



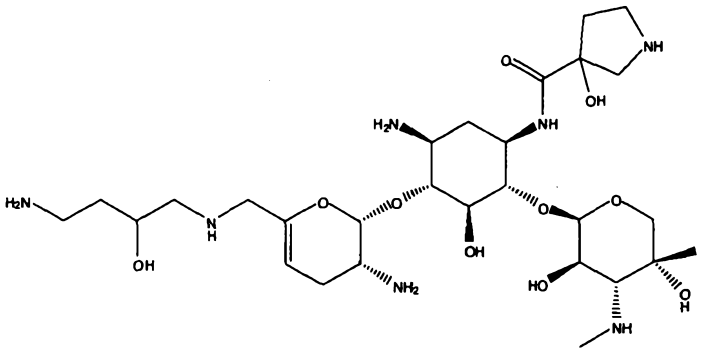
**胺基甲酸N-Boc-2-(環氧乙烷-2-基)-乙酯**

使N-Boc-1-胺基-丁-3-烯(6.47克，0.038莫耳)接受關於環氧化物形成之**程序14**，產生粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯0-45%)，而產生胺基甲酸N-Boc-2-(環氧乙烷-2-基)-乙酯(6.0克，0.032莫耳，84.2%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 2.98-3.09 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.65 (t, 1H), 2.42 (dd, 1H), 1.44-1.66 (m, 2H), 1.36 (s, 9H, $(CH_3)_3$).



**6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以胺基甲酸N-Boc-2-(環氧乙烷-2-基)-乙酯處理，而產生所要之6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1148.6, 實測值1149.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



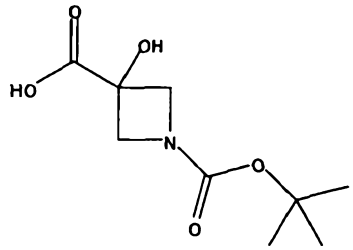
**6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-

乙醯基)-紫蘇黴素(0.0015克，0.0023毫莫耳，2.8%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值648.4，實測值648.4；CLND 87.1%純度.

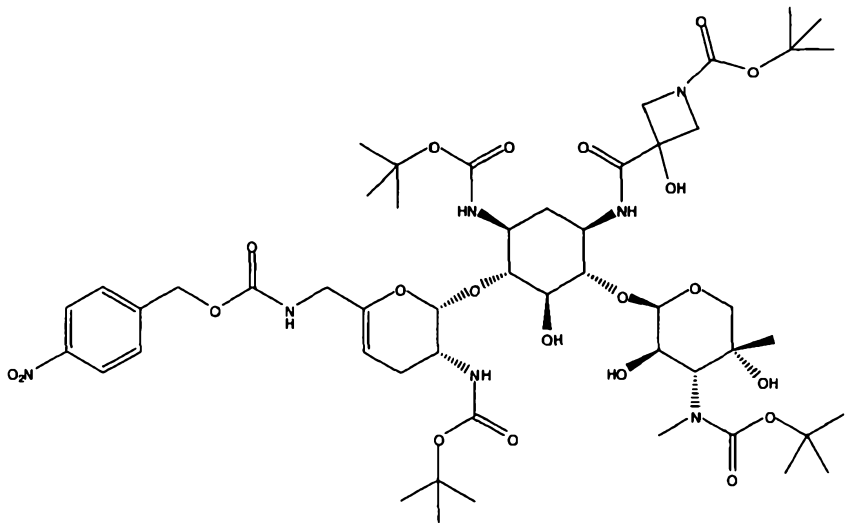
**實例36**

**6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



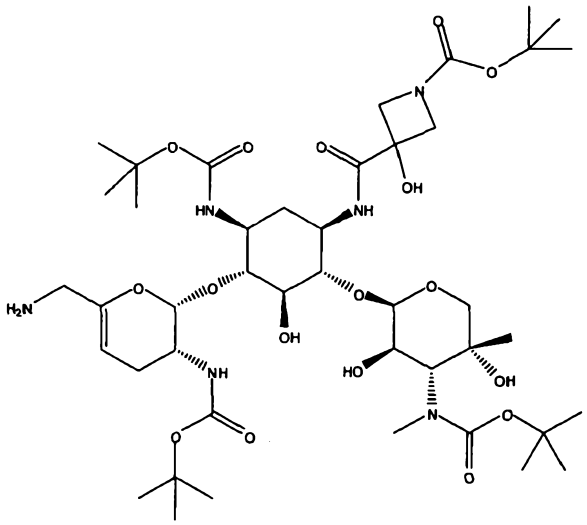
**N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-羧酸**

使N-Boc-3-一氮四圜酮(21.9克，0.128莫耳)接受**程序15**，而產生所要之N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-羧酸(18.7克，0.086莫耳，67.0%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值218.1，實測值218.2.



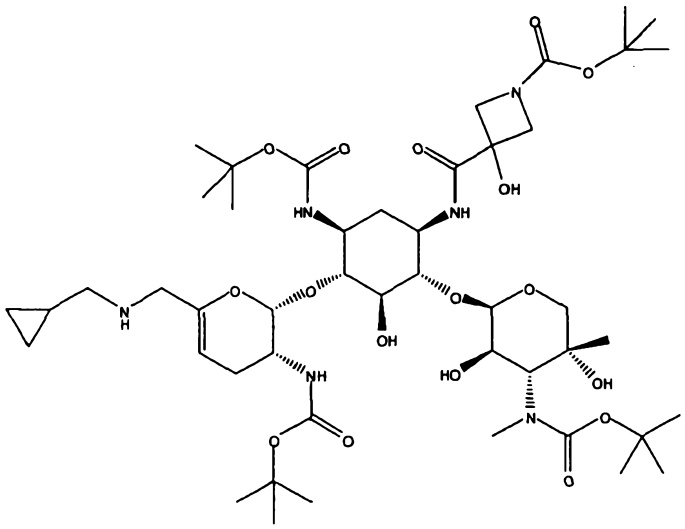
**6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序4-方法B**，6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-紫蘇黴素(0.075克，0.081毫莫耳)以N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-羧酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

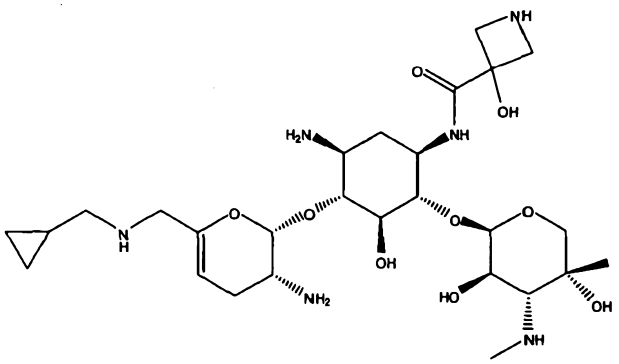
使 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序**2**，而產生 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值947.5, 實測值948.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-環丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)以環丙烷羧醛處理，而產生所要之 6'-(甲基-環丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一

氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1001.6, 實測值1101.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

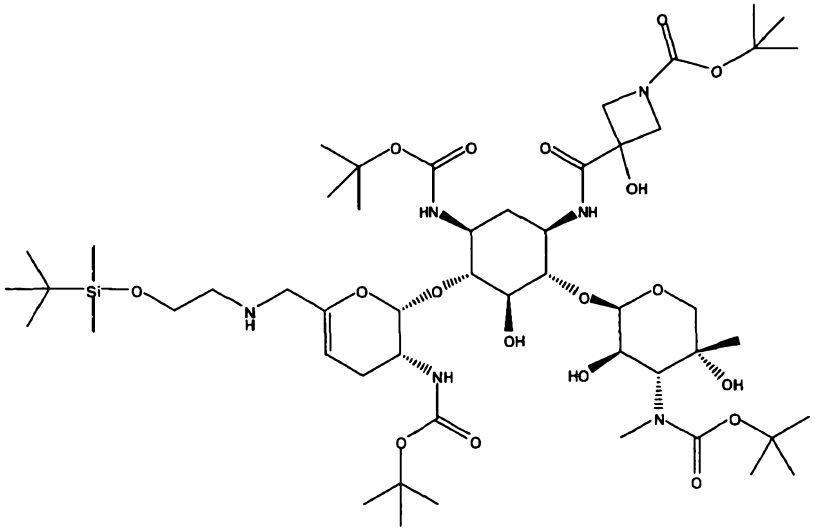


**6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-環丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之程序**3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0041克，0.0068毫莫耳，8.4%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值601.3, 實測值601.6；CLND 88.2%純度.

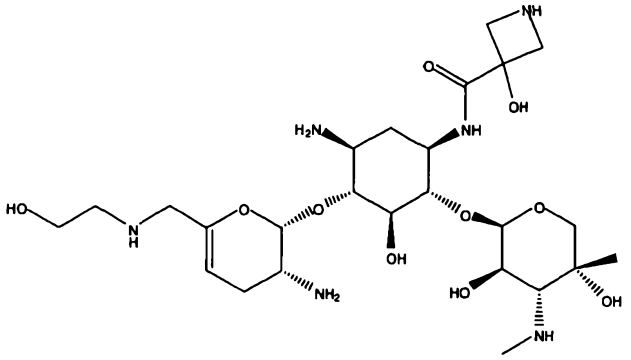
**實例37**

**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以第三-丁基二甲基矽烷基氧基乙醛處理，而產生所要之6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1105.6, 實測值1106.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

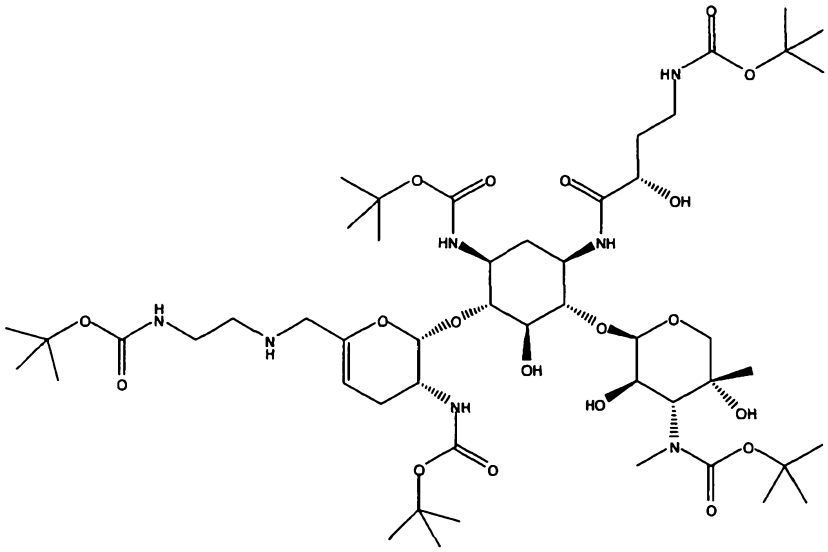


**6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc及TBS移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0039克，0.0066毫莫耳，8.1%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值591.3, 實測值591.4；CLND 94.7%純度.

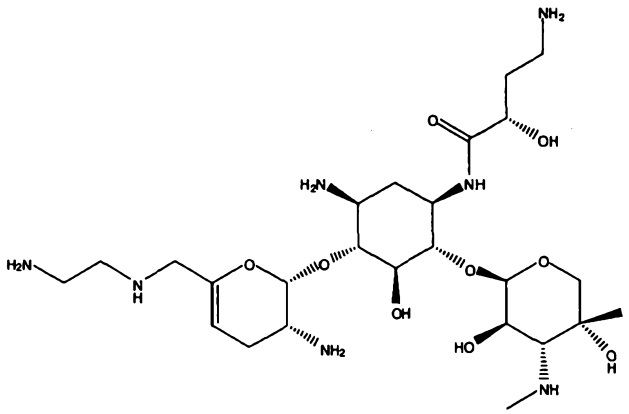
**實例38**

**6'-(2-胺基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-2-胺基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.079毫莫耳)以N-Boc-2-胺基乙醛處理，而得所要之6'-(N-Boc-2-胺基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1092.6, 實測值1093.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



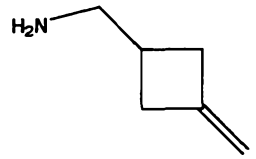
**6'-(2-胺基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2-胺基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生

6'-(2-胺基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0048克，0.0081毫莫耳，10.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值592.4，實測值592.6；CLND 77.1%純度.

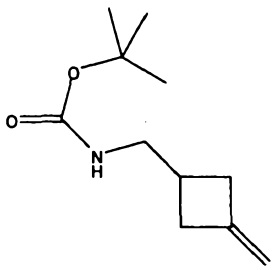
**實例39**

**6'-(甲基-(1-羥基-3-甲胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**3-亞甲基-1-甲胺基-環丁烷**

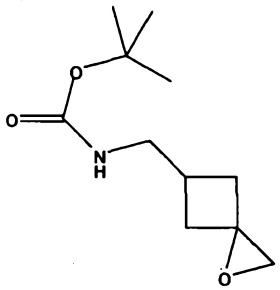
於3-亞甲基-1-氰基-環丁烷(2.5克，0.026莫耳)在THF (35毫升)中之正在攪拌溶液內，在0℃下慢慢添加2M $LiAlH_4$(22毫升，0.044毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫。然後，藉由添加飽和$NH_4Cl$水溶液(10毫升)與THF (10毫升)使反應淬滅。分離有機層，及濃縮至乾涸，而產生殘留物，使其溶於醋酸乙酯(100毫升)中。將有機層以5% $NaHCO_3$(2 x 20毫升)、鹽水(20毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之3-亞甲基-1-甲胺基-環丁烷，為油狀物，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**3-亞甲基-1-N-Boc-甲基胺基-環丁烷**

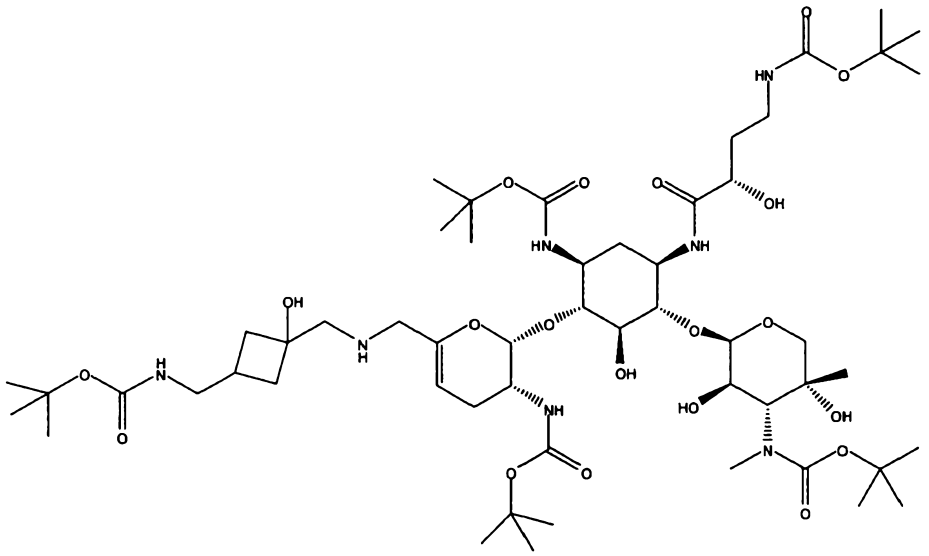
於3-亞甲基-1-甲胺基-環丁烷(2.52克，0.026莫耳)在1N NaOH (15毫升)與THF (15毫升)中之正在攪拌溶液內，添加$Boc_2O$

(6.7 克，0.030 莫耳)，並將反應混合物攪拌過夜。蒸發 THF，且以醋酸乙酯(2 x 40 毫升)萃取水層。將合併之有機層以 5% $NaHCO_3$ (2 x 20 毫升)、鹽水(20 毫升)洗滌，以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，產生粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯 0%-60%)，而產生所要之 3-亞甲基-1-N-Boc-甲基胺基-環丁烷(1.9 克，0.0096 莫耳，36.9% 產率)：$^1$H NMR (250 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 6.88 (bs, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.21-2.40 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).



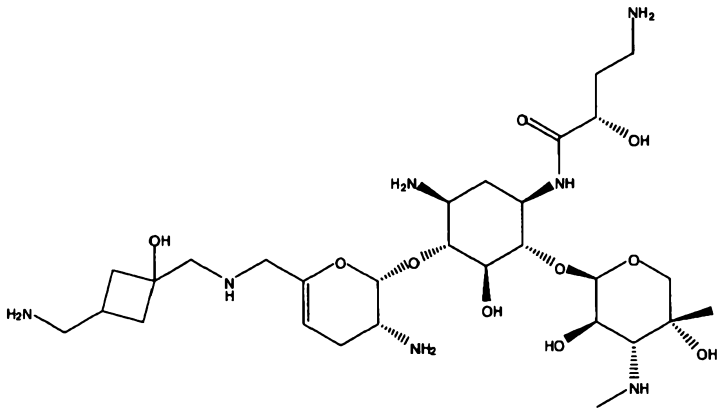
**N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-基-甲胺**

使 3-亞甲基-1-N-Boc-甲基胺基-環丁烷(1.9 克，0.0096 莫耳)接受關於環氧化物形成之**程序 14**，而產生 N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-基-甲胺(1.34 克，6.27 莫耳，65.3% 產率)：$^1$H NMR (250 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 2.99-3.10 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 1.99-2.47 (m, 5H), 1.40 (s, 9H).



**6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-甲胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075 克，0.079 毫莫耳)以 N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-基-甲胺按照程序 5 處理，而得所要之 6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-甲胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1162.7, 實測值 1163.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



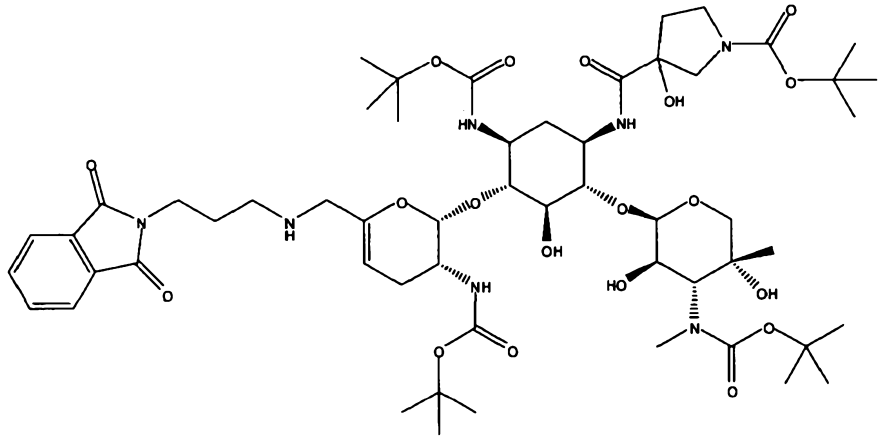
**6'-(甲基-(1-羥基-3-甲胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-甲胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079 毫莫耳)接受

關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC **方法3**純化，而產生6'-(甲基-(1-羥基-3-甲胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0037克，0.0056毫莫耳，7.1%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值662.4, 實測值662.0；CLND 82.5%純度.

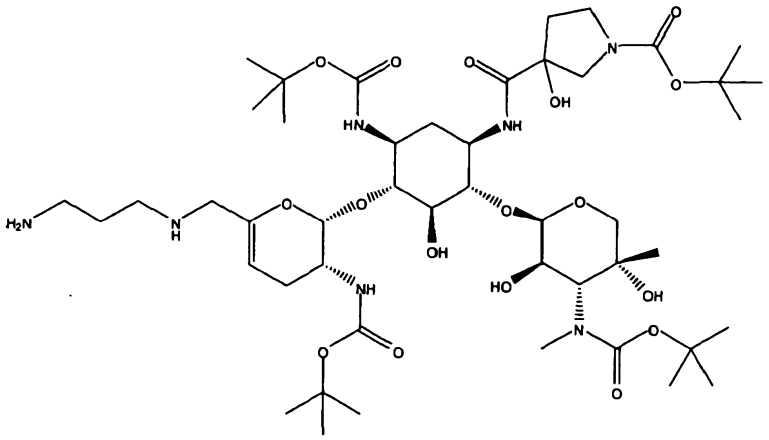
**實例40**

**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



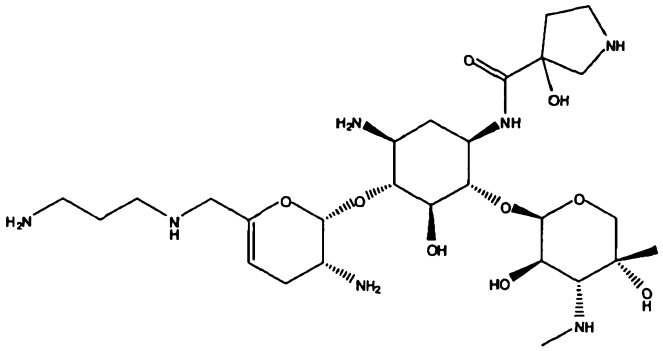
**6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以N-鄰苯二甲醯亞胺基丙醛處理，而產生所要之6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1148.6, 實測值1148.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於鄰苯二甲醯亞胺基去除保護之**程序6**，而產生6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

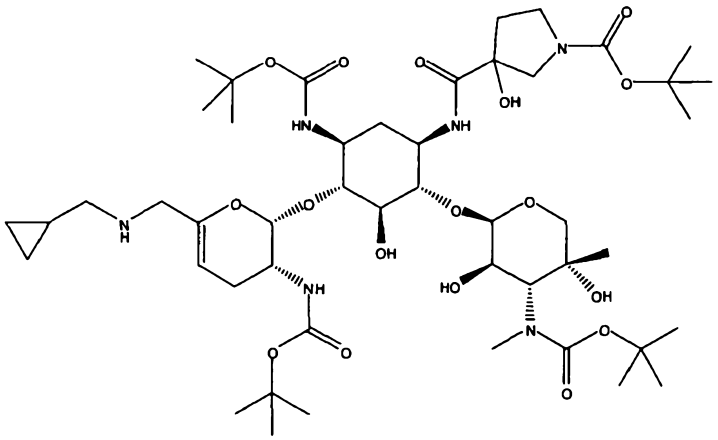


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0023克，0.0037毫莫耳，4.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值618.4，實測值618.8；CLND 93.1%純度.

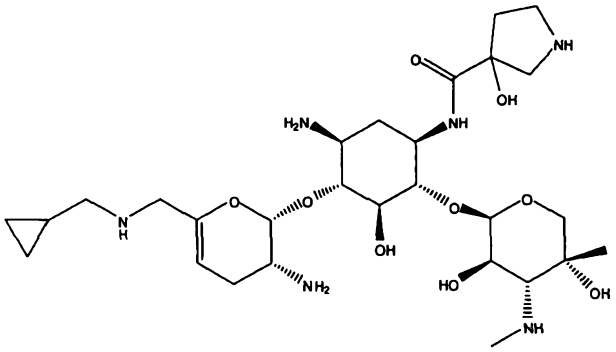
## 實例41

**6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以環丙烷羧醛處理，而產生所要之6'-(甲基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1015.6，實測值1015.6)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



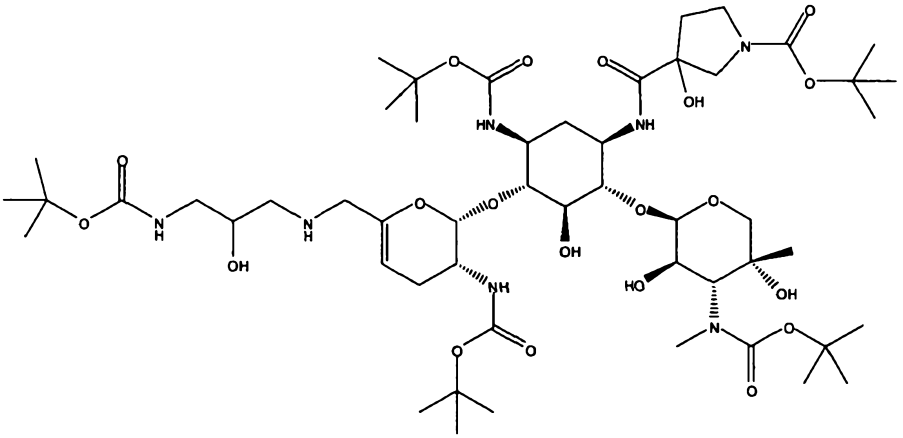
**6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素

(0.0021 克，0.0034 毫莫耳，4.2% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 615.4，實測值 615.2；CLND 96.5% 純度.

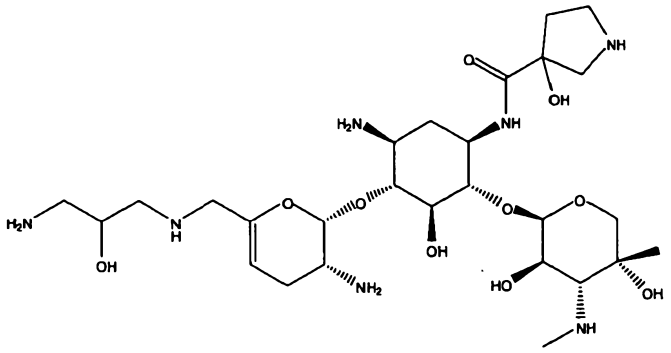
**實例 42**

**6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-2-羥基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照程序 5，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 以 N-Boc-環氧乙烷-2-基-甲胺處理，而產生所要之 6'-(N-Boc-2-羥基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1134.6，實測值 1134.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

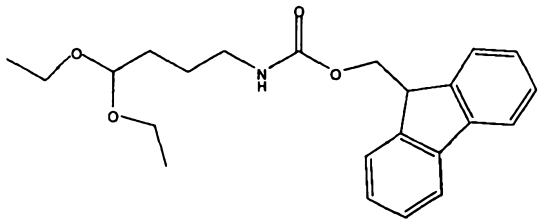


**6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2-羥基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.003克，0.0047毫莫耳，5.8%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值634.4，實測值634.4；CLND 95.1%純度.

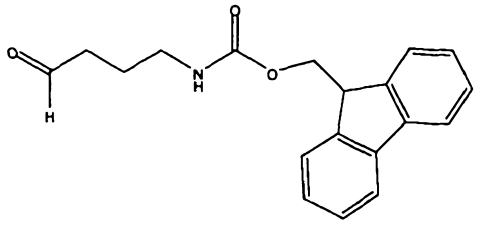
**實例43**

**6'-(4-胺基-丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**N-Fmoc-4-胺基-丁醛二乙基縮醛**

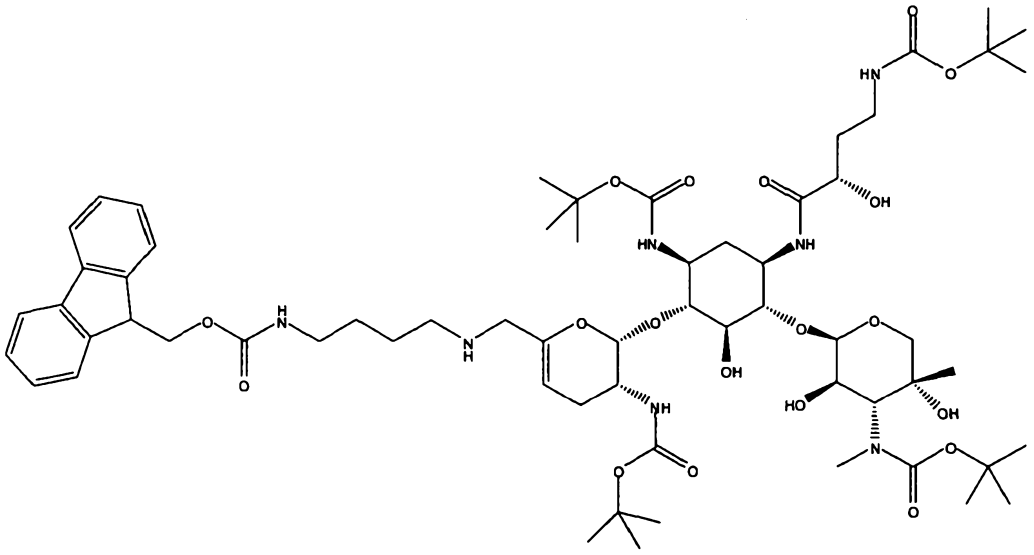
按照**程序16**，使4-胺基-丁醛二乙基縮醛(8.0克，0.050莫耳)Fmoc保護，而得所要之N-Fmoc-4-胺基-丁醛二乙基縮醛(22.08克，MS m/e $[M+Na]^+$計算值406.2，實測值406.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**N-Fmoc-4-胺基-丁醛**

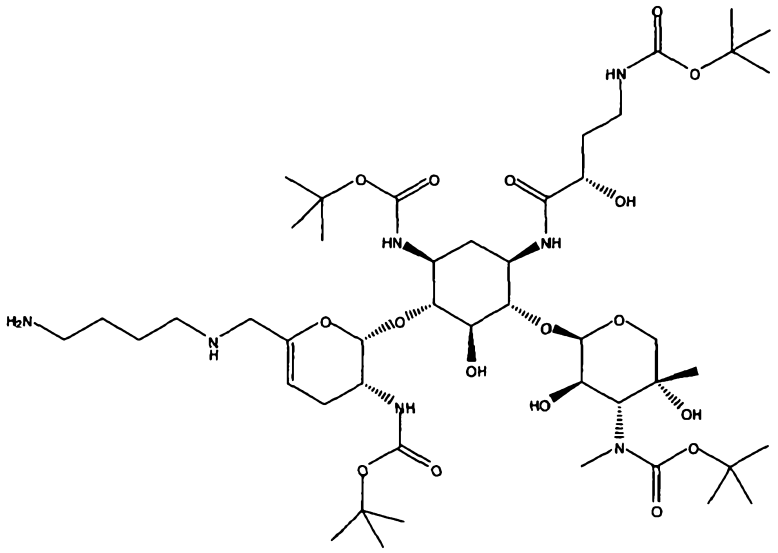
於N-Fmoc-4-胺基-丁醛二乙基縮醛(0.050毫莫耳)在1,4-二氧陸圜(100毫升)中之正在攪拌溶液內，添加HCl水溶液(100毫

升，1:1 v/v，$H_2O$：濃 HCl)，並藉 MS 監測反應進展。於完成時，藉迴轉式蒸發移除有機溶劑，且以醋酸乙酯(2 x 200 毫升)萃取水層。將合併之有機層以 5% $NaHCO_3$(2 x 75 毫升)、鹽水(75 毫升)洗滌，以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生所要之 N-Fmoc-4-胺基-丁醛(15.35 克，0.049 莫耳，90.0% 產率)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化：MS m/e $[M+Na]^+$ 計算值 332.1，實測值 332.0.



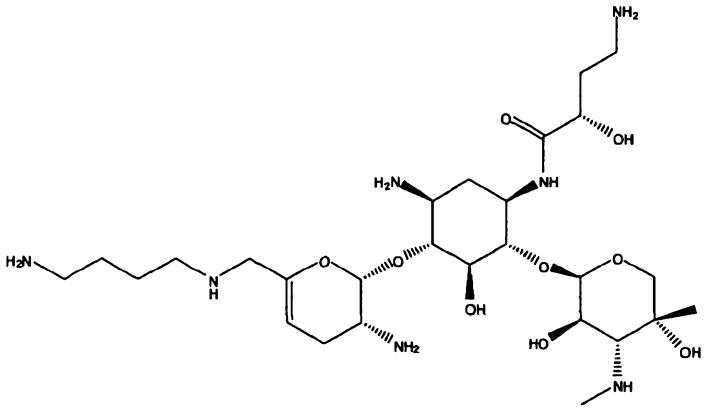
**6'-(N-Fmoc-4-胺基-丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075 克，0.079 毫莫耳)以 N-Fmoc-4-胺基-丁醛處理，而得所要之 6'-(N-Fmoc-4-胺基-丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1242.7，實測值 1242.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(4-胺基-丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

於 6'-(N-Fmoc-4-胺基-丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079 毫莫耳)在 DMF (1.5 毫升)中之正在攪拌溶液內，添加六氫吡啶(0.3 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 2 小時。然後，以水(5 毫升)稀釋反應混合物，且以醋酸乙酯(2 x 10 毫升)萃取。將合併之有機層以水(2 x 5 毫升)、鹽水(5 毫升)洗滌，以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生 6'-(4-胺基-丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1020.6, 實測值 1020.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

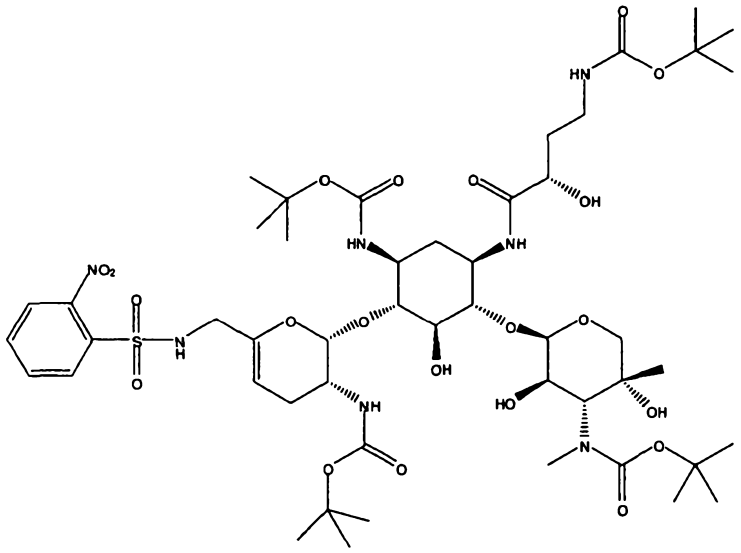


**6'-(4-胺基-丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(4-胺基-丁基)-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079 毫莫耳)接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 3** 純化，而產生 6'-(4-胺基-丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.010 克，0.016 毫莫耳，20.2% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 620.4, 實測值 620.8；CLND 93.4% 純度.

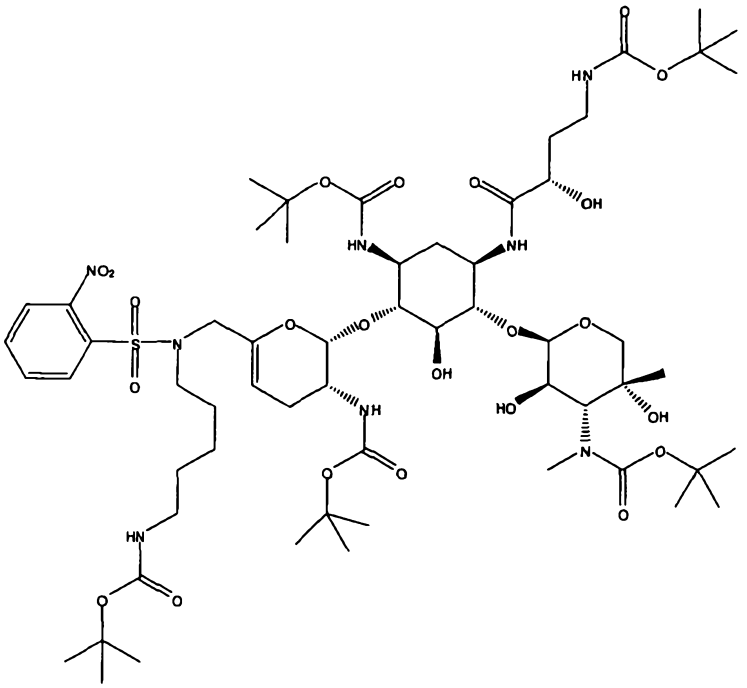
**實例 44**

**6'-(5-胺基-戊基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



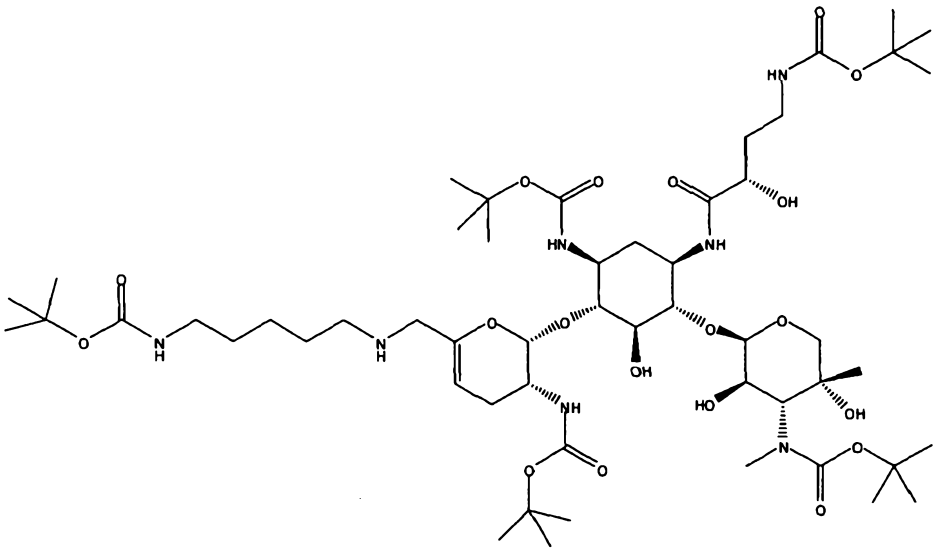
**6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075 克，0.079 毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基化作用之**程序 8**，而得所要之 6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1134.5, 實測值 1134.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



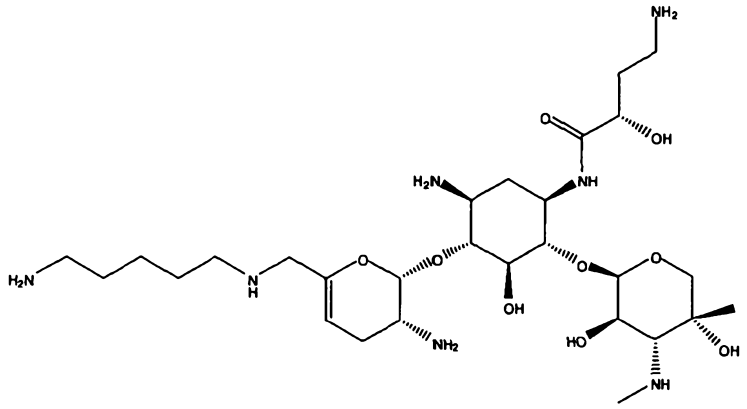
**6'-硝基苯磺醯基-6'-(N-Boc-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 17**，將 6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.079 毫莫耳) 以 N-Boc-5-胺基-戊醇處理，而產生 6'-硝基苯磺醯基-6'-(N-Boc-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1319.6,實測值 1319.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-硝基苯磺醯基-6'-(N-Boc-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079 毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基移除之**程序 9**，而產生 6'-(N-Boc-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1134.7, 實測值 1135.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

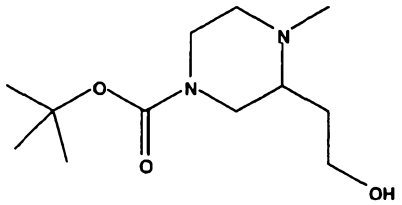


**6'-(5-胺基-戊基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(N-Boc-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079 毫莫耳)接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 3** 純化，而產生 6'-(5-胺基-戊基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.009 克，0.014 毫莫耳，17.7% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 634.4, 實測值 634.6；CLND 82.6% 純度.

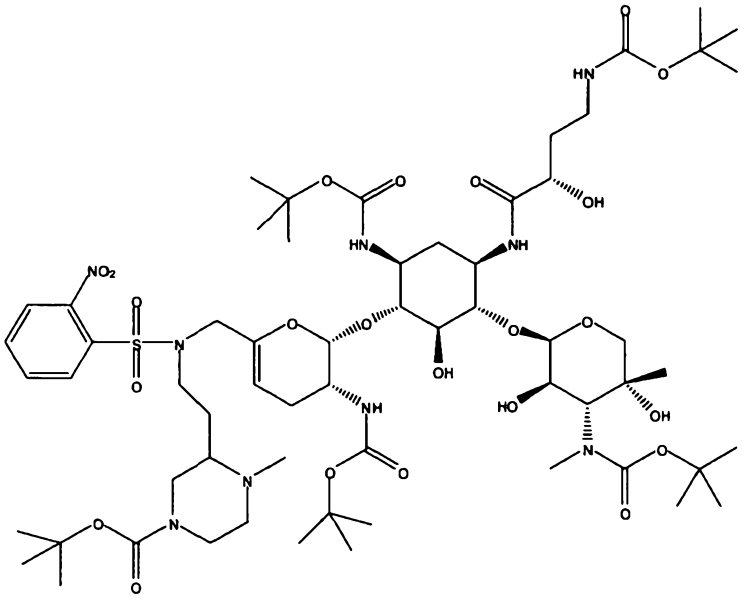
**實例 45**

**6'-(乙基-2-(1-甲基六氫吡啡-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



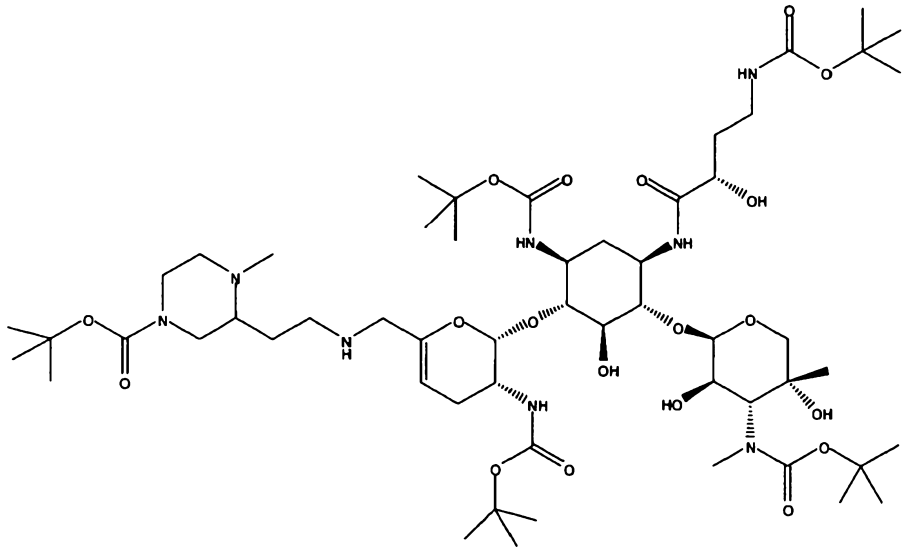
**2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-乙醇**

按照**程序13**，使2-(1-甲基六氫吡啡-2-基)-乙醇(0.5克，3.47毫莫耳)Boc保護，而產生2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-乙醇(0.75克，3.08毫莫耳，88.7%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值245.2，實測值245.1.



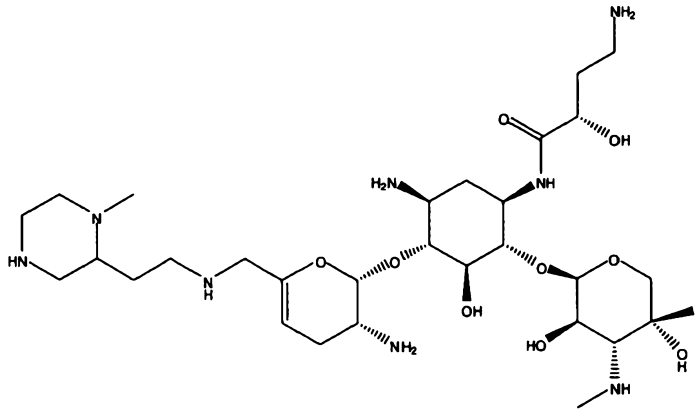
**6'-(乙基-2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序17**，將6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)以2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-乙醇處理，而產生6'-硝基苯磺醯基-6'-(乙基-2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1360.7，實測值1360.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(乙基-2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-硝基苯磺醯基-6'-(乙基-2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079 毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基移除之**程序 9**，而產生 6'-(乙基-2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值 1175.7，實測值 1176.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



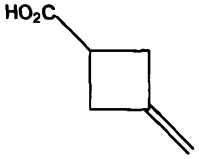
**6'-(乙基-2-(1-甲基六氫吡啡-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(乙基-2-(4-Boc-1-甲基六氫吡啡-2-基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079 毫莫耳)接受關

於Boc移除之程序3-方法A，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法3純化，而產生6'-(乙基-2-(1-甲基六氫吡啡-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.010克，0.015毫莫耳，18.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值675.4, 實測值675.4；CLND 93.0%純度.

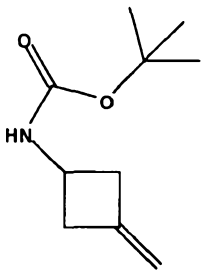
## 實例46

### 6'-(甲基-(1-羥基-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素



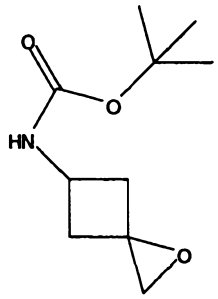

### 3-亞甲基-環丁烷羧酸

於KOH (70.0克，1.25莫耳)在$EtOH/H_2O$ (500毫升，1:1 v/v)中之正在攪拌溶液內，添加3-亞甲基環丁烷甲腈(25.0克，0.26莫耳)，並使反應混合物回流6小時。藉TLC監測反應進展，且於完成時，使混合物冷卻，及以HCl酸化至pH 3-4。蒸發乙醇，並以$Et_2O$ (200毫升)萃取殘留水層。將有機層以水(2 x 20毫升)、鹽水(30毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生3-亞甲基-環丁烷羧酸，使其進行至下一步驟，無需進一步純化：$^1H$ NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 10.75 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.85-3.26 (m, 5H).



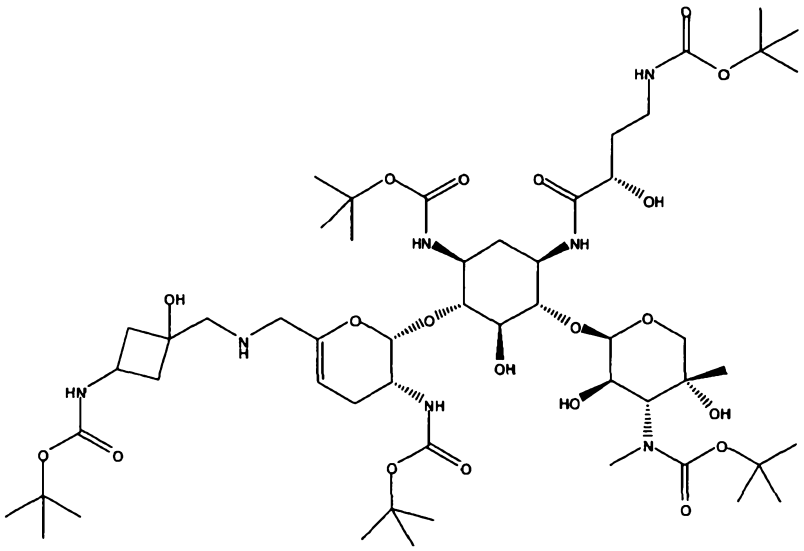
**N-Boc-3-亞甲基-環丁胺**

於3-亞甲基-環丁烷羧酸(1.0克，8.9毫莫耳)在THF(90毫升)中之正在攪拌溶液內，添加$NaN_3$(2.0克，31.1毫莫耳)，接著為四丁基溴化銨(0.48克，1.5毫莫耳)與$Zn(OTf)_2$(0.1克，0.3毫莫耳)，並將反應混合物加熱至40℃。然後，立即添加$Boc_2O$(2.1克，9.8毫莫耳)，且將反應物於45℃下加熱過夜。接著，使反應物冷卻至0℃，及以10% $NaNO_2$水溶液(180毫升)使反應淬滅。蒸發THF，並以EtOAc(180毫升)萃取水層。將有機層以5% $NaHCO_3$水溶液(2 x 20毫升)、鹽水(30毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，產生粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯：0-90%)，而產生所要之N-Boc-3-亞甲基-環丁胺(0.57克，3.1毫莫耳，34.9%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 4.83 (s, 2H), 4.79 (bs, 1H), 4.05-4.23 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 2H), 2.50-2.65 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).



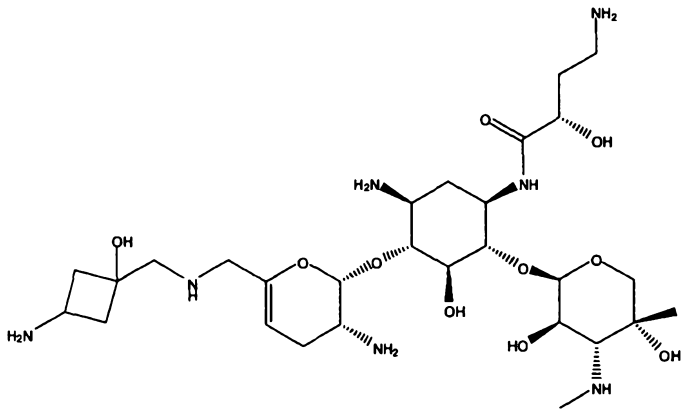

**N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-胺**

使N-Boc-3-亞甲基-環丁胺(1.65克，9.0毫莫耳)接受關於環氧化物形成之**程序14**，而產生N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-胺(1.46克，7.33毫莫耳，81.5%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 4.79 (bs, 1H), 4.13-4.31 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 4H), 2.31-2.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).



**6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-胺基-環丁基)-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照程序5，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)以N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-胺處理，而產生6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1148.6, 實測值1148.6)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



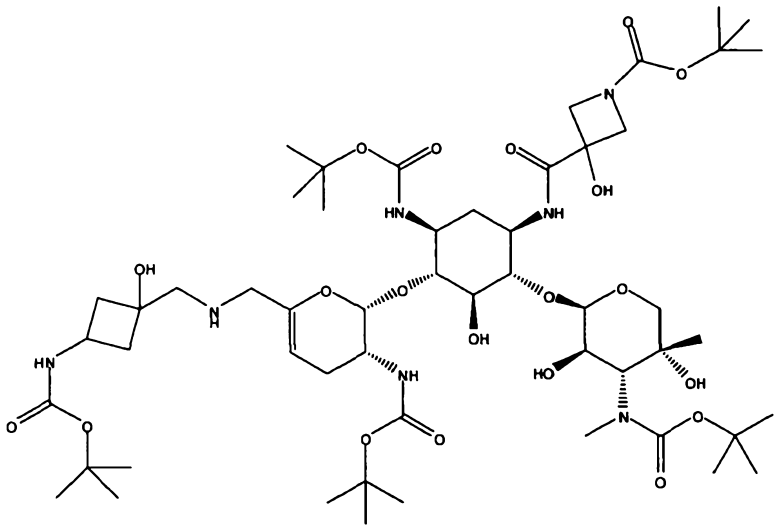
**6'-(甲基-(1-羥基-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受

關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC **方法3**純化，而產生6'-(甲基-(1-羥基-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0098克，0.015毫莫耳，18.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值648.4，實測值648.4；CLND 82.0%純度.

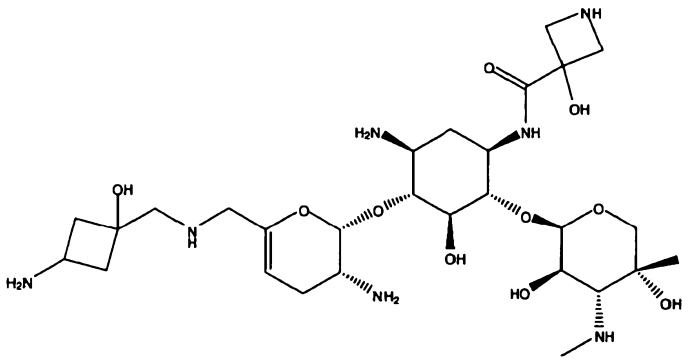
**實例47**

**6'-(甲基-(1-羥基-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-胺處理，而產生6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1146.6，實測值1147.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

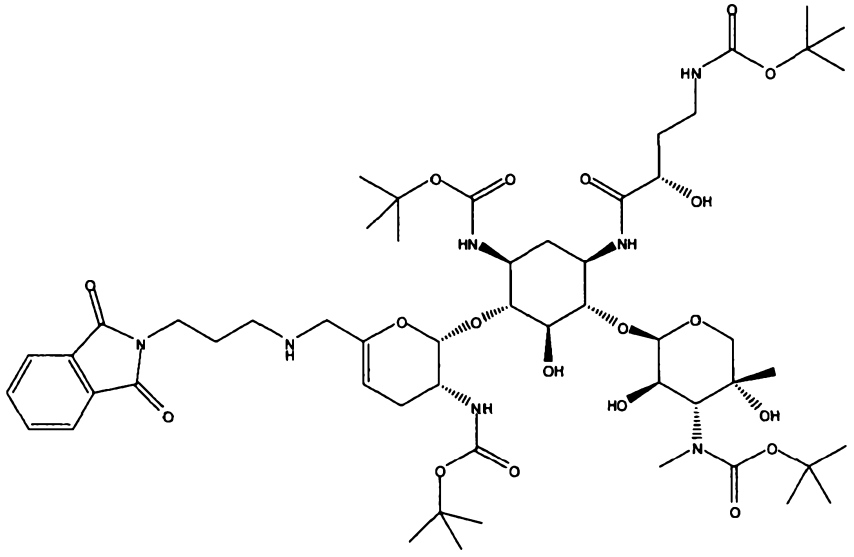


**6'-(甲基-(1-羥基-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-(1-羥基-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-(1-羥基-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0089克，0.014毫莫耳，17.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值646.4，實測值646.6；CLND 95.7%純度.

**實例48**

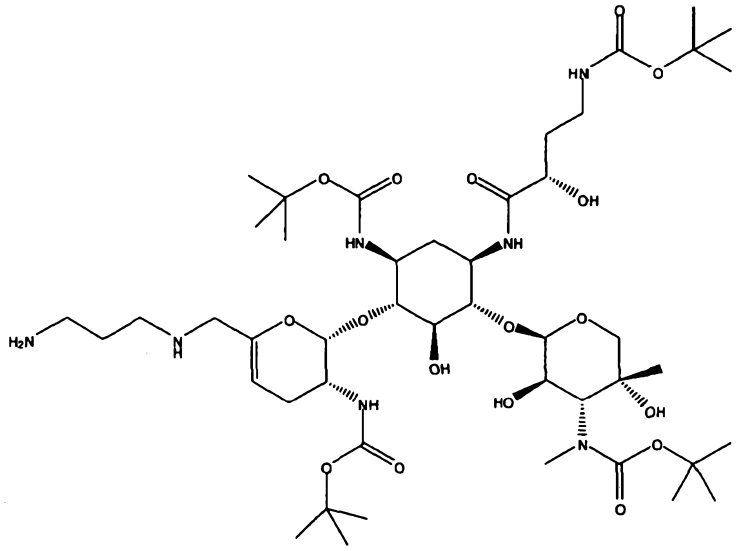
**6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-**

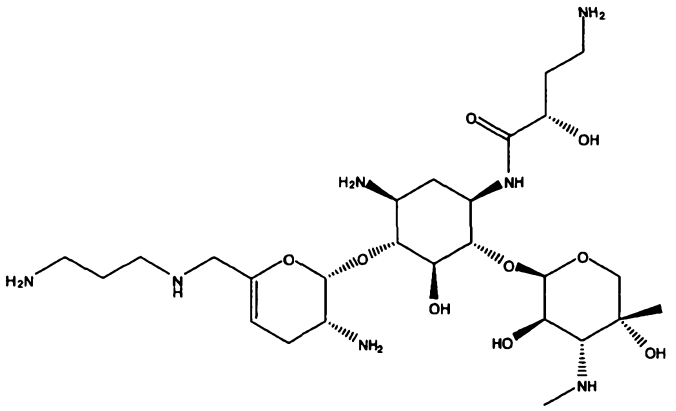
胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)以N-鄰苯二甲醯亞胺基丙醛處理，而產生所要之6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1136.6, 實測值1136.7)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於鄰苯二甲醯亞胺基去除保護之**程序6**，而產生6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1006.6, 實測值1007.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

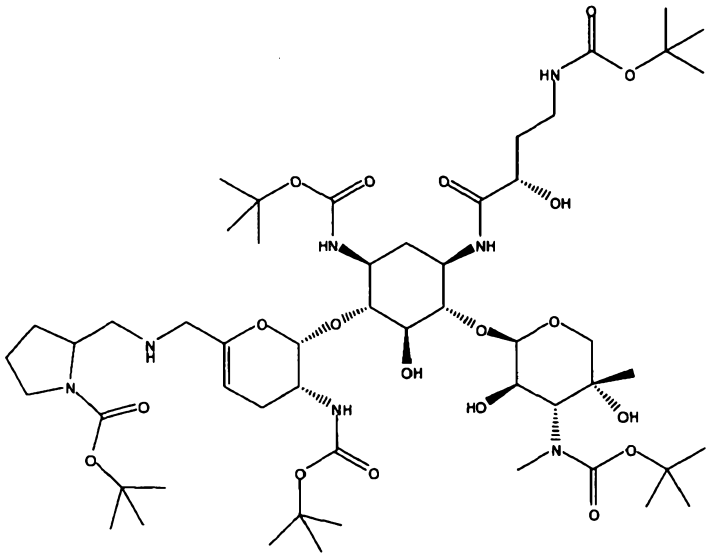


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.010克，0.016毫莫耳，20.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值606.4，實測值606.4；CLND 95.8%純度.

**實例49**

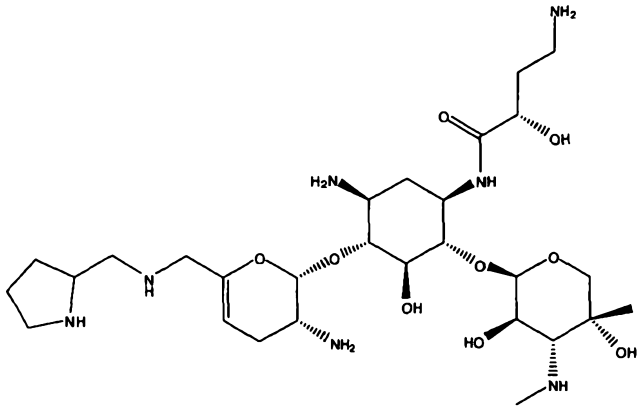
**6'-(甲基-四氫吡咯-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-2',3,3"-三Boc-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基

-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)以N-Boc-DL-脯胺醛處理，而產生所要之6'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1132.6, 實測值1133.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

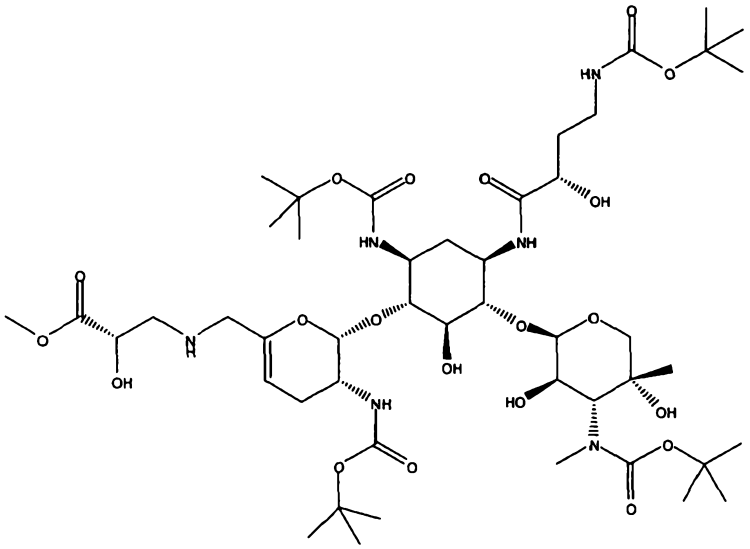


**6'-(甲基-四氫吡咯-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(甲基-四氫吡咯-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.010克，0.016毫莫耳，20.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值632.4, 實測值632.8；CLND 90.9%純度.

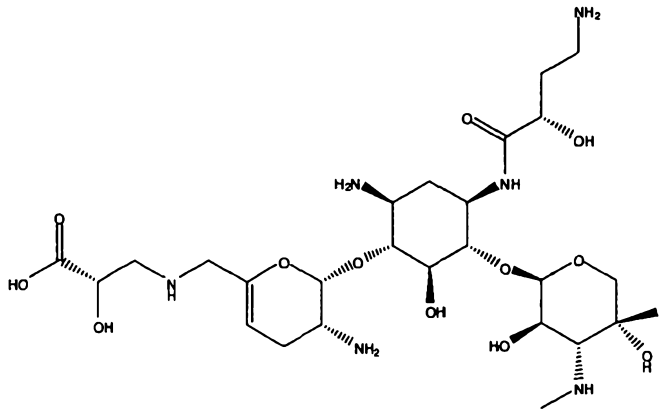
**實例50**

**6'-(2(S)-羥基-3-丙酸)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2(S)-羥基-3-甲基-丙酸酯)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)以2-(R)-縮水甘油酸甲酯處理，而產生所要之6'-(2(S)-羥基-3-甲基-丙酸酯)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1051.6, 實測值1052.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



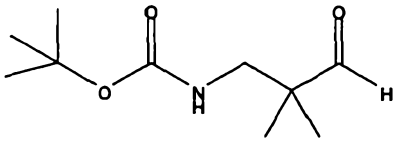
**6'-(2(S)-羥基-3-丙酸)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2(S)-羥基-3-甲基-丙酸酯)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.079毫莫耳)接受關於Boc移除及酯水解作用之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC

方法3純化，而產生6'-(2(S)-羥基-3-丙酸)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0028克，0.0044毫莫耳，5.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值637.3，實測值637.6；CLND 89.8%純度.

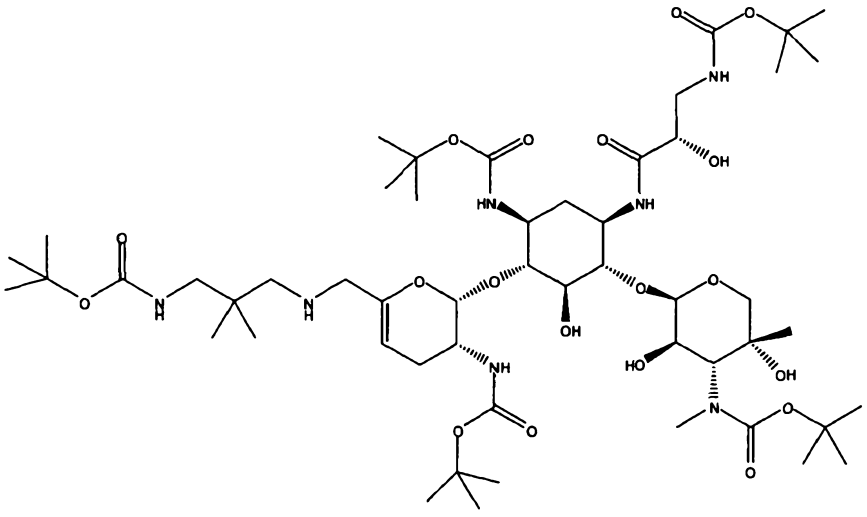
**實例51**

**6'-(2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**N-Boc-2,2-二甲基-3-胺基-丙醛**

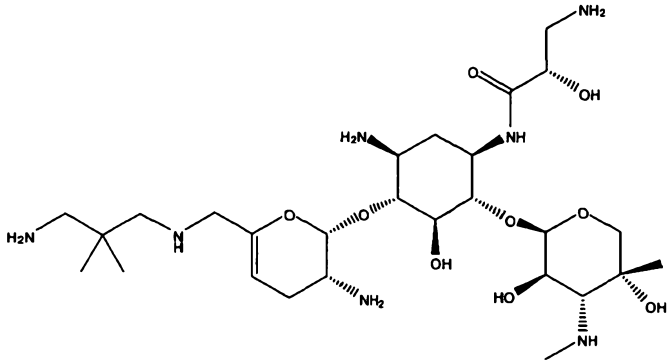
使N-Boc-2,2-二甲基丙醇(0.415克，2.04毫莫耳)接受程序18，而產生N-Boc-2,2-二甲基-3-胺基-丙醛(0.39克，1.94毫莫耳，95.1%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 9.42 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 3.11 (d, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (s, 6H).



**6'-(N-Boc-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照程序1-方法A，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N-Boc-2,2-二甲基-3-胺基-丙醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-2,2-二甲基-3-胺基-

丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

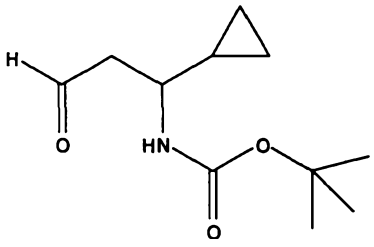


**6'-(2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0057克，0.0092毫莫耳，11.5%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值620.4，實測值620.8；CLND 97.4%純度.

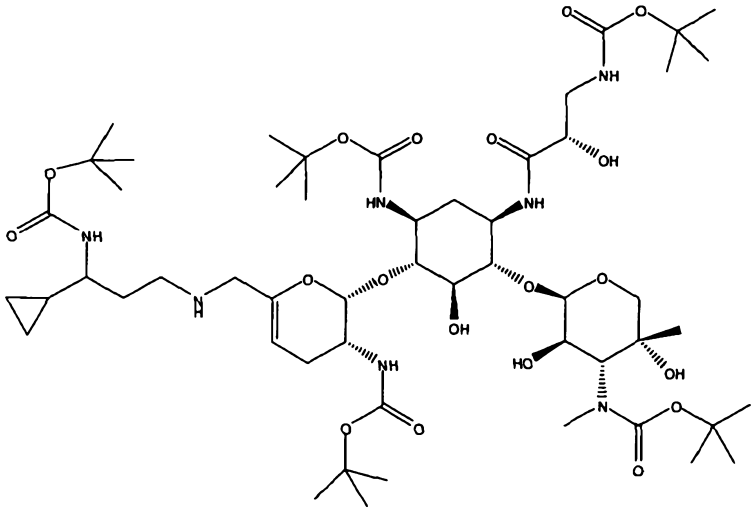
**實例52**

**6'-(3-胺基-3-環丙基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



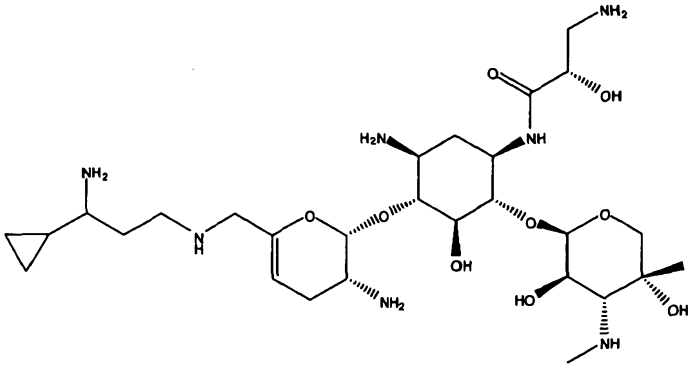
**N-Boc-3-胺基-3-環丙基丙醛**

使N-Boc-3-胺基-丙醇(0.130克，0.60毫莫耳)接受**程序18**，以氧化成其相應之N-Boc-3-胺基-3-環丙基丙醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-3-胺基-3-環丙基-丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N-Boc-3-胺基-3-環丙基丙醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-3-胺基-3-環丙基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



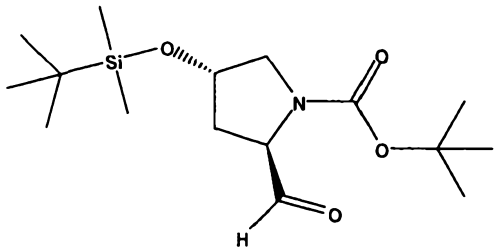
**6'-(3-胺基-3-環丙基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-3-環丙基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(3-胺基-3-環丙基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0067克，0.010毫莫耳，12.5%產率)：MS m/e $[M+H]^+$

計算值632.4，實測值632.8；CLND 96.7%純度.

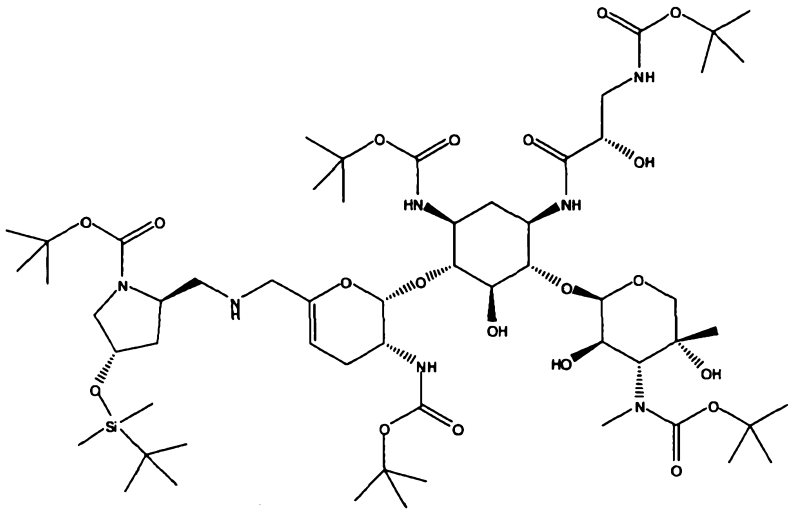
**實例53**

**6'-(甲基-4(S)-羥基-四氫吡咯-2(R)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**4(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-N-Boc-四氫吡咯-2(R)-羧醛**

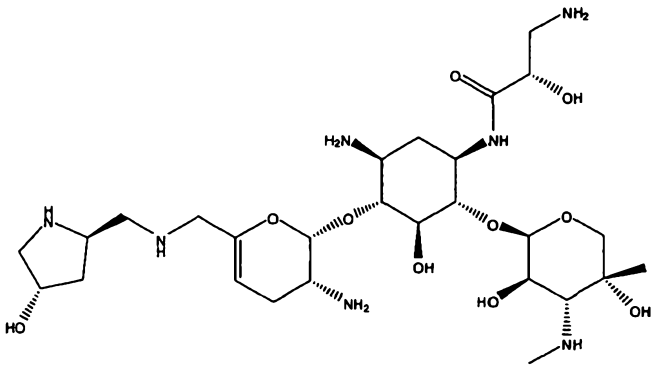
使4(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-N-Boc-四氫吡咯-2(R)-甲醇(0.50克，1.50毫莫耳)接受**程序18**，以氧化成其相應之4(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-N-Boc-四氫吡咯-2(R)-羧醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-N-Boc-4(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-2(R)-四氫吡咯-2(R)-基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以4(S)-第三-丁基二

甲基矽烷基氧基-N-Boc-四氫吡咯-2(R)-羧醛處理，而產生所要之6'-(甲基-N-Boc-4(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-四氫吡咯-2(R)-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1248.7, 實測值1248.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

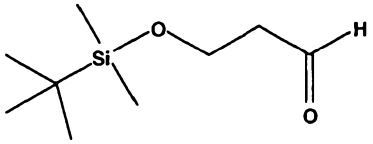


**6'-(甲基-4(S)-羥基-四氫吡咯-2(R)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-4(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-四氫吡咯-2(R)-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc及TBS移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-4(S)-羥基-四氫吡咯-2(R)-基-甲基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0022克，0.0035毫莫耳，4.4%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值634.4, 實測值634.6；CLND 98.0%純度.

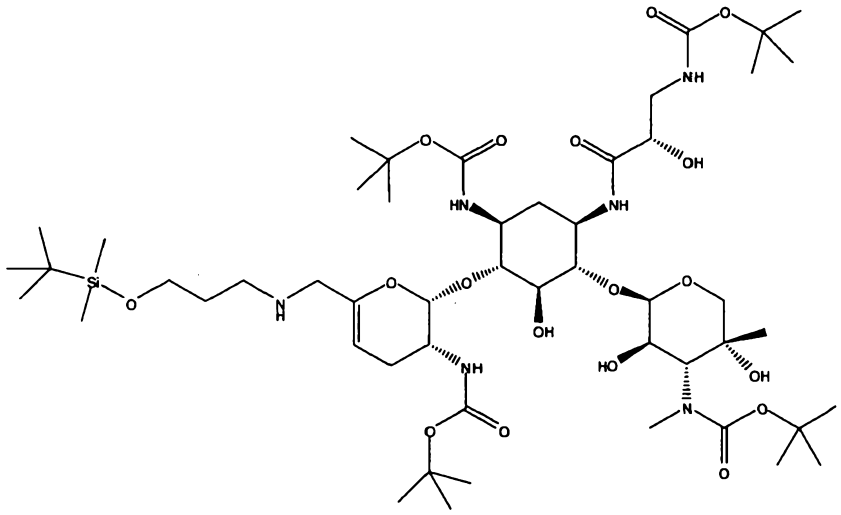
**實例54**

**6'-(3-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



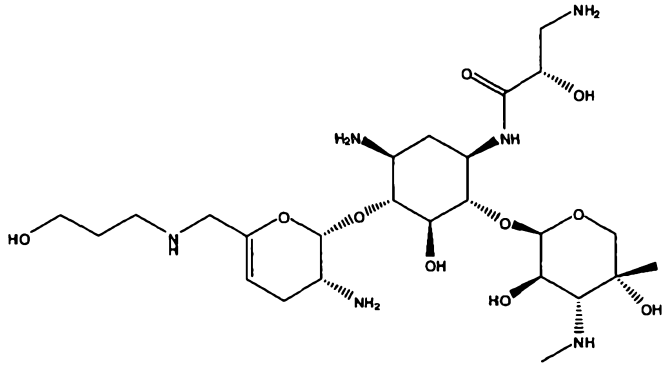
**3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-丙醛**

使3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-丙醇(0.50克，2.62毫莫耳)接受**程序18**，以氧化成其相應之3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-丙醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-丙醇)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-丙醛處理，而產生所要之6'-(3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-丙醇)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1107.6, 實測值1107.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



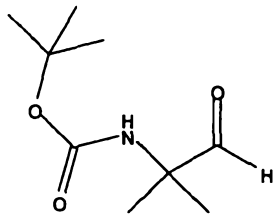
**6'-(3-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-丙醇)-2',3,3''-三

Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc及TBS移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(3-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.011克，0.018毫莫耳，22.5%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值593.3，實測值593.8；CLND 98.4%純度.

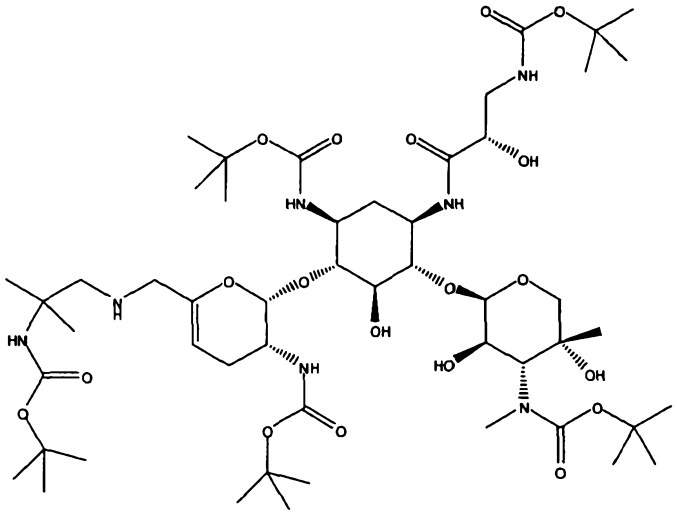
**實例55**

**6'-(2-甲基-2-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**2-甲基-N-Boc-2-胺基-丙醛**

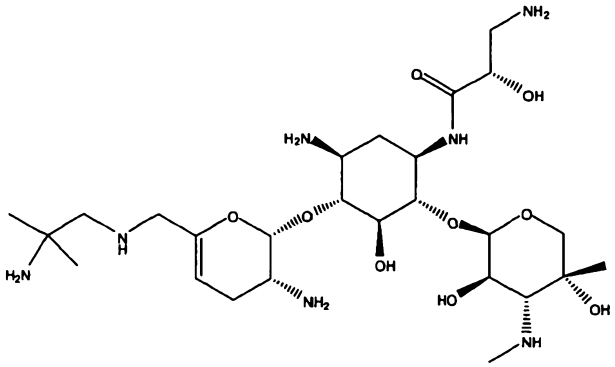
使2-甲基-N-Boc-2-胺基-丙醇(0.83克，4.38毫莫耳)接受**程序18**，以氧化成其相應之2-甲基-N-Boc-2-胺基-丙醛(0.706克，3.77毫莫耳，86.1%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 9.40 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (s, 6H).



**6'-(2-甲基-N-Boc-2-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基

-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以2-甲基-N-Boc-2-胺基-丙醛處理，而產生所要之6'-(2-甲基-N-Boc-2-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1106.6, 實測值1107.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

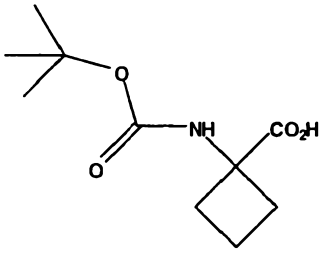


**6'-(2-甲基-2-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-甲基-N-Boc-2-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-甲基-2-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.010克，0.016毫莫耳，20.0%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值606.4, 實測值606.4；CLND 99.2%純度.

**實例56**

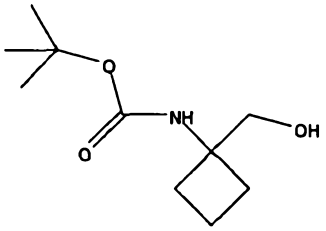
**6'-(甲基-1-胺基-環丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**N-Boc-1-胺基-環丁烷羧酸**

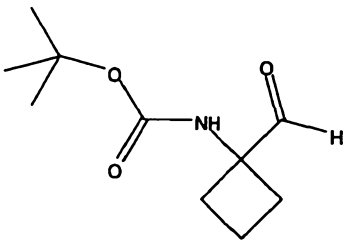
使1-胺基-環丁烷羧酸乙酯(1.0克，6.28毫莫耳)溶於1N HCl

(10毫升)中，並將反應物加熱至回流，歷經2小時。然後，使反應混合物濃縮至乾涸，產生粗製物，使其接受關於Boc保護之程序**13**，而產生所要之N-Boc-1-胺基-環丁烷羧酸。



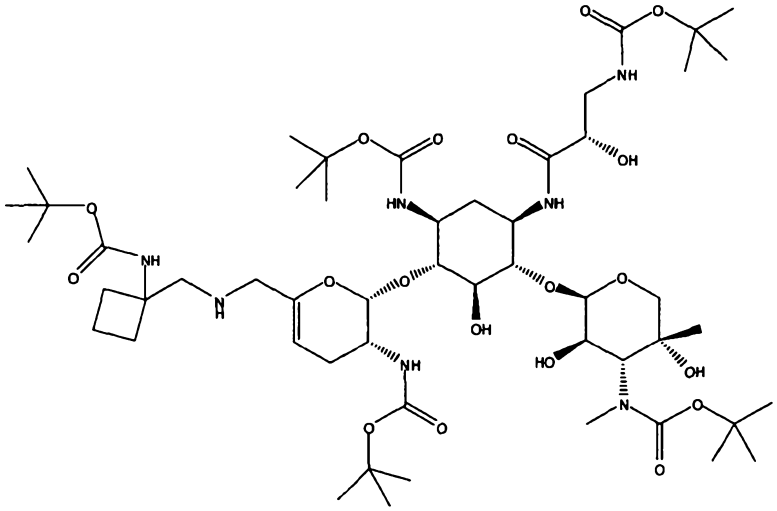
**N-Boc-1-胺基-環丁基-甲醇**

使N-Boc-1-胺基-環丁烷羧酸(6.28毫莫耳)接受程序**19**，以還原成其相應之N-Boc-1-胺基-環丁基-甲醇。



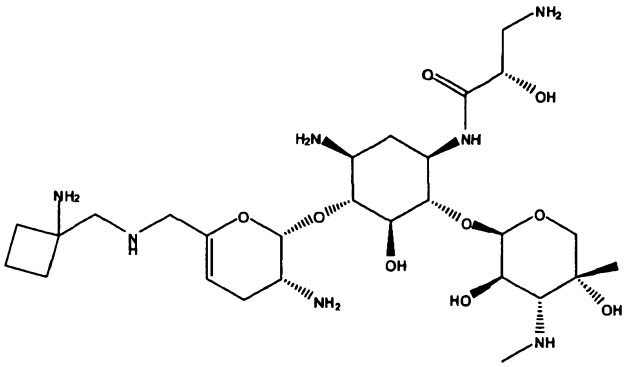
**N-Boc-1-胺基-環丁烷羧醛**

使N-Boc-1-胺基-環丁基-甲醇(0.25克，1.24毫莫耳)接受程序**18**，而產生其相應之N-Boc-1-胺基-環丁烷羧醛(0.24克，1.20毫莫耳，96.8%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 9.0 (s, 1H), 4.91 (bs, 1H), 3.74 (bs, 2H), 1.71-2.20 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).



**6'-(N-Boc-甲基-1-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N-Boc-1-胺基-環丁烷羧醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-甲基-1-胺基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1118.6，實測值1118.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

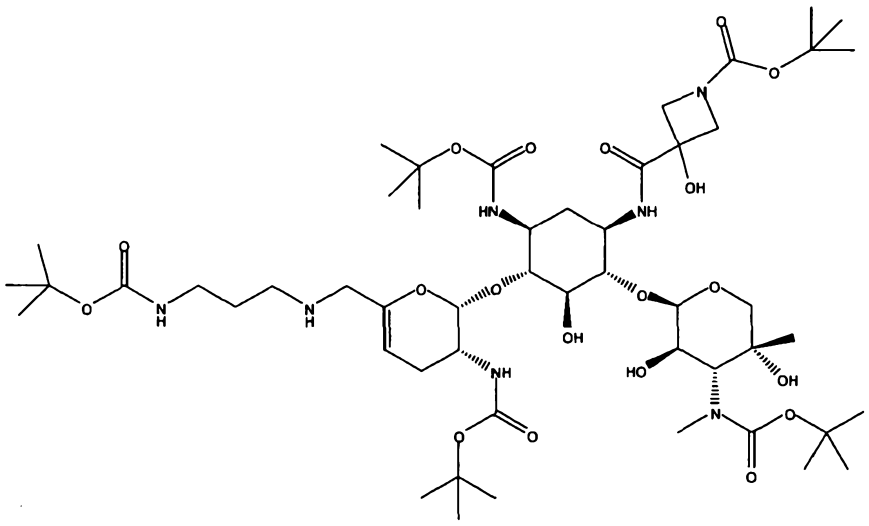


**6'-(甲基-1-胺基-環丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-甲基-1-胺基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-1-胺基-環丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.002克，0.0032毫莫耳，4.0%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值618.4，實測值619.0；CLND 69.4%純度.

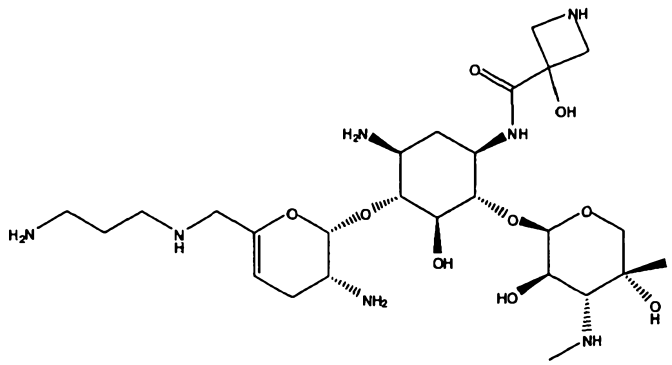
**實例57**

**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.49克，0.46毫莫耳)以N-Boc-3-胺基-丙醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1104.6, 實測值1104.6)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



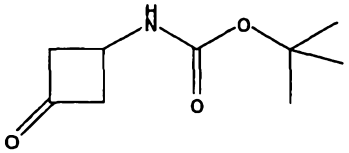
**6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.46毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱B**純化，而產生6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯

基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值604.4, 實測值604.2; CLND 92.4%純度.

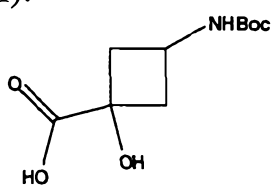
**實例58**

**6'-(3-胺基-丙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**



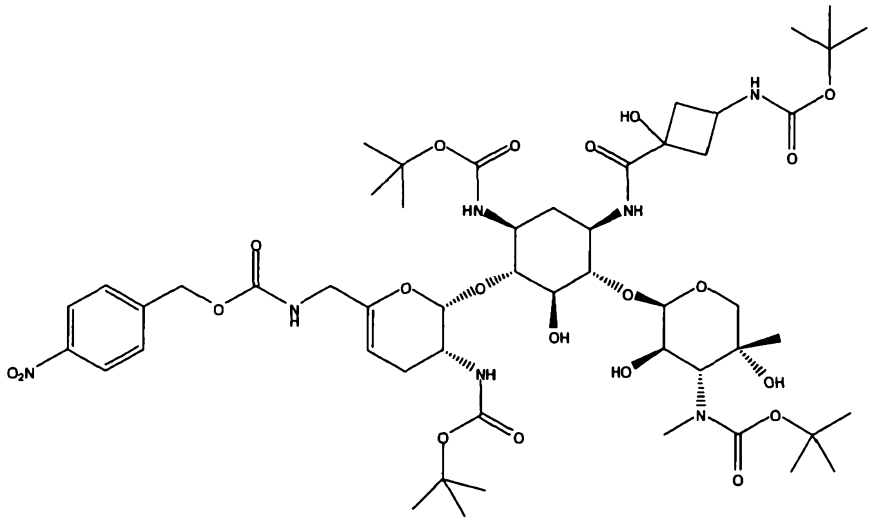
**N-Boc-3-胺基-環丁酮**

於N-Boc-3-亞甲基-環丁胺(9.8克，53.5毫莫耳)在DCM (160毫升)與$H_2O$ (160毫升)中之激烈攪拌溶液內，添加$K_2CO_3$(3克，21.7毫莫耳)，接著為$NaClO_4$(35克，163.5毫莫耳)、四丁基氯化銨(0.2克，0.72毫莫耳)及$RuCl_3$(0.6克，7.6毫莫耳)。於反應過程期間，有機溶液轉變成深褐色，觸媒轉變成黑色，同時上方水層轉變成白色。反應係藉TLC監測，且於完成時，使反應混合物經過矽藻土墊過濾。將濾液轉移至分液漏斗，並以DCM (2 x 50毫升)萃取水層。將合併之有機層以5% $NaHCO_3$(2 x 30毫升)、鹽水(30毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸，產生粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯0-60%)，而產生所要之N-Boc-3-胺基-環丁酮(7.13克，38.53毫莫耳，72%產率)：NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 4.88 (bs, 1H), 4.13-4.29 (m, 1H), 3.23-3.41 (m, 2H), 2.9-3.05 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).



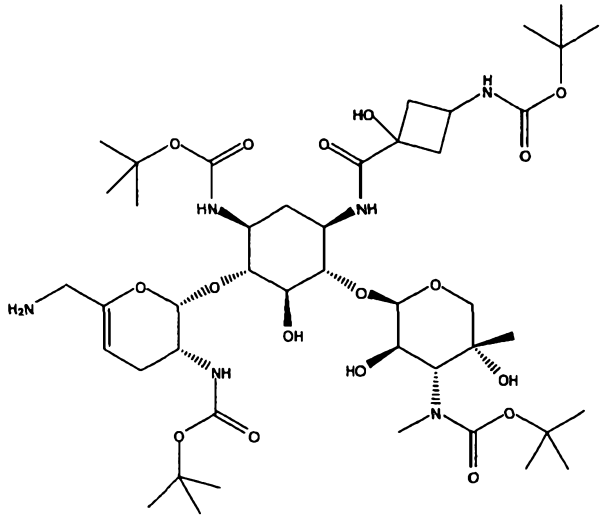
**N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-羧酸**

使 N-Boc-3-胺基-環丁酮(7.13 克，38.53 毫莫耳)接受**程序 15**，而產生所要之 N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-羧酸(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 232.1，實測值 232.2.



**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

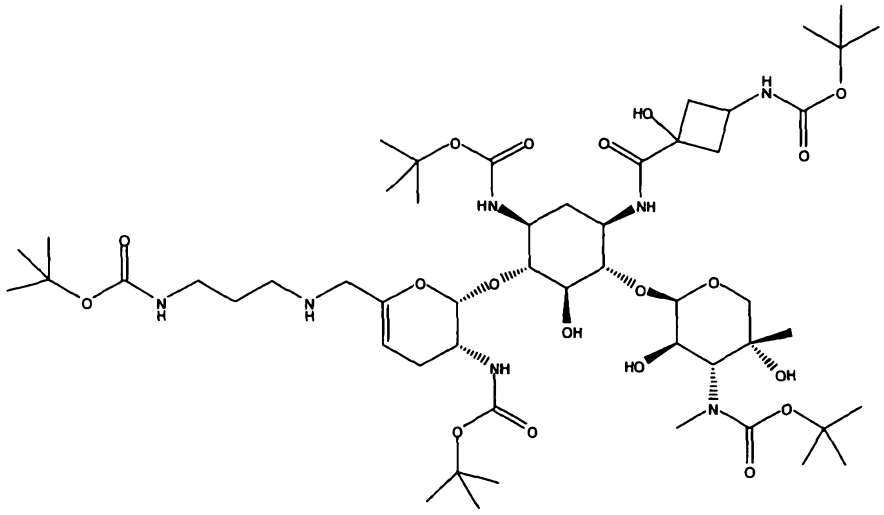
按照**程序 4-方法 A**，6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-紫蘇黴素(0.87 毫莫耳)以 N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-羧酸之處理，獲得所要之 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

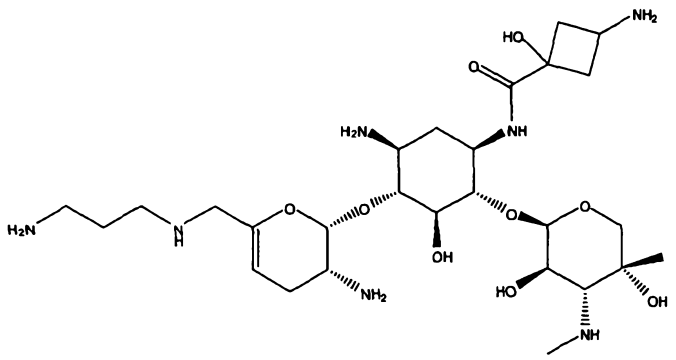
使 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯

基)-紫蘇黴素(0.87毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值961.5, 實測值961.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.87毫莫耳)以N-Boc-3-胺基-丙醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1118.6, 實測值1118.6)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

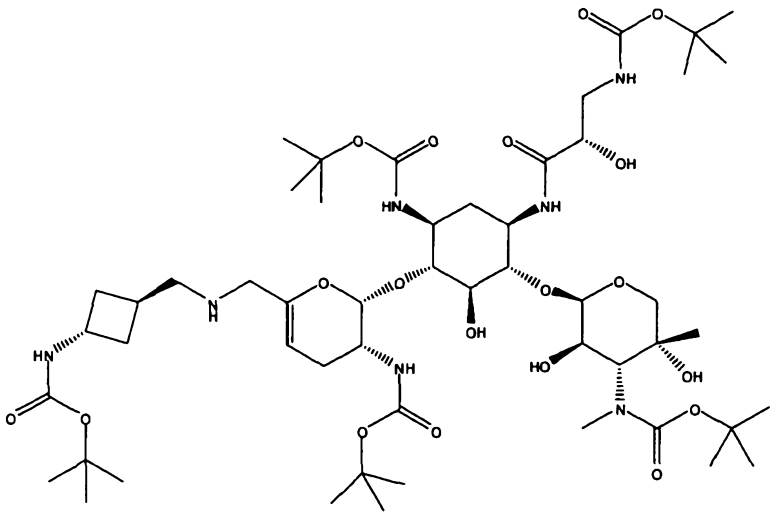


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.87毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱B**純化，而產生6'-(3-胺基-丙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值618.4, 實測值618.2；CLND 84.2%純度.

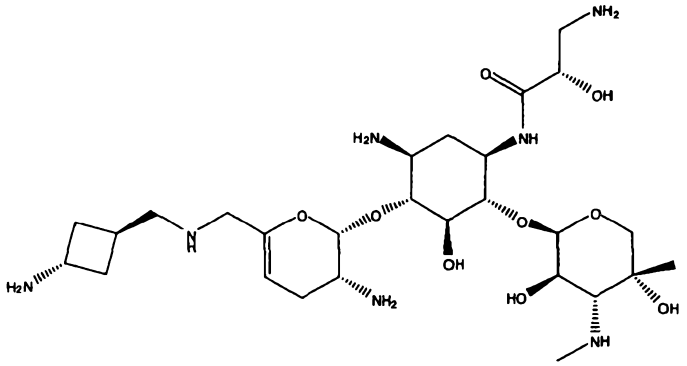
**實例59**

**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(1.0克，1.07毫莫耳)以N-Boc-3-反式-胺基-環丁基-羧醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1118.6, 實測值1118.5)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

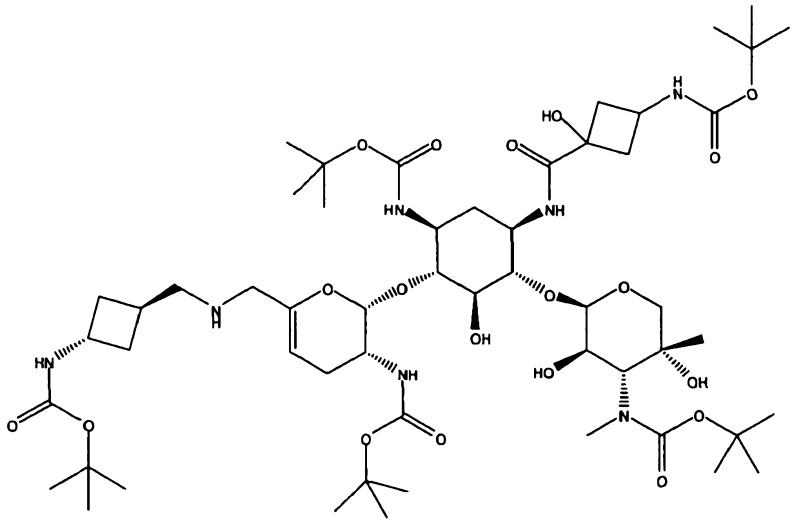


**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(1.07 毫莫耳)接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 B**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 1-管柱 B** 純化，而產生 6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.033 克，0.053 毫莫耳，4.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 618.4，實測值 618.3, $[M+Na]^+$ 640.3；CLND 96.5% 純度.

**實例 60**

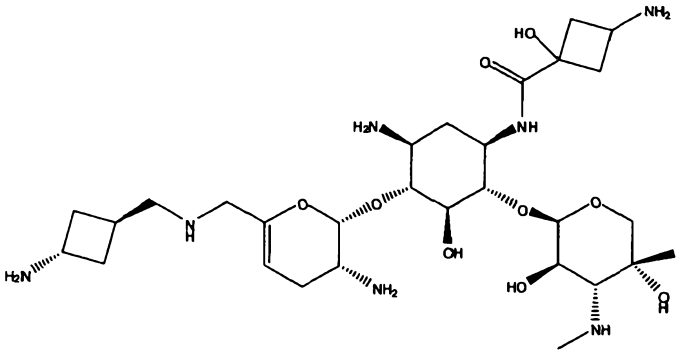
**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-1-羥**

基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素

按照程序1-方法B，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.0克，1.042毫莫耳)以N-Boc-3-反式-胺基-環丁基-羧醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1144.6, 實測值1144.5)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

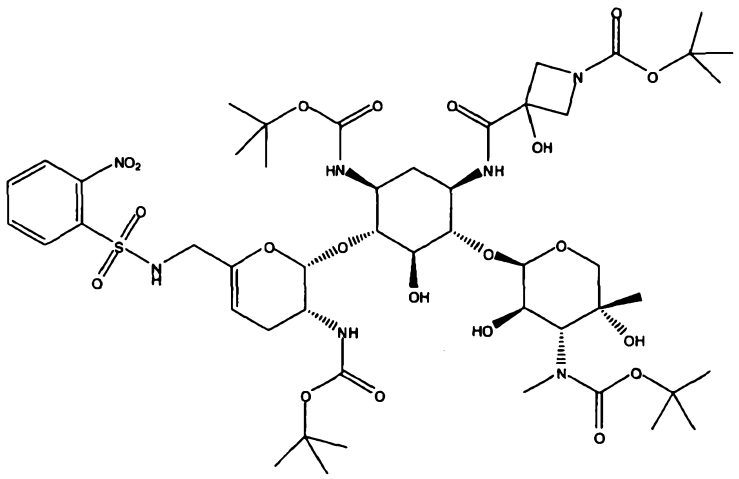


6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素

使6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.042毫莫耳)接受關於Boc移除之程序3-方法B，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法1-管柱B純化，而產生6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.033克，0.051毫莫耳，4.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值644.4, 實測值644.3；CLND 94.5%純度.

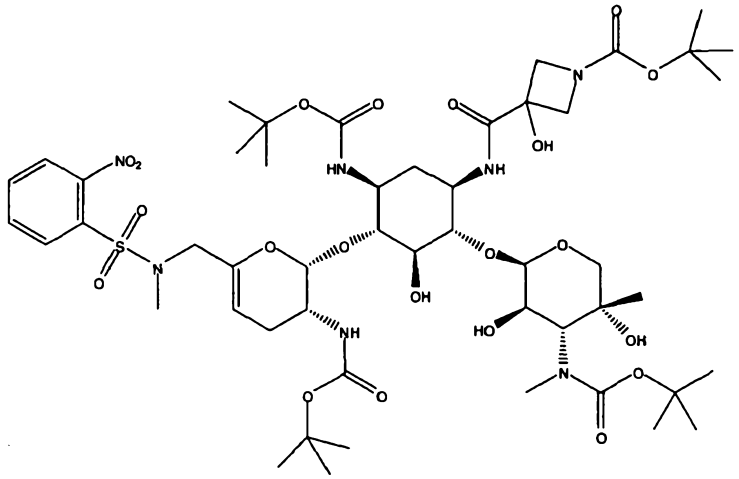
實例61

6'-甲基-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素



**6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

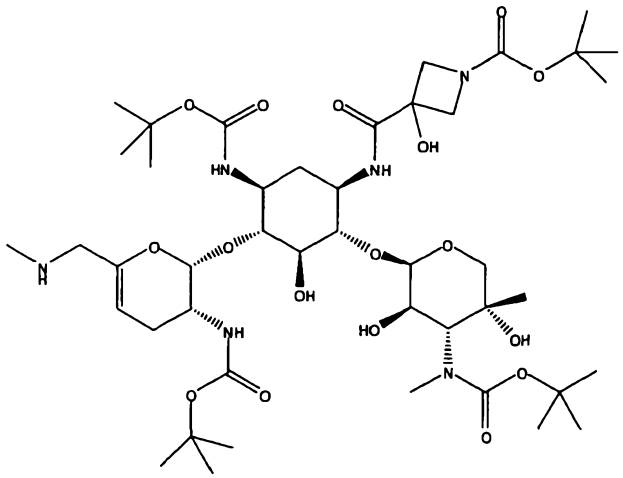
使2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.0克，1.06毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基化作用之程序**8**，而產生6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1132.5，實測值1132.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-甲基-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

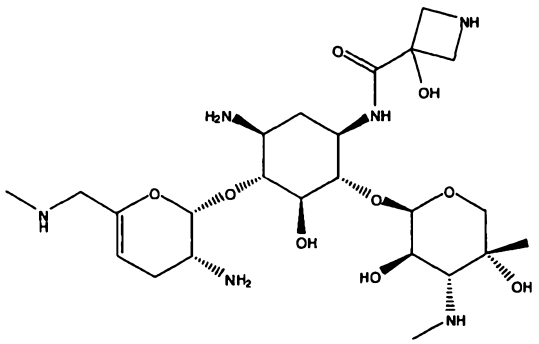
按照程序**11**，將6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.06毫莫耳)以MeI處理，而產生6'-甲基-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥

基-一氮四圓-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1146.5, 實測值1147.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-甲基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圓-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-甲基-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圓-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.06毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基去除保護之**程序9**，而產生6'-甲基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圓-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值961.5, 實測值961.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



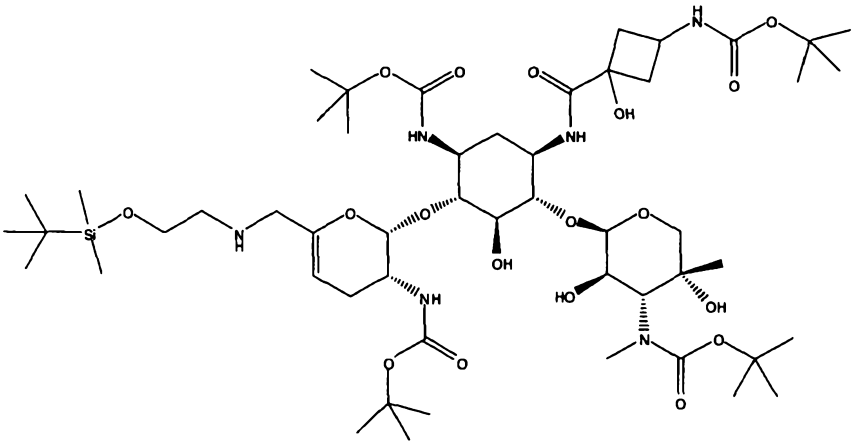
**6'-甲基-1-(3-羥基-一氮四圓-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-甲基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圓-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.06毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法**

A，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法1-管柱B純化，而產生6'-甲基-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.247克，0.441毫莫耳，41.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值561.3, 實測值561.2；CLND 96.7%純度.

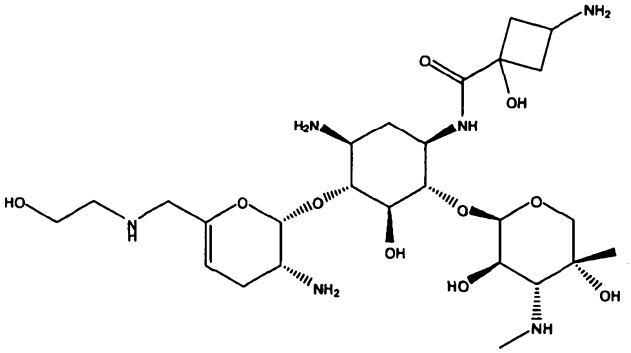
**實例62**

**6'-(2-羥基-乙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照程序1-方法A，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.65克，0.67毫莫耳)以第三-丁基二甲基矽烷基氧基乙醛處理，而產生所要之6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1119.6, 實測值1119.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

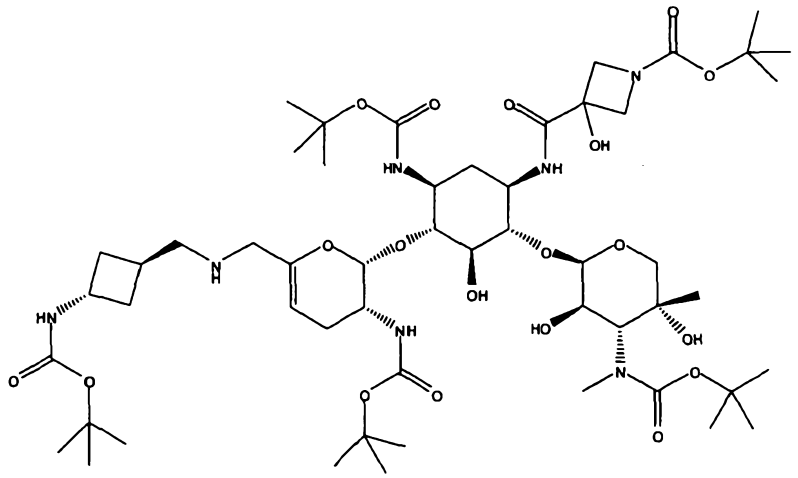


**6'-(2-羥基-乙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.67毫莫耳)接受關於Boc及TBS移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱B**純化，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.067克，0.111毫莫耳，16.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值605.3，實測值605.6；CLND 97.5%純度.

**實例63**

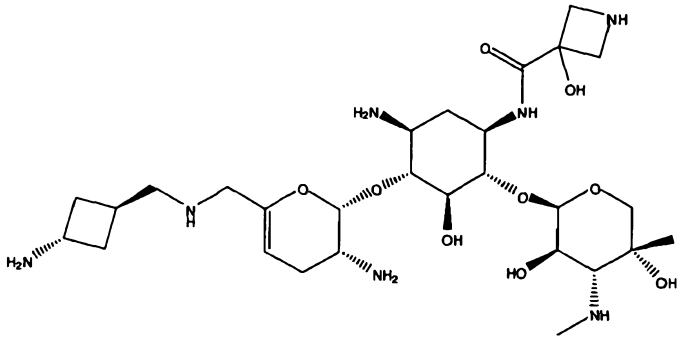
**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.0克，1.06毫莫耳)以N-Boc-3-反式-胺基-環丁基-羧醛處理，而產生所要之6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1130.6，實測值1130.5)，

使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

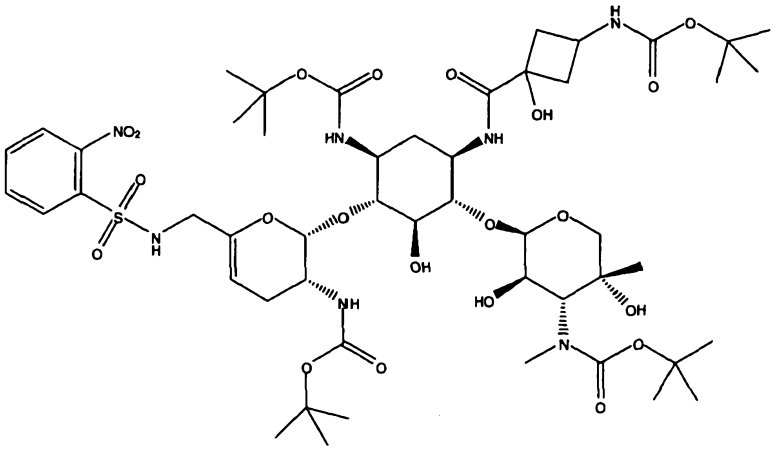


**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.06 毫莫耳)接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 B**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 1-管柱 B** 純化，而產生 6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.018 克，0.029 毫莫耳，2.7% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 630.4, 實測值 630.3；CLND 75.6% 純度.

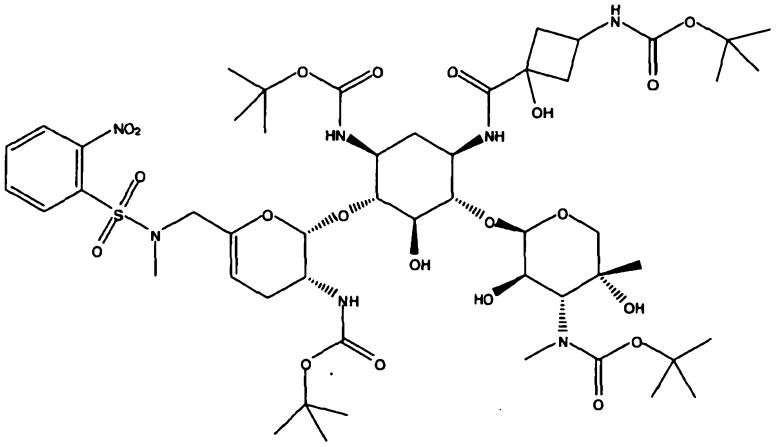
**實例 64**

**6'-甲基-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**



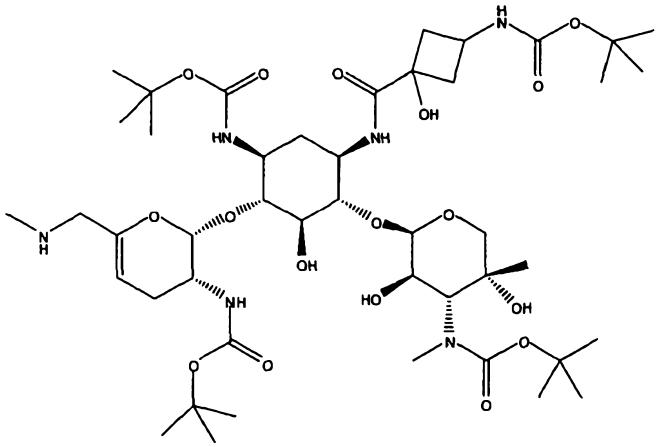
**6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.0克，1.04毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基化作用之**程序8**，而產生6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1146.5, 實測值1147.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



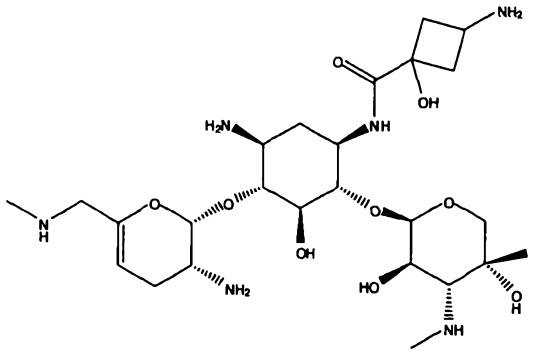
**6'-甲基-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序11**，將6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.04毫莫耳)以MeI處理，而產生6'-甲基-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1160.5, 實測值1161.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-甲基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-甲基-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.04毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基去除保護之**程序9**，而產生6'-甲基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值975.5, 實測值975.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

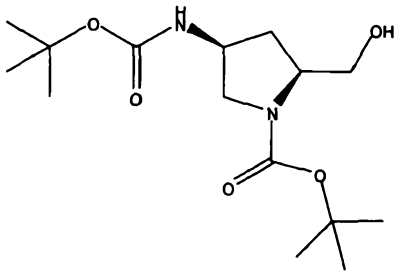


**6'-甲基-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-甲基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(1.04毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱B**純化，而產生6'-甲基-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.098克，0.170毫莫耳，16.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值575.3, 實測值575.3；CLND 98.5%純度.

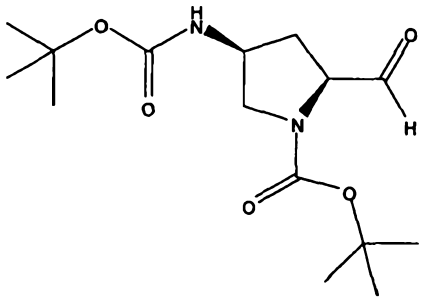
**實例65**

**6'-(甲基-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



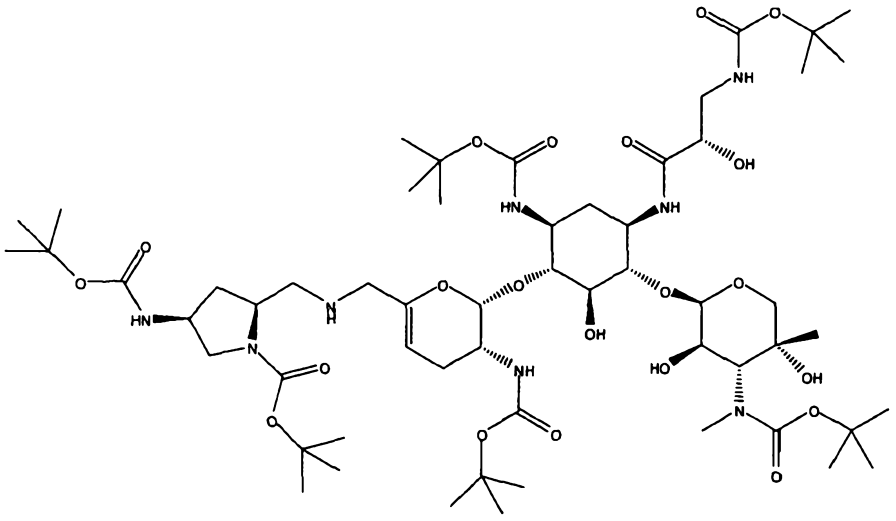
**N,N-二 Boc-4(S)-胺基-2(S)-甲醇-四氫吡咯**

使 N,N-二 Boc-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-羧酸 (1.03 克，3.12 毫莫耳) 接受**程序 19**，而產生其相應之 N,N-二 Boc-4(S)-胺基-2(S)-甲醇四氫吡咯 (0.605 克，1.91 毫莫耳，61.2% 產率)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



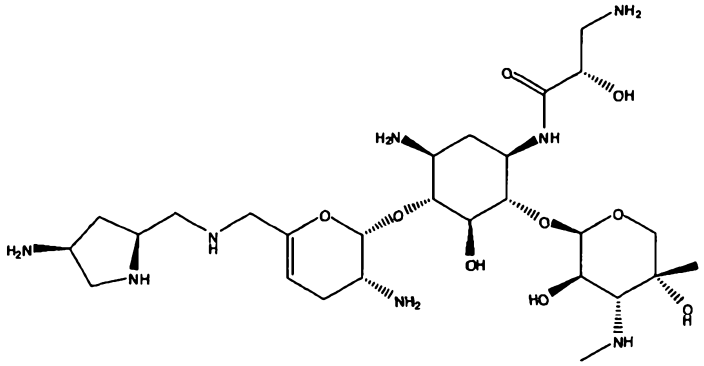
**N,N-二 Boc-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-羧甲醛**

使 N,N-二 Boc-4(S)-胺基-2(S)-甲醇四氫吡咯 (0.486 克，1.53 毫莫耳) 接受**程序 18**，以氧化成其相應之 N,N-二 Boc-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-羧甲醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-N,N-二Boc-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N,N-二Boc-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-羧甲醛處理，而產生所要之6'-(甲基-N,N-二Boc-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1233.7，實測值1234.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

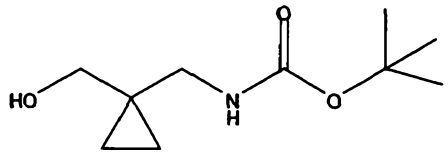


**6'-(甲基-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N,N-二Boc-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(甲基-4(S)-胺基-四氫吡咯-2(S)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0006克，0.0009毫莫耳，1.1%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值633.4，實測值633.4；CLND 81.7%純度.

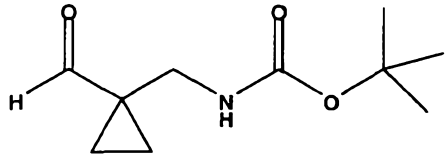
## 實例66

### 6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素



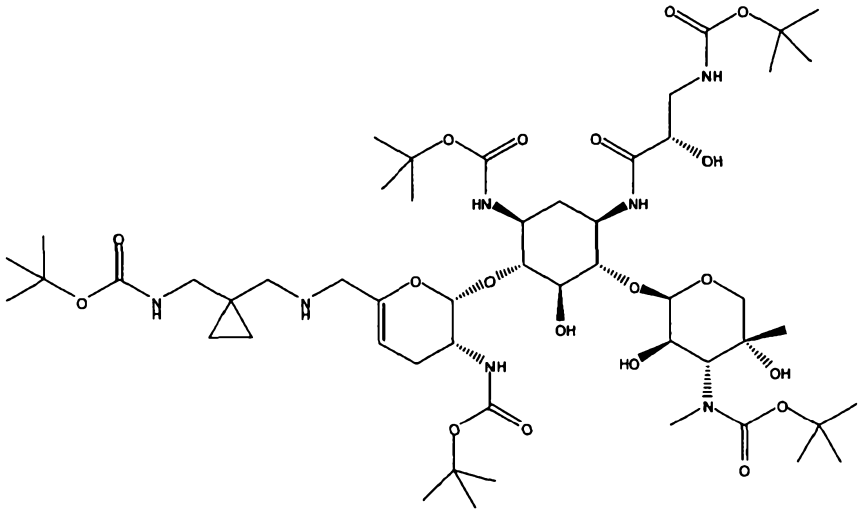
**N-Boc-1-胺基甲基-環丙基-甲醇**

使N-Boc-1-胺基甲基-環丙烷羧酸(1.0克，4.64毫莫耳)接受**程序19**，而產生其相應之N-Boc-1-胺基甲基-環丙基-甲醇(0.99克，MS m/e $[M+H]^+$計算值202.1, 實測值202.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



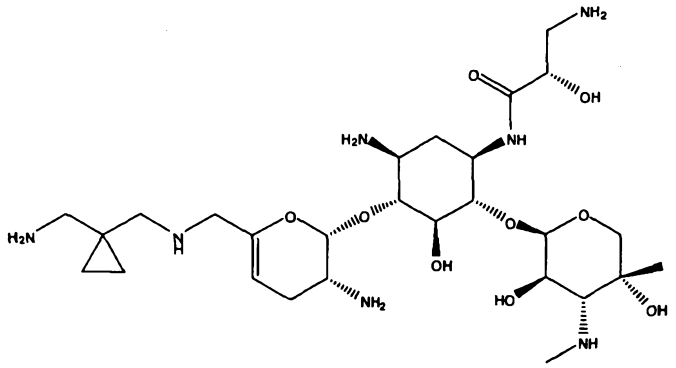
**N-Boc-1-胺基甲基-環丙烷羧醛**

使N-Boc-1-胺基甲基-環丙基-甲醇(0.87克，4.32毫莫耳)接受**程序18**，以氧化成其相應之N-Boc-1-胺基甲基-環丙烷羧醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N-Boc-1-胺基甲基-環丙烷羧醛處理，而產生所要之6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1118.6, 實測值1118.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

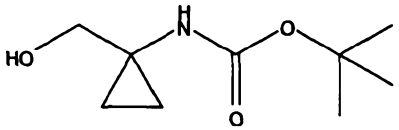


**6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0033克，0.0053毫莫耳，6.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值618.4, 實測值618.4；CLND 94.5%純度.

**實例67**

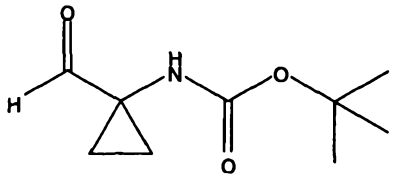
**6'-(甲基-1-胺基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**N-Boc-1-胺基-環丙基-甲醇**

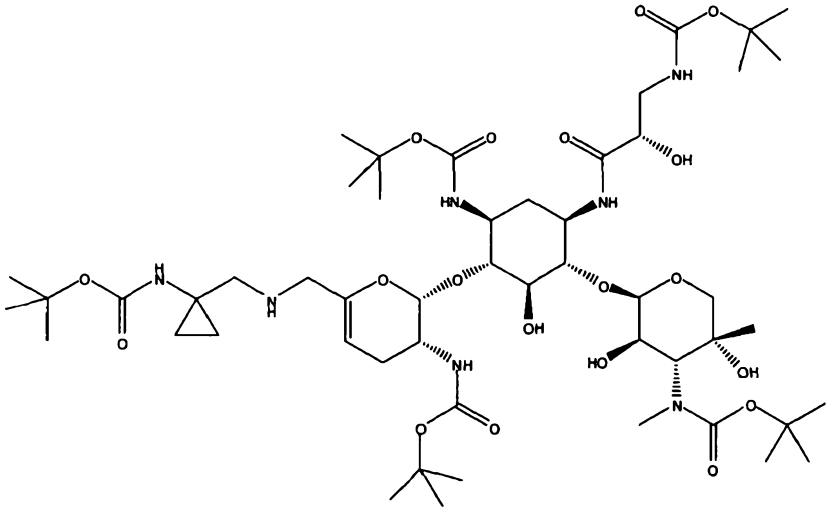
使N-Boc-1-胺基-環丙烷羧酸(0.25克，1.24毫莫耳)接受程序

**19**，而產生其相應之N-Boc-1-胺基-環丙基-甲醇(0.051克，0.27毫莫耳，21.8%產率)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



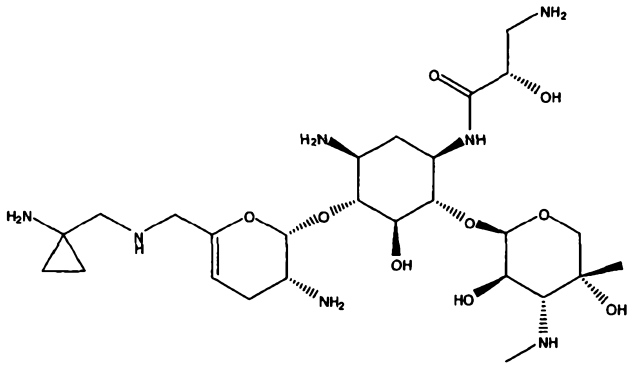
**N-Boc-1-胺基-環丙烷羧醛**

使N-Boc-1-胺基-環丙基-甲醇(0.051克，0.27毫莫耳)接受程序**18**，以氧化成其相應之N-Boc-1-胺基-環丙烷羧醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(甲基-N-Boc-1-胺基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N-Boc-1-胺基-環丙烷羧醛處理，而產生所要之6'-(甲基-N-Boc-1-胺基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1104.6, 實測值1105.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

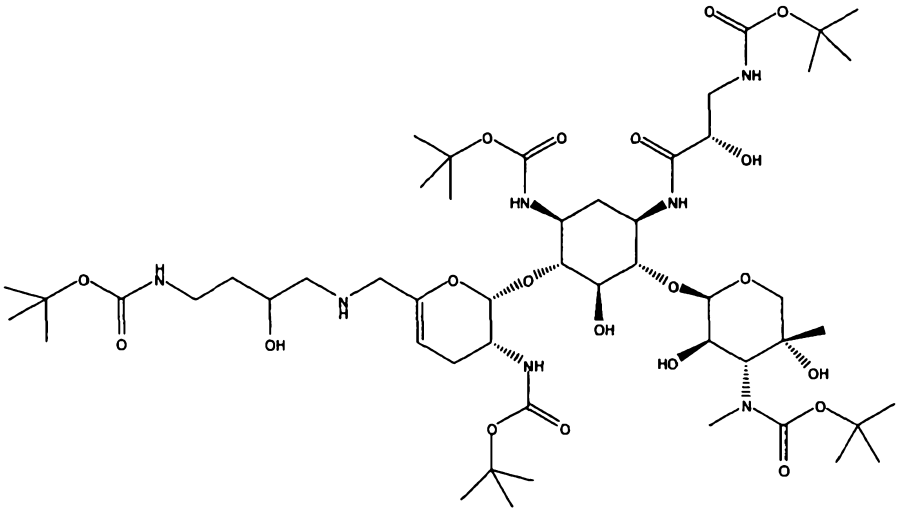


**6'-(甲基-1-胺基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-1-胺基-環丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(甲基-1-胺基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0042克，0.0069毫莫耳，8.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值604.4，實測值604.6；CLND 95.4%純度.

**實例68**

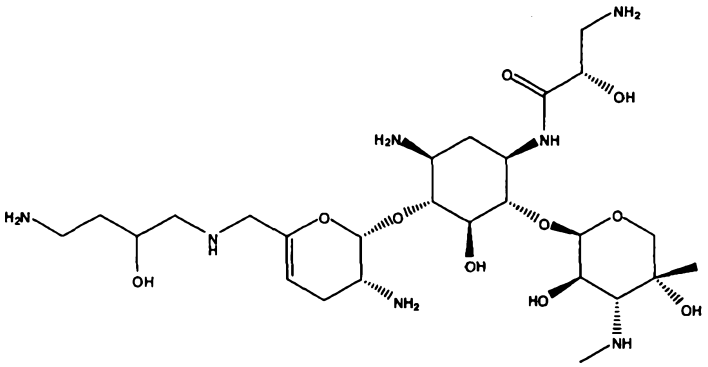
**6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以胺基甲酸N-Boc-2-(環氧

乙烷-2-基)-乙酯處理，而產生所要之6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1122.6, 實測值1122.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

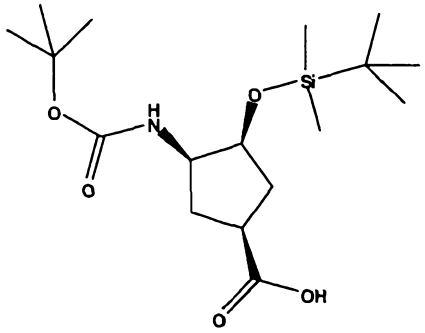


**6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0024克，0.0038毫莫耳，4.7%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值622.4, 實測值622.6；CLND 93.2%純度.

**實例69**

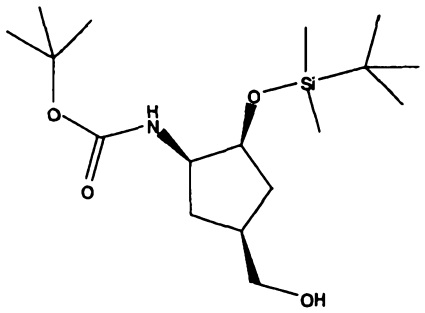
**6'-(甲基-1(R)-胺基-2(S)-羥基-環戊-4(S)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊烷**

**-4(S)-羧酸**

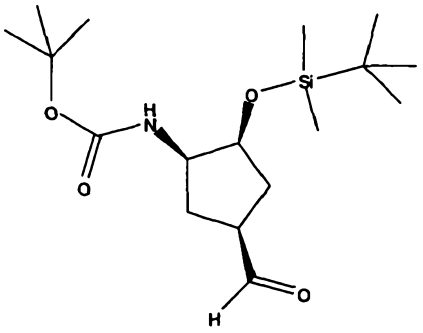
於N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-羥基-環戊烷-4(S)-羧酸甲酯(0.622克，2.40毫莫耳)在DCM(1.9毫升)中之正在攪拌溶液內，添加咪唑(0.164克，2.41毫莫耳)、DMAP(0.047克，0.35毫莫耳)及TBSCl(0.363克，2.40毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌18小時，接著在40℃下加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以$H_2O$(3毫升)使反應淬滅。分離有機層，及濃縮至乾涸，而產生殘留物，使其溶於異丙醇(6毫升)與1M NaOH(2.9毫升)中，並將反應物在60℃下加熱1小時。使反應物冷卻至0℃，且以1M HCl(3毫升)慢慢酸化至pH 3。於添加氯仿(18毫升)後，分離有機層，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，及濃縮至乾涸，而產生所要之酸(0.75克，2.09毫莫耳，87.1%產率)。




**N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-4(S)-羥甲基-環戊烷**

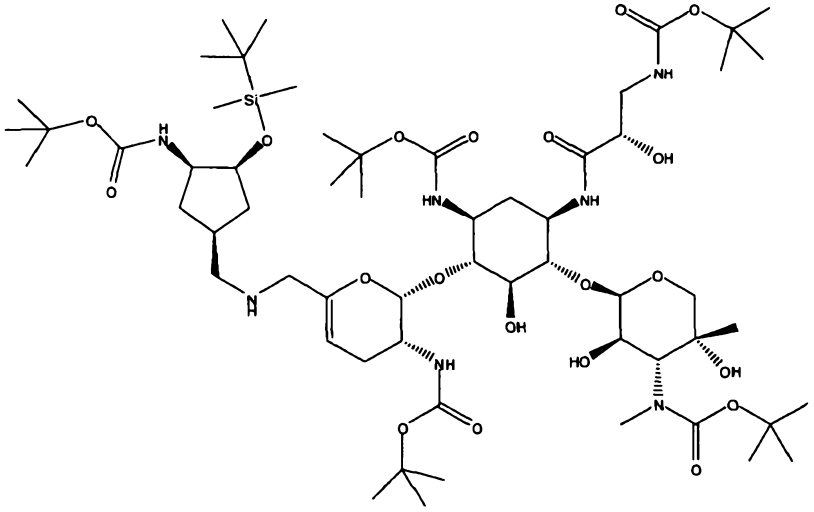
使N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊烷-4(S)-羧酸(0.53克1.47毫莫耳)接受**程序19**，以還原成其相應之N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-4(S)-羥甲基-環戊烷(0.44克，1.27毫莫耳，86.4%產率)：$^1$H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 4.69-4.79 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.88 (bs, 1H), 3.52-3.61 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 2H), 1.48-1.53 (m,

2H), 1.47 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).



**N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊烷-4(S)-羧醛**

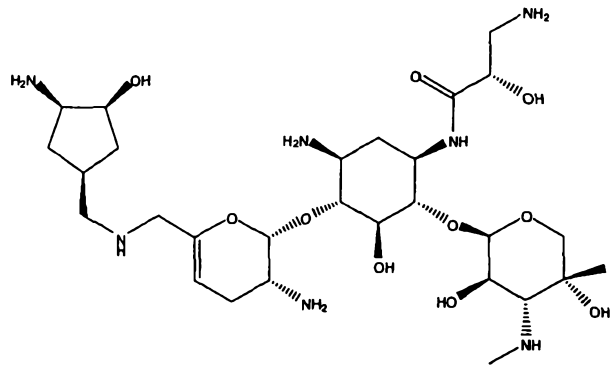
使N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-4(S)-羥甲基-環戊烷(0.44克，1.27毫莫耳)接受**程序18**，以氧化成其相應之N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊烷-4(S)-羧醛(0.42克，1.22毫莫耳，96.1%產率)。



**6'-(甲基-N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊-4(S)-基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊烷-4(S)-羧醛處理，而

產生所要之6'-(甲基-N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊-4(S)-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1262.7, 實測值1263.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

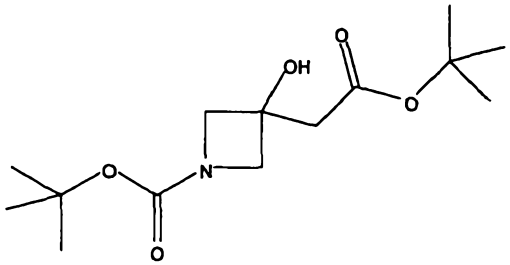


**6'-(甲基-1(R)-胺基-2(S)-羥基-環戊-4(S)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-1(R)-胺基-2(S)-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-環戊-4(S)-基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc及TBS移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法3**純化，而產生6'-(甲基-1(R)-胺基-2(S)-羥基-環戊-4(S)-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0039克，0.0060毫莫耳，7.5%產率): MS m/e $[M+H]^+$計算值648.4, 實測值648.4; CLND 91.6%純度.

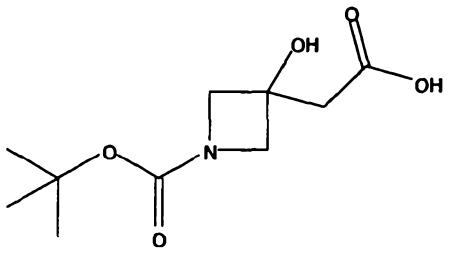
**實例70**

**6'-(乙基-2-(3-羥基-一氮四圜-3-基))-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**醋酸第三-丁基-2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)酯**

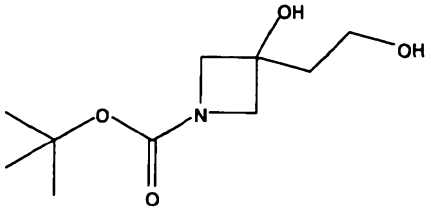
於N-Boc-3-一氮四圜酮(0.45克，2.64毫莫耳)在THF(5毫升)中之正在攪拌溶液內，慢慢添加2-第三-丁氧基-2-酮基乙基-氯化鋅在$Et_2O$中之0.5M溶液(10毫升，5.0毫莫耳)，並將反應混合物攪拌5小時。然後，以飽和$NH_4Cl$水溶液(10毫升)使反應淬滅，且分離水層，並以醋酸乙酯(2 x 30毫升)萃取。將合併之有機層以5% $NaHCO_3$水溶液(2 x 10毫升)、鹽水(15毫升)洗滌，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生醋酸第三-丁基-2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-酯(MS m/e $[M+H]^+$計算值288.2, 實測值287.7)。




**2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-醋酸**

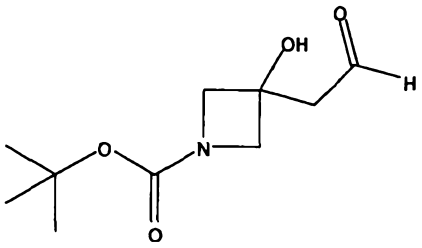
於醋酸第三-丁基-2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-酯(0.86克，2.99毫莫耳)在二氧陸圜(18毫升)中之正在攪拌溶液內，添加3M HCl (5毫升)，並將混合物在70℃下加熱1小時。然後，使反應混合物冷卻至0℃，且以2M NaOH(8毫升)使其鹼化，接著添加$Boc_2O$ (1.0克，4.6毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，歷經2小時，然後於迴轉式蒸發器上濃縮至一半其總體積。接著添加異丙醇(3毫升)與氯仿(12毫升)，並使混合物冷卻至0℃，且以1M HCl慢慢酸化至pH 3。然後分離有機層，以$Na_2SO_4$脫水乾燥，及濃縮至乾涸，而產生2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-醋酸(0.65克，2.81毫莫耳，

94.0% 產率)。



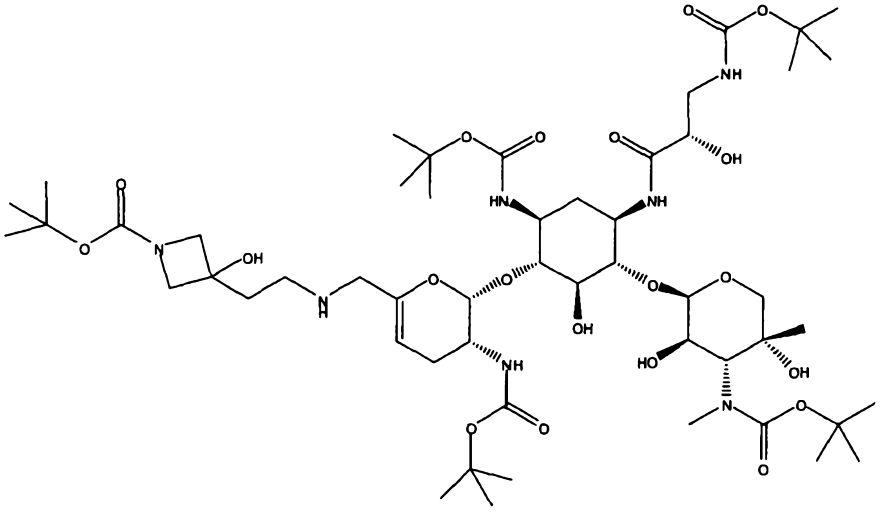
**N-Boc-3-(2-羥基-乙基)-一氮四圜-3-醇**

使2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-醋酸(0.44克，1.90毫莫耳)接受關於還原作用之**程序19**，而產生其相應之N-Boc-3-(2-羥基-乙基)-一氮四圜-3-醇(0.29克，1.33毫莫耳，70.0%產率)。



**2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-乙醛**

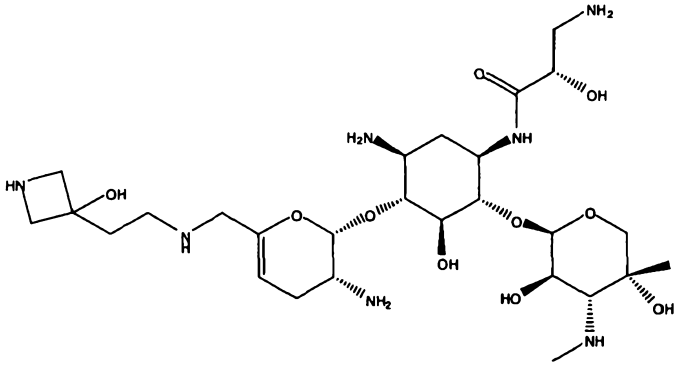
使N-Boc-3-(2-羥基-乙基)-一氮四圜-3-醇(0.29克，1.33毫莫耳)接受**程序18**，以氧化成其相應之2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-乙醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(乙基-2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基))-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基

-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基)-乙醛處理，而產生所要之6'-(乙基-2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基))-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1134.6, 實測值1135.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

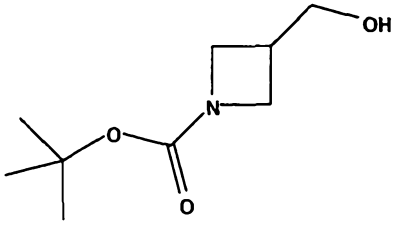


**6'-(乙基-2-(3-羥基-一氮四圜-3-基))-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(乙基-2-(N-Boc-3-羥基-一氮四圜-3-基))-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC **方法1-管柱A**純化，而產生6'-(乙基-2-(3-羥基-一氮四圜-3-基))-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0098克，0.015毫莫耳，18.7%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值634.4, 實測值634.8；CLND 92.4%純度.

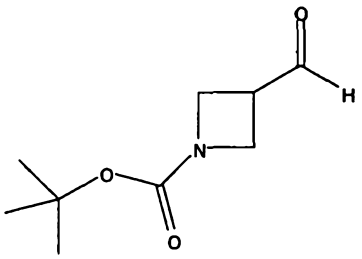
**實例71**

**6'-甲基環丙基-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



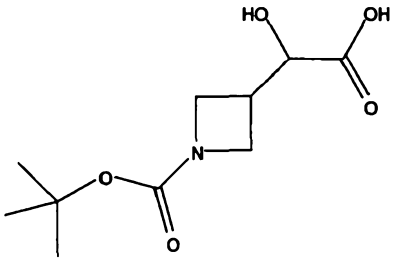
**N-Boc-3-羥甲基-一氮四圜**

使N-Boc-一氮四圜-3-羧酸(1.94克，9.64毫莫耳)接受程序**19**，以還原成其相應之N-Boc-3-羥甲基-一氮四圜，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



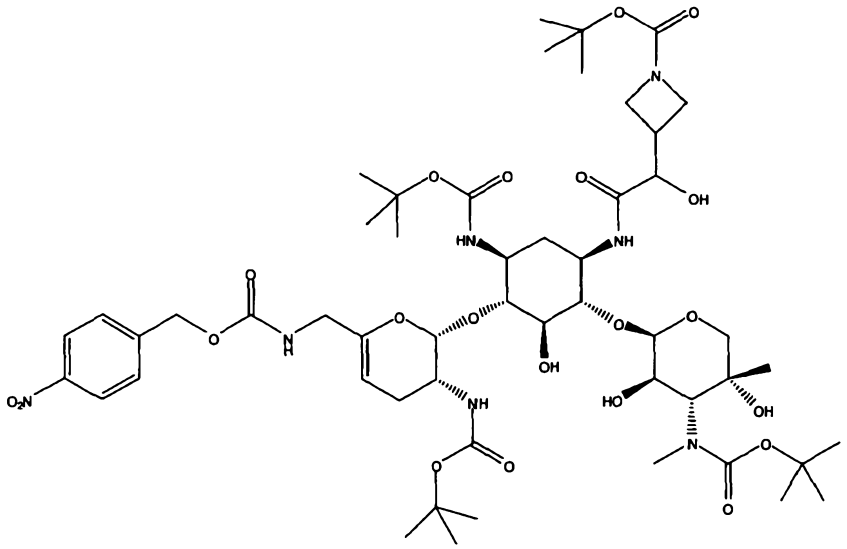
**N-Boc-一氮四圜-3-羧醛**

使N-Boc-3-羥甲基-一氮四圜(9.64毫莫耳)接受程序**18**，以氧化成所要之N-Boc-一氮四圜-3-羧醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



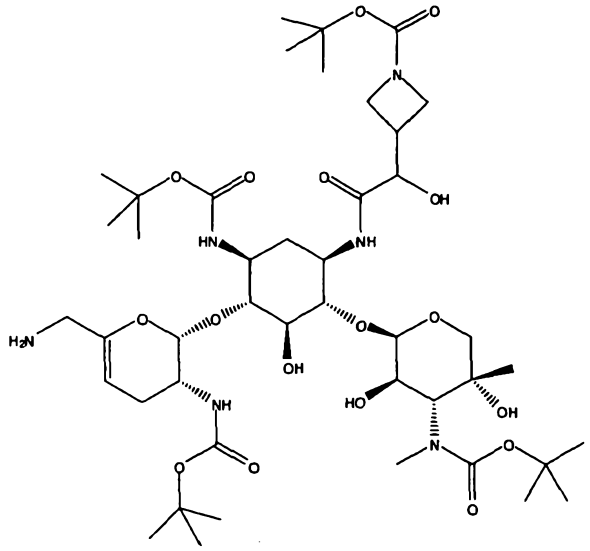
**2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-醋酸**

使N-Boc-一氮四圜-3-羧醛(1.60克，8.64毫莫耳)接受程序**15**，而產生所要之2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-醋酸(MS m/e $[M+H]^+$計算值232.1，實測值231.8).



**6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一 氮 四 圜 -3-基 )-2-羥 基 -乙 醯 基 )-紫 蘇 黴 素**

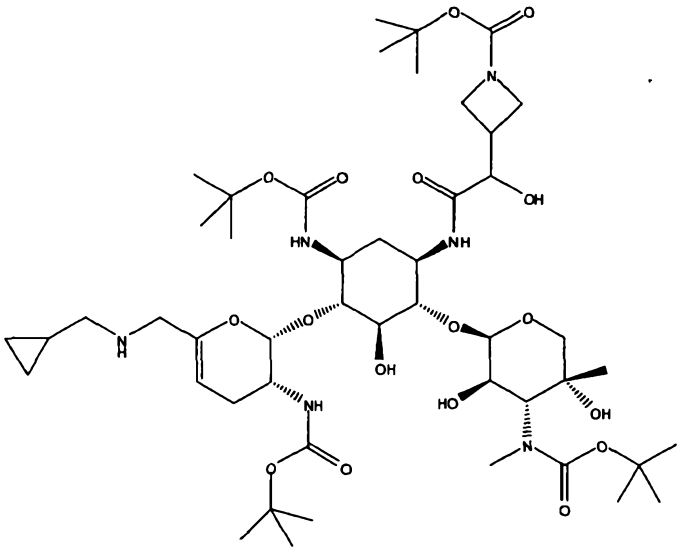
按照**程序 4-方法 B**，6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-紫 蘇 黴 素 (0.075 克，0.081 毫 莫 耳 ) 以 2-(N-Boc-一 氮 四 圜 -3-基 )-2-羥 基 -醋 酸 之 處 理，獲 得 所 要 之 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一 氮 四 圜 -3-基 )-2-羥 基 -乙 醯 基 )-紫 蘇 黴 素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計 算 值 1140.5, 實 測 值 1140.8)，使 其 進 行 至 下 一 步 驟，無 需 進 一 步 純 化 。



**2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一 氮 四 圜 -3-基 )-2-羥 基 -乙 醯 基 )-紫 蘇 黴 素**

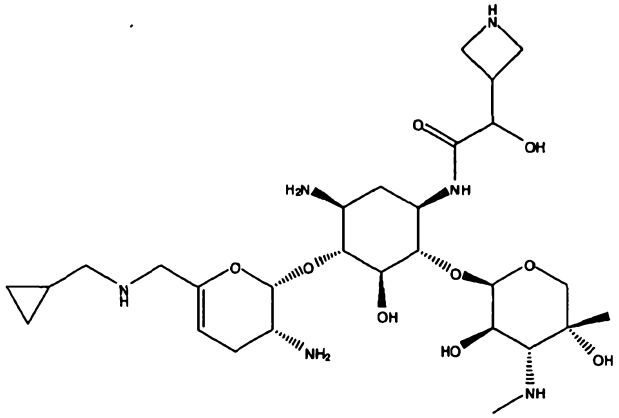
使 6'-PNZ-2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一 氮 四 圜 -3-基 )-2-羥 基 -乙

醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值961.5, 實測值962.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-甲基環丙基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-2-一氮四圜-3-基-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以環丙烷羧醛處理，而產生所要之6'-甲基環丙基-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1015.6, 實測值1015.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

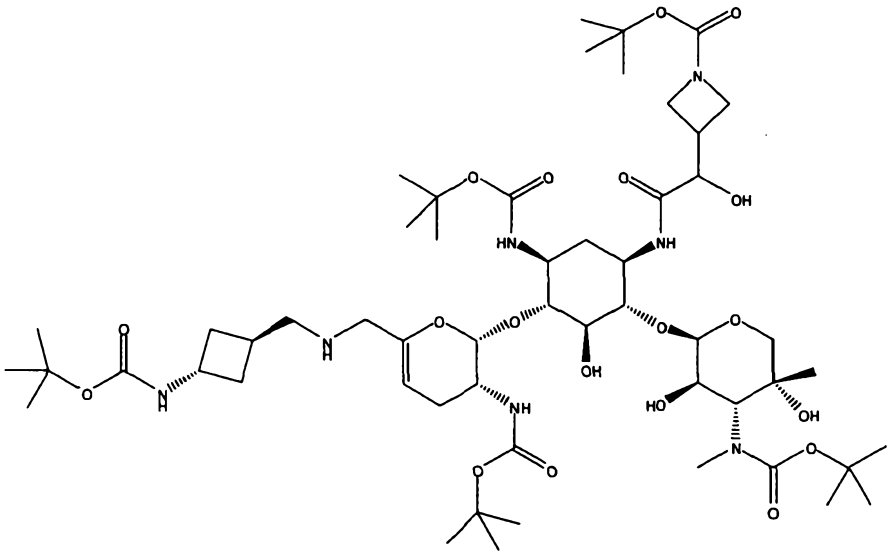


**6'-甲基環丙基-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-甲基環丙基-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-甲基環丙基-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0033克，0.0054毫莫耳，6.7%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值615.4，實測值615.5；CLND 77.4%純度.

**實例72**

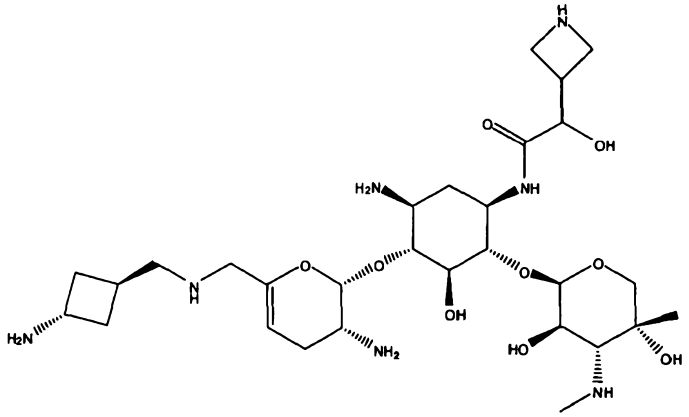
**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，將2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以N-Boc-反式-3-胺基-環丁基-羧醛處理，而得所要之6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1144.6，實測值1145.0)，使

其進行至下一步驟，無需進一步純化。

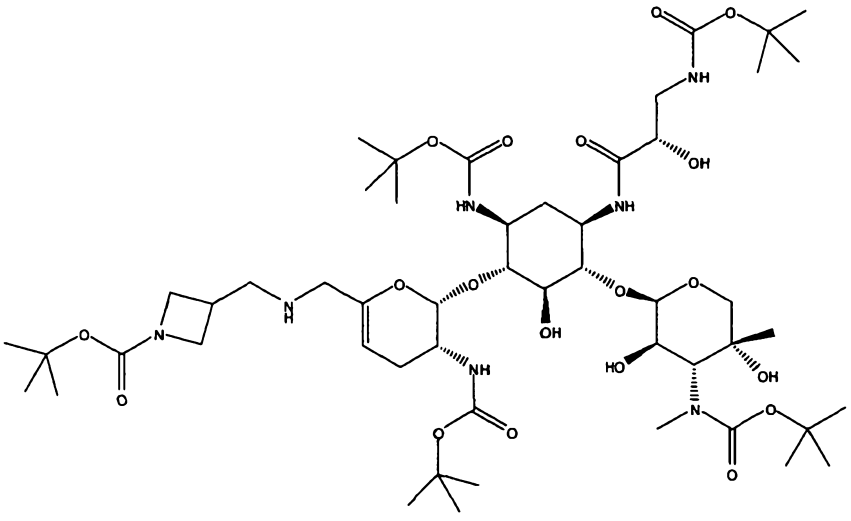


**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 1-管柱 A** 純化，而產生 6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.0053 克，0.0082 毫莫耳，10.1% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 644.4，實測值 644.4；CLND 86.0% 純度.

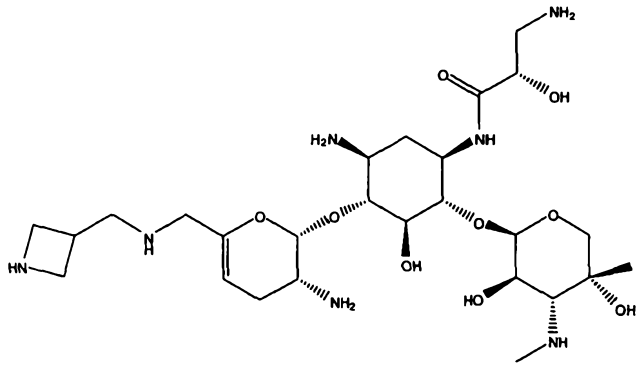
**實例 73**

**6'-(甲基-一氮四圜-3-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-N-Boc-一氮四圜-3-基)-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.9克，0.96毫莫耳)以N-Boc-一氮四圜-3-羧醛處理，而產生所要之6'-(甲基-N-Boc-一氮四圜-3-基)-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1104.6, 實測值1105.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

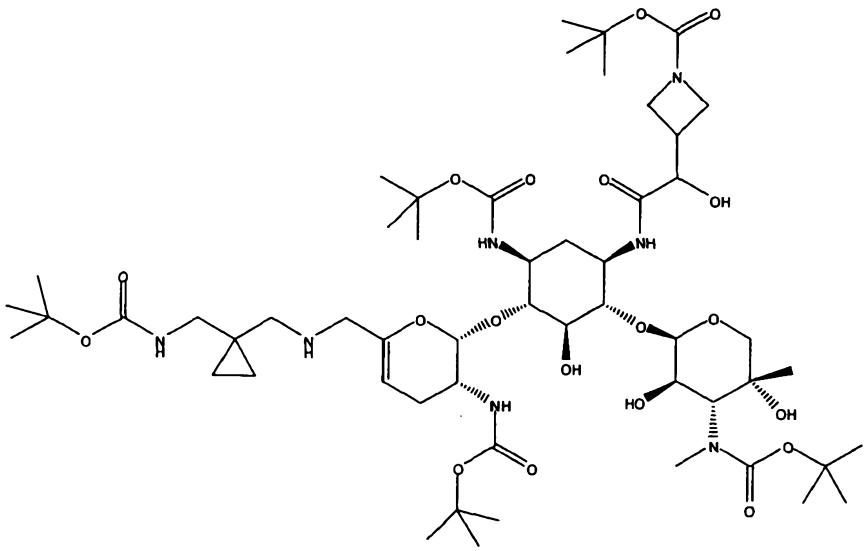


**6'-(甲基-一氮四圜-3-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-一氮四圜-3-基)-2',3,3"-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.96毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱B**純化，而產生6'-(甲基-一氮四圜-3-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0082克，0.014毫莫耳，1.46%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值604.4, 實測值604.6；CLND 86.3%純度.

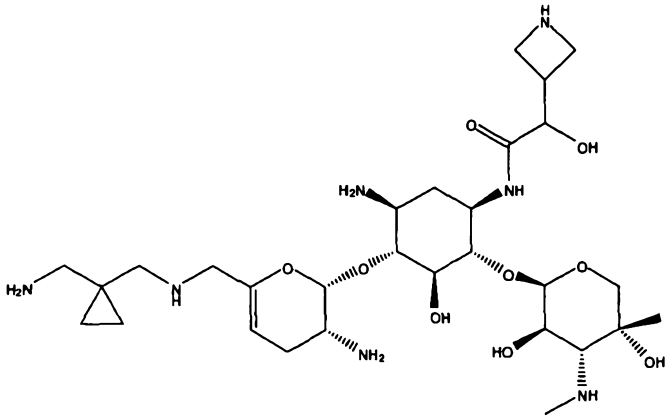
**實例74**

**6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 以 N-Boc-1-胺基甲基-環丙烷羧醛處理，而產生所要之 6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1144.6, 實測值 1144.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



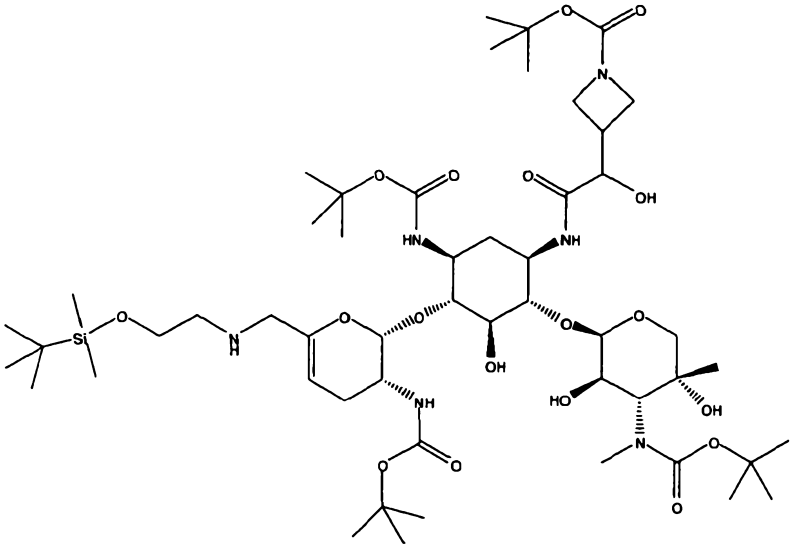
**6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3''-三 Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫

耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0005克，0.0008毫莫耳，0.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值644.4, 實測值644.6；CLND 79.8%純度.

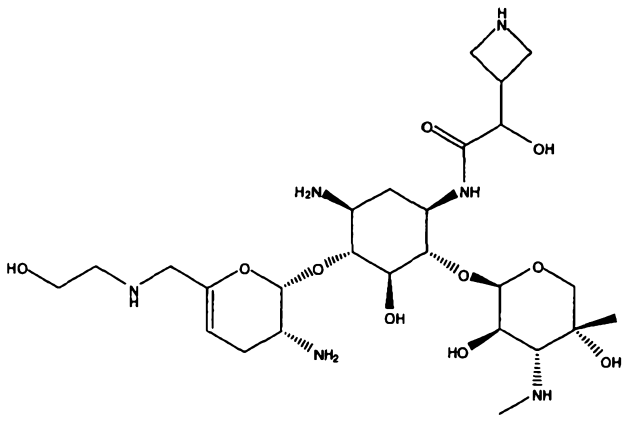
**實例75**

**6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以第三-丁基二甲基矽烷基氧基乙醛處理，而產生所要之6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1119.6, 實測值1119.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

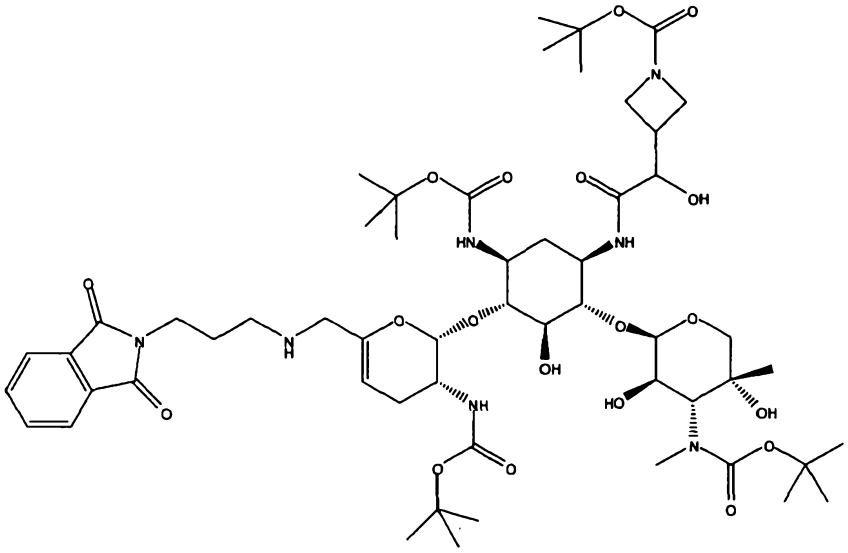


**6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc及TBS移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0037克，0.0061毫莫耳，7.5%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值605.3，實測值605.7；CLND 82.4%純度.

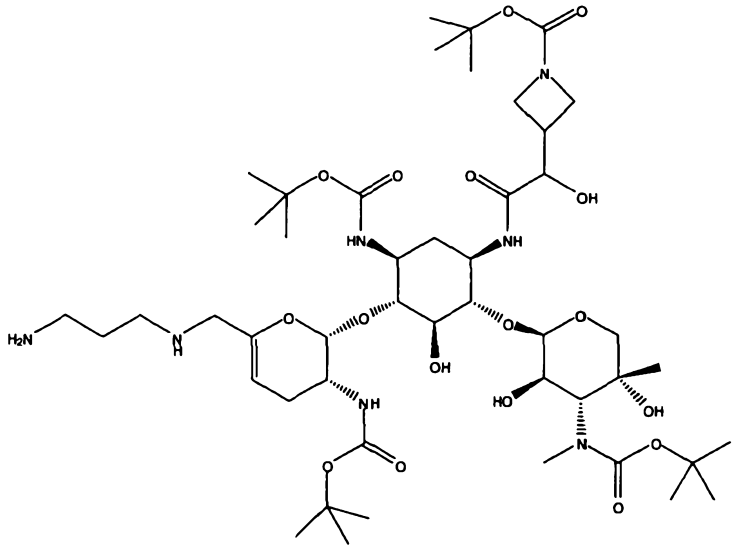
**實例76**

**6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



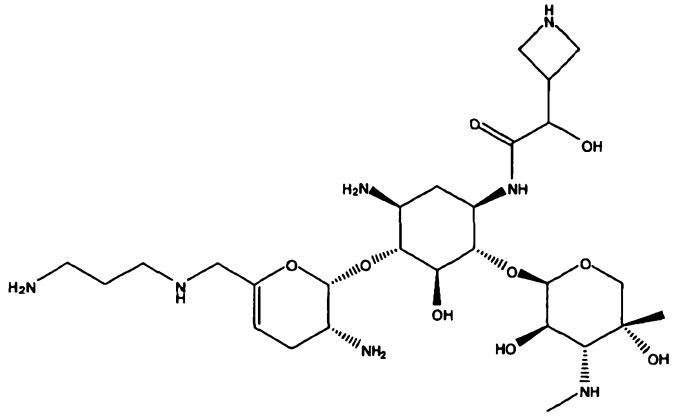
**6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以N-鄰苯二甲醯亞胺基丙醛處理，而產生所要之6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1148.6, 實測值1148.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於鄰苯二甲醯亞胺基去除保護之**程序6**，而產生6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1018.6, 實測值1018.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

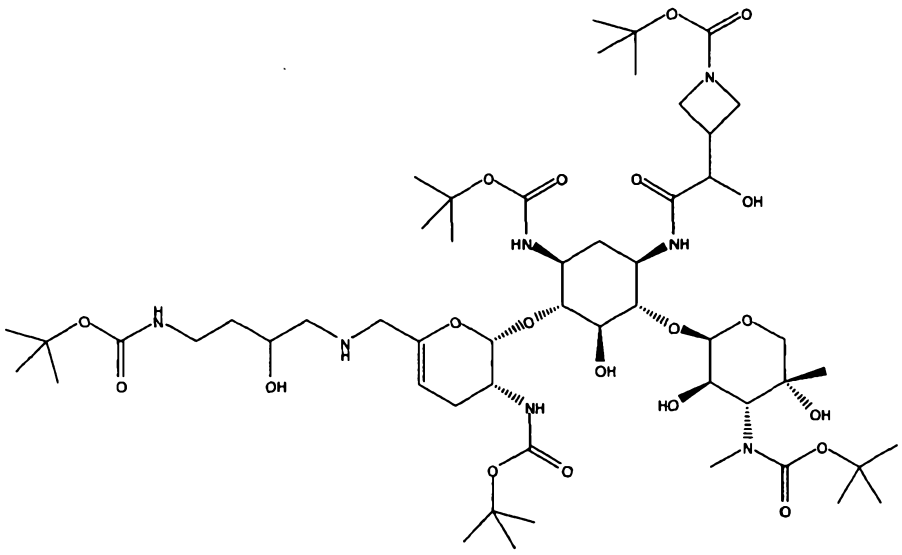


**6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(3-胺基-丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之程序3-方法A，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法1-管柱A純化，而產生6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.003克，0.0048毫莫耳，5.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值618.4，實測值618.8；CLND 87.5%純度.

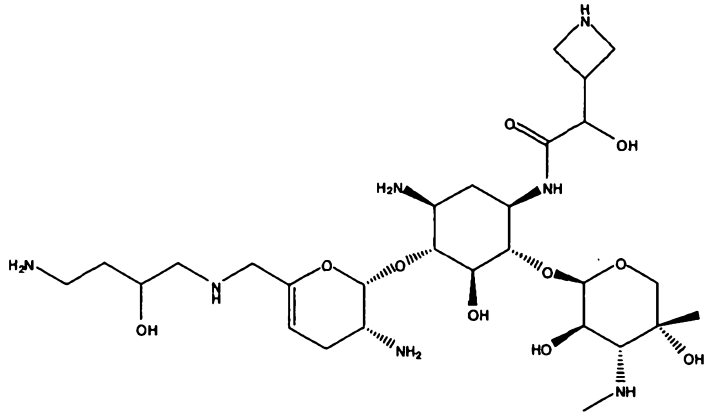
**實例77**

**6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以胺基甲酸N-Boc-2-(環氧乙烷-2-基)-乙酯處理，而產生所要之6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1148.6, 實測值1148.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

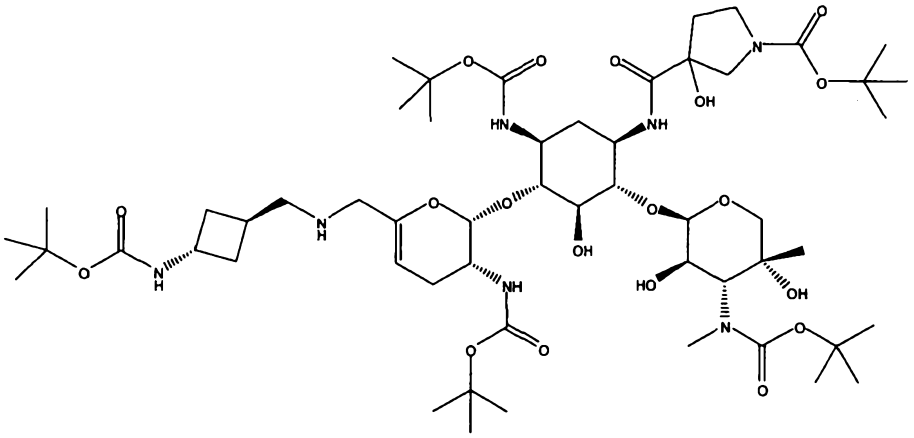


**6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2-羥基-4-胺基-丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0013克，0.002毫莫耳，2.5%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值648.4, 實測值648.4；CLND 80.8%純度.

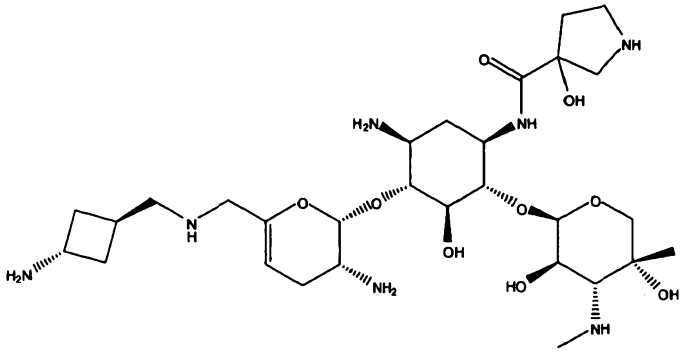
## 實例78

**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，將 2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 以 N-Boc-反式-3-胺基-環丁基-羧醛處理，而產生所要之 6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1144.6, 實測值 1145.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



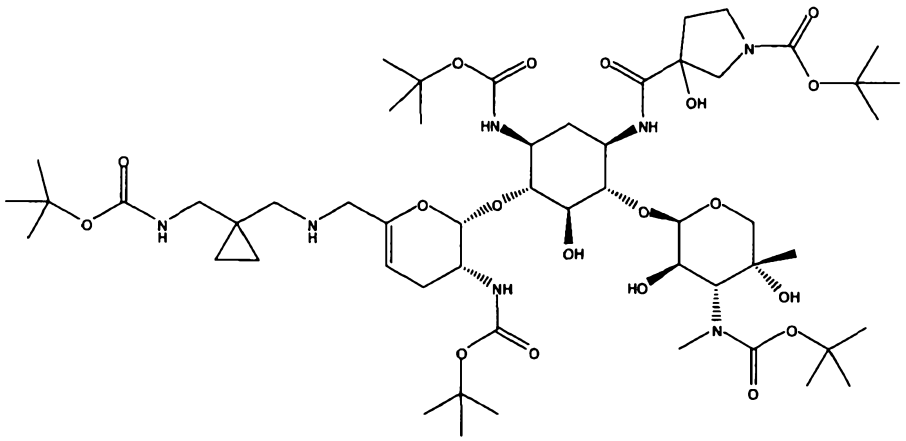
**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-(N-Boc-甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC**方法 1-管柱 A** 純化，而產生 6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁

基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0025克，0.0039毫莫耳，4.8%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值644.4，實測值644.4；CLND 93.9%純度

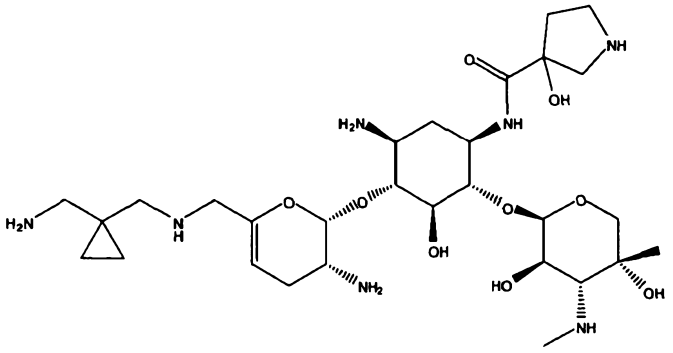
**實例79**

**6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以N-Boc-1-胺基甲基-環丙烷羧醛處理，而產生所要之6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1144.6，實測值1145.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

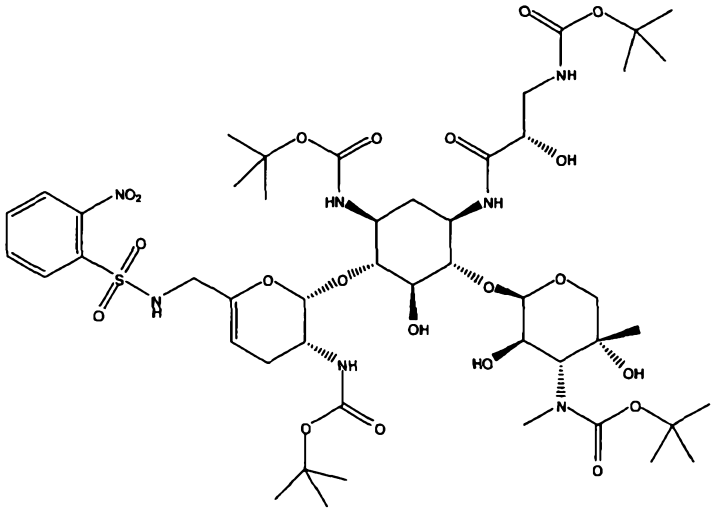


**6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-1-胺基甲基-環丙基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-1-胺基甲基-環丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0018克，0.0028毫莫耳，3.5%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值644.4，實測值644.6；CLND 80.2%純度

**實例80**

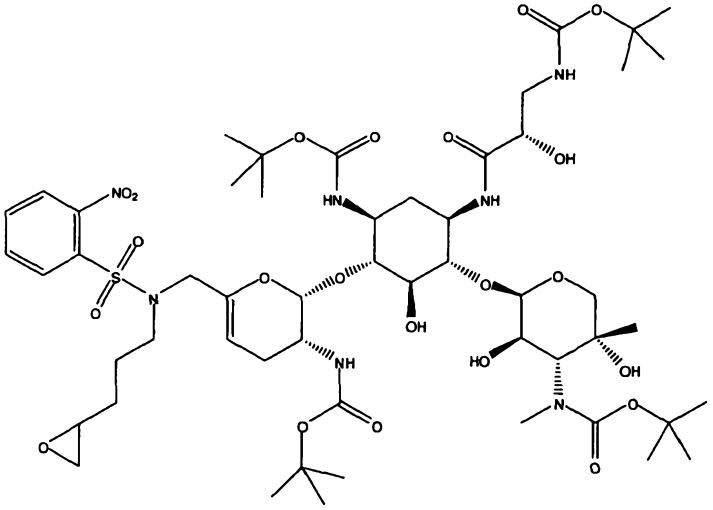
**6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

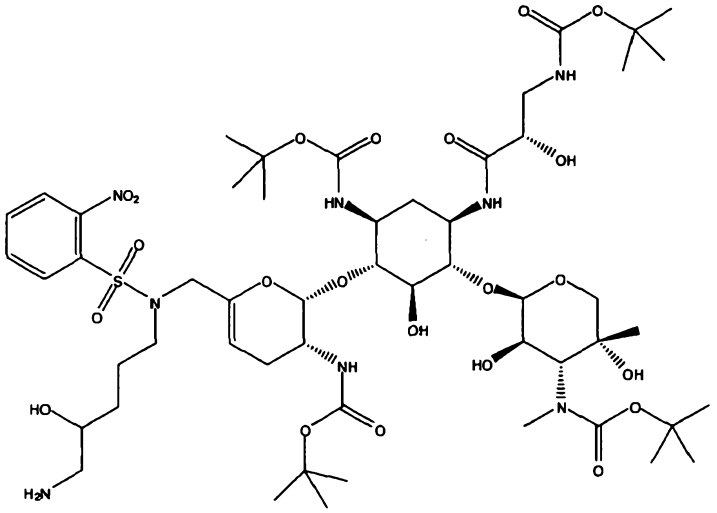
使2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基化作用之**程序8**，而產生6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1120.5，實測值

1120.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



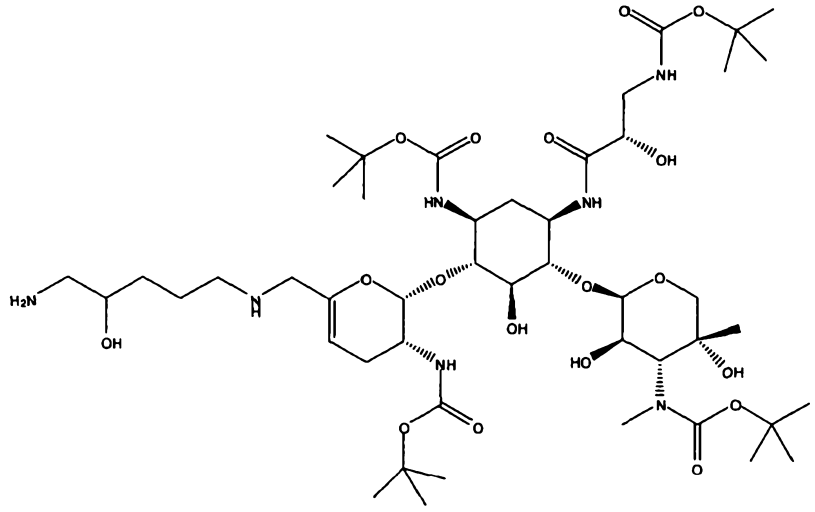
**6'-(4,5-環氧基-戊基)-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 11**，將 6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素 (0.080 毫莫耳) 以 5-溴基-1,2-環氧基戊烷處理，而產生 6'-(4,5-環氧基-戊基)-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1204.5, 實測值 1204.6)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



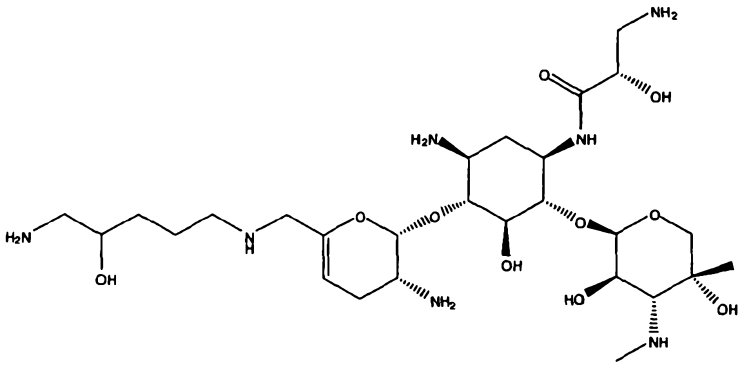
**6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3''-三 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將6'-(4,5-環氧基-戊基)-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)以27% $NH_3$水溶液處理，而產生6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1221.6, 實測值1222.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-6'-硝基苯磺醯基-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基去除保護之**程序9**，而產生6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1036.6, 實測值1037.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

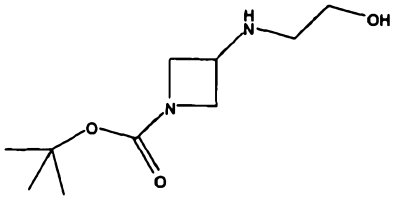


**6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-2',3,3''-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(4-羥基-5-胺基-戊基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0020克，0.0031毫莫耳，3.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值636.4，實測值636.4；CLND 94.5%純度.

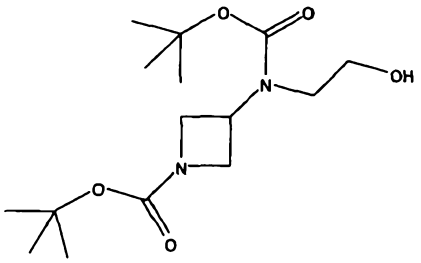
**實例81**

**6'-(N-(一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**



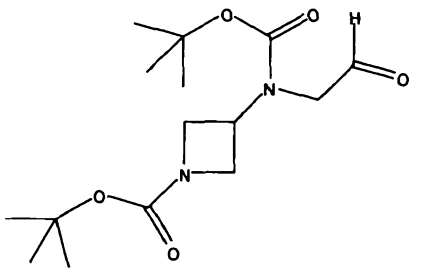
**N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醇**

按照**程序1-方法A**，將N-Boc-3-一氮四圜酮(1.0克，5.84毫莫耳)以乙醇胺處理，而產生N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醇(0.75克，3.46毫莫耳，62.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值217.1，實測值217.2.



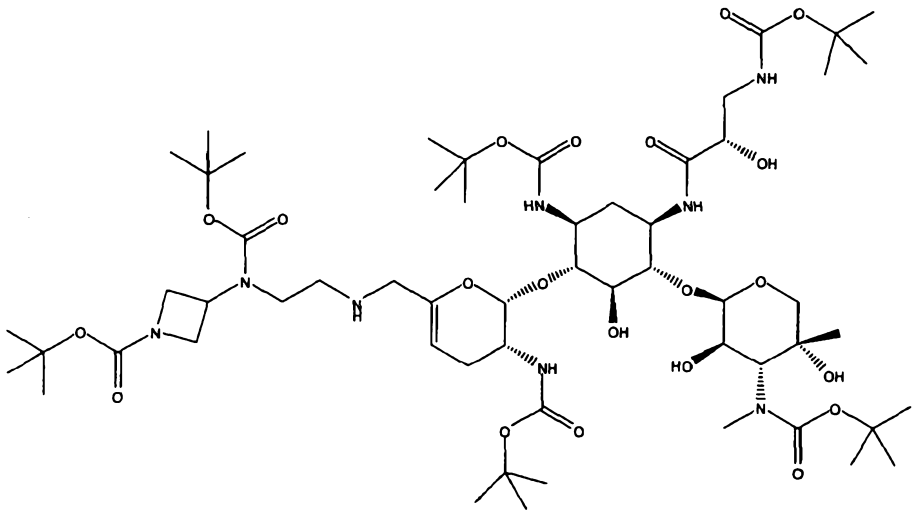
**N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醇**

使N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醇(0.75克，3.46毫莫耳)接受關於Boc保護之**程序13**，產生粗製物，使其藉急驟式層析純化(矽膠/己烷：醋酸乙酯0-100%)，而產生N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醇(MS m/e $[M+H]^+$計算值317.2，實測值317.4)。



**N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醛**

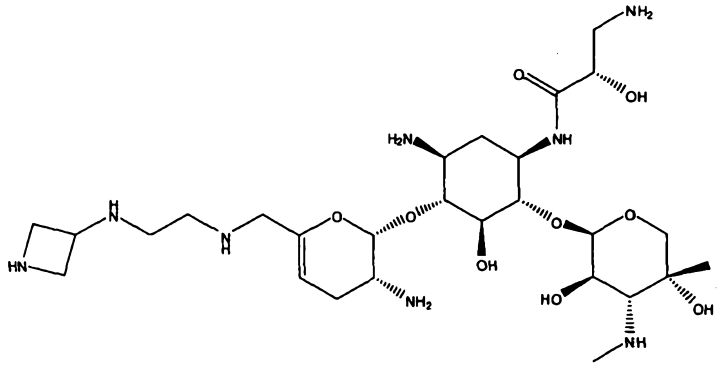
使N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醇接受**程序18**，以氧化成N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醛，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙基)-2',3,3''-三Boc-1-**

**(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，將2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.080毫莫耳)以N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙醛處理，而產生其相應之6'-(N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1233.7，實測值1233.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

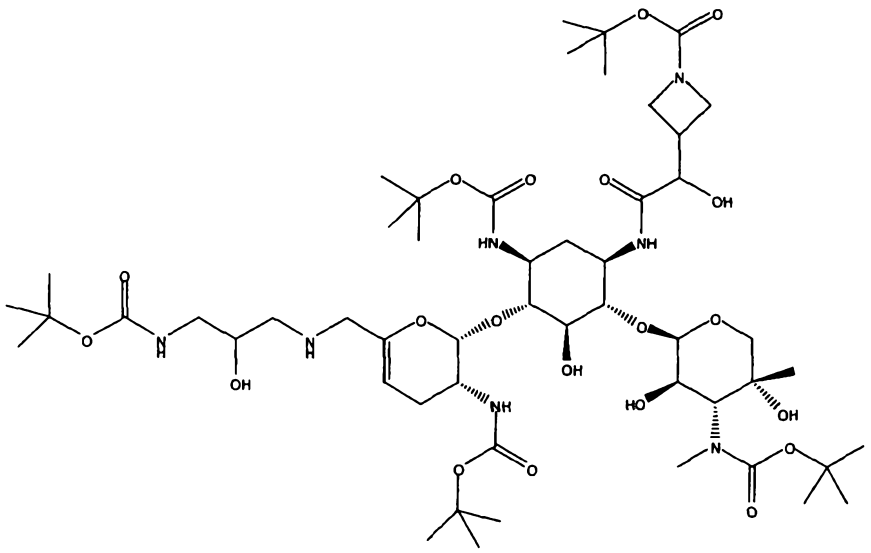


**6'-(N-(一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-N-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙基)-2',3,3"-三Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.080毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(N-(一氮四圜-3-基)-2-胺基-乙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素(0.0069克，0.011毫莫耳，13.7%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值633.4，實測值633.4；CLND 85.5%純度.

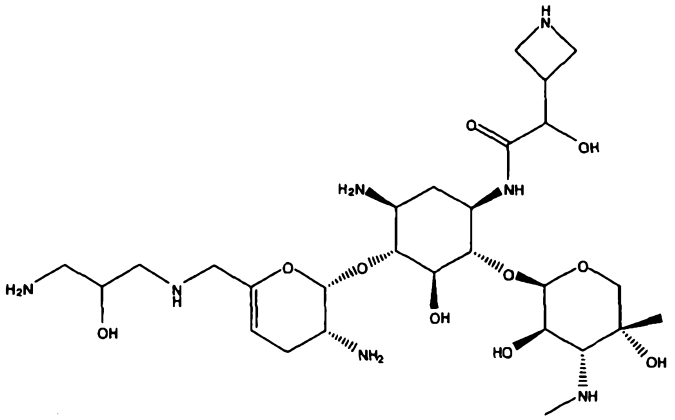
**實例82**

**6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(N-Boc-2-羥基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，將2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以胺基甲酸N-第三-丁基-(2-環氧乙烷基-甲基)酯處理，而得所要之6'-(N-Boc-2-羥基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1134.6, 實測值1135.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



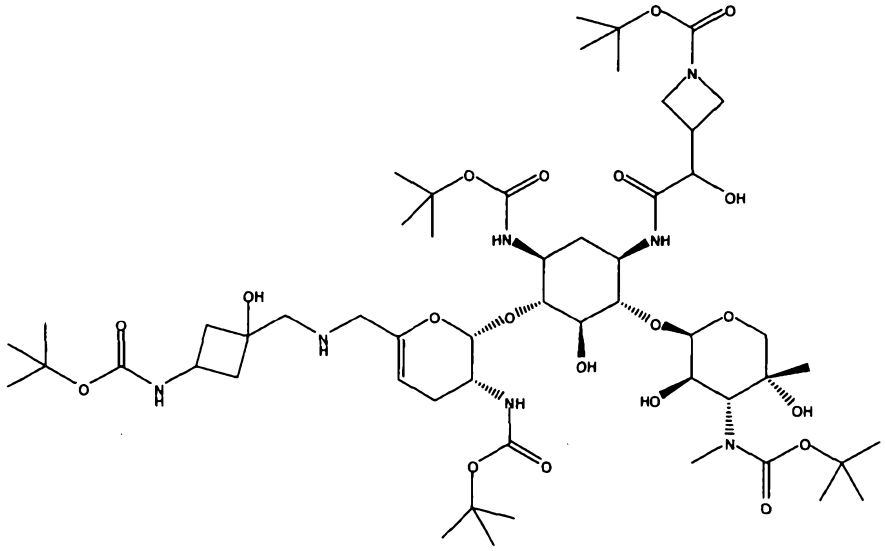
**6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(N-Boc-2-羥基-3-胺基-丙基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於

Boc移除之程序3-方法A，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法1-管柱A純化，而產生6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0012克，0.0018毫莫耳，2.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值634.4, 實測值634.6；CLND 82.5%純度.

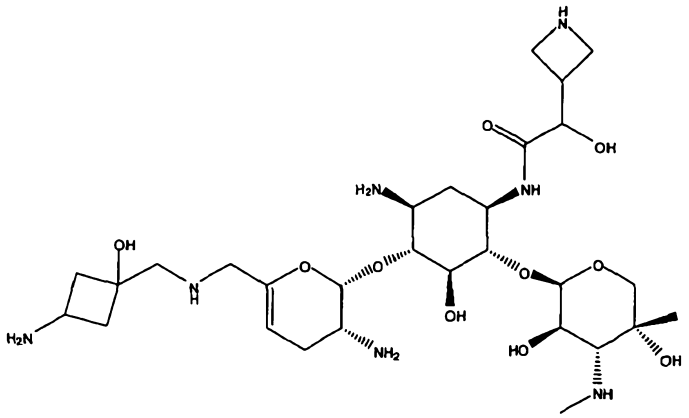
**實例83**

**6'-(甲基-3-胺基-1-羥基-環丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-N-Boc-3-胺基-1-羥基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

按照程序5，將2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以N-Boc-1-氧螺[2.3]己烷-5-胺處理，而得所要之6'-(甲基-N-Boc-3-胺基-1-羥基-環丁基)-2',3,3''-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1160.6, 實測值1161.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

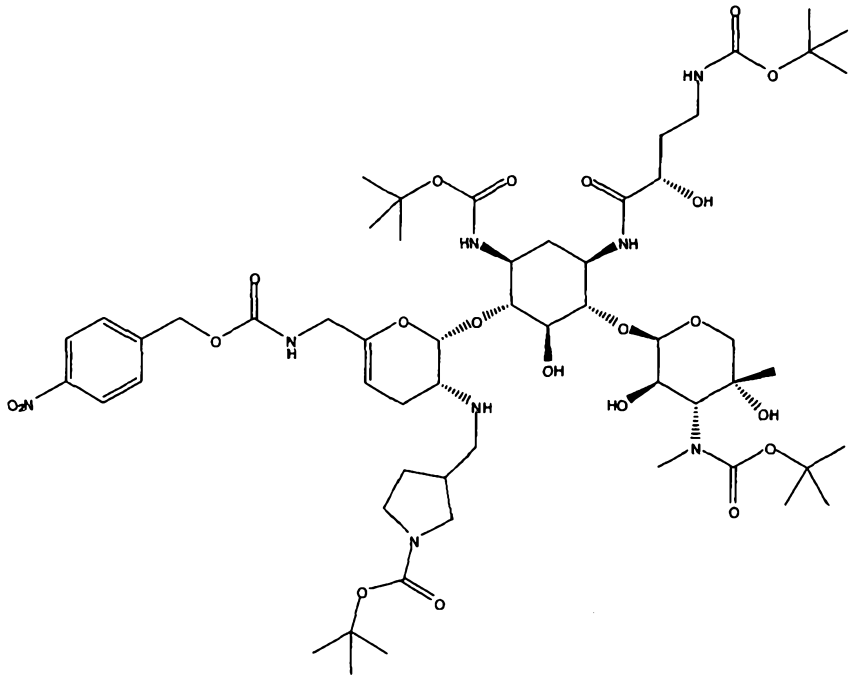


**6'-(甲基-3-胺基-1-羥基-環丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-N-Boc-3-胺基-1-羥基-環丁基)-2',3,3"-三Boc-1-(2-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-3-胺基-1-羥基-環丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素(0.0013克，0.0019毫莫耳，2.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值660.4，實測值660.4；CLND 94.3%純度.

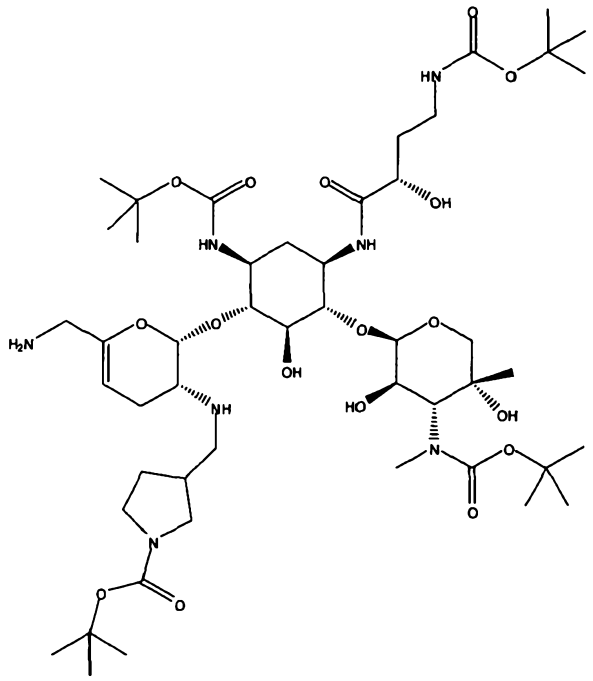
**實例84**

**2'-(甲基-四氫吡咯-3-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



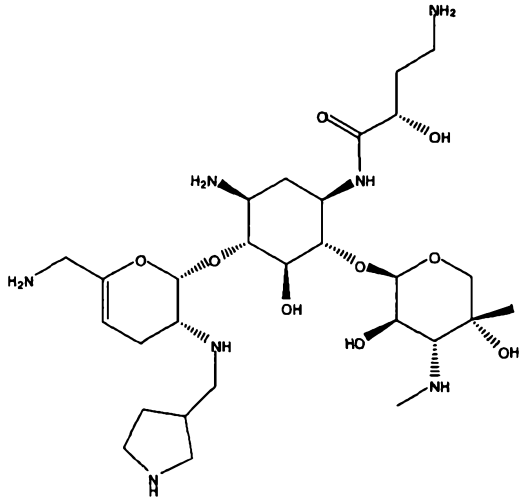
**6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.073毫莫耳)以N-Boc-3-四氫吡咯羧甲醛之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

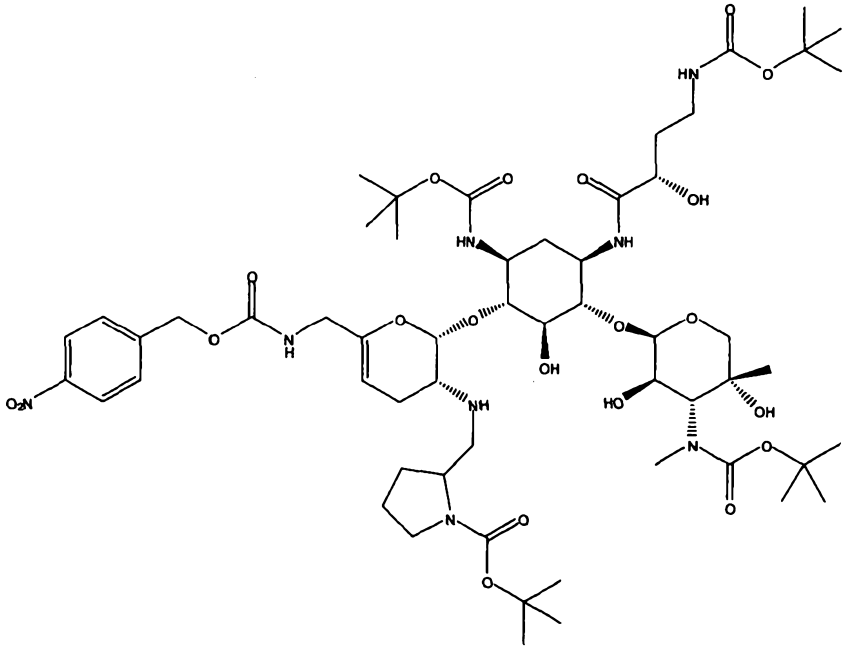


**2'-(甲基-四氫吡咯-3-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-3-基)-3,3"-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(甲基-四氫吡咯-3-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值632.4，實測值632.3，$[M+Na]^+$ 654.4；CLND 93.7%純度.

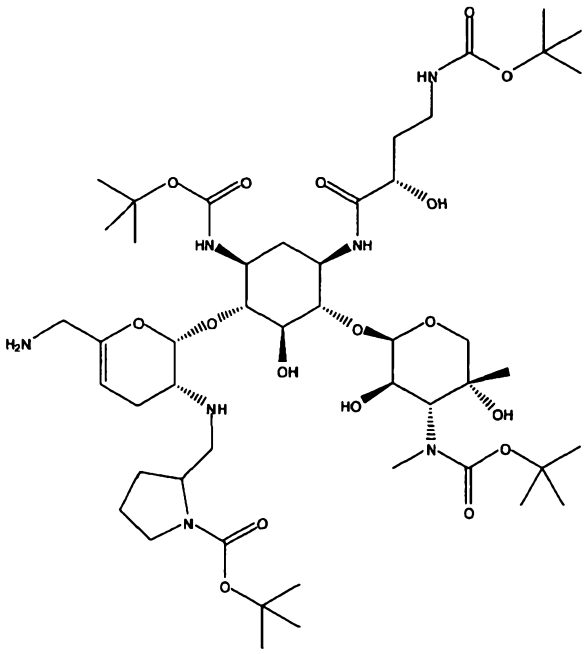
**實例85**

**2'-(甲基-四氫吡咯-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



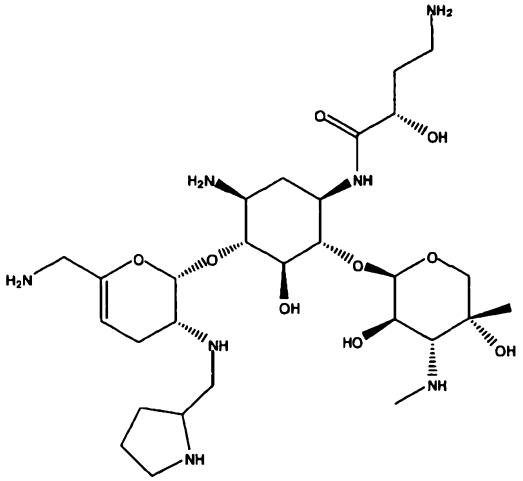
**6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-3,3"-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法B**，6'-PNZ-3,3"-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.073毫莫耳)以N-Boc-脯胺醛之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-3,3"-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1032.6, 實測值1032.5)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



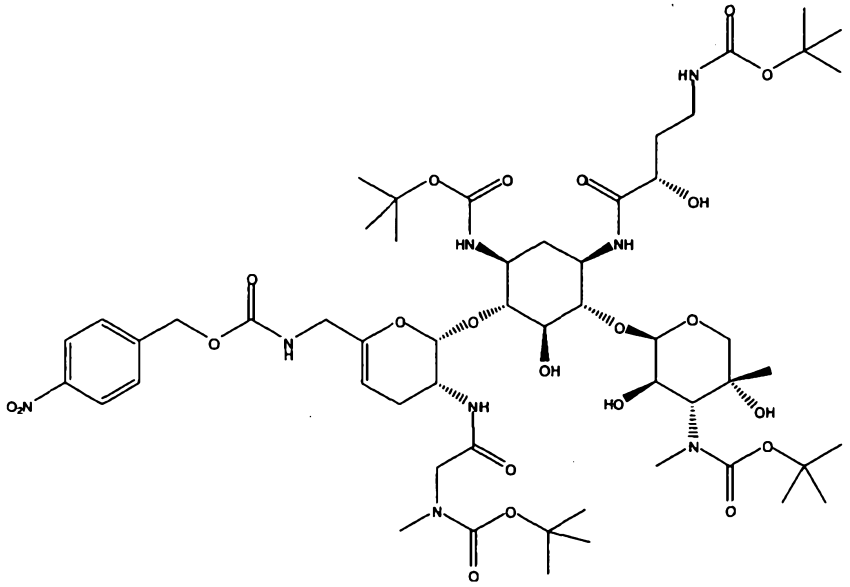
**2'-(甲基-四氫吡咯-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(甲基-N-Boc-四氫吡咯-2-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基

-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(甲基-四氫吡咯-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值632.4，實測值632.3，$[M+Na]^+$ 654.4；CLND 97.6%純度.

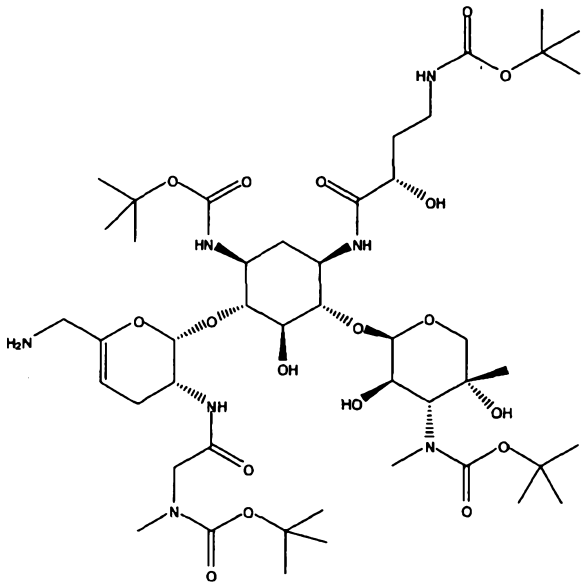
**實例86**

**2'-(N-甲基-胺基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



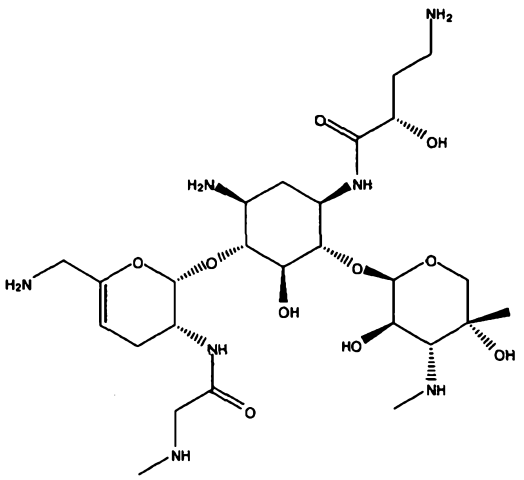
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-N-甲基-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序20**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.060克，0.06毫莫耳)以N-Boc-肌胺酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-N-甲基-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-N-甲基-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc-N-甲基-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(N-Boc-N-甲基-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1020.6, 實測值1020.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



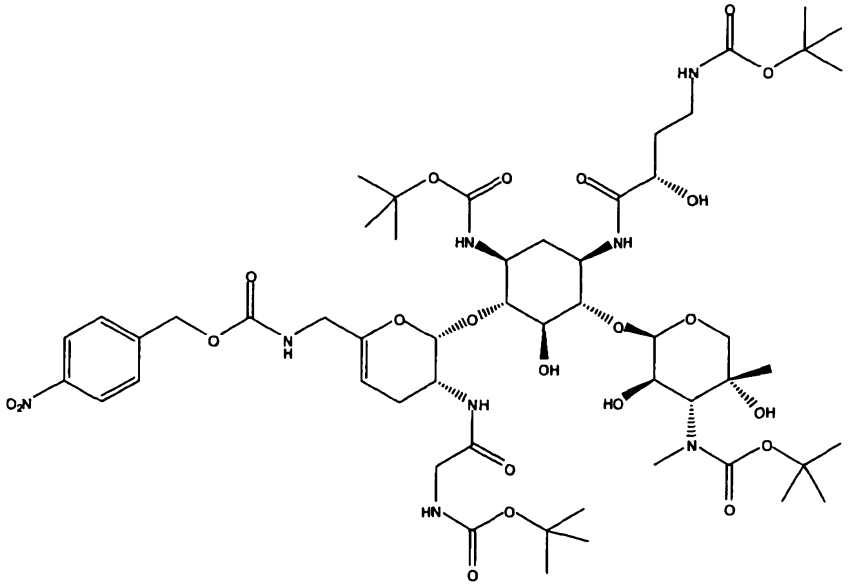
**2'-(N-甲基-胺基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(N-Boc-N-甲基-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於Boc移除

之程序3-方法B，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法1-管柱A純化，而產生2'-(N-甲基-胺基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值620.3，實測值620.3，$[M+Na]^+$ 642.3；CLND 97.6%純度.

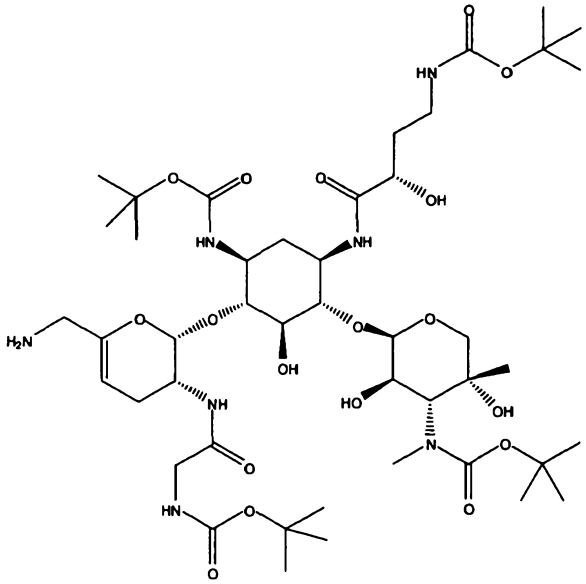
**實例87**

**2'-(2-胺基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



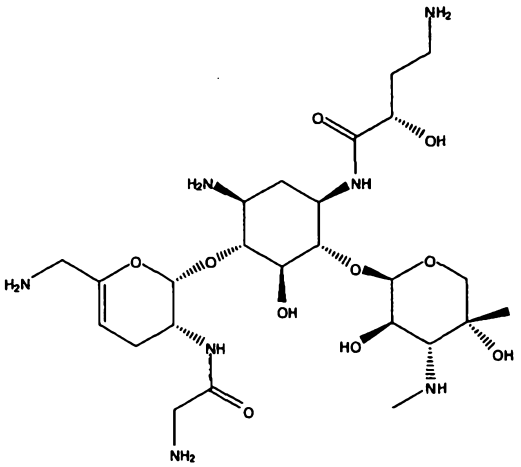
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照程序20，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.060克，0.06毫莫耳)以N-Boc-甘胺酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-2-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生2'-(N-Boc-2-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



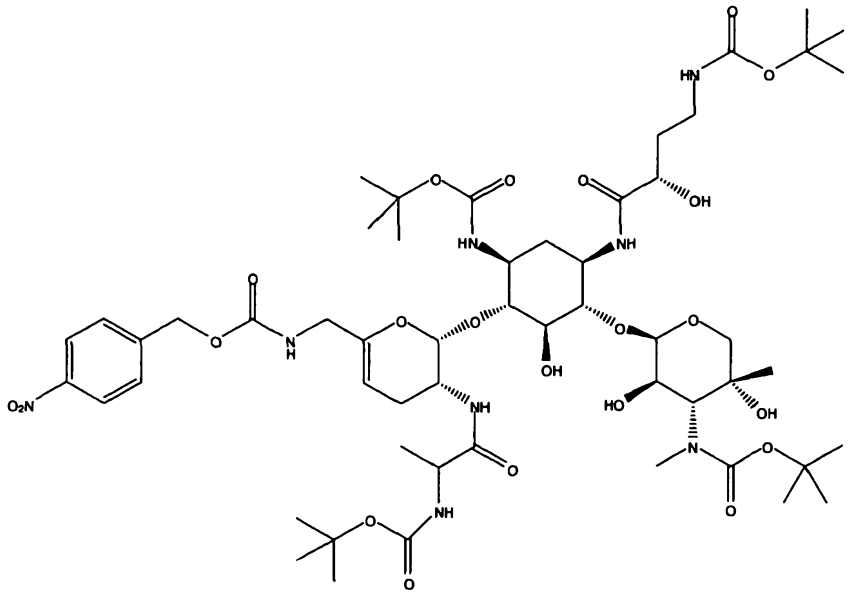
**2'-(2-胺基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(N-Boc-2-胺基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於Boc移除之程序3-方法B，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法1-管柱A純化，

而產生2'-(2-胺基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值606.3, 實測值606.3, $[M+Na]^+$628.2；CLND 97.4%純度.

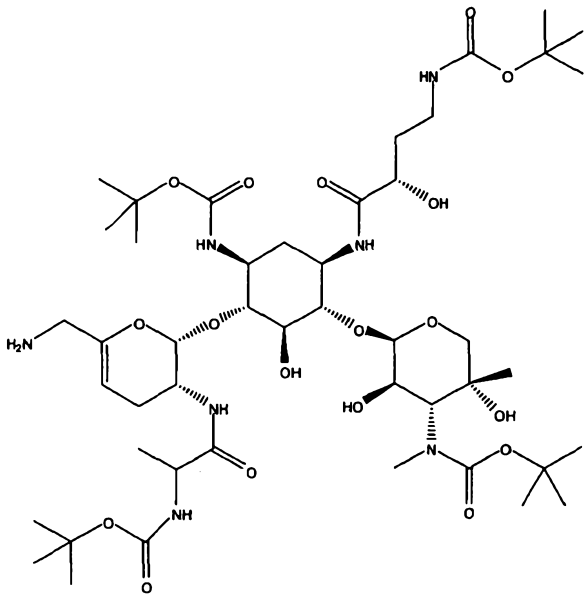
**實例88**

**2'-(2-胺基-丙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



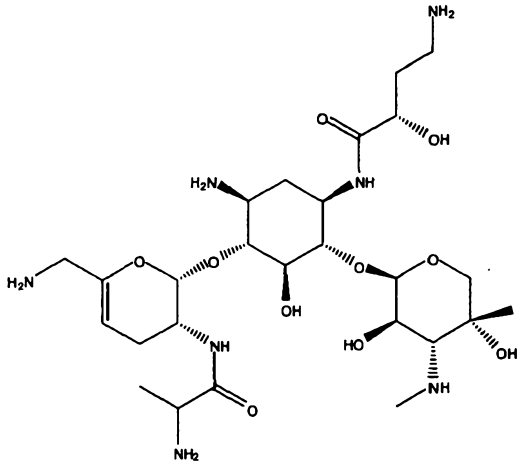
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-胺基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序4-方法A**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.060克，0.06毫莫耳)以N-Boc-丙胺酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-胺基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1199.6, 實測值1199.2, $[M+Na]^+$1221.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-2-胺基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc-2-胺基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生2'-(N-Boc-2-胺基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1020.6, 實測值1020.4, $[M+Na]^+$ 1042.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



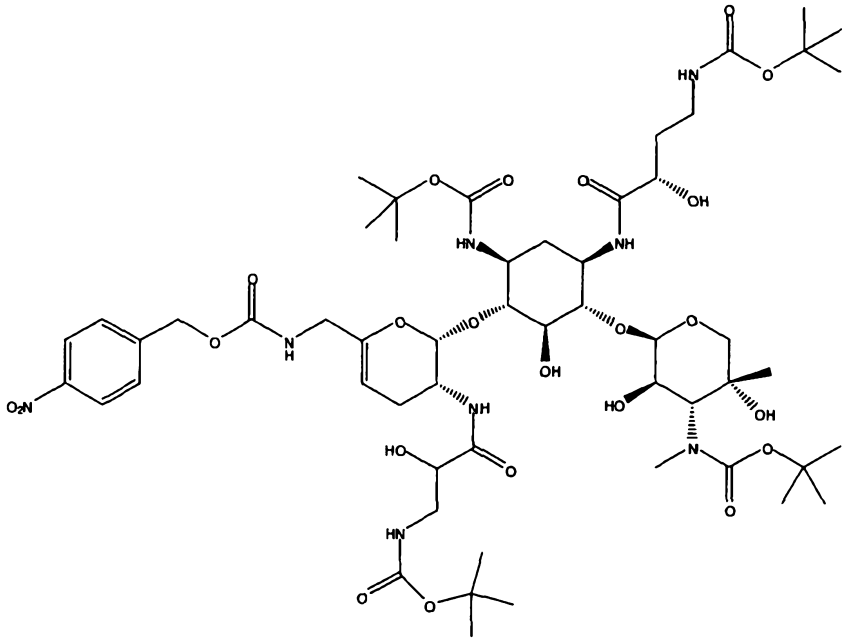
**2'-(2-胺基-丙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(N-Boc-2-胺基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於Boc移除之程序

**3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(2-胺基-丙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0092克，0.0148毫莫耳，24.7%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值620.3，實測值620.2, $[M+Na]^+$642.4；CLND 97.5%純度.

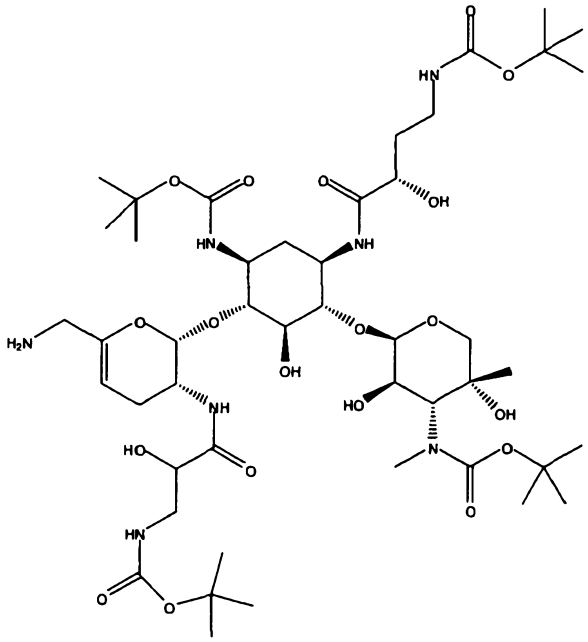
**實例89**.

**2'-(3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



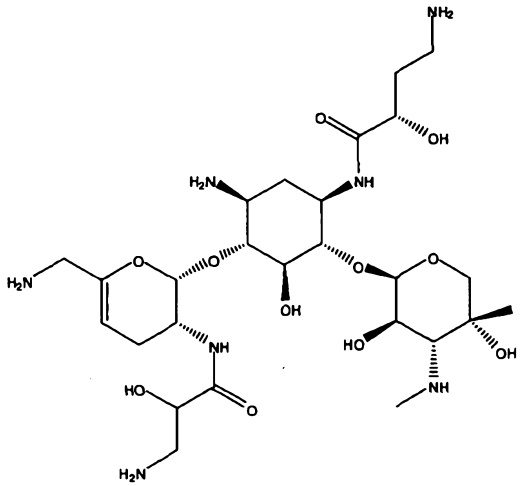
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序4-方法A**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.065克，0.06毫莫耳)以N-Boc-異絲胺酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1215.6，實測值1215.0, $[M+Na]^+$1237.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-PNZ-2'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06 毫莫耳)接受關於 PNZ 移除之**程序 2**，而產生 2'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1036.6, 實測值 1036.3, $[M+Na]^+$ 1058.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



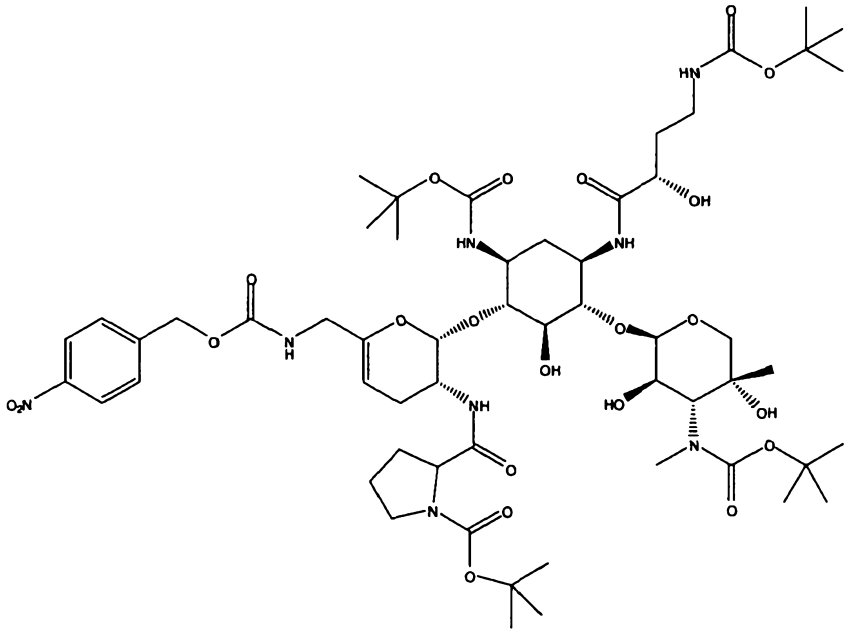
**2'-(3-胺基-2-羥基-丙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 2'-(N-Boc-3-胺基-2-羥基-丙醯基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基

-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於Boc移除之程序**3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(3-胺基2-羥基-丙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.005克，0.008毫莫耳，13.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值636.3，實測值636.2, $[M+Na]^+$ 658.3；CLND 97.5%純度.

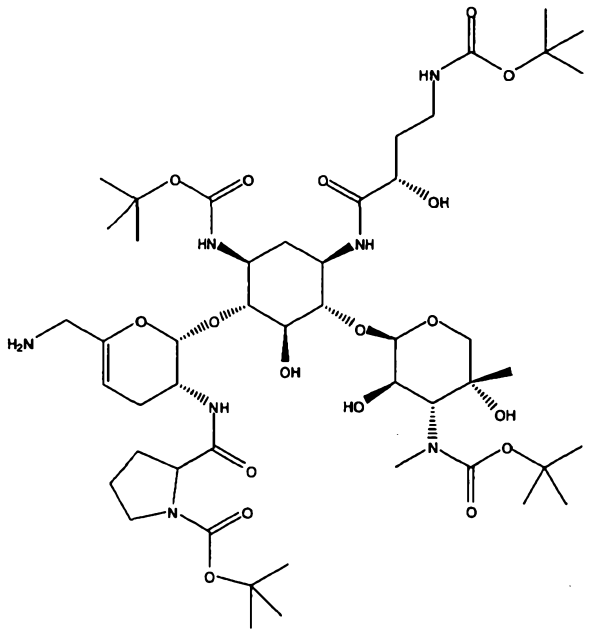
**實例90**

**2'-(四氫吡咯-2-基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



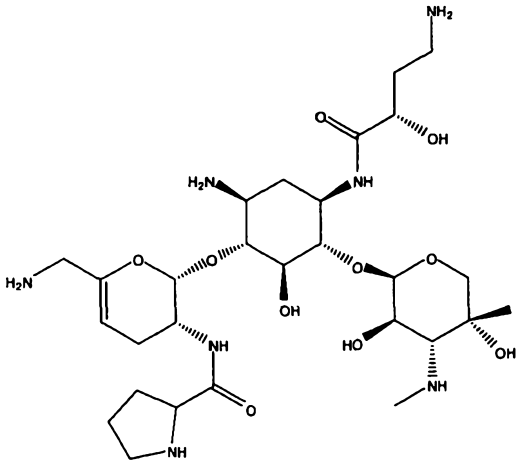
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-四氫吡咯-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序20**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.060克，0.06毫莫耳)以N-Boc-脯胺酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-四氫吡咯-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-四氫吡咯-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc-四氫吡咯-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(N-Boc-四氫吡咯-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



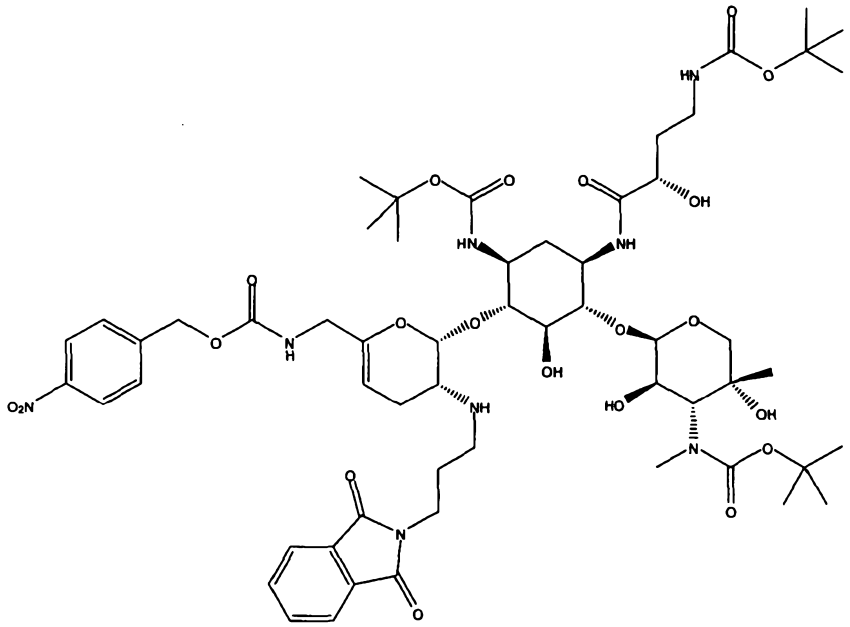
**2'-(四氫吡咯-2-基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(N-Boc-四氫吡咯-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺

基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.06毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(四氫吡咯-2-基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素：MS m/e $[M+H]^+$計算值646.4，實測值646.3，$[M+Na]^+$ 668.2；CLND 78.0%純度.

**實例91**

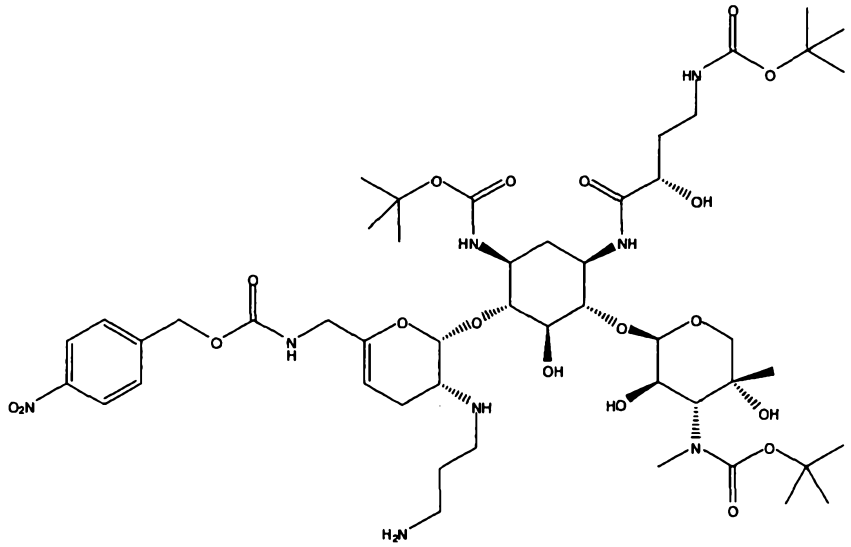
**2'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-PNZ-2'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

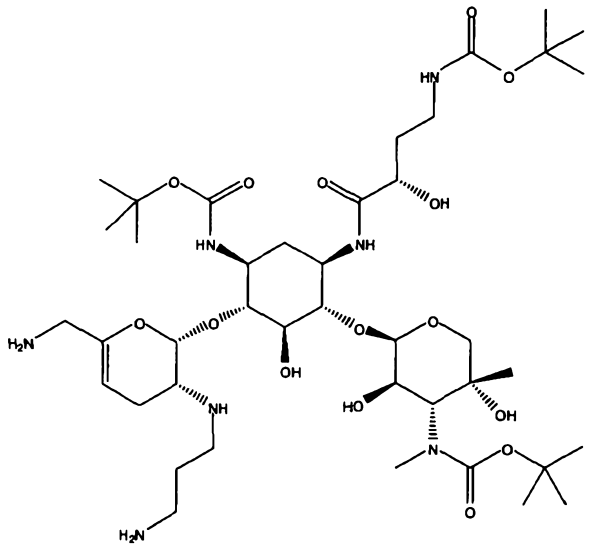
於6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.105克，0.102毫莫耳)在DMF(1毫升)中之溶液內，添加3-鄰苯二甲醯亞胺基-丙醛(0.041克，0.204毫莫耳)與3Å分子篩(10-15)，並使反應物振盪2小時。然後添加$NaCNBH_3$(0.013克，0.204毫莫耳)在MeOH(3毫升)中之溶液，且將反應物攪拌過夜。以EtOAc(5毫升)稀釋反應物，並將有機層以飽和$NH_4Cl$水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液(3毫升)、鹽水(3毫升)洗

滌，以 $Na_2SO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而產生 6'-PNZ-2'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1215.6, 實測值 1215.3, $[M+Na]^+$ 1237.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



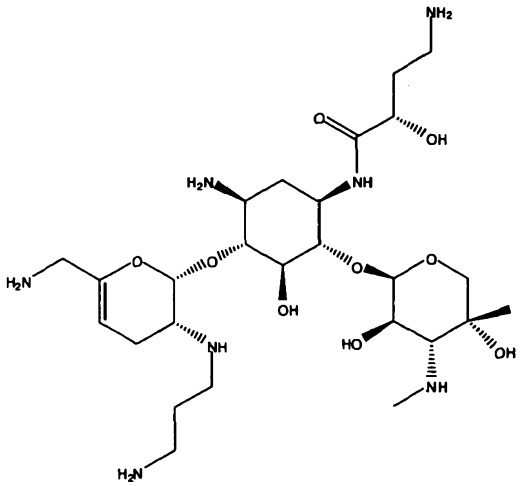
**6'-PNZ-2'-(3-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-PNZ-2'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-3-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.102 毫莫耳) 接受關於鄰苯二甲醯亞胺基移除之**程序 6**，而產生 6'-PNZ-2'-(3-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1085.5, 實測值 1085.4, $[M+Na]^+$ 1107.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.102毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值906.5, 實測值906.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



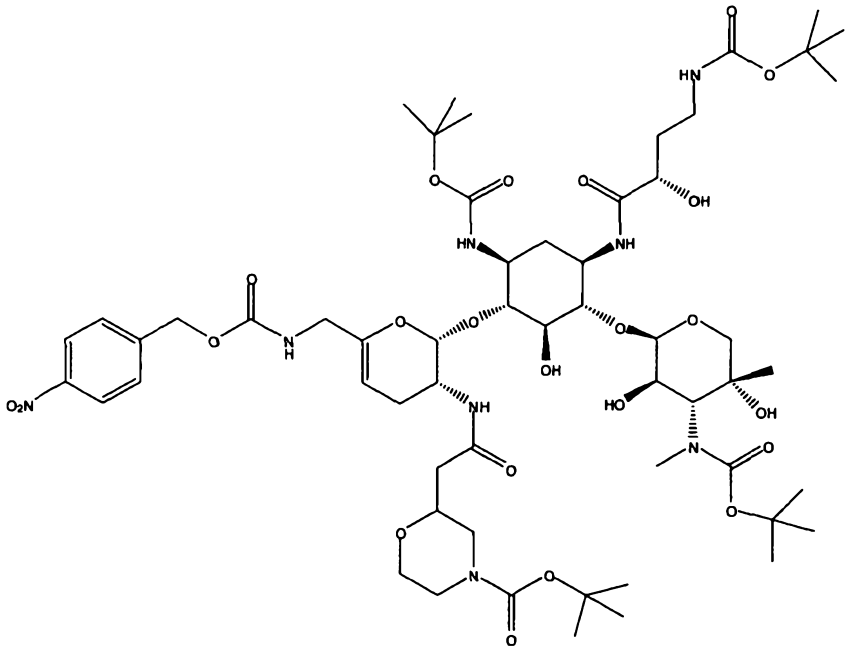
**2'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.102毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生

2'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0021克，0.0035毫莫耳，3.4%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值606.4，實測值606.2, $[M+Na]^+$628.3；CLND 94.0%純度.

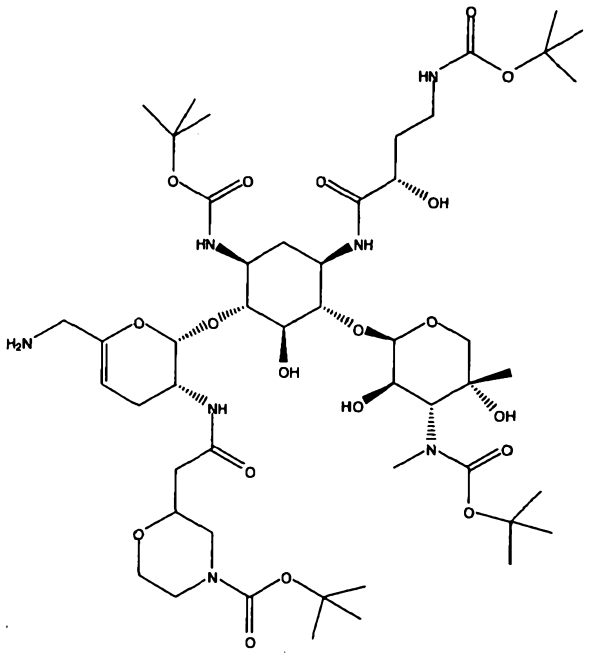
**實例92**

**2'-(嗎福啉-2-基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



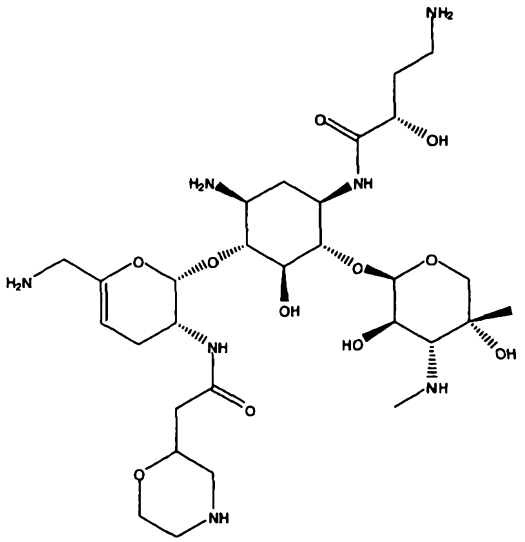
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-嗎福啉-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序4-方法A**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.073毫莫耳)以N-Boc-嗎福啉-2-醋酸之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-嗎福啉-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1255.6，實測值1255.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-嗎福啉-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc-嗎福啉-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(N-Boc-嗎福啉-2-基-乙醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1076.6, 實測值1076.3, $[M+Na]^+$ 1098.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

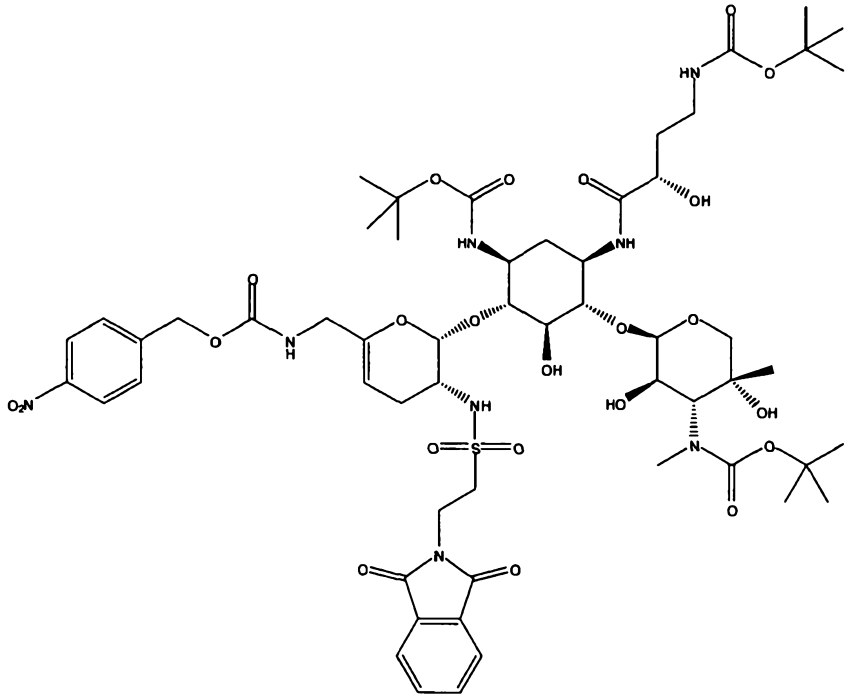


**2'-(嗎福啉-2-基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 2'-(N-Boc-嗎福啉-2-基-乙醯基)-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.073 毫莫耳) 接受關於 Boc 移除之程序 **3-方法 B**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC **方法 1-管柱 A** 純化，而產生 2'-(嗎福啉-2-基-乙醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.0051 克，0.0075 毫莫耳，10.3% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 676.4，實測值 676.2, $[M+Na]^+$ 698.4；CLND 96.2% 純度.

**實例 93**

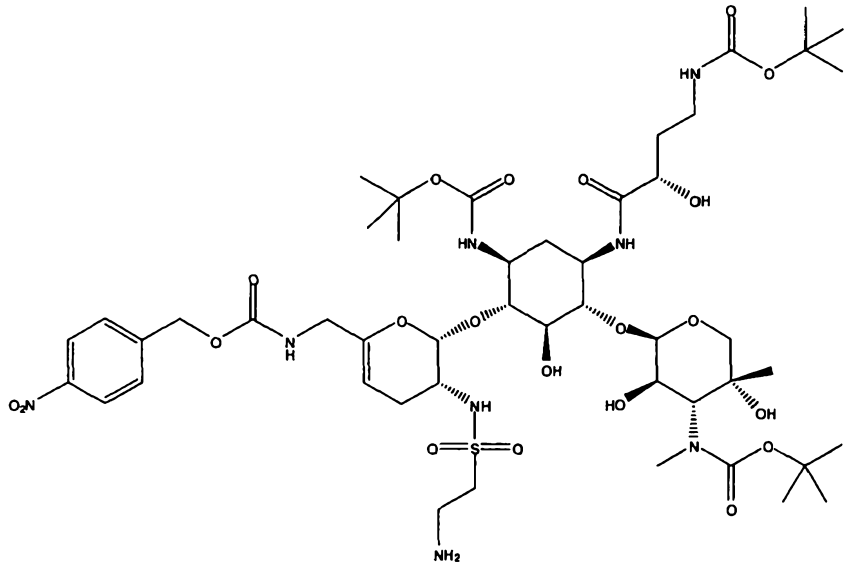
**2'-(2-胺基-乙基-磺醯胺)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-PNZ-2'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-胺基-乙磺醯胺)-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

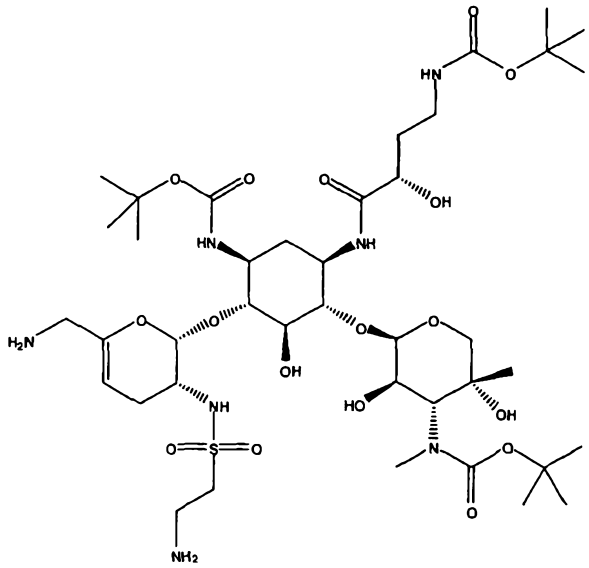
於 6'-PNZ-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.108 克，0.105 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之正在攪拌溶液內，在 0℃ 下添加 DIPEA (0.054 毫升，0.31 毫莫耳)，接著為氯化 N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-胺基-乙烷磺醯 (0.048 克，0.175 毫

莫耳)，並使反應物溫熱至室溫。以EtOAc (4毫升)稀釋反應物，且以$H_2O$ (3 x 4毫升)洗滌。使合併之有機層以$Na_2SO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生6'-PNZ-2'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1265.5, 實測值1265.3, $[M+Na]^+$ 1287.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



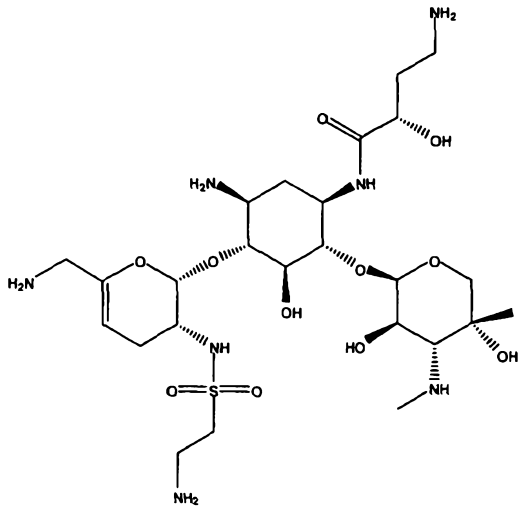
**6'-PNZ-2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-鄰苯二甲醯亞胺基-2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.105毫莫耳)接受關於鄰苯二甲醯亞胺基移除之**程序6**，而產生6'-PNZ-2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1135.5, 實測值1134.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.105毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值956.5，實測值956.2, $[M+Na]^+$978.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



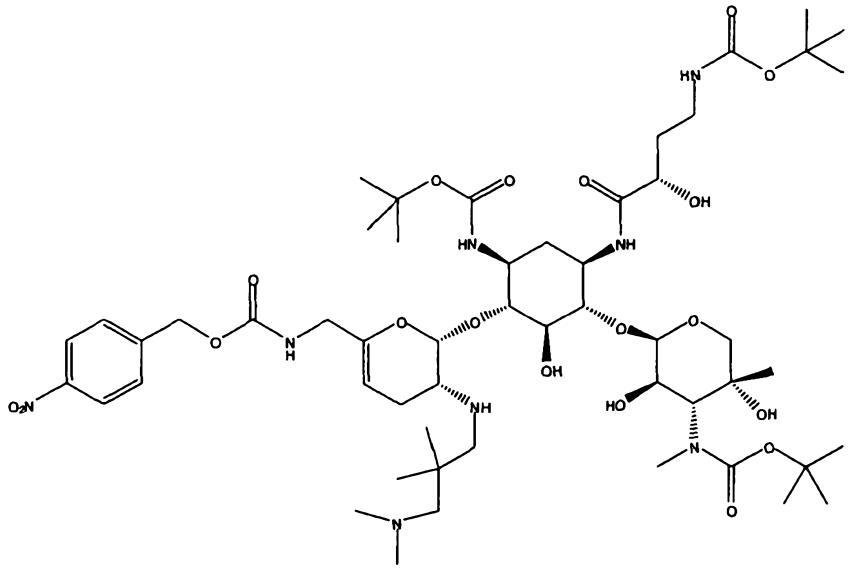
**2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-

丁醯基)-紫蘇黴素(0.105毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(2-胺基-乙磺醯胺)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.016克，0.0244毫莫耳，23.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值656.3，實測值656.1，$[M+Na]^+$ 678.3；CLND 92.3%純度.

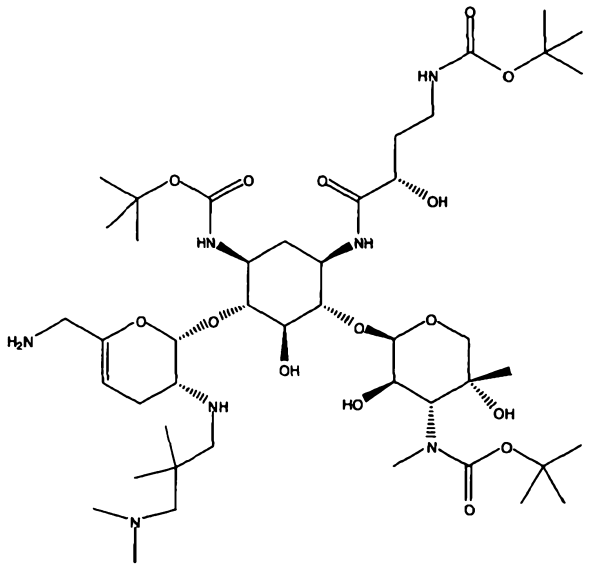
**實例94**

**2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



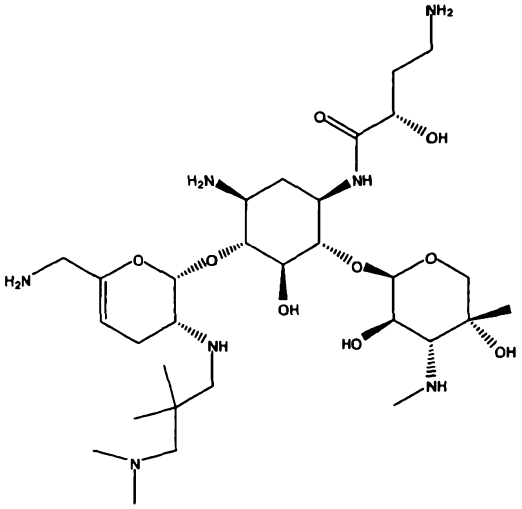
**6'-PNZ-2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.200克，0.195毫莫耳)以N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙醛(0.033克，0.25毫莫耳)之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1141.6，實測值1141.5)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.195毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值962.6, 實測值962.4, $[M+Na]^+$ 984.4)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

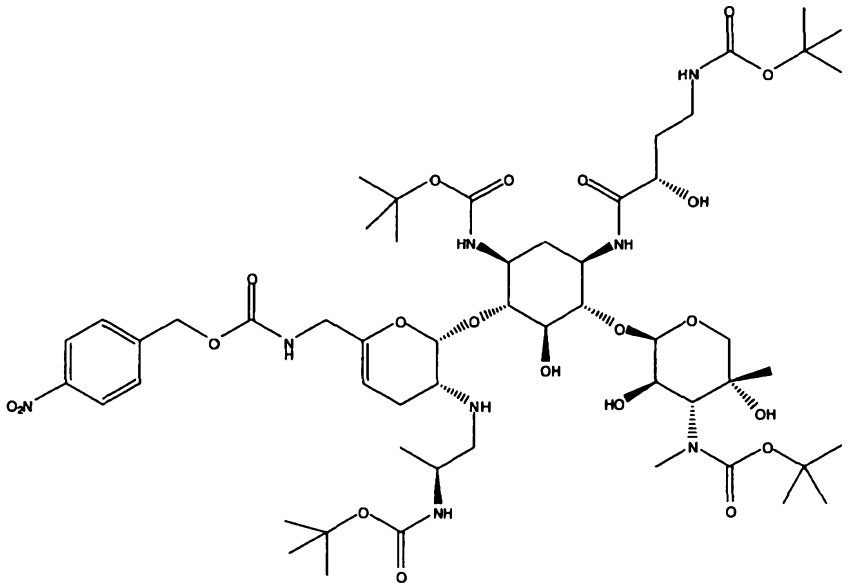


**2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.195 毫莫耳) 接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 B**，產生粗製物，使其藉 RP HPLC **方法 1-管柱 A** 純化，而產生 2'-(N,N-二甲基-2,2-二甲基-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.00069 克，0.001 毫莫耳，0.5% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 662.4，實測值 662.3，$[M+Na]^+$ 684.3；CLND 86.2% 純度.

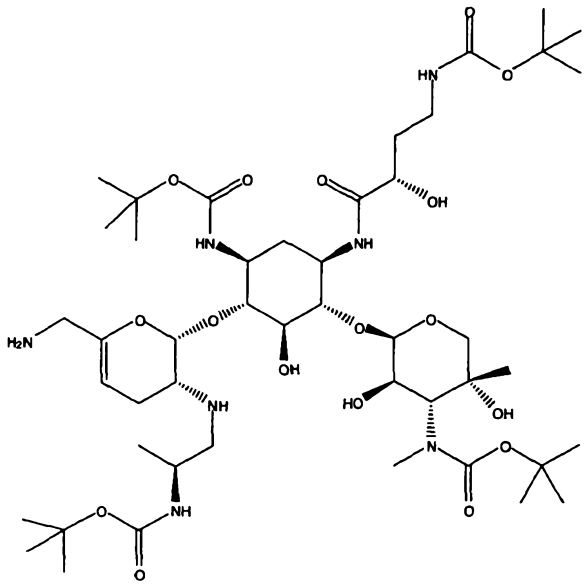
**實例 95**

**2'-(2(S)-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



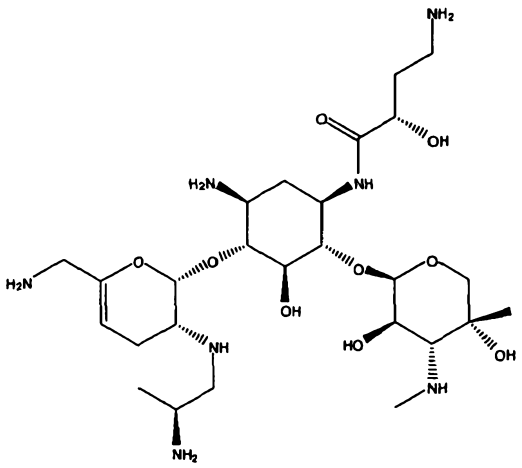
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-2(S)-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，6'-PNZ-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.200 克，0.195 毫莫耳) 以 N-Boc-2(S)-胺基-丙醛之處理，獲得所要之 6'-PNZ-2'-(N-Boc-2(S)-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-2(S)-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc-2(S)-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.195莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生2'-(N-Boc-2(S)-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1006.6, 實測值1007.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



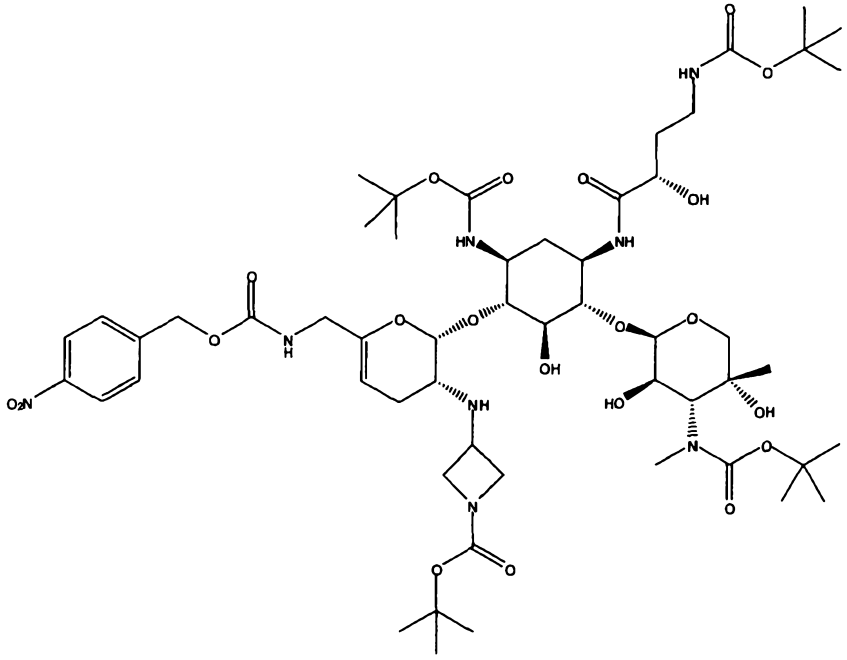
**2'-(2(S)-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(N-Boc-2(S)-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.195毫莫耳)接受關於Boc移除之程序

**3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(2(S)-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0035克，0.0058毫莫耳，3.0%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值606.4，實測值606.3；CLND 89.4%純度.

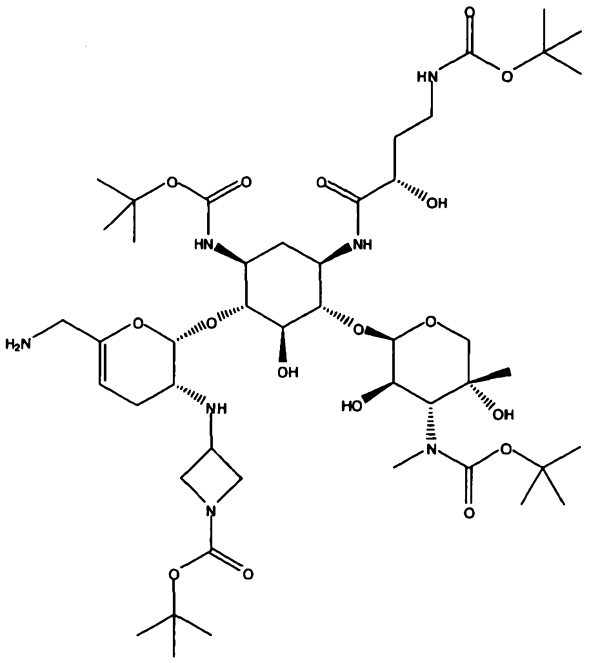
**實例96**

**2'-(一氮四圜-3-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



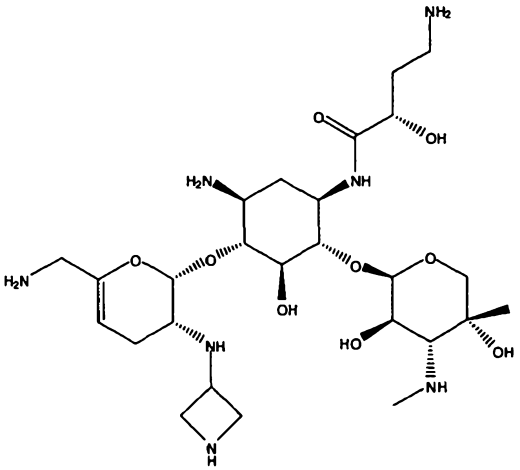
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.200克，0.195毫莫耳)以N-Boc-3-一氮四圜酮(0.043克，0.253毫莫耳)之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1183.6，實測值1184.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.195毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1004.6, 實測值1005.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



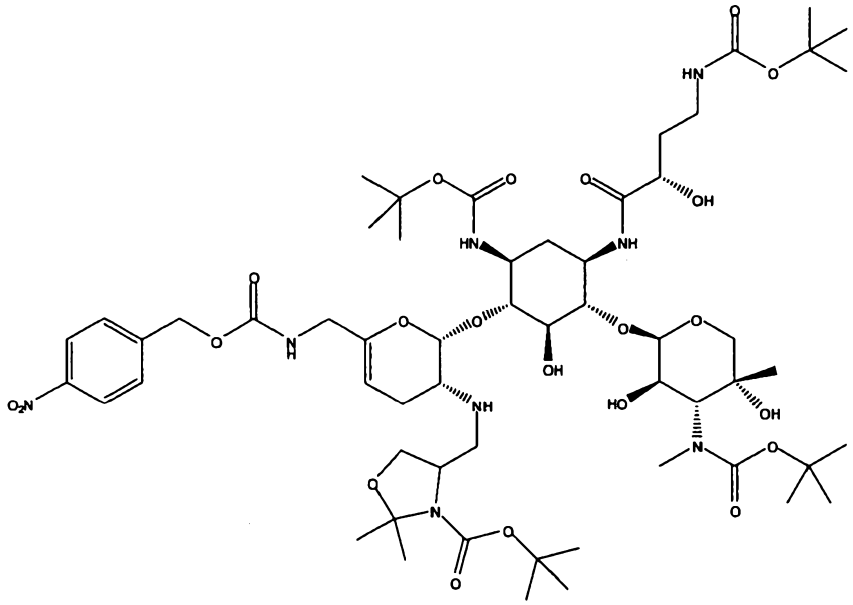
**2'-(一氮四圜-3-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(N-Boc-一氮四圜-3-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥

基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.195毫莫耳)接受關於Boc移除之程序3-方法B，產生粗製物，使其藉RP HPLC方法1-管柱A純化，而產生2'-(一氮四圜-3-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0144克，0.024毫莫耳，12.3%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值604.4，實測值604.2, $[M+Na]^+$626.3；CLND 99.2%純度.

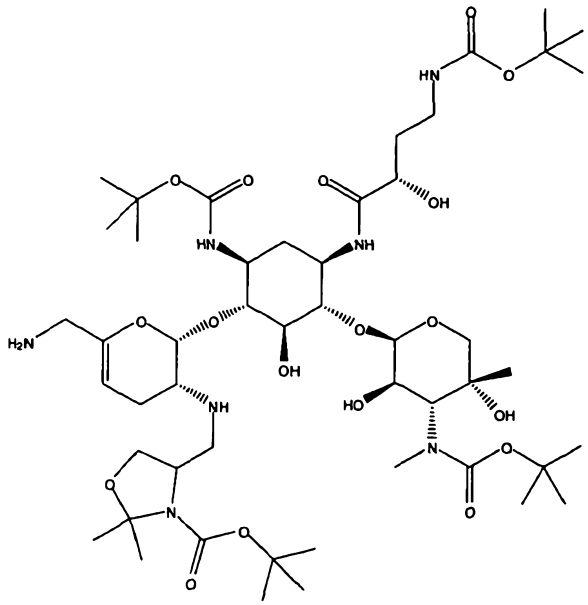
**實例97**

**2'-(2-胺基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



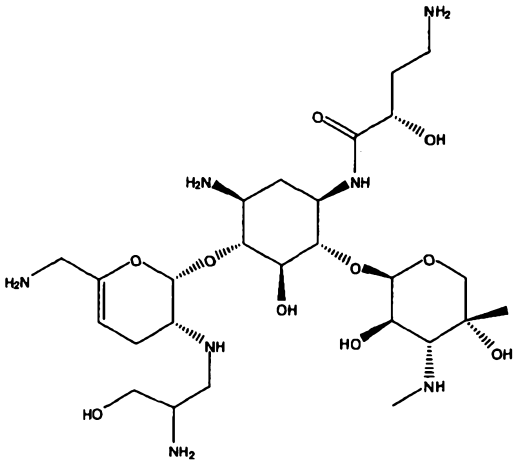
**6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-4-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照程序1-方法A，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.100克，0.097毫莫耳)以N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-4-羧醛(0.026克，0.12毫莫耳)之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-4-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1241.6，實測值1242.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(甲基-N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-4-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(甲基-N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-4-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.097毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(甲基-N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-4-基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1062.6, 實測值1063.3)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



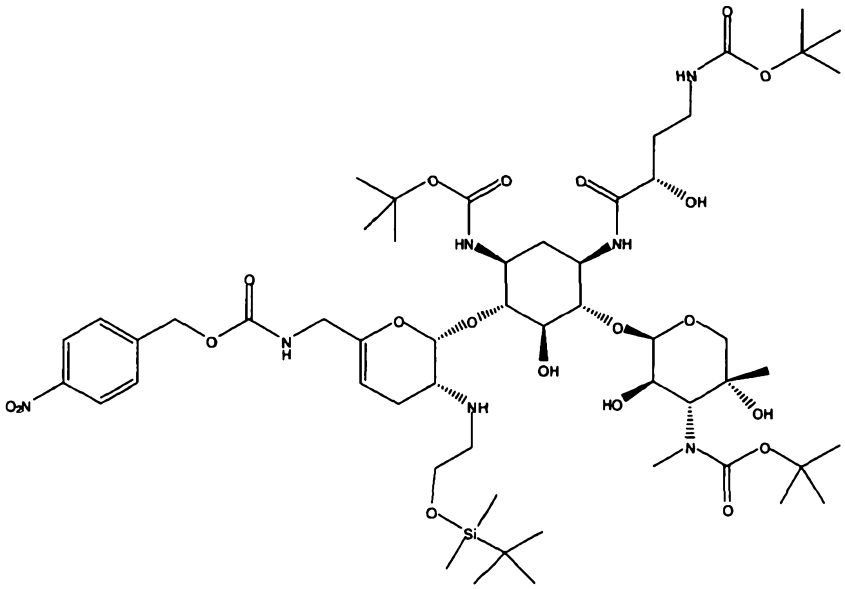
**2'-(2-胺基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(甲基-N-Boc-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-4-基)-3,3''-二

Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.097毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法B**，產生粗製物，使其藉RP HPLC**方法1-管柱A**純化，而產生2'-(2-胺基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0042克，0.0067毫莫耳，6.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值622.4, 實測值622.3, $[M+Na]^+$644.4；CLND 93.9%純度.

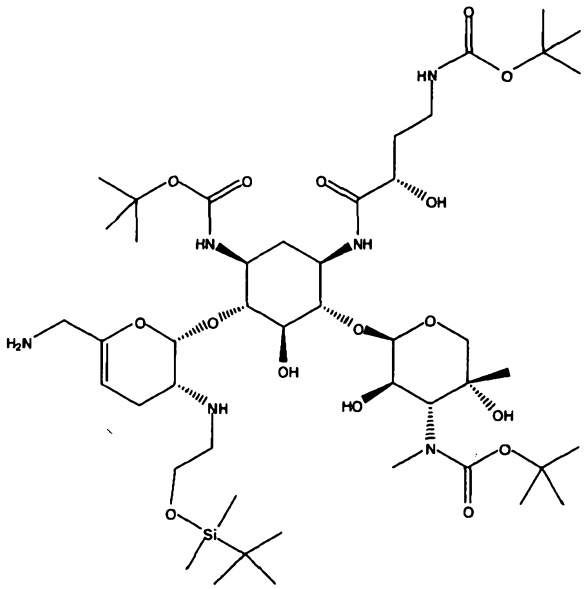
**實例98**

**2'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



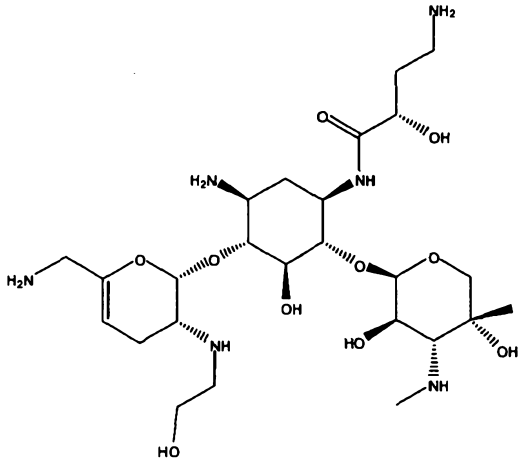
**6'-PNZ-2'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序1-方法A**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.073毫莫耳)以第三-丁基二甲基矽烷基氧基乙醛之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1186.6, 實測值1187.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



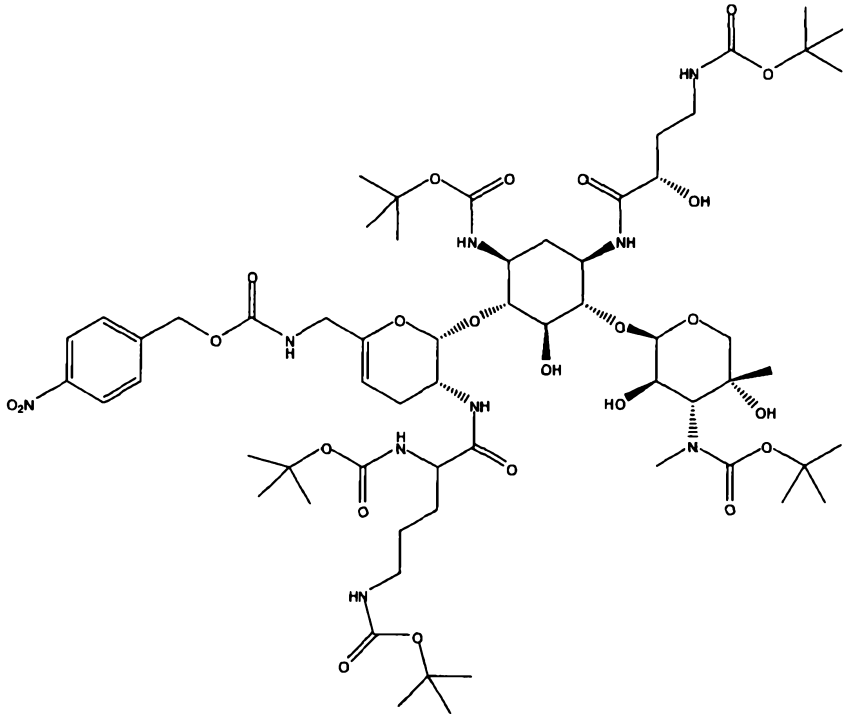
**2'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-乙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉方

法3純化，而產生2'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0107克，0.018毫莫耳，24.6%產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值593.3，實測值593.8；CLND 95.9%純度.

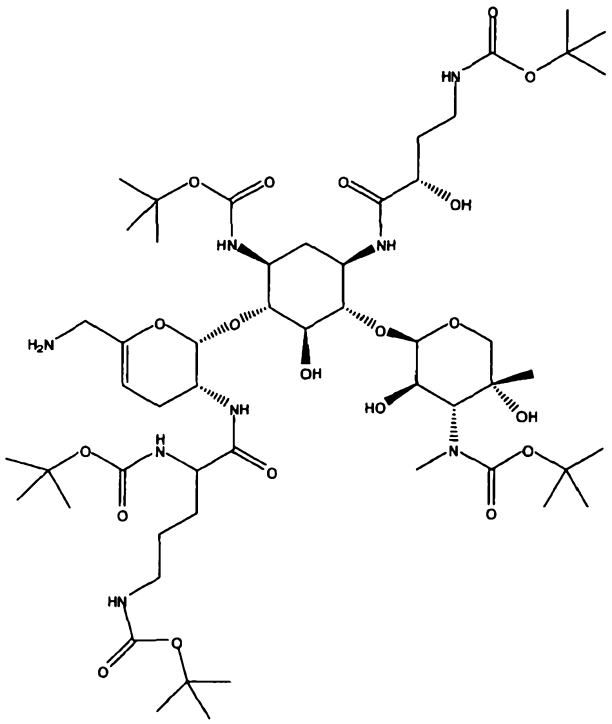
**實例99**

**2'-(2,5-二胺基-戊醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



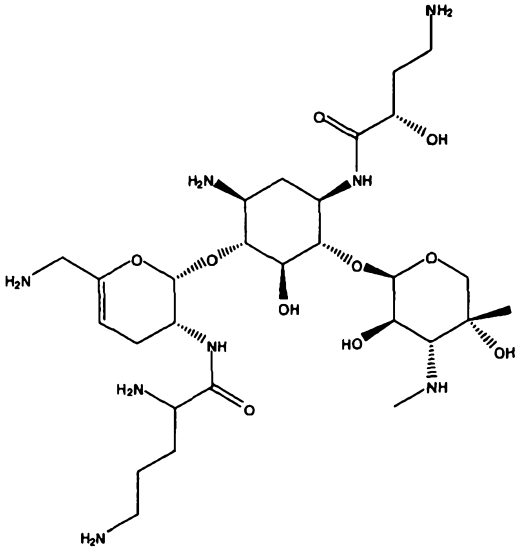
**6'-PNZ-2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-二胺基-戊醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照程序4-方法B，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.073毫莫耳)以Boc-DL-ORN(Boc)-OH之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-二胺基-戊醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值1342.7，實測值1342.7)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-二胺基-戊醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-二胺基-戊醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-二胺基-戊醯基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

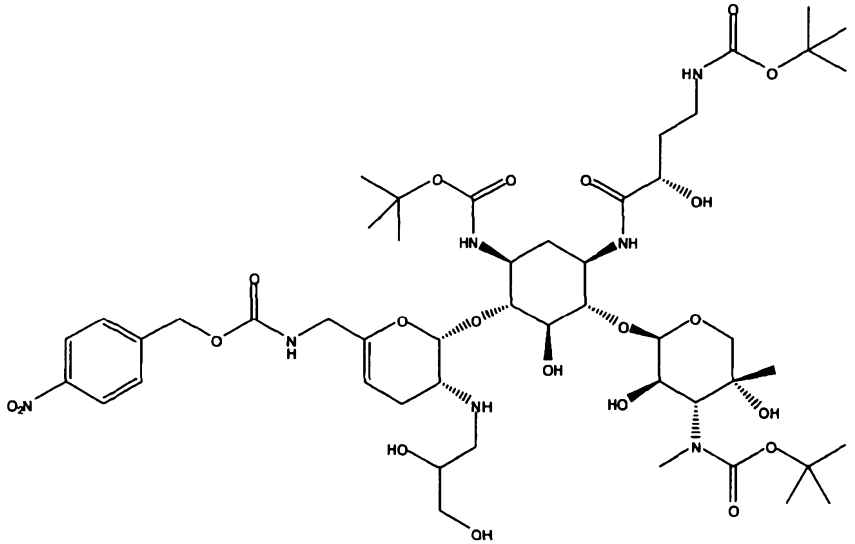


**2'-(2,5-二胺基-戊醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 2'-(N-Boc, N-Boc-2,5-二胺基-戊醯基)-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.073 毫莫耳) 接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉**方法 3** 純化，而產生 2'-(2,5-二胺基-戊醯基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.0075 克，0.0113 毫莫耳，15.5% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 663.4，實測值 663.4；CLND 94.8% 純度.

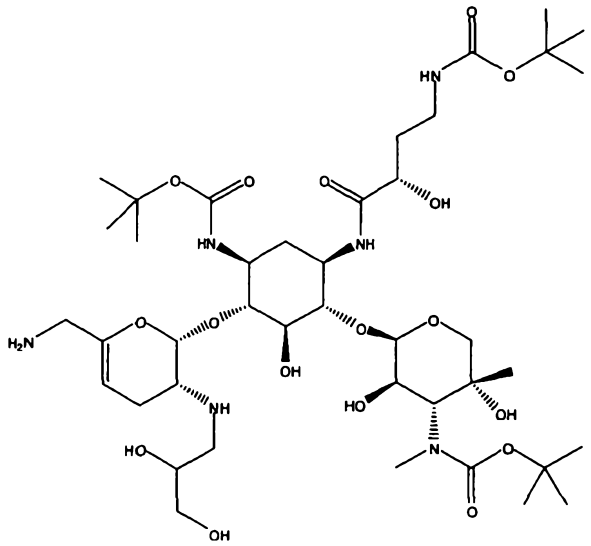
**實例 100**

**2'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



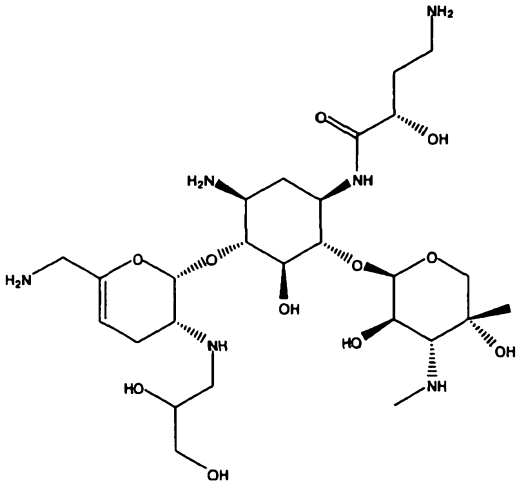
**6'-PNZ-2'-(2-羥基-丙醇)-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，6'-PNZ-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.075 克，0.073 毫莫耳) 以 DL-丙二羥醛二聚體之處理，獲得所要之 6'-PNZ-2'-(2-羥基-丙醇)-3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1102.5，實測值 1103.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(2-羥基-丙醇)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(2-羥基-丙醇)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(2-羥基-丙醇)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



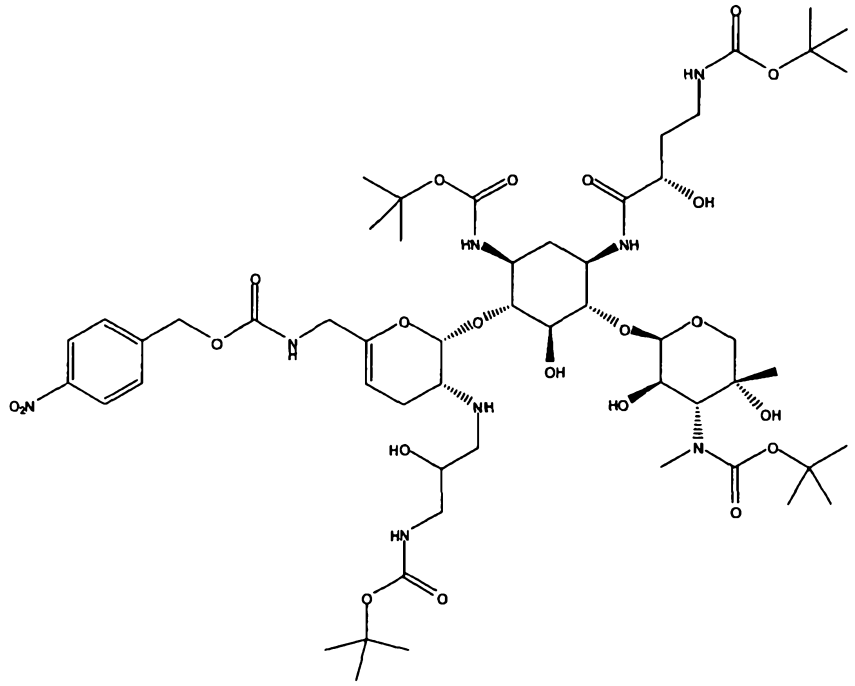
**2'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(2-羥基-丙醇)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉**方法3**純化，而產生2'-(2-羥基-丙

醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0008克，0.00128毫莫耳，1.75%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值623.3，實測值623.8；CLND 94.7%純度.

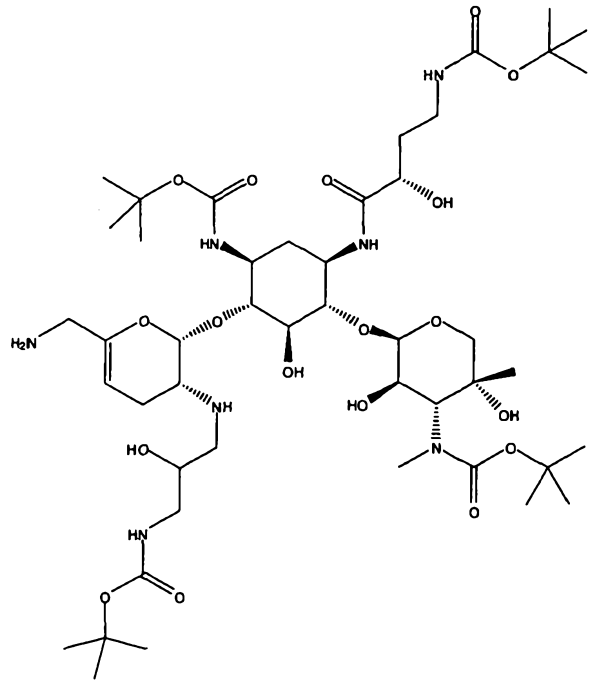
**實例101**

**2'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



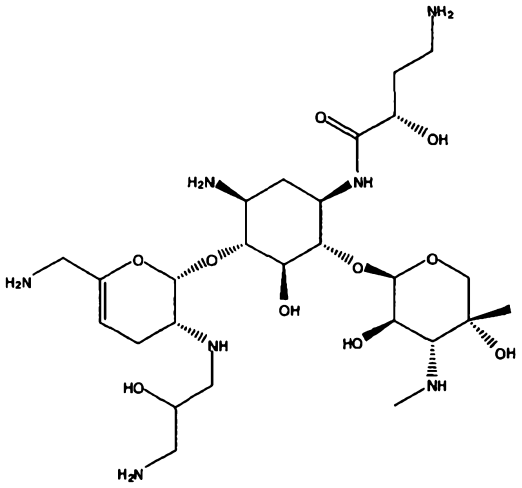
**6'-PNZ-2'-(2-羥基-N-Boc-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序5**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075克，0.073毫莫耳)以胺基甲酸N-第三-丁基-(2-環氧乙烷基-甲基)酯之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-(2-羥基-N-Boc-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1201.6，實測值1201.6)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(2-羥基-N-Boc-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(2-羥基-N-Boc-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產生2'-(2-羥基-N-Boc-3-胺基-丙基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1022.6, 實測值1023.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

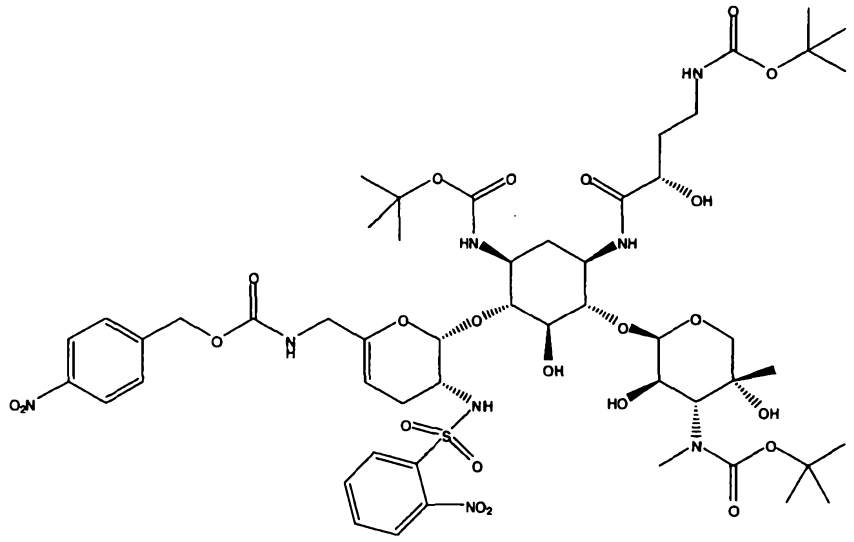


**2'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 2'-(2-羥基-N-Boc-3-胺基-丙基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073 毫莫耳)接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉**方法 3** 純化，而產生 2'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0112 克，0.018 毫莫耳，24.6% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 622.4，實測值 622.6；CLND 88.3% 純度.

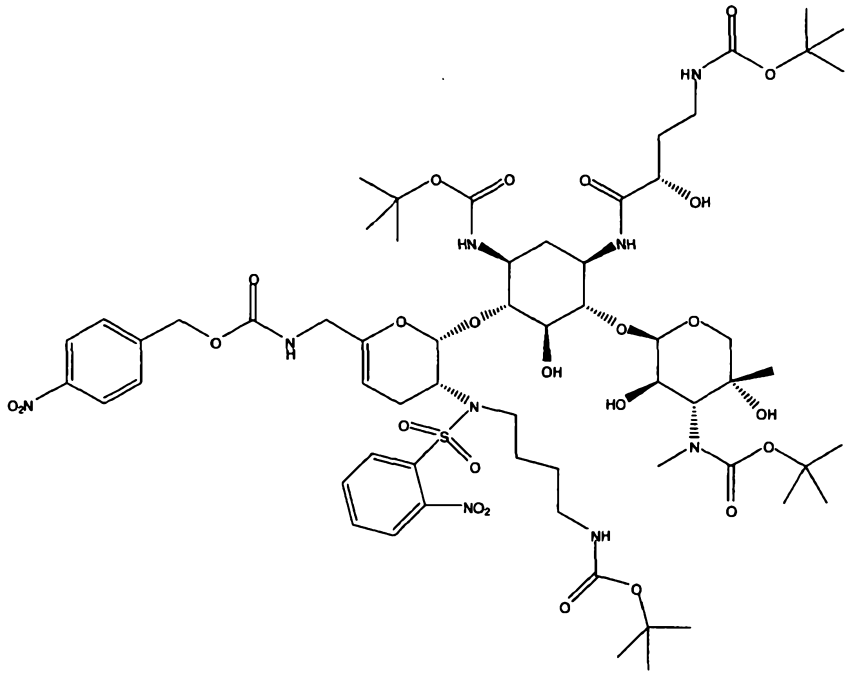
**實例 102**

**2'-(4-胺基-丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



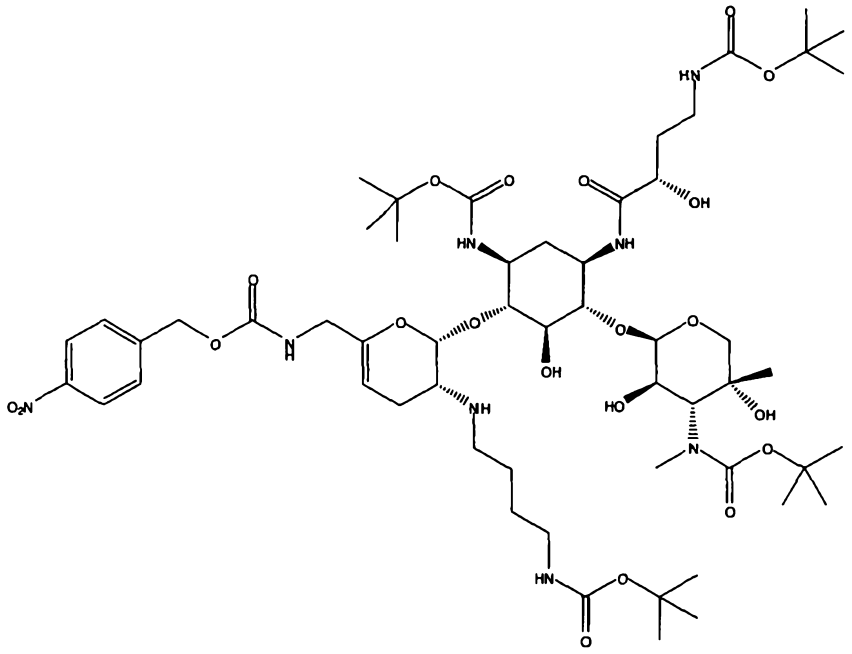
**6'-PNZ-2'-硝基苯磺醯基-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 8**，6'-PNZ-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075 克，0.073 毫莫耳)以氯化 2-硝基苯磺醯之處理，獲得所要之 6'-PNZ-2'-硝基苯磺醯基-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



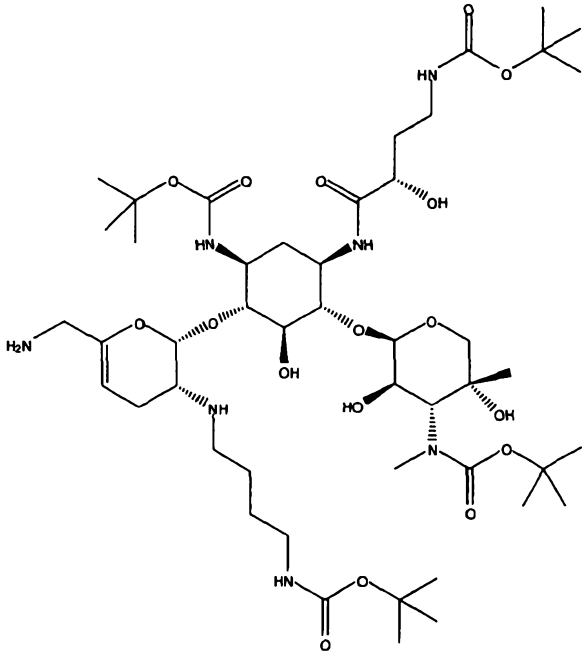
**6'-PNZ-2'-硝基苯磺醯基-2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 17**，將 6'-PNZ-2'-硝基苯磺醯基-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073 毫莫耳)以 N-Boc-4-胺基-1-丁醇處理，而產生所要之 6'-PNZ-2'-硝基苯磺醯基-2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1384.6, 實測值 1384.2)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



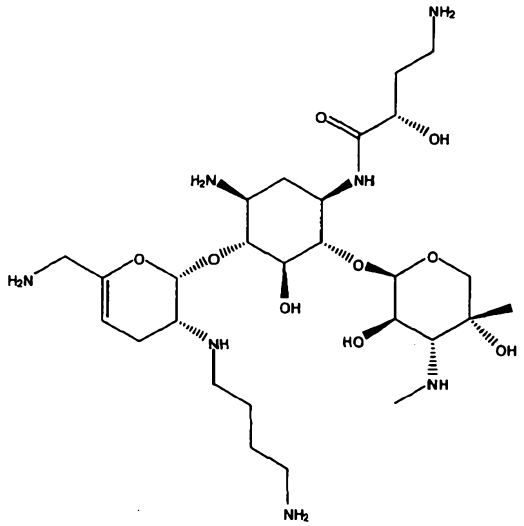
**6'-PNZ-2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-硝基苯磺醯基-2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基去除保護之**程序9**，而產生所要之6'-PNZ-2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1199.6, 實測值1200.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 6'-PNZ-2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.073 毫莫耳) 接受關於 PNZ 移除之**程序 2**，而產生所要之 2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

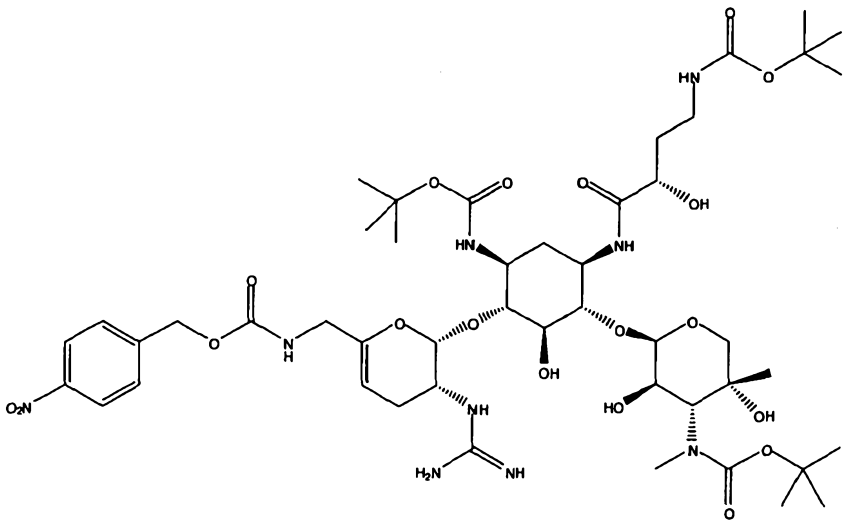


**2'-(4-胺基-丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使 2'-(N-Boc-4-胺基-丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.073 毫莫耳) 接受關於 Boc 移除之**程序 3-方法 A**，產生粗製物，使其藉**方法 3** 純化，而產生 2'-(4-胺基-丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素 (0.00065 克，0.001 毫莫耳，1.37% 產率)：MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 620.4，實測值 620.8；CLND 85.6% 純度.

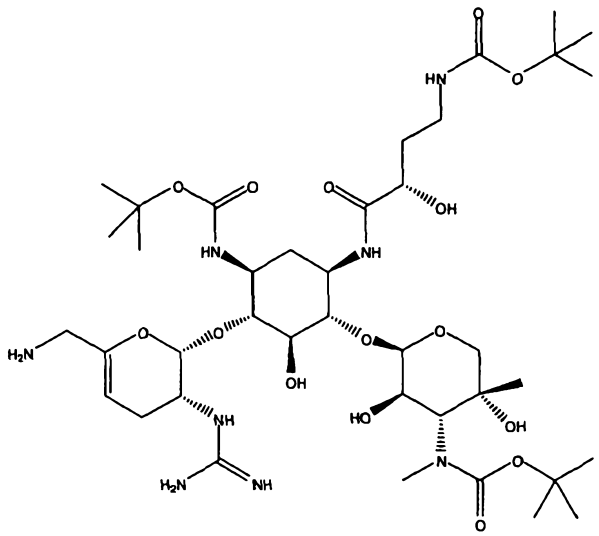
**實例 103**

**2'-胍鹽-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**



**6'-PNZ-2'-胍鹽-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

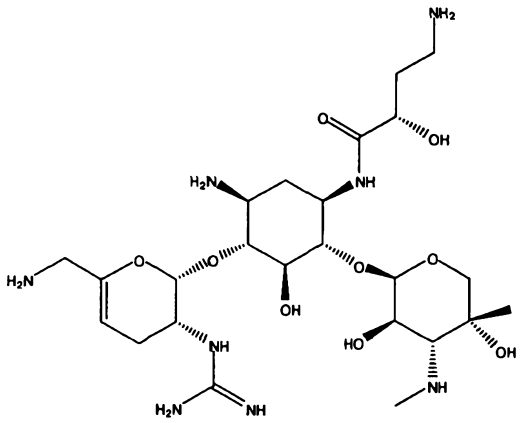
按照**程序7**，6'-PNZ-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.7克，0.68毫莫耳)以1H-吡唑-1-羧甲脒鹽酸鹽(0.142克，0.96毫莫耳)之處理，獲得所要之6'-PNZ-2'-胍鹽-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1070.5, 實測值1070.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-胍鹽-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-胍鹽-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.68毫莫耳)接受關於PNZ移除之**程序2**，而產

生 2'-胍 鹽 -3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺 基 -2(S)-羥 基 -丁 醯 基 )-紫 蘇 黴 素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計 算 值 891.5, 實 測 值 891.9) ，使 其 進 行 至 下 一 步 驟 ，無 需 進 一 步 純 化 。

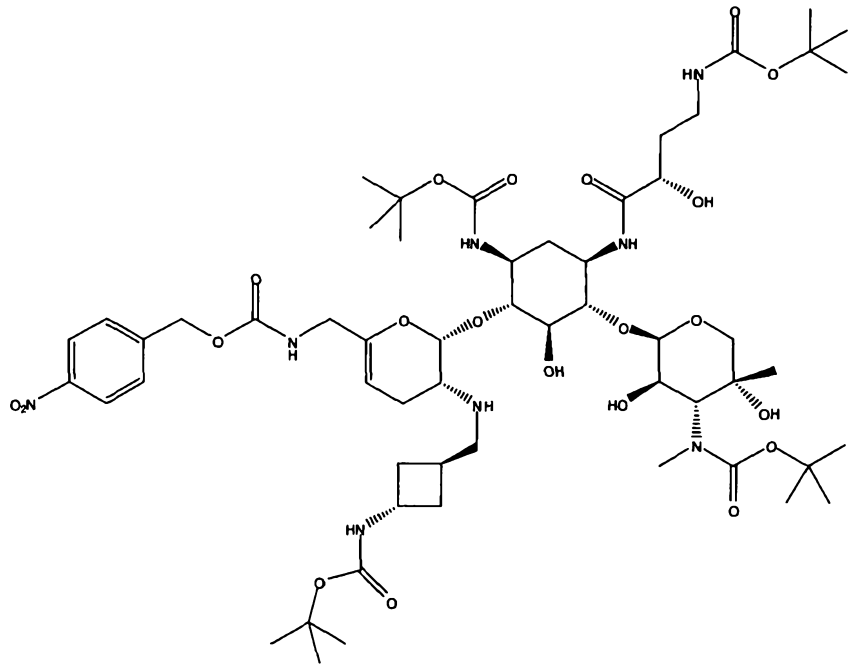


**2'-胍 鹽 -1-(4-胺 基 -2(S)-羥 基 -丁 醯 基 )-紫 蘇 黴 素**

使 2'-胍 鹽 -3,3"-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺 基 -2(S)-羥 基 -丁 醯 基 )-紫 蘇 黴 素 (0.68 毫 莫 耳 ) 接 受 關 於 Boc 移 除 之 **程 序 3-方 法 B** ，產 生 粗 製 物 ，使 其 藉 RP HPLC**方 法 1-管 柱 B** 純 化 ，而 產 生 2'-胍 鹽 -1-(4-胺 基 -2(S)-羥 基 -丁 醯 基 )-紫 蘇 黴 素 (0.110 克 ，0.186 毫 莫 耳 ，27.4% 產 率 ) : MS m/e $[M+H]^+$ 計 算 值 591.3, 實 測 值 591.6 ; CLND 97.5% 純 度 .

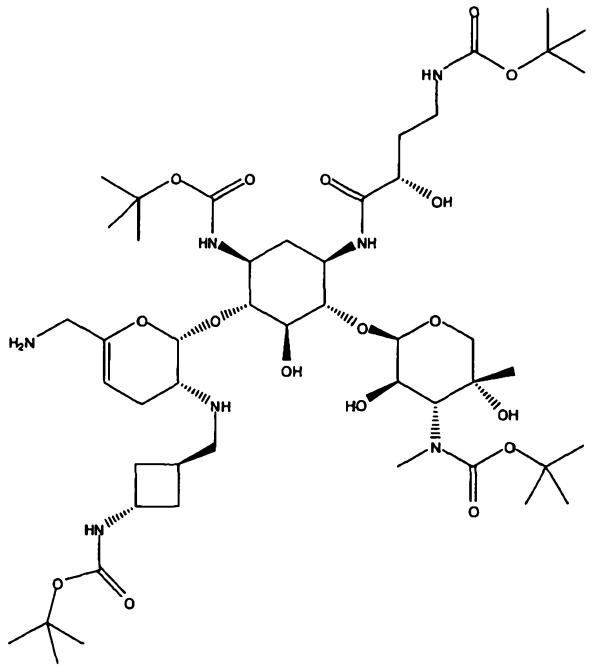
**實 例 104**

**2'-(甲 基 -反 式 -3-胺 基 -環 丁 基 )-1-(4-胺 基 -2(S)-羥 基 -丁 醯 基 )-紫 蘇 黴 素**



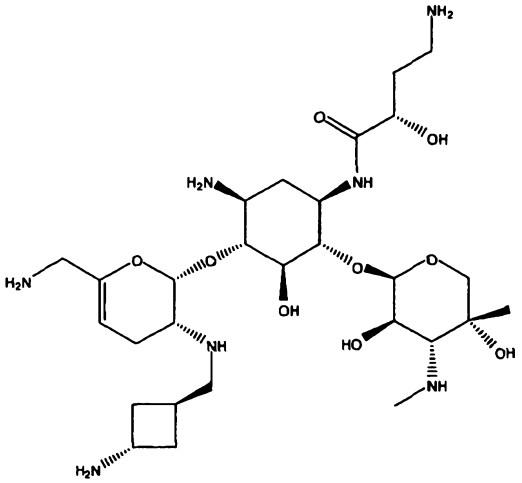
**6'-PNZ-2'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，6'-PNZ-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-3-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.075 克，0.073 毫莫耳)以 N-Boc-反式-3-胺基-環丁基-羧醛之處理，獲得所要之 6'-PNZ-2'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-3,3''-二 Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1211.6，實測值 1212.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**2'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使6'-PNZ-2'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於PNZ移除之程序2，而產生2'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。

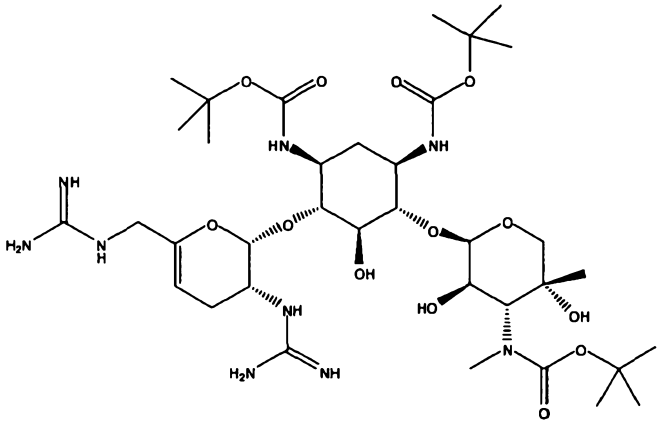


**2'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素**

使2'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-3,3''-二Boc-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.073毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉**方法3**純化，而產生2'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素(0.0103克，0.016毫莫耳，21.9%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值632.4，實測值632.8；CLND 90.4%純度.

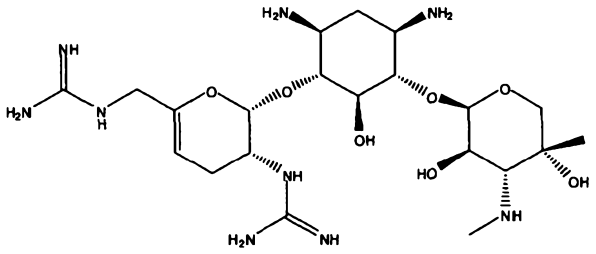
**實例105**

**6',2'-雙-胍鹽-紫蘇黴素**



**6',2'-雙-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素**

按照**程序7**，1,3,3'-三-Boc-紫蘇黴素(0.075克，0.100毫莫耳)以1H-吡唑-1-羧甲脒鹽酸鹽(0.037克，0.25毫莫耳)之處理，獲得所要之6',2'-雙胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值832.5，實測值832.8)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



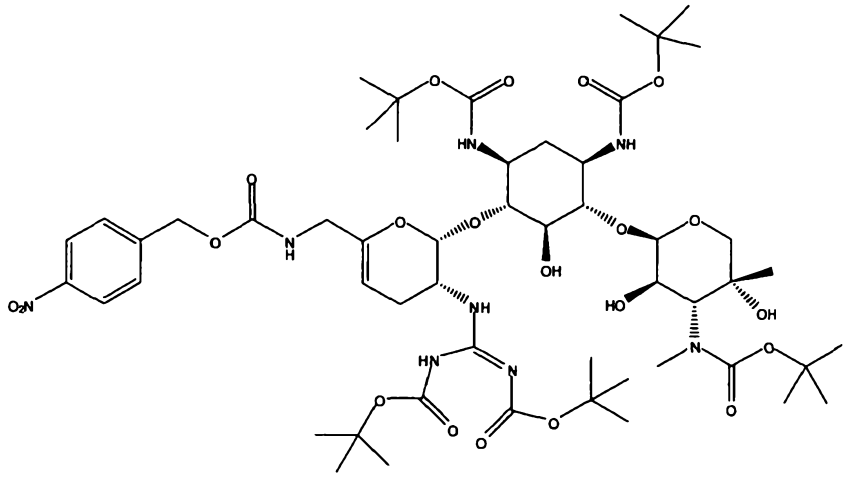
**6',2'-雙-胍鹽-紫蘇黴素**

使6',2'-雙-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(0.100毫莫耳)接受關

於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉**方法3**純化，而產生6',2'-雙胍鹽-紫蘇黴素(0.0017克，0.0032毫莫耳，3.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值532.3，實測值532.6；CLND 92.2%純度.

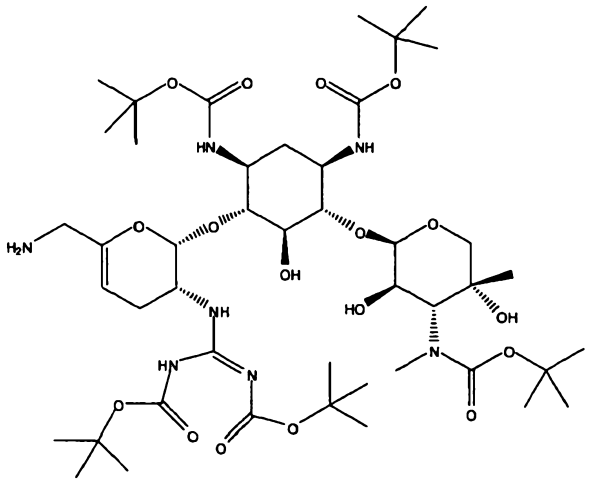
**實例106**

**6'-(2-羥基-乙基)-2'-胍鹽-紫蘇黴素**



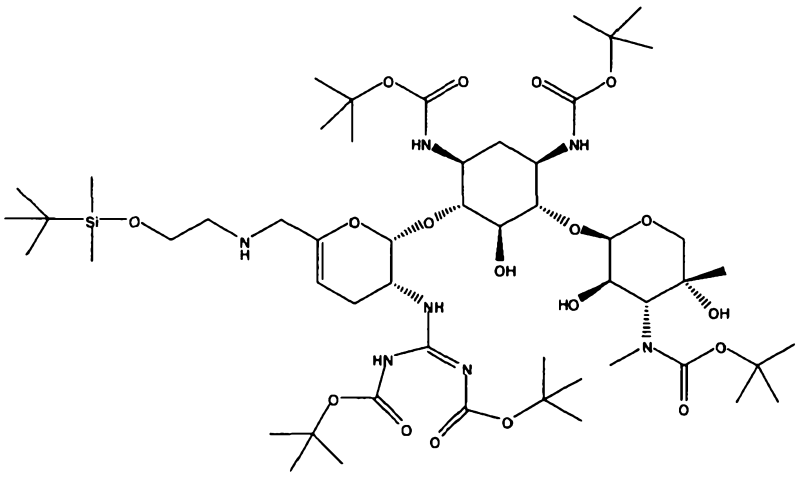
**6'-PNZ-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素**

按照**程序7**，6'-PNZ-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(0.075克，0.081毫莫耳)以N,N-雙Boc-1H-吡唑-1-羧甲脒之處理，獲得所要之6'-PNZ,2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1169.6，實測值1170.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



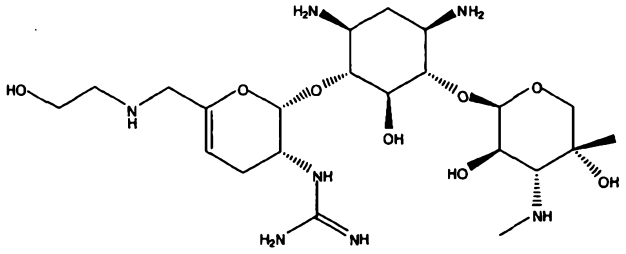
**2'-N,N-二 Boc-胍鹽 -1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素**

使 6'-PNZ,2'-N,N-二 Boc-胍鹽 -1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 PNZ 移除之**程序 10**，而產生所要之 2'-N,N-二 Boc-胍鹽 -1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 990.5, 實測值 990.9)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-(2-第三 -丁基二甲基矽烷基氧基 -乙基 )-2'-N,N-二 Boc-胍鹽 -1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素**

按照**程序 1-方法 A**，2'-N,N-二 Boc-胍鹽 -1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 以第三 -丁基二甲基矽烷基氧基乙醛之處理，獲得所要之 6'-(2-第三 -丁基二甲基矽烷基氧基 -乙基 )-2'-N,N-二 Boc-胍鹽 -1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (MS m/e $[M+H]^+$ 計算值 1148.7, 實測值 1149.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



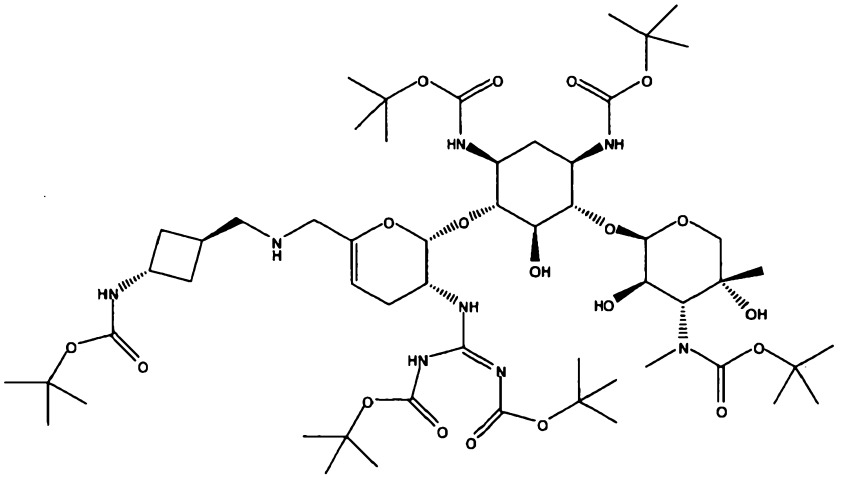
**6'-(2-羥基 -乙基 )-2'-胍鹽 -紫蘇黴素**

使 6'-(2-第三 -丁基二甲基矽烷基氧基 -乙基 )-2'-N,N-二 Boc-胍鹽 -1,3,3''-三 Boc-紫蘇黴素 (0.081 毫莫耳) 接受關於 Boc 及 TBS 移

除之程序3-方法A，產生粗製物，使其藉由方法1-管柱A純化，而產生6'-(2-羥基-乙基)-2'-胍鹽-紫蘇黴素(0.00096克，0.0018毫莫耳，2.2%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值534.3，實測值534.2；CLND 84.4%純度.

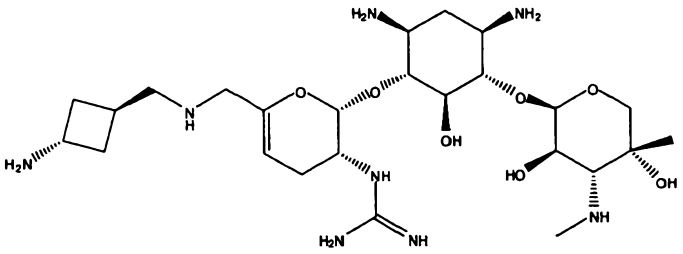
**實例107**

**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2'-胍鹽-紫蘇黴素**



**6'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素**

按照程序1-方法A，2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以N-Boc-反式-3-胺基-環丁基-羧醛之處理，獲得所要之6'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1173.7，實測值1174.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



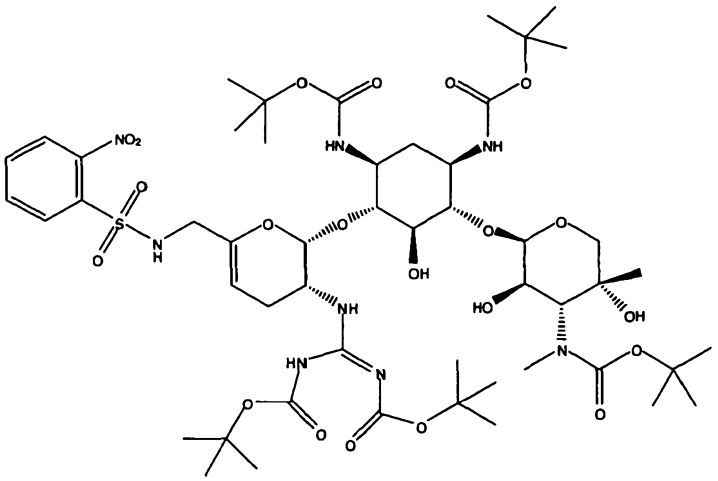
**6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2'-胍鹽-紫蘇黴素**

使6'-(甲基-反式-N-Boc-3-胺基-環丁基)-2'-N,N-二Boc-胍鹽

-1,3,3"-三 Boc-紫蘇黴素(0.081 毫莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-2'-胍鹽-紫蘇黴素(0.001克，0.0017毫莫耳，2.1%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值573.4, 實測值573.1； CLND 86.8%純度.

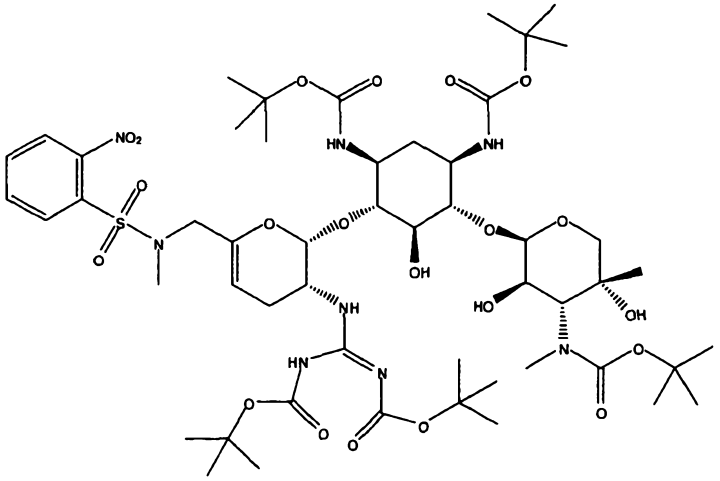
**實例108**

**6'-甲基-2'-胍鹽-紫蘇黴素**



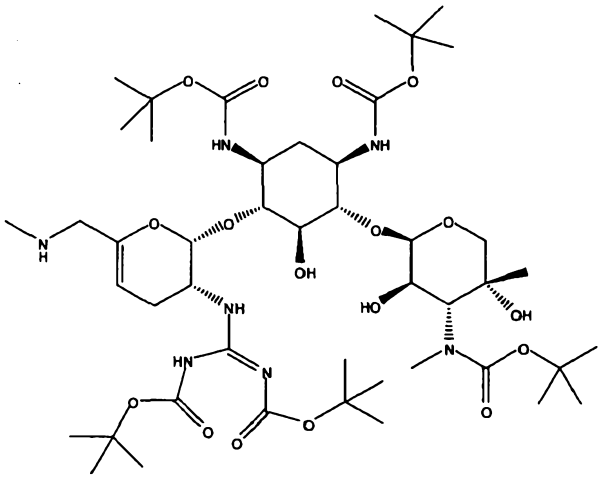
**6'-硝基苯磺醯基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3"-三Boc-紫蘇黴素**

按照**程序8**，2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3"-三Boc-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以氯化2-硝基苯磺醯之處理，獲得所要之6'-硝基苯磺醯基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3"-三Boc-紫蘇黴素，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



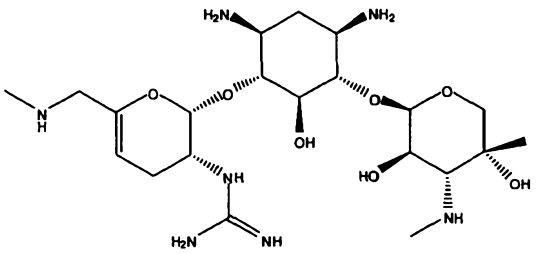
**6'-硝基苯磺醯基-6'-甲基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素**

按照**程序11**，將6'-硝基苯磺醯基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)以碘化甲烷處理，而產生所要之6'-硝基苯磺醯基-6'-甲基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1189.5, 實測值1190.0)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



**6'-甲基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素**

使6'-硝基苯磺醯基-6'-甲基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(0.081毫莫耳)接受關於硝基苯磺醯基去除保護之**程序9**，而產生所要之6'-甲基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(MS m/e $[M+H]^+$計算值1004.6, 實測值1005.1)，使其進行至下一步驟，無需進一步純化。



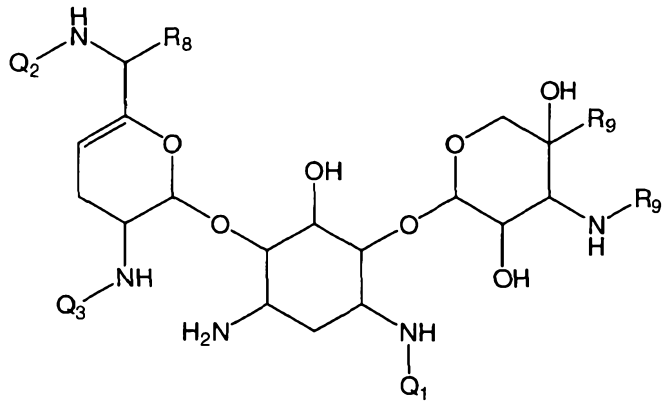
**6'-甲基-2'-胍鹽-紫蘇黴素**

使6'-甲基-2'-N,N-二Boc-胍鹽-1,3,3''-三Boc-紫蘇黴素(0.081毫

莫耳)接受關於Boc移除之**程序3-方法A**，產生粗製物，使其藉由**方法1-管柱A**純化，而產生6'-甲基-2'-胍鹽-紫蘇黴素(0.0029克，0.0058毫莫耳，7.1%產率)：MS m/e $[M+H]^+$計算值504.3，實測值504.4；CLND 94.3%純度.

**實例109**

結構(I)化合物：



(I)

其中至少一個$R_9$基團為氫，可根據上文所述之一般合成及純化程序製成，例如，在實例1-108之合成期間，製成其相應之3"與4"脫甲基化合物，且可使用上文所述一般純化程序之**方法1**或**方法3**，自粗產物純化。

**實例110**

**MIC檢測擬案**

最低抑制濃度(MIC)係藉由參考臨床與實驗室標準學會(CLSI)培養基微稀釋方法，根據M7-A7 [2006]測定。利用*大腸桿菌*ATCC 25922、*綠膿假單胞菌*ATCC 27853及*金黃色葡萄球菌*ATCC 29213之品質控制範圍，及關於比較物之說明標準，係如CLSI M100-S17 [2007]中所發表。簡言之，待測化合物之序列兩倍稀釋液係在2X濃度下，於Mueller Hinton培養基中製

成。將化合物稀釋液在96-井檢測板中，以1:1比例與細菌接種物混合。接種物係藉由菌落自先前日子所製備之瓊脂板之懸浮而製成。使細菌懸浮於無菌鹽水中，並添加至各檢測板中，以獲得最後濃度為$5x10^5$個CFU/毫升。將板在35℃下，於環境空氣中培養20小時。MIC係經測定為當與未經處理之對照物比較時會造成無可見細菌生長之待測化合物之最低濃度。關於某些代表性化合物之數據係示於下表1中。

表1

| 實例# | AECO001 | APAE001 |
|---|---|---|
| 1 | A | B |
| 2 | B | B |
| 3 | B | C |
| 4 | B | B |
| 5 | A | B |
| 6 | B | B |
| 7 | A | B |
| 8 | A | B |
| 9 | B | C |
| 10 | B | B |
| 11 | A | B |
| 12 | B | B |
| 13 | B | C |
| 14 | B | B |
| 15 | A | B |
| 16 | A | B |
| 17 | A | B |
| 18 | A | B |

| | | |
|---|---|---|
| 19 | A | B |
| 20 | C | C |
| 21 | B | B |
| 22 | B | B |
| 23 | C | C |
| 24 | B | B |
| 25 | B | B |
| 26 | B | B |
| 27 | B | C |
| 28 | B | B |
| 29 | B | C |
| 30 | A | B |
| 31 | B | B |
| 32 | A | B |
| 33 | A | B |
| 34 | A | B |
| 35 | A | B |
| 36 | A | B |
| 37 | A | B |
| 38 | A | B |
| 39 | A | B |
| 40 | B | B |
| 41 | A | B |
| 42 | B | B |
| 43 | A | A |
| 44 | A | B |
| 45 | A | B |
| 46 | A | B |
| 47 | B | B |
| 48 | A | B |
| 49 | A | B |

| | | |
|---|---|---|
| 50 | C | C |
| 51 | A | C |
| 52 | A | B |
| 53 | B | C |
| 54 | A | B |
| 55 | B | C |
| 56 | A | C |
| 57 | A | A |
| 58 | A | B |
| 59 | A | B |
| 60 | A | B |
| 61 | A | B |
| 62 | A | B |
| 63 | A | B |
| 64 | A | B |
| 65 | B | B |
| 66 | A | B |
| 67 | B | B |
| 68 | B | B |
| 69 | A | B |
| 70 | B | C |
| 71 | B | C |
| 72 | B | B |
| 73 | B | B |
| 74 | B | C |
| 75 | B | C |
| 76 | B | B |
| 77 | B | B |
| 78 | A | B |
| 79 | B | C |
| 80 | A | A |

| | | |
|---|---|---|
| 81 | B | C |
| 82 | B | C |
| 83 | B | C |
| 84 | A | B |
| 85 | A | B |
| 86 | B | B |
| 87 | B | B |
| 88 | B | B |
| 89 | A | B |
| 90 | A | B |
| 91 | A | A |
| 92 | A | C |
| 93 | A | B |
| 94 | B | C |
| 95 | A | C |
| 96 | A | B |
| 97 | A | B |
| 98 | B | B |
| 99 | B | B |
| 100 | B | C |
| 101 | A | B |
| 102 | A | B |
| 103 | A | A |
| 104 | A | B |
| 105 | C | C |
| 106 | A | B |
| 107 | B | A |
| 108 | A | B |

* AECO001 為 ATCC25922 ， 而 APAE001 為 ATCC27853 。

** MIC 索 引 ：

MIC 為 1.0 微克 / 毫升或較少 = A

MIC 大於 1.0 微克 / 毫升至 16.0 微克 / 毫升 = B

MIC 大於 16.0 微克 / 毫升 = C

**實例 111**

**活體內功效模式**

如下文表 2 中所示，某些代表性化合物與某些已知胺基糖苷類 ( 意即間他黴素 (gentamicin) 與丁胺卡那黴素 ) 係在感染之老鼠敗血病模式中經測試關於活體內功效。兩種模式係對各化合物操作，使用*大腸桿菌*與*綠膿假單胞菌* QC 菌株。兩種研究係採用相同設計。將雄性 CD-1 (CRL)-衍生之老鼠 ( 個別體重 24±2 克 ) 以腹膜腔內接種 2 x LD90-100 劑量之*大腸桿菌* ATCC 25922 (4.5 x 105 CFU/ 老鼠 )，在含有 5% 黏液素之 0.5 毫升 BHI 培養基中，或 2 x LD90-100 劑量之*綠膿假單胞菌* ATCC 27853 (5.8 x 104 CFU/0.5 毫升 / 老鼠 )，在含有 5% 黏液素之 BHI 培養基中。於細菌激發後 1 小時下，老鼠係接受單一皮下或靜脈內劑量之媒劑或待測物質，以評估活體內抗傳染活性。死亡率係在細菌接種之後每日記錄一次，歷經 7 天。於兩種研究中，單一靜脈內或皮下劑量之所有待測化合物係以劑量依賴方式改良存活率，如表 2 中所見及者。

表 2

| 待測<br>化合物 | MIC<br>*大腸桿菌* | MIC<br>*綠膿假單胞菌* | ED50/MIC<br>*大腸桿菌* | ED50/MIC<br>*綠膿假單胞菌* |
|---|---|---|---|---|
| 間他黴素<br>(Gentamicin) | A | A | 2.4 | 12 |
| 丁胺卡那黴素 | B | B | 1.5 | 13 |
| 實例1 | A | B | <2 | 4 |
| 實例15 | A | B | <1 | 1 |
| 實例16 | A | B | 1 | 3 |
| 實例17 | A | B | 1 | 5 |
| 實例22 | B | B | 1 | 8 |
| 實例57 | A | A | 2 | 14 |
| 實例96 | A | B | <1 | 3 |
| 實例103 | A | A | 2 | 6 |

* MIC 索引：

MIC 為 1.0 微克 / 毫升或較少 = A

MIC 大於 1.0 微克 / 毫升至 16.0 微克 / 毫升 = B

MIC 大於 16.0 微克 / 毫升 = C

** ED50 值為毫克 / 公斤

## 實例 112

如下文表 3 中所示，某些二取代之紫蘇黴素衍生物、某些單取代之紫蘇黴素衍生物及紫蘇黴素係針對含有經確認抗藥性機制而會在許多胺基糖苷類中以共價方式修改 6'-胺基之 QC 與胺基糖苷抗藥性菌株，進行測試。此等 MIC 檢測係按照如實例 110 中所提出之相同擬案進行。如所示，在 6'-位置上具有甲基以外之基團之經取代紫蘇黴素衍生物，具有針對會表現 AAC6'-修改酵素之菌種之經改良活性。再者，

二取代之紫蘇黴素衍生物係針對會表現AAC6'-修改酵素之菌種顯示優越活性，相對於單取代之衍生物。

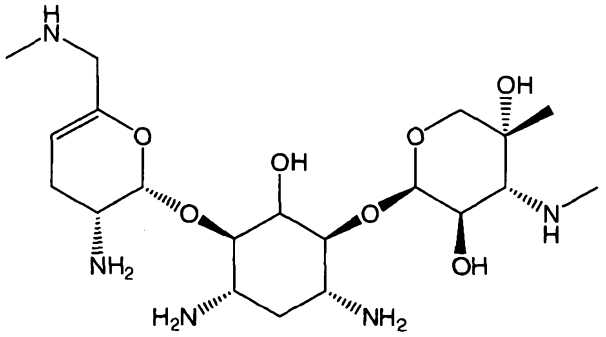
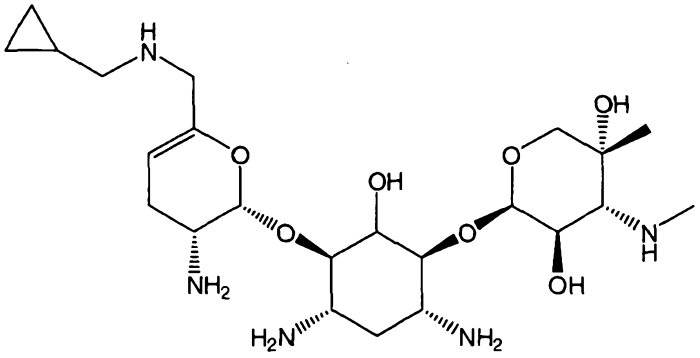
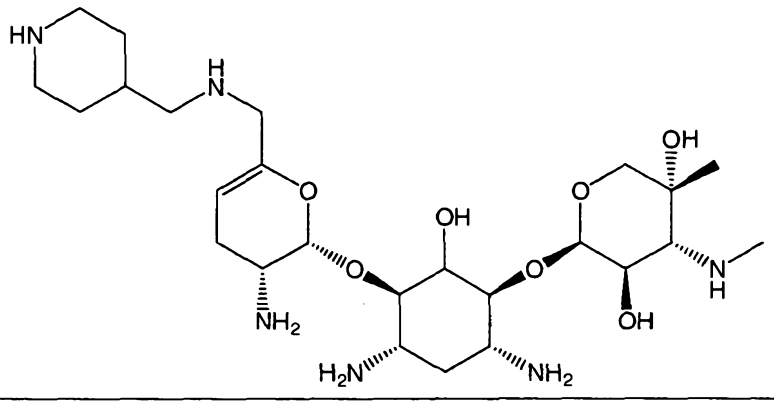
表3

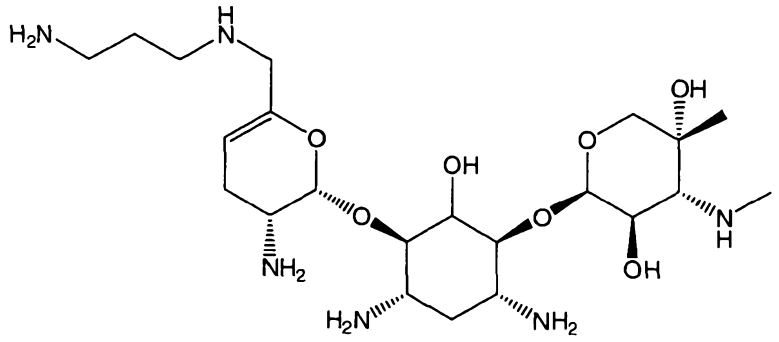
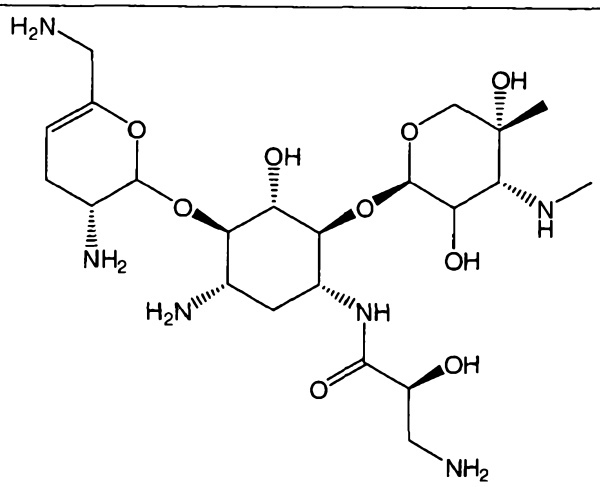
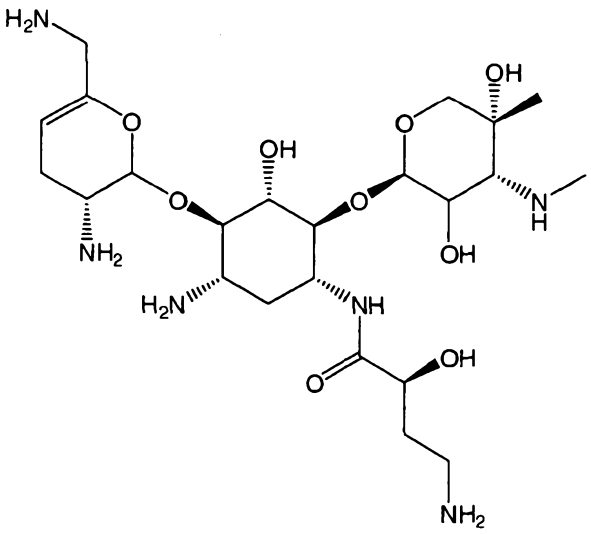
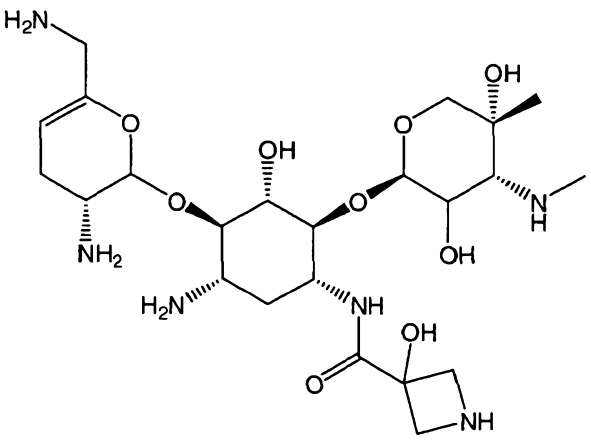
| 待測化合物 | AECO001 | AECO040 | ASMA003 | AACA005 |
|---|---|---|---|---|
| 紫蘇黴素 | 0.5 | 32 | 8 | 32 |
| 單取代之化合物1 | 1 | >64 | 1 | 2 |
| 單取代之化合物2 | 1 | 1 | 0.5 | 4 |
| 單取代之化合物3 | 0.5 | 0.25 | 1 | 0.5 |
| 單取代之化合物4 | 2 | 16 | 1 | 1 |
| 單取代之化合物5 | 0.5 | 8 | 2 | 32 |
| 單取代之化合物6 | 0.5 | 4 | 4 | 16 |
| 單取代之化合物7 | 1 | 4 | 16 | 32 |
| 實例1 | 0.5 | 0.5 | 2 | 2 |
| 實例12 | 1 | 0.5 | 4 | 2 |
| 實例13 | 1 | 0.125 | 2 | 2 |
| 實例16 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 實例17 | 1 | 0.5 | 2 | 2 |
| 實例18 | 1 | 0.25 | 4 | 2 |
| 實例48 | 1 | 0.5 | 2 | 2 |
| 實例61 | 1 | 16 | 4 | 2 |

*索引：

| 菌種 | ACH密碼 | 表現型 |
|---|---|---|
| *大腸桿菌* | AECO001 | ATCC25922 |
| | AECO040 | AAC(6')-I |
| *黏質沙雷氏菌* | ASMA003 | ANT(2") + AAC(6') |
| *醋酸鈣不動桿菌* | AACA005 | AAC(6')-I |

**比較化合物：

| 單取代之化合物# | 結構 |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |

| | |
|---|---|
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |

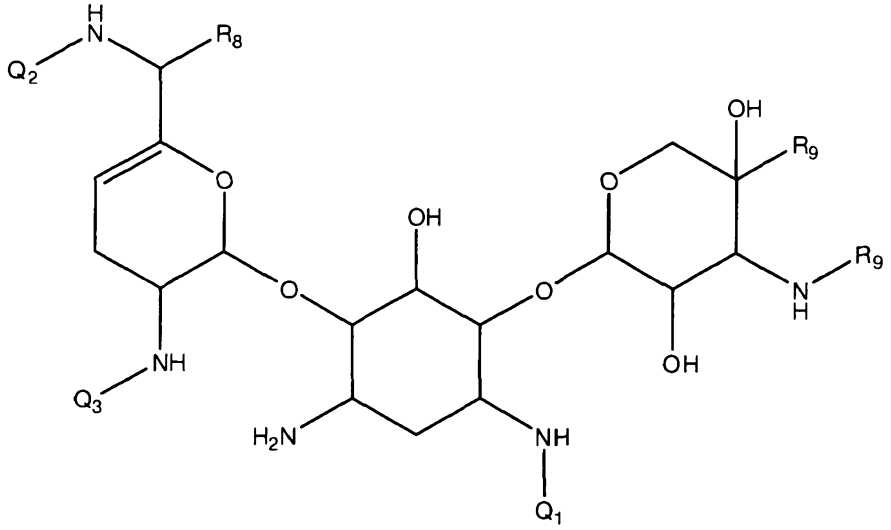
在本專利說明書中所引用之所有美國專利、美國專利申

請案公報、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利刊物，係以其全文併於本文供參考，達不會與本說明文不一致之程度。

自前文應明瞭的是，雖然本發明之特殊具體實施例已針對說明之目的而被描述於本文中，但各種修正可在未偏離本發明之精神與範圍下施行。因此，本發明除了如隨文所附之請求項以外，並不受到限制。

## 五、中文發明摘要：

本發明係揭示具有抗細菌活性之化合物。該化合物具有下列結構(I)：

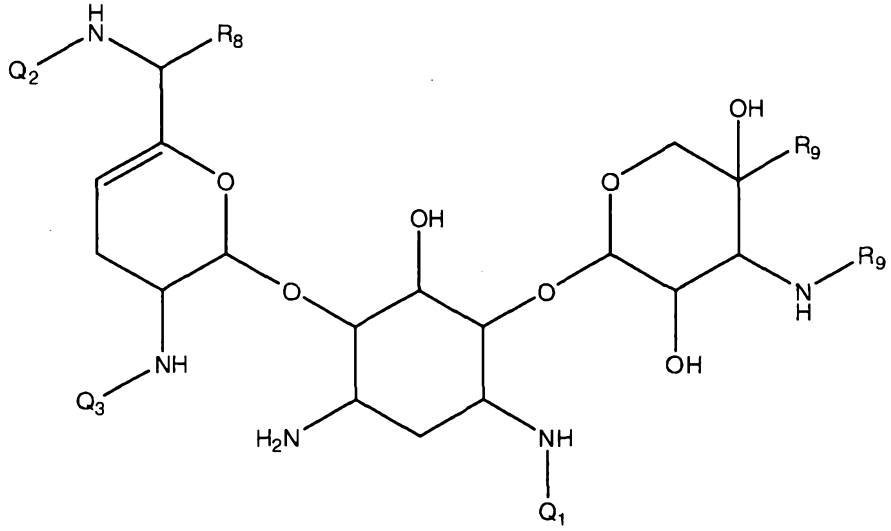


(I)

包括其立體異構物、藥學上可接受之鹽及前體藥物，其中$Q_1$, $Q_2$, $Q_3$, $R_8$及$R_9$均如本文定義。亦揭示與此種化合物之製備及用途有關聯之方法，以及包含此種化合物之醫藥組合物。

## 六、英文發明摘要：

Compounds having antibacterial activity are disclosed. The compounds have the following structure (I):

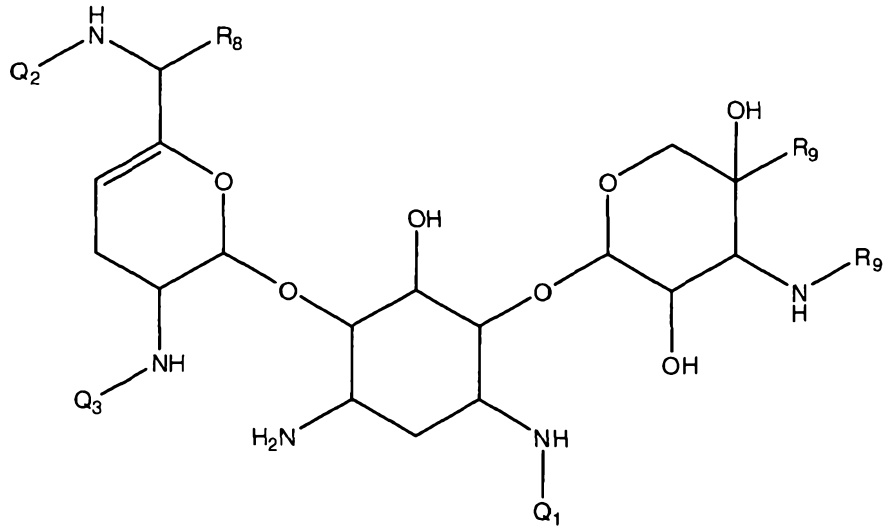


(I)

including stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, wherein $Q_1$, $Q_2$, $Q_3$, $R_8$ and $R_9$ are as defined herein. Methods associated with preparation and use of such compounds, as well as pharmaceutical compositions comprising such compounds, are also disclosed.

# 十、申請專利範圍：

1. 一種具有下列結構(I)之化合物：

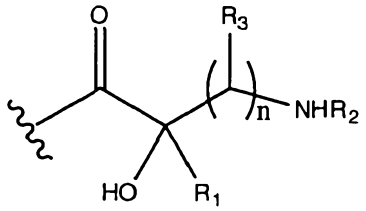


(I)

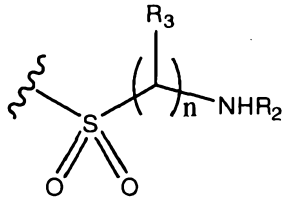
或其立體異構物、藥學上可接受之鹽或前體藥物，

其中：

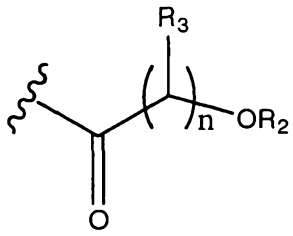
$Q_1$為氫，



，



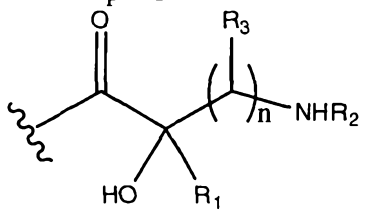
，或



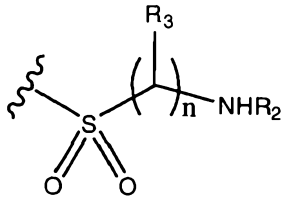
；

$Q_2$為氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷

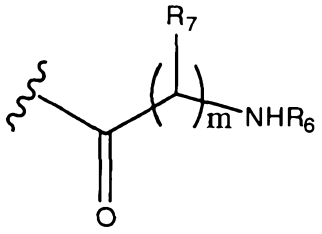
基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(=NH)NR_4R_5$、$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$，



，

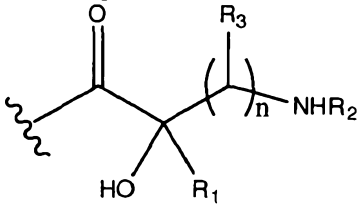


，或

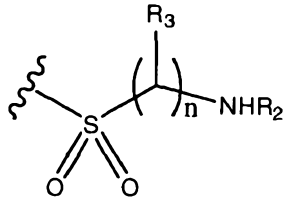


；

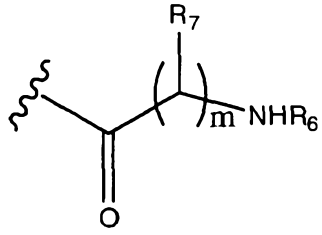
$Q_3$為氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(=NH)NR_4R_5$、$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$，



，



，或



；

各$R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$, $R_8$及$R_{10}$係獨立為氫或$C_1$-$C_6$烷基，或$R_1$與$R_2$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環，或$R_2$與$R_3$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環，或$R_1$與$R_3$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之碳環，或$R_4$與$R_5$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環；

各$R_6$與$R_7$係獨立為氫、羥基、胺基或$C_1$-$C_6$烷基，或$R_6$與$R_7$和彼等所連接之原子一起，可形成具有4至6個環原子之雜環；

各$R_9$係獨立為氫或甲基；

各$R_{11}$係獨立為氫、羥基、胺基或$C_1$-$C_6$烷基；

各$R_{12}$係獨立為羥基或胺基；

各n係獨立為0至4之整數；

各m係獨立為0至4之整數；且

各p係獨立為1至5之整數，及

其中(i) $Q_1$, $Q_2$及$Q_3$之至少兩個不為氫，與(ii)若$Q_1$為氫，則$Q_2$與$Q_3$之至少一個為$-C(=NH)NR_4R_5$。

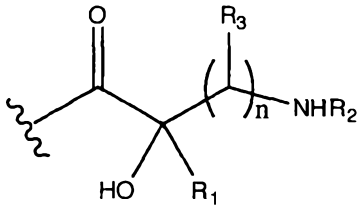
2. 如請求項1之化合物，其中$R_8$為氫。

3. 如請求項1或2之化合物，其中各$R_9$為甲基。

4. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中$Q_1$與$Q_2$不為氫。

5. 如請求項4之化合物，其中$Q_3$為氫。

6. 如請求項4或5之化合物，其中$Q_1$為：



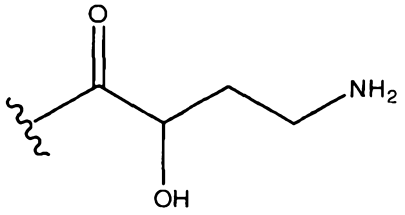
其中：

$R_1$為氫；

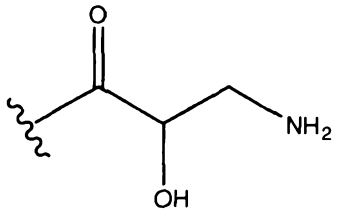
$R_2$為氫；且

各$R_3$為氫。

7. 如請求項6之化合物，其中$Q_1$為：

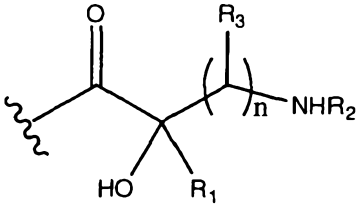


或



。

8. 如請求項4或5之化合物，其中$Q_1$為：

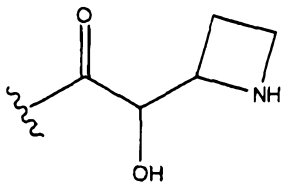
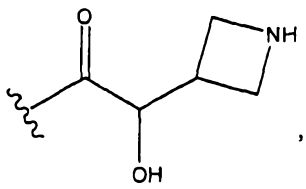
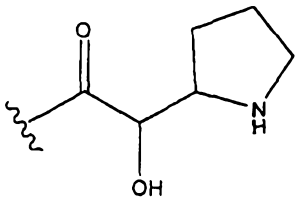
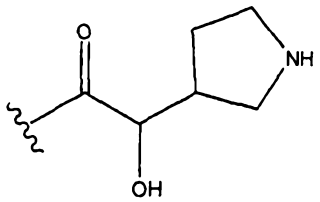
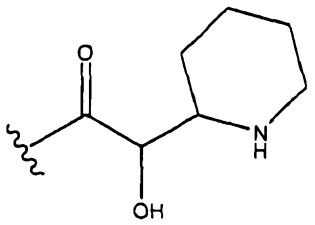
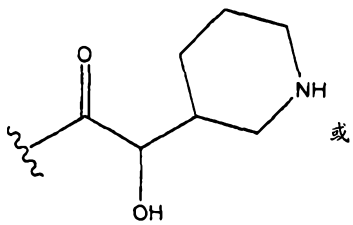
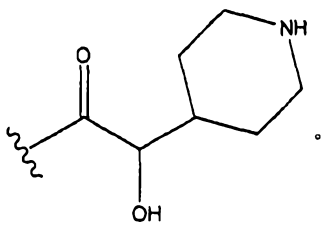


其中：

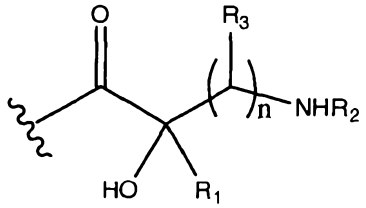
$R_1$為氫；且

$R_2$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。

9. 如請求項8之化合物，其中$Q_1$為：

10. 如請求項4或5之化合物，其中$Q_1$為：

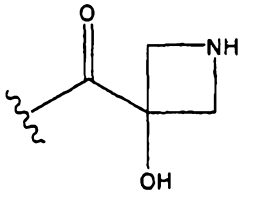


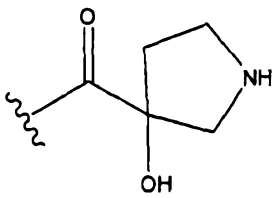
其中：

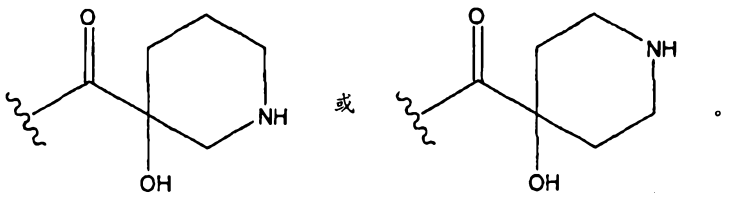
$R_3$為氫；且

$R_1$與$R_2$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。

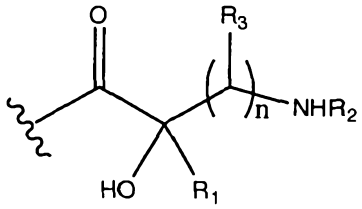
11. 如請求項10之化合物，其中$Q_1$為：







12. 如請求項4或5之化合物，其中$Q_1$為：

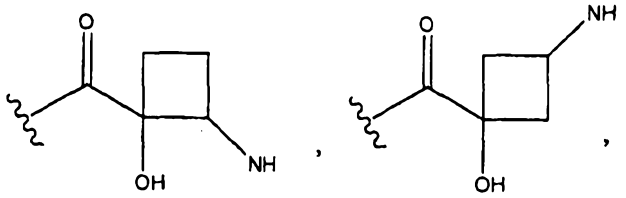


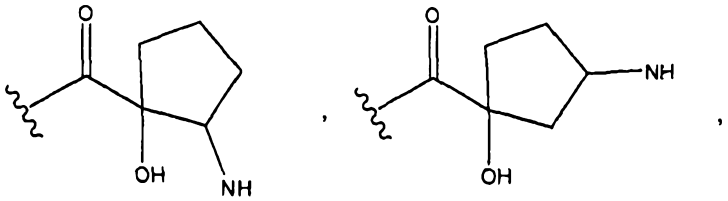
其中：

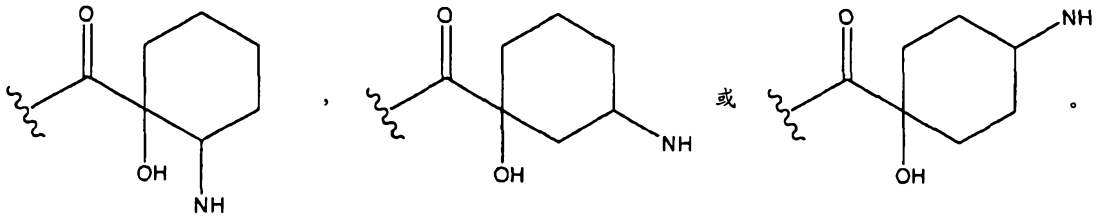
$R_2$為氫；且

$R_1$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之碳環。

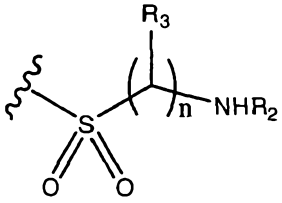
13. 如請求項12之化合物，其中$Q_1$為：







14. 如請求項4或5之化合物，其中$Q_1$為：

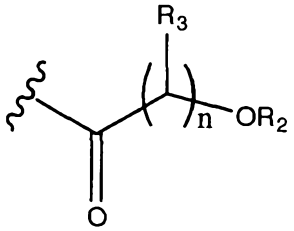


其中：

$R_2$為氫；且

各$R_3$為氫。

15. 如請求項4或5之化合物，其中$Q_1$為：



其中：

$R_2$為氫；且

各$R_3$為氫。

16. 如請求項4-15中任一項之化合物，其中$Q_2$為$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$。

17. 如請求項16之化合物，其中各$R_{10}$為氫。

18. 如請求項17之化合物，其中各$R_{11}$為氫。

19. 如請求項4-15中任一項之化合物，其中$Q_2$為視情況經取代之環烷基烷基。

20. 如請求項19之化合物，其中$Q_2$係為未經取代。

21. 如請求項19之化合物，其中$Q_2$係被羥基或胺基取代。

22. 如請求項4-15中任一項之化合物，其中$Q_2$為視情況經取代之雜環基烷基。

23. 如請求項22之化合物，其中$Q_2$係為未經取代。

24. 如請求項22之化合物，其中$Q_2$係被羥基或胺基取代。

25. 如請求項4之化合物，其中該化合物為：

6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(R)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-甲基-環丙基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-甲基-六氫吡啶基-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(R)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-環丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-丙醇)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-六氫吡啶-4-基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-環丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-丙醇)-2',3-二 PNZ-1-(N-Boc-4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-2-羥基-丙基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-丙醇)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素；

6'-(2(S)-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-胺基-乙磺醯胺)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-4-胺基-丁基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-(1-羥基-3-甲胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-環丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-四氫吡咯-2-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(3-羥基-一氮四圜-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-胺基-2(S)-羥基-丙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(1-羥基-3-胺基-環丁基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-甲基環丙基-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(2-羥基-乙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素；

6'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(3-羥基-四氫吡咯-3-基-乙醯基)-紫蘇黴素；

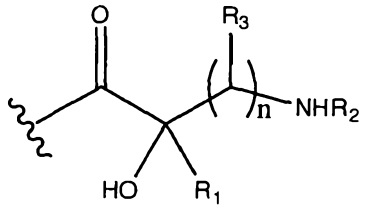
6'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(2-(一氮四圜-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素；或

6'-(甲基-3-胺基-1-羥基-環丁基)-1-(2-(一氮四圓-3-基)-2-羥基-乙醯基)-紫蘇黴素。

26. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中$Q_1$與$Q_3$不為氫。

27. 如請求項26之化合物，其中$Q_2$為氫。

28. 如請求項26或27之化合物，其中$Q_1$為：



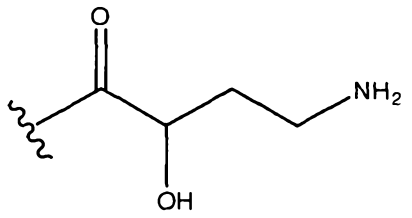

其中：

$R_1$為氫；

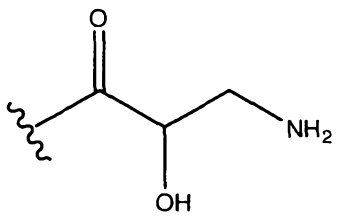
$R_2$為氫；且

各$R_3$為氫。

29. 如請求項28之化合物，其中$Q_1$為：

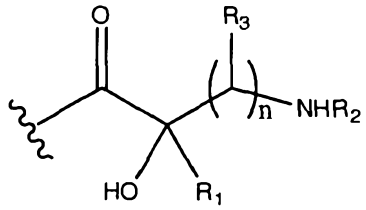



或




。

30. 如請求項26或27之化合物，其中$Q_1$為：

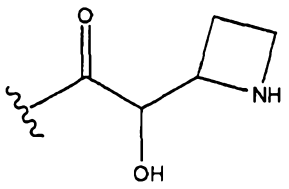
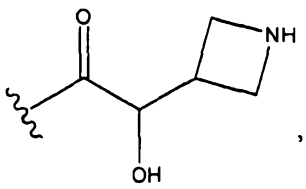
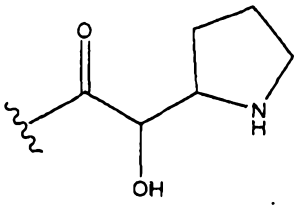
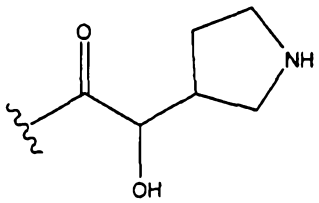
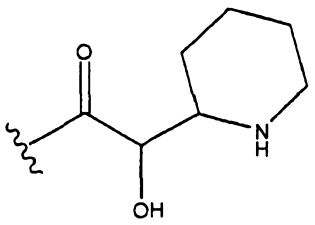
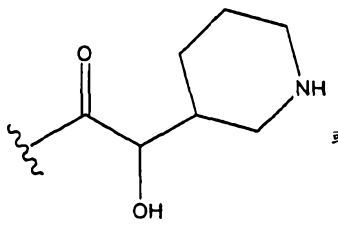
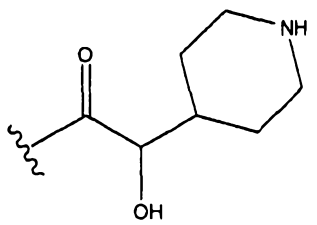



其中：

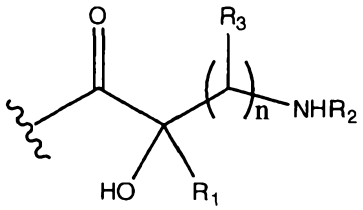
$R_1$為氫；且

$R_2$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。

31. 如請求項30之化合物，其中$Q_1$為：

32. 如請求項26或27之化合物，其中$Q_1$為：

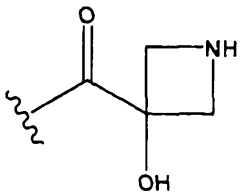


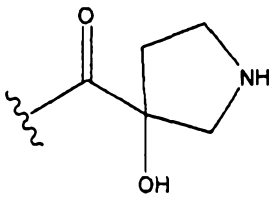
其中：

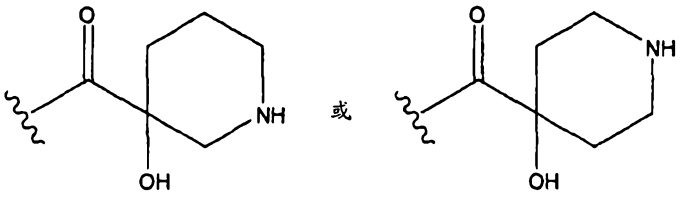
$R_3$為氫；且

$R_1$與$R_2$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之雜環。

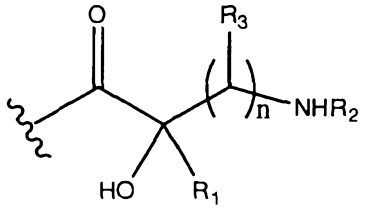
33. 如請求項32之化合物，其中$Q_1$為：








34. 如請求項26或27之化合物，其中$Q_1$為：

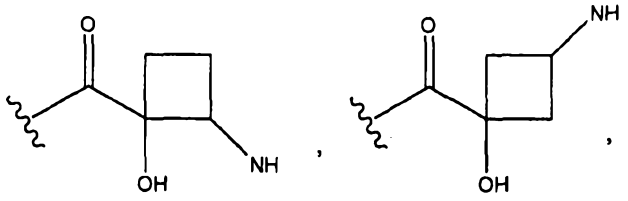


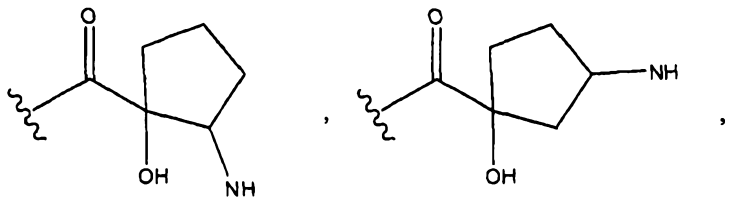

其中：

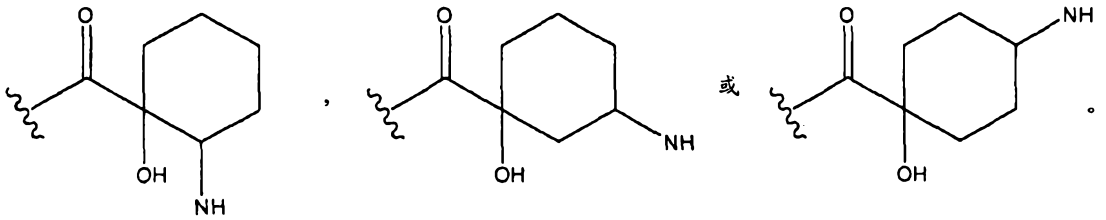
$R_2$為氫；且

$R_1$與$R_3$和彼等所連接之原子一起形成具有4至6個環原子之碳環。

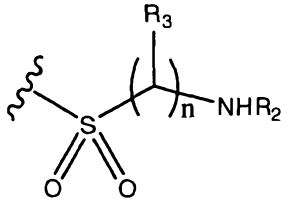
35. 如請求項34之化合物，其中$Q_1$為：




36. 如請求項26或27之化合物，其中$Q_1$為：

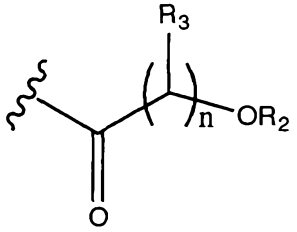


其中：

$R_2$為氫；且

各$R_3$為氫。

37. 如請求項26或27之化合物，其中$Q_1$為：



其中：

$R_2$為氫；且

各$R_3$為氫。

38. 如請求項26-37中任一項之化合物，其中$Q_3$為$-(CR_{10}R_{11})_pR_{12}$。

39. 如請求項38之化合物，其中各$R_{10}$為氫。

40. 如請求項39之化合物，其中各$R_{11}$為氫。

41. 如請求項26-37中任一項之化合物，其中$Q_3$為視情況經取代之環烷基烷基。

42. 如請求項41之化合物，其中$Q_3$係為未經取代。

43. 如請求項41之化合物，其中$Q_3$係被羥基或胺基取代。

44. 如請求項26-37中任一項之化合物，其中$Q_3$為視情況經取代之雜環基烷基。

45. 如請求項44之化合物，其中$Q_3$係為未經取代。

46. 如請求項44之化合物，其中$Q_3$係被羥基或胺基取代。

47. 如請求項26-37中任一項之化合物，其中$Q_3$為視情況經取代之雜環基。

48. 如請求項47之化合物，其中$Q_3$係為未經取代。

49. 如請求項47之化合物，其中$Q_3$係被羥基或胺基取代。

50. 如請求項26-37中任一項之化合物，其中$Q_3$為-C(=NH)$NH_2$。

51. 如請求項26之化合物，其中該化合物為：

2'-(3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

2'-(2(S)-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

2'-(一氮四圜-3-基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

2'-(2-胺基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

2'-(2-羥基-乙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

2'-(2-羥基-丙醇)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

2'-(2-羥基-3-胺基-丙基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；

2'-胍鹽-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素；或

2'-(甲基-反式-3-胺基-環丁基)-1-(4-胺基-2(S)-羥基-丁醯基)-紫蘇黴素。

52. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中$Q_2$與$Q_3$不為氫。

53. 如請求項52之化合物，其中$Q_1$為氫。

54. 如請求項52或53之化合物，其中$Q_2$為-C(=NH)$NH_2$。

55. 如請求項52-54中任一項之化合物，其中$Q_3$為-C(=NH)$NH_2$。

56. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1-55中任一項之化合物，或其立體異構物、藥學上可接受之鹽或前體藥物，及藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

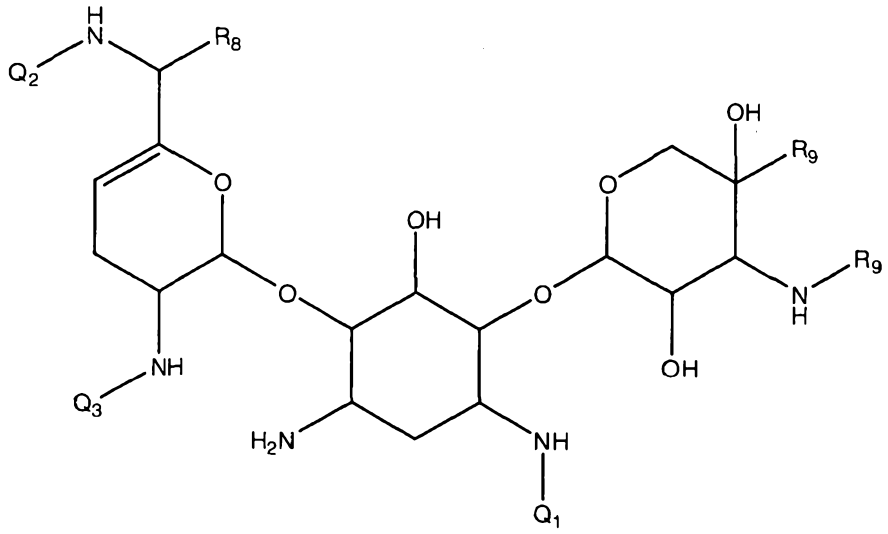
57. 一種在有需要之哺乳動物中治療細菌感染之方法，其包括對該哺乳動物投予有效量之如請求項1-55中任一項之化合物或如請求項56之組合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：




(I)