[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07H 17/08
C07H 15/26 C07H 13/12

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99815303.6

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1147500C

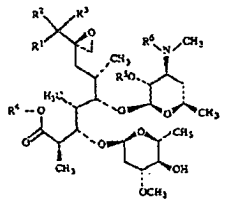
[22] 申请日 1999.12.29 [21] 申请号 99815303.6
[30] 优先权
[32] 1998.12.30 [33] HR [31] P980646A
[86] 国际申请 PCT/HR1999/000035 1999.12.29
[87] 国际公布 WO00/40589 英 2000.7.13
[85] 进入国家阶段日期 2001.6.29
[71] 专利权人 普利瓦药物工业公司
地址 克罗地亚萨格勒布
[72] 发明人 G·布瑞克 G·拉扎瑞弗斯克
G·库伯瑞赫尔
审查员 夏凤娟
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 黄革生

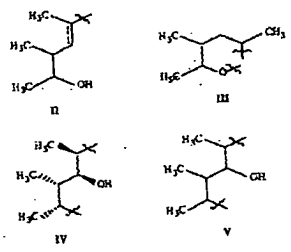
权利要求书 7 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 竹桃霉素类的新衍生物

[57] 摘要

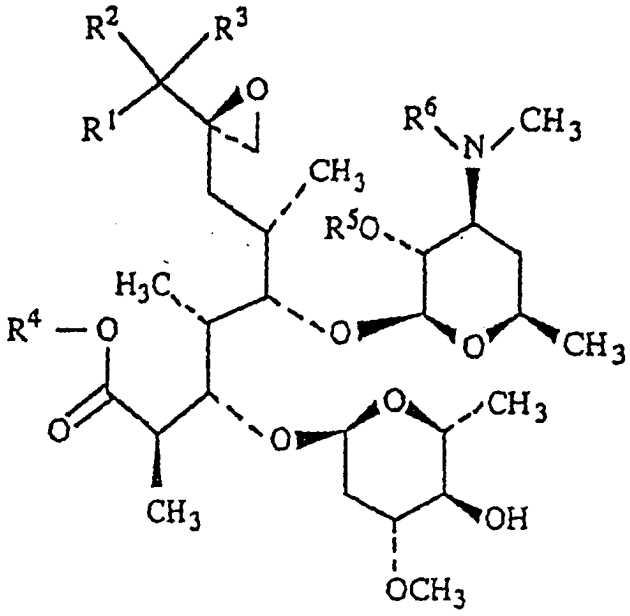
本发明涉及来自具有通式(I)的大环内酯物抗生素竹桃霉素类的新化合物，其中 R^1 单独是指 $-CH_2CH_3$ 基团或式(II)片段，和 R^2 一起是式(III)片段，或者和 R^4 一起是式(IV)片段或式(V)片段，R^2 和 R^3 一起是酮，或者和 R^1 一起是式(III)片段，R^3 单独是指 OH 基团，或者和 R^2 一起是酮，R^4 单独是指甲基，或者和 R^1 一起是式(IV)片段或式(V)片段，R^5 单独是指氢或苯甲氧基羰基，R^6 单独是指氢、甲基或苯甲氧基羰基，本发明还涉及用于制备这些化合物的中间体、制备它们的方法以及它们与无机或有机酸形成的可药用加成盐。





ISSN1008-4274

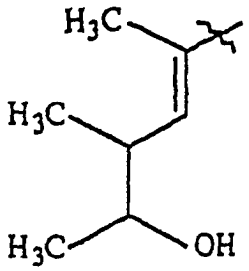
1. 具有如下通式(I)的化合物以及它们与无机或有机酸形成的可药用加成盐，



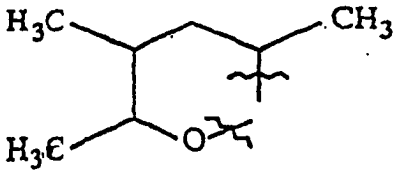
I

其中

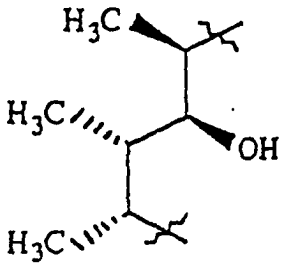
R^1单独是指$-CH_2CH_3$基团或式(II)片段，和R^2一起是式(III)片段，或者和R^4一起是式(IV)片段或式(V)片段，



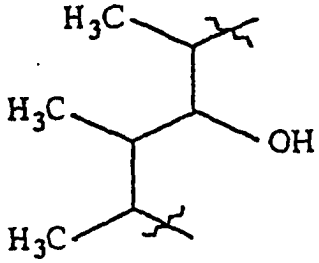
II



III



IV



V

R^2和R^3一起是酮，或者和R^1一起是式(III)片段，
R^3单独是指OH基团，或者和R^2一起是酮，
R^4单独是指甲基，或者和R^1一起是式(IV)片段或式(V)片段，
R^5单独是指氢或苯甲氧基羰基，
R^6单独是指氢、甲基或苯甲氧基羰基。

2. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1和R^4一起是式(IV)片段，R^2和R^3一起是酮，且R^5和R^6相同，均为苯甲氧基羰基。

3. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1是$-CH_2CH_3$基团，R^2和R^3一起是酮，R^4是甲基，且R^5和R^6相同，均为苯甲氧基羰基。

4. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1和R^4一起是式(V)片段，R^2和R^3一起是酮，且R^5和R^6相同，均为苯甲氧基羰基。

5. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1是式(II)片段，R^2和R^3一起是酮，R^4是甲基，且R^5和R^6相同，均为苯甲氧基羰基。

6. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1是$-CH_2CH_3$基团，R^2和R^3一起是酮，R^4是甲基，且R^5和R^6相同，均为氢。

7. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1和R^4一起是式(V)片段，R^2和R^3一起是酮，且R^5和R^6相同，均为氢。

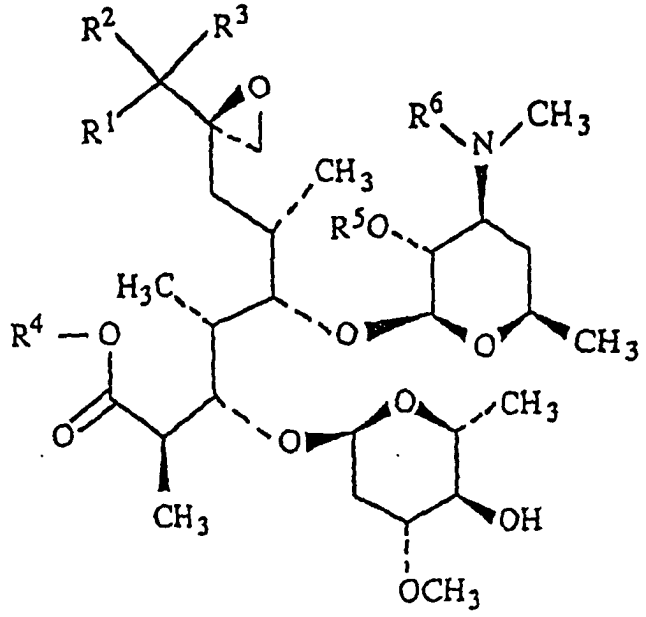
8. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1和R^2一起是式(III)片段，R^3是OH基团，R^4是甲基，且R^5和R^6相同，均为氢。

9. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1是$-CH_2CH_3$基团，R^2和R^3一起是酮，R^4和R^6相同，均为甲基，且R^5是氢。

10. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1和R^4一起是式(V)片段，R^2和R^3一起是酮，R^5是氢，且R^6是甲基。

11. 根据权利要求1的化合物，其特征在于R^1和R^2一起是式(III)片段，R^3是OH基团，R^4和R^6相同，均为甲基，且R^5是氢。

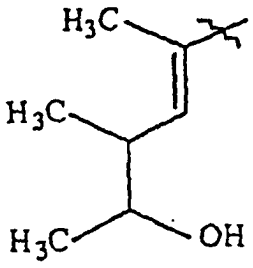
12. 制备具有如下通式（I）的化合物以及它们与无机或有机酸形成的可药用加成盐的方法，



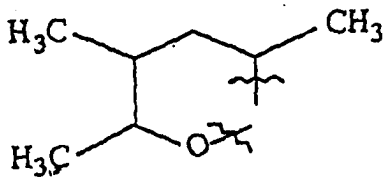
I

其中

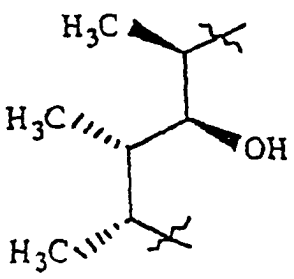
R^1单独是指$-CH_2CH_3$基团或式(II)片段，和R^2一起是式(III)片段，或者和R^4一起是式(IV)片段或式(V)片段，



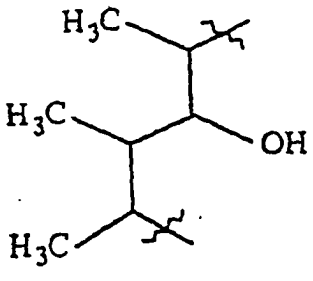
II



III



IV



V

R^2和R^3一起是酮，或者和R^1一起是式（III）片段，

R^3单独是指OH基团；或者和R^2一起是酮，

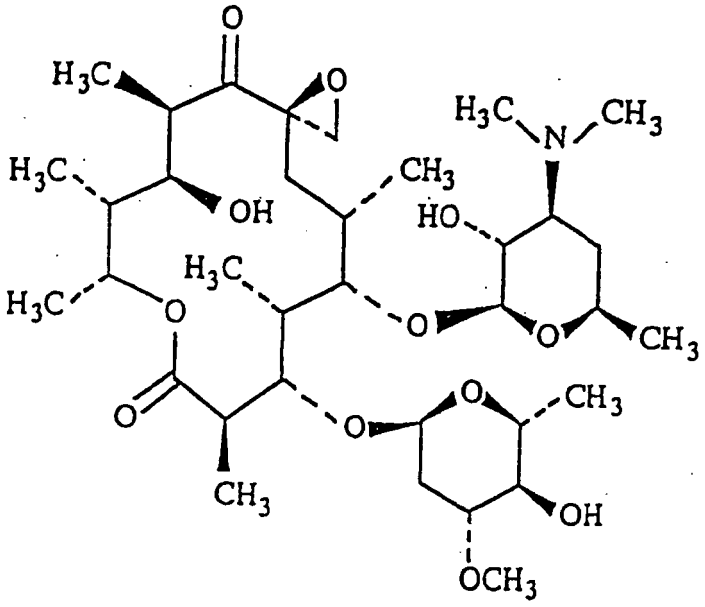
R^4单独是指甲基，或者和R^1一起是式（IV）片段或式（V）片段，

R^5单独是指氢或苯甲氧基羰基，

R^6单独是指氢、甲基或苯甲氧基羰基，

该方法包括如下步骤：

(a) 在存在第一碱的条件下，于第一惰性溶剂中，使具有式（VI）的竹桃霉素



VI

与苯甲氧基羰基氯反应，获得具有通式(I)的2'-*O*,3'-N-二(苯甲氧基羰基)-3'-N-脱甲基-竹桃霉素，其中R^1和R^4一起是式(IV)片段，R^2和R^3一起是酮，且R^5和R^6相同，均为苯甲氧基羰基，

(b) 在-15℃至室温的温度下，在适合的非质子溶剂或溶剂混合物中，存在相应第二碱时，将以上获得的2'-*O*,3'-N-二(苯甲氧基羰基)-3'-N-脱甲基-竹桃霉素用甲基化剂甲基化，产生包含多种具有式(I)的化合物的混合物，

(c) 在甲苯:乙酸乙酯=1:1 的系统中在硅胶柱上分离所述混合物，获得

色谱分析上均质的第一化合物2A，其中R^1是$-CH_2CH_3$基团，R^2和R^3一起是酮，R^4是甲基，且R^5和R^6相同，均为苯甲氧基羰基，

具有通式(I)的色谱分析上均质的第二化合物 2B,其中 R^1和 R^4一起是式(V)片段, R^2和 R^3一起是酮, 且 R^5和 R^6相同, 均为苯甲氧基羰基, 和

具有通式(I)的色谱分析上均质的第三化合物 2C, 其中 R^1是式(II)片段, R^2和 R^3一起是酮, R^4是甲基, 且 R^5和 R^6相同, 均为苯甲氧基羰基,

(d) 分别把所述化合物 2A、2B 和 2C 在低级醇溶液中, 在存在 pH 为 5 的 NaOAc/HOAc 缓冲液以及催化剂时, 在 10^5 Pa 的氢气压力下于室温在氢解条件下进行反应, 分别获得,

对于 2A, 具有通式(I)的化合物 3A, 其中 R^1-R^4具有在化合物 2A 中给出的相同含义, 且 R^5和 R^6相同, 均为氢, 和

对于 2B, 具有通式(I)的化合物 3B, 其中 R^1-R^4具有在化合物 2B 中给出的相同含义, 且 R^5和 R^6相同, 均为氢, 和

对于 2C, 具有通式(I)的化合物 3C, 其中 R^1和 R^2一起是式(III)片段, R^3是 OH 基团, R^4是甲基, 且 R^5和 R^6相同, 均为氢,

(e) 分别将所述化合物 3A、3B 和 3C 的每一种, 在存在 1-4.2 当量的氢源时, 在第二惰性溶剂中, 在反应混合物的回流温度下, 用 1-6.2 当量的 36% 的甲醛进行 3' 位的还原甲基化, 分别获得,

对于 3A, 具有通式(I)的化合物 4A, 其中 R^1-R^4具有在化合物 2A 中给出的相同含义, R^5是氢, R^6是甲基, 和

对于 3B, 具有通式(I)的化合物 4B, 其中 R^1-R^4具有在化合物 2B 中给出的相同含义, R^5是氢, R^6是甲基, 和

对于 3C, 具有通式(I)的化合物 4C, 其中 R^1-R^4具有在化合物 3C 中给出的相同含义, R^5是氢, R^6是甲基,

(f) 任选地将所述化合物 4A、4B 和 4C 与无机或有机酸反应, 获得它们的可药用加成盐。

13. 权利要求 12 的制备通式(I)的化合物的方法, 其中所述第一碱是碳酸氢钠。

14. 权利要求 12 的制备通式(I)的化合物的方法, 其中所述第一惰性溶剂选自苯和甲苯。

15. 权利要求 12 的制备通式(I)的化合物的方法, 其中所述甲基

化剂是甲基碘。

16. 权利要求 12 的制备通式（I）的化合物的方法，其中所述第二碱是氢化钠。

17. 权利要求 12 的制备通式（I）的化合物的方法，其中所述甲基化在 0－5℃进行。

18. 权利要求 12 的制备通式（I）的化合物的方法，其中所述非质子溶剂是 DMSO 和 THF 的 1/1 混合物。

19. 权利要求 12 的制备通式（I）的化合物的方法，其中所述低级醇是乙醇。

20. 权利要求 12 的制备通式（I）的化合物的方法，其中所述催化剂选自钯黑和炭载钯。

21. 权利要求 12 的制备通式（I）的化合物的方法，其中所述氢源是 98－100％的甲酸。

22. 权利要求 12 的制备通式（I）的化合物的方法，其中所述第二惰性溶剂选自卤代烃、低级醇和低级酮。

竹桃霉素类的新衍生物

技术领域

本发明涉及来自大环内酯物抗生素竹桃霉素类的新化合物、用于其制备的中间体、其制备的方法以及其与无机或有机酸形成的可药用加成盐。

背景技术

竹桃霉素是一种大环内酯抗生素（美国专利 2,757,123），具有与红霉素 A 相似的活性谱。竹桃霉素结构的特征是一个 14 元内酯环，C-9 位带有一个酮基，C-5 位为糖德糖胺（desosamin），C-3 位为齐墩果糖，以及还有三个 OH 基团。它与其它多氧大环内酯的区别在于 C-8 原子上连接了一个外环（exocyclic）环氧环。较早的研究（JACS 82, 3225-3227, 1960; JOC 51, 5397-5400, 1986）显示其在酸性和碱性环境中具有异常的敏感性。在酸性介质中 C-8 环氧化物被打开、齐墩果糖被切割并出现苷元（aglycone）环的收缩。碱作用使 H-10 和 OH-11 发生脱水反应，产生 C-10/C-11 双键，形成脱水竹桃霉素。所有这些转换均导致抗生素作用的丧失。

已知在红霉素 A 中 OH 基团参与的相似转换可以成功地被它的 O-甲基化所抑制（Watanabe Y.等，美国专利 4,331,803, 5/1982）。通过红霉素 A 与苯甲氧基羰基氯反应、之后对获得的 2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）衍生物进行甲基化，在消除保护基团并进行 N-甲基化后，除 6-*O*-甲基红霉素（克拉霉素）之外还获得相当大量的 11-*O*-甲基红霉素和多取代类似物（Morimo S.等，抗生素杂志（J. Antibiotics）1984, 37, 187）。克拉霉素在酸性介质中显著地比红霉素 A 稳定，并

显示出增强的体外抗革兰氏阳性菌株活性（Kirst H. A.等，抗微生物剂和化学疗法（Antimicrobial Agents and Chemother.），1989，1419）。同样地，还合成了阿奇霉素的一系列O-甲基衍生物（Kobrehel G等，美国专利5,250,518，5/1993）。

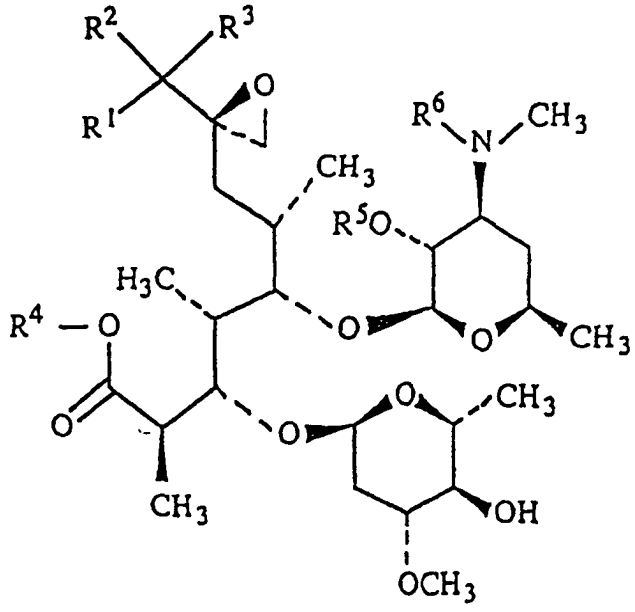
我们试图通过C-11羟基的O-甲基化、逆羟醛碎裂（retroaldol fragmentation）、脱水和异构化，抑制无活性的脱水竹桃霉素的形成，结果导致至今仍未被公开的一系列线性和环状竹桃霉素衍生物，它们可用作具有潜在生物学作用的嵌合竹桃霉素的中间体。

这些衍生物的合成涉及竹桃霉素与苯甲氧基羰基氯反应以获得2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基竹桃霉素、在有氢化钠的情况下与甲基碘反应、消除2'和3'位的保护基团以及还原3'-N-甲基化。

根据本发明的竹桃霉素衍生物和它们与无机或有机酸形成的可药用加成盐、以及用于其制备的方法和中间体在现有技术中从没有被公开过。

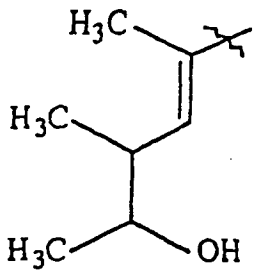
发明内容和具体实施方式

按如下方法获得具有结构通式(I)的竹桃霉素新衍生物，

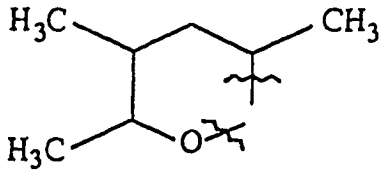


I

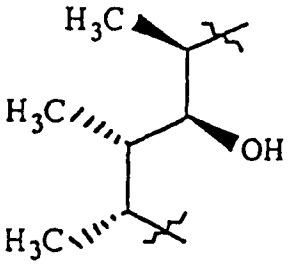
其中 R^1 单独是指 $-CH_2CH_3$ 基团或式(II)片段，和 R^2 一起是式(III)片段，或者是和 R^4 一起是式(IV)片段或式(V)片段；



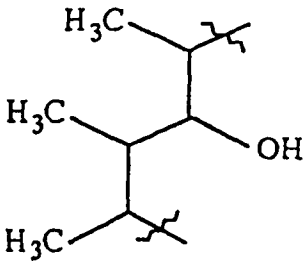
II



III



IV



V

R^2 和 R^3 一起是酮，或者和 R^1 一起是式(III)片段；

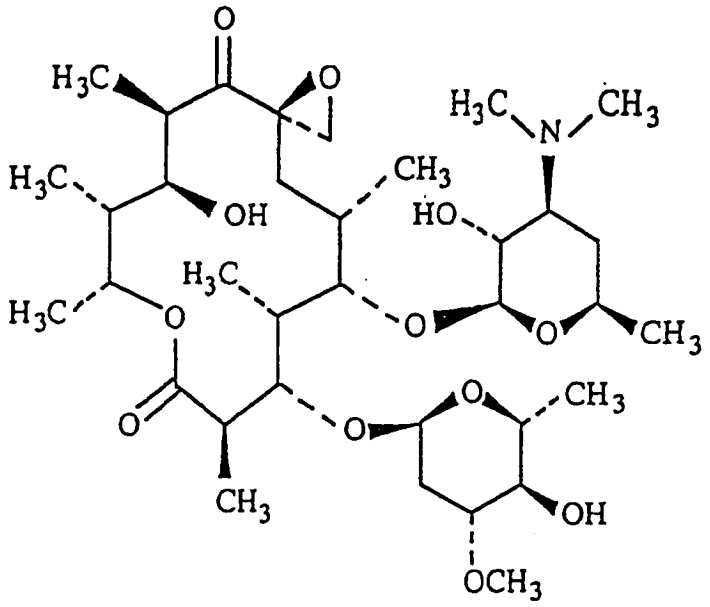
R^3 单独是指 OH 基团，或者和 R^2 一起是酮；

R^4 单独是指甲基，或者和 R^1 一起是式(IV) 片段或式(V)片段；

R^5 单独是指氢或苯甲氧基羰基；

R^6 单独是指氢、甲基或苯甲氧基羰基。

步骤 1:



VI

在存在碱优选碳酸氢钠的条件下，于对反应惰性的溶剂优选苯或甲苯中，使具有式(VI)的竹桃霉素与苯甲氧基羰基氯反应，获得具有通式(I)的 2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-竹桃霉素，其中 R^1和 R^4一起是式(IV)片段，R^2和 R^3一起是酮，R^5和 R^6相同，均为苯甲氧基羰基。

步骤 2:

在-15℃至室温的温度下，优选 0-5℃，在适合的非质子溶剂（aprotic solvent）或溶剂混合物优选 DMSO-THF=1:1 中,，使步骤 1 获得的 2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-竹桃霉素与 1.3-3.25 当量的相应甲基化剂，优选甲基碘，以及 1.1-3.27 当量的相应碱，优选氢化钠反应，然后用甲苯:乙酸乙酯=1:1 的系统在硅胶柱上分离，获得:

具有通式(I)的化合物 2A，其中 R^1单独是-CH_2CH_3基团，R^2和 R^3一起是酮，R^4是甲基，R^5和 R^6相同，均为苯甲氧基羰基，

具有通式(I)的化合物 2B，其中 R^1和 R^4一起是式(V)片段，R^2和 R^3一起是酮，R^5和 R^6相同，均为苯甲氧基羰基，和

具有通式(I)的化合物 2C，其中 R^1 单独是式(II)片段，R^2 和 R^3 一起是酮，R^4 是甲基，R^5 和 R^6 相同，均为苯甲氧基羰基。

色谱分析上均质的产物的相对比例取决于反应物的等摩尔比。

步骤 3:

为了去除 2'和 3'位的保护性苯甲氧基羰基，根据 E.H.Flynn 等的方法（美国化学学会杂志（Journal of American Chemical Society)），77，3104，1950)，分别把步骤 2 获得的每种竹桃霉素衍生物进行氢解反应。在低级醇溶液优选乙醇中，存在 NaOAc/HOAc 缓冲液（pH5）时，使用催化剂如钯黑或碳载钯，在 10^5 Pa 的氢压下于室温进行氢解， 分别地，

对于 2A，获得具有通式(I)的化合物 3A，其中 R^1-R^4 具有在化合物 2A 中给出的相同含义，R^5 和 R^6 相同，均为氢，和

对于 2B，获得具有通式(I)的化合物 3B，其中 R^1-R^4 具有在化合物 2B 中给出的相同含义，R^5 和 R^6 相同，均为氢，和

对于 2C，获得具有通式(I)的化合物 3C，其中 R^1 和 R^2 一起是式(III)片段，R^3 是 OH 基团，R^4 是甲基，R^5 和 R^6 相同，均为氢。

步骤 4:

在存在 1-4.2 当量的甲酸（98-100%）或其它氢源时，在对于该反应而言惰性的溶剂如卤代烃、低级醇或低级酮，优选氯仿中，在该反应混合物的回流温度下，用 1-6.2 当量甲醛（36%）对步骤 3 获得的竹桃霉素每种 3'-N-脱甲基衍生物进行 3'位的还原 N-甲基化，结果分别获得如下化合物:

对于 3A，获得具有通式(I)的化合物 4A，其中 R^1-R^4 具有在化合物 2A 中给出的相同含义，R^5 是氢，R^6 是甲基，和

对于 3B，获得具有通式(I)的化合物 4B，其中 R^1-R^4 具有在化合物 2B 中给出的相同含义，R^5 是氢，R^6 是甲基，和

对于 3C，获得具有通式(I)的化合物 4C，其中 R^1-R^4 具有在化合物

3C 中给出的相同含义，R^5是氢，R^6是甲基。

为了包括所有的可能立体构型即差向立体异构体，本文显示了不带有化学键空间取向的式(II)、(III)和(V)片段，用以定义化学键取向的所有组合。

可药用加成盐（addition salts）也是本发明的一个目标，其可以通过在对反应惰性的溶剂中将具有通式(I)的竹桃霉素新衍生物与至少等摩尔量的如下相应无机或有机酸反应获得：盐酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、马来酸、柠檬酸、硬脂酸、琥珀酸、乙基琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、月桂基磺酸等。加成盐可以通过过滤（如果加成盐在对反应惰性的溶剂中是不溶性的）、利用非溶剂进行沉淀、或溶剂蒸发、更为通常地通过冻干程序来分离。

用于制备竹桃霉素新衍生物的方法通过如下非限制性实施例来说明。

实施例 1

2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-竹桃霉素

向竹桃霉素（50.98g，0.0741mol）在苯（385ml）中的溶液加入 $NaHCO_3$ (226.74g; 2.6990mol)，然后在搅拌下将反应混合物加热至回流温度（55-60℃）。在搅拌下逐滴加入 95%苯甲氧基羰基氯（312ml; 354.20g; 2.0762mol），持续 4 个小时。在相同温度下再搅拌反应混合物 24 个小时，之后置于室温 42 小时。过滤后，沉淀物用苯（75ml）洗涤，并用 100ml 0.25N HCl 抽提该苯溶液三次，用 100ml 水抽提 1 次。该苯溶液经 $CaCl_2$ 干燥后，过滤并在减压情况下蒸发，产生粘稠油状剩余物（306.4g），通过在硅胶 60 柱（230-400 目 ASTM）上进行低压色谱分析将其纯化。为此目的，在 $0.5.10^5$ Pa 的氮气压力下将此粗油状产物加在硅胶柱（500g）上。通过 CH_2Cl_2 (1400 ml)以去除过量试剂，然后采用二氯甲烷-甲醇 95:5 (1000ml)系统，并通过蒸发含

有具如下物理-化学常数的色谱分析上均质的标题产物的部分获得 2'-*O*, 3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-竹桃霉素（19.77g）:

EI-MS m/z 943

TLC, 二氯甲烷-甲醇, 95:5 Rf0.397

甲苯-乙酸乙酯, 1:1 Rf0.420

(IR) (KBr) cm^{-1} 3480, 2980, 2940, 1755, 1710, 1460, 1385, 1325, 1295, 1255, 1115, 1060, 1005, 990, 760, 700.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.28 (Ph), 5.11, 5.09 (CH_2-Ph), 5.58 (H-13), 4.95 (H-1"), 4.66 (H-2'), 4.49 (H-1'), 4.41 (H-3'), 3.80 (H-11), 3.70 (H-5"), 3.46 (H-3"), 3.40 (3"-OCH_3), 3.40 (H-5), 3.15 (H-4"), 3.00 (H-10), 3.00 (H-8a), 2.85 (H-8b), 2.83 (H-2), 2.80 (3'-$NHCH_3$), 2.35 (H-2"a), 2.24 (H-7a), 1.73 (H-7b), 1.69 (H-6), 1.69 (H-4'a), 1.65 (H-4), 1.62 (H-12), 1.53 (H-2"b), 1.31 (5"-CH_3), 1.26 (13-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.20 (2-CH_3), 1.03 (6-CH_3), 1.03 (10-CH_3), 0.89 (4-CH_3), 0.86 (12-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 214.2 (C-9), 176.4 (C-1), 156.4, 156.0 (OC*O*), 154.4, 154.3 (NC*O*), 136.6 (*O* Ph), 134.9 (*N* Ph), 128.5-127.6 (Ph), 101.8 (C-1'), 99.0 (C-1"), 86.1 (C-5), 80.1 (C-3), 77.6 (C-3"), 75.8 (C-4"), 74.6 (C-2'), 70.2 (C-13), 69.2 (C-5'), 68.7 (C-11), 68.5 (C-5"), 69.6, 69.5, 67.1, 66.9 (*CH_2*-Ph), 61.9 (C-8), 56.2 (3"-OCH_3), 54.7 (C-3'), 50.2 (8-CH_2), 44.5 (C-10), 44.3 (C-2), 42.2 (C-4), 41.4 (C-12), 35.4 (C-4'), 33.8 (C-6), 33.6 (C-2"), 30.0 (C-7), 28.9 (3'-$NHCH_3$), 20.4 (5'-CH_3), 18.1 (13-CH_3), 17.6 (5"-CH_3), 9.0 (4-CH_3), 8.5 (12-CH_3), 6.4 (10-CH_3).

实施例 2

方法 A

2'-*O*, 3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-11, 12, 13-三去甲(trisnor)-1-甲氧基-10, 11-断(seco)-竹桃霉素（2A）

2'-*O*, 3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-表-竹桃霉素（2B）

2'-*O*, 3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-1-甲氧基-10, 11-脱水(anhydro)-1, 13-断(seco)-竹桃霉素（2C）

向实施例 1 之 2'-*O*, 3'-N-二(苯甲氧基羰基)-3'-N-脱甲基-竹桃霉

素（6.00g，6.4mmol）在二甲基亚砜-四氢呋喃混合物（1:1，48ml）中的冷却至0-5℃的溶液中，逐步加入用二甲基亚砜-四氢呋喃混合物（1:1，12ml）稀释的甲基碘（1.32ml；20.7mmol）以及矿物油中的60%氢化钠（0.76g；17.5mmol），持续1小时．在相同温度下再搅拌反应混合物2小时．通过加入三乙胺(10ml)中断反应，搅拌10分钟，加入饱和NaCl溶液（80ml），再搅拌10分钟，之后过滤掉无机部分。用乙酸乙酯(80ml)抽提滤液，用饱和NaCl溶液(80ml)再洗涤有机层两次，之后经K_2CO_3干燥。过滤并于减压下蒸发后获得微黄色无定形沉淀（5.36g）．通过使用甲苯-乙酸乙酯=1:1系统在硅胶柱上色谱分析，从反应混合物（2.82g）中分离具有如下物理化学常数特征的色谱分析上均质的化合物2A（0.40g）、色谱分析上均质的化合物2B（0.12g）和色谱分析上均质的化合物2C（0.39g）。

2A

TLC，二氯甲烷-甲醇，95:5 Rf0.587

甲苯-乙酸乙酯，1:1 Rf0.687

(IR) (KBr) cm^{-1} 3480, 2980, 2940, 1750, 1710, 1455, 1385, 1335, 1295, 1260, 1165, 1110, 1055, 1005, 830, 790, 760, 700.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.27 (Ph), 5.12, 5.09 (CH_2-Ph), 4.89 (H-1"), 4.64 (H-2'), 4.49 (H-1'), 4.46 (H-3'), 3.90 (H-3), 3.70 (1-OCH_3), 3.70 (H-5"), 3.61 (H-5'), 3.45 (H-3"), 3.41 (H-5), 3.40 (3"-OCH_3), 3.12 (H-4"), 2.85 (3'-$NHCH_3$), 2.79 (H-2), 2.76 (H-8a), 2.74 (H-8b), 2.56 (H-7a), 2.39 (H-10a), 2.34 (H-10b), 2.27 (H-2"a), 1.90 (H-6), 1.73 (H-4), 1.70 (H-4'a), 1.61 (H-4'b), 1.46 (H-2"b), 1.22 (5'-CH_3), 1.21 (5"-CH_3), 1.18 (2-CH_3), 1.16 (H-7b), 1.03 (6-CH_3), 1.03 (10-CH_3), 0.90 (4-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 209.5 (C-9), 175.2 (C-1), 156.1, 155.7 (O*C*O), 154.2, 154.1 (N*C*O), 136.3 (*O* Ph), 134.9 (*N* Ph), 129.2-127.3 (Ph), 100.9 (C-1'), 97.8 (C-1"), 82.9 (C-5), 79.7 (C-3), 77.8 (C-3"), 75.5 (C-4"), 74.3 (C-2'), 68.2 (C-5'), 68.2 (C-5"), 69.3, 69.1, 67.1, 66.9 (CH_2-Ph), 62.1 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 54.5 (C-3'), 51.5 (1-OCH_3), 49.9 (8-CH_2), 42.0 (C-2), 39.4 (C-4), 35.9 (C-4'), 33.9 (C-2"), 32.4 (C-6), 31.7 (C-7), 29.1 (10-CH_2), 28.4 (3'-$NHCH_3$), 20.3 (5'-CH_3), 17.6 (6-CH_3), 17.4 (5"-CH_3), 11.9 (2-CH_3), 9.7 (4-CH_3), 7.1 (10-CH_3).

2B

TLC，二氯甲烷-甲醇，95:5 Rf0.447

甲苯-乙酸乙酯，1:1 Rf0.520

(IR) (KBr) cm^{-1} 3480, 2970, 2930, 1750, 1725, 1700, 1450, 1380, 1330, 1295, 1255, 1160, 1110, 1060, 990, 785, 755, 695, 665.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (Ph), 5.13, 5.08 (CH_2-Ph), 4.88 (H-13), 4.88 (H-1"), 4.66 (H-2'), 4.47 (H-3'), 4.41 (H-1'), 3.85 (H-11), 3.68 (H-5"), 3.66 (H-3), 3.62 (H-5'), 3.43 (H-3"), 3.40 (3"-OCH_3), 3.33 (H-5), 3.26 (H-10), 3.13 (H-4"), 2.83 (H-8a), 2.83 (H-8b), 2.81 (3'-$NHCH_3$), 2.67 (H-2), 2.64 (H-7a), 2.34 (H-2"a), 1.76 (H-6), 1.72 (H-12), 1.70 (H-4'a), 1.70 (H-4), 1.62 (H-4'b), 1.50 (H-2"b), 1.32 (H-7b), 1.28 (13-CH_3), 1.27 (5"-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.18 (2-CH_3), 1.12 (6-CH_3), 1.06 (10-CH_3), 1.03 (12-CH_3), 0.96 (4-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 211.3 (C-9), 174.9 (C-1), 156.5, 156.1 (OC*O*), 154.5, 154.4 (NC*O*), 136.6 (*O* Ph), 135.0 (*N*Ph), 128.5-127.6 (Ph), 101.6 (C-1'), 98.8 (C-1"), 83.9 (C-5), 79.8 (C-3), 77.7 (C-3"), 75.8 (C-4"), 74.6 (C-2'), 73.2 (C-13), 70.1 (C-11), 68.5 (C-5"), 68.3 (C-5'), 69.6, 69,4, 67,0, 66.9 (CH_2-Ph), 61.5 (C-8), 56.2 (3"-OCH_3), 54.6 (C-3'), 51.2 (8-CH_2), 44.6 (C-2), 43.3 (C-4), 42.4 (C-10), 40.5 (C-12), 35.5 (C-4'), 33.7 (C-2"), 32.0 (C-6), 30.7 (C-7), 28.5 (3'-$NHCH_3$), 20.4 (5'-CH_3), 19.8 (6-CH_3), 17.5 (5"-CH_3), 15.2 (13-CH_3), 13.6 (2-CH_3), 10.5 (12-CH_3), 10.2 (10-CH_3), 9.2 (4-CH_3).

2C

TLC，二氯甲烷-甲醇，95:5 Rf0.420

甲苯-乙酸乙酯，1:1 Rf0.360

(IR) (KBr) cm^{-1} 3460, 2970, 2930, 1740, 1690, 1450, 1380, 1330, 1290, 1250, 1160, 1110, 1050, 1000, 785, 755, 695, 665.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.20 (Ph), 6.74 (H-11), 5.10, 5.09 (CH_2-Ph), 4.84 (H-1"), 4.64 (H-2'), 4.51 (H-1'), 4.43 (H-3'), 3.94 (H-3), 3.84 (H-13), 3.72 (H-5"), 3.58 (H-5'), 3.44 (1-OCH_3), 3.42 (H-3"), 3.38 (3"-OCH_3), 3.29 (H-5), 3.09 (H-4"), 2.85 (3'-$NHCH_3$), 2.83 (H-8a), 2.83 (H-7a), 2.75 (H-8b), 2.73 (H-12), 2.65 (H-2), 2.19 (H-

2"a), 1.84 (10-CH_3), 1.78 (H-4), 1.74 (H-4'a), 1.69 (H-6), 1.39 (H-2"b), 1.24 (5"-CH_3), 1.22 (H-7b), 1.22 (13-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.08 (12-CH_3), 1.07 (2-CH_3), 1.00 (6-CH_3), 0.82 (4-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199.0 (C-9), 175.7 (C-1), 156.3, 156.0 (*OCO*), 154.6, 154.4 (NC*O*), 147.7 (C-11), 136.5 (*O* Ph), 135.2 (*N* Ph), 134.1 (C-10), 128.7-127.4 (Ph), 101.0 (C-1'), 97.4 (C-1"), 82.6 (C-5), 79.6 (C-3), 78.0 (C-3"), 75.8 (C-4"), 74.3 (C-2'), 70.3 (C-13), 68.6 (C-5'), 68.3 (C-5"), 69.6, 69.3, 67.1, 66.9 (CH_2-Ph), 62.0 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 55.1 (C-3'), 51.7 (1-OCH_3), 50.0 (8-CH_2), 41.0 (C-12), 40.3 (C-2), 38.6 (C-4), 37.0 (C-7), 35.4 (C-4'), 33.9 (C-2"), 33.1 (C-6), 28.9 (3'-$NHCH_3$), 20.9 (5'-CH_3), 20.7 (13-CH_3), 17.5 (5"-CH_3), 16.8 (6-CH_3), 14.0 (2-CH_3), 11.5 (10-CH_3), 10.1 (12-CH_3), 9.4 (4-CH_3).

实施例 2

方法 B

2'-*O*, 3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-11, 12, 13-三去甲(trisnor)-1-甲氧基-10, 11-断(seco)-竹桃霉素（2A）

2'-*O*, 3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-1-甲氧基-10, 11-脱水-1, 13-断(seco)-竹桃霉素（2C）

向实施例 1 之 2'-*O*, 3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-竹桃霉素（6.00g, 6.4mmol）在二甲基亚砜-四氢呋喃混合物（1:1, 12ml）中的冷却至 0-5℃的溶液中，逐步加入用二甲基亚砜-四氢呋喃混合物（1:1, 12ml）稀释的甲基碘（1.32ml; 20.7mmol）以及矿物油中的 60%氢化钠（1.04g; 23.9mmol），持续 1 小时。在相同温度下再搅拌反应混合物 2 小时。通过加入三乙胺(10ml)中断反应，搅拌 10 分钟，加入饱和 NaCl 溶液（80ml），再搅拌 10 分钟，之后过滤掉无机部分。用乙酸乙酯(80ml)抽提滤液，用饱和 NaCl 溶液(80ml)再洗涤有机层两次，之后经 K_2CO_3 干燥。过滤并于减压下蒸发后，获得微黄色无定形沉淀（5.90g）。通过使用甲苯-乙酸乙酯=1:1 系统在硅胶柱上色谱分析，从反应混合物（2.95g）中分离具有实施例 2 方法 A 中给出的物理化学

常数特征的色谱分析上均质的化合物 2A（0.12g）和色谱分析上均质的化合物 2C（0.40g）。

实施例 2

方法 C

2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-11,12,13-三去甲(trisnor)-1-甲氧基-10,11-断(seco)-竹桃霉素（2A）

2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-表-竹桃霉素（2B）

向实施例 1 之 2'-*O*,3'-N-二（苯甲氧基羰基）-3'-N-脱甲基-竹桃霉素（6.00g, 6.4mmol）在二甲基亚砜-四氢呋喃混合物（1:1, 48ml）中的冷却至 0-5℃的溶液中，逐步加入用二甲基亚砜-四氢呋喃混合物（1:1, 12ml）稀释的甲基碘（0.52ml; 8.1mmol）以及矿物油中的 60%氢化钠（0.30g; 6.8mmol），持续 1 小时。在相同温度下再搅拌反应混合物 2 小时。通过加入三乙胺(10ml)中断反应，搅拌 10 分钟，加入饱和 NaCl 溶液（80ml），再搅拌 10 分钟，之后过滤掉无机部分。用乙酸乙酯(80ml)抽提滤液，用饱和 NaCl 溶液(80ml)再洗涤有机层两次，之后经 K_2CO_3 干燥。过滤并于减压下蒸发后，获得微黄色无定形沉淀（5.59g）。通过使用甲苯-乙酸乙酯=1:1 系统在硅胶柱上色谱分析，从反应混合物（2.80g）中分离具有实施例 2 方法 A 中给出的物理-化学常数特征的色谱分析上均质的化合物 2A（0.44g）和色谱分析上均质的化合物 2B（0.66g）。

实施例 3

3'-N-脱甲基-11,12,13-三去甲(trisnor)-1-甲氧基-10,11-断(seco)-竹桃霉素(3A)

将产物 2A（2.65g, 3mmol）溶解在乙醇（42ml）中，用 pH 5 缓冲液（0.19ml HOAc, 0.30g NaOAc 和 10ml 水）调节 pH 至 6.8，加入 10% Pd/C (0.28 g)，然后在高压釜中 10^5 Pa 氢气压力下室温搅拌

反应混合物 3.5 小时使其氢化。将催化剂过滤掉，蒸发滤液形成粘稠浆，加入 $CHCl_3$ (50ml)和水（50ml），用 20% NaOH 将混合物的 pH 调节至 9.0，分层并用 $CHCl_3$ (50ml)再抽提水相提取物 3 次。用 K_2CO_3 干燥合并的有机抽提物，过滤，在减压下蒸发，任选地通过采用氯仿-甲醇- 浓氨（conc. ammonia ）60:10:1 系统在硅胶柱上色谱分析进行纯化，以产生具有如下物理-化学常数的标题产物（1.45g):

EI-MS m/z 604

TLC，氯仿-甲醇-浓氨，60:10:1 Rf0.602

二氯甲烷-甲醇-浓氨，90:9:1.5 Rf0.358

(IR) (KBr) cm^{-1} 3310, 2970, 2930, 1730, 1715, 1465, 1455, 1380, 1260, 1195, 1155, 1070, 1045, 1005, 985, 900, 755, 665.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.90 (H-1"), 4.27 (H-1'), 3.99 (H-3), 3.74 (H-5"), 3.70 (1-OCH_3), 3.55 (H-5'), 3.46 (H-5), 3.42 (H-3"), 3.40 (3"-OCH_3), 3.19 (H-2'), 3.17 (H-4"), 2.81 (H-2), 2.77 (H-8a), 2.74 (H-8b), 2.67 (H-7a), 2.52 (H-3'), 2.41 (H-10a), 2.40 (3'-$NHCH_3$), 2.35 (H-10b), 2.29 (H-2"a), 2.05 (H-6), 1.93 (H-4'a), 1.87 (H-4), 1.49 (H-2"b), 1.28 (5"-CH_3), 1.21 (2-CH_3), 1.20 (H-4'b), 1.20 (5'-CH_3), 1.10 (H-7b), 1.04 (4-CH_3), 1.02 (6-CH_3), 1.02 (10-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 209.9 (C-9), 175.7 (C-1), 103.3 (C-1'), 98.1 (C-1"), 82.3 (C-5), 80.2 (C-3), 77.8 (C-3"), 75.4 (C-4"), 73.4 (C-2'), 68.5 (C-5'), 68.4 (C-5"), 62.1 (C-8), 59.9 (C-3'), 56.2 (3"-OCH_3), 51.4 (1-OCH_3), 49.8 (8-CH_2), 42.0 (C-2), 39.1 (C-4), 36.6 (C-4'), 33.9 (C-2"), 32.7 (3'-$NHCH_3$), 32.6 (C-7), 32.3 (C-6), 29.0 (10-CH_2), 20.6 (5'-CH_3), 17.2 (5"-CH_3), 17.0 (6-CH_3), 11.7 (2-CH_3), 10.3 (4-CH_3), 6.9 (10-CH_3).

实施例 4

3'-N-脱甲基-表-竹桃霉素（3B）

将产物 2B（1.42g，1.5mmol）溶解在乙醇（23ml）中，用 pH 5 缓冲液（0.19 ml HOAc，0.30g NaOAc 和 10ml 水）调节 pH 至 6.8，加入 10% Pd/C (0.15g)，然后在高压釜中 10^5 Pa 氢气压力下室温搅拌反应混合物 4.5 小时使其氢化。按实施例 3 所述进行分离。在减压

下蒸发后，产物任选地通过采用氯仿-甲醇-浓氨 60:10:1 系统在硅胶柱上色谱分析进行纯化，产生具有如下物理-化学常数的标题产物（0.99 g）:

EI-MS m/z 674

TLC，氯仿-甲醇-浓氨，60:10:1 Rf0.370

二氯甲烷-甲醇-浓氨，90:9:1.5 Rf0.170

(IR) (KBr) cm^{-1} 3450, 2980, 2940, 2900, 1730, 1715, 1465, 1455, 1385, 1255, 1190, 1155, 1070, 1050, 1000, 875, 755, 670.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.09 (H-13), 4.90 (H-1"), 4.19 (H-1'), 3.74 (H-11), 3.72 (H-5"), 3.71 (H-3), 3.54 (H-5'), 3.44 (H-5), 3.44 (H-3"), 3.41 (3"-OCH_3), 3.23 (H-10), 3.17 (H-2'), 3.15 (H-4"), 2.88 (H-8a), 2.88 (H-8b), 2.77 (H-2), 2.53 (H-3'), 2.41 (3'-$NHCH_3$), 2.34 (H-2"a), 2.21 (H-7a), 1.95 (H-4'a), 1.94 (H-6), 1.85 (H-7b), 1.70 (H-4), 1.53 (H-12), 1.51 (H-2"b), 1.30 (5"-CH_3), 1.27 (13-CH_3), 1.21 (5'-CH_3), 1.20 (2-CH_3), 1.18 (H-4'b), 1.13 (6-CH_3), 1.10 (12-CH_3), 1.09 (10-CH_3), 1.09 (4-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 212.2 (C-9), 174.5 (C-1), 102.9 (C-1'), 99.9 (C-1"), 81.5 (C-3), 81.1 (C-5), 77.7 (C-3"), 75.6 (C-4"), 73.9 (C-2'), 71.1 (C-13), 70.0 (C-11), 68.6 (C-5"), 68.5 (C-5'), 61.2 (C-8), 59.6 (C-3'), 56.3 (3"-OCH_3), 49.9 (8-CH_2), 44.6 (C-2), 42.6 (C-12), 41.8 (C-10), 40.5 (C-4), 36.9 (C-4'), 33.9 (C-2"), 32.9 (3'-$NHCH_3$), 31.7 (C-7), 30.6 (C-6), 20.7 (5'-CH_3), 20.2 (6-CH_3), 17.6 (5"-CH_3), 16.7 (13-CH_3), 14.8 (2-CH_3), 10.1 (12-CH_3), 9.9 (4-CH_3), 9.2 (10-CH_3).

实施例 5

3'-N-脱甲基-1-甲氧基-1,13-断(seco)-竹桃霉素-9,13-半酮缩醇（3C）

将产物 2C（1.28g，1.3mmol）溶解在乙醇（21ml）中，用 pH 5 缓冲液（0.19 ml HOAc，0.30g NaOAc 和 10ml 水）调节 pH 至 6.8，加入 10% Pd/C (0.18g)，然后在高压釜中 10^5 Pa 氢气压力下室温搅拌反应混合物 6 小时使其氢化。按实施例 3 所述进行分离．在减压下蒸发后，产物任选地通过采用氯仿-甲醇-浓氨 60:10:1 系统在硅胶柱

上色谱分析进行纯化，产生具有如下物理-化学常数的标题产物（0.81g）：

EI-MS m/z 690

TLC，氯仿-甲醇-浓氨，60:10:1 Rf 0.556

二氯甲烷-甲醇-浓氨，90:9:1.5 Rf 0.302

(IR) (KBr) cm^{-1} 3470, 2980, 2940, 2900, 1735, 1465, 1455, 1385, 1265, 1205, 1160, 1075, 1040, 1000, 900, 760, 670.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (H-1"), 4.30 (H-1'), 4.15 (H-13), 4.03 (H-3), 3.76 (H-5"), 3.71 (1-OCH_3), 3.56 (H-5'), 3.45 (H-3"), 3.42 (H-5), 3.39 (3"-OCH_3), 3.18 (H-2'), 3.14 (H-4"), 2.84 (H-8a), 2.79 (H-2), 2.63 (H-8b), 2.54 (H-3'), 2.44 (H-7a), 2.41 (3'-$NHCH_3$), 2.26 (H-2"a), 2.10 (H-10), 1.96 (H-6), 1.94 (H-4'a), 1.92 (H-4), 1.85 (H-11a), 1.66 (H-12), 1.47 (H-2"b), 1.40 (H-11b), 1.36 (H-7b), 1.28 (5"-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.19 (H-4'b), 1.16 (2-CH_3), 1.04 (6-CH_3), 1.00 (13-CH_3), 0.98 (12-CH_3), 0.98 (4-CH_3), 0.81 (10-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8 (C-1), 103.7 (C-1'), 98.1 (C-1"), 97.4 (C-9), 82.7 (C-5), 80.6 (C-3), 78.0 (C-3"), 75.6 (C-4"), 74.0 (C-2'), 68.7 (C-5'), 68.5 (C-5"), 66.9 (C-13), 60.5 (C-8), 60.1 (C-3'), 56.2 (3"-OCH_3), 51.7 (1-OCH_3), 49.5 (8-CH_2), 41.7 (C-2), 38.5 (C-4), 36.9 (C-4'), 35.5 (C-11), 34.0 (C-2"), 32.9 (3'-$NHCH_3$), 32.0 (C-12), 31.7 (C-6), 30.8 (C-7), 27.4 (C-10), 20.9 (5'-CH_3), 18.3 (4-CH_3), 18.0 (13-CH_3), 17.4 (5"-CH_3), 15.9 (10-CH_3), 11.6 (12-CH_3), 11.0 (2-CH_3), 10.5 (6-CH_3).

实施例 6

11,12,13-三去甲(trisnor)-1-甲氧基-10,11-断(seco)-竹桃霉素（4A）

向实施例 3 之 3'-N-脱甲基-11,12,13-三去甲(trisnor)-1-甲氧基-10,11-断(seco)-竹桃霉素（0.90g；1.5mmol）在 $CHCl_3$（60ml）中的溶液，加入 36%甲醛（0.236ml；8.5mmol）和 98-100%甲酸（0.217ml；5.8mmol）. 在回流条件下搅拌反应混合物 3.5 小时，冷却至室温，倒入水（60ml）中，用 2N NaOH 将混合物的 pH 调节至 9.0，

分层并用 $CHCl_3$ (30ml)再抽提水相层三次。用 K_2CO_3 干燥合并的有机抽提物，过滤，在减压下蒸发，任选地通过采用氯仿-甲醇-浓氨 60:10:1 系统在硅胶柱上色谱分析进行纯化，产生具有如下物理-化学常数的标题产物（0.97 g）：

EI-MS m/z 618

TLC，氯仿-甲醇-浓氨，60:10:1 Rf0.787

二氯甲烷-甲醇-浓氨，90:9:1.5 Rf0.575

(IR) (KBr) cm^{-1} 3450, 2970, 2930, 1735, 1715, 1460, 1455, 1380, 1260, 1195, 1160, 1075, 1045, 1000, 795, 755.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.92 (H-1"), 4.27 (H-1'), 4.00 (H-3), 3.77 (H-5"), 3.69 (1-OCH_3), 3.48 (H-5'), 3.46 (H-3"), 3.41 (H-5), 3.40 (3"-OCH_3), 3.23 (H-2'), 3.14 (H-4"), 2.83 (H-2), 2.78 (H-8a), 2.75 (H-8b), 2.66 (H-7a), 2.49 (H-3'), 2.43 (H-10a), 2.28 (3'-$N(CH_3)_2$), 2.37 (H-10b), 2.31 (H-2"a), 2.04 (H-6), 1.88 (H-4), 1.65 (H-4'a), 1.48 (H-2"b), 1.29 (5"-CH_3), 1.24 (H-4'b), 1.23 (2-CH_3), 1.20 (5'-CH_3), 1.20 (H-7b), 1.12 (4-CH_3), 1.05 (6-CH_3), 1.03 (10-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 209.9 (C-9), 175.6 (C-1), 104.0 (C-1'), 98.5 (C-1"), 83.1 (C-5), 80.5 (C-3), 77.9 (C-3"), 75.7 (C-4"), 70.1 (C-2'), 68.9 (C-5'), 68.2 (C-5"), 65.2 (C-3'), 62.1 (C-8), 56.0 (3"-OCH_3), 51.4 (1-OCH_3), 49.9 (8-CH_2), 42.6 (C-2), 40.0 (3'-$N(CH_3)_2$, 39.6 (C-4), 33.9 (C-2"), 31.9 (C-6), 31.8 (C-7), 29.0 (10-CH_2), 28.4 (C-4'), 20.8 (5'-CH_3), 17.5 (6-CH_3), 17.2 (5"-CH_3), 12.7 (2-CH_3), 10.1 (4-CH_3), 7.0 (10-CH_3).

实施例 7

表-竹桃霉素（4B）

向实施例 4 之 3'-N-脱甲基-表-竹桃霉素（1.12g；1.7mmol）在 $CHCl_3$（75ml）中的溶液，加入 36%甲醛（0.291ml；10.5mmol）和 98-100%甲酸（0.267ml；7.1mmol）。在回流条件下搅拌反应混合物 7 小时。按实施例 6 所述进行分离。在减压下蒸发后，产物任选地通过采用二氯甲烷-甲醇-浓氨 90:9:1.5 系统在硅胶柱上色谱分析进行纯化，产

生具有如下物理-化学常数的标题产物（1.11 g）：

EI-MS m/z 688

TLC，氯仿-甲醇-浓氨，60:10:1 Rf0.667

二氯甲烷-甲醇-浓氨，90:9:1.5 Rf0.415

(IR) (KBr) cm^{-1} 3457, 2974, 2937, 2788, 1717, 1456, 1382, 1331, 1258, 1185, 1163, 1109, 1078, 1050, 1005, 934, 871, 831, 755, 666.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 4.96 (H-13), 4.88 (H-1"), 4.21 (H-1'), 3.83 (H-11), 3.74 (H-5"), 3.72 (H-3), 3.48 (H-5'), 3.46 (H-3"), 3.41 (3"-OCH_3), 3.41 (H-5), 3.26 (H-10), 3.26 (H-2'), 3.15 (H-4"), 2.79 (H-8a), 2.79 (H-8b), 2.78 (H-2), 2.63 (H-7a), 2.55 (H-3'), 2.36 (H-2"a), 2.33 (3'-$N(CH_3)_2$, 1.88 (H-6), 1.84 (H-4), 1.77 (H-12), 1.71 (H-4'a), 1.53 (H-7b), 1.51 (H-2"b), 1.29 (5"-CH_3), 1.29 (13-CH_3), 1.27 (H-4'b), 1.23 (2-CH_3), 1.22 (5'-CH_3), 1.17 (4-CH_3), 1.15 (6-CH_3), 1.07 (12-CH_3), 1.06 (10-CH_3).

^{13}C NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 210.6 (C-9), 174.1 (C-1), 104.0 (C-1'), 99.8 (C-1"), 83.0 (C-5), 81.9 (C-3), 77.7 (C-3"), 75.7 (C-4"), 72.8 (C-13), 70.1 (C-2'), 69.4 (C-11), 68.9 (C-5'), 68.4 (C-5"), 65.1 (C-3'), 60.9 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 51.1 (8-CH_2), 44.8 (C-2), 42.4 (C-10), 42.3 (C-4), 40.1 (C-12), 39.9 (3'-$N(CH_3)_2$), 33.9 (C-2"), 31.7 (C-7), 31.0 (C-6), 28.3 (C-4'), 20.8 (5'-CH_3), 19.2 (6-CH_3), 17.2 (5"-CH_3), 15.5 (13-CH_3), 14.5 (2-CH_3), 11.0 (12-CH_3), 9.6 (4-CH_3), 8.7 (10-CH_3).

实施例 8

1-甲氧基-1,13-断(seco)-竹桃霉素-9,13-半酮缩醇（4C）

向实施例 5 之 3'-N-脱甲基-1-甲氧基-1,13-断(seco)-竹桃霉素-9,13-半酮缩醇（1.19g；1.7mmol）在 $CHCl_3$（80ml）中的溶液，加入 36%甲醛（0.274ml；9.9mmol）和 98-100%甲酸（0.252ml；6.7mmol）。在回流条件下搅拌反应混合物 5 小时。按实施例 6 所述进行分离。在减压下蒸发后，产物任选地通过采用二氯甲烷-甲醇-浓氨 90:9:1.5 系统在硅胶柱上色谱分析进行纯化，产生具有如下物理-化学常数的标题产物（0.85g）：

EI-MS m/z 704

TLC, 氯仿-甲醇-浓氨, 60:10:1 Rf0.759

二氯甲烷-甲醇-浓氨, 90:9:1.5 Rf0.509

(IR) (KBr) cm^{-1} 3465, 2973, 2936, 2788, 1733, 1456, 1383, 1298, 1260, 1199, 1163, 1109, 1078, 1050, 1005, 987, 932, 895, 833, 755, 666.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,88 (H-1"), 4.29 (H-1'), 4.15 (H-13), 4.00 (H-3), 3.78 (H-5"), 3,69 (1-OCH_3), 3.49 (H-5'), 3.45 (H-3"), 3.41 (H-5), 3.40 (3"-OCH_3), 3.27 (H-2'), 3.14 (H-4"), 2.83 (H-8a), 2.81 (H-2), 2.67 (H-8b), 2.52 (H-3'), 2.38 (H-7a), 2.30 (3'-$N(CH_3)_2$, 2.25 (H-2"a), 2.12 (H-10), 1.87 (H-6), 1.85 (H-4), 1.82 (H-11a), 1.67 (H-4'a), 1.62 (H-12), 1.47 (H-7b), 1.44 (H-2"b), 1.37 (H-11b), 1.28 (H-4'b), 1.28 (5"-CH_3), 1.23 (5'-CH_3), 1.16 (2-CH_3), 1.11 (6-CH_3), 1.04 (4-CH_3), 1.04 (13-CH_3), 0.99 (12-CH_3), 0.81 (10-CH_3).

^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7 (C-1), 104.2 (C-1'), 98.1 (C-1"), 97.4 (C-9), 83.0 (C-5), 80.6 (C-3), 78.0 (C-3"), 75.8 (C-4"), 70.3 (C-2'), 69.0 (C-5'), 68.3 (C-5"), 66.9 (C-13), 65.2 (C-3'), 60.5 (C-8), 56.1 (3"-OCH_3), 51.6 (1-OCH_3), 49.6 (8-CH_2), 42.0 (C-2), 40.1 (3'-$N(CH_3)_2$), 38.9 (C-4), 35.6 (C-11), 34.0 (C-2"), 32.1 (C-12), 31.3 (C-6), 30.0 (C-7), 28.8 (C-4'), 27.3 (C-10), 21.0 (5'-CH_3), 18.3 (4-CH_3), 18.2 (13-CH_3), 17.4 (5"-CH_3), 15.9 (10-CH_3), 11.7 (12-CH_3), 11.5 (2-CH_3), 10.2 (6-CH_3).