



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99122061.7

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1150202C

[22] 申请日 1999.9.10 [21] 申请号 99122061.7

[30] 优先权

[32] 1998.9.10 [33] HR [31] P980496A

[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 A·纳拉德加 N·罗普塔

Z·曼迪克

审查员 彭晓琦

[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 杜京英

权利要求书 5 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 新的泰乐菌素羟基衍生物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及的是泰乐菌素的 12, 13 - 二羟基衍生物, 大环内酯类的新型半合成化合物, 以及它们的制备方法。根据本发明通过 13 - 羟基衍生物的氧化得到 12, 13 - 二羟基化合物, 随后将该化合物进行一系列反应如肟化、还原(催化还原、电化学还原)或水解而得到相应的二氢或四氢 12, 13 - 二羟基衍生物。



$R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{NO}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表双键.

5. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于R代表O,  $R^1$ 代表 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表双键.

6. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于R代表O,  $R^1$ 代表 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表单键.

7. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于R代表NOH,  $R^1$ 代表 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表单键.

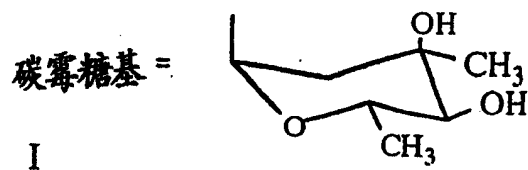
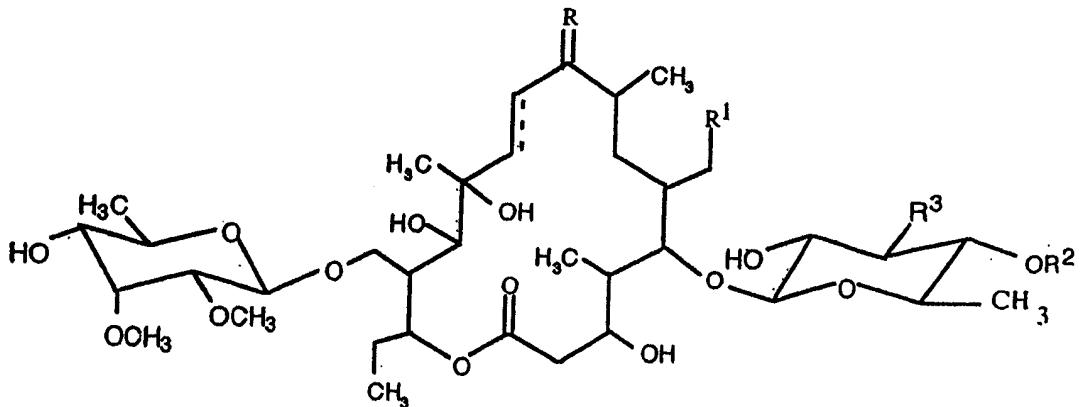
8. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于R代表NOH,  $R^1$ 代表 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表双键.

9. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于R代表NOH,  $R^1$ 代表CHO,  $R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表双键.

10. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于R代表O,  $R^1$ 代表CHO,  $R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表双键.

11. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于R代表O,  $R^1$ 代表 $\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $R^2$ 代表H,  $R^3$ 代表 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ---线代表双键.

12. 式(I)的12, 13-二羟基泰乐菌素衍生物的制备方法:

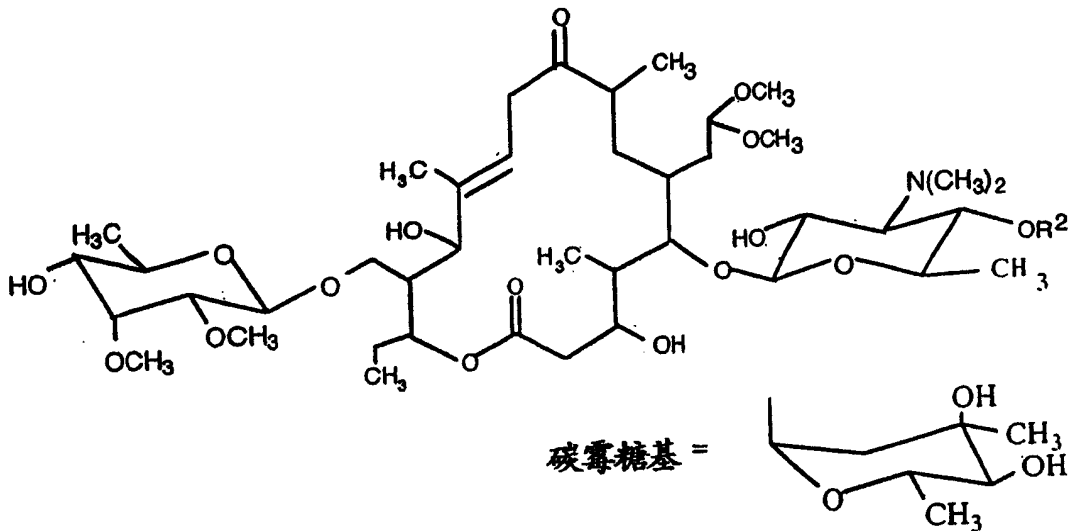


其中

R 代表 O, R<sup>1</sup> 代表 CHO、CH=NOH 或 CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> 代表 H 或碳霉糖基, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 NO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ---线代表单键或双键, 前提是当---线代表单键时, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 或

其中

R 代表 NOH, R<sup>1</sup> 代表 CHO 或 CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> 代表 H 或碳霉糖基, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 NO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ---线代表单键或双键, 前提是当---线代表单键时, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 其特征在于一种式(II)化合物



II

其中 R<sup>2</sup> 代表 H 或碳霉糖基, 进行氧化反应, 于是得到式(I)化合物, 其中 R 代表 O, R<sup>1</sup> 代表 CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> 代表 H 或碳霉糖基, R<sup>3</sup> 代表 NO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ---线代表双键, 并任选进行:

A/ N-氧化物的还原;

或任选进行

B/ N-氧化物和 C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> 双键的还原

或任选进行

C/ 脞化反应,

或任选,

将一种式(I)化合物, 其中R代表NOH,  $R^1$ 代表 $CH(OCH_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H或碳霉糖基,  $R^3$ 代表 $NO(CH_3)_2$ , 一线代表双键, 进行N-氧化物的还原;

或任选,

通过催化氢化进行N-氧化物和 $C_{10}-C_{11}$ 双键的还原;

或任选

将一种式(I)化合物, 其中R代表O,  $R^1$ 代表 $CH(OCH_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H或碳霉糖基,  $R^3$ 代表或 $N(CH_3)_2$ , 一线代表单键或双键, 进行脞化反应;

或任选

将一种式(I)化合物, 其中R代表NOH,  $R^1$ 代表 $CH(OCH_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H或碳霉糖基,  $R^3$ 代表 $N(CH_3)_2$ , 一线代表单键或双键, 进行水解。

13. 根据权利要求12的方法, 其特征在于所述氧化是用3-8摩尔当量的间-氯过苯甲酸在卤代烃中, 于室温在6-20小时内完成的。

14. 根据权利要求13的方法, 其中所述卤代烃是二氯甲烷。

15. 根据权利要求12的方法, 其特征在于所述N-氧化物的还原是用Zn粉在低级 $C_1-C_3$ 脂肪醇和水的混合物中, 在添加3-5%w/v氯化铵以及pH-值为2-7的条件下, 于室温在3-6小时内完成的。

16. 根据权利要求15的方法, 其中所述pH值为5.0-5.5。

17. 根据权利要求12的方法, 其特征在于所述N-氧化物和 $C_{10}-C_{11}$ 双键的还原是在2-5%w/w钨/碳的存在下, 氢气压为0.2-0.5MPa的条件下, 于室温在5-8小时内在有机溶剂中通过催化氢化来完成的。

18. 根据权利要求17的方法, 其中所述有机溶剂为低级 $C_1-C_3$ 脂肪醇。

19. 根据权利要求12的方法, 其特征在于所述的N-氧化物和 $C_{10}-C_{11}$ 双键的还原是通过在带有阳极和阴极分隔室的电化学电解池中的电化学还原来完成的, 其中Hg-槽作为工作电极, 石墨作为对抗电极, 饱和的甘汞电极作为参考电极, 在磷酸盐缓冲液中, 在相对于饱和甘汞电极为-1.4 V的恒定电位下, 于室温在40分钟内及80C电荷损耗下完成的。

20. 权利要求 19 的方法, 其中所述磷酸盐缓冲液的 pH 为 5.4, 所述工作电极为阴极。

21. 根据权利要求 12 的方法, 其特征在于所述氧化是用 1-8 摩尔当量的盐酸羟胺在吡啶或低级 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 的脂肪醇中, 在添加碱的条件下, 在氮气流氛围下于室温或回流温度在 1-10 小时内来完成的。

22. 根据权利要求 21 的方法, 其中所述添加的碱为吡啶或 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。

23. 根据权利要求 12 的方法, 其特征在于水解是在乙腈和 0.2 摩尔/升 HCl 或乙腈和 1% 的三氟乙酸水溶液的混合物中于室温在 2 小时内完成的。

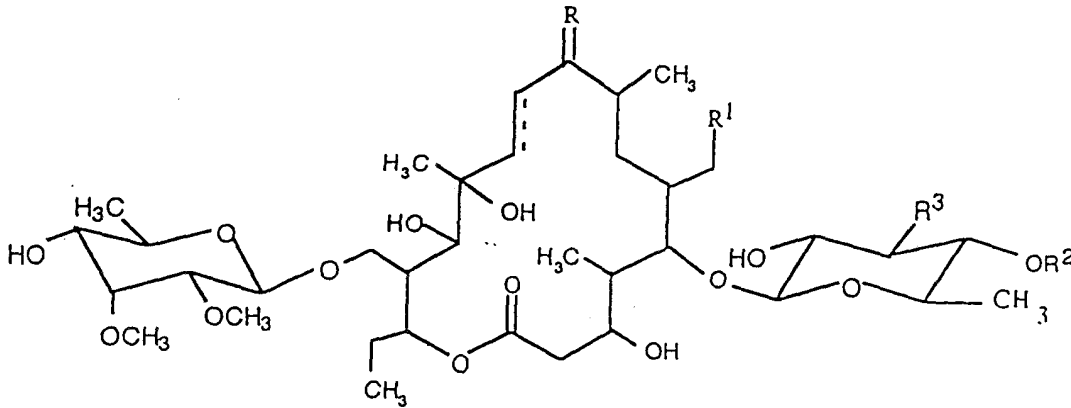
24. 根据权利要求 23 的方法, 其中乙腈和 0.2 摩尔/升 HCl 水溶液之比为 2:1, 乙腈和 1% 三氟乙酸水溶液之比为 1:2。



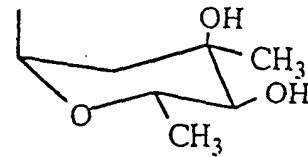
SI 9700281).

根据已知的现有技术，第二个羟基基团的引入和连位二醇的形成还没有公开过，因此泰乐菌素的12,13-二羟基衍生物代表新的，迄今为止没有公开过的化合物，该化合物的制备方法也是可靠的。

人们已经发现式(1)12,13-二羟基泰乐菌素衍生物



碳霉糖基 =



其中

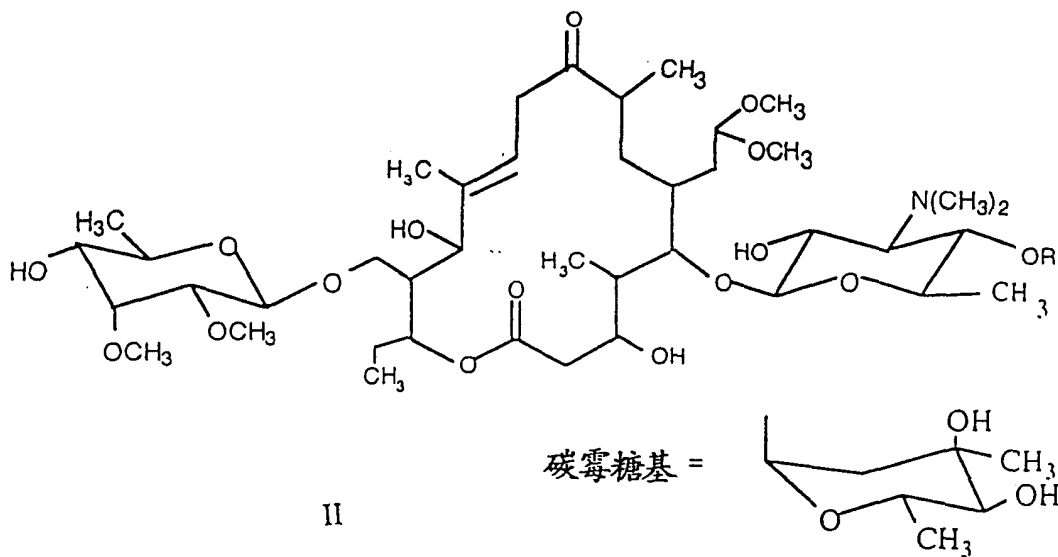
I

R 代表 O, R<sup>1</sup> 代表 CHO、CH=NOH 或 CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> 代表 H 或碳霉糖基, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 NO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 一线代表单键或双键, 前提是当一线代表单键时, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

其中

R 代表 NOH, R<sup>1</sup> 代表 CHO 或 CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> 代表 H 或碳霉糖基, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 NO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 一线代表单键或双键, 前提是当一线代表单键时, R<sup>3</sup> 代表 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

可以通过将式(II)化合物



其中R代表H或碳霉糖基，溶于卤代烃，优选二氯甲烷中，与3-8当量的间-氯过苯甲酸于室温在6-20小时内进行氧化反应来制备，然后，任选地使，式(I)化合物，其中

R代表O，R<sup>1</sup>代CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，R<sup>2</sup>代表H或碳霉糖基，R<sup>3</sup>代表NO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，——线代表双键，进行：

A/ 在低级C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-脂肪醇和水的混合物中，在添加3-5% w/v氯化铵及PH值为2-7，优选为5.0-5.5的条件下，于室温在3-6小时内与Zn-粉进行N-氧化物的还原，

或

B/ N-氧化物和C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>双键的还原

B1/ 在2-5%w/w钨碳上，氢气压力为0.2-0.5 Mpa条件下，于室温在5-8小时内有机溶剂中通过催化氢化的方法来进行，溶剂优选低级C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>脂肪醇；

或

B2/ 通过带有阳极和阴极分隔室的电化学电解池的电化学还原方法来进行，其中把Hg-槽(Hg-basin)作为工作电极(阴极)、石墨作为对抗电极、饱和甘汞电极作为参考电极，在磷酸盐缓冲液中(pH=5.4)，在相对于饱和甘汞电极-1.4 V恒定电位上，于室温在40分钟内及80C电荷损耗下进行，

或，

C/ 在添加碱(吡啶或Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)的条件下，在氮气流氛围下于室温或回流温度

下, 于1-10小时内在吡啶或低级 $C_1-C_3$ 脂肪醇中, 与1-8当量的盐酸羟胺进行肟化反应,

或,

将一种式(I)化合物, 其中R代表NOH,  $R^1$ 代表 $CH(OCH_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H或碳霉糖基,  $R^3$ 代表或 $NO(CH_3)_2$ , 一线代表双键, 根据方法A进行N-氧化物的还原, 或任选地, 如B1条件所述的通过催化氢化进行N-氧化物和双键的还原,

或,

将一种式(I)化合物, 其中R代表O,  $R^1$ 代表 $CH(OCH_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H或碳霉糖基,  $R^3$ 代表 $N(CH_3)_2$ , 一线代表单键或双键, 进行如C条件所述的肟化反应,

或,

将一种式(I)化合物, 其中R代表NOH,  $R^1$ 代表 $CH(OCH_3)_2$ ,  $R^2$ 代表H或碳霉糖基,  $R^3$ 代表 $N(CH_3)_2$ , 一线代表单键或双键, 在乙腈和0.2 N HCl(2:1)或乙腈和1%的三氟乙酸水溶液(1:2)的混合物中于室温2小时内进行水解,

或,

将一种式(I)化合物, 其中R代表O,  $R^1$ 代表CHO,  $R^2$ 代表H或碳霉糖基,  $R^3$ 代表或 $N(CH_3)_2$ , 一线代表单键或双键, 进行如C条件所述的肟化反应。

根据本发明, 该新型化合物是通过常规的从含水的碱溶液中使用卤代烃如二氯甲烷、氯仿和四氯甲烷萃取的方法, 然后蒸发至干来分离的。

在溶剂系统中通过薄层硅胶(Merck 60 F<sub>254</sub>)色谱分析跟踪反应过程, 所述溶剂体系为: 二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵 25%(90:9:1.5, 体系E), (90:9:0.5, 体系E1)或氯仿-甲醇-氢氧化铵 25%(95:15:1.5, 体系AJ)。如果适当的话, 对光谱分析目的而言, 可在硅胶柱(Merck 60, 230-400目/ASTM, 或60-230目/ASTM溶剂体系E, E1或AJ)上完成反应产物的分离和产物的纯化。通过紫外和核磁共振光谱以及质量分析来完成该新型化合物的鉴别。

新型化合物显示了抗菌活性, 但也可以作为制备新的衍生物的中间体。

通过实施例说明本发明, 但无论如何不受实施例的限制。

#### 实施例1

### 12, 13-二氢-12, 13-二羟基-去碳霉糖泰乐菌素 (3'-N-氧化物) 20-二甲基乙缩醛 (1)

将10, 13-二氢-13-羟基-去碳霉糖泰乐菌素20-二甲基乙缩醛(10 g, 12 mmol)溶解于二氯甲烷(150 ml)中, 加入间-氯过苯甲酸71%(11.6 g, 48 mmol), 并将其于室温搅拌8小时。将反应溶液倾入到400 ml水中, 通过添加20%NaOH碱化, 使pH值为8.5, 搅拌30分钟, 随后, 在分离有机层后, 通过二氯甲烷和异-丙醇(5:1)的混合物再次萃取反应溶液。合并的萃取液用饱和的NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 干燥并蒸发至干。用柱色谱(体系E)纯化粗产品(6.92 g)。

得到产品: 4.5 g (43.3%) Rf(E) 0.35, MH<sup>+</sup>868;

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 230nm, log  $\epsilon$  3.88

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.84(1H, d, H-11), 6.41(1H, d, H-10), 4.52(1H, d, 1'''), 4.50(1H, m, H-20), 4.34(1H, d, 1'), 3.60(3H, s, 3'''OMe), 3.44(6H, s, N-Me, 2'''OMe), 3.34(3H, s, 20-OMe), 3.29(3H, s, 20-OMe), 3.25(3H, s, N-Me);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 204.4 (s, C-9), 172.2 (s, C-1), 148.7 (d, C-11), 127.9(d, C-10), 104.6 (d, C-1', C-20), 99.7(d, C-1'''), 76.2 (s, C-12), 75.4 (d, C-13), 61.3(q, 3'''OMe, N-Me), 57.4 (q, 2''' OMe), 54.0 (q, 20-OMe, NMe), 51.8 (q, 20 OMe).

### 实施例2

### 12, 13-二氢-12, 13-二羟基-去碳霉糖泰乐菌素 (3'-N-氧化物)-9(E+Z)脞 20-二甲基乙缩醛 (2)

将化合物1(3 g, 3.45 mmol)溶解于无水吡啶(25 ml)中, 加入盐酸羟胺(1.92g, 27.6mmol)并将其在氮气流氛围下于室温搅拌5小时。将反应混合物倾入到150 ml水中, 碱化使pH值为9, 然后通过共沸蒸馏除去吡啶。用CHCl<sub>3</sub>和异-PrOH(5:1)的混合物进行萃取并将合并的萃取液干燥然后蒸发至干。将粗制品(2.45 g)进行硅胶柱色谱分离(体系AJ)。

得到产品: 1.58 g (51.7%) Rf(E1) 0.28, MH<sup>+</sup>883;UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 230nm, log

$\epsilon$  3.71

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.79, 10.37(1H, s, 9-NOH),  $\text{D}_2\text{O}$  搅拌后消失

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.25 (1H, d, H-11), 6.11 (1H, d, H-10), 4.52 (1H, d, 1'''), 4.50 (1H, m, H-20), 4.33 (1H, d, 1'), 3.61 (3H, s, 3'''OMe), 3.45 (6H, s, N-Me, 2'''OMe), 3.36 (3H, s, 20-OMe), 3.32 (3H, s, 20-OMe), 3.26 (3H, s, N-Me);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 171.8, 170.9 (s, C-1), 163.8, 159.0 (s, C-9), 143.2, 142.2 (d, C-11), 123.3, 115.3 (d, C-10), 104.7 (d, C-1', C-20), 99.6 (d, C-1'''), 76.6 (s, C-12), 75.7 (d, C-13), 61.3 (q, 3'''OMe, N-Me), 57.4 (q, 2'''OMe), 54.0 (q, 20-OMe, NMe), 51.8 (q, 20-OMe).

### 实施例 3

12, 13-二氢-12, 13-二羟基-泰乐菌素(3'-N-氧化物) 20-二甲基乙缩醛 (3)

将 10, 13-二氢-13-羟基-泰乐菌素 20-二甲基乙缩醛(2.0 g, 2 mmol) 溶解于二氯甲烷(30 ml) 中, 加入间-氯过苯甲酸 71%(2.18 g, 9 mmol) 并将其于室温搅拌 8 小时。随后进行如实施例 1 所述的分离。

得到产品: 0.67 g (33%)  $R_f(E1)$  0.55,  $\text{MH}^+1012$ ; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  230nm,  $\log \epsilon$  3.58

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.82 (1H, d, H-11), 6.39 (1H, d, H-10), 5.08 (1H, d, 1''), 4.55 (1H, d, 1'''), 4.50 (1H, m, H-20), 4.34 (1H, d, 1'), 3.60 (3H, s, 3'''OMe), 3.44 (6H, s, NMe, 2'''OMe), 3.34 (3H, s, 20-OMe), 3.29 (3H, s, 20-OMe), 3.25 (3H, s, N-Me):

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 203.6 (s, C-9), 172.2 (s, C-1) 148.7 (d, C-11), 127.9 (d, C-10), 104.6 (d, C-1', C-20), 99.7 (d, C-1'''), 97.1 (d, C-1''), 61.3 (q, 3'''OMe, N-Me), 57.4 (q, 2'''OMe), 54.0 (q, 20-OMe, NMe), 51.8 (q, 20-OMe).

### 实施例 4

12, 13-二氢-12, 13-二羟基-去碳霉糖泰乐菌素 20-二甲基乙缩醛 (4)

将化合物 1 (1 g, 1.15 mmol) 溶解于 35% 的乙醇 (60 ml) 中, 并在保持 pH

值为 5.0-5.5 条件下逐步加入 3.1 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  和 1 g Zn. 将其于室温搅拌 5 小时, 然后, 过滤分离 Zn 并在减压状态下蒸发除去 EtOH. 水溶液碱化到 pH 值为 8.5, 之后, 用氯仿萃取. 将萃取液干燥并蒸发至干.

得到产品: 0.83 g (84.6 %) Rf(E) 0.48, Rf(E1) 0.43,  $\text{MH}^+852$ ; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  230nm,  $\log \epsilon$  3.91  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.83 (1H, d, H-11), 6.39 (1H, d, H-10), 4.51 (1H, d, 1'''), 4.49 (1H, m, H-20), 4.35 (1H, d, 1'), 3.60 (3H, s, 3'''OMe), 3.44 (3H, s, 2'''OMe), 3.34 (3H, s, 20-OMe), 3.29 (3H, s, 20-OMe) 2.50 (6H, s,  $\text{NMe}_2$ )<sub>3</sub>;  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 204.5 (s, C-9), 172.3 (s, C-1) 148.9 (d, C-11), 127.9 (d, C-10), 104.6 (d, C-1', C-20), 99.8 (d, C-1'''), 76.4 (s, C-12), 75.4 (d, C-13), 61.3 (q, 3'''OMe), 57.4 (q, 2'''OMe), 54.0 (q, 20-OMe), 51.8 (q, 20-OMe), 40.1 (q,  $\text{NMe}_2$ ).

#### 实施例 5

12, 13-二羟基-10, 11, 12, 13-四氢-去碳霉糖泰乐菌素 20-二甲基乙缩醛 (5)  
 方法 A

将化合物 1 (1 g, 1.15 mmol) 溶解于乙醇 (50 ml) 中, 加入 0.5 g 10% Pd/C 并将其在氢气压力为 0.5 MPa 的条件下于室温氢化 8 小时, 然后过滤分离出催化剂并将乙醇蒸发至干.

得到产品: 0.88 g (90%) Rf(E) 0.45,  $\text{MH}^+854$ ;

无紫外可见吸收

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.55 (1H, d, 1'''), 4.52 (1H, m, H-20), 4.35 (1H, d, 1'), 3.60 (3H, s, 3'''OMe), 3.44 (3H, s, 2'''OMe), 3.34 (3H, s, 20-OMe), 3.29 (3H, s, 20-OMe), 2.50 (6H, s,  $\text{NMe}_2$ );  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 212.4 (s, C-9), 173.0 (s, C-1) 104.6 (d, C-1', C-20), 99.7 (d, C-1'''), 61.3 (q, 3'''OMe), 57.4 (q, 2'''OMe), 54.0 (q, 20-OMe), 51.8 (q, 20-OMe), 40.1 (q,  $\text{NMe}_2$ ).

#### 方法 B

将化合物 1 (0.2 g, 0.23 mmol) 溶解于 50 ml 磷酸盐缓冲液中 (pH=5.4), 然后将其转移到具有阳极和阴极分隔室的电化学电解池中。使用 Hg-槽作为工作电极 (阴极), 石墨作为对抗电极, 把饱和的甘汞电极作为参考电极。在相对于饱和甘汞电极 -1.4 V 恒定电位条件下于室温在 40 分钟内及 80C 电荷损耗下来完成反应。反应溶液碱化到 pH 值为 8.5, 并用氯仿来萃取。将萃取液用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤并将其蒸发至干。

得到产品: 0.16 g (81.6%) Rf(E) 0.45, Rf(E1) 0.43, MH<sup>+</sup>854 光谱特征如同方法 5A 得到的化合物

#### 实施例 6

12, 13-二羟基-10, 11, 12, 13-四氢-去碳霉糖泰乐菌素-9(E+Z) 脞 20-二甲基乙缩醛 (6)

将化合物 2 (1 g, 1.13 mmol) 溶解于乙醇 (50 ml) 中, 加入 0.5 g 10% Pd/C, 并将其在氢气压力为 0.5 MPa 的条件下于室温氢化 9 小时, 然后过滤分离出催化剂并将乙醇蒸发至干。

得到产品: 0.85 g (88%) Rf(E1) 0.43, MH<sup>+</sup>869;

无紫外可见吸收

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.69, 10.49 (1H, s, 9-NOH), 用  $\text{D}_2\text{O}$  搅拌后消失;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.51 (1H, d, 1'''), 4.50 (1H, m, H-20),

4.32 (1H, d, 1'), 3.61 (3H, s, 3'''OMe), 3.45 (3H, s, 2'''OMe), 3.36 (3H, s, 20-OMe), 3.32 (3H, s, 20-OMe), 2-51 (6H, s,  $\text{NMe}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 172.5 (s, C-1), 165.6, 162.3 (s, C-9), 104.7 (d, C-1'), 104.5 (d, C-20), 99.6 (d, C-1'''), 61.3 (q, 3'''OMe), 57.4 (q, 2'''OMe), 54.0 (q, 20-OMe), 51.8 (q, 20-OMe).

#### 实施例 7

12, 13-二氢-12, 13-二羟基-去碳霉糖泰乐菌素-9(E+Z) 脞 20-二甲基乙缩醛 (7)

将化合物 4 (2 g, 2.34 mmol) 溶解于无水吡啶 (25 ml) 中, 加入盐酸羟胺 (1.9

g, 27.6 mmol), 并将其在氨气流氛围下于室温搅拌6小时。进行如实施例2所述的分离。

得到产品: 1.14 g (55.9%) Rf(E1) 0.39, MH<sup>+</sup>867;UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$ 231nm, log  $\epsilon$  3.97

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.77, 10.49 (1H, s, 9-NOH), 用 D<sub>2</sub>O 搅拌后消失;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.23 (1H, d, H-11), 6.09(1H, d, H-10), 4.52(1H, d, 1'''), 4.50(1H, m, H-20), 4.33(1H, d, 1'), 3.61(3H, s, 3'''OMe), 3.45(3H, s, 2'''OMe), 3.36(3H, s, 20-OMe), 3.32(3H, s, 20-OMe), 2.50(6H, s, NMe<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 171.9 (s, C-1), 163.6, 159.2(s, C-9), 148.7, 143.8 (d, C-11), 123.6, 116.0(d, C-10), 104.7(d, C-1', C-20), 99.6(d, C-1'''), 76.6(s, C-12), 75.5(d, C-13), 61.3 (q, 3'''-OMe), 57.4(q, 2'''OMe), 54.0(q, 20-OMe), 51.8 (q, 20-OMe), 40.3(q, NMe<sub>2</sub>).

#### 实施例8

12,13-二氢-12,13-二羟基-去碳霉糖泰乐菌素-9(E+Z)脞(8)

将化合物7(0.5 g, 0.58 mmol)溶解于乙腈和1%的三氟乙酸水溶液(10 ml)中, 并将其于室温搅拌2小时。将氯仿(8 ml)加入到反应混合物中, 并碱化至pH值为8.5。用氯仿再萃取一次。合并的萃取液用1%的NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 干燥并蒸发至干。

得到产品: 0.4 g (85%) Rf(E1) 0.30, MH<sup>+</sup>821;UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$ 232nm, log  $\epsilon$  3.47

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.75, 10.48(1H, s, 9-NOH), 用 D<sub>2</sub>O 搅拌后消失;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 9.67(1H, s, H-20), 6.24(1H, d, H-11), 6.10(1H, d, H-10), 4.52(1H, d, 1'''), 4.33(1H, d, 1'), 3.61(3H, s, 3'''OMe), 3.45(3H, s, 2'''OMe), 2.50(6H, s, NMe<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 203.1(d, C-20), 172.9(s, C-1), 163.2, 159.6(s, C-9), 148.7(d, C-11), 123.8, 115.9(d, C-10), 104.7(d, C-1'), 99.6(d, C-1'''), 61.3(q, 3'''OMe), 57.4(q, 2'''OMe), 40.3(q, NMe<sub>2</sub>).

## 实施例 9

## 12, 13-二氢-12, 13-二羟基-去碳霉糖泰乐菌素(9)

将化合物 4(1 g, 1.17 mmol)溶解于乙腈(10 ml)和 1%的三氟乙酸水溶液(18 ml)中, 然后进行如实施例 8 所述的水解和分离。

得到产品: 0.75 g (80%) Rf(E) 0.42, MH<sup>+</sup>806;UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$ 230nm, log  $\epsilon$  3.79

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 9.68(1H, s, H-20), 6.81(1H, d, H-11), 6.39(1H, d, H-10), 4.52(1H, d, 1'''), 4.33(1H, d, 1'), 3.61(3H, s, 3'''OMe), 3.45(3H, s, 2'''OMe), 2.50(6H, s, NMe<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 203.2(s, C-9), 203.1(d, C-20), 172.9(s, C-1), 148.7(d, C-11), 124.0(d, C-10), 104.7(d, C-1'), 99.6(d, C1'''), 61.3(q, 3'''OMe), 57.4(q, 2'''OMe), 40.3(q, NMe<sub>2</sub>).

## 实施例 10

## 12, 13-二氢-12, 13-二羟基-去碳霉糖泰乐菌素-20-脞 (10)

将化合物 9(0.5g, 0.62 mmol)溶解于乙醇(10 ml)中, 加入吡啶(0.3 ml)和盐酸羟胺(0.043 g, 0.62 mmol), 并将其在氮气流氛围下于室温搅拌 1 小时。将水(10 ml)加入到反应混合物中并碱化至 pH 值为 9, 并蒸发至体积的 1/3。在 pH 5.5(5 ml)和 pH 9.0(2x5 ml)时用氯仿进行萃取。将合并的萃取液(pH 9)蒸发至干。

得到产品: 0.28 g (55%) Rf(E1) 0.35, MH<sup>+</sup>821;UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$ 230nm, log  $\epsilon$  3.67

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.37(1H, s, 20-NOH), 用 D<sub>2</sub>O 搅拌后消失,

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.81(1H, d, H-11), 6.39(1H, d, H-10), 4.52(1H, d, 1'''), 4.33(1H, d, 1'), 3.61(3H, s, 3'''OMe), 3.45(3H, s, 2'''OMe), 2.50(6H, s, NMe<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 203.2(s, C-9), 172.9(s, C-1), 151.5(d, C-20), 148.8(d, C-11), 123.8(d, C-10), 104.7(d, C-1'), 99.6(d, C1'''), 61.3(q, 3'''OMe),

---

57.4(q, 2''''OMe), 40.3(q, NMe<sub>2</sub>).