

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00810082.9

C07D515/22

C07D491/22

C07D471/18

A61K 35/00

/(C07D515/22,

317:00,291:00,

241:00,221:00)

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1229382C

[22] 申请日 2000.5.15 [21] 申请号 00810082.9

[30] 优先权

[32] 1999.5.14 [33] GB [31] 9911345.8

[32] 1999.8.2 [33] GB [31] 9918178.6

[32] 1999.10.6 [33] GB [31] 9923632.5

[32] 2000.1.17 [33] GB [31] 0001063.7

[86] 国际申请 PCT/GB2000/001852 2000.5.15

[87] 国际公布 WO2000/069862 英 2000.11.23

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.8

[71] 专利权人 法马马有限公司

地址 西班牙马德里

[72] 发明人 C·库瓦斯 M·佩兹

A·弗兰策斯奇 C·弗兰德兹

J·L·奇查罗 P·加勒戈

M·扎祖洛 F·德拉卡勒

I·曼扎纳雷斯

审查员 谢 蓉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期

(C07D491/22,317:00,241:00,221:00)

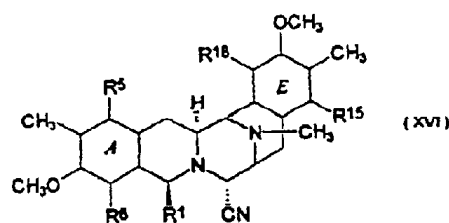
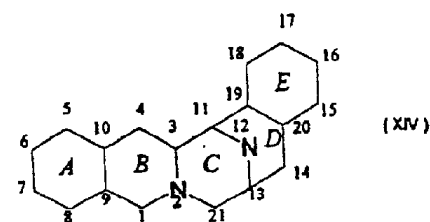
(C07D471/18,241:00,221:00)

权利要求书 14 页 说明书 126 页

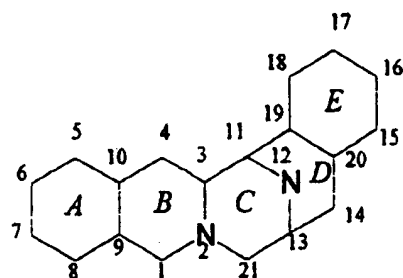
[54] 发明名称 半合成方法和其中间体

[57] 摘要

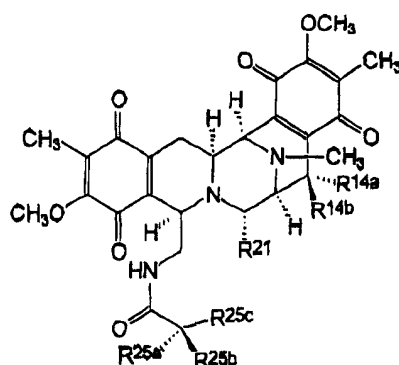
本发明提供制备具有式 (XIV) 的稠环结构的化合物的方法, 该方法包括一个或多个从式 (XVI) 的 21-氰基化合物开始的反应, 在式 (XVI) 中一般: R¹ 是酰氨基亚甲基或酰氧基亚甲基; R⁵ 和 R⁸ 独立选自 -H、-OH 或 -OCOCH₂OH, 或 R⁵ 和 R⁸ 都是酮基和所述环 A 是对-苯醌环; R^{14a} 和 R^{14b} 都是 -H 或者一个是 -H 而另一个是 -OH、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃, 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基; 和 R¹⁵ 和 R¹⁸ 独立选自 -H 或 -OH, 或 R⁵ 和 R⁸ 都是酮基和所述环 A 是对-苯醌环。 在经修饰的原料中, 可以采用亲核试剂由其它基团替换所述 21-氰基。



1.具有式(XIV)结构的 21-Nuc 化合物作为原料在合成中的用途:



其中至少一个环 A 或 E 是醌环, 且在 21-位的 Nuc 基团是能通过亲核
5 取代转化成 21-羟基的基团, 且 21-Nuc 化合物具有下式的天然产生的
21-亲核化合物, 或者 21-Nuc 化合物是具有下式的天然产生的化合物的
的衍生物:



15

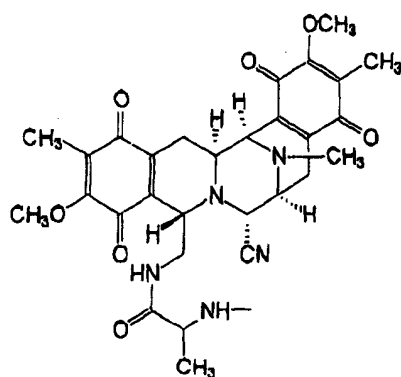
取代基

化合物	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
番红霉素 A	H	H	CN	O	O	CH ₃
番红霉素 B	H	H	H	O	O	CH ₃
番红霉素 C	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
番红霉素 G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
番红霉素 H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
番红霉素 S	H	H	OH	O	O	CH ₃
番红霉素 Y ₃	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃

番红霉素 Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
番红霉素 Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₂ H ₅
番红霉素 Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
番红霉素 Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
番红霉素 Y _{2b-d}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
番红霉素 AH ₂	H	H	CN	H ^a	OH ^a	CH ₃
番红霉素 AH ₂ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
番红霉素 AH ₁	H	H	CN	OH ^a	H ^a	CH ₃
番红霉素 AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
番红霉素 AR ₃	H	H	H	H	OH	CH ₃

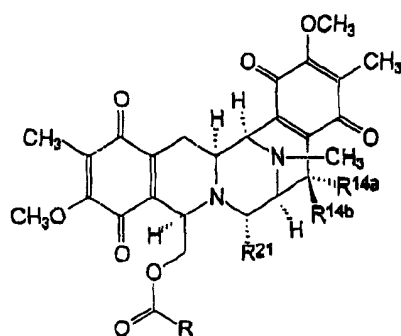
或

5



10 或

15

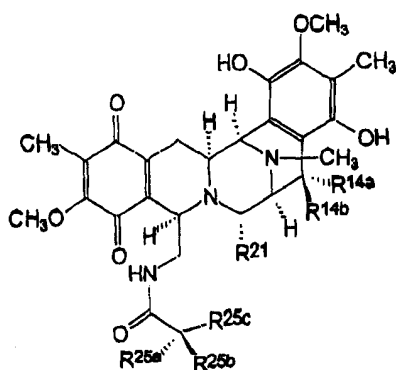


取代基

	R^{14a}	R^{14b}	R^{21}	R
renieramycin A	OH	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$
renieramycin B	OC_2H_5	H	H	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$
renieramycin C	OH	O	O	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$
renieramycin D	OC_2H_5	O	O	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$
renieramycin E	H	H	OH	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$
renieramycin F	OCH_3	H	OH	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$
xestomycin	OCH_3	H	H	$-\text{CH}_3$

或

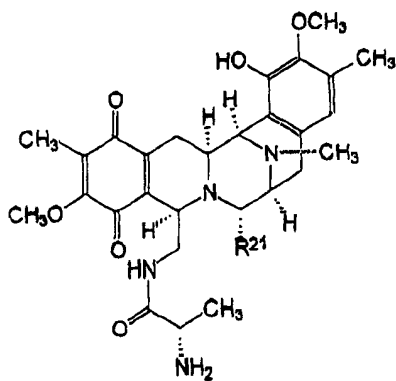
5



取代基

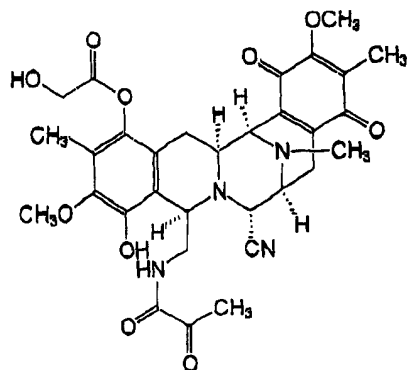
化合物	R^{14a}	R^{14b}	R^{21}	R^{25a}	R^{25b}	R^{25c}
番红霉素 D	O	O	H	O	O	CH_3
番红霉素 F	O	O	CN	O	O	CH_3
番红霉素 Mx-1	H	OCH_3	OH	H	CH_3	NH_2
番红霉素 Mx-2	H	OCH_3	H	H	CH_3	NH_2

10 或

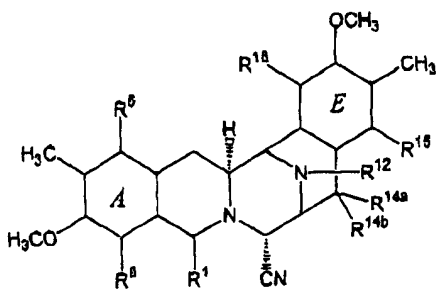


15

其中 R^{21} 在番红菌素 A 中是 -H, 在番红菌素 B 中是 -OH;
或



2. 一种从式(XVIb)的 21-氰基化合物制备式(XVIIb)的化合物及其衍生物的方法, 其中式(XVIb)的 21-氰基化合物为:



其中: R^1 是酰氨基亚甲基或酰氧基亚甲基;

20 R^5 和 R^8 独立选自 -H、-OH 或 -OCOCH₂OH, 或 R^5 和 R^8 都是酮基和所述环 A 是对-苯醌环;

R^{12} 是 -H、-CH₃ 或 -CH₂CH₃;

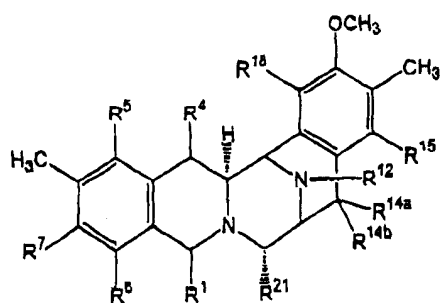
R^{14a} 和 R^{14b} 都是 -H 或者一个是 -H 而另一个是 -OH、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃, 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基; 和

25 R^{15} 和 R^{18} 独立选自 -H 或 -OH, 或 R^{15} 和 R^{18} 都是酮基和所述环 E 是对-苯醌环,

条件是环 A 或 E 的至少一个是对-苯醌环;

式(XVIIb)的化合物为:

5



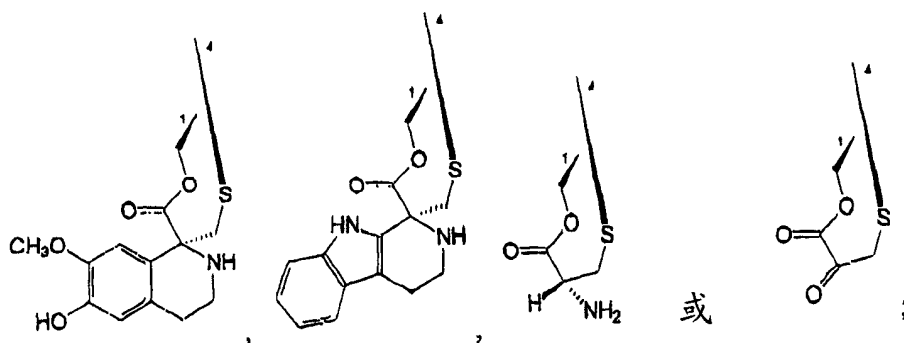
其中:

R^1 是任选保护或衍生的氨基亚甲基、任选保护或衍生的羟基亚甲基;
和 R^4 是-H;

10 或

R^1 和 R^4 一起形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的基团:

15



R^5 是-H 或-OH;

R^7 是-OCH₃ 和 R^8 是-OH 或 R^7 和 R^8 一起形成基团-O-CH₂-O-;

20 R^{12} 是- H、- CH₃ 或- CH₂CH₃-;

R^{14a} 和 R^{14b} 都是-H 或一个是-H, 而另一个是-OH、-OCH₃ 或-OCH₂CH₃,
或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基;

R^{15} 是-H 或-OH;

R^{18} 是-H 或-OH;

25 R^{21} 是-H、-OH 或-CN;

所述方法包括下列反应:

- 将环 E 的醌系统转化为酚系统;
- 将环 A 的醌系统转化为酚系统;
- 将环 A 的酚系统转化为亚甲基二氧基酚环;

d) 形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的跨越环 *B* 的 1-位和 4-位的桥接螺环系统; 或

e) 衍生化,

从而得到所需的具有式(XVIIb)的化合物。

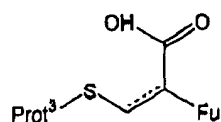
5 3. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中将环 *E* 的醌系统转化为酚系统的步骤 a) 是通过用氢与披钨碳催化剂的还原方法进行的。

4. 一种根据权利要求 2 或 3 的方法, 其中将环 *A* 的醌系统转化为酚系统的步骤 b) 是通过用氢与披钨碳催化剂的还原方法进行的。

5. 一种根据权利要求 2 的方法, 该方法至少由步骤 b)、c) 和 e)
10 组成。

6. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中 R^1 和 R^4 一起形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的基团, 并且形成跨越环 *B* 的 1-位和 4-位的桥接螺环系统的步骤 d) 通过如下步骤进行: 在 1-位上用桥键形成剂进行取代, 在 4-位上形成内外醌甲基化物并使该甲基化物与所述 1-取代基反应产
15 生桥接螺环系统。

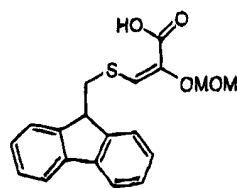
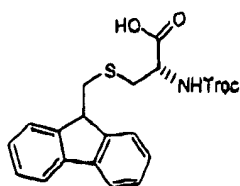
7. 一种根据权利要求 6 的方法, 其中桥键形成剂具有式(XIX):



20 其中 Fu 表示被保护的官能团, $Prot^3$ 是保护基团, 且虚线表示任选的双键。

8. 一种根据权利要求 7 的方法, 其中 Fu 是基团-NH $Prot^{4a}$ 或 O $Prot^{4b}$, 其中 $Prot^{4a}$ 是氨基保护基团, $Prot^{4b}$ 是羟基保护基团。

9. 一种根据权利要求 8 的方法, 其中所述的桥键形成剂是中间体
25 -29 或中间体-37:

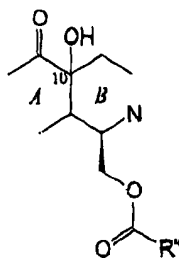


中间体-29

中间体-37

10. 一种根据权利要求 6-9 任一项的方法, 其中所述甲基化物的形成包括在环 A 和 B 连接点的 10-位上导入羟基以便得到式(XX)的部分结构:

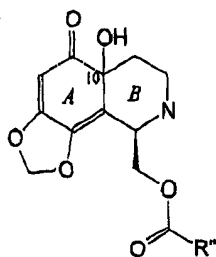
5



10 其中基团 R'' 选自式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的所需基团。

11. 一种根据权利要求 10 的方法, 其中在环 A 和 B 连接点的 10-位上羟基的导入得到式(XXI)的部分结构:

15



其中基团 R'' 如上定义。

12. 一种根据权利要求 10 的方法, 其中基团 R'' 是 -CHF_u-CH₂-SProt³, 其中 Fu 是被保护的官能基, Prot³ 是硫醇保护基团。

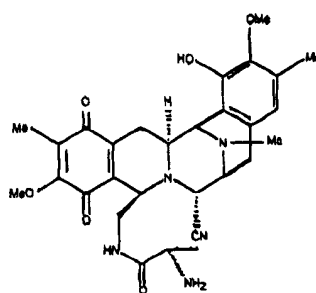
13. 一种根据权利要求 11 的方法, 其中基团 R'' 是 -CHF_u-CH₂-SProt³, 其中 Fu 是被保护的官能基, Prot³ 是硫醇保护基团。

14. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中步骤 e) 的衍生化包括酰化。

15. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIb)的 21-氟基化合物通过下述方法得到: 将 21-氟基基团导入番红霉素 A、番红霉素 B、番红霉素 C、番红霉素 G、番红霉素 H、番红霉素 S、番红霉素 Y₃、番红霉素 Yd₁、番红霉素 Ad₁、番红霉素 Yd₂、番红霉素 AH₂、番红霉素 AH₂Ac、番红霉素 AH₁、番红霉素 AH₁Ac、番红霉素 AR₃、renieramycin A、renieramycin B、renieramycin C、renieramycin D、renieramycin E、

renieramycin F、xestomycin、番红霉素 D、番红霉素 F、番红霉素 Mx-1、番红霉素 Mx-2、番红菌素 A、番红菌素 B 或番红霉素 R 中。

16. 一种根据权利要求 15 的方法, 其中式(XVIIb)的 21-氰基化合物是氰基番红菌素 B, 化合物 2:



化合物 2

17. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^5 是 1-5 个碳原子的链烷酰氧基。

18. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^5 是乙酰氧基。

19. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中 R^{12} 是 $-CH_3$ 。

20. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^{14a} 和 R^{14b} 是氢。

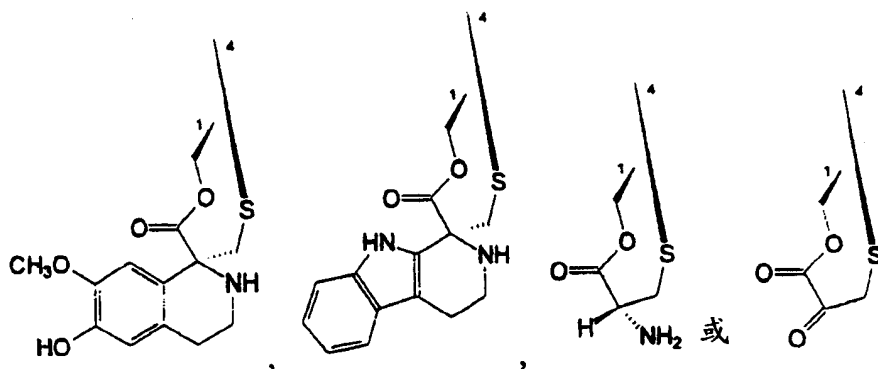
21. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^{15} 是氢。

22. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^{18} 是羟基。

23. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^{21} 是 $-OH$ 或 $-CN$ 。

24. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^7 和 R^8 一起形成基团 $-O-CH_2-O-$ 。

25. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^1 和 R^4 一起形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的基团:



5

26. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^1 是任选保护或衍生化的氨基亚甲基、任选保护或衍生化的羟基亚甲基; 和 R^4 是-H。

27. 一种根据权利要求 26 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物中 R^1 是基团- CH_2NH_2 或- $CH_2-NH-aa$, 其中 aa 是酰基氨基酸基团。

28. 一种根据权利要求 27 的方法, 其中式(XVIIb)的化合物是 R^1 是 N-酰基衍生物, 其中所述酰基是式- $CO-R^a$, 其中 R^a 是烷基、烷氧基、亚烷基、芳基烷基、芳基亚烷基、氨基酸酰基或杂环基, 每一个任选由卤代基、氰基、硝基、羧基烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环氧基、烷基、氨基或取代的氨基取代; 或酰基是 aa 。

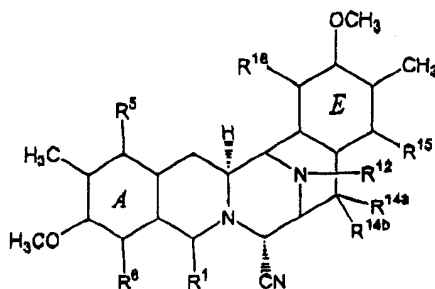
29. 一种根据权利要求 27 或 28 的方法, 其中存在一个或多个 aa 基团并且是丙氨酰基、精氨酰基、天冬氨酰基、天冬酰基、胱氨酰基、谷氨酰基、谷氨酰胺酰基、甘氨酰基、组氨酰基、羟基脯氨酰基、异亮氨酰基、亮氨酰基、赖氨酰基、甲硫氨酰基、苯丙氨酰基、脯氨酰基、丝氨酰基、苏氨酰基、甲状腺原氨酰基、色氨酰基、酪氨酰基、缬氨酰基或另一氨基酸酰基。

30. 一种根据权利要求 2 的方法, 其中任何反应中的一个或多个

取代基由保护基团保护。

31. 一种从式(XVIb)的 21-氰基化合物制备式(XXIIb)的化合物的方法, 其中式(XVIb)的 21-氰基化合物为:

5



10 其中:

R^1 是酰氨基亚甲基或酰氧基亚甲基;

R^5 和 R^8 独立选自 -H、-OH 或 -OCOCH₂OH, 或 R^5 和 R^8 都是酮基和所述环 A 是对-苯醌环;

R^{12} 是 -H、-CH₃ 或 -CH₂CH₃;

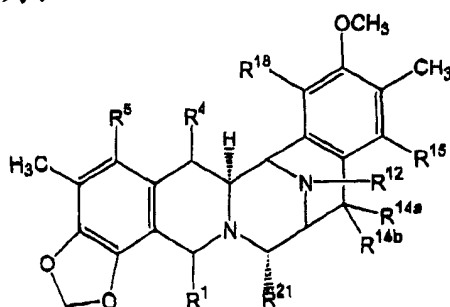
15 R^{14a} 和 R^{14b} 都是 -H 或者一个是 -H 而另一个是 -OH、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃, 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基; 和

R^{15} 和 R^{18} 独立选自 -H 或 -OH, 或 R^{15} 和 R^{18} 都是酮基和所述环 E 是对-苯醌环,

条件是环 A 或 E 的至少一个是对-苯醌环;

20 式(XXIIb)的化合物为:

25

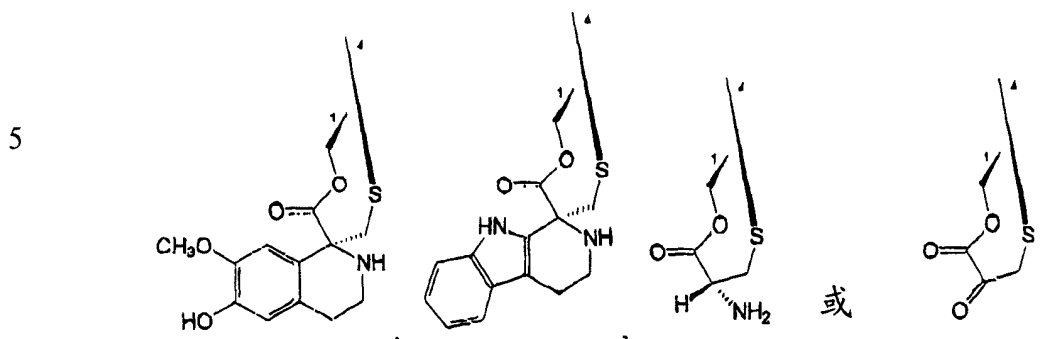


其中:

R^1 是 -CH₂NH₂ 或 -CH₂OH, 或该基团的被保护或衍生化的形式和 R^4 是 -H;

或

R^1 和 R^4 一起形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的基团:



10 R^5 是 -OH 或该基团的被保护或衍生化的形式;

R^{12} 是 -H、-CH₃ 或 -CH₂CH₃;

R^{14a} 和 R^{14b} 都是 -H 或者一个是 -H 而另一个是 -OH 或该基团的被保护或衍生化的形式、-OCH₃ 或 -OCH₂CH₃, 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基;

R^{15} 是 H、-OH 或该基团的被保护或衍生化的形式;

15 R^{18} 是 -OH 或该基团的被保护或衍生化的形式; 和

R^{21} 是 -H、-OH 或 -CN;

所述方法包括下列反应:

a) 将环 E 的醌系统转化为酚系统;

b) 将环 A 的醌系统转化为酚系统;

20 c) 将环 A 的酚系统转化为亚甲基二氧基酚环;

d) 形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的跨越环 B 的 1-位和 4-位的桥接螺环系统; 或

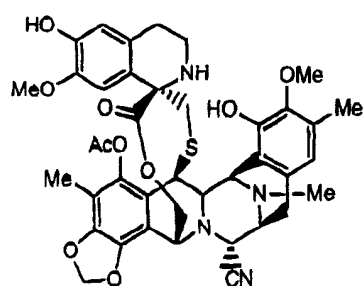
e) 衍生化,

从而得到所需的具有式(XXIIb)的化合物。

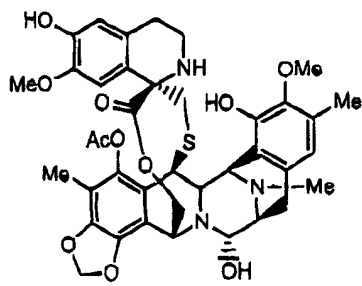
25 32. 一种根据权利要求 31 的方法, 其中式(XXIIb)的化合物中,
 R^5 是 -OH, R^{14a} 和 R^{14b} 是 H, R^{15} 是 H, R^{18} 是 OH。

33. 一种根据权利要求 31 的方法, 其中式(XXIIb)的化合物是海鞘素 743 或 770:

5



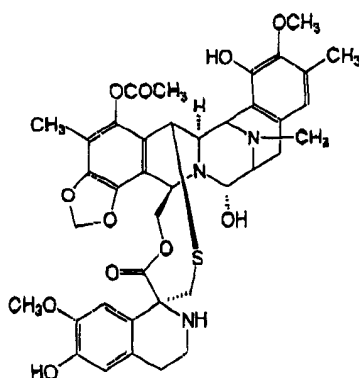
海鞘素 770



海鞘素 743

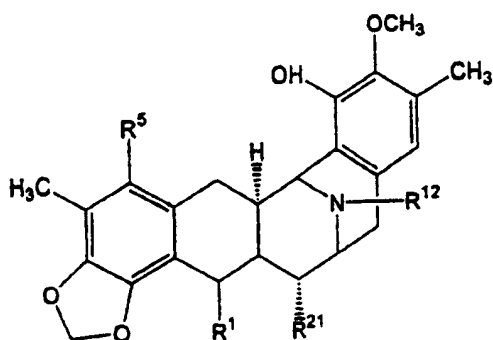
34. 一种根据权利要求 33 的方法, 其中式(XXIIb)的化合物是海
 10 鞘素 743:

15



35. 一种根据权利要求 31 的方法, 其中所述产物是式(XXIII)化
 20 合物:

20



25

其中 R^1 为基团 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2-\text{CO}-R^a$, 其中 R^a 具有少于 20 个原子的线性链
 长度;

R^5 为 C_1-C_4 酰基或 C_1-C_4 烷基;

R^{12} 为 $-\text{CH}_3$ 和

30 R^{21} 是羟基或氰基。

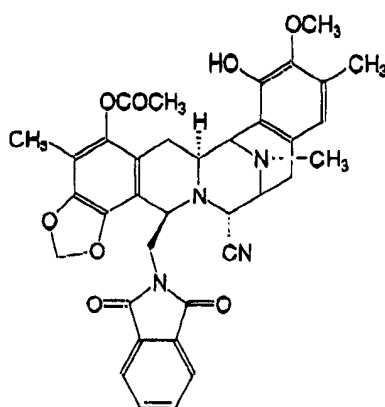
36. 一种根据权利要求 35 的方法, 其中 R^a 具有少于 15 个原子的线性链长度。

37. 一种根据权利要求 36 的方法, 其中 R^a 具有少于 10 个原子的线性链长度。

5 38. 一种根据权利要求 35-37 中任一项的方法, 其中 R^5 是乙酰基。

39. 一种根据权利要求 31 的方法, 其中式 (XXIIb) 的化合物是式(III)的 phthalascidin

10



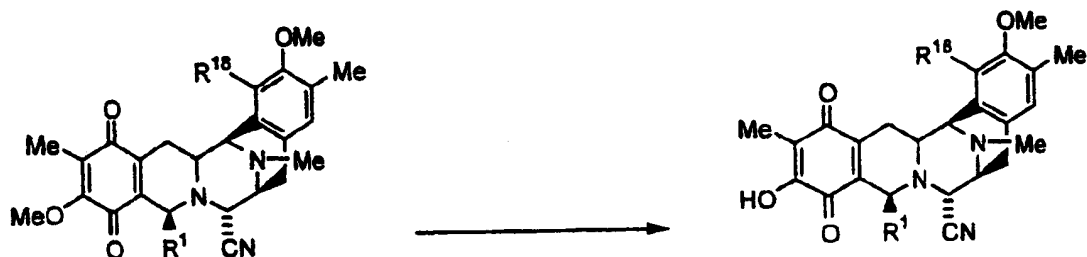
15

40. 一种根据权利要求 27 或 28 的方法, 其中 aa 是丙氨酰基。

41. 一种根据权利要求 40 的方法, 其中所述丙氨酰基由丁氧基羰基基团保护。

42. 一种根据权利要求 2 的方法, 该方法包括以下反应:

20



25

其中 R^1 和 R^{18} 如权利要求 2 定义。

43. 一种根据权利要求 42 的方法, 其中 R^{18} 是被保护的 OH 基团。

44. 一种根据权利要求 2 的方法, 该方法包括以下反应:



其中 R^1 和 R^{18} 如权利要求 2 定义。

45. 一种根据权利要求 2 的方法，该方法包括其中将基团 R^1 为氨基亚甲基的化合物转化为基团 R^1 为羟基亚甲基的化合物的反应。

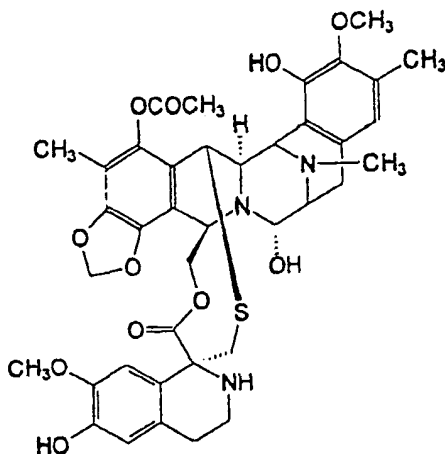
半合成方法和其中间体

5 本发明涉及合成方法，特别涉及半合成方法。

本发明背景

欧洲专利 309,477 涉及海鞘素(ecteinascidins) 729、743、745、
759A、759B 和 770。公开海鞘素化合物具有抗菌和其它有用的特性。
10 现在海鞘素 743 作为抗肿瘤药物正在进行临床试验。

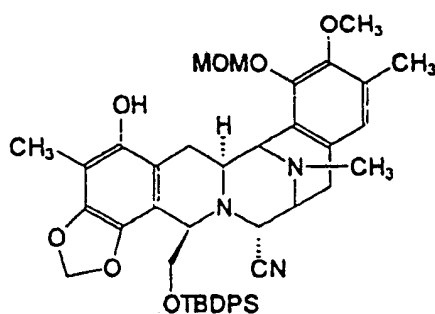
海鞘素 743 具有以下式(I)的复杂的三(四氢异喹啉酚)结构:



最近从海洋被囊动物 *Ecteinascidin turbinata* 的提取物中分离制备了以上化合物。其产率低，因而一直在寻找其它的制备方法。

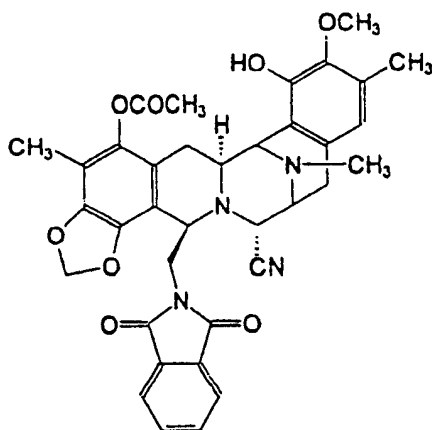
15 在美国专利 5,721,362 中描述了用于制备海鞘素化合物的合成方法。该提出权利要求的方法耗时并且复杂，有 38 个实施例分别描述了在得到海鞘素 743 的合成程序中的一个步骤。

美国专利 5,721,362 的权利要求 25 涉及所给出式(11)的中间体酚化合物，也将其称为中间体 11 或 Int-11。它具有以下双(四氢异喹啉酚)结构(II):
20

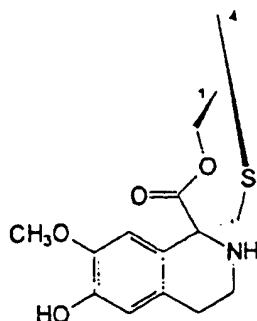


其中 MOM 是甲氧基甲基取代基和 TBDPS 是 3,5-叔丁基二苯基甲硅烷基取代基。

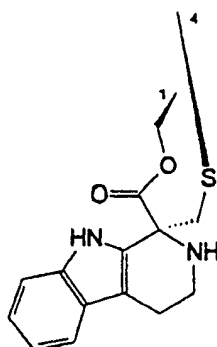
从中间体 11 可以合成另一种重要的抗肿瘤药物 phthalascidin, 参见 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3501, 1999. phthalascidin 是式(III)的双(四氢异喹啉酚)衍生物:



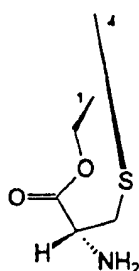
在海鞘素 743 中, 该 1,4 桥具有式(IV)的结构:



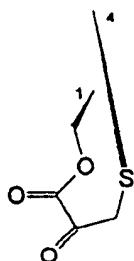
其它已知的海鞘素包括带有不同桥环系的化合物, 该桥环系例如存在于海鞘素 722 和 736 中, 其中所述桥具有式(V)的结构:



海鞘素 583 和 597 中, 其中所述桥具有式(VI)的结构:



和海鞘素 594 和 596 中, 其中所述桥具有式(VII)的结构:



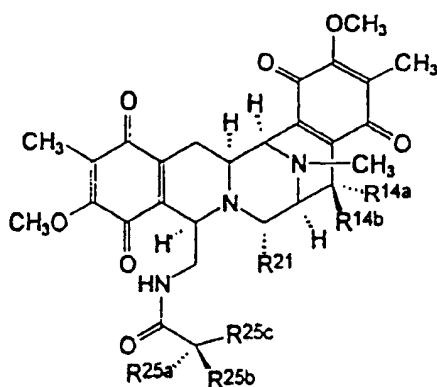
5

在 J. Am. Chem. Soc.(1996) 118, 9017-9023 中给出了这些化合物和
有关化合物的复杂的结构。该文章结合在本文中作为参考。

已知其它的缺乏桥环系的化合物。它们包括双(四氢异喹啉酮)抗
肿瘤-抗微生物抗生素番红菌素(safracins)和番红霉素(saframycins)以及
10 从培养的微生物或多孔动物中分离出的海洋天然产物 renieramicins 和
xestomycin。它们都具有常见的二聚四氢异喹啉碳骨架。这些化合物也
可以根据芳环的氧化形式分类成 I-IV 四种类型。

类型 I, 二聚异喹啉酮, 是式(VIII)的系统, 最常存在于该类化合
物中, 参见以下表 I。

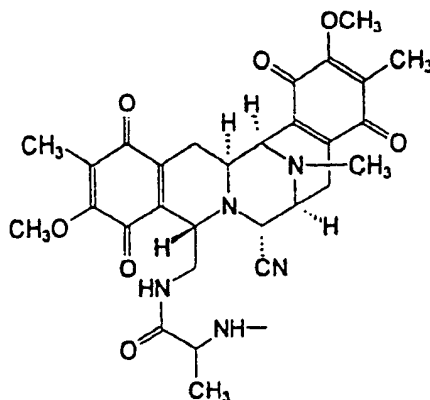
表 I
类型 I 番红霉素抗生素的结构。



化合物	取代基					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
番红霉素 A	H	H	CN	O	O	CH ₃
番红霉素 B	H	H	H	O	O	CH ₃
番红霉素 C	H	OCH ₃	H	O	O	CH ₃
番红霉素 G	H	OH	CN	O	O	CH ₃
番红霉素 H	H	H	CN	OH	CH ₂ COCH ₃	CH ₃
番红霉素 S	H	H	OH	O	O	CH ₃
番红霉素 Y ₃	H	H	CN	NH ₂	H	CH ₃
番红霉素 Yd ₁	H	H	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
番红霉素 Ad ₁	H	H	CN	O	O	C ₂ H ₅
番红霉素 Yd ₂	H	H	CN	NH ₂	H	H
番红霉素 Y _{2b}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	CH ₃
番红霉素 Y _{2b-d}	H	Q ^b	CN	NH ₂	H	C ₂ H ₅
番红霉素 AH ₂	H	H	CN	H ^a	OH ^a	CH ₃
番红霉素 AH ₂ Ac	H	H	CN	H	OAc	CH ₃
番红霉素 AH ₁	H	H	CN	OH ^a	H ^a	CH ₃
番红霉素 AH ₁ Ac	H	H	CN	OAc	H	CH ₃
番红霉素 AR ₃	H	H	H	H	OH	CH ₃

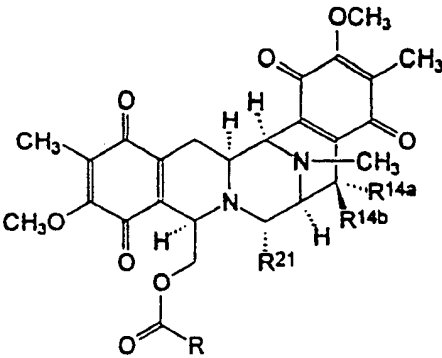
^a归属可以互换。

^b其中基团 Q 是式(IX):



- 类型 I 芳环见于作为次要成分从淡紫灰链霉菌(*Streptomyces*
- 5 *lavendulae*)中分离出的番红霉素 A、B 和 C; G 和 H; 和 S。从日本公开特许公报 JP-A2 59/225189 和 60/084288 中已知称作氰基酰胺的番红霉素 A 的氰基衍生物。用合适的补加培养基, 通过淡紫灰链霉菌经直接生物合成制备番红霉素 Y₃、Yd₁、Ad₁ 和 Yd₂。也已经在淡紫灰链霉菌的补加培养基中制备了通过将一个单位的 C-25 上的氮原子连接到
- 10 另一个单位的 C-14 上所形成的番红霉素 Y_{2b} 和 Y_{2b-d} 二聚体。番红霉素 AR₁ (=AH₂), 一种通过 *Rhodococcus amidophilus* 产生的番红霉素 A 在 C-25 上的微生物还原产物也通过用硼氢化钠非立体选择性化学还原 (产物为 1:1 差向异构体的混合物), 随后经色谱分离[另一种异构体 AH₁ 极性较低]制备。另一种还原产物番红霉素 AR₃, 21-脱氰基-25-二氢-
- 15 番红霉素 A (=25-二氢番红霉素 B)通过相同的微生物转化制备。用 *Nocardia* 的物种进行番红霉素 A 的微生物的转化的另一种类型产生番红霉素 B 并经分支杆菌属(*Mycobacterium*)菌种进一步还原产生番红霉素 AH¹Ac。也已经用化学方法制备了番红霉素 AH₂ 和 AH₁ 的 25-O-乙酸酯, 用于生物学研究。
- 20 也已经从海洋多孔动物中分离出了式(X)的类型 I 化合物, 参见表 II。

表 II
来自海洋多孔动物的类型 I 化合物的结构。



取代基				
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R
renieramycin A	OH	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin B	OC ₂ H ₅	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin C	OH	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin D	OC ₂ H ₅	O	O	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin E	H	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
renieramycin F	OCH ₃	H	OH	-C(CH ₃)=CH-CH ₃
xestomycin	OCH ₃	H	H	-CH ₃

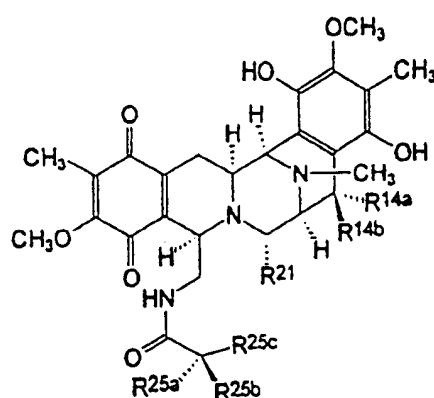
5 从在 Mexico 收集的一种多孔动物 *Reniera* 物种的抗微生物提取物
中分离 renieramycins A-D, 伴随生物起源的相关单体异喹啉 renierone
及有关化合物。renieramycin A 的结构最初确定具有在 C-3、C-11 和
C-13 上的转化的立体化学。然而, 经仔细检查新的、相关化合物
renieramycins E 和 F (从在 Palau 收集的相同多孔动物中分离) 的 ¹H
10 NMR 数据, 揭示出 renieramycins 的环连接和番红霉素的环连接完全一
致。该结果得出结论即以前确定的 renieramycins A-D 的立体化学一定
与番红霉素的立体化学相同。

 在一种多孔动物, 从 Sri Lankan 海域收集的 *Xestospongia* 物种中
发现 xestomycin.

具有还原氢醌环的式(XI)的类型 II 化合物包括从淡紫灰链霉菌中分离出的番红霉素 D 和 F 以及从黄色粘球菌(*Myxococcus xanthus*)中分离出的 Mx-1 和 Mx-2。参见表 III。

5

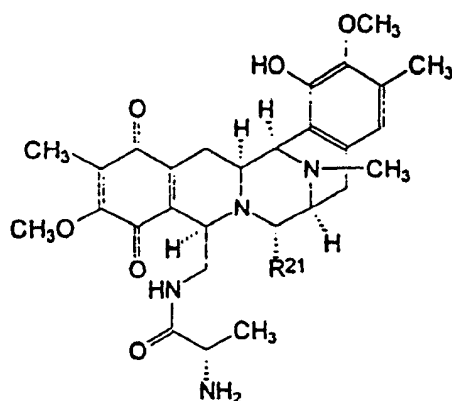
表 III
类型 II 化合物



化合物	取代基					
	R ^{14a}	R ^{14b}	R ²¹	R ^{25a}	R ^{25b}	R ^{25c}
番红霉素 D	O	O	H	O	O	CH ₃
番红霉素 F	O	O	CN	O	O	CH ₃
番红霉素 Mx-1	H	OCH ₃	OH	H	CH ₃	NH ₂
番红霉素 Mx-2	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	NH ₂

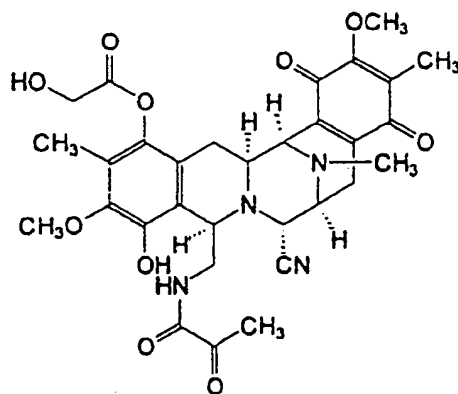
10

从培养的荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)中分离的抗生素番红菌素 A 和 B 中发现类型 III 的骨架。这些式(XII)的抗生素由四氢异喹啉-醌亚单位和四氢异喹啉酚亚单位组成。

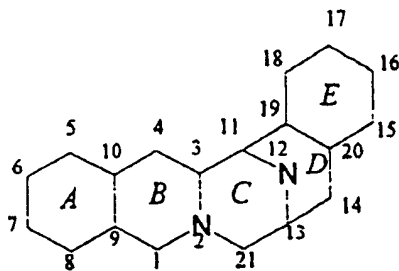


其中 R^{21} 在番红菌素 A 中是 -H, 在番红菌素 B 中是 -OH.

番红霉素 R, 分类为类型 IV 骨架的唯一化合物, 也从淡紫灰链霉菌中被分离。所述式(XIII)的化合物, 由在酚的氧原子之一上带有乙醇酸酯侧链的氢醌环组成, 由于它的适度毒性, 可能是番红霉素 A 的前体药物。



所有这些已知的化合物具有如下式(XIV)结构中所示的五环(A)到(E)的稠合系统:



在海鞘素和一些其它的化合物中, 所述环 A 和 E 是酚环, 而在另

外的化合物、特别是在番红霉素中,所述环A和E是醌环。在已知的化合物中,所述环B和D是四氢化的,而环C是全氢化的。

本发明的目的

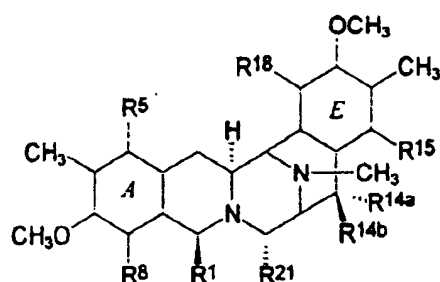
- 5 仍然存在对于具有已知化合物的稠合五环系统的新的活性化合物和对于海鞘素化合物和相关化合物的其它合成途径的需要。这样的合成途径可以提供对于已知抗肿瘤药物的更经济的途径,以及使得有可能制备新的活性化合物。

10 本发明概述

一方面,本发明涉及已知化合物番红菌素B(也称为醌胺)在半合成合成中的用途。

- 15 一般而言,本发明涉及用于海鞘素的中间体、衍生物和有关结构或其它来自于天然的双(四氢异喹啉)类生物碱的四氢异喹啉酚化合物制备的半合成方法。用于半合成方法的合适的起始物质包括从不同培养物得到的各类番红霉素和番红菌素抗生素,并且也包括各类从海洋多孔动物中得到的 reineramicin 和 xestomycin 化合物。

所述起始化合物的通式(XV)如下:



- 20 其中:

R^1 是酰氨基亚甲基基团如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CR}^{25a}\text{R}^{25b}\text{R}^{25c}$, 其中 R^{25a} 和 R^{25b} 形成酮基或其一个是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OCOCH}_3$ 而另一个是 $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $-\text{H}$ 、 OH 或 $-\text{OCOCH}_3$, 条件是当 R^{25a} 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 时, 则 R^{25b} 不是 $-\text{OH}$, R^{25c} 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 或 R^1 是酰氧基亚甲基如 $-\text{CH}_2-\text{O}-$

CO-R, 其中 R 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_3$;

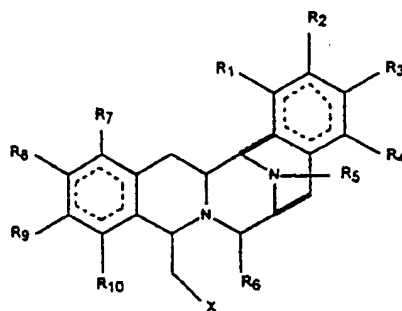
R^5 和 R^8 独立选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCOCH}_2\text{OH}$, 或 R^5 和 R^8 都是酮基和所述环 A 是对-苯醌环;

R^{14a} 和 R^{14b} 都是 $-\text{H}$ 或一个是 $-\text{H}$ 而另一个是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基;

R^{15} 和 R^{18} 独立选自 $-\text{H}$ 或 $-\text{OH}$, 或 R^5 和 R^8 都是酮基和所述环 A 是对-苯醌环; 和

R^{21} 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CN}$.

如下提供这类化合物更一般的结构式:

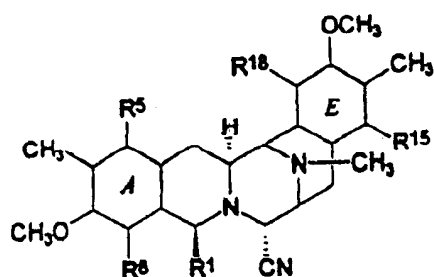


其中由 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 所定义的取代基每一个独立选自 H、OH、 OCH_3 、CN、 $=\text{O}$ 、 CH_3 ; 其中 X 是不同的酰胺或包含在所述天然产物中的酯官能团;

其中每一个虚线环代表一个、两个或三个任选的双键。

因此, 根据本发明, 现在提供用于制备中间体包括中间体 11 的半合成途径并因此提供制备海鞘素化合物以及 phthalascidin 和其它化合物的半合成途径。本发明每一条半合成途径包括一系列转化步骤以便得到所需产物。其中的每一步是与本发明相适应的方法。本发明不限于所举例的途径, 并且如果合适可以通过例如改变转化步骤的程序提供可替换的途径。

特别是, 本发明涉及提供通式(XVI)的 21-氨基原料:



其中 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^{15} 和 R^{18} 如上所定义。

在 21-位上具有不同取代基的式(XVI)的其它化合物也可以代表可能的原料。一般来说,任何能通过式(XV)化合物(其中 R^{21} 是羟基)的 21-羟基的亲核置换产生的衍生物是候选物。合适的 21-取代基的实例包括(但不限于):

巯基;

烷硫基(烷基具有 1-6 个碳原子);

芳硫基(芳基具有 6-10 个碳原子且未取代或由 1-5 个选自例如具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤原子、巯基和硝基的取代基取代);

氨基;

一-或二烷基氨基(所述烷基或每个烷基具有 1-6 个碳原子);

一-或二芳基氨基(所述烷基或每个烷基相对于如上芳硫基中所定义);

式- $C(R^a)(R^b)-C(=O)R^c$ 的 α -羰基烷基, 其中

R^a 和 R^b 选自氢原子、具有 1-20 个碳原子的烷基、芳基(如以上相对于芳硫基所定义)和芳烷基(其中具有 1-4 个碳原子的烷基由如以上相对于芳硫基所定义的芳基所取代), 条件是 R^a 和 R^b 之一是氢原子;

R^c 选自氢原子、具有 1-20 个碳原子的烷基、芳基(如以上相对于芳硫基所定义)、芳烷基(其中具有 1-4 个碳原子的烷基由如以上相对于芳硫基所定义的芳基所取代)、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、

氨基或如上所定义的一-或二烷基氨基。

因此，在更一般的情况下，本发明涉及其中第一步是用亲核试剂形成 21-衍生物的方法。我们称这类化合物为 21-Nuc 化合物。

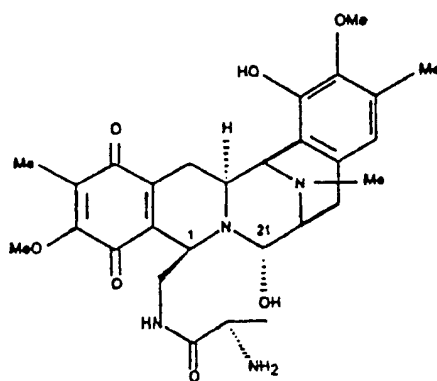
5 对于一些终产物而言，特别是海鞘素 770 和 phthalascidin，要求存在 21-氟基，而对于其它终产物而言，21-氟基起到保护基的作用，其可以容易地转化为其它取代基，例如海鞘素 743 或 21-羟基 phthalascidin 的 21-羟基。采用 21-氟基化合物作为原料，有效地在随后的合成步骤中使分子稳定，直至它被任选除去。其它 21-Nuc 化合物可以提供这些优势和它的优势。

10 在一个重要的方面，本发明在于通式(XVI)的 21-氟基化合物在制备双或三(四氢异喹啉酚)化合物中的用途。可以制备的产物包括中间体如中间体 11，和海鞘素和 phthalascidin，以及相关结构的新的和已知的化合物。

15 优选的原料包括那些式(XV)的化合物，其中 R^{14a} 和 R^{14b} 都是氢。优选的原料也包括式(XV)或(XVI)的化合物，其中 R^{15} 是氢。另外，优选的原料包括式(XV)或(XVI)的化合物，其中环 *E* 是酚环。优选的原料还包括式(XV)或(XVI)的化合物，其中 R^5 、 R^8 、 R^{15} 和 R^{18} 中至少一个、最好至少两个或三个不是氢。

20 用于本发明的合适原料的实例包括番红霉素 A、番红霉素 B、番红霉素 C、番红霉素 G、番红霉素 H、番红霉素 S、番红霉素 Y₃、番红霉素 Yd₁、番红霉素 Ad₁、番红霉素 Yd₂、番红霉素 AH₂、番红霉素 AH₂Ac、番红霉素 AH₁、番红霉素 AH₁Ac、番红霉素 AR₃、renieramycin A、renieramycin B、renieramycin C、renieramycin D、renieramycin E、renieramycin F、xestomycin、番红霉素 D、番红霉素 F、番红霉素 Mx-1、番红霉素 Mx-2、番红菌素 A、番红菌素 B 和番红霉素 R。对于基团 R^{21} 而言，优选的原料在 21 位上具有氟基。

25 在特别优选的方面，本发明涉及半合成方法，其中所述转化步骤适用于番红菌素 B：

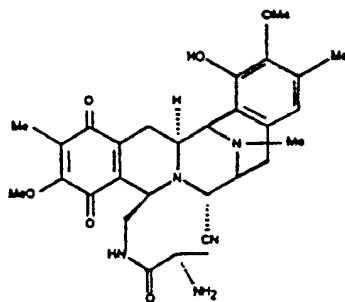


番红菌素 B

番红菌素 B 显示出与海鞘素紧密相关的环系统。所述化合物具有相同的五环结构和在右手芳环 - 环 E 中相同的取代形式。番红菌素 B 也显示出与一些在 ET-743 全合成中的合成中间体、特别是与中间体 11 非常接近地相似性。这些中间体可以用已经建立的方法转化成 Et-743。因此, 合成转化番红菌素 B 为中间体 11 将提供获得 ET-743 的半合成方法。

因此, 我们提供从化合物番红菌素 B 制备的中间体 11, 以及从中间体 11 衍生的化合物, 特别是海鞘素化合物。我们还提供从番红菌素 B 制备的 phthalascidin。本发明也涉及番红菌素 B 在制备中间体 11、phthalascidin、海鞘素化合物和本发明其它中间体中的用途。本发明也涉及从其它所建议的原料衍生的本文所述的化合物, 以及那些化合物在制备所述化合物中的用途。

本发明更优选的原料具有 21-氨基。目前最优选的本发明化合物是式 2 的化合物。该化合物直接从番红菌素 B 获得并认为是在半合成方法中关键的中间体。

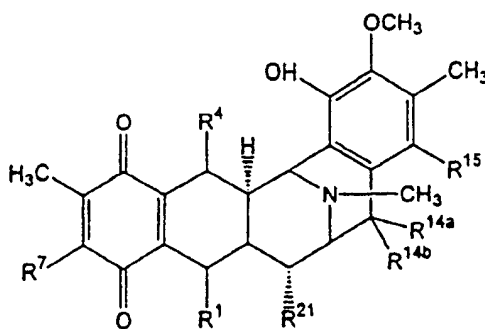


化合物 2

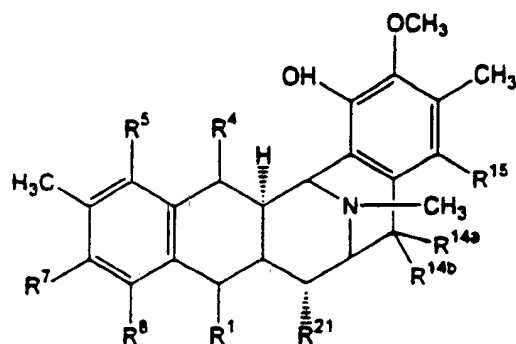
在相关方面，我们提供通过发酵荧光假单胞菌的可产生番红菌素 B 菌株，并用氰化物离子处理培养物得到的氰基番红菌素 B。优选的
 5 荧光假单胞菌株是菌株 A2-2, FERM BP-14, 其用在 EP 055, 299 的方法中。氰化物离子的合适的来源是氰化钾。在典型的处理中，将所述培养物过滤并加入过量的氰化物离子。在合适的搅拌间隔例如 1 小时后，使 pH 变为碱性，即 pH 为 9.5，有机溶剂萃取得到粗制萃取物，将其进一步纯化得到氰基番红菌素 B。

为避免产生疑问，本发明说明书中所述的立体化学是基于对已知的天然产物的正确的立体化学的理解。因而，发现在指定立体化学中的
 10 的错误，然后在本发明说明书全文所给出的结构式中需要作出适当地改正。另外，所述合成方法可以进行改进，本发明包括立体异构体。

本发明的产物典型为式(XVIIa):



15 或式(XVIIb)化合物:



5

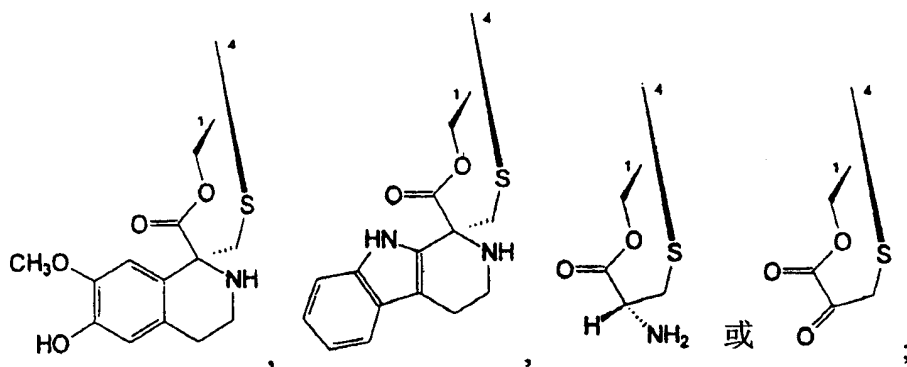
其中

10 R^1 是任选保护或衍生的氨基亚甲基、任选保护或衍生的羟基亚甲基，
例如其团 R^1 如对式(XV)所定义；

R^4 是-H；

或

R^1 和 R^4 一起形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的基团：



15

R^5 是-H 或-OH；

R^7 是-OCH₃ 和 R^8 是-OH 或 R^7 和 R^8 一起形成基团-O-CH₂-O-；

R^{14a} 和 R^{14b} 都是-H 或一个是-H，而另一个是-OH、-OCH₃ 或-OCH₂CH₃，

或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基; 和

R^{15} 是 -H 或 -OH;

R^{21} 是 -H、-OH 或 -CN;

和衍生物包括其酰基衍生物, 特别是其中 R^5 是乙酰氧基或其它具有最多可达 4 个碳原子的酰氧基, 并且包括其中在 12 位上的基团 -NCH₃- 由 -NH- 或 -NCH₂CH₃- 代替的衍生物和其中式(VI)化合物中的 -NH₂ 基团被任选衍生化的衍生物。

在式(XVIIa)或(XVIIb)中, R^1 一般是氨基亚甲基、酰氨基亚甲基或 R^1 与 R^4 形成基团(IV)或(V)。合适的酰氨基亚甲基包括那些由丙氨酸衍生的式 -CH₂-NH-CO-CHCH₃-NH₂ 的基团和由其它氨基酸衍生的类似基团, 所述氨基酸主要包括 D 和 L 型的甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、组氨酸和羟基脯氨酸。对于基团 R^1 的通式则是 -CH₂-NH-aa, 其中 aa 指氨基酸酰基。

基团 R^1 可以在 -NH₂ 基团上被酰化, 例如 N-酰基衍生物可以由基团 -CH₂NH₂ 和 -CH₂-NH-aa 形成。所述酰基衍生物可以是其 N-酰基或 N-硫代酰基衍生物以及环酰胺。酰基基团的实例有链烷酰基、卤代链烷酰基、芳基链烷酰基、链烯酰基、杂环基酰基、芳酰基、芳基芳酰基、卤代芳酰基、硝基芳酰基或其它酰基基团。酰基基团可以是式 -CO- R^a , 其中 R^a 可以是不同的基团例如烷基、烷氧基、亚烷基、芳基烷基、芳基亚烷基、氨基酸酰基或杂环基, 每一个任选由卤素、氰基、硝基、羧基烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环氧基、烷基、氨基或取代的氨基取代。其它酰化剂包括异硫氰酸酯例如异硫氰酸芳基酯、特别是异氰酸苯酯。 R^a 的烷基、烷氧基或亚烷基适合具有 1-6 或 12 个碳原子, 并可以是直链、支链或环状。芳基一般是苯基、联苯基或萘基。杂环基可以是芳族的或部分或完全不饱和的, 并适合具有 4-8 个环原子, 更优选 5 或 6 个环原子, 具有一个或多个选自氮、硫和

氧的杂原子。

并非包括无遗,典型的 R^a 基团包括烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、芳基亚烷基、卤代烷基芳基亚烷基、酰基、卤代酰基、芳基烷基、链烯基和氨基酸。例如 R^a -CO- 可以是乙酰基、三氟乙酰基、2,2,2-三氟代乙氧基羰基、异戊酰羰基、反式-3-(三氟甲基)肉桂酰羰基、七氟代丁酰羰基、癸酰基羰基、反式-肉桂酰羰基、丁酰基羰基、3-氯代丙酰基羰基、肉桂酰羰基、4-甲基肉桂酰羰基、氢化肉桂酰羰基、或反式-己烯酰羰基、或丙氨酰基、精氨酰基、天冬氨酰基、天冬酰基、胱氨酰基、谷氨酰基、谷氨酰胺酰基、甘氨酰基、组氨酰基、羟基脯氨酰基、异亮氨酰基、亮氨酰基、赖氨酰基、甲硫氨酰基、苯丙氨酰基、脯氨酰基、丝氨酰基、苏氨酰基、甲状腺原氨酰基、色氨酰基、酪氨酰基、缬氨酰基以及其它不常见的氨基酸酰基,以及苯二酰亚氨基和其它环酰胺。其它的实例可以在所列出的保护基团中发现。

其中 -CO-R^a 由氨基酸衍生并包括氨基的化合物其本身可以形成酰基衍生物。合适的 N-酰基化合物包括二肽,其本身可以形成 N-酰基衍生物。

在一种涉及中间体产物变体(variation)中,环 A 被修饰以便结合如下文讨论的式(XX)或(XXI)所示的亚结构。

在另一涉及中间体的变体的方法中,基团 R^1 可以是 $\text{-CH}_2\text{O-CO-CFu-CH}_2\text{-S-Prot}^3$, 其由式(XIX)化合物衍生,其中 Prot^3 和 Fu 具有所指定的意义。在这种情况下, R^7 和 R^8 形成氧基亚甲基氧基。基团 R^{18} 通常被保护。通常 R^{21} 是氰基。

优选 R^{14a} 和 R^{14b} 是氢。优选 R^{15} 是氢。所述 O-酰基衍生物合适是脂族 O-酰基衍生物,特别是具有 1-4 个碳原子的酰基衍生物并一般为 O-乙酰基,主要在 5-位上。

对于酚类和羟基的合适的保护基团包括醚和酯,例如烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷基甲硅烷基烷氧基烷基、

- 烷硫基烷基、芳硫基烷基、叠氮基烷基、氰基烷基、氯代烷基、杂环基、芳基酰基、卤代芳基酰基、环烷基烷基、链烯基、氯代烷基、烷基芳基烷基、烷氧基芳基烷基、硝基芳基烷基、卤代芳基烷基、烷基氨基羰基芳基烷基、烷基亚硫酰基芳基烷基、烷基甲硅烷基和其它醚以及芳基酰基、碳酸芳基烷基酯、脂族碳酸酯、碳酸烷基亚硫酰基芳基烷基酯、烷基碳酸酯、碳酸芳基卤代烷基酯、碳酸芳基链烯基酯、氨基甲酸芳基酯、烷基氧磷基、烷基硫磷基、芳基硫磷基、磺酸芳基烷基酯和其它酯。这些基团可以任选由以前在 R^1 中所提到的基团取代。
- 对于胺的合适的保护基团包括氨基甲酸酯、酰胺和其它保护基团例如烷基、芳基烷基、磺基-或卤代-芳基烷基、卤代烷基、烷基甲硅烷基烷基、芳基烷基、环烷基烷基、烷基芳基烷基、杂环基烷基、硝基芳基烷基、酰氨基烷基、硝基芳基联硫基芳基烷基、二环烷基酰胺基烷基、环烷基、链烯基、芳基链烯基、硝基芳基链烯基、杂环基链烯基、杂环基、羟基杂环基、烷基联硫基、烷氧基-或卤代-或烷基亚硫酰基芳基烷基、杂环酰基和其它氨基甲酸酯，以及链烷酰基、卤代链烷酰基、芳基链烷酰基、链烯酰基、杂环酰基、芳酰基、芳基芳酰基、卤代芳酰基、硝基芳酰基和其它酰胺以及烷基、链烯基、烷基甲硅烷基烷氧基烷基、烷氧基烷基、氰基烷基、杂环基、烷氧基芳基烷基、环烷基、硝基芳基、芳基烷基、烷氧基-或羟基-芳基烷基和许多其它基团。这些基团可以任选由以前在 R^1 中提到的基团取代。

下表中给出这些保护基团的实例。

对于-OH基团的保护

醚	缩写
甲基	
甲氧基甲基	MOM
苄氧基甲基	BOM

甲氧基乙氧基甲基	MEM
2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基	SEM
甲硫基甲基	MTM
苯硫基甲基	PTM
叠氮甲基	
氟基甲基	
2,2-二氯代-1,1-二氟代乙基	
2-氯代乙基	
2-溴代乙基	
四氢吡喃基	THP
1-乙氧基乙基	EE
苯甲酰甲基	
4-溴代苯甲酰甲基	
环丙基甲基	
烯丙基	
炔丙基	
异丙基	
环己基	
叔-丁基	
苄基	
2,6-二甲基苄基	
4-甲氧基苄基	MPM 或 PMB
邻-硝基苄基	
2,6-二氯代苄基	
3,4-二氯代苄基	
4-(二甲基氨基)羰基苄基	
4-甲基亚硫酰基苄基	Msib
9-蒎基甲基	

4-吡啶甲基

七氟代-对-甲苯基

四氟代-4-吡啶基

三甲基甲硅烷基

TMS

叔-丁基二甲基甲硅烷基

TBDMS

叔-丁基二苯基甲硅烷基

TBDPS

三异丙基甲硅烷基

TIPS

酯

甲酸芳基酯

乙酸芳基酯

乙酰丙酸芳基酯

新戊酸芳基酯

ArOPv

苯甲酸芳基酯

9-氟代甲酸芳基酯

碳酸芳基甲基酯

1-金刚烷基碳酸酯

叔-丁基碳酸酯

BOC-OAr

4-甲基亚硫酸基苄基碳酸酯

Msz-Oar

2,4-二甲基戊-3-基碳酸酯

Doc-Oar

碳酸芳基 2,2,2-三氟代乙基酯

碳酸芳基乙烯基酯

碳酸芳基苄基酯

氨基甲酸芳基酯

二甲基氧磷基

Dmp-OAr

二甲基硫磷基	Mpt-OAr
二苯基硫磷基	Dpt-Oar
甲磺酸芳基酯	
甲苯磺酸芳基酯	
2-甲酰基苯磺酸芳基酯	

对于-NH₂基团的保护

氨基甲酸酯	缩写
甲基	
乙基	
9-苄基甲基	Fmoc
9-(2-磺基)苄基甲基	
9-(2,7-二溴代)苄基甲基	
17-四苯并[<i>a,c,g,i</i>]苄基甲基	Tbfmoc
2-氯代-3-苄基甲基	Climoc
苯并[<i>f</i>]苄-3-基甲基	Bimoc
2,7-二-叔-丁基[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢 thioxanthyl)]甲基	DBD-Tmoc
2,2,2-三氯代乙基	Troc
2-三甲基甲硅烷基乙基	Teoc
2-苯基乙基	hZ
1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基	Adpoc
2-氯代乙基	
1,1-二甲基-2-氯代乙基	
1,1-二甲基-2-溴代乙基	
1,1-二甲基-2,2-二溴代乙基	DB- <i>t</i> -BOC

1,1-二甲基-2,2,2-三氯代乙基	TCBOC
1-甲基-1-(4-联苯)乙基	Bpoc
1-(3,5-二-叔-丁基苯基)-1-1-甲基乙基	<i>t</i> -Burmeoc
2-(2'-和 4'-吡啶基)乙基	Pyoc
2,2-双(4'-硝基苯基)乙基	Bnpeoc
<i>n</i> -(2-新戊酰氨基)-1,1-二甲基乙基	
2-[(2-硝基苯基)联硫基]-1-苯基乙基	NpSSPeoc
2-(<i>n,n</i> -二环己基酰胺基)乙基	
叔-丁基	BOC
1-金刚烷基	1-Adoc
2-金刚烷基	2-Adoc
乙烯基	Voc
烯丙基	Aloc 或 Alloc
1-异丙基烯丙基	Ipaoc
肉桂基	Coc
4-硝基肉桂基	Noc
3-(3'-吡啶基)丙-2-烯基	
8-喹啉基	
<i>n</i> -羟基哌啶基	
烷基联硫基	
苄基	Cbz 或 Z
对-甲氧基苄基	Moz
对-硝基苄基	PNZ
对-溴代苄基	
对-氯代苄基	
2,4-二氯代苄基	
4-甲基亚硫酰基苄基	Msz
9-蒎基甲基	

二苯基甲基

吩噻嗪基-(10)-羰基

n'-对-甲苯磺酰基氨基羰基

n'-苯基氨基硫代羰基

酰胺

甲酰胺

乙酰胺

氯代乙酰胺

三氟代乙酰胺

TFA

苯基乙酰胺

3-苯基丙酰胺

戊-4-烯酰胺

吡啶甲酰胺

3-吡啶基甲酰胺

苯甲酰胺

对-苯基苯甲酰胺

n-苯邻二甲酰亚胺

n-四氯代苯邻二甲酰亚胺

TCP

4-硝基-*n*-苯邻二甲酰亚胺

n-二硫杂琥珀酰亚胺

Dts

n-2,3-二苯基马来酰亚胺

n-2,5-二甲基吡咯

n-2,5-双(三异丙基甲烷氧基)吡咯

BIPSOP

n-1,1,4,4-四甲基二硅氮杂环戊烷加合物

STABASE

1,1,3,3-四甲基-1,3-二硅杂异吲哚啉

BSB

特定的-NH 保护基团

n-甲胺*n*-叔-丁胺*n*-烯丙胺*n*-[(2-三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺 SEM*n*-3-乙酸基丙胺*n*-氰基甲胺*n*-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺*n*-2,4-二甲氧基苄胺 Dmb

2-氮杂降冰片烯

n-2,4-二硝基苯胺*n*-苄胺 Bn*n*-4-甲氧基苄胺 MPM*n*-2,4-二甲氧基苄胺 DMPM*n*-2-羟基苄胺 Hbn*n*-(二苯基甲基)氨基 DPM*n*-双(4-甲氧基苯基)甲胺*n*-5-二苯并环庚基胺 DBS*n*-三苯基甲胺 Tr*n*-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基 MMTTr*n*-9-苯基芴基胺 Pf*n*-三茂铁基甲胺 Fcm*n*-2-吡啶甲基胺 *n*'-氧化物*n*-1,1-二甲硫基亚甲基胺*n*-亚苄基胺*n*-*对*-甲氧基亚苄基胺*n*-二苯基亚甲基胺*n*-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺

n-硝基胺*n*-亚硝基胺

二苯基 phosphinamide

Dpp

二甲硫基 phosphinamide

Mpt

二苯硫基 phosphinamide

Ppt

二苄基 phosphoramidate

2-硝基苯磺酰亚胺

Nps

n-1-(2,2,2-三氟代-1,1-二苯基)乙基磺酰亚胺

TDE

3-硝基-2-吡啶磺酰亚胺

Npys

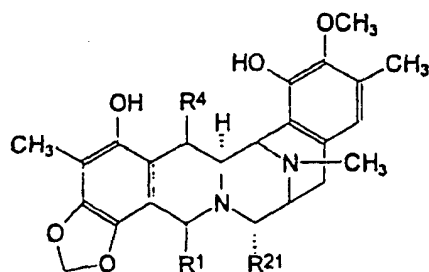
对-甲苯磺酰胺

Ts

苯磺酰胺

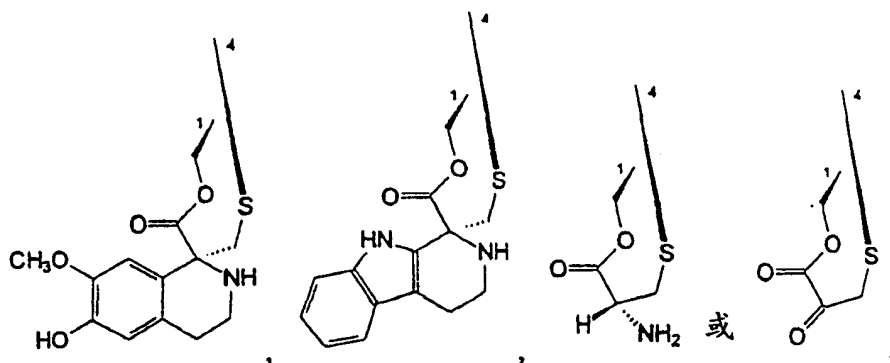
番红菌素 B 包括丙氨酰侧链。在本发明的一个方面, 已发现用 Boc 基团保护的游离氨基可以产生很大的优势。

本发明具体的海鞘素产物包括式(XVIII)的化合物:



5

其中 R^1 和 R^4 形成式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的基团:



更优选基团(IV)或(V);

R^{21} 是-H、-OH 或-CN, 更优选-OH 或-CN;

和其酰基衍生物, 更优选 5-酰基衍生物包括 5-乙酰基衍生物。

5 海鞘素 743 和相关化合物的制备

通常, 将 21-氟基起始化合物转化为例如式(XVIII)的海鞘素产物的过程包括:

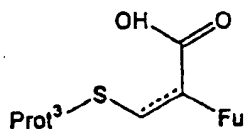
- a) 如果需要, 将环 E 的醌系统转化为酚系统;
- b) 如果需要, 将环 A 的醌系统转化为酚系统;
- 10 c) 将环 A 的酚系统转化为亚甲二氧基酚环;
- d) 形成式(IV)、(VI)或(VII)的跨越环 B 的 1-位和 4-位的桥接螺环系统; 和
- e) 适当衍生化, 例如酰化。

步骤(a), 如果需要将环 E 的醌系统转化为酚系统的过程可以通过
15 常规的还原方法完成。合适的试剂体系是氢与披钨碳催化剂, 尽管可以使用其它的还原体系。

步骤(b), 如果需要将环 A 的醌系统转化为酚系统的过程与步骤(a)类似, 不必作更多的说明。

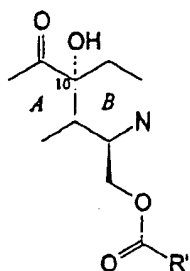
步骤(c), 将环 A 的酚系统转化为亚甲二氧基酚环的过程可以以几
20 种方法完成, 可能伴随着步骤(b)。例如, 可以将醌环 A 的 7-位上的甲氧基取代基脱甲基化并还原成二氢醌, 用合适的亲电子试剂如 CH_2Br_2 、 BrCH_2Cl 捕获或用类似的二价试剂直接得到亚甲二氧基环系, 或用二价试剂如硫代羧基二咪唑得到取代的亚甲二氧基环系, 该系统可以转化为所需的环。

25 步骤(d)一般可以通过如下步骤完成: 在 1-位上用桥键形成剂(可以帮助形成所需的桥)合适的取代, 在 4-位上形成内外(exendo)醌甲基化物并使该甲基化物能与所述 1-取代基反应产生桥接结构。优选的桥键形成剂是式(XIX)的桥键形成剂:

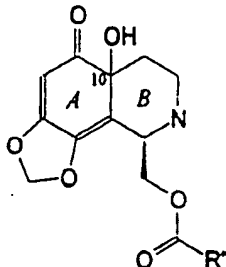


其中 Fu 表示被保护的官能团，例如基团-NHProt^{4a} 或 OProt^{4b}，Prot³ 是保护基团，虚线表示任意的双键。

5 通过首先在环 A 和 B 连接点的 10-位上导入羟基以便得到式(XX)的部分结构:



或更优选的式(XXI)的部分结构来适当地形成所述甲基化物:

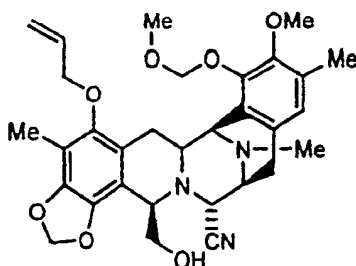


10 其中基团 R''选自式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的所需基团。对于前两个基团而言，所述基团 R''一般取-CHF_u-CH₂-SProt³的形式。然后，可以除去所述保护基团并被适当改性以便得到所需的化合物。

美国专利 5,721,362 中提供了步骤(d)的一般方法，结合到本文中作为参考。具体内容可以参考该美国专利第 8 栏步骤(1)和实施例 33 的内容和相关的内容。

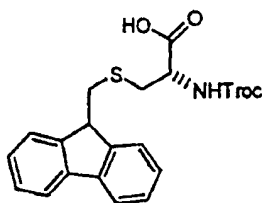
15 在步骤(e)中的衍生化过程可以包括例如用基团 R^a-CO-酰化以及将 12-NCH₃基团转化为 12-NH 或 12-NCH₂CH₃。这类转化可以使用现有的方法在其它步骤之前或之后进行。

通过举例说明, 现在能将式 2 的氰基番红菌素 B 化合物转变为 ET-743, 导致与以前所述的方法相比, 时间更短和更简单的生产 ET-743 的方法。可以将氰基番红菌素 B 转变为中间体 25,

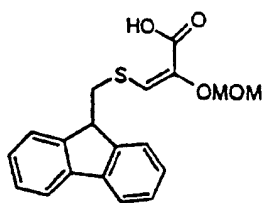


INT-25

- 5 并且从这个衍生物中可能产生一系列半胱氨酸衍生物, 其其后可以转变为 Et-743。通过以下两个化合物举例说明优选的半胱氨酸衍生物:

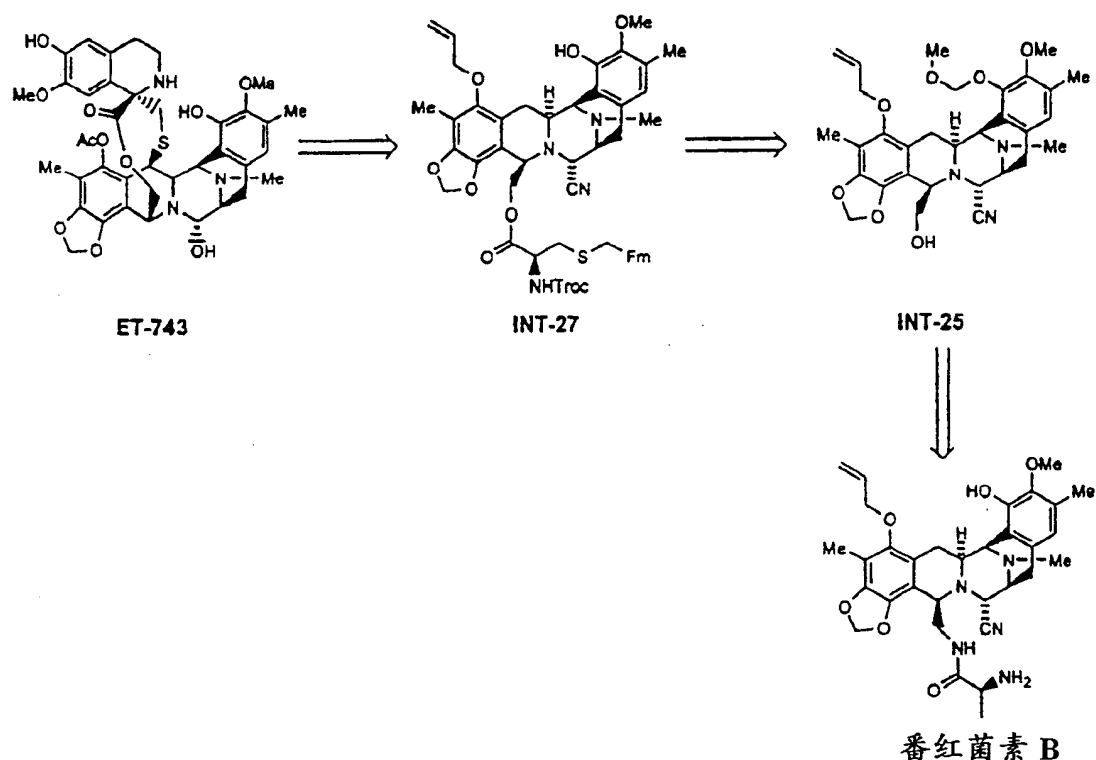


Int-29



Int-37

在方案 I 中叙述了利用化合物 29 逆合成分析制备 ET-743。



方案 I

按照以上方案 I, 可能以 21 个线性步骤得到 ET-743。所述方法通过依次反应将氰基番红菌素 B 转变为中间体 25, 该方法基本上包括(1)除去位于环 A 中的甲氧基, (2)将环 A 还原并且在一个反应器中形成亚甲基-二氧基, (3)将位于碳 1 上的酰胺官能团水解, (4)将得到的胺基转化为羟基。此外, 所述方法避免化合物 25 的环 B 中位置 1 上的伯醇官能团的保护和脱保护, 直接使用半胱氨酸残基 29 形成中间体 27。在所述氨基中用β-β-β-三氯代乙氧基羰基保护基团保护半胱氨酸衍生物 29, 以便具有与存在的烯丙基和 MOM 基团的相容性。将中间体 27 直接氧化和环化。这些情况与合成的最后阶段中不同的脱保护对策一起使得所述路线成为新的路线并使其比美国专利 5,721,362 的方法更适合于工业开发。

将 2-氰基化合物转化为中间体 25 通常包括以下步骤(参见方案 II): 通过使 2 与叔-丁氧基羰基酐反应, 生成式 14 保护的化合物;

通过使其与溴代甲基甲基醚和二异丙基乙胺在乙腈中反应, 将 14 转化为式 15 的二重-保护的化合物;

通过使其与氢氧化钠的甲醇溶液反应, 选择地消去在 15 中醌系统的甲氧基以获得式 16 的化合物;

5 通过使用下一个优先程序将 16 转变为式 18 的亚甲基-二氧基化合物:

(1)在氢气氛下, 用 10 % Pd/C 将化合物 16 的醌基团还原; (2)通过在氢气氛下与溴代氯代甲烷和碳酸铯反应, 将氢醌中间体转化为式 17 的亚甲基二氧基化合物; (3)通过保护游离羟基为 OCH_2R 基团, 将 17 转变为式 18 的化合物。采用 BrCH_2R 和碳酸铯进行该反应, 其中 R 可以是芳基、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OR' 等;

10

通过与 HCl 的二噁烷溶液反应, 将 18 的叔-丁氧基羰基和甲氧基甲基保护基团消去以便得到式 19 的化合物。该反应也可以通过将 18 与三氟代乙酸的二氯甲烷溶液混合完成;

通过使 19 与异硫氰酸苯酯反应, 生产式 20 的硫脲化合物;

15

通过与氯化氢的二噁烷溶液反应, 将式 20 的化合物转化为式 21 的胺化合物;

通过与氯甲酸三氯代乙基酯和吡啶反应, 将式 21 的化合物转变为 *N*-Troc 衍生物 22;

20

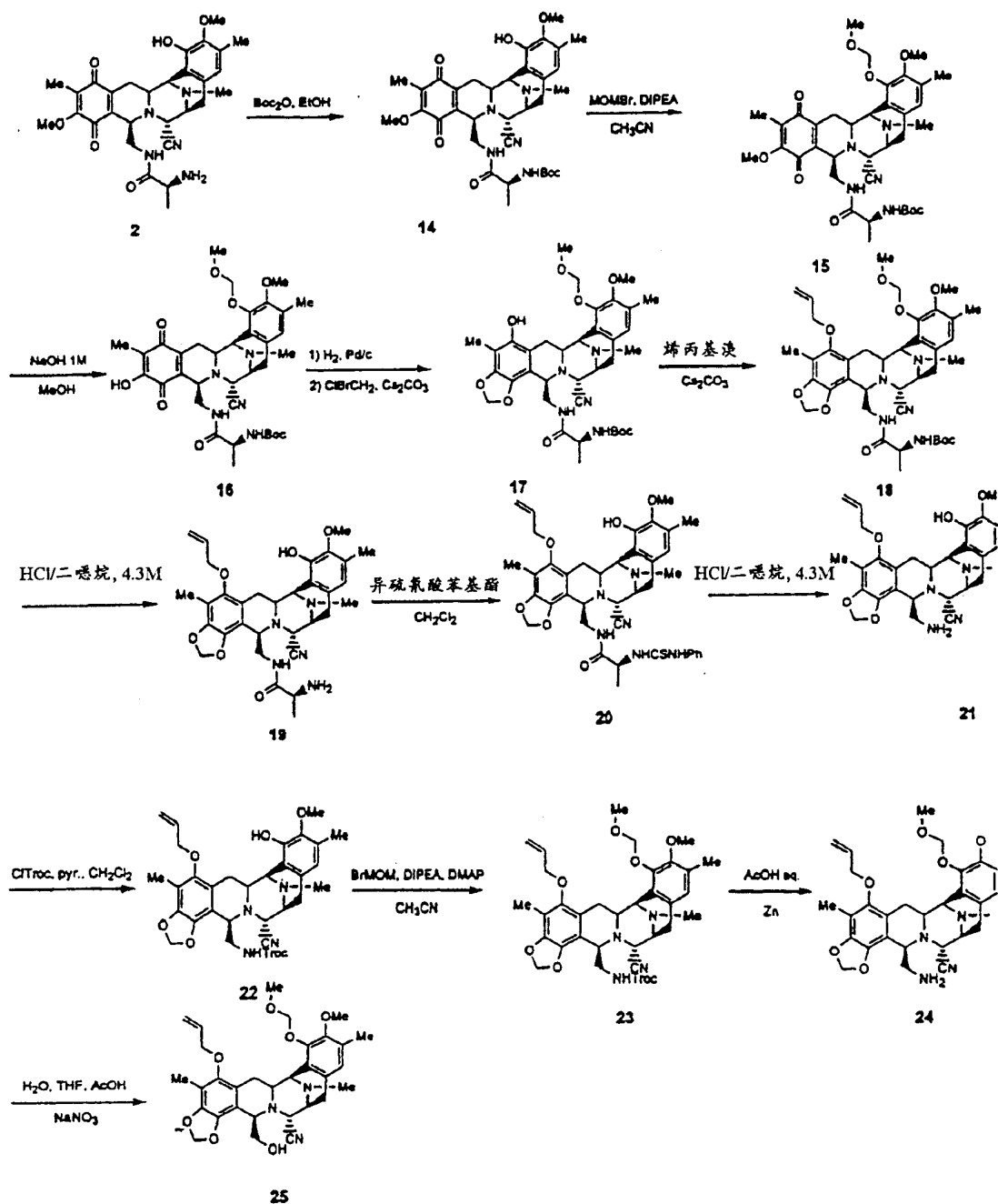
通过使 22 与溴代甲基甲基醚和二异丙基乙胺反应, 生产式 23 的被保护的羟基化合物;

通过与乙酸和锌反应, 将式 23 的化合物转变为 *N*-H 衍生物 24;

通过与亚硝酸钠的乙酸溶液反应, 将式 24 的化合物转化为式 25 的羟基化合物。或者, 可以在乙酸和乙腈的混合物中使用四氧化二氮, 随后通过用氢氧化钠处理。也可以在乙醚-乙酸混合物中使用亚硝酸钠,

25

随后用氢氧化钠处理。



方案 II

- 5 使用半胱氨酸衍生物 29 将中间体 25 化合物转化为 ET-743 通常包括以下步骤(参见方案 III):
- 通过使用(S)-N-2,2,2-三氯代乙氧基羰基-S-(9H-苈-9-基甲基)半胱氨酸 29 保护伯羟基官能团, 将式 24 的化合物转变为衍生物 30;

通过使用氯化三丁基锡和二氯化钼-双(三苯膦)将烯丙基裂解, 将式 30 的保护的化合物转化为酚衍生物 31;

通过用苯亚硒酸酐在低温下氧化, 将式 31 的酚化合物转变为式 32 的化合物;

- 5 通过下列程序将式 32 羟基化合物转变为内酯 33: (1)使式 32 的化合物与 2 当量的三氟甲磺酸酐和 5 当量 DMSO 反应, (2)随后与 8 当量的二异丙基乙胺反应, (3)随后与 4 当量的叔-丁醇反应(4)随后与 7 当量的 2-叔-丁基-1,1,3,3-四甲基胍反应, (5)随后与 10 当量的乙酐反应;

通过使用 TMSI 将 MOM 保护基团除去, 将内酯化合物 33 转变为羟基化合物 34;

10

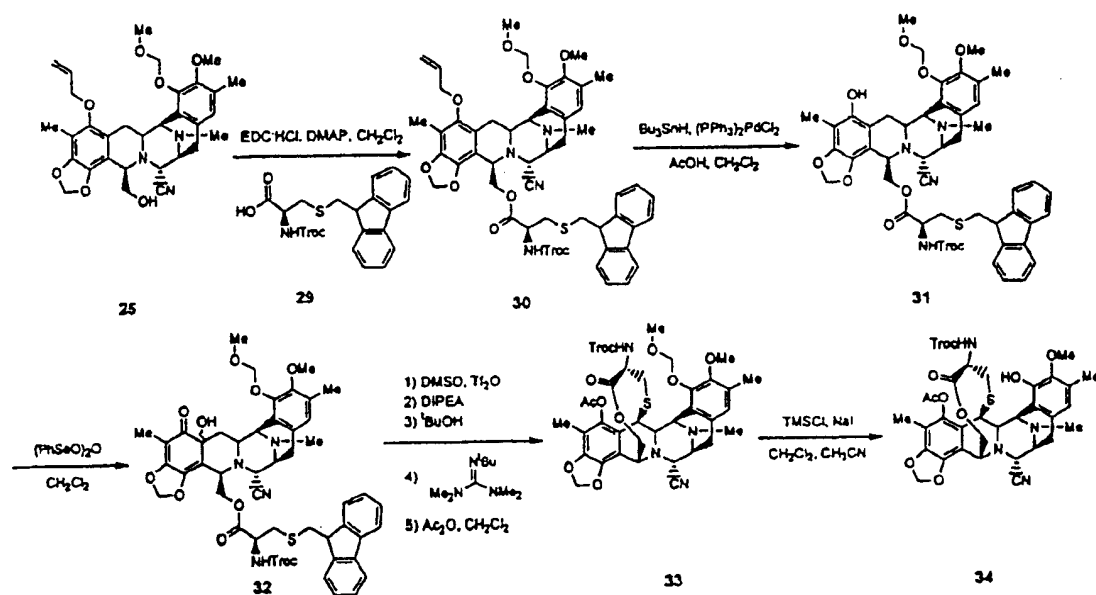
通过与 Zn/AcOH 反应, 将式 34 化合物的 N-三氯代乙氧基羰基裂解得到化合物 35;

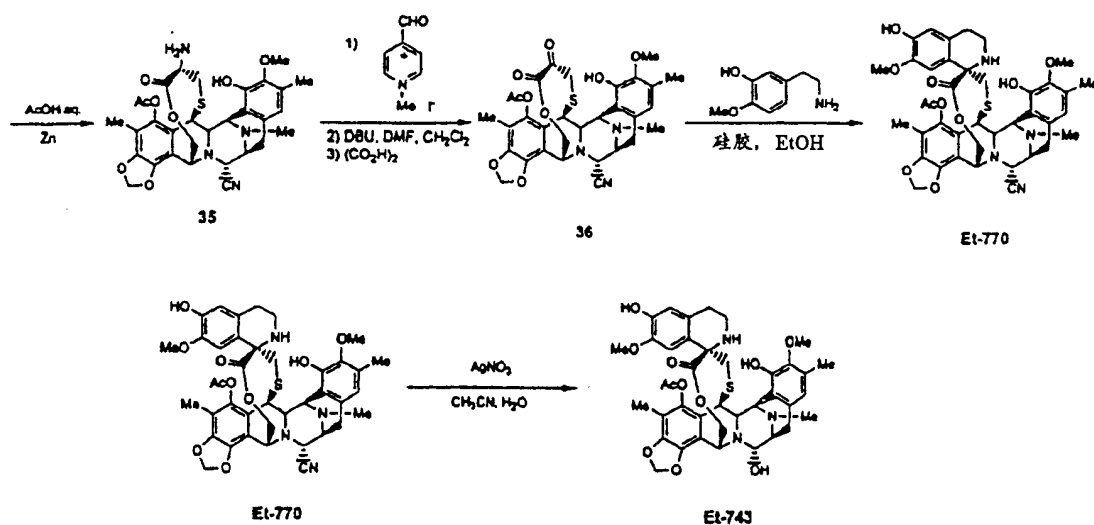
通过与 N-甲基吡啶鎓甲醛氯化物、随后与 DBU 反应, 将氨基化合物 35 转变为相应的 α -酮基内酯化合物 36;

15

通过使式 36 的化合物与 3-羟基-4-甲氧基苯基乙胺反应, 形成 ET-770;

通过与硝酸银在 AcN/H₂O 混合物中反应, 将 ET-770 转变为 ET-743.

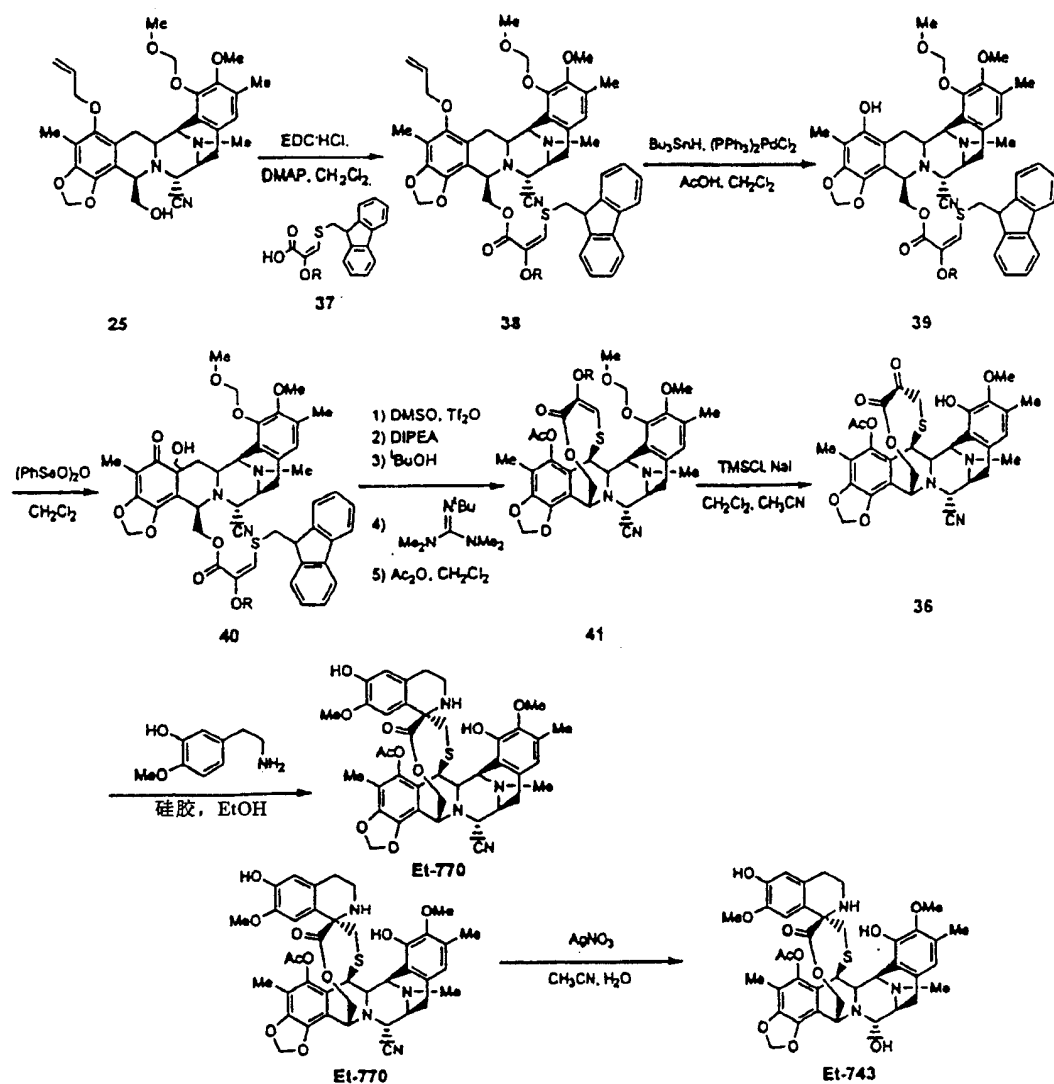




方案 III

以上所述将中间体 25 转变为 ET-743 的途径可以用其它半胱氨酸衍生物例如化合物 37 即 2-甲氧基甲基氧基-3-(9H-芴-9-基甲基)-硫代-丙烯酸方便地改进。所述化合物已经以烯醇醚的形式结合了酮基，而在其它的半胱氨酸类似物中，存在氨基，该氨基必须在其后经氨基交换反应，以 55-60 % 的适度产率转变为酮基。因此，因为避免了氨基交换步骤，使用化合物 37 可能显著地增加线性合成的产率。

除了转变(f)和(g)外，使用半胱氨酸衍生物 37 可以与使用半胱氨酸衍生物 29 相似的方法和相同的试剂将中间体化合物 25 转化为 ET-743。所述反应程序在以下方案(方案 IV)中说明：

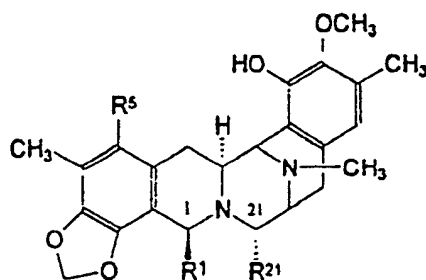


方案 IV

也可以通过美国专利第 5,721,362 号中所述的中间体 12 与对该专利所述途径提供改进的中间体 37 反应形成化合物 38。

phthalascidin 和相关化合物的制备。

在本发明中，一类重要的产物包括 phthalascidin 并具有以下通式 (XX):



其中 R^1 是氨基亚甲基; R^5 是小的氧基-侧键; 和 R^{21} 是氰基或羟基。对于 phthalascidin 而言, R^1 是苯二酰亚氨基亚甲基; R^5 是乙酰基; 和 R^{21} 是氰基。对于 R^1 的其它基团包括单-和双-N-取代的酰氨基亚甲基以及其它环酰氨基亚甲基, 对于 R^5 的其它基团还包括 C_1 - C_4 酰基以及 C_1 - C_4 烷基。

将 21-氰基化合物转化为 phthalascidin 或式(XX)的相关产物一般包括以下步骤:

- a) 如果需要, 将环 E 的醌系统转化为酚系统;
- b) 在环 A 的 5-位上形成- R^5 基团;
- c) 在环 B 的 1-位上形成 R^1 基团; 和
- d) 如果需要, 将环 A 的醌系统转化为酚系统;
- e) 将环 A 的酚系统转化为亚甲基二氧基酚环。

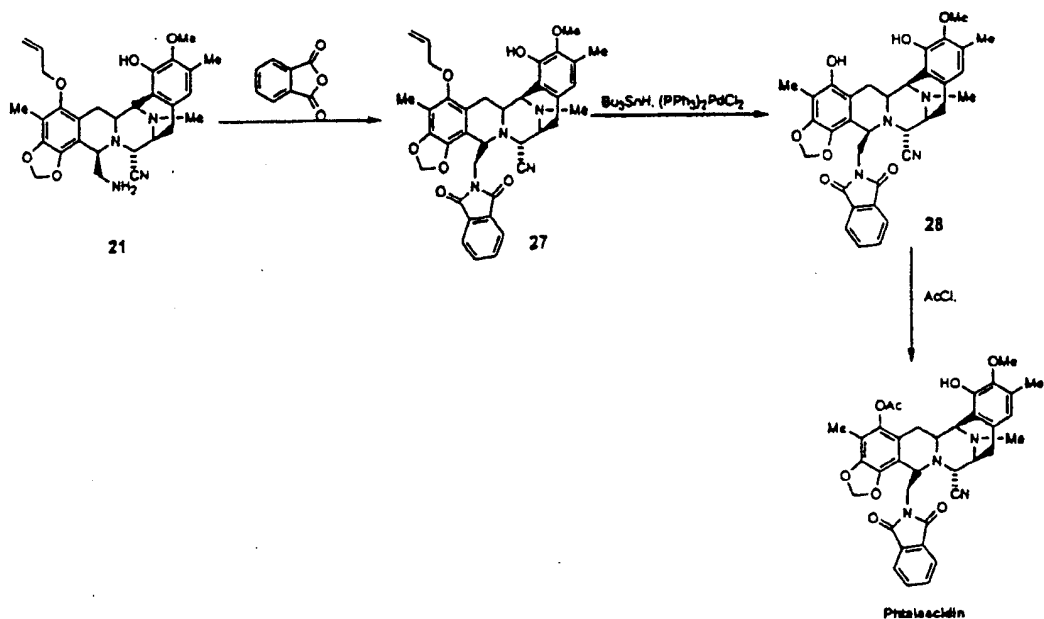
这些步骤具有与用于制备海鞘素所给出的步骤许多相似性。步骤 (c)一般包括在 1-位上形成基团- CH_2NH_2 并将其酰化。

使用在将氰基番红菌素 B 转化为中间体 25 中所述的中间体, 制备 phthalascidin。例如中间体 21 和 17 是制备 phthalascidin 的合适的原料。

如以上在方案 V 中所示, 用于从中间体 21 开始合成制备 phthalascidin 的方法包括以下程序步骤:

通过与邻苯二甲酸酐在二氯甲烷和羰基二咪唑中反应, 将 21 转变为式 27 的化合物。

通过与氢化三丁基锡和二氯化钨-双(三苯膦)或碱性介质反应, 随后与乙酰氯反应, 将 27 转化为 phthalascidin。



方案 V

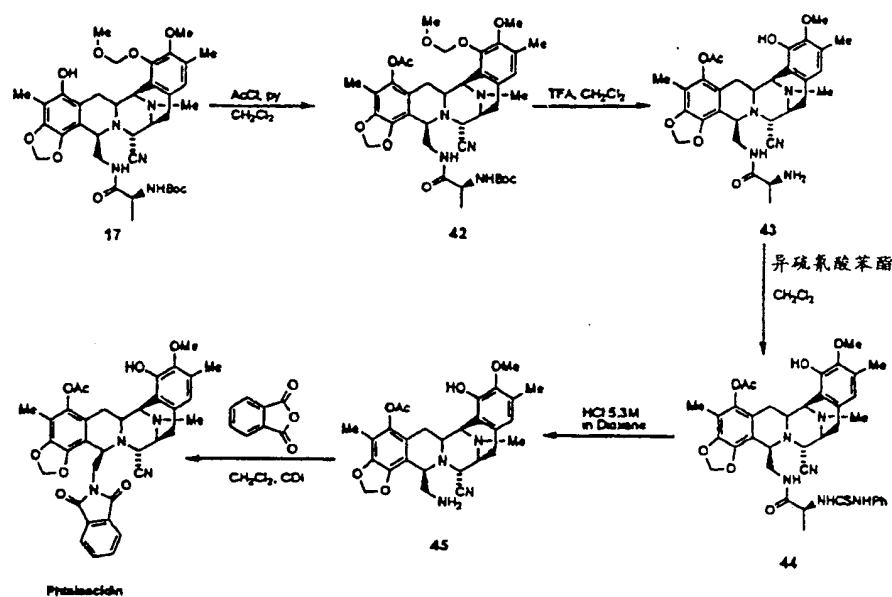
如以上在方案 VI 中所示, 用于从中间体 17 开始合成制备 phthalascidin 的方法包括以下程序步骤:

- 5 用乙酰氯和吡啶将式 17 化合物的羟基乙酰化, 得到式 42 乙酰化的中间化合物;

通过与 HCl 的二噁烷溶液反应, 将 42 的叔-丁氧基羰基和甲氧基甲基保护基团除去, 得到式 43 的化合物。该反应也可以通过将 42 与三氟乙酸的二氯甲烷溶液混合完成;

- 10 通过使 43 与异硫氰酸苯酯反应, 制备式 44 的硫脲化合物;
- 通过与氯化氢的二噁烷溶液反应, 将式 44 的化合物转化为式 45 的胺化合物;

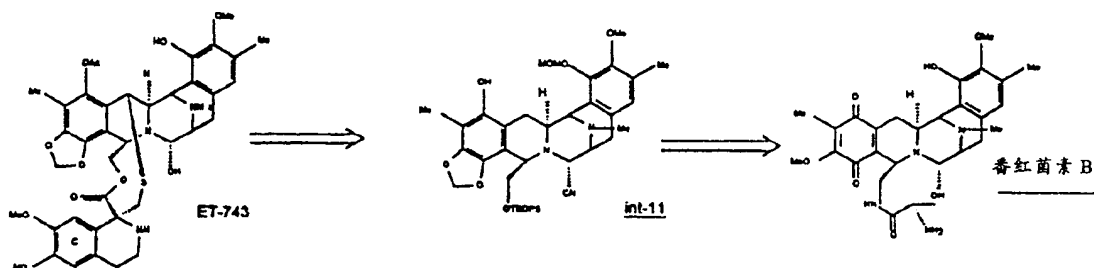
通过与邻苯二甲酸酐在二氯甲烷和羰基二咪唑中反应, 将 45 转变为 phthalascidin.



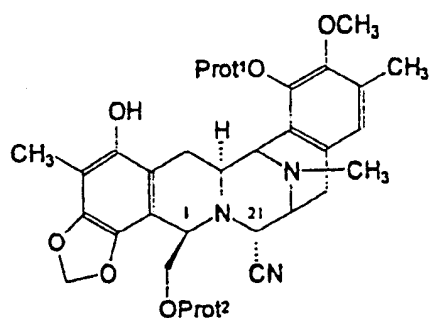
方案 VI

中间体 11 和相关中间体的制备。

5 在以下程序中叙述逆合成分析。



在本发明中，一类重要的中间体包括中间体 11 并具有通式(XXI)：



其中 Proc¹ 和 Proc² 是羟基保护基团，优选为不同的基团。通常 Proc¹

根据需要按常规选择。通常 Proc² 根据需要按常规选择。对于中间体 11 本身, 基团 Proc¹ 是甲氧基甲基和 Proc² 是叔-丁基二苯基甲硅烷基。

将所述 21-氟基化合物转化为中间体 11 或式(XXI)的相关的中间体的过程一般包括以下步骤:

- 5 a) 如果需要, 将环 E 的醌系统转化为酚系统;
- b) 在环 E 的 18-位上形成-OProt¹ 基团;
- c) 在环 B 的 1-位上形成-CH₂-OProt² 基团; 和
- d) 如果需要, 将环 A 的醌系统转化为酚系统;
- e) 将环 A 的酚系统转化为亚甲基二氧基酚环。

10 步骤(b), 在环 E 的 18-位上形成-OProt¹ 基团, 一般是对酚基团的保护反应并且不必专门评述。根据保护基团的特性选择合适的条件。所述其它步骤与其它的反应相似。

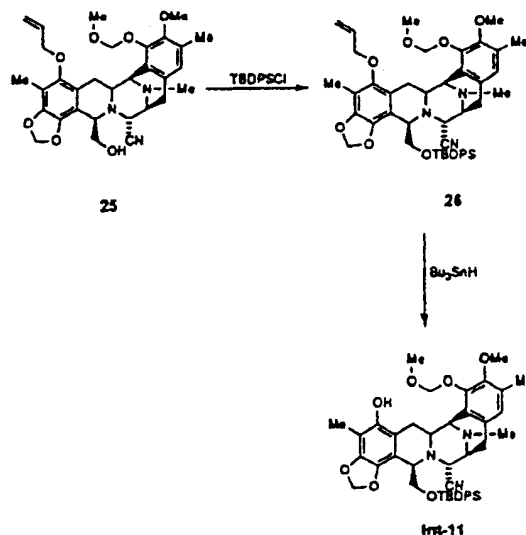
步骤(b), 在环 B 的 1-位上形成-CH₂-OProt² 基团, 通常通过在 1-位上形成-CH₂NH₂、然后将胺官能团转化为羟基官能团并保护进行。
15 因此, 当起始物质具有基团 R¹(其是-CH₂-NH-CO-CR^{25a}R^{25b}R^{25c})时, 则需要除去 N-酰基。当起始物质具有 R¹(其是-CH₂-O-CO-R)时, 对于其中取代基 R¹ 是相同的海鞘素产物可以不需要改变。对于其它产物而言, 都需要除去 O-酰基。该脱酰基作用可以采用各种方法。在一种变体中, 使脱酰基作用和转化为羟基官能团在一个步骤中进行。因此,
20 所述羟基可以被酰化或另外被转化, 得到合适的 R¹ 基团。

U.S 专利号 5,721,362 叙述了通过长的多步合成生产 ET-743 的合成方法。该合成的中间体之一是中间体 11。用氟基番红菌素 B 作为起始物质可能得到中间体 11, 以提供更短的途径生产这类中间体并因此改进生产 ET-743 的方法。

25 通过以上所述的方法, 氟基番红菌素 B 可以转化为中间体 25。利用以下步骤, 从中间体 25 中可能得到中间体 11, 参见方案 VII:

通过使 25 与叔-丁基二苯基甲硅烷基氟在碱存在下反应, 制备式 26 的保护的羟基化合物;

最后,用氢化丁基锡和二氯化钨-双(三苯膦)裂解 26 中的烯丙基导致中间体 11 的形成。



方案 VII

5 本发明将番红菌素 B 转变为中间体 11 的合成方法的一个实施方案是方案 VIII 的改进和扩展并包括以下程序步骤:

通过与 KCN 在酸性介质中反应,选择性地用 CN 置换 OH,将式 1 的化合物(番红菌素 B)立体选择性地转化为式 2 的化合物;

通过使式 2 的化合物与异硫氰酸苯酯反应,制备式 3 的硫脲化合物;

10 通过在酸性介质中水解、随后加入乙酐,将式 3 的硫脲化合物转化为式 5 的乙酰胺;通过用碳酸氢钠猝灭所述在酸性介质中的水解,可以分离式 4 的中间体胺化合物,但是所述中间体为高度不稳定并很快转变为五元环亚胺,即化合物 6;

15 通过与溴代甲基甲基醚和二异丙基乙胺在二氯甲烷中反应,制备式 7 被保护的化合物;

通过与氢氧化钠的甲醇溶液反应,将式 7 化合物醌系统的甲氧基选择性脱甲基化为式 8 的化合物;

通过优选的以下程序将式 8 的化合物转变为式 9 的亚甲基二氧基-化合物:(1) 在氢气氛下,用 10 % Pd/C 还原式 8 化合物的醌基团;(2) 在

氢气气氛下,通过与溴代氯代甲烷和碳酸铯反应将氢醌中间体转化为式 9 的亚甲基二氧基化合物; (3) 通过与 BrCH_2R 和碳酸铯(其中 R 可以是酰基、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OR' 等)反应,保护游离羟基为 OCH_2R 基团,将式 9 的化合物转变为式 10 的化合物;

- 5 通过与四氧化二氮在乙酸和乙酸乙酯的混合物中反应,随后用氢氧化钠处理,将式 10 化合物的乙酰胺基团转化为式 11 的相应羟基基团;或者可以使用在乙酐和乙酸混合物中的亚硝酸钠,随后用氢氧化钠处理;

- 10 或者通过与肼或与 Boc_2O 、DMAP,随后与肼反应,将式 10 化合物的乙酰胺基团转化为伯胺基团;通过用 4-甲酰基-1-甲基吡啶鎓苯磺酸盐或其它吡啶鎓离子,随后用 DBU 或其它碱处理并进一步水解,将伯胺氧化转化为相应的醛并随后用氢化锂铝或其它还原剂将该醛还原为相应的羟基,可以将所述伯胺转化为相应的羟基基团(式 11 的化合物);通过与叔-丁基二苯基甲硅烷基氯和二甲基氨基吡啶在二氯甲烷中反
- 15 应,制备式 26 的被保护的化合物;

通过在还原条件或酸性条件下反应,使所述 OCH_2R 保护基团脱保护,将式 26 的甲硅烷基化的化合物转变为中间体 11。

典型的方法包括氢气气氛下的钨黑,或含水 TFA,或氢化三丁基锡和二氯化双(三苯膦合钨)。

- 20 在另一优选的改进中,利用方案 II 的扩展可以将式 2 的氟基化合物转变为中间体 11,包括其它步骤:

通过使 25 与叔-丁基二苯基甲硅烷基氯在碱存在下反应,制备式 26 被保护的羟基化合物;

最后,用氢化三丁基锡和二氯化钨-双(三苯膦)将 26 中烯丙基裂解,导

25 致中间体 11 的形成。

活性化合物的制备

可以将氟基番红菌素 B 转变为一些具有潜在抗肿瘤治疗活性的中

间体和衍生物。这些中间体可以从已经叙述的化合物开始或利用可替换途径制备。

这里所述的中间体包括化合物 47 和一些利用化合物 45 或 43 制备的酰胺衍生物。

5 在方案 VIII 中描述用以下程序制备化合物 47:

通过使式 2 的化合物与异硫氰酸苯酯反应, 制备式 3 的硫脲化合物;
通过在酸性介质中水解, 随后加入乙酰, 将式 3 的硫脲化合物转化为式 5 的乙酰胺; 通过用碳酸氢钠猝灭在酸性介质中的水解可以分离式 4 的中间体胺化合物, 但是该中间体为高度不稳定并很快转变为五元环亚胺, 即化合物 6;

10

通过与溴代甲基甲基醚和二异丙基乙胺在二氯甲烷中反应, 制备式 7 的被保护的化合物;

通过与氢氧化钠的甲醇溶液反应, 将式 7 化合物醌系统的甲氧基选择性脱甲基化为式 8 的化合物;

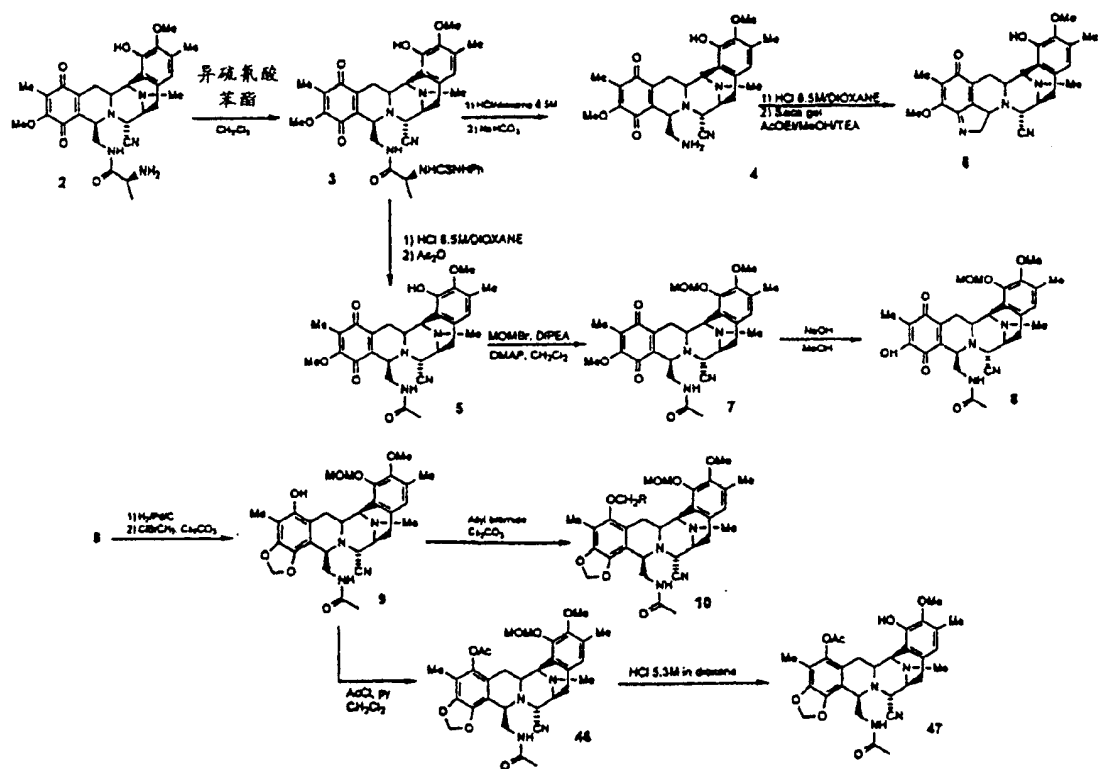
15

通过优选的以下程序将式 8 的化合物转变为式 10 的亚甲基二氧基化合物: (1) 在氢气氛下, 用 10 % Pd/C 将式 8 化合物的醌基团还原; (2) 在氢气氛下, 通过与溴代氯代甲烷和碳酸铯反应将氢醌中间体转化为式 9 的亚甲基二氧基化合物; (3) 通过使与烯丙基-溴和碳酸铯反应, 保护游离羟基为烯丙氧基, 将式 9 的化合物转变为式 10 的化合物;

20

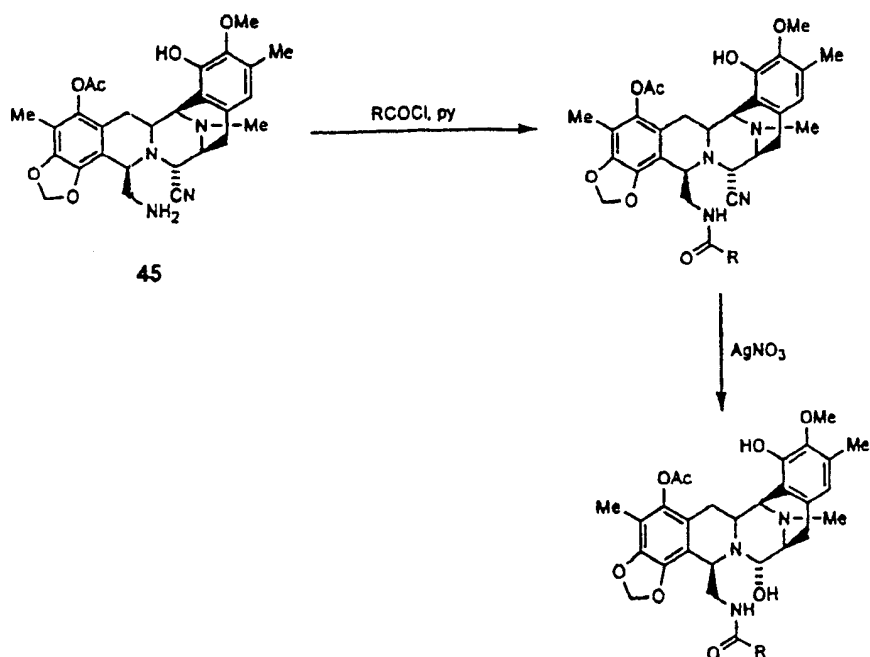
通过与乙酰氯在吡啶中反应, 将式 9 的化合物转变为乙酰基-衍生物 46;

通过与盐酸在二噁烷中反应, 将式 46 的化合物转变为脱保护的化合物 47。



方案 VIII

利用下一个方案，从已叙述的中间体 45 制备其它有用的酰胺中
5 中间体衍生物:



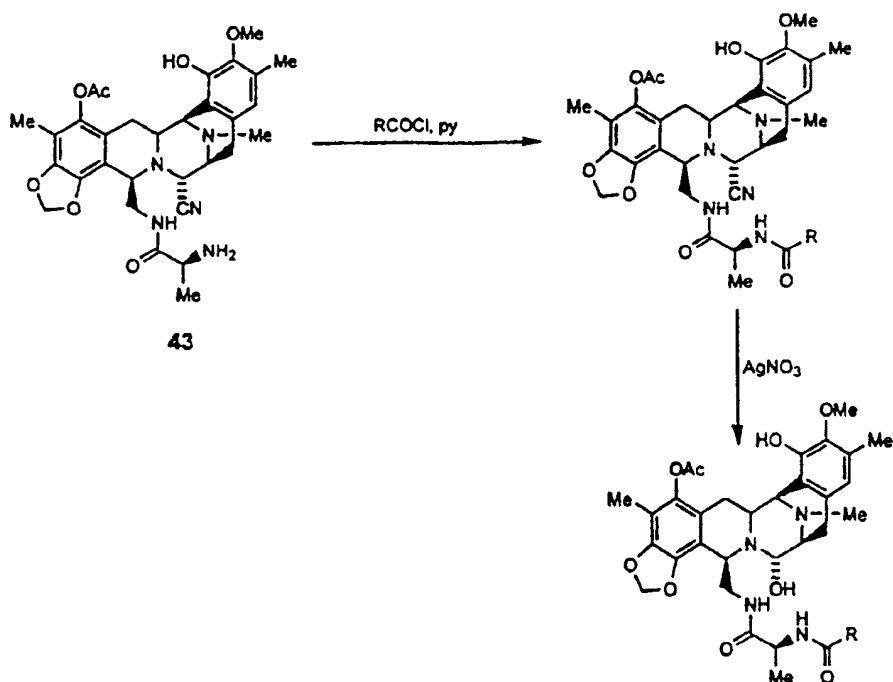
第二步是任选的。该方法是本发明的一个重要部分，特别是当基团 R 是以前所定义的基团 R^a 时。另外，通过包括在 5-位上具有不同基团，直接用于产物的基团或可以被除去的基团或者被改性为所需的基团的起始物，方案 VIII 可以容易地扩展使能够制备式 (XXIII) 的化合物。

方案 IX

通过以下程序，从化合物 45 可以制备一组类似物：

通过许多酰基衍生物将式 45 的化合物的氨基酰化以便提供相应的酰胺，其中优选的酰基是乙酰基、肉桂酰氯、对-三氟代肉桂酰氯、异戊酰氯、异硫氰酸苯酯或氨基酸；或前述提供 $R^a\text{CO-}$ 基团的其它实例；通过与硝酸银在 $\text{AcN}/\text{H}_2\text{O}$ 的混合物中反应，将 CN 基团转化为 OH 基团。

用以下方案，从已经叙述的中间体 43 制备其它有用的酰胺中间体衍生物：



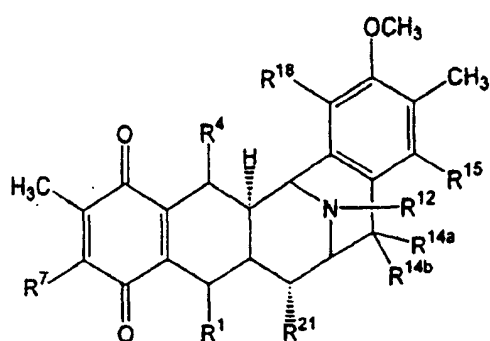
方案 X

用以下程序，从化合物 43 可以得到另一组重要的中间体衍生物：

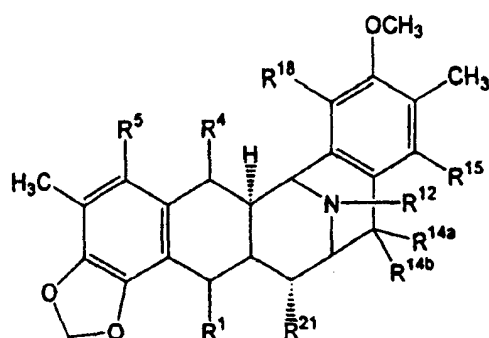
- (a) 通过许多酰基衍生物将式 43 的化合物的氨基酰化以便提供相应的酰胺，其中优选的酰基是乙酰基、肉桂酰氯、对-三氟代肉桂酰氯、异戊酰氯或氨基酸，或前述提供 R^aCO-基团的其它实例。
- (b) 通过与硝酸银在 AcN/H₂O 的混合物中反应，将 CN 基团转变为 OH 基团。

10 新的中间体化合物

根据以前的解释，可以看出本发明提供新的中间体化合物。根据环 A，中间体是式(XXIIa)：



或式(XXIIb)的化合物:

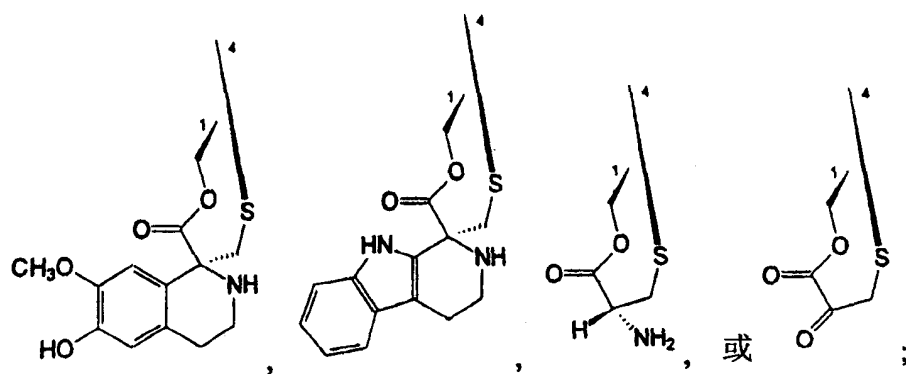


其中

- 5 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$, 或是该基团的保护或衍生化的形式和 R^4 是 $-\text{H}$;

或

R^1 和 R^4 一起形成式(IV)、(VI)或(VII)的基团:



- 10 R^5 是 $-\text{OH}$ 或该基团的保护或衍生化的形式;
 R^{14a} 和 R^{14b} 均是 $-\text{H}$ 或者一个是 $-\text{H}$ 而另一个是 $-\text{OH}$ 或该基团的保护或衍生化的形式、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 或 R^{14a} 和 R^{14b} 一起形成酮基;

R^{12} 是-H、-CH₃ 或-CH₂CH₃;

R^{15} 是-OH 或该基团的保护或衍生化的形式;

R^{21} 是-H、-OH 或-CN; 和

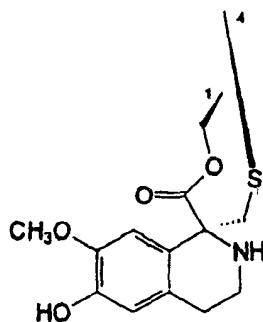
R^{18} 是-OH 或该基团的保护或衍生化的形式。

- 5 在一个实施方案中, 优选至少 R^1 、 R^5 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15} 或 R^{18} 是保护或衍生化的基团。

在本发明的一个变体中, 基团 R^1 不是 3,5-叔-丁基二苯基甲硅烷基取代基和/或基团 R^{18} 不是甲氧基甲基。

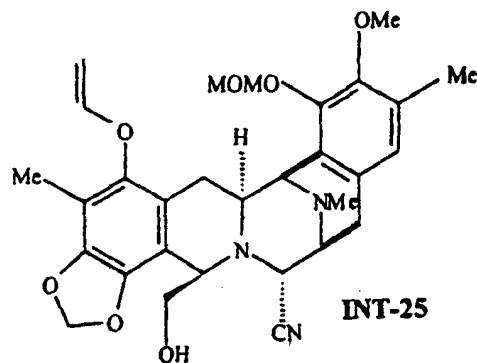
- 10 优选 R^1 是-CH₂NH₂ 或-CH₂OH, 或该基团的保护或衍生化的形式, R^4 是-H;
或

R^1 和 R^4 一起形成以下基团:



优选 R^{14a} 和 R^{14b} 都是-H。

- 15 一类优选的中间体包括鉴定为化合物 **25** 的下式化合物:



因此, 优选的类型是其中基团 MOM 由任何其它保护基团代替的

通式化合物。

其它优选的中间体包括鉴定为化合物 45 和 47 的化合物。其它 N-酰基衍生物可以容易地由化合物 45 制备并且是本发明的重要部分。合适的酰基包括那些前面提到的基团。相应的 21-羟基化合物也是有用的并包括在我们已发现的活性化合物之中。

新的活性化合物

已经另外发现一些本发明的、最初制备作为中间体的化合物在治疗癌症如白血病、肺癌、结肠癌、肾癌和黑素瘤方面具有优越的活性。

因此，本发明提供治疗任何患有癌症的哺乳动物、特别是人的方法，所述方法包括给予患者治疗有效量的本发明的化合物或其药用组合物。

本发明也涉及药物制剂，其含有作为活性成分的本发明的一种化合物或多种化合物，以及制备它们的方法。

药用组合物的实例包括具有合适的组成的任何固体(片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂等)或液体(溶液、悬浮液或乳剂)，或者口服、局部给药或者肠胃外给药，并且它们可以含有纯的化合物或与任何载体或其它药理活性化合物组合。当肠胃外给药时这些组合物必须是无菌的。

可以通过任何合适的方法给予本发明的化合物或组合物，例如静脉内输注、口服、腹膜内和静脉内给药。输注的时间最长可达 24 小时，更优选 2-12 小时，最优选 2-6 小时。短的输注时间(使得不必在医院过夜而进行治疗)是特别理想的。然而，如果需要输注时间可以是 12-24 小时或更长时间。输注可以以合适的大约 2-4 周的间隔进行。含有本发明化合物的药用组合物可以通过脂质体或毫微球体(nanosphere)包封物、以缓释剂或经其它标准的传递方法给药。

化合物正确的剂量将根据具体的制剂、给药的方法和特定的部位、宿主和所治疗的肿瘤变化。还应该考虑其它因素如年龄、体重、性别、饮食、给药的时间、排泄的速度、宿主的状态、药物的组合、

反应的敏感性和疾病的严重程度。可以在最大容许剂量范围内持续地或间歇地给药。

本发明的化合物和组合物可以与其它药物一起使用以提供联合治疗。所述其它药物可以形成同一组合物的一部分或作为独立的组合物在同一时间或不同时间给药。对所述其它药物没有具体限制，合适的候选药物包括：

- a) 具有抗有丝分裂作用、特别是具有针对细胞骨架成分作用的药物，包括微管调节剂例如紫杉烷药物(如紫杉酚、紫杉醇(paclitaxel)、taxotere、docetaxel)，鬼臼毒素或长春花生物碱(长春新碱、长春碱)；
- 10 b) 抗代谢物药如 5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、嘌呤类似物(如喷司他丁、甲氨蝶呤)；
- c) 烷化剂例如氮芥类(如环磷酰胺或异环磷酰胺)；
- d) 以 DNA 为靶目标的药物例如 antracycline 类药物阿霉素、多柔比星、表阿霉素或表柔比星；
- 15 e) 以交连异构酶为靶目标的药物如依托泊苷；
- f) 激素或激素兴奋剂或拮抗剂如雌激素、抗雌激素(他莫昔芬和有关的化合物)和雄激素、氟他胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、环丙孕酮或奥曲肽；
- g) 以肿瘤细胞中信号转导为靶目标的药物，包括抗体衍生物如 herceptin；
- 20 h) 烷化药物如铂剂(顺铂、卡铂、奥沙利铂、paraplatin)或亚硝基脲；
- i) 对肿瘤转移有潜在影响的药物如基质金属蛋白酶抑制剂；
- j) 基因疗法和反义药物；
- k) 抗体疗法；
- l) 海洋起源的其它生物活性化合物，特别是 didemnins 如 aplidine；
- 25 m) 类固醇类似物，特别是地塞米松；
- n) 抗炎药物，特别是地塞米松；和
- o) 止吐药物，特别是地塞米松。

本发明也涉及本发明的化合物在治疗方法中的用途和在制备用

于治疗癌症的组合物中的用途。

细胞毒素的活性

5 细胞培养物。将细胞在含有 Eagle 氏平衡盐、2.0 mM L-谷氨酰胺、非-必需氨基酸、没有碳酸氢钠；补充 10 %胎牛血清(FCS)、 10^{-2} M 碳酸氢钠和 0.1 g/l 青霉素 G + 硫酸链霉素的 Eagle 氏极限必需培养基 (EMEM/nea) 中维持在对数生长期。

10 利用由 Bergeron 等(1984)所描述方法的改进形式来进行简单筛选过程以便测定和对比这些化合物的抗癌活性。所用的肿瘤细胞系是 P-388 (来自 DBA/2 小鼠的淋巴瘤悬浮培养物)、A-549 (人的肺癌的单层培养物)、HT-29 (人的结肠癌的单层培养物)和 MEL-28 (人的黑素瘤的单层培养物)。

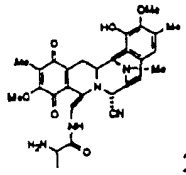
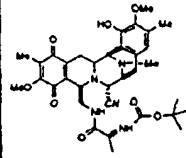
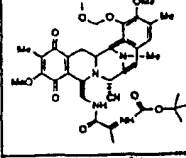
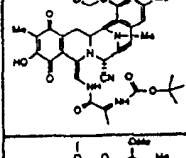
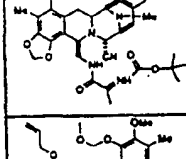
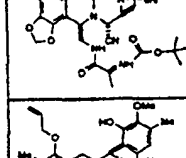
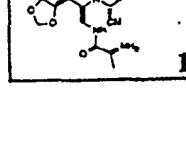
15 将 P-388 细胞以每孔 1×10^4 细胞接种在含有指定浓度的药物的 1 ml MEM 5FCS 的等分试样的 16 mm 孔中。接种单独的一组不含药物的培养基作为对照生长以确保细胞保持在指数生长期。以一式两份进行所有测定。在 37°C 、10 % CO_2 的 98 % 湿度下孵育三天后，用 0.1% 的结晶紫染色。通过对比含有药物的孔中的生长与对照孔中的生长，确定近似的 IC_{50} 。

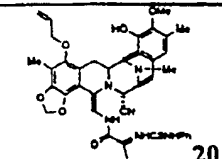
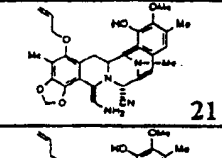
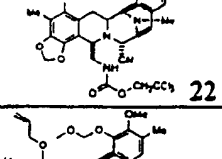
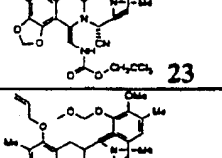
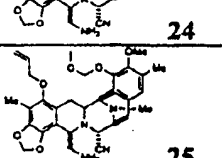
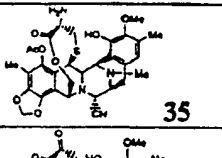
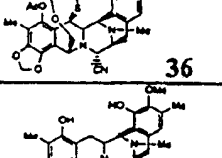
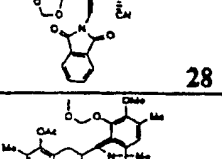
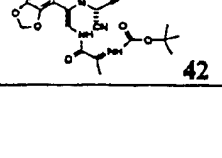
20 将 A-549、HT-29 和 MEL-28 接种在含有指示药物浓度的 1 ml MEM 10FCS 的等分式样、以每孔 1×10^4 细胞的 16 mm 孔中。作为对照组,培养物的单数行没有接种药物以保证所述细胞维持在生长指数期。以双份进行所有测定。在 37°C 、10 % CO_2 的 98 % 湿度下孵育三天后，用 0.1 % 结晶紫将所述孔染色。通过对比具有药物的孔中的生长和对照组孔中的生长，确定近似的 IC_{50} 。

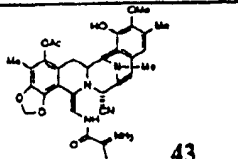
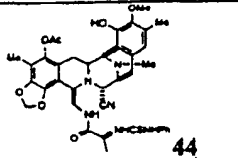
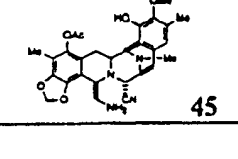
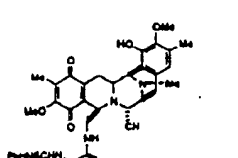
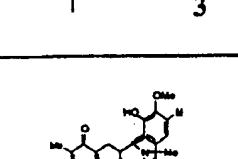
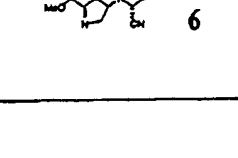
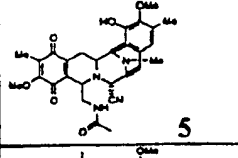
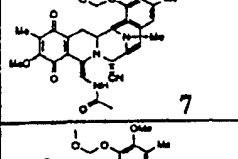
25 1. Raymond J. Bergeron, Paul F. Cavanaugh, Jr., Steven J. Kline. Robert G. Hughes, Jr., Gary T. Elliot 和 Carl W. Porter. 亚精胺儿茶酚胺铁螯合剂的抗肿瘤和抗疱疹活性。 *Biochem. Bioph. Res. Comm.* 1984, 121(3), 848-854.

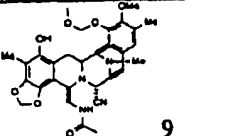
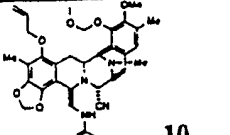
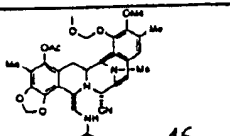
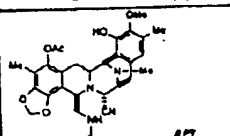
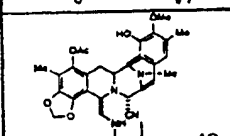
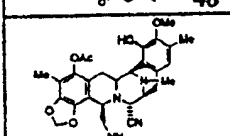
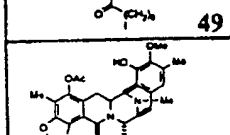
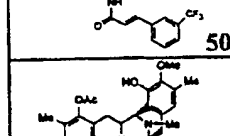
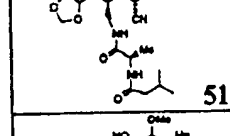
2. Alan C. Schroeder, Robert G. Hughes, Jr.和 Alexander Bloch. 无环嘧啶核苷类似物的作用。 *J. Med. Chem.* 1981, 24 1078-1083.

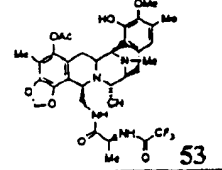
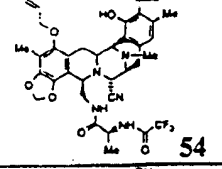
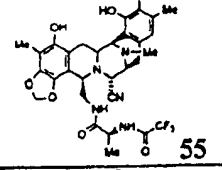
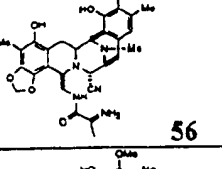
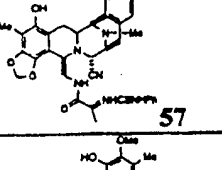
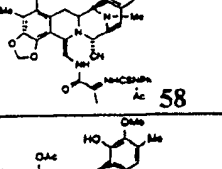
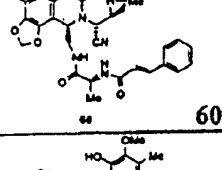
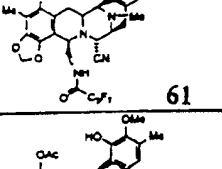
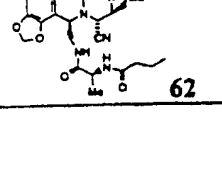
细胞毒素的活性

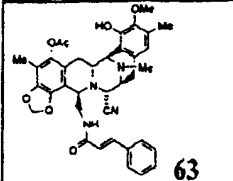
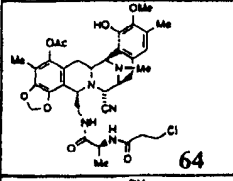
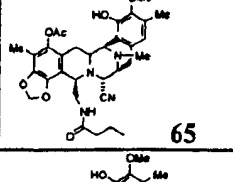
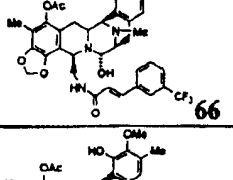
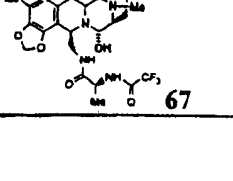
化合物	IC ₅₀ (μM)					
	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	CV-1	DU-145
 2	0.009	0.018	0.018	0.018	0.023	
 14	0.15	>0.15	0.15	>0.15		
 15	1.44	1.44	1.44	1.44		
 16	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5		
 17	1.4	1.4	1.4	1.4		
 18	0.01	0.01	0.01	0.01		
 19	0.08	0.16	0.01	0.16		

 20	0.01	0.01	0.01	0.01		
 21	0.019	0.019	0.019	0.019		
 22	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
 23	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
 24	0.18	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
 25	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2
 35	0.008	0.008	0.008	0.008		
 36	0.01	0.01	0.01	0.01		
 28	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
 42	0.13	0.13	0.13	0.13		0.13

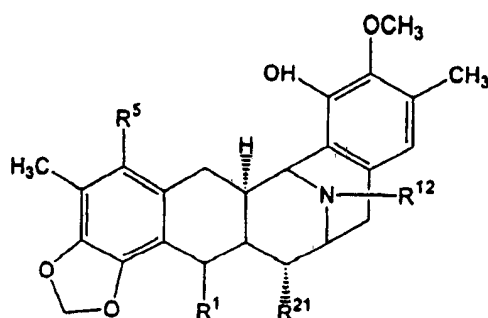
 43	0.008	0.016	0.008	0.008		0.016
 44	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 45	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 3	0.015	0.015	0.015	0.015	0.018	
 6	2.171	2.171	2.171	2.171	2.171	
 5	0.005	0.005	0.005	0.005		
 7	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	
 8	>9	>18.1	>18.1	>18.1	>18.1	

 9	>1.77	>1.77	>1.77	>1.77		>1.77
 10	>1.65	>1.65	>1.65	>1.65		>1.65
 46	0.016	0.016	0.016	0.016		0.016
 47	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 48	0.0008	0.001	0.0008	0.0008		0.001
 49	0.007	0.007	0.007	0.007		0.007
 50	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 51	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 52	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001

 53	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
 54	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 55	0.01	0.01	0.01	0.01		0.01
 56	0.18	0.9	0.18	0.8		0.9
 57	0.14	0.14	0.14	0.14		0.14
 58	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 60	0.001	0.001	0.0005	0.001		0.0005
 61	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
 62	0.001	0.001	0.0005	0.0005		0.001

	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.001	0.001	0.001	0.001		0.001
	0.0001	0.0005	0.0001	0.0001		0.0005
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001
	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001		0.0001

从该活性数据和其它研究中可以看出, 本发明的活性化合物包括一类优选的通式(XXIII)的化合物:



5 其中 R^1 如在前文中对式(XVIIb)所定义并优选是中等体积的衍生化的氨基亚甲基;

R^5 如在前文中对式(XVIIb)所定义并优选是小体积的衍生化的羟基;

R^{12} 如在前文中所定义并优选是 $-CH_3$ 和

R^{21} 是羟基或氰基。

R^1 合适是疏水基并且其因此缺乏游离氨基、羟基或其它疏水官能团。典型的 R^1 是基团 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-R^a$, 其中 R^a 如上所定义, 但优选具有少于 20 个原子、更优选少于 15 或 10 个原子的线性链长度, 其中
5 1,4-苯基可以被认为是四个原子的链长度并且类似的意义适用于其它环基团(例如 1,2-环己基是两个原子的链长度), 少于 10、15 或 20 个原子的线性链本身可以被取代。特别是, 所述数据提示在不具有所述基团 $R^a-\text{CO}-$ 与具有庞大的基团之间可以达到平衡。

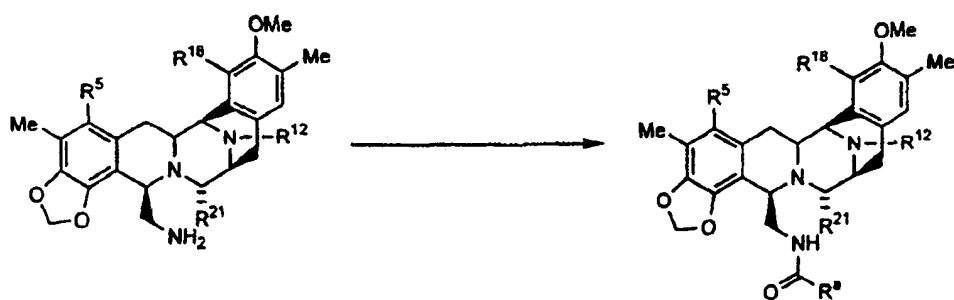
在一种变体中, 优选 R^1 不含有环状基团, 特别是芳族基团。在有关
10 的变体中, 本发明不制备 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 3496-3051, 1999 (结合到本文中作为参考) 中所叙述的化合物。对于 R^1 优选的基团不包括在所述文章的表 1 中所示的相应的取代基 CH_2R_2 , 特别是对于 R_2 的基团 A、B、C 和 D。

R^5 优选乙酰基。

在特别优选的化合物中, 基团 R^1 在 $-\text{NH}_2$ 基团上被乙酰化, 例如
15 N-酰基衍生物可以从基团 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{aa}$ 形成。所述酰基衍生物可以是其 N-酰基或 N-硫代酰基衍生物。所述酰基可以是式 $-\text{CO}-R^a$, 其中 R^a 如上所定义并选择 R^a 以便符合所述标准。合适的酰基包括丙氨酸酰基、精氨酸酰基、天冬氨酸酰基、天冬酰基、胱氨酸酰基、谷氨酸酰基、
20 谷氨酸酰胺酰基、甘氨酸酰基、组氨酸酰基、羧基脯氨酸酰基、异亮氨酸酰基、亮氨酸酰基、赖氨酸酰基、甲硫氨酸酰基、苯丙氨酸酰基、脯氨酸酰基、丝氨酸酰基、苏氨酸酰基、甲状腺原氨酸酰基、色氨酸酰基、酪氨酸酰基、缬氨酸酰基以及其它氨基酸酰基。优选在氨基上将这些氨基酸酰基衍生化以便产生疏水性。

25 在一种变体中, 基团 R^1 是衍生化的羟基亚甲基。类似的意义适用于衍生化的氨基亚甲基。

就活性化合物而言, 本发明的重要方法如下:



其中对于终产物的 R^5 如对化合物(XXIII)所定义并且在所述原料中可以不同并且在其中被转化作为所述方法的一部分,

R^{18} 在终产物中是羟基,但是可以是原料中的保护羟基并且在其中被转化作为所述方法的一部分,

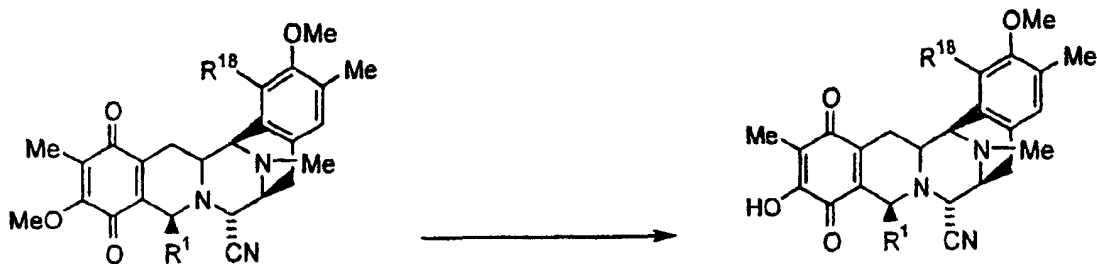
对于终产物的 R^{12} 可以与在原料中的相同或可以在其中被转化作为所述方法的一部分,

对于终产物的 R^{21} 如上所定义并且如果是羟基,可以由氰基形成作为所述方法的一部分,

R^a 如上所定义并可以进一步酰化作为所述方法的一部分以便得到具有如所述的酰化 R^a 基团的终产物。

在原料中 R^5 优选乙酰基或其它小的酰基并且在反应中不起变化。在原料中 R^{18} 优选羟基并且在反应中不起变化。在原料中 R^{12} 优选 $-CH_3$ 并且在反应中不起变化。终产物的 R^{21} 如上所定义并且假定羟基可以由氰基形成作为所述方法的一部分。在最终产物中 R^a 优选如在有关对式(XXIII)的化合物中所定义。

本发明的另一个重要方法包括以下反应:

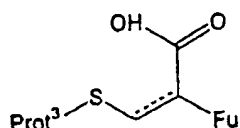


本发明的另一个重要方法包括以下反应:



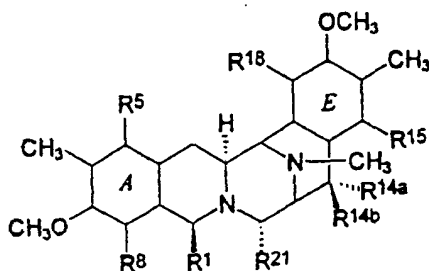
本发明的另一个重要方法包括以下反应, 其中基团 R^1 是可以转化为羟基亚甲基的氨基亚甲基。

5 本发明的另一个重要方法包括以下反应, 其中具有 R^1 是羟基亚甲基的化合物可以与式(XIX)的试剂反应



其中 Fu 表示被保护的官能团, $Prot^3$ 是保护基团, 虚线表示任意的双键。

10 本发明的另一个重要方法包括用于制备式(XVI)的 21-氟基化合物的反应, 其包括使式(XV)的化合物:



其中 R^1 、 R^5 、 R^8 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15} 和 R^{18} 如上所定义和 R^{21} 是羟基, 与氟化物离子源反应, 得到所需的 21-氟基化合物。

15 另外, 也设想利用其它含有亲核体的化合物制备式(XVI)的类似化合物的方法, 其中 21-位由另一个亲核基团 21-Nuc 基团保护。例如在 21-位上具有烷基氨基取代基的式(XVI)的 21-Nuc 化合物可以通过其中 R^{21} 是羟基的式(XV)的化合物与合适的烷基胺反应制备。在 21-位上具

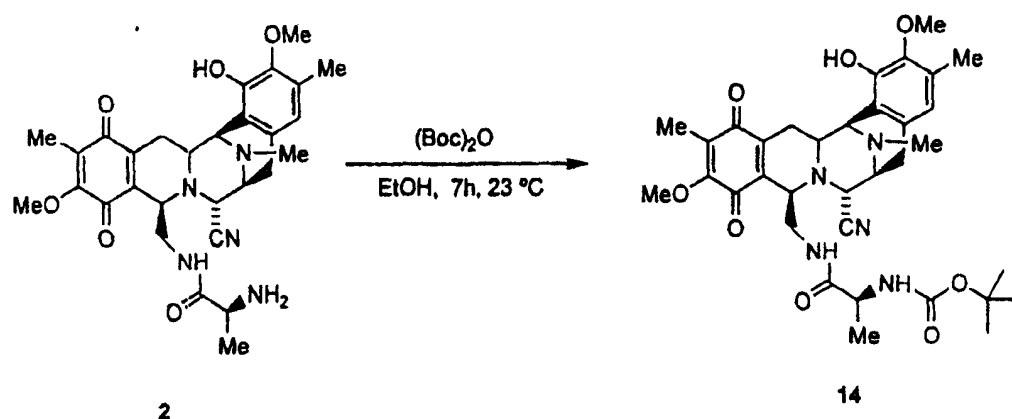
有烷硫基取代基的式(XVI)的 21-Nuc 化合物也可以通过其中 R^{21} 是羟基的式(XV)的化合物与合适的链烷硫醇反应制备。或者, 在 21-位上具有 α -羰基烷基的式(XVI)的 21-Nuc 化合物可以通过其中 R^{21} 是羟基的式(XV)的化合物与合适的羰基化合物, 特别是在碱存在下反应制备。

5 其它合成途径适用于制备其它 21-Nuc 化合物。

本发明另一个重要的反应涉及处理本发明的 21-氰基产物以便形成 21-羟基化合物。这些化合物具有重要的体内性质。

实施例

10 实施例 1



向 **2** (21.53 g, 39.17 mmol) 的乙醇 (200 ml) 溶液中加入叔-丁氧基羰基酐 (7.7 g, 35.25 mmol) 并将该混合物在 23 °C 下搅拌 7 小时。然后将反应物在真空中浓缩并将残余物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 6:4) 纯化, 得到 **14** (20.6 g, 81%), 为黄色固体。

Rf: 0.52 (乙酸乙酯: CHCl₃ 5:2)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.49 (s, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.34 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.18-3.00 (m, 5H), 2.44 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H)。

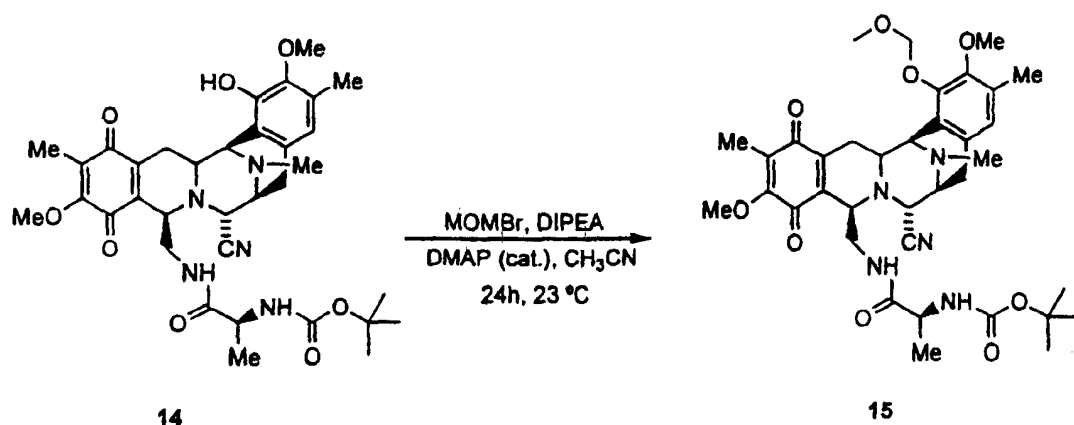
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.5, 180.8, 172.7, 155.9, 154.5, 147.3,

143.3, 141.5, 135.3, 130.4, 129.2, 127.5, 120.2, 117.4, 116.9, 80.2, 60.7, 60.3, 58.5, 55.9, 55.8, 54.9, 54.4, 50.0, 41.6, 40.3, 28.0, 25.3, 24.0, 18.1, 15.6, 8.5。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{34}H_{43}N_5O_8$ 计算值: 649.7, 实测值 $(M+H)^+$: 650.3。

5

实施例 2



在 0°C 下, 向搅拌的 **14** (20.6 g, 31.75 mmol) 的 CH_3CN (159 ml) 溶液中加入二异丙基乙胺 (82.96 ml, 476.2 mmol)、甲氧基亚甲基溴 (25.9 ml, 317.5 mmol) 和二甲基氨基吡啶 (155 mg, 1.27 mmol)。将该混合物在 23°C 下搅拌 24 小时。用 0.1 N HCl 水溶液 (750 ml) 将该反应物在 0°C 下猝灭 ($\text{pH} = 5$) 并用 CH_2Cl_2 (2 x 400 ml) 萃取。干燥 (硫酸钠) 有机层并在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度己烷: 乙酸乙酯 4:1 至己烷: 乙酸乙酯 3:2) 纯化, 得到 **15** (17.6 g, 83 %) 为黄色固体。

15 Rf: 0.38 (己烷: 乙酸乙酯 3:7)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.73 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.50 (bs, 1H), 4.25 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (bs, 1H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 5H), 2.46 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H)。

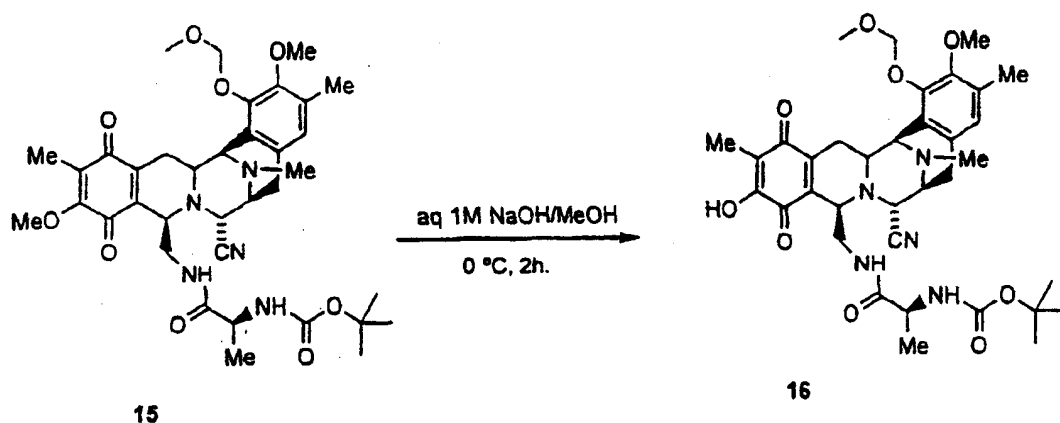
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185.4, 180.9, 172.4, 155.9, 154.5, 149.0,

148.4, 141.6, 135.1, 131.0, 129.9, 127.6, 124.4, 123.7, 117.3, 99.1, 79.3, 60.7, 59.7, 58.4, 57.5, 56.2, 55.9, 55.0, 54.2, 50.0, 41.5, 39.9, 28.0, 25.2, 24.0, 18.1, 15.6, 8.5.

ESI-MS m/z : 对于 $C_{36}H_{47}N_5O_9$ 计算值: 693.8, 实测值 $(M+H)^+$: 694.3。

5

实施例 3



在 0 °C 下, 向含有 **15** (8 g, 11.5 mmol) 的甲醇(1.6 l)的烧瓶中加入 1M 氢氧化钠水溶液(3.2 l)。在此温度下将该反应物搅拌 2 小时, 然后用 6M HCl 猝灭至 pH=5。将该混合物用乙酸乙酯(3 x 1 l)萃取并将合并的有机层经硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO₂, 梯度 CHCl₃ 到 CHCl₃:乙酸乙酯 2:1) 纯化, 得到 **16** (5.3 mg, 68 %).

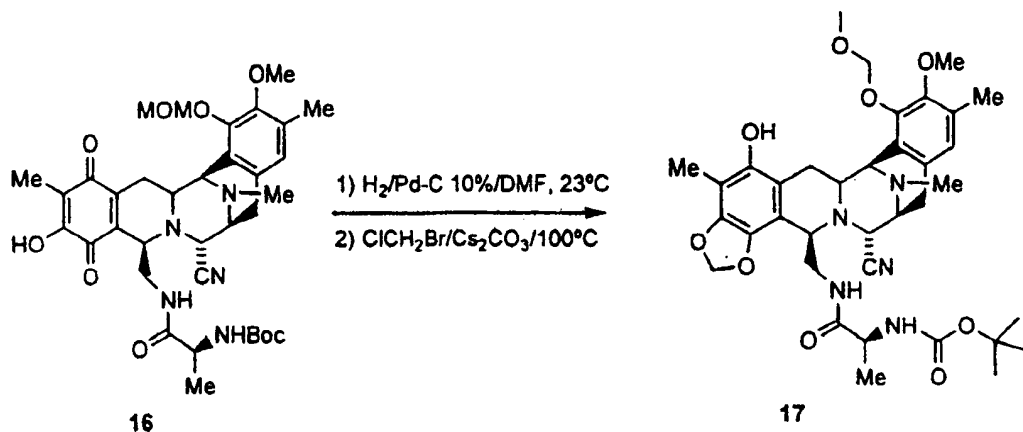
Rf: 0.48 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-C18)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.54 (bs, 1H), 4.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 5H), 2.49 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.00 (br d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 184.9, 180.9, 172.6, 154.7, 151.3, 149.1, 148.6, 144.7, 132.9, 131.3, 129.8, 124.5, 123.7, 117.3, 116.8, 99.1, 79.4, 59.8, 58.6, 57.7, 56.2, 55.6, 54.9, 54.5, 50.1, 41.6, 40.1, 28.0, 25.3, 24.4,

ESI-MS m/z : 对于 $C_{35}H_{45}N_5O_9$ 计算值: 679.7, 实测值 $(M+H)^+$: 680.3。

实施例 4



向化合物 **16** (1.8 g, 2.64 mmol) 的 DMF (221 ml) 的脱气溶液中加入 10 % Pd/C (360 mg) 并在 H_2 (常压) 下搅拌 45 分钟。将该反应物在氩气氮下经硅藻土过滤到含有无水 Cs_2CO_3 (2.58 g, 7.92 mmol) 的烧瓶中。然后加入溴氯甲烷 (3.40 ml, 52.8 mmol), 将该瓶密封并在 $100^\circ C$ 下搅拌 2 小时。将该反应物冷却, 通过硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。将有机层浓缩并干燥(硫酸钠)得到 **17**, 为棕色油状物, 其没有进一步纯化而在下一步中使用。

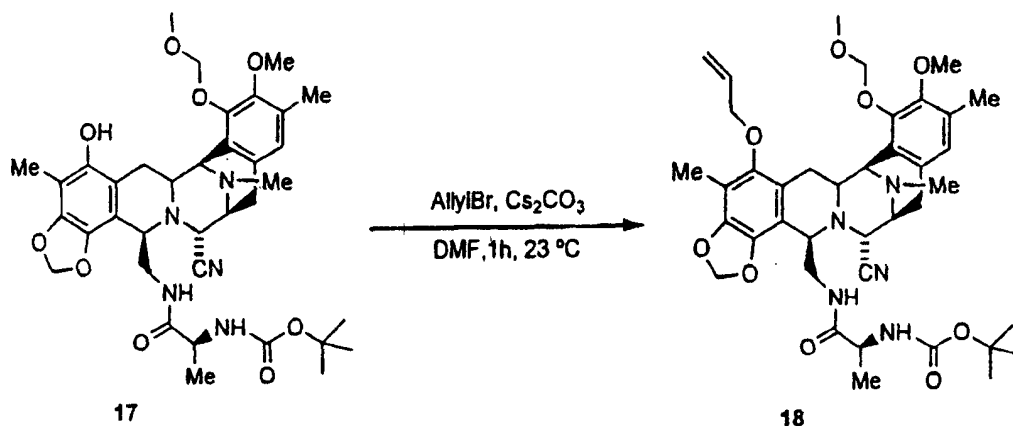
Rf: 0.36 (己烷: 乙酸乙酯 1:5, SiO_2).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.68 (s, 1H), 6.05 (bs, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.31-5.24 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.07 (bs, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64-2.96 (m, 5H), 2.65 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.1, 162.6, 154.9, 149.1, 145.7, 135.9, 130.8, 130.7, 125.1, 123.1, 117.8, 100.8, 99.8, 76.6, 59.8, 59.2, 57.7, 57.0, 56.7, 55.8, 55.2, 49.5, 41.6, 40.1, 36.5, 31.9, 31.6, 29.7, 28.2, 26.3, 25.0, 22.6, 18.2, 15.8, 14.1, 8.8.

ESI-MS m/z : 对于 $C_{36}H_{47}N_5O_9$ 计算值: 693.34, 实测值 $(M+H)^+$: 694.3。

实施例 5



5 在 0°C 下, 向含有 **17** (1.83 g, 2.65 mmol) 的 DMF (13 ml) 溶液的烧瓶中加入 Cs_2CO_3 (2.6 g, 7.97 mmol) 和烯丙基溴 (1.15 ml, 13.28 mmol)。将得到的混合物在 23°C 下搅拌 1 小时。将反应物经硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。将有机层干燥并浓缩(硫酸钠)。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , CHCl_3 : 乙酸乙酯 1:4) 纯化, 得到 **18** (1.08 mg, 56 %) 为白色固体。

10 Rf: 0.36 (CHCl_3 : 乙酸乙酯 1:3)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.70 (s, 1H), 6.27-6.02 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.37 (dd, $J_1 = 1.01$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.25 (dd, $J_1 = 1.0$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.91 (bs, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.56-3.35 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.05-2.96 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

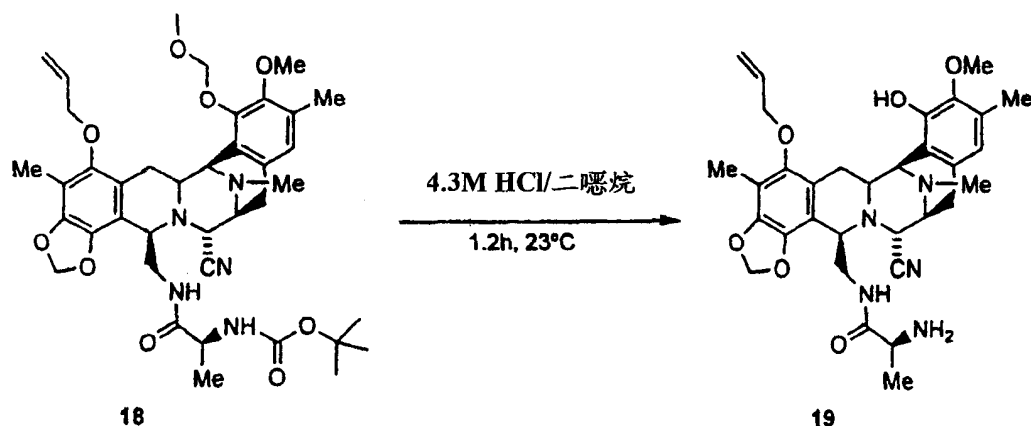
15

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172.0, 154.8, 148.8, 148.6, 148.4, 144.4, 138.8, 133.7, 130.9, 130.3, 125.1, 124.0, 120.9, 117.8, 117.4, 112.8, 112.6, 101.1, 99.2, 73.9, 59.7, 59.3, 57.7, 56.9, 56.8, 56.2, 55.2, 40.1, 34.6, 31.5, 28.1, 26.4, 25.1, 22.6, 18.5, 15.7, 14.0, 9.2。

20

ESI-MS m/z : 对于 $C_{39}H_{51}N_5O_9$ 计算值: 733.4, 实测值 $(M+H)^+$: 734.4。

实施例 6



向 **18** (0.1 g, 0.137 mmol) 的二噁烷(2 ml)溶液中加入 4.2 M HCl/二噁烷(1.46 ml)并将该混合物在 23℃ 下搅拌 1.2 小时。将该反应物在 0℃ 下用饱和碳酸氢钠水溶液(60 ml)猝灭并用乙酸乙酯(2 x 70 ml)萃取。将有机层干燥(硫酸钠)并在真空中浓缩, 得到 **19** (267 mg, 95 %), 为白色固体, 其没有进一步纯化而在下一步中使用。

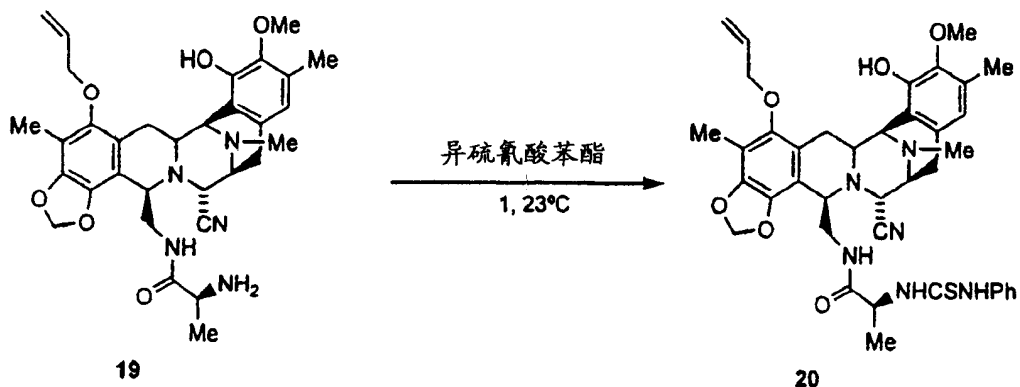
Rf: 0.17 (乙酸乙酯: 甲醇 10:1, SiO_2)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.49 (s, 1H), 6.12-6.00 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.34 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.18-3.76 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 4H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.5, 148.4, 146.7, 144.4, 142.4, 138.9, 133.7, 131.3, 128.3, 120.8, 117.9, 117.4, 113.8, 112.4, 101.1, 74.2, 60.5, 59.1, 56.5, 56.1, 56.3, 56.0, 55.0, 50.5, 41.6, 39.5, 29.5, 26.4, 24.9, 21.1, 15.5, 9.33。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{32}H_{39}N_5O_6$ 计算值: 589, 实测值 $(M+H)^+$: 590。

实施例 7



向 **19** (250 mg, 0.42 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.5 ml) 溶液中加入异硫氰酸苯酯 (0.3 ml, 2.51 mmol) 并将该混合物在 23℃ 下搅拌 1 小时。将该反
5 应物在真空中浓缩并将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度己烷到 5:1 己烷:乙酸乙酯) 纯化, 得到 **20** (270 mg, 87 %) 为白色固体。

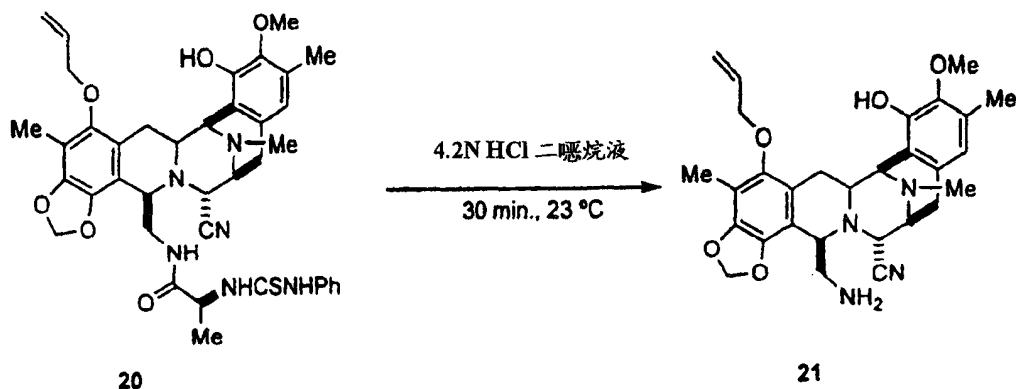
Rf: 0.56 (CHCl₃:乙酸乙酯 1:4)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (bs, 1H), 7.45-6.97 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.08-6.00 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.38 (bs, 1H), 5.23 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.17 (m, 4H), 2.90 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 16.5 Hz, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

15 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.4, 171.6, 148.6, 146.8, 144.3, 142.7, 138.7, 136.2, 133.6, 130.7, 129.8, 126.6, 124.2, 124.1, 120.9, 120.5, 117.7, 117.4, 116.7, 112.6, 112.5, 101.0, 74.0, 60.6, 59.0, 57.0, 56.2, 56.1, 55.0, 53.3, 41.4, 39.7, 26.3, 24.8, 18.3, 15.5, 9.2.

ESI-MS m/z: 对于 $C_{39}H_{44}N_6O_6S$ 计算值: 724.8, 实测值(M+H)⁺: 725.3。

实施例 8



向 **20** (270 mg, 0.37 mmol)的二噁烷(1 ml)溶液中加入 4.2 N HCl/二噁烷(3.5 ml)并将该反应物在 23℃下搅拌 30 分钟。然后加入乙酸乙酯(20 ml)和 H₂O(20 ml)并将该有机层滗去。在 0℃下, 将含水层用饱和碳酸氢钠水溶液(60 ml)碱化(pH = 8), 然后用 CH₂Cl₂(2 x 50 ml)萃取。干燥(硫酸钠)合并的有机萃取物, 在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析(SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇 5:1)纯化, 得到 **21** (158 mg, 82 %)为白色固体。

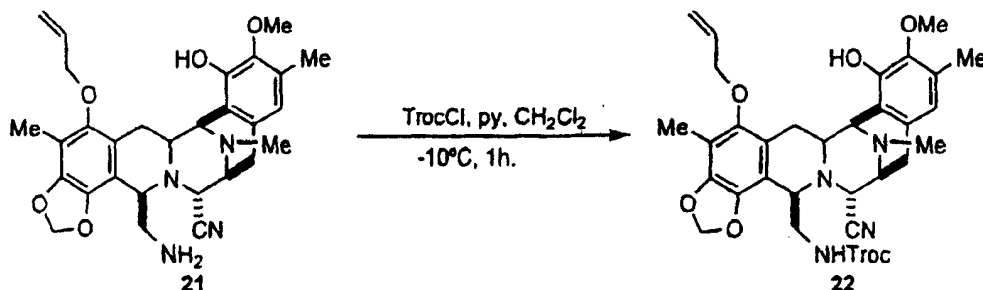
Rf: 0.3 (乙酸乙酯:甲醇 1:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 1H), 6.12-6.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.38 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H), 3.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.02 (m, 5H), 2.72-2.71(m, 2H), 2.48 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 146.7, 144.4, 142.8, 138.8, 133.8, 130.5, 128.8, 121.5, 120.8, 118.0, 117.5, 116.9, 113.6, 112.2, 101.1, 74.3, 60.7, 59.9, 58.8, 56.6, 56.5, 55.3, 44.2, 41.8, 29.7, 26.5, 25.7, 15.7, 9.4。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₂₉H₃₄N₄O₅ 计算值: 518.3, 实测值(M+H)⁺: 519.2。

实施例 9



在-10℃下，向 **21** (0.64 g, 1.22 mmol) 的 CH_2Cl_2 (6.13 ml) 溶液中加入吡啶(0.104 ml, 1.28 mmol)和氯甲酸 2,2,2-三氯代乙基酯(0.177 ml, 1.28 mmol)。将该混合物在此温度下搅拌 1 小时，然后经加入 0.1 N HCl(10 ml)将该反应物猝灭并用 CH_2Cl_2 (2 x 10 ml) 萃取。经硫酸钠将有机层干燥并在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析(SiO_2 , 己烷:乙酸乙酯 1:2)纯化，得到 **22** (0.84 g, 98 %)，为白色泡沫状固体。

Rf: 0.57 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 5.37 (dq, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 17.1$ Hz, 1H), 5.26 (dq, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 4H), 4.19 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.18 (m, 5H), 3.04 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (dd, $J_1 = 12.3$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 154.3, 148.5, 146.7, 144.5, 142.8, 139.0, 133.8, 130.7, 128.7, 121.3, 120.8, 117.8, 117.7, 116.8, 112.7, 101.2, 77.2, 74.3, 60.7, 59.9, 57.0, 56.4, 55.3, 43.3, 41.7, 31.6, 26.4, 25.3, 22.6, 15.9, 14.1, 9.4。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7$ 计算值: 694.17, 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 695.2。

实施例 10



在 0℃ 下，向 **22** (0.32 g, 0.46 mmol) 的 CH₃CN (2.33 ml) 溶液中加入二异丙基乙胺(1.62 ml, 9.34 mmol)、溴代甲基甲醚(0.57 ml, 7.0 mmol)和二甲氨基吡啶(6 mg, 0.046 mmol)。将该混合物在 30℃ 下加热 10 小时。然后将该反应物用二氯甲烷(30 ml)稀释并倒入 pH = 5 的 HCl 水溶液(10 ml)中。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下除去溶剂得到残余物，将其经快速柱层析(SiO₂, 己烷:乙酸乙酯 2:1)纯化，得到 **23** (0.304 g, 88 %)，为白色泡沫状固体。

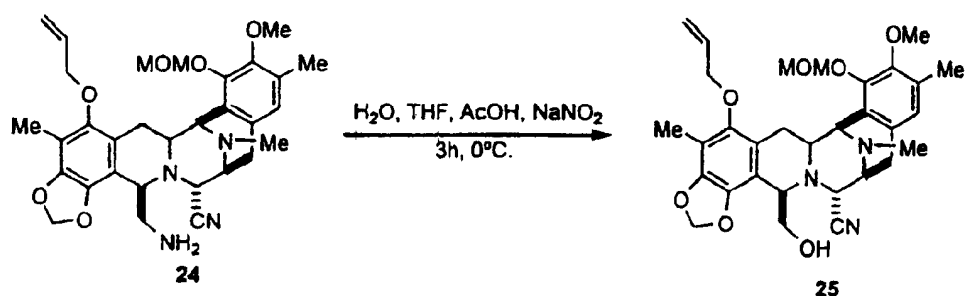
Rf: 0.62 (己烷:乙酸乙酯 1:3)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (dq, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.26 (dq, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 10.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 4H), 4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.38-3.21 (m, 5H), 3.05 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.3, 148.6, 148.4, 144.5, 139.0, 133.6, 130.6, 130.1, 125.07, 124.7, 124.0, 121.1, 117.7, 112.6, 101.2, 99.2, 77.2, 74.4, 74.1, 59.8, 59.8, 57.7, 57.0, 56.8, 56.68, 55.3, 43.2, 41.5, 26.4, 25.2, 15.9, 9.3。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₄H₃₉Cl₃N₄O₈ 计算值: 738.20, 实测值(M+H)⁺: 739.0。

实施例 12



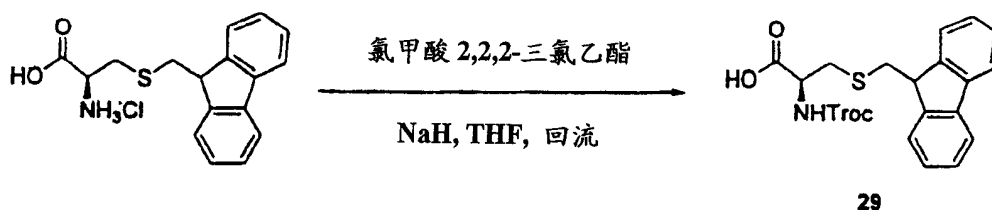
在 0℃ 下向 **24** (20 mg, 0.035 mmol) 的 H₂O (0.7 ml) 和 THF (0.7 ml) 溶液中加入 NaNO₂ (12 mg, 0.17 mmol) 和 90 % AcOH 水溶液 (0.06 ml) 并将该混合物在 0℃ 下搅拌 3 小时。用 CH₂Cl₂ (5 ml) 稀释后, 用水 (1 ml) 洗涤有机层, 经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 2:1) 纯化, 得到 **25** (9.8 mg, 50 %) 为白色固体。R_f: 0.34 (己烷: 乙酸乙酯 1:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.71 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.42 (dq, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.28 (dq, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 10.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.26-4.09 (m, 3H), 4.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.32 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (dd, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.7, 148.4, 138.9, 133.7, 131.1, 129.4, 125.1, 123.9, 120.7, 117.6, 117.5, 113.2, 112.3, 101.1, 99.2, 74.0, 63.2, 59.8, 59.7, 57.9, 57.7, 57.0, 56.5, 55.2, 41.6, 29.6, 26.1, 25.6, 22.6, 15.7, 9.2。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₁H₃₇N₃O₇ 计算值: 563.64, 实测值 (M+H)⁺: 564.1。

实施例 13



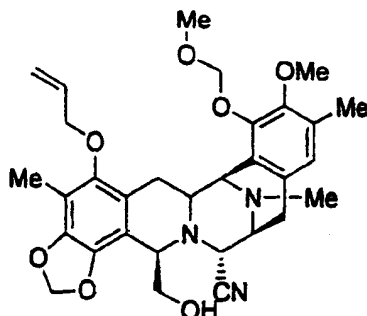
在 23℃ 下将原料(2.0 g, 5.90 mmol)加入到氢化钠(354 mg, 8.86 mmol)的 THF (40 ml)悬浮液中, 随后在 23℃ 下将所述悬浮液用氯甲酸烯丙基酯(1.135 ml, 8.25 mmol)处理, 然后回流 3 小时。将该悬浮液冷却, 过滤, 将该固体用乙酸乙酯(100 ml)洗涤并浓缩滤液。将油性粗制物用己烷(100ml)研磨并保持在 4℃ 过夜。以后, 将溶剂滗去并用 CH₂Cl₂(20 ml)处理所述浅黄色淤浆, 用己烷(100 ml)使其沉淀。10 分钟后, 再滗去溶剂。重复所述操作直至出现白色固体。将所述白色固体过滤并干燥, 得到化合物 **29**(1.80 g, 65 %), 为白色固体。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 152.7, 144.0, 139.7, 137.8, 126.0, 125.6, 123.4, 118.3, 73.4, 52.4, 45.5, 35.8, 33.7。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₂₀H₁₈Cl₃NO₄S 计算值: 474.8, 实测值(M+Na)⁺: 497.8。

实施例 14



将化合物 **25** (585 mg, 1.03 mmol) 和化合物 **29** (1.47 g, 3.11 mmol) 的混合物与无水甲苯 (3 x 10 ml) 共沸。在 23℃ 下, 向 **25** 和 **29** 的无水
 5 CH_2Cl_2 (40 ml) 溶液中加入 DMAP (633 mg, 5.18 mmol) 和 EDC · HCl (994 mg, 5.18 mmol)。将该反应混合物在 23℃ 下搅拌 3 小时。将该混合物分配在饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 之中并分离各层。用 CH_2Cl_2 (50 ml) 洗涤含水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗制物经快速柱层析 (乙酸乙酯/己烷 1:3) 纯化, 得到 **30** (1.00 g, 95
 10 %), 为浅乳黄色固体。

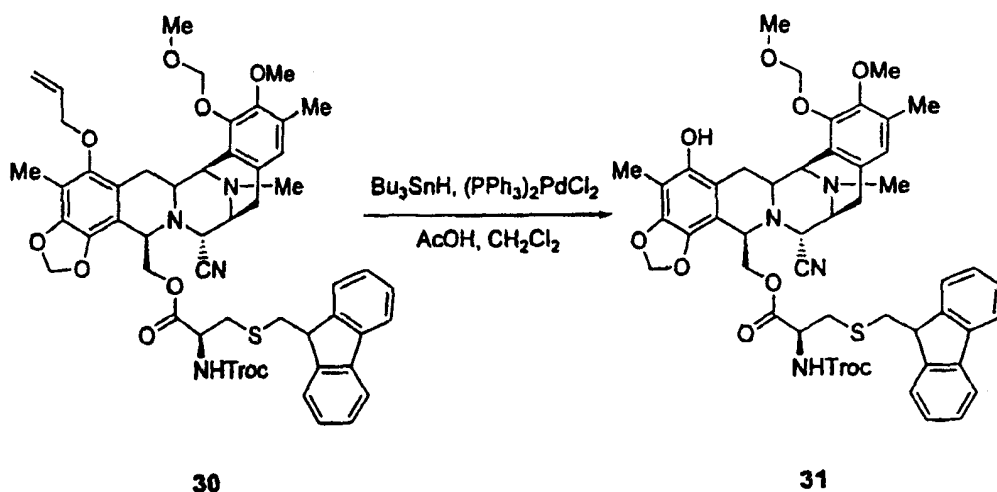
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.29 (dq, $J = 10.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H),
 15 4.36-3.96 (m, 9H), 3.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.83 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 11.9$ Hz, 1H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 154.0, 148.8, 148.4, 145.7, 144.5, 140.9, 139.0, 133.7, 130.9, 130.6, 127.6, 127.0, 124.8, 124.6, 124.1, 120.8,
 20 119.9, 118.2, 117.7, 117.3, 112.7, 112.1, 101.3, 99.2, 74.7, 73.9, 64.4, 59.8, 57.7, 57.0, 56.8, 55.4, 53.3, 46.7, 41.4, 36.5, 34.7, 31.5, 26.4, 24.9, 22.6, 15.7, 14.0, 9.1。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 计算值: 1020.4, 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$:

1021.2.

实施例 15



5

于 23℃, 向 **30** (845 mg, 0.82 mmol)、乙酸(500 mg, 8.28 mmol)和 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (29 mg, 0.04 mmol)的无水 CH_2Cl_2 (20 ml)溶液中滴加入 Bu_3SnH (650 mg, 2.23 mmol)。将该反应混合物在此温度下搅拌 15 分钟, 冒泡。将粗制物用水(50 ml)猝灭并用 CH_2Cl_2 (3 x 50 ml)萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗制物经快速柱层析(乙酸乙酯/己烷梯度从 1:5 到 1:3)纯化, 得到 **31** (730 mg, 90 %), 为浅乳黄色固体。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 3.86 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.51 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.83 (m, 1H).

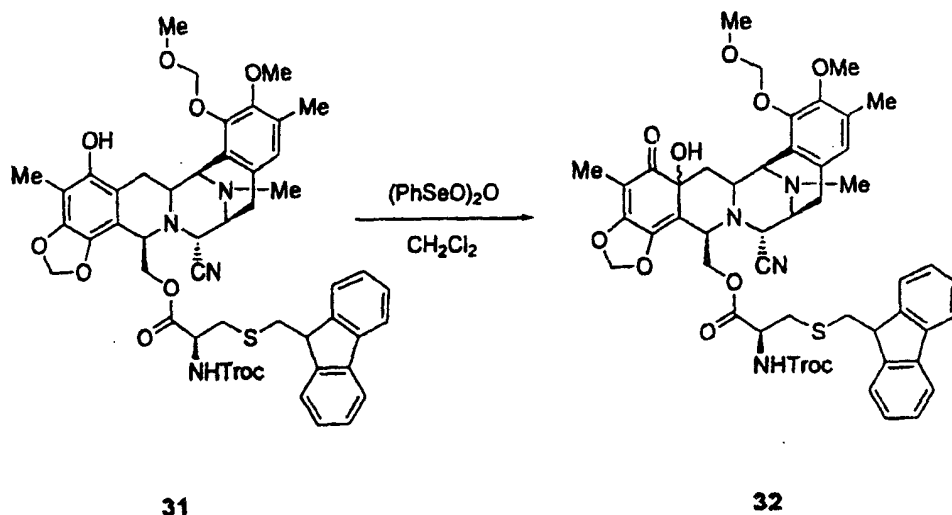
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2, 152.5, 148.1, 146.2, 144.4, 144.3, 143.3, 139.6, 134.6, 129.7, 129.6, 126.2, 125.6, 123.4, 123.3, 121.6, 118.5, 116.3, 110.7, 110.2, 105.1, 99.4, 98.5, 75.2, 73.3, 61.7, 58.4, 57.9, 56.3,

56.1, 55.1, 54.7, 53.9, 51.9, 45.2, 40.1, 35.6, 33.3, 24.8, 23.3, 14.5, 7.3.

ESI-MS m/z : 对于 $C_{48}H_{49}Cl_3N_4O_{10}S$ 计算值: 980.3, 实测值 $(M+H)^+$:

981.2.

5 实施例 16



保持温度在 -10°C ，通过导管向 **31** (310 mg, 0.32 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (15 ml) 溶液中加入 70 % 苯亚硒酸酐 (165 mg, 0.32 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (7 ml) 溶液。将该反应混合物在 -10°C 下搅拌 5 分钟。在此温度下加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 ml)。再用 CH_2Cl_2 (40 ml) 洗涤含水层。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将粗制物经快速柱层析(乙酸乙酯/己烷梯度从 1:5 到 1:1) 纯化，得到 **32** (287 mg, 91 %, HPLC : 91.3 %)，为浅乳黄色固体并作为两种异构体的混合物 (65:35)，其用于下一步骤中。

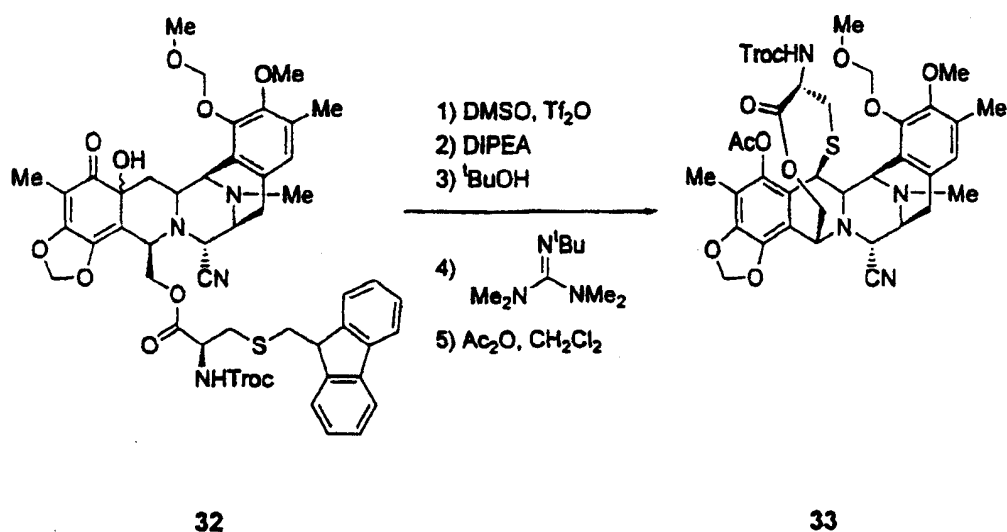
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (异构体的混合物) 7.76 (m, 4H), 7.65 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.79-5.63 (m, 6H), 5.09 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.80-4.63 (m, 6H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.16-3.90 (m, 10H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.33-2.83 (m, 14H), 2.45-2.18

(m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (s, 6H), 1.67 (m, 2H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (异构体的混合物) 168.6, 168.4, 158.6, 154.8, 152.8, 152.5, 147.3, 147.2, 146.8, 144.1, 144.0, 140.8, 139.7, 137.1, 129.8, 129.3, 128.4, 128.7, 126.5, 125.5, 123.7, 123.6, 123.5, 123.4, 122.2, 121.3, 118.3, 115.8, 115.5, 110.2, 106.9, 103.5, 103.2, 100.1, 99.6, 97.9, 97.7, 93.8, 73.4, 70.9, 69.2, 64.9, 62.5, 59.3, 58.9, 58.4, 56.7, 56.3, 56.2, 55.4, 55.2, 55.1, 54.9, 54.7, 54.3, 54.1, 53.8, 52.8, 45.5, 40.5, 40.0, 39.8, 35.8, 35.5, 33.9, 33.7, 30.1, 28.8, 24.2, 24.1, 21.2, 14.5, 14.4, 12.7, 6.0, 5.7。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ 计算值: 996.3, 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 997.2。

实施例 17



将反应烧瓶在火焰上干燥两次，抽真空/用氩气清洗数次并保持在氩气氛下反应。在 -78°C 下，向 DMSO (39.1 μl , 0.55 mmol, 5 当量) 的无水 CH_2Cl_2 (4.5 ml) 溶液中滴加入三氟甲磺酸酐 (37.3 μl , 0.22 mmol, 2 当量)。将该反应混合物在 -78°C 下搅拌 20 分钟，然后在 -78°C 下通过导管加入 **32** (110 mg, 0.11 mmol, HPLC: 91.3 %) 的无水 CH_2Cl_2 (1 ml 用于一起加入, 0.5 ml 用于洗涤) 溶液。在加入过程中两个烧瓶中的温

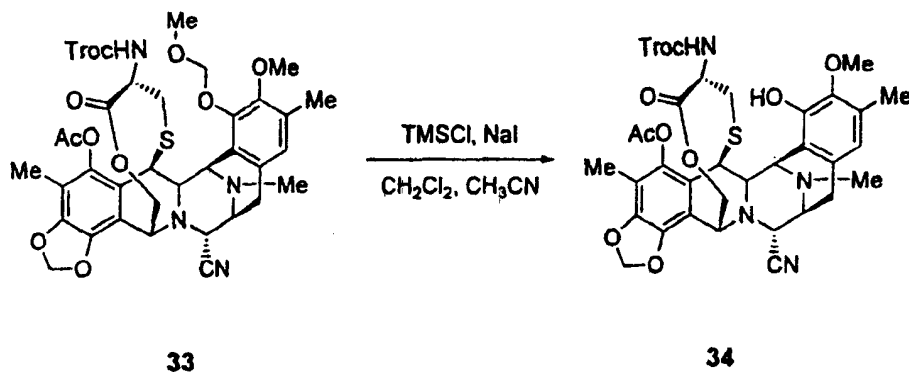
度保持在-78℃下并且颜色由黄色转变到棕色。将该反应混合物在-40℃下搅拌 35 分钟。在此时间内所述溶液由黄色转变为深绿色。此后，滴加入 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (153 μl , 0.88 mmol, 8 当量)并将反应混合物保持在 0℃下 45 分钟，在此期间所述溶液颜色转变为棕色。然后滴加入叔-丁醇 (41.6 μl , 0.44 mmol, 4 当量)和 2-叔-丁基-1,1,3,3-四甲基脒(154.6 μl , 0.77 mmol, 7 当量)并将该反应混合物在 23℃下搅拌 40 分钟。以后，滴加入乙酐(104.3 μl , 1.10 mmol, 10 当量)并将该反应混合物保持在 23℃下 1 小时以上。然后将反应混合物用 CH_2Cl_2 (20 ml)稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液(50 ml)、碳酸氢钠(50 ml)和氯化钠(50 ml)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将残余物经快速柱层析(洗脱液:乙酸乙酯/己烷梯度从 1:3 到 1:2)纯化，得到 **33** (54 mg, 58 %)，为浅黄色固体。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.85 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 167.2, 152.7, 148.1, 147.1, 144.5, 139.6, 139.1, 130.5, 129.0, 123.7, 123.5, 123.3, 118.8, 116.5, 112.1, 100.6, 97.8, 73.3, 60.5, 59.4, 59.2, 58.3, 57.6, 57.4, 56.1, 53.3, 53.1, 40.6, 40.0, 31.0, 22.2, 18.9, 14.4, 8.1。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S}$ 计算值: 842.1, 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 843.1。

实施例 18

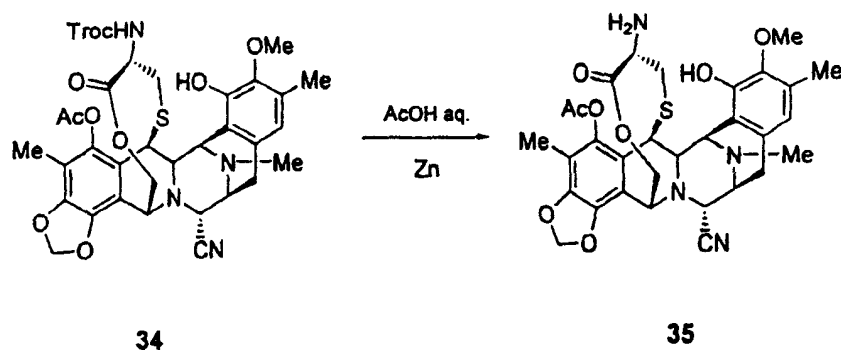


在 23℃ 下, 向 **33** (12 mg, 0.014 mmol) 的干燥二氯甲烷(1.2 ml) 和 HPLC 级的乙腈(1.2 ml) 溶液中加入碘化钠(21 mg, 0.14 mmol) 和新鲜蒸馏(经氢化钙在常压下) 的三甲基硅烷基氯(15.4 mg, 0.14 mmol)。该反应混合物转化为橙色。15 分钟后, 用二氯甲烷(10 ml) 将所述溶液稀释并用新鲜 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的水饱和溶液(3×10 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。得到化合物 **34** (13 mg, 定量的), 为浅黄色固体, 其没有进一步纯化而使用。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (bs, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

ESI-MS m/z: 对于 $C_{34}H_{35}N_4O_{10}S$ 计算值: 798.1, 实测值(M+H)⁺: 799.1。

实施例 19



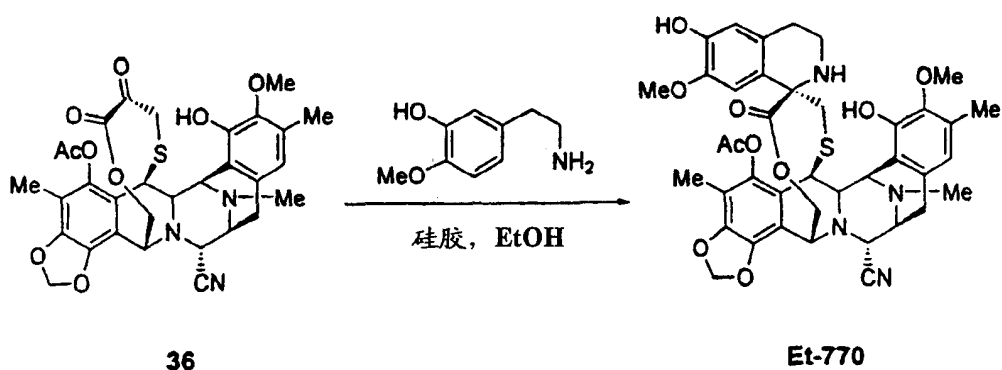
在 23℃ 下, 向 **34** (13 mg, 0.016 mmol) 的乙酸/H₂O 混合物(90:10, 1 ml)溶液中加入锌粉(5.3 mg, 0.081 mmol)。将该反应混合物在 70℃ 下加热 6 小时。此后, 冷却至 23℃, 用 CH₂Cl₂ (20 ml) 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(15 ml)和 Et₃N 水溶液(15 ml)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物经采用硅胶-NH₂ 的快速柱层析(洗脱液: 乙酸乙酯/己烷梯度从 0:100 到 50:50)纯化, 得到 **35** (6.8 mg, 77 %, 对于两个步骤), 为浅黄色固体。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1H), 6.03 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 26.5 Hz, 2H), 5.75 (bs, 1H), 5.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 1.9 Hz, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.1, 168.4, 147.8, 145.4, 142.9, 140.8, 140.1, 131.7, 130.2, 129.1, 128.3, 120.4, 118.3, 117.9, 113.8, 111.7, 101.7, 61.2, 59.8, 59.2, 58.9, 54.4, 53.8, 54.4, 41.3, 41.5, 34.1, 23.6, 20.3, 15.5, 9.4。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₁H₃₄N₄O₈S 计算值: 622.7, 实测值(*M*+*H*)⁺: 623.2。

实施例 20

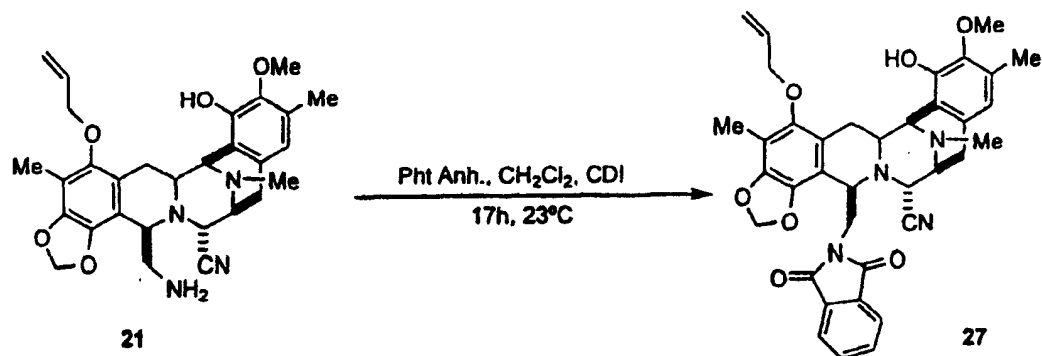


在 23℃ 下，向 **36** (49 mg, 0.08 mmol) 和 2-[3-羟基-4-甲氧基苯基]乙胺 (46.2 mg, 0.27 mmol) 的乙醇 (2.5 ml) 溶液中加入硅胶 (105 mg)。将该反应混合物在 23℃ 下搅拌 14 小时。将其用己烷稀释并倒入层析柱中 (乙酸乙酯/己烷从 1/3 到 1/1)，得到 Et-770 (55 mg, 90 %)，为浅黄色固体。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.28 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.10 (ddd, $J = 4.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$ 计算值: 770.7, 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 771.2。

实施例 22



在 23℃ 下，向 **21** (22 mg, 0.042 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.8 ml) 的溶液中加入邻苯二甲酸酐 (6.44 mg, 0.042 mmol) 并将该反应混合物在 23℃ 下搅拌 2 小时。然后，加入羧基二咪唑 (1 mg, 0.006 mmol) 并将混合物在 23℃ 下搅拌 7 小时。然后加入羧基二咪唑 (5.86 mg, 0.035 mmol) 并将反应物在 23℃ 下再搅拌 17 小时。用 CH₂Cl₂ (15 ml) 稀释该溶液并用 0.1 N HCl (15 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 2:1) 纯化，得到 **27** (26.4 mg, 96 %)，为白色固体。

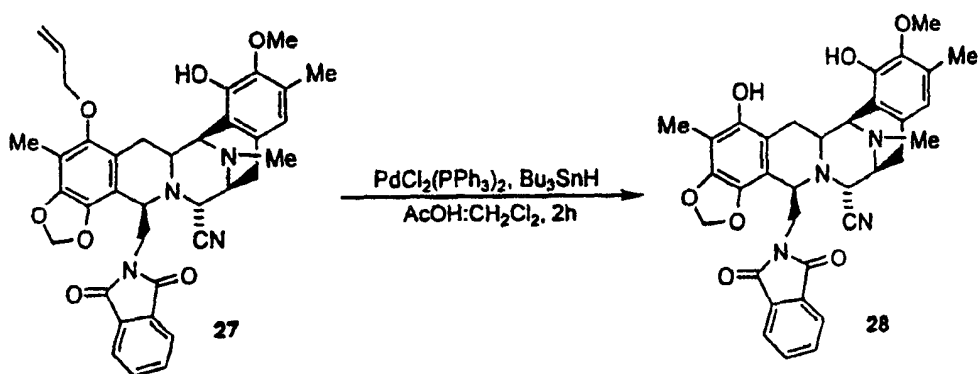
RF: 0.58 (乙酸乙酯)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.73-7.64 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.12-6.01 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 17.4 Hz), 5.23 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 3H), 4.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.05 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 15 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.7, 148.9, 146.4, 144.2, 142.6, 139.5, 134.0, 133.5, 132.0, 131.0, 128.3, 123.0, 121.3, 120.9, 118.1, 117.5, 116.8, 113.6, 112.4, 100.8, 74.5, 60.6, 60.5, 57.7, 56.6, 55.6, 55.5, 42.3, 41.7, 26.6, 25.5, 15.9, 9.46.

ESI-MS m/z : 对于 $C_{37}H_{35}N_4O_7$ 计算值: 648.79, 实测值 $(M+H)^+$: 649.3。

实施例 23



5

在 23℃ 下, 向 **27** (26 mg, 0.041 mmol) 的 CH_2Cl_2 (11 ml) 的溶液中加入乙酸 (11 ml)、 $(PPh_3)_2PdCl_2$ (2.36 mg) 和 Bu_3SnH (28 ml, 0.10 mmol)。在此温度下搅拌 2 小时后, 将该反应物倾入快速柱(SiO_2 , 梯度己烷到己烷:乙酸乙酯 2:1)中, 得到 **28** (24.7 mg, 99%), 为白色固体。

10

Rf: 0.33 (己烷:乙酸乙酯 2:1)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.0 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15.3$ Hz);

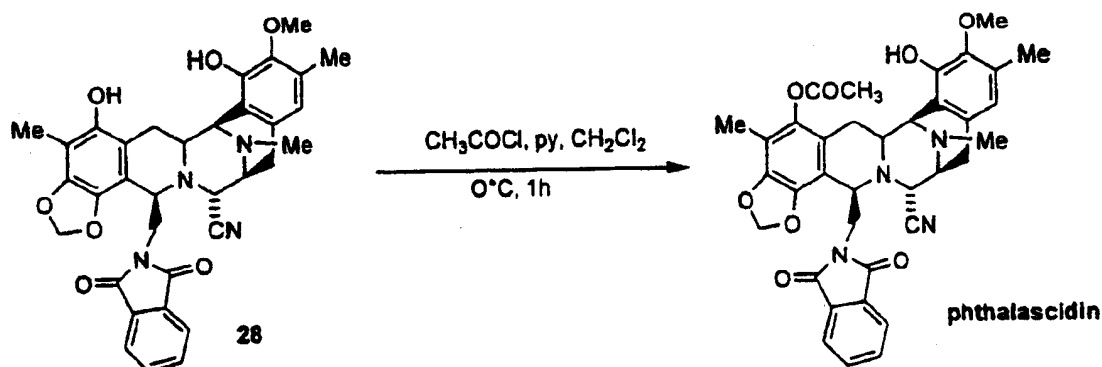
15

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8, 146.4, 145.1, 143.9, 142.7, 137.1, 133.5, 131.9, 130.8, 128.4, 122.9, 120.8, 118.0, 116.8, 114.0, 113.4, 106.4, 100.4, 60.6, 60.5, 57.8, 56.6, 55.5, 55.2, 42.6, 41.5, 25.6, 25.5, 15.8, 8.9。

20

ESI-MS m/z : 对于 $C_{34}H_{32}N_4O_7$ 计算值: 608.6, 实测值 $(M+H)^+$: 609.2。

实施例 24



在 0°C 下, 向 **28** (357 mg, 0.58 mmol) 的 CH2Cl2 (3 ml) 的溶液中加入乙酰氯 (41.58 μl , 0.58 mmol) 和吡啶 (47.3 μl , 0.58 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后用 CH2Cl2 (15 ml) 稀释该溶液并用 0.1 N HCl (15 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (RP-18, CH3CN:H2O 60:40) 纯化, 得到 phthalascidin (354 mg, 94 %), 为白色固体。

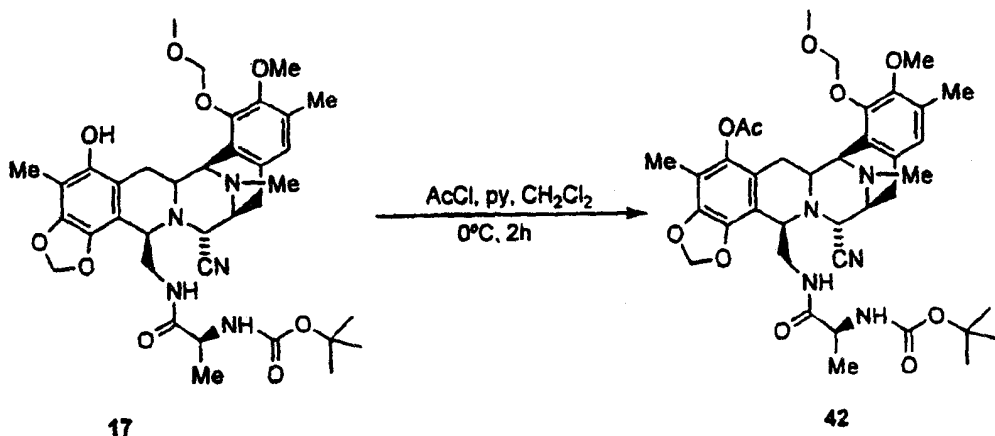
Rf: 0.37 (CH3CN:H2O 7:3, RP-18)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 7.72-7.68 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 5H), 3.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.02 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 15.3$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3): δ 168.5, 167.6, 146.2, 144.2, 142.5, 141.0, 140.5, 133.4, 131.8, 130.7, 128.2, 120.9, 120.8, 117.9, 116.4, 113.6, 101.1, 60.4, 60.0, 57.0, 56.3, 55.6, 55.4, 41.6, 41.5, 26.5, 25.2, 20.2, 15.7, 9.4。

ESI-MS m/z : 对于 C36H34N4O8 计算值: 650, 实测值($M+H$) $^+$: 651.2。

实施例 25



在 0℃ 下, 向 **17** (300 mg, 0.432 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2 ml) 的溶液中加入乙酰氯 (30.7 μl , 0.432 mmol) 和吡啶 (34.9 μl , 0.432 mmol)。将该反应混合物在此温度下搅拌 2 小时, 然后用 CH_2Cl_2 (15 ml) 稀释该溶液并用 0.1 N HCl (15 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂得到 **42** (318 mg, 100 %), 为白色固体, 其没有进一步纯化用于以下反应。

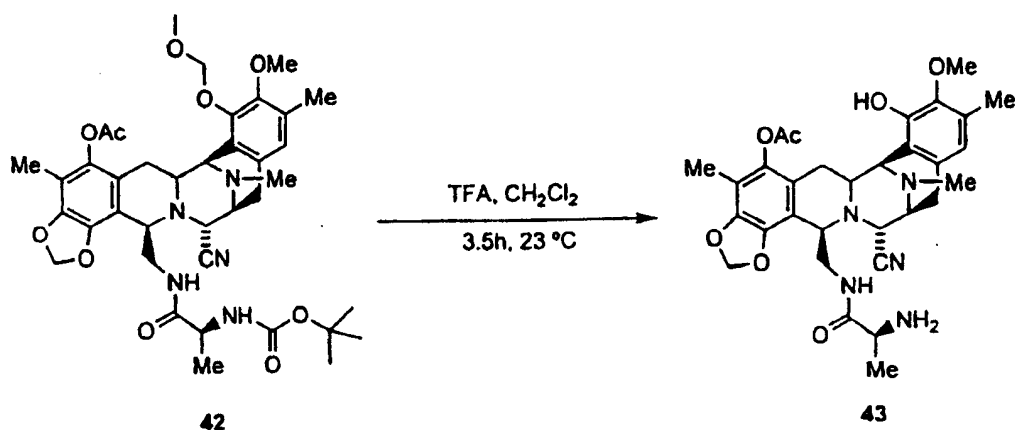
Rf: 0.5 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.66 (s, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.75-2.70 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.70 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 168.3, 162.3, 148.2, 144.4, 140.4, 140.2, 130.9, 130.5, 125.3, 123.4, 120.8, 117.6, 112.7, 111.7, 101.4, 99.1, 79.2, 59.5, 58.8, 57.5, 57.4, 56.4, 55.5, 55.0, 41.3, 39.0, 28.2, 26.4, 24.6, 19.9, 18.4, 15.4, 9.1.

ESI-MS m/z: 对于 $C_{38}H_{49}N_5O_{10}$ 计算值: 735.82, 实测值 $(M+H)^+$: 736.3。

实施例 26



在 23℃下，向 **42** (318 mg, 0.432 mmol) 的 CH₂Cl₂ (2.16 ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (1.33 ml, 17.30 mmol) 并将反应混合物在 23℃下搅拌 3.5 小时。将该反应物在 0℃下用饱和碳酸氢钠水溶液 (60 ml) 猝灭并用 CH₂Cl₂ (2 x 70 ml) 萃取。将合并的有机层干燥(硫酸钠)并在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析(SiO₂, 乙酸乙酯: 甲醇 20:1) 纯化，得到 **43** (154 mg, 60 %) 为白色固体。

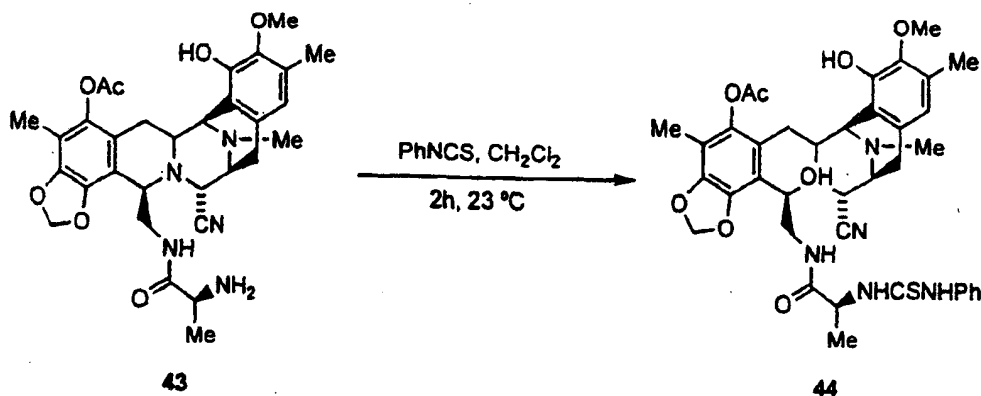
R_f: 0.22 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.47 (s, 1H), 6.22 (bs, 1H), 5.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.08-4.06 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.95 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.77 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.8, 169.0, 146.8, 144.4, 142.8, 140.5, 140.2, 131.1, 128.8, 120.8, 120.5, 117.1, 112.9, 111.6, 101.5, 60.3, 59.0, 56.5, 56.3, 55.6, 55.1, 50.2, 41.6, 39.5, 26.8, 26.3, 24.9, 20.2, 15.4, 9.2。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₁H₃₇N₅O₇ 计算值: 591.65, 实测值(M+H)⁺: 592.3。

实施例 27



向 **43** (154 mg, 0.26 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.3 ml) 的溶液中加入异硫氰酸苯酯 (186 μl , 1.56 mmol) 并将该混合物在 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时。将该反应物在真空中浓缩并将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度己烷到己烷:乙酸乙酯 1:1) 纯化, 得到 **44** (120 mg, 63 %) 为白色固体。

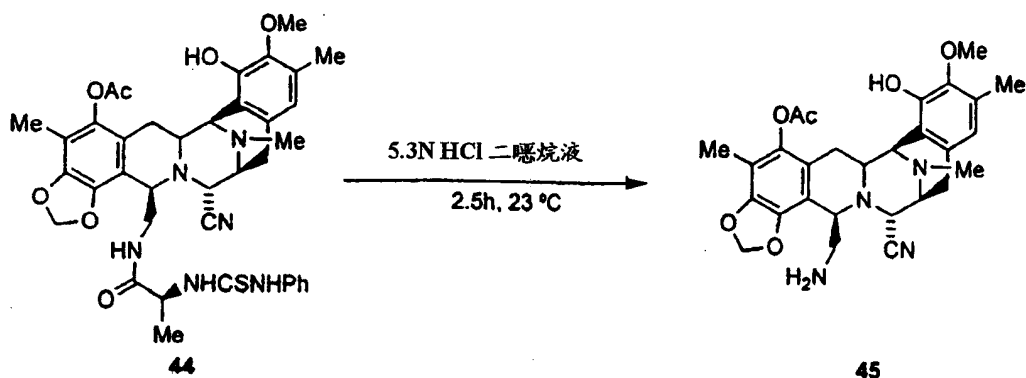
Rf: 0.41 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.52 (bs, 1H), 4.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (bs, 1H), 3.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.82-2.61 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 0.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.5, 171.9, 168.7, 146.7, 144.5, 142.6, 140.6, 140.3, 136.3, 131.0, 129.9, 128.9, 126.7, 124.4, 120.9, 120.6, 117.7, 116.6, 112.7, 111.9, 101.4, 60.4, 58.7, 57.5, 56.1, 55.7, 55.1, 53.3, 41.4, 38.8, 26.3, 24.4, 20.2, 18.1, 15.3, 9.2。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ 计算值: 726.3, 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 727.3。

实施例 28



向 **44** (120 mg, 0.165 mmol)的二噁烷(0.9 ml)的溶液中加入 5.3 N HCl/二噁烷(1.8 ml)并将该反应物在 23℃下搅拌 2.5 小时。然后将 CH₂Cl₂(10 ml)和 H₂O (5 ml)加入到该反应物中并将有机层滗去。在 0℃下用饱和碳酸氢钠水溶液(20 ml)(pH = 8)将含水层碱化, 然后用 CH₂Cl₂(2 x 15 ml)萃取。将合并的有机萃取液干燥(硫酸钠)并在真空中浓缩, 得到 **45** (75 mg, 87 %)为白色固体, 其没有进一步纯化而在随后反应中使用。

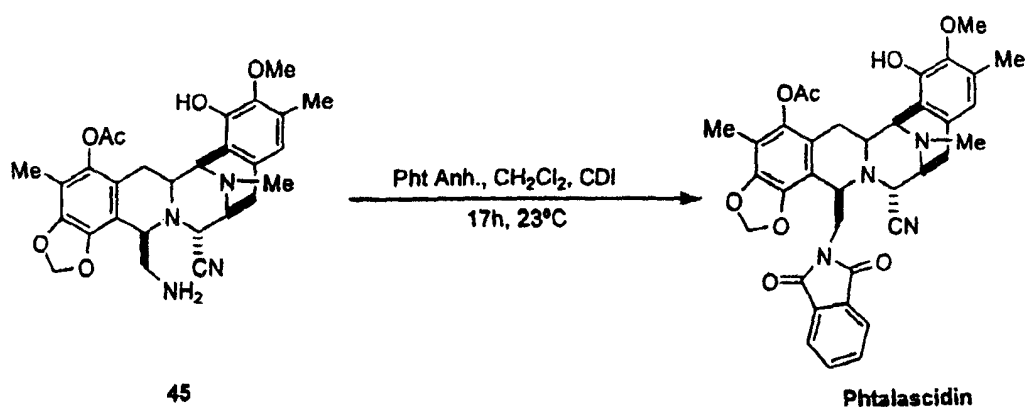
Rf: 0.23 (乙酸乙酯:甲醇 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.05 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.46 (d, *J* = 18 Hz, 1H) 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁ = 12.6 Hz, *J*₂ = 16.2 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 146.7, 144.4, 142.9, 140.4, 130.4, 128.9, 121.1, 120.8, 117.8, 116.8, 113.6, 111.5, 101.4, 67.6, 60.5, 59.8, 58.4, 56.6, 55.8, 55.3, 43.6, 41.8, 31.3, 25.6, 20.2, 15.6, 9.2。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₂₈H₃₂N₄O₆ 计算值: 520.58, 实测值(*M*+*H*)⁺: 521.3。

实施例 29



向 **45** (10 mg, 0.02 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.4 ml) 的溶液中加入邻苯二甲酸酐 (2.84 mg, 0.02 mmol) 并将该反应混合物在 23°C 下搅拌 2 小时。然后加入羧基二咪唑 (0.5 mg, 0.003 mmol) 并将该混合物在 23°C 下搅拌 7 小时。然后加入羧基二咪唑 (2.61 mg, 0.016 mmol) 并将该反应物在 23°C 下搅拌另外 17 小时。将该溶液用 CH_2Cl_2 (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 60:40) 纯化, 得到 phthalascidin (11.7 mg, 93 %) 为白色固体。

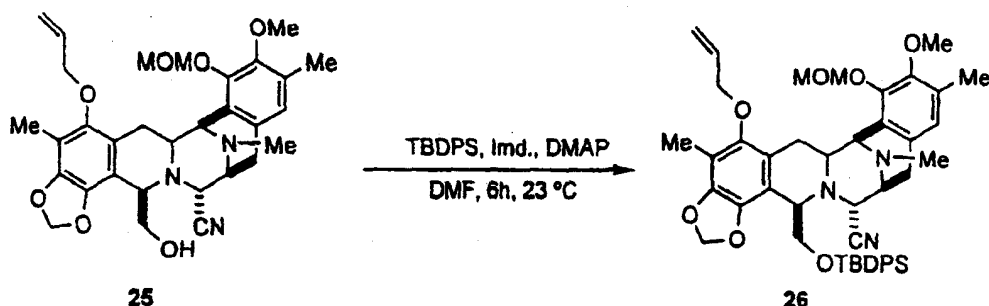
Rf: 0.37 (CH₃CN:H₂O 7:3, RP-18).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.68 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 5H), 3.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.3 Hz, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.6, 146.2, 144.2, 142.5, 141.0, 140.5, 133.4, 131.8, 130.7, 128.2, 120.9, 120.8, 117.9, 116.4, 113.6, 101.1, 60.4, 60.0, 57.0, 56.3, 55.6, 55.4, 41.6, 41.5, 26.5, 25.2, 20.2, 15.7, 9.4.

ESI-MS m/z: 对于 $C_{36}H_{34}N_4O_8$ 计算值: 650, 实测值 $(M+H)^+$: 651.2。

实施例 30



在 0℃ 下, 向 **25** (18 mg, 0.032 mmol) 的 DMF (0.05 ml) 的溶液中加入催化 DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol)、咪唑 (5 mg, 0.08 mmol) 和叔丁基二苯基甲硅烷基氯 (12.5 μ l, 0.048 mmol) 并将该反应混合物在 23℃ 下搅拌 6 小时。在 0℃ 下加入水 (10 ml) 并将含水层用己烷: 乙酸乙酯 1:10 (2 x 10 ml) 萃取。将有机层干燥 (硫酸钠), 过滤并在减压下除去溶剂。将粗制产物经快速柱层析 (SiO₂, 己烷: 乙酸乙酯 3:1) 纯化, 得到 **26** (27 mg, 88 %) 为白色固体。

Rf: 0.29 (己烷:乙酸乙酯 3:1)。

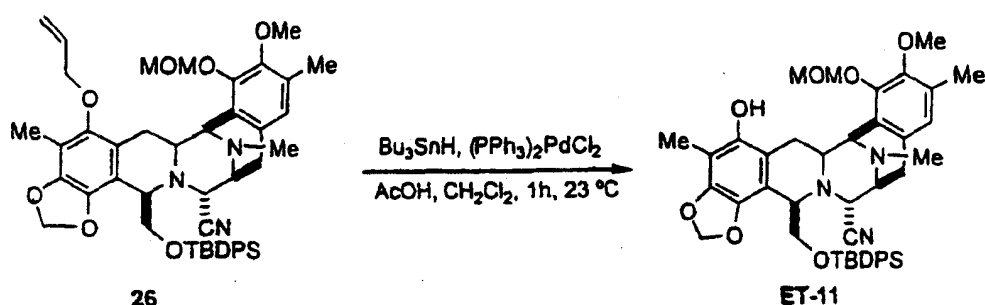
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 6.19-6.02 (m, 1H), 5.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 17.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 10.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 9.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.21 (m, 4H), 3.10 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.08-1.89 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.5, 148.3, 148.1, 144.0, 139.0, 135.6, 135.4, 133.8, 133.1, 132.6, 130.5, 130.3, 129.6, 129.4, 127.5, 127.4, 125.1, 124.3, 121.6, 118.5, 117.5, 112.9, 111.7, 100.8, 99.2, 74.0, 67.7, 61.5, 59.6, 59.0, 57.7, 57.1, 55.4, 41.6, 29.6, 26.6, 25.5, 18.8, 15.8, 9.2.

ESI-MS m/z : 对于 $C_{47}H_{55}N_3O_7Si$ 计算值: 801.3, 实测值 $(M+H)^+$:

802.3。

实施例 31



5

在 23℃ 下，向 **26** (7 mg, 0.0087 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.15 ml) 的溶液中加入乙酸 (2.5 μl, 0.044 mmol)、(PPh₃)₂PdCl₂ (0.5 mg, 6.96 × 10⁻⁴ mmol) 和 Bu₃SnH (3.5 μl, 0.013 mmol)。将该反应混合物在此温度下搅拌 1 小时。将该溶液用己烷:乙酸乙酯 5:1 (0.5 ml) 混合物稀释并倾入到快速柱 (SiO₂, 梯度 5:1 到 1:1 己烷:乙酸乙酯) 中，得到 **ET-11** (5 mg, 75 %) 为白色固体。

10

R_f: 0.36 (己烷:乙酸乙酯 1:5, 硅胶)。

15

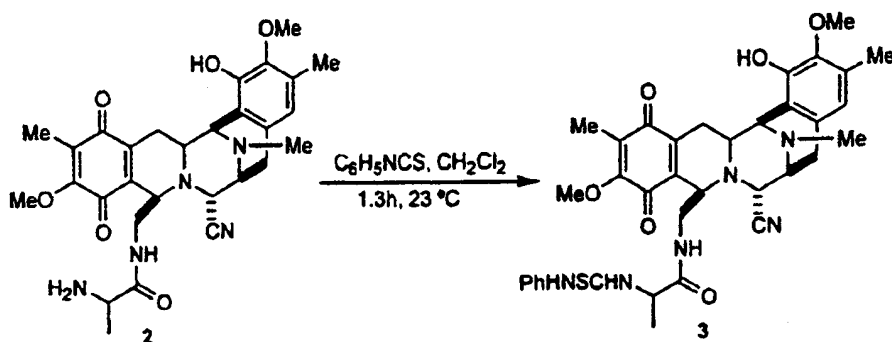
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.75 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (dd, *J*₁ = 2.1 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, 1H), 3.38-3.26 (m, 3H), 3.11 (dd, *J*₁ = 2.5 Hz, *J*₂ = 15.7 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J*₁ = 8.9 Hz, *J*₂ = 17.9 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (dd, *J*₁ = 12.1 Hz, *J*₂ = 15.7 Hz, 1H), 0.9 (s, 9H);

20

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.0, 147.4, 145.3, 144.3, 136.3, 135.7, 135.4, 133.2, 130.9, 130.5, 129.6, 129.5, 127.5, 125.0, 118.6, 112.5, 112.1, 105.7, 100.5, 99.8, 68.5, 61.5, 59.7, 58.8, 57.7, 56.9, 56.5, 55.4, 41.7, 26.6, 26.2, 25.5, 18.9, 15.8, 14.2, 8.7。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{44}H_{51}N_3O_7Si$ 计算值: 761, 实测值 $(M+H)^+$: 762。

实施例 32



5

在 $23\text{ }^{\circ}C$ 下, 将 **2** (3.0 g, 5.46 mmol) 和异硫氰酸苯酯 (3.92 mL, 32.76 mmol) 的 CH_2Cl_2 (27 mL) 的溶液在 $23\text{ }^{\circ}C$ 下搅拌 1.5 小时。将该反应混合物分配在 CH_2Cl_2 (10 mL) 和 H_2O (5 mL) 之间。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度己烷到 2:3 己烷: 乙酸乙酯) 纯化, 得到 **3** (3.29 g, 88 %) 为黄色固体。

10

Rf: 0.27 (ACN: H_2O 3:2, RP-C18)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (bs, 1H), 7.42-7.11 (m, 5H), 6.65 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.65 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.37-2.98 (m, 8H), 2.50 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (d, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.96 (d, 3H)。

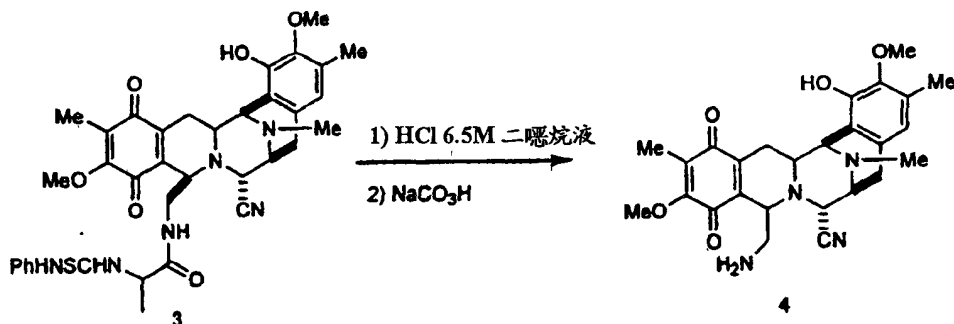
15

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 185.7, 180.9, 178.9, 172.0, 155.7, 147.1, 143.2, 142.4, 136.0, 135.1, 130.5, 129.9, 129.3, 128.5, 126.9, 124.4, 120.2, 117.4, 116.3, 77.1, 60.9, 58.6, 56.2, 55.8, 55.0, 54.6, 53.5, 41.7, 40.3, 25.1, 24.5, 18.4, 15.8, 8.7。

20

ESI-MS m/z : 对于 $C_{36}H_{40}N_6O_6S$ 计算值: 684.8, 实测值 $(M+H)^+$: 685.2。

实施例 33



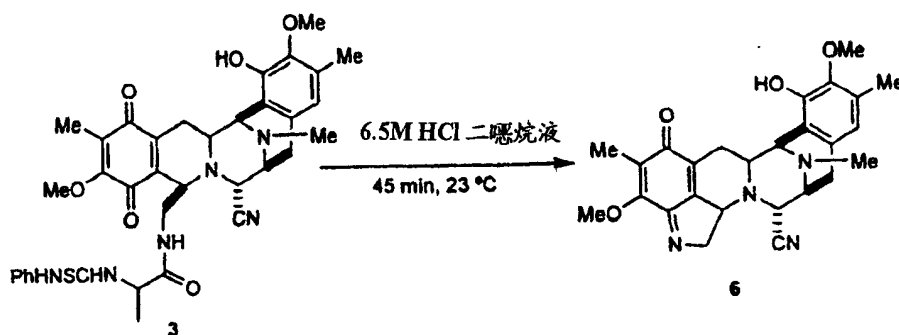
将 **3** (0.143 g, 0.208 mmol) 的 6.5 M HCl/二噁烷(150 ml)中的溶液在 23℃ 下搅拌 6 小时。然后将甲苯(3 ml)加入到该反应物中并滗去有机层。将残余物分配在饱和碳酸氢钠水溶液(3 ml)和 CHCl₃ (3 x 3ml) 之间。干燥有机层并浓缩，得到标题化合物为 **4** 和 **6** 的混合物(4:6 90:10)，在放置时其缓慢结晶为 **6**。

Rf: 0.4 (乙酸乙酯:甲醇 5:1, 硅胶);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.87 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.43 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.72-1.5 (m, 3H)。

ESI-MS m/z: 对于 C₂₆H₃₀N₄O₅ 计算值: 478.5, 实测值(M+H)⁺: 479.2。

实施例 34



将 **3** (0.143 g, 0.208 mmol) 的 6.5 M HCl/二噁烷(150 ml) 中的溶液在 23℃ 下搅拌 1 小时。蒸发溶剂得到残余物, 将该残余物经快速柱层析(乙酸乙酯/甲醇/三乙胺 100:25:0.1) 纯化, 得到 **6** (80 mg, 83 %), 为黄色固体。

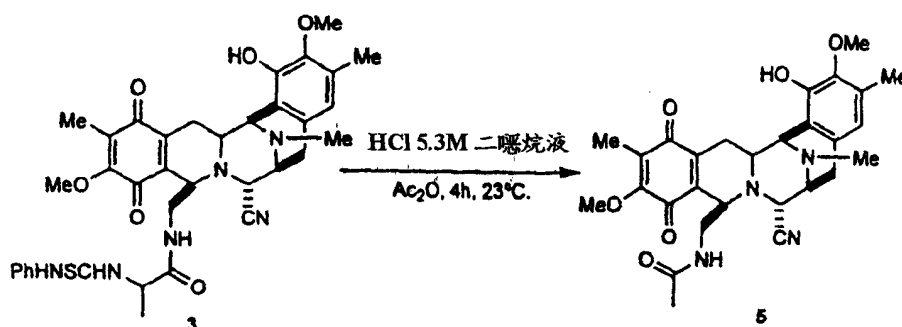
5 Rf: 0.26 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (s, 1H), 5.9 (bs, 1H), 4.67 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.08 (dd, *J* = 17.9 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (d, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186.2, 162.1, 154.9, 146.9, 145.3, 143.0, 130.1, 129.4, 128.1, 125.0, 121.4, 116.4, 116.2, 66.6, 60.7, 60.7, 60.1, 59.6, 58.8, 55.6, 54.9, 41.9, 25.3, 24.7, 15.7, 8.9。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₂₆H₂₈N₄O₄ 计算值: 460.5, 实测值(*M*+H)⁺: 461.1。

15 实施例 35



向 **3** (2.38 g, 3.47 mmol) 的二噁烷(5 ml) 溶液中加入 5.3 M HCl 的二噁烷溶液(34 ml) 并将该反应物在 23℃ 下搅拌 45 分钟。然后加入 Ac₂O(51 ml, 539.5 mmol) 并将该混合物搅拌 4 小时。将该反应物于 0℃ 冷却并在此温度下分配在饱和 Na₂CO₃ 水溶液(300 ml) 和乙酸乙酯(300 ml) 之间。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将该残余物经快速柱层析(SiO₂, 梯度 CH₂Cl₂ 到 CH₂Cl₂: 乙酸乙酯 1:2) 纯化, 得到 **5** (1.75 g, 97 %), 为黄色固体。

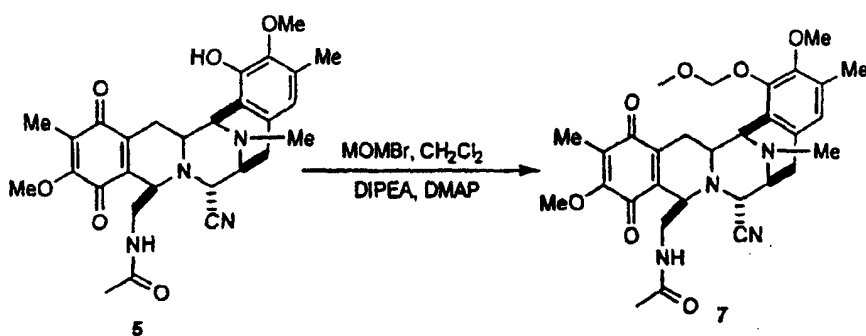
Rf: 0.53 (ACN:H₂O 3:2, RP-C18);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1H), 5.98 (bs, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (bs, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.44 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.29 (s, 3H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.9, 180.8, 169.9, 160.2, 156.2, 147.0, 143.1, 140.4, 136.1, 130.6, 129.6, 127.9, 120.4, 117.2, 61.0, 60.7, 58.6, 56.1, 55.7, 55.1, 54.3, 41.8, 41.1, 25.7, 23.9, 22.2, 15.7, 8.7。

ESI-MS m/z: 对于 C₂₈H₃₂N₄O₆ 计算值: 520.6, 实测值(M+H)⁺: 521.1。

实施例 36



在 0℃下, 向 **5** (1.75 g, 3.36 mmol) 的 CH₂Cl₂ (17 ml) 溶液中加入二异丙基乙胺 (11.71 ml, 67.23 mmol)、DMAP (20 mg, 0.17 mmol) 和溴代甲基甲醚 (4.11 ml, 50.42 mmol)。6 小时后, 在 23℃下将该反应物分配在 CH₂Cl₂ (50 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (25 ml) 之间。将有机层经硫酸钠干燥并在减压下除去溶剂。将粗制产物经快速柱层析 (RP-18, CH₃CN/H₂O 1/1) 纯化, 得到 **7** (1.32 g, 70%), 为黄色固体。

Rf: 0.34 (ACN:H₂O 2:3, RP-C18);

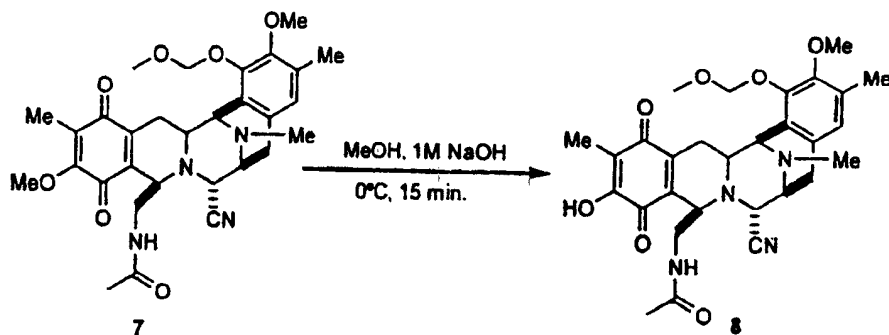
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.2-2.95 (m, 6H), 2.43 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H),

1.89 (s, 3H), 1.5-1.4 (m, 2H), 1.31 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185.9, 180.7, 169.6, 156.2, 148.9, 148.5, 140.3, 136.2, 131.3, 130.1, 127.7, 124.6, 123.7, 117.3, 99.5, 99.2, 60.9, 59.7, 58.8, 57.7, 56.4, 55.7, 55.0, 54.2, 51.0, 41.6, 41.0, 40.5, 25.5, 23.9, 22.3, 19.3, 15.6, 14.6, 8.6.

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$ 计算值: 564.6, 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 565.3。

实施例 37



在 0°C 下, 向 **7** (0.37 g, 0.65 mmol) 的甲醇 (74 ml) 溶液中加入 1M 氢氧化钠 (130 ml)。将该反应物搅拌 15 分钟, 然后在 0°C 下用 6M HCl 猝灭至 $\text{pH} = 5$ 。将该混合物用乙酸乙酯 (3 x 50 ml) 萃取并将合并的有机层经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (RP-C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1) 纯化, 得到 **8** (232 mg, 65 %), 为黄色油状物。

Rf: 0.5 (ACN: H_2O 3:2, RP-C18);

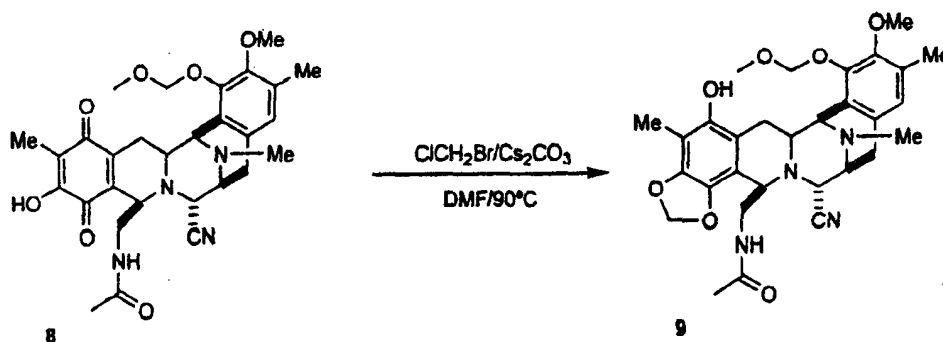
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.75 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.47 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.33 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 185.3, 180.6, 175.9, 170.1, 151.5, 148.9, 148.6, 143.3, 133.7, 131.5, 129.9, 124.7, 123.5, 117.1, 117.0, 99.2, 59.8, 58.7, 57.8, 56.3, 55.3, 54.9, 54.3, 41.5, 40.7, 29.6, 25.5, 24.4, 22.2, 20.7,

15.7, 8.0。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{29}H_{34}N_4O_7$ 计算值: 550.6, 实测值 $(M+H)^+$: 551.2。

实施例 38



5

向化合物 **8** (240 mg, 0.435 mmol) 的 DMF (30 ml) 脱气溶液中加入 10 % Pd/C (48 mg) 并将该反应物在 H_2 (常压) 气氛下搅拌 1 小时。在氩气氛下将该反应物经硅藻土垫过滤到 Schlenk 管中, 为无色溶液, 含

10 有无水 Cs_2CO_3 (240 mg, 0.739 mmol)。然后, 加入溴氯代甲烷 (0.566 ml, 8.71 mmol)。将该管密封并在 $90^\circ C$ 下搅拌 3 小时。将该反应物冷却并

经硅藻土过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。将有机层浓缩并干燥 (硫酸钠), 得到 **9** 为棕色油状物, 其没有进一步纯化而在下一步中使用。

Rf: 0.36 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:5);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.71 (s, 3H), 5.89 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.63 (bs, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.59-3.47 (m, 4H), 3.37-3.27 (m, 2H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.62 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.36 (s, 3H);

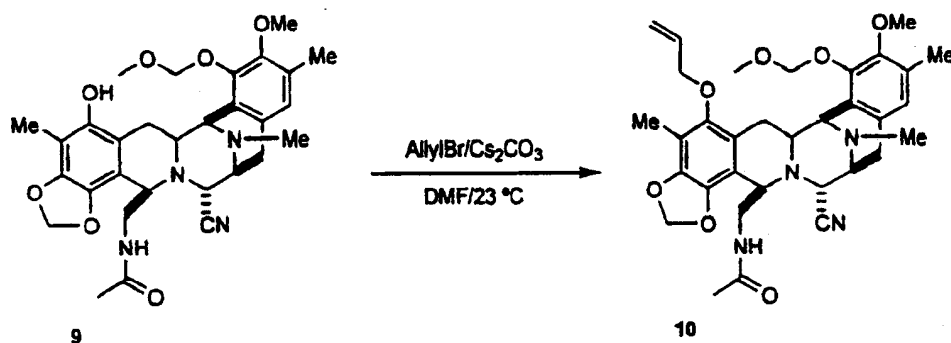
15

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.8, 149.1, 147.4, 145.5, 136.2, 130.9, 130.8, 125.0, 122.9, 117.7, 112.6, 111.8, 106.4, 100.8, 99.8, 59.8, 58.9, 57.7, 56.6, 56.4, 55.5, 55.2, 41.6, 40.1, 29.6, 25.9, 25.0, 22.6, 15.6, 8.8。

20

ESI-MS m/z : 对于 $C_{30}H_{36}SiN_4O_7$ 计算值: 564.6, 实测值 $(M+H)^+$: 565.3。

实施例 39



在 0℃ 下，向含有化合物 9 (245 mg, 0.435 mmol) 的 DMF (4 ml)
 5 溶液的烧瓶中加入碳酸铯(425 mg, 1.30 mmol)和烯丙基溴(376 μ l, 4.35 mmol)并将该混合物在 23℃ 下搅拌 1 小时。将该反应物经硅藻土垫过滤并分配在 CH_2Cl_2 (25 ml) 和 H_2O (10 ml) 之间。将有机层干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩，得到残余物，将其经快速柱层析(SiO_2 , CHCl_3 : 乙酸乙酯 1:2)纯化，得到 10 为黄色油状物(113 mg, 43 %).

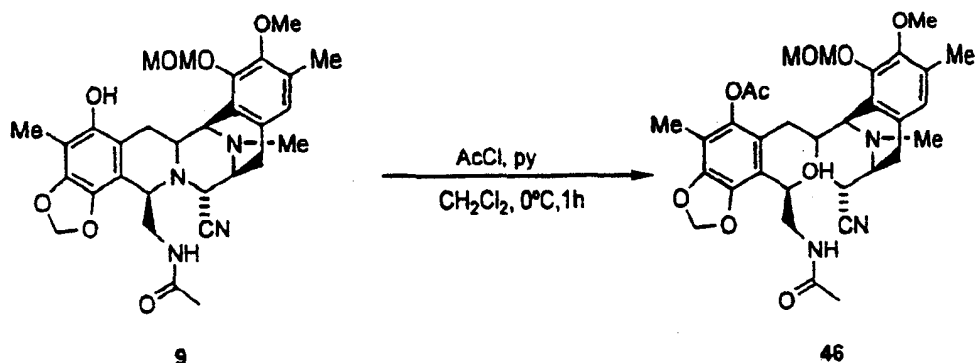
10 Rf: 0.36 (己烷: 乙酸乙酯 1:5);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.74 (s, 1H), 6.3-6.0 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.43-5.36 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 3H), 3.09 (dd, 1H),
 15 2.56 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.24 (bs, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.4, 148.8, 148.3, 139.1, 133.7, 130.9, 130.3, 125.2, 120.2, 117.7, 113.1, 112.6, 101.3, 99.3, 74.1, 59.7, 59.3, 57.8, 57.0, 56.1, 56.1, 55.2, 41.6, 41.0, 40.9, 29.7, 26.3, 22.5, 15.6, 9.3.

20 ESI-MS m/z: 对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$ 计算值: 604.7, 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 605.3.

实施例 40



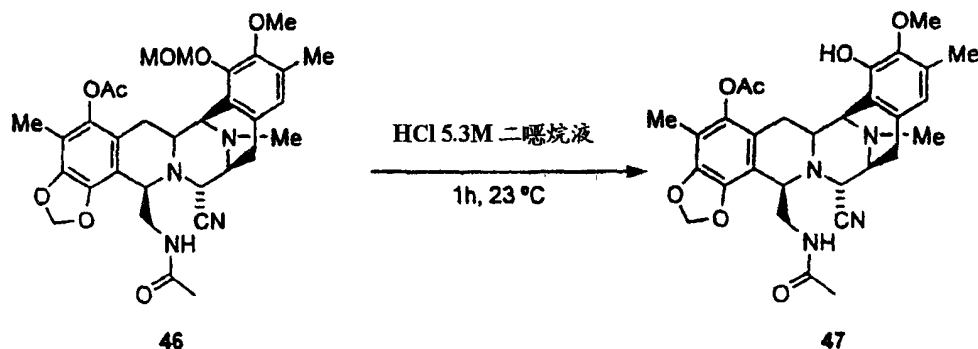
在 0℃ 下，向 **9** (22 mg, 0.039 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.2 ml) 的溶液中加入乙酰氯 (2.79 μl, 0.039 mmol) 和吡啶 (3.2 μl, 0.039 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并在减压下除去溶剂，得到 **46** (22 mg, 93 %) 为白色固体。

Rf: 0.4 (己烷: 乙酸乙酯 1:5);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.04 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.68 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H)。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₂H₃₈N₄O₈ 计算值: 606.67, 实测值(M+H)⁺: 607.3。

实施例 41



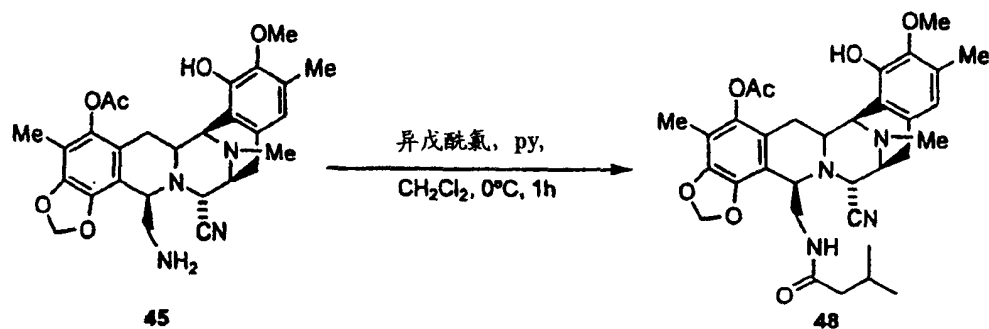
向 **46** (8 mg, 0.013 mmol)的二噁烷(0.1 ml)的溶液中加入 5.3 N HCl/二噁烷(0.5 ml)并将该反应物在 23℃下搅拌 1 小时。然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml)稀释并用 0.1 N HCl (3 ml)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂, 得到 **47** (5 mg, 70 %)为白色固体。

Rf: 0.4 (己烷:乙酸乙酯 1:5);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (s, 1H), 5.97 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.56-3.30 (m, 2H), 3.04 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 18$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$ 计算值: 562.61, 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 563.3。

实施例 42



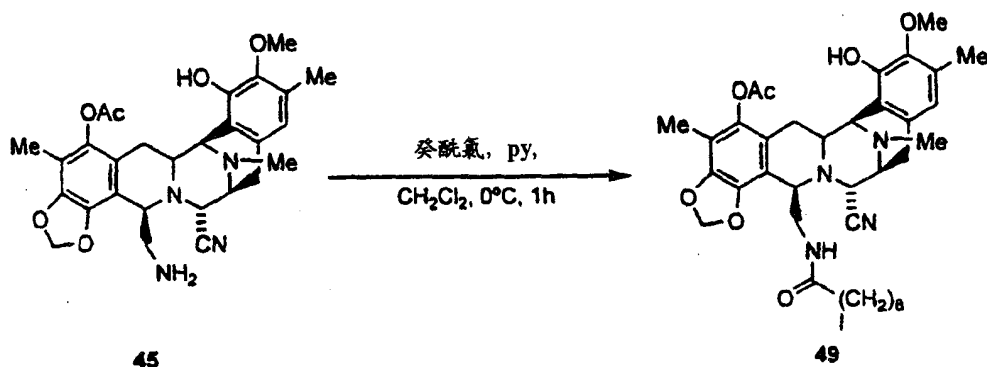
在 0℃ 下, 向 **45** (10 mg, 0.0192 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 的溶液中加入异戊酰氯 (2.34 μl , 0.0192 mmol) 和吡啶 (1.55 μl , 0.0192 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (3 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化, 得到 **48** (11 mg, 95 %) 为白色固体。

Rf: 0.12 (己烷:乙酸乙酯 1:2)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.86-3.28 (m, 3H), 3.04 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

ESI-MS m/z : 对于 $C_{33}H_{40}N_4O_7$ 计算值: 604.69, 实测值 $(M+H)^+$: 605.3。

实施例 43



在 0℃ 下, 向 **45** (10 mg, 0.0192 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 的溶液中加入异戊酰氯 (2.34 μl , 0.0192 mmol) 和吡啶 (1.55 μl , 0.0192 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (3 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化, 得到 **49**

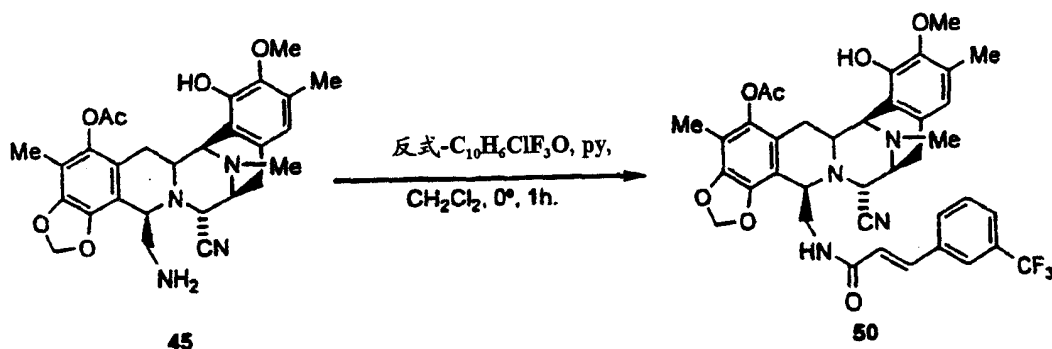
(12.4 mg, 96 %)为白色固体。

Rf: 0.7 (乙酸乙酯: 甲醇 10:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.08 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 3H), 3.03 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18.6$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 16.5$ Hz, 1H), 1.73-1.42 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 10 H), 1.03 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_7$ 计算值: 674.83, 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 675.5。

实施例 44



在 0°C 下, 向 **45** (14.5 mg, 0.0278 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 的溶液中加入反-3-三氟甲基肉桂酰氯 (4.76 μl , 0.0278 mmol) 和吡啶 (2.25 μl , 0.0278 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (3 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:1) 纯化, 得到 **50** (18.7 mg, 94 %) 为白色固体。

Rf: 0.64 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

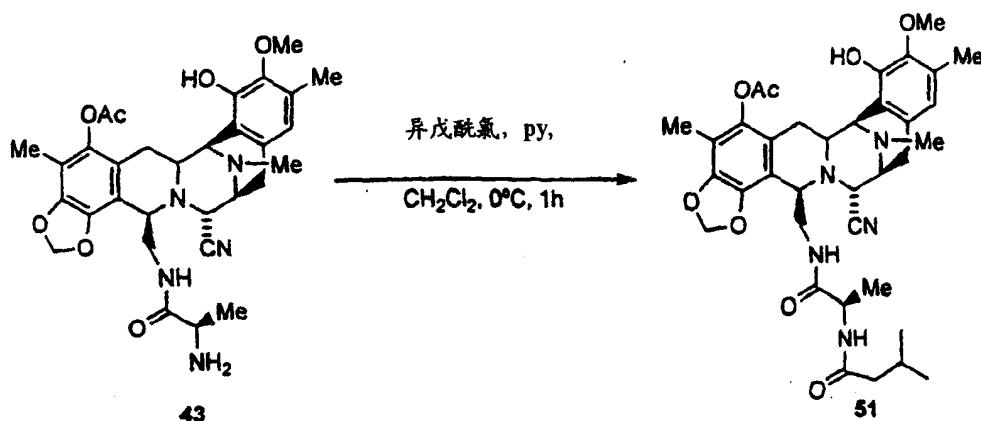
^1H NMR (300 MHz, CH_3OD): δ 7.74-7.55 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.46-3.51 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.09 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.94-

2.85 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 165.3, 146.5, 144.7, 142.6, 140.6, 138.0, 135.9, 131.0, 130.9, 129.1, 128.6, 125.8, 125.7, 124.5, 124.4, 122.7, 121.2, 117.8, 116.5, 113.0, 112.0, 101.7, 60.4, 59.1, 56.5, 56.4, 55.6, 55.3, 41.8, 40.3, 26.6, 25.1, 20.3, 15.4, 9.3.

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$ 计算值: 718.72, 实测值($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 719.3.

实施例 45



在 0°C 下, 向 **43** (33 mg, 0.0557 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.4 ml) 的溶液中加入异戊酰氯 (6.79 μl , 0.0557 mmol) 和吡啶 (4.5 μl , 0.0557 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (3 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化, 得到 **51** (34 mg, 91 %) 为白色固体。

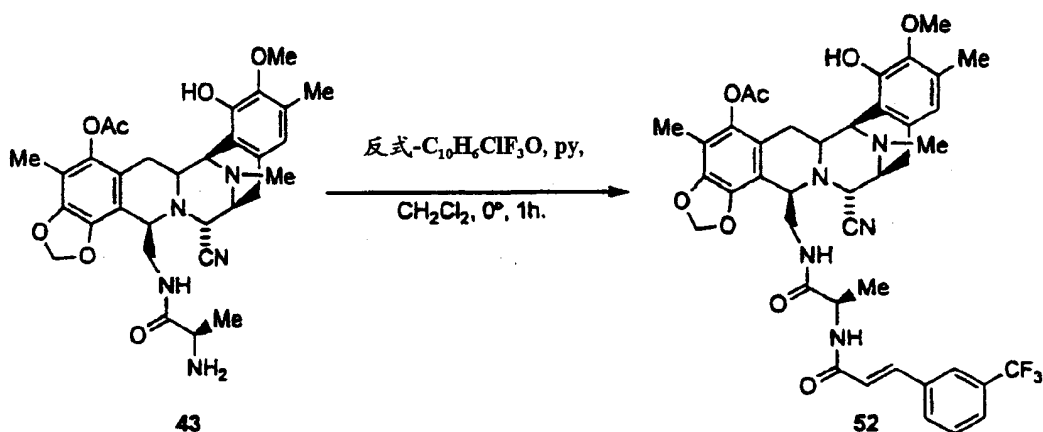
R_f : 0.09 (己烷: 乙酸乙酯 1:2)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.46 (s, 1H), 6.10 (bs, 1H), 5.99 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (bs, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.00 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 18.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s,

3H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 3H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{36}H_{45}N_5O_8$ 计算值: 675.77, 实测值 $(M+H)^+$: 676.3。

5 实施例 46



在 0°C 下, 向 **43** (33 mg, 0.0557 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.4 ml) 的溶液中加入反-3-三氟甲基肉桂酰氯 (9.52 μl , 0.0557 mmol) 和吡啶 (4.5 μl , 0.0557 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (3 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 1:2) 纯化, 得到 **52** (40 mg, 92 %) 为白色固体。

Rf: 0.21 (己烷: 乙酸乙酯 1:2)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.74-7.47 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 3H), 3.93 (bs, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 0.85-0.84 (m, 3H)。

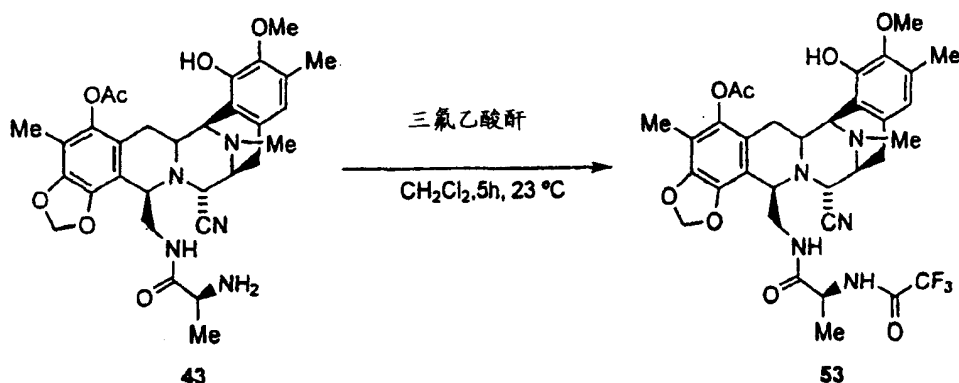
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.9, 168.8, 164.4, 146.9, 144.6, 143.0, 140.5, 140.5, 139.3, 135.7, 131.1, 131.0, 129.4, 129.1, 126.0, 124.1, 124.0,

122.4, 121.1, 120.7, 120.6, 117.7, 116.9, 112.8, 112.0, 101.6, 60.6, 59.3,
57.1, 56.3, 55.9, 55.2, 49.0, 41.7, 49.9, 26.5, 25.1, 20.2, 18.4, 15.7, 9.3.

ESI-MS m/z: 对于 $C_{41}H_{42}F_3N_5O_8$ 计算值: 789.8, 实测值(M+H)⁺: 790.3。

5

实施例 47



在 23℃ 下, 向 **43** (10 mg, 0.0169 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.2 ml) 的溶液中加入三氟乙酸酐 (2.38 μl , 0.0169 mmol)。将该反应混合物搅拌 5 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (3 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3:2) 纯化, 得到 **53** (10.7 mg, 93 %) 为白色固体。

Rf: 0.57 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

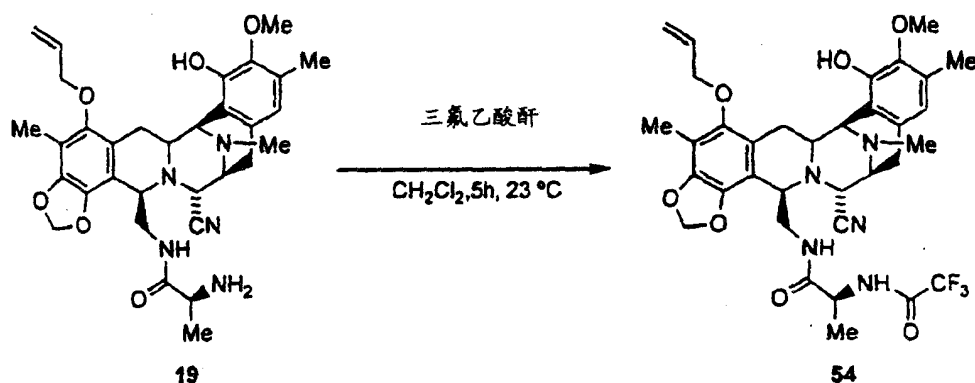
15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.90
(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.87 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H),
4.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 8.1
Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H),
2.77 (dd, *J*₁ = 2.1 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.30 (s,
20 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.75 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ =
15.9 Hz, 1H), 0.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 168.6, 156.0, 147.0, 144.6, 143.0, 140.6, 140.4, 131.0, 129.4, 120.9, 120.7, 117.6, 116.8, 112.4, 112.1, 101.6, 60.5, 59.0, 57.1, 56.3, 55.6, 55.2, 48.7, 41.6, 39.4, 26.5, 24.9, 20.2, 17.8,

15.4, 9.2.

ESI-MS m/z : 对于 $C_{33}H_{36}F_3N_5O_8$ 计算值: 687.63, 实测值 $(M+H)^+$: 688.66.

5 实施例 48



在 23°C 下, 向 **19** (11 mg, 0.0169 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.2 ml) 的溶液中加入三氟乙酸酐 (2.38 μl , 0.0169 mmol)。将该反应混合物搅拌 5 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (5 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (3 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3:2) 纯化, 得到 **54** (10.7 mg, 93 %) 为白色固体。

R_f : 0.6 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

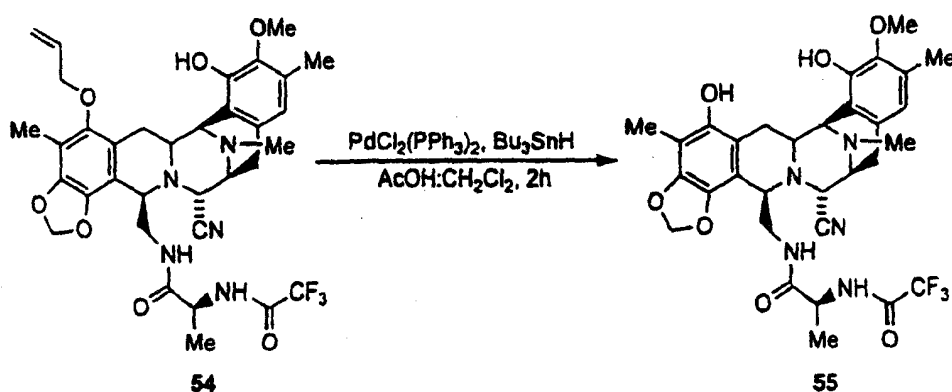
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.32 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.86 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, 1H), 0.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.0, 156.0, 148.4, 147.1, 144.3, 143.0, 138.7, 133.8, 130.5, 129.4, 120.6, 120.4, 117.6, 117.5, 117.0, 113.5, 112.5, 112.4, 101.1, 74.1, 66.8, 60.4, 59.3, 56.9, 56.6, 56.3, 55.4, 48.7, 41.6, 40.1,

26.2, 25.0, 17.6, 15.4, 9.1。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{35}H_{39}F_3N_5O_7$ 计算值: 685.69, 实测值($M+H$)⁺: 686.3。

5 实施例 49



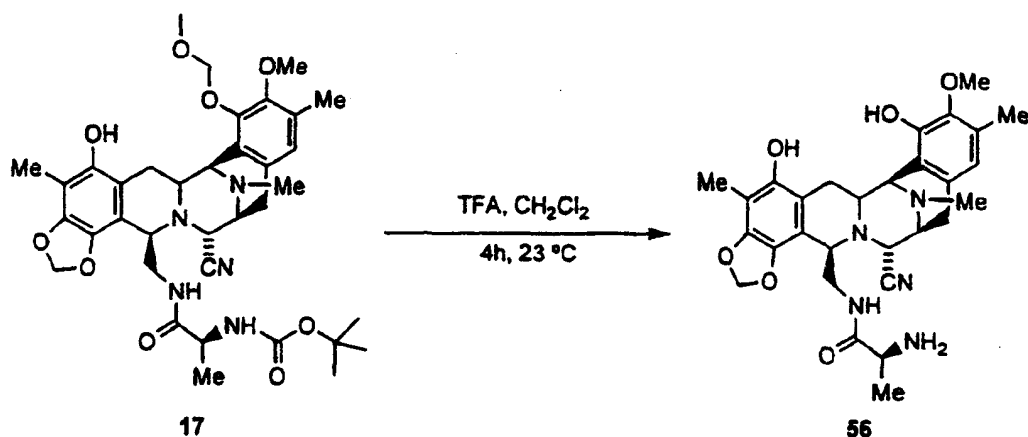
在 23℃ 下, 向 **54** (100 mg, 0.145 mmol) 的 CH_2Cl_2 (4 ml) 的溶液中加入乙酸(40ml)、 $(PPh_3)_2PdCl_2$ (8.4 mg, 0.012 mmol) 和 Bu_3SnH (151 ml, 0.56 mmol)。在此温度下搅拌 2 小时后, 将该反应物倾入到快速柱(SiO_2 , 梯度己烷到己烷:乙酸乙酯 2:1)中, 得到 **55** (90 mg, 96 %) 为白色固体。Rf: 0.6 (己烷:乙酸乙酯 1:2)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.19-3.15 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.56 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1, 156.3, 147.3, 144.9, 144.4, 143.3, 136.7, 130.7, 129.3, 120.6, 117.6, 117.4, 114.4, 112.1, 107.7, 101.0, 85.8, 60.5, 59.3, 56.5, 56.4, 56.2, 55.2, 48.9, 41.6, 40.9, 25.7, 25.3, 18.0, 15.6, 8.7。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{32}H_{35}F_3N_5O_7$ 计算值: 645.63, 实测值($M+H$)⁺: 646.2。

实施例 50



在 23℃ 下, 向 **17** (200 mg, 0.288 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.44 ml) 的溶液中加入三氟乙酸 (888 μ l, 11.53 mmol) 并将该反应混合物在 23℃ 下搅拌 4 小时。将该反应物在 0℃ 下用饱和碳酸氢钠水溶液 (60 ml) 猝灭并用乙酸乙酯 (2 x 70 ml) 萃取。将合并的有机层干燥 (硫酸钠) 并在真空中浓缩, 得到 **56** (147 mg, 93 %) 为白色固体, 其没有进一步纯化而在以下反应中使用。

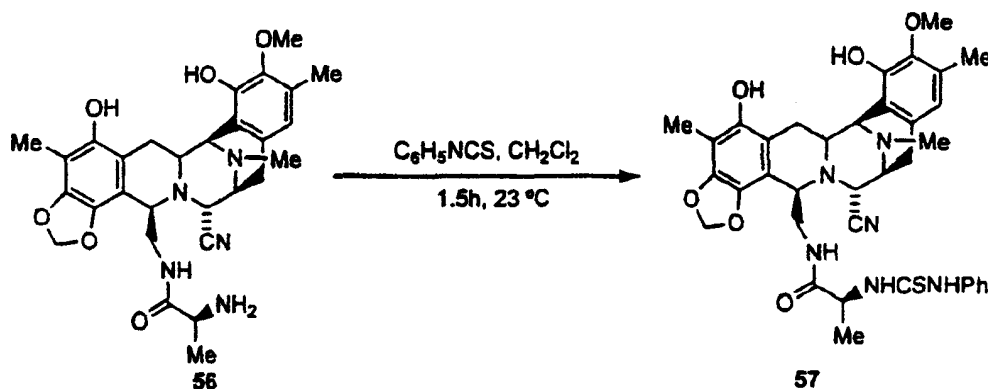
Rf: 0.19 (乙酸乙酯: 甲醇 5:1)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 6.48 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-2.96 (m, 7H), 2.68 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 173.2, 149.1, 145.6, 144.9, 138.0, 132.2, 130.6, 121.4, 119.6, 117.4, 114.3, 109.2, 102.5, 82.3, 60.4, 58.4, 58.3, 57.8, 56.6, 50.1, 42.3, 41.6, 27.8, 26.2, 19.5, 15.5, 9.8。

ESI-MS m/z : 对于 $C_{29}H_{35}N_5O_6$ 计算值: 549.62, 实测值($M+H$)⁺: 550.3。

实施例 51



向 **56** (10 mg, 0.018 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.4 ml) 溶液中加入异硫氰酸
 苯酯 (13 μl , 0.109 mmol) 并将该反应物在 23°C 下搅拌 1.5 小时。将该
 5 混合物在真空中浓缩并将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , 梯度己烷到 1:1
 己烷:乙酸乙酯) 纯化, 得到 **57** (8 mg, 65 %) 为白色固体。

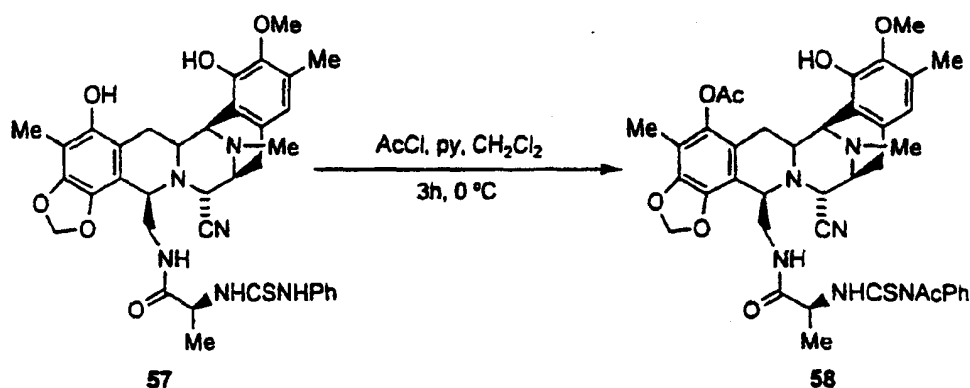
Rf: 0.57 (乙酸乙酯:甲醇 10:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (bs, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.27-
 7.22 (m, 1H), 7.02-7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.31
 10 (s, 1H), 6.17 (bs, 1H), 5.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H),
 5.55 (bs, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.05 (bs, 1H),
 4.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 7.8$
 Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.50 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H),
 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.09 (dd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, 1H),
 15 1.95 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.5, 171.7, 147.2, 145.0, 144.3, 143.3,
 137.0, 135.7, 130.6, 130.4, 129.6, 127.5, 124.3, 120.6, 117.7, 117.2, 115.3,
 112.1, 108.3, 100.9, 60.9, 59.5, 56.7, 56.5, 56.2, 55.2, 54.1, 41.7, 41.1,
 26.3, 25.4, 18.5, 15.8, 9.0。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 计算值: 684.81, 实测值 $(\text{M}+\text{H})^+$:
 685.3。

实施例 52



在 0℃下, 向 **57** (45 mg, 0.065 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.5 ml) 溶液中加入乙酰氯(4.67 μl, 0.065 mmol)和吡啶(5.3 μl, 0.065 mmol)。将该反应混合物搅拌 3 小时, 然后将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析(RP-18, CH₃CN:H₂O 40:60)纯化, 得到 **58** (14 mg, 28 %) 为白色固体。

Rf: 0.34 (CH₃CN:H₂O 7:15)。

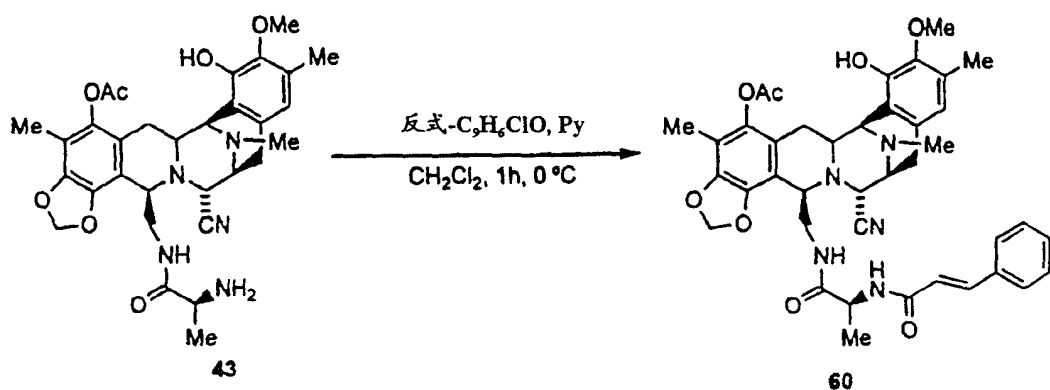
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (bs, 1H), 4.07 (bs, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 182.6, 174.3, 171.0, 146.6, 144.6, 142.7, 142.3, 140.7, 140.2, 131.3, 129.8, 129.3, 128.9, 128.8, 121.5, 120.4, 117.3, 116.6, 112.8, 112.0, 111.3, 101.5, 60.5, 59.0, 57.6, 56.2, 55.9, 55.3, 55.1, 41.6, 39.4, 27.8, 26.5, 24.8, 20.2, 17.1, 15.5, 9.3。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₄₀H₄₄N₆O₈S 计算值: 768.88, 实测值(M+H)⁺:

769.2。

实施例 54



在 0℃ 下, 向 **43** (20 mg, 0.0338 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 溶液中加入肉桂酰氯 (5.63 mg, 0.0338 mmol) 和吡啶 (2.73 ml, 0.0338 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , EtOAc:MeOH 20:1) 纯化, 得到 **60** (22 mg, 90 %) 为白色固体。

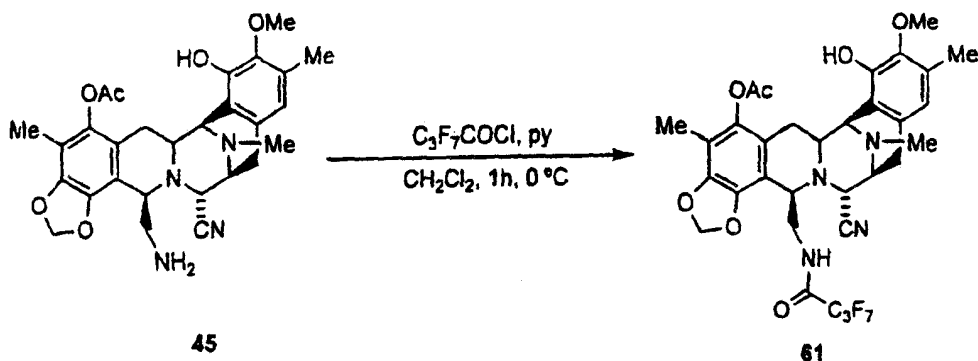
Rf: 0.56 (EtOAc:MeOH 5:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.36 (brd, *J* = 15.9 Hz, 2H), 6.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.90 (brd, *J* = 1.5 Hz, 2H), 5.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 3H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.73 (bs, 3H), 3.58 (bs, 2H), 3.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.0 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82 (dd, *J*₁ = 11.4 Hz, *J*₂ = 15.6 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 165.0, 146.9, 144.6, 143.1, 141.0, 140.5, 134.8, 131.0, 129.7, 129.1, 128.8, 127.8, 125.5, 123.8, 123.0, 121.1, 120.5, 117.7, 116.9, 112.8, 112.0, 101.9, 60.6, 59.2, 57.1, 56.4, 55.9, 55.3, 48.8, 41.7, 40.0, 26.5, 25.1, 20.3, 18.5, 15.7, 9.3.

ESI-MS m/z: 对于 $C_{40}H_{43}N_5O_8$ 计算值: 721.8, 实测值 $(M+H)^+$: 722.3.

实施例 55



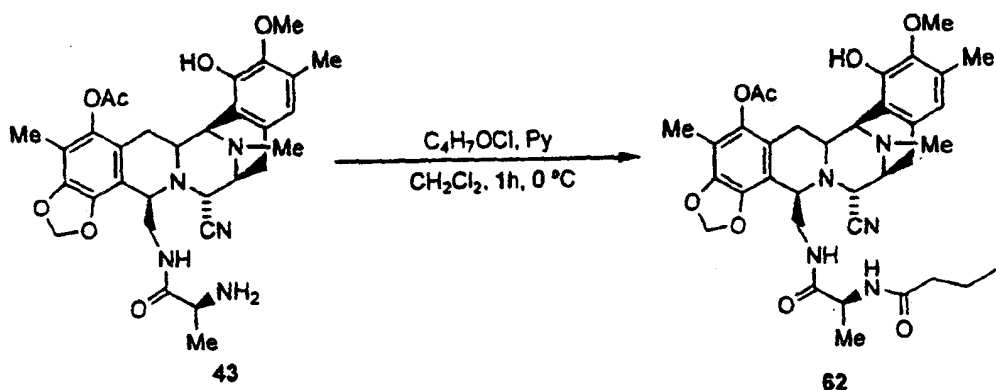
在 0℃下，向 **45** (19 mg, 0.0364 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 溶液中加入七氟代丁酰氯 (5.44 μl, 0.0364 mmol) 和吡啶 (2.95 μl, 0.0364 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1) 纯化，得到 **61** (11.7 mg, 45 %) 为白色固体。

Rf: 0.76 (EtOAc:MeOH 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.46 (s, 1H), 6.12 (bs, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.72 (bs, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 4.0 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.09 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 16.2 Hz, 1H)。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₂H₃₁F₇N₄O₇ 计算值: 716.6, 实测值(M+H)⁺: 717.2。

实施例 56



在 0℃下, 向 **43** (24 mg, 0.04 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 溶液中加入丁酰氯 (4.15 μl, 0.04 mmol) 和吡啶 (3.28 μl, 0.04 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1) 纯化, 得到 **62** (24 mg, 90 %)

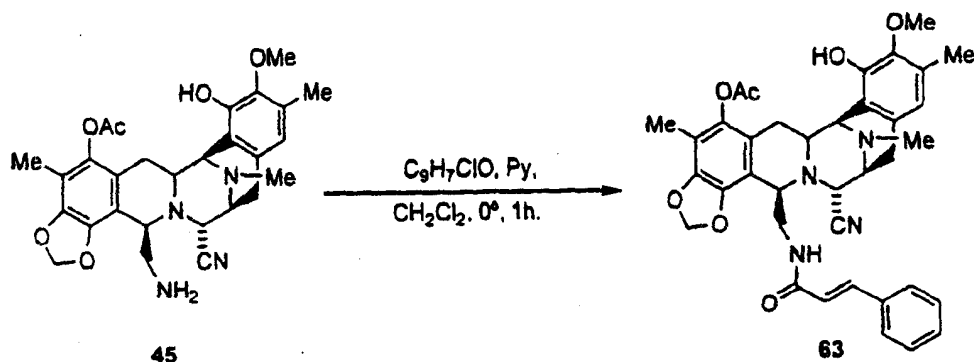
为白色固体。

R_f: 0.35 (EtOAc:MeOH 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.47 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.0 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.0 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 17.4 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.80 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 1.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₅H₄₃N₅O₈ 计算值: 661.64, 实测值(*M*+*H*)⁺: 662.3。

实施例 57



在 0℃ 下，向 **43** (19 mg, 0.0364 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 溶液中加入肉桂酰氯 (6.06 mg, 0.0364 mmol) 和吡啶 (2.95 μl, 0.0364 mmol)。

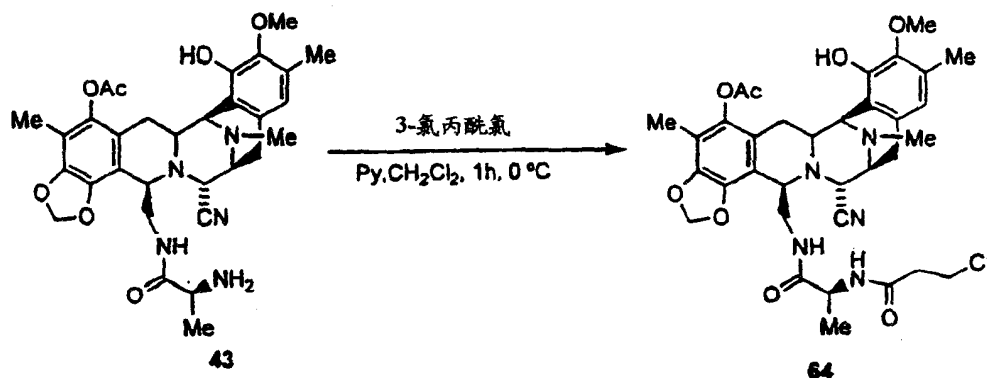
5 将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后将该溶液用 CH_2Cl_2 (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析(SiO_2 , EtOAc:MeOH 20:1)纯化, 得到 **63** (20.1 mg, 85 %) 为白色固体。

Rf: 0.65 (EtOAc:MeOH 5:1).

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.29 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 6.01 (d, J
= 1.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.73 (bs, 1H), 5.24 (t, J = 6.8 Hz,
1H), 4.12-4.08 (m, 3H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.58 (bs, 3H), 3.36 (d, J = 8.7
Hz, 1H), 3.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 18 Hz, 1H),
2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (dd, J_1 = 12.0 Hz, J_2 = 15.9
15 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: 对于 $C_{37}H_{38}N_4O_7$ 计算值: 650.72, 实测值 $(M+H)^+$: 651.2。

实施例 58

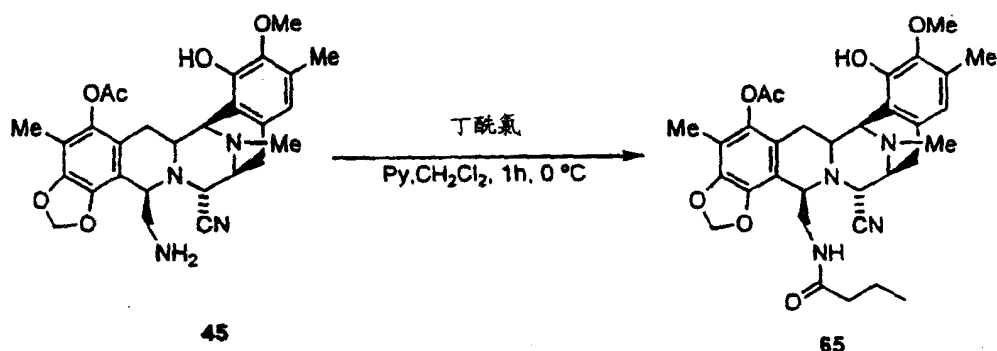


在 0℃下，向 **43** (20 mg, 0.0338 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 溶液中加入 3-氯代丙酰氯 (3.22 μl, 0.0338 mmol) 和吡啶 (2.73 μl, 0.0338 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1) 纯化，得到 **64** (20.5 mg, 89 %) 为白色固体。

Rf: 0.32 (EtOAc: 己烷 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.48 (s, 3H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.53 (m, 5H), 3.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 18.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.79 (dd, *J*₁ = 12.3 Hz, *J*₂ = 14.8 Hz, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

实施例 59



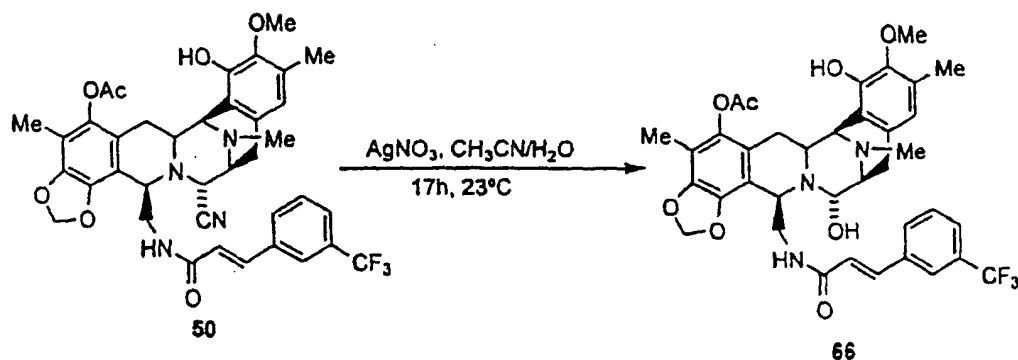
在 0℃ 下，向 **43** (19 mg, 0.0364 mmol) 的 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 溶液中加入丁酰氯 (3.78 μl, 0.0364 mmol) 和吡啶 (2.95 μl, 0.0364 mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时，然后将该溶液用 CH₂Cl₂ (10 ml) 稀释并用 0.1 N HCl (5 ml) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥，过滤并在减压下除去溶剂。将残余物经快速柱层析 (SiO₂, EtOAc:MeOH 20:1) 纯化，得到 **64** (19 mg, 87 %) 为白色固体。

Rf: 0.60 (EtOAc:MeOH 5:1)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.10-4.09 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.78 (dd, *J*₁ = 12.0 Hz, *J*₂ = 15.9 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

ESI-MS *m/z*: 对于 C₃₂H₃₈N₄O₇ 计算值: 590.67, 实测值 (M+H)⁺: 591.2。

实施例 60



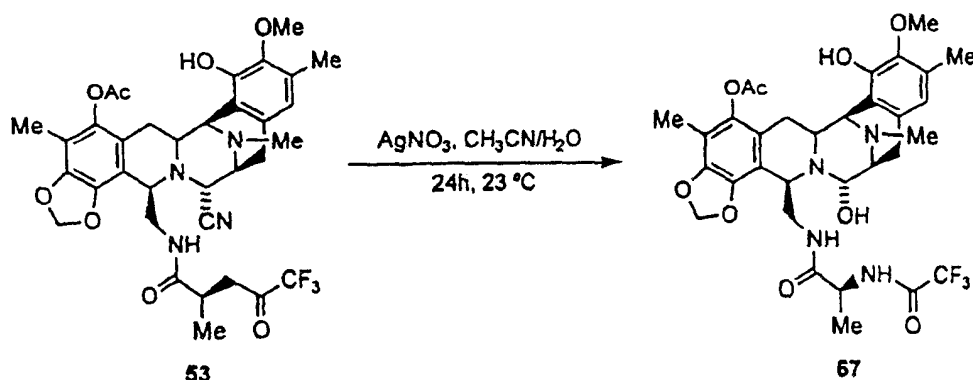
向 **50** (31.7 mg, 0.044 mmol) 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 溶液中加入 AgNO_3 (225 mg, 1.32 mmol) 并将该反应物在 23°C 下搅拌 17 小时。然后在 0°C 下加入盐水 (10 ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 ml) 并将该混合物搅拌 15 分钟，经硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤。滗去溶剂并将有机层干燥，在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化，得到 **66** (16 mg, 51 %) 为白色固体。

Rf: 0.26 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.42 (m, 4H), 7.20 (bs, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.97 (b, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 17.7$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (dd, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz, 1H)。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$ 计算值: 709, 实测值 ($\text{M}^+ - 17$): 692.3。

实施例 61



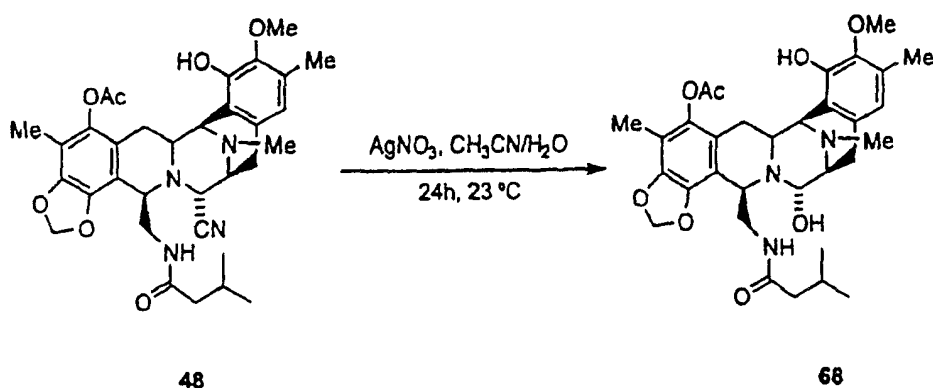
向 **53** (57 mg, 0.0828 mmol) 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mL/0.5 mL) 溶液中加入 AgNO_3 (650 mg, 3.81 mmol) 并将该反应物在 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 24 小时。然后在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入盐水 (10 mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 并将该混合物搅拌 15 分钟, 经硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 mL) 洗涤。滗去溶剂并将有机层干燥, 在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化, 得到 **67** (28 mg, 50 %) 为白色固体。

Rf: 0.28 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 10:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.47 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (bs, 1H), 3.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 18.3$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 15.6$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9$ 计算值: 678.66, 实测值 ($\text{M}^+ - 17$): 661.2。

实施例 62

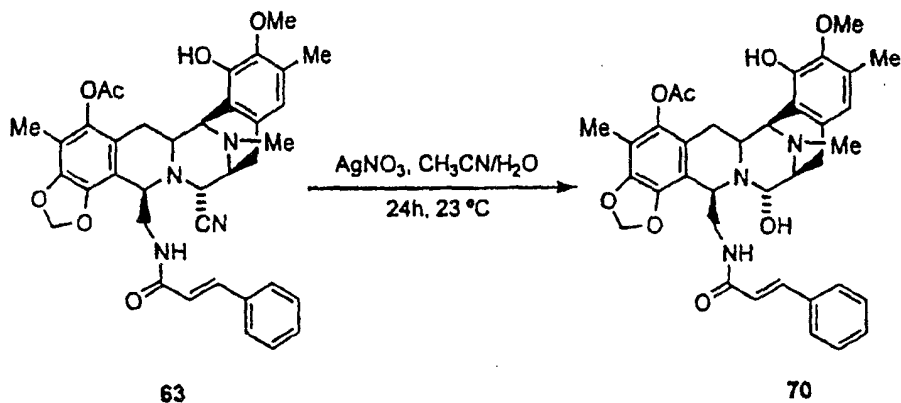


向 **48** (32 mg, 0.0529 mmol) 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 溶液中加入 AgNO_3 (270 mg, 1.58 mmol) 并将该反应物在 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 24 小时。然后在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入盐水 (10 ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 ml) 并将该混合物搅拌 15 分钟, 经硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤。滗去溶剂并将有机层干燥, 在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化, 得到 **68** (18 mg, 56 %) 为白色固体。

Rf: 0.40 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.50 (s, 1H), 5.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.96 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 18.0$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 1H), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 64

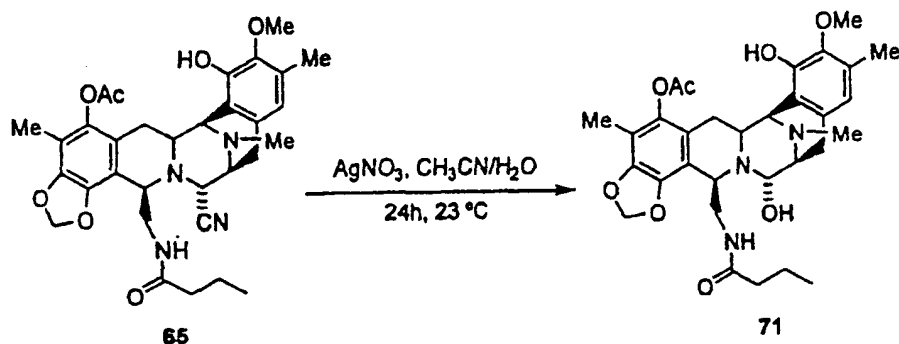


向 **63** (15 mg, 0.023 mmol) 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 溶液中加入 AgNO_3 (118 mg, 0.691 mmol) 并将该反应物在 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 24 小时。然后在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入盐水 (10 ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 ml) 并将该混合物搅拌 15 分钟，经硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤。滗去溶液并将有机层干燥，在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1) 纯化，得到 **70** (20.1 mg, 85 %) 为白色固体。

Rf: 0.43 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 7.38-7.28 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 5.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.38 (brd, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 5H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=15.3$ Hz, 1H)。

实施例 65



向 **65** (25 mg, 0.042 mmol) 的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.5 ml/0.5 ml) 溶液中加入 AgNO_3 (215.56 mg, 1.269 mmol) 并将该反应物在 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 24 小时。然后在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入盐水 (10 ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 ml) 并将该混合物搅拌 15 分钟, 经硅藻土垫过滤并用 CH_2Cl_2 (20 ml) 洗涤。滗去溶液并将有机层干燥, 在真空中浓缩。将残余物经快速柱层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:2) 纯化, 得到 **71** (16 mg, 65 %) 为白色固体。

Rf: 0.0.5 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ 5:2)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 6.50 (s, 1H), 5.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.11 (brd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 17.7$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.52-1.17 (m, 2H), 0.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

发酵方法

实施例 A

将含有 1 % 葡萄糖、0.25 % 牛肉膏、0.5 % 细菌培养胺、0.25 % NaCl 、0.8 % CaCO_3 的接种培养基与微生物荧光假单胞菌的菌株 A2-2 的 0.1 % 的冷冻营养原液一起在 $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下、在旋转振荡器 (25 rpm) 上孵

育。孵育 30 小时后,将所述接种培养物加入到装有由 2 %右旋糖、4 %甘露糖醇、2 %干酿造酵母(Vitalevor® Biolux, Belgium)、1 %
(NH₄)₂SO₄、0.04 % K₂HPO₄、0.8 % KCl、0.001 % FeCl₃、0.1 % L-Tyr、
0.8 % CaCO₃、0.05 % PPG-2000、0.2 % 消泡硅氧烷(ASSAF-100,
5 RHODIA UK)组成的生产培养基的搅拌容器发酵罐中。在 122℃ 下灭
菌 30 分钟。所接种的容积是 2 % (v/v)。温度是 27℃ (0-16)小时,从
16 小时到过程结束(41 小时)温度是 24℃。溶解氧压力高达 25 %。用
稀硫酸将 pH 从 28 小时直至过程结束控制在 6.0。超压力为 0.5 巴。
从 16 小时起到过程结束加入 1 %甘露糖醇或山梨糖醇(用于两天的运
10 行)并加入 2 %甘露糖醇或山梨糖醇用于三天的发酵过程。

41 或 64 小时后,必须萃取所述发酵培养物以便回收番红菌素 B
或 KCN 处理澄清培养物以便回收氰基-番红菌素 B。

实施例 B

15 从粗提物中得到氰基番红菌素 B。

将 pH 为 6 的发酵培养物澄清或过滤以除去固体物。用稀氢氧化
钠将澄清培养物的 pH 调节至 9.5 并用 2:1(v/v)乙酸乙酯、二氯甲烷或
乙酸丁酯萃取两次。在 20 分钟内进行萃取,并使萃取液进入搅拌容
器中,该混合物的温度维持在 8-10℃。通过液-液离心将所述两相分
20 开。用无水硫酸钠干燥有机相或者冷冻,过滤以除去冰。蒸发有机
相(乙酸乙酯层)直到得到油状粗提物。

实施例 C

由澄清培养物得到氰基番红菌素 B

25 将 pH 为 6 的发酵培养物澄清或过滤以除去固体物。用浓乙酸将
该澄清培养物的 pH 调节到 3.9。将 0.5g/l KCN 加入该澄清培养物中
并在搅拌下,于 20℃ 孵育 1 小时。然后,将温度降至 15℃,用稀氢
氧化钠调节 pH 到 9.5 并用 2:1.5 (v/v)乙酸乙酯萃取。在 20 分钟内进
行萃取并使萃取液进入搅拌容器内,该混合物的温度维持在 8-10℃。

通过液-液离心将所述两相分开。用无水硫酸钠干燥有机相。蒸发有机相(乙酸乙酯层)直到得到油状粗提物。该粗提物经快速柱层析(SiO_2 , 梯度 20:1-10:-5:1 乙酸乙酯:甲醇)纯化定量得到化合物 2, 为淡黄色固体。

5 Rf: 0.55 (乙酸乙酯:甲醇 5:1); $t_R = 19.9$ 分[HPLC, Delta Pack C4, 5 μm , 300 A, 150 x 3 mm, $\lambda = 215$ nm, 流速= 0.7 ml/分, 温度= 50 $^\circ\text{C}$, 梯度: CH_3CN -NaOAc 水溶液(10 mM) 85 %-70 % (20 分钟)];

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.54 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (bs, 1H), 3.65 (ddd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, $J_3 = 9.9$ Hz, 1H), 3.35 (br. d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.15-2.96 (m, 4H), 2.92 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.64 (ddd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, $J_3 = 14.1$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

15 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 186.0 (q), 175.9 (q), 156.2 (q), 146.8 (q), 142.8 (q), 140.7 (q), 136.6 (q), 130.5 (q), 128.8 (q), 127.0 (q), 120.5 (s), 117.4 (q), 116.5 (q), 60.8 (t), 60.4 (s), 58.7 (t), 56.2 (s), 55.7 (s), 54.8 (s), 54.8 (s), 54.4 (s), 50.0 (s), 41.6 (t), 39.8 (d), 25.2 (d), 24.4 (d), 21.2 (t), 15.5 (t), 8.4 (t).

20 ESI-MS m/z : 对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ 计算值: 549.6, 实测值($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 572.3.

实施例 D

25 将由右旋糖(2 %)、甘露醇糖(4 %)、干酿造酵母(2 %)、硫酸铵(1 %)、磷酸氢二钾(0.04 %)、氯化钾(0.8 %)、三氯化铁(III)六水合物(0.001 %)、L-酪氨酸(0.1 %)、碳酸钙(0.8 %)、聚乙二醇 2000 (0.05 %)和消泡剂 ASSAF 1000 (0.2 %)组成的培养基(50 l)倾入到 75 l 总容量的小型发酵罐中, 灭菌后, 用 A2-2 菌株(FERM BP-14)的接种培养基(2 %)接种并在搅拌下、在 27 $^\circ\text{C}$ -24 $^\circ\text{C}$ 进行充气培养 64 小时(每分钟充气 75 l 并以 350-500 rpm 搅拌)。从 27 小时到过程结束, 通过自动供给稀硫

酸控制 pH。从 16 小时到过程结束加入 2 %甘露糖醇。经离心除去细胞后，用稀氢氧化钠将如此得到的培养物(45 l)调节到 pH 9.5，用 25 升乙酸乙酯萃取两次。用 20 分钟将该混合物在 8℃下装入搅拌容器中。通过液-液离心将两相分离。将有机相在-20℃下冷冻并过滤除去冰，蒸发冰并蒸发直至得到 40 g 油状-深色-粗提物。引入氰化物基团和纯化以后，得到 3.0g 氰基番红菌素 B。

实施例 E

将由右旋糖(2 %)、甘露醇糖(4 %)、干酿造酵母(2 %)、硫酸铵(1 %)、磷酸氢二钾(0.02 %)、氯化钾(0.2 %)、三氯化铁(III)六水合物(0.001 %)、L-酪氨酸(0.1 %)、碳酸钙(0.8 %)、聚乙二醇 2000 (0.05 %)和消泡剂 ASSAF 1000 (0.2 %)组成的培养基(50 l)倾入到 75 l 总容量的小型发酵罐中，灭菌后，用 A2-2 菌株(FERM BP-14)的接种培养基(2 %)接种并在搅拌下、在 27℃-24℃进行充气培养 41 小时(每分钟充气 75 l 并以 350-500 rpm 搅拌)。从 28 小时到过程结束，通过自动供给稀硫酸控制 pH。从 16 小时到过程结束加入 2 %甘露糖醇。经离心除去细胞后，用 200ml 浓乙酸将如此得到的培养物(45 l)调节到 pH 3.9。加入 25g 97%的氢化钾，于 20℃搅拌 1 小时后，用 1500ml 10%氢氧化钠溶液调节 pH 到 9.5。然后，用 35 升乙酸乙酯萃取。用 20 分钟将该混合物在 8℃下装入搅拌容器中。通过液-液离心将两相分离。将有机相经无水硫酸钠干燥，蒸发直至得到 60 g 油状-深色-粗提物。层析后，得到 4.9 克氰基番红菌素 B。

参考文献

欧洲专利 309,477。

美国专利 5,721,362。

Sakai, R., Jares-Erijman, E.A., Manzanares, I., Elipe, M.V.S.和 Rinehart, K.L. J. Am. Chem. Soc. (1996) 118, 9017-9023

Martinez, E.J., Owa, T., Schreiber, S.L.和 Corey, E.J. *Proc. Natl. Acad.*

- Sci. USA*, 1999, 96, 3496-3501.
- 日本公开特许公报 JP-A2 59/225189.
- 日本公开特许公报 JP-A2 60/0824288.
- Arai, T.; Kubo, A. In *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*;
5 Brossi, A. 编辑; Academic: New York, 1983, 第 21 卷; 第 56-110 页.
- Remers, W. A.: In *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; 第 2 卷; Wiley;
New York. 1988, 第 93-118 页.
- Gulavita N. K.; Scheuer, P. J.; Desilva, E. D. Abst. Indo-United States
Symp. on Bioactive Compounds from Marine Organisms, Goa, India, Feb.
10 23-27, 1989, 第 28 页.
- Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1977, 30, 1015-1018.
- Arai, T.; Takahashi, K.; Nakahara, S.; Kubo, A. *Experientia* 1980, 36,
1025-1028.
- Mikami, Y.; Takahashi, K.; Yazawa, K.; Hour-Young, C.; Arai, T.; Saito,
15 N.; Kubo, A. *J. Antibiot.* 1988, 41, 734-740.
- Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K., *J. Antibiot.* 1980, 33,
951-960.
- Yazawa, K.; Takahashi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Saito, N.; Kubo, A. *J.*
Antibiot. 1986, 39, 1639-1650.
- 20 Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. *Antimicrob.*
Agent Chemother. 1985, 28, 5-11.
- Takahashi, K.; Yazawa, K.; Kishi, K.; Mikami, Y.; Arai, T.; Kubo, A. *J.*
Antibiot. 1982, 35, 196-201.
- Yazawa, K.; Asaoka, T.; Takahashi, K.; Mikami, Y., Arai, T. *J. Antibiot.*
25 1982, 35, 915-917.
- Frincke, J. M.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 265-269.
- He, H. -Y.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5822-5824.
- Kubo, A.; Saito, N.; Kitahara, Y.; Takahashi, K.; Tazawa, K.; Arai, T.
Chem Pharm. Bull. 1987, 35, 440-442.
- 30 Trowitzsch-Kienast, W.; Irschik, H.; Reichenback, H.; Wray, V.; Höfle, G.

- Liebigs Ann. Chem.* 1988, 475-481.
- Ikeda, Y.; Idemoto, H.; Hirayama, F.; Yamamoto, K.; Iwao, K.; Asano, T.; Munakata, T. *J. Antibiot.* 1983, 36, 1279-1283.
- Asaoka, T.; Yazawa, K.; Mikami, Y. Arai, T.; Takahashi, K. *J. Antibiot.* 5 1982, 35, 1708-1710.
- Lown, J. W.; Hanstock, C. C.; Joshua, A. V.; Arai, T.; Takahashi, K. *J. Antibiot.* 1983, 36, 1184-1194.
- Munakata 等, 美国专利 4, 400, 752, 1984.
- Y.Ikeda 等, *The Journal of Antibiotics*. 第 XXXVI 卷, 第 10 期, 1284, 10 1983.
- R. Cooper, S. Unger. *The Journal of Antibiotics*. 第 XXXVIII 卷, 第 1 期, 1985.
- Corey 等, 美国专利 5, 721, 362, 1998.
- Corey 等, *J. Am. Chem. Soc.* 第 118 卷, 第 9202-92034 页, 1996.
- 15 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 第 96 卷, 第 3496-3501 页, 1999.