



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107226830 B

(45)授权公告日 2019.12.10

(21)申请号 201710303246.X

(22)申请日 2017.05.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107226830 A

(43)申请公布日 2017.10.03

(73)专利权人 北京理工大学

地址 100081 北京市海淀区中关村南大街5号

(72)发明人 李加荣 张凯

(51)Int.Cl.

C07H 1/00(2006.01)

C07H 17/08(2006.01)

审查员 万玥

权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

一种乙基多杀菌素的化学合成方法

(57)摘要

本发明提供一种乙基多杀菌素的化学合成方法。即将多杀菌素A水解,得到大环内酯,大环内酯经过选择性保护和脱保护,渐次与3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖和福乐糖胺反应,再经过选择性还原,最终得到乙基多杀菌素,对今后研究乙基多杀菌素的生产方法具有重要意义。

下,利用2,2,2-三氟-N-苯基亚氨代乙酰氯活化自制的3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖1位羟基,制得糖苷配体4;所用碱可以是吡啶、哌啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠;3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖与N-苯基三氟乙酰亚胺、碱的摩尔比为1:1.2~1.5:2~2.5。

5.根据权利要求1所述的一种乙基多杀菌素的化学合成方法,其特征在于:合成9-糖苷化产物5的过程中,以三氟甲基磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)为催化剂,反应温度为-85℃~-75℃,其中大环内酯衍生物3与3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖配体4的摩尔比为1:1.2~1.5。

6.根据权利要求1所述的一种乙基多杀菌素的化学合成方法,其特征在于:室温条件下,合成乙基多杀菌素类似物8的过程中,需要在无水、氩气保护条件下进行,并以三氟化硼乙醚为催化剂,其中大环内酯衍生物6与福乐糖胺配体7的摩尔比为1:1.2~1.5。

7.根据权利要求1所述的一种乙基多杀菌素的化学合成方法,其特征在于:在室温条件下,以10%Pd/C为催化剂,还原化合物8的过程中,仅5-位和6-位之间的碳碳双键被还原,13-位和14-位之间的碳碳双键以及15-位的羰基均未被还原。

8.根据权利要求1所述的一种乙基多杀菌素的化学合成方法,其特征在于:中间产物的分离与提纯方法为:

(1)将反应液用有机溶剂和水萃取,有机溶剂可以是乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿和乙醚。

(2)萃取液合并后进行干燥,干燥剂可以是无水硫酸钠、无水硫酸镁、无水氯化钙和分子筛。

(3)萃取液旋蒸后得粗产品,粗产物均采用硅胶柱色谱分离进行纯化。

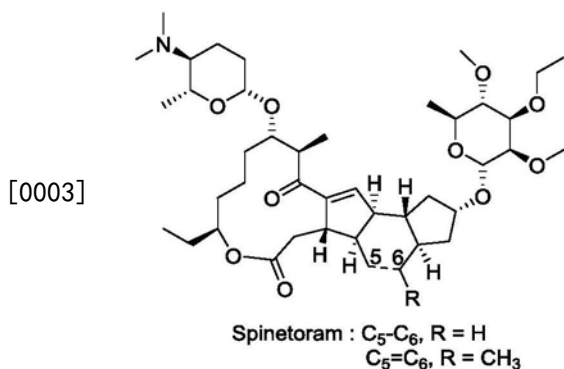
一种乙基多杀菌素的化学合成方法

(一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一种乙基多杀菌素的化学合成方法,属于化学合成技术领域。

(二) 背景技术

[0002] 乙基多杀菌素 (Spinetoram, 结构式如下所示) 由美国陶氏益农公司开发于上世纪 90 年代开发,是多杀菌素的第二代产品。乙基多杀菌素属于大环内酯类杀虫剂,其分子结构包含一个独特的四核环骨架,9-、17-位分别连接3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖和福乐糖胺。



[0004] 乙基多杀菌素具有杀虫谱广、高效、低毒、低残留、对人和非靶标动物安全、对环境无毒害等优点,不仅已在水稻、小麦、玉米、棉花、蔬菜、果树、烟草、花卉等多种作物上施用,而且在家禽、宠物体外寄生虫的防治、粮食储存等应用上也显示了它的优越性 (Green Chemistry and Engineering Conference, 2008)。此外,乙基多杀菌素可通过多种途径组合快速降解,最终降解为二氧化碳、水和氮氧化合物 (Advancing Sustainability Through Green Chemistry and Engineering, 2002, 823:61-73),不会对环境产生不利影响。相比于第一代产品——甲基多杀菌素 (Spinosad),乙基多杀菌素不但对蔬菜作物的杀虫效果明显,而且能有效防治水果和坚果等作物上的害虫,尤其是对梨果类果树一种棘手的害虫——苹果蠹蛾有特效 (J. Comput. Aided. Mol. Des., 2008, 22:393-401),于 2008 年获得美国总统绿色化学挑战奖。

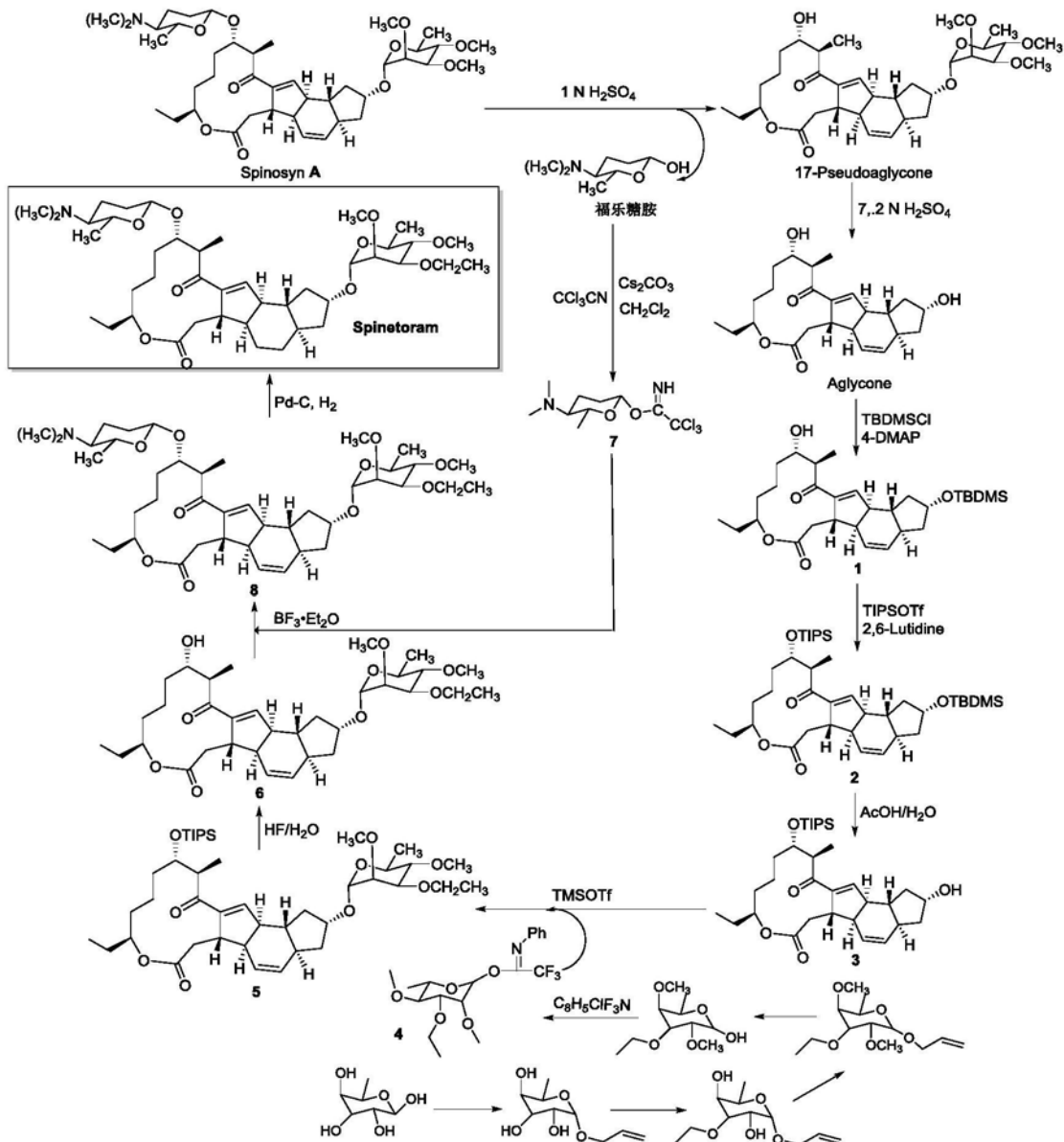
[0005] 目前,乙基多杀菌素是将多杀菌素 J (Spinosyn J) 和多杀菌素 L (Spinosyn L) 进行化学修饰所得 (US 2008/0108800A1)。但是该方法中原料 spinosyn J 和 spinosyn L 的发酵产率低、分离困难、产品成本高,制约着乙基多杀菌素的发展与应用,因此研究新的乙基多杀菌素生产方法具有重要意义。本发明提供了一种化学合成方法制备乙基多杀菌素,为今后更深入的研究提供技术支持。

(三) 发明内容

[0006] 本发明提供一种乙基多杀菌素的化学合成方法,即将多杀菌素 A (Spinosyn A) 在酸性条件下水解 (Journal of Antibiotics, 1998, 51 (8) :795-799),得到大环内酯 (Aglycone) 和福乐糖胺;然后将大环内酯经过选择性保护和脱保护,渐次与 3-乙氧基-2,4-

二甲氧基鼠李糖和福乐糖胺反应,得到乙基多杀菌素类似物;再经过Pd/C催化还原,最终得到乙基多杀菌素。由大环内酯出发,七步合成乙基多杀菌素的总收率为14%,合成路线如下:

[0007]



[0008] 本发明提供的合成乙基多杀菌素的化学方法包括如下步骤:

[0009] (1) 在超干二氯甲烷溶剂中、依次加入大环内酯(Aglycone)、叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMSCl)和4-二甲氨基吡啶(4-DMAP),混合液加热至回流,制得用TBDMS选择性保护9-位羟基的9-位糖苷化衍生物1;

[0010] (2) 在 $-30^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下、二氯甲烷溶剂中,依次加入化合物1、三异丙基硅基三氟甲磺酸酯(TIPSOTf)和2,6-二甲基吡啶,混合液低温反应3小时,制得17-位羟基被TIPS保护的衍生物2;

[0011] (3) 在四氢呋喃中,用醋酸水溶液选择性脱除化合物2的9-位羟基保护基TBDMS,制得9-位羟基裸露的大环内酯衍生物3。

[0012] (4) 在丙酮、室温条件下,以碳酸钾为缚酸剂,利用2,2,2-三氟-N-苯基亚氨代乙酰

氯活化自制的3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖的1位羟基,制得糖苷配体4;

[0013] (5) 在-78℃、干燥二氯甲烷中,以三甲硅基三氟甲磺酸酯(TMSOTf)为催化剂,将配体4与化合物3的9-位羟基糖苷化,制得9-位糖苷化产物5;

[0014] (6) 在-10℃~0℃、乙腈介质中,以氢氟酸选择脱除化合物5的17-位羟基保护基TIPS,制得17-位羟基裸露的大环内酯衍生物6。

[0015] (7) 室温、氩气保护条件下,在超干二氯甲烷溶剂中,利用三氟化硼乙醚催化福乐糖胺配体7与大环内酯衍生物6的17-位羟基相连接,构建糖苷键,制得乙基多杀菌素的类似物8;

[0016] (8) 室温条件下,在乙酸乙酯溶剂中,用10%Pd/C、氢气催化还原化合物8的5,6-位碳碳双键,最终制得乙基多杀菌素。

[0017] 本发明的优点在于:以发酵产率较高的多杀菌素A为原料,各步反应均有较高的产率,且后处理方便,为今后乙基多杀菌素的化学合成研究提供技术支持。

(四) 具体实施方式:

[0018] 下面的实施例对本发明做进一步说明,其目的是能更好的理解本发明的内容,但实施例不以任何方式限制本发明的权利范围。本专业技术领域的技术人员在本发明权利要求范围内做出的改进和调整也应属于本发明的权利保护范围。

[0019] 实施例1

[0020] 将3.11g (7.71mmol) Aglycone溶于60ml CH₂Cl₂中,所得溶液室温搅拌,快速加入1.83g (14.98mmol) 4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)和1.39g (9.22mmol) 叔丁基二甲基氯硅烷。所得溶液加热回流5h后,停止反应。反应液加入120ml二氯甲烷稀释,饱和碳酸氢钠溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,真空浓缩得到粗品。用硅胶色谱柱分离(石油醚:乙酸乙酯=5:1, R_f=0.36),得到2.88g化合物1,产率73%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.03 (6H, Si (CH₃)₂), 0.81 (3H, t, C₂₃-H), 0.87 (9H, s, CH₃), 1.20 (3H, d, C₂₄-H), 1.25 (1H, m, C₁₁-H), (1.38-1.79, 2.25) (2H×6, C₈-H C₁₀-H, C₁₈-H, C₁₉-H, C₂₀-H, C₂₂-H), 2.22 (H, m, C₇-H), 2.39 (H, d, J=13.4, C₂-H), 2.87 (1H, m, C₁₂-H), 2.99 (1H, C₁₆-H), 3.12 (1H, d, J=13.4Hz, C₂-H), 3.19 (1H, m, C₃-H), 3.43 (1H, m, C₄-H), 3.67 (1H, m, C₁₇-H), 4.34 (1H, m, C₉-H), 4.69 (1H, s, C₂₁-H), 5.77 and 5.85 (2H, dd, J=30.4Hz, C₅-H, C₆-H), 6.79 (1H, s, C₁₃-H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: -4.51, 9.16, 15.9, 21.8, 26.1, 28.6, 30.2, 33.0, 34.2, 35.0, 40.8, 40.8, 41.4, 41.7, 46.4, 47.8, 48.2, 49.7, 72.7, 72.8, 77.1, 128.5, 130.1, 144.3, 148.2, 172.8, 202.7; IR (KBr) ν: 3467.9 (s), 2955.5 (s), 2930.6 (s), 2857.3 (s), 1724.2 (s), 1660.4 (s), 1614.4 (s), 1462.8 (m), 1375.1 (m) cm⁻¹; MS (ESI) cal for C₃₀H₄₉O₅Si [M+Na]⁺ 517.33428, found [M+Na]⁺ 517.33417.

[0021] 实施例2

[0022] 将0.99g (1.91mmol) 化合物1溶于30ml CH₂Cl₂中,然后加入0.42g (4.01mmol) 2,6-二甲基吡啶。混合液冷冻至-20℃后,缓慢加入0.66g (2.16mmol) 三异丙基硅基三氟甲磺酸酯,0℃反应3h。用50ml二氯甲烷稀释,有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂。粗品进行硅胶色谱分离(乙酸乙酯:石油醚=1:10, R_f=0.68),得到1.08g化合物2,产率85%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.04 (18H, CH₃), 1.25 (3H, m, J=8.6Hz, CH), 0.03 (6H, Si (CH₃)₂), 0.81 (3H, t, C₂₃-H), 0.87 (9H, s, CH₃),

1.24 (3H, m, C₂₄-H), 1.19 (1H, m, C₁₁-H), (1.37-1.83, 2.21) (2H×6, C₈-H, C₁₀-H, C₁₈-H, C₁₉-H, C₂₀-H, C₂₂-H), 2.24 (H, m, C₇-H), 2.42 (H, d, J=10.1, C₂-H), 2.88 (1H, m, C₁₂-H), 3.02 (1H, C₁₆-H), 3.08 (1H, d, J=10.1Hz, C₂-H), 3.22 (1H, m, C₃-H), 3.46 (1H, m, C₄-H), 4.05 (1H, m, C₁₇-H), 4.34 (1H, m, C₉-H), 4.64 (1H, s, C₂₁-H), 5.76 and 5.84 (2H, dd, J=8.1Hz, J=33.1Hz, C₅-H, C₆-H), 6.87 (1H, s, C₁₃-H), 7.71 and 7.52 (2,6-Lutidine); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: -4.65, 9.47, 13.0, 18.2, 18.5, 26.0, 19.5, 28.0, 31.3, 34.9, 36.8, 40.9, 40.9, 41.2, 41.6, 46.9, 47.8, 48.8, 49.8, 72.8, 74.7, 76.0, 128.9, 130.0, 143.5, 148.2, 172.7, 203.6; IR (KBr) ν: 2944.6 (s), 2866.3 (s), 1725.0 (s), 1662.1 (s), 1462.4 (m), 1369.2 (m), 1256.1 (m), 1148.5 (m), 1097.1 (m) cm⁻¹; MS (ESI) cal for C₃₉H₆₉O₅Si₂ [M+H]⁺ 673.46780, found [M+H]⁺ 673.46775.

[0023] 实施例3

[0024] 将0.71g (1.04mmol) 化合物2溶于30ml四氢呋喃, 然后加入40ml乙酸和20ml水, 混合液70℃反应24小时。反应结束后, 减压蒸馏除去四氢呋喃, 然后加水稀释, 碳酸氢钠中和, 溶液用乙酸乙酯萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂。粗品进行硅胶色谱分离(乙酸乙酯: 石油醚=1:5, R_f=0.68), 得到0.41g化合物3, 产率71%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (18H, CH₃), 1.25 (3H, t, J=8.6Hz, CH), 0.81 (3H, t, J=7.5Hz, C₂₃-H), 0.94 (3H, d, C₂₄-H), 1.23 (1H, m, C₁₁-H), (1.42-1.88, 2.36) (2H×6, C₈-H, C₁₀-H, C₁₈-H, C₁₉-H, C₂₀-H, C₂₂-H), 2.26 (H, m, C₇-H), 2.41 (H, d, J=5.0Hz, C₂-H), 2.92 (1H, m, C₁₂-H), 3.04 (1H, C₁₆-H), 3.08 (1H, d, J=5.0Hz, C₂-H), 3.23 (1H, m, C₃-H), 3.50 (1H, m, C₄-H), 4.03 (1H, m, C₁₇-H), 4.46 (1H, m, C₉-H), 4.65 (1H, s, C₂₁-H), 5.81 and 5.87 (2H, dd, J=15.2Hz, J=9.8Hz, C₅-H, C₆-H), 6.88 (1H, s, C₁₃-H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 13.0, 18.4, 9.6, 18.6, 19.5, 28.1, 31.3, 34.8, 36.8, 40.1, 40.8, 41.2, 41.7, 47.2, 47.8, 48.9, 49.7, 72.5, 74.7, 75.9, 129.3, 129.6, 143.6, 147.8, 172.7, 203.6; IR (KBr) ν: 3303.6 (s), 2994.2 (m), 2914.1 (m), 2856.7 (m), 1896.1 (w), 1640 (s), 1594.4 (s), 1563.5 (s), 1515.5 (s), 1403.8 (m), 1374.3 (m), 1308.5 (m), 1291.0 (m), 1237.8 (m), 1205.8 (m), 1108.2 (m) cm⁻¹; MS (ESI) cal for C₃₃H₅₅O₅Si [M+H]⁺ 559.38133, found [M+H]⁺ 559.38164.

[0025] 实施例4

[0026] 在50ml单口瓶中加入0.91g (4.09mmol) 3-乙氧基-2,4-二甲氧基鼠李糖、5ml丙酮、0.87g (4.19mmol) 2,2,2-三氟-N-苯基亚氨代乙酰氯和1.14g (8.26mmol) 碳酸钾, 常温反应18h。减压蒸馏除去溶剂, 粗产品进行硅胶色谱分离(乙酸乙酯: 石油醚=4:1, R_f=0.51), 得到1.35g无色油状液体4, 产率87%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (m, 3H, CH₃), 1.35 (m, 3H, CH₃), 3.15 (m, 1H, CH), 3.22 (m, 1H, CH), 3.50 (s, 3H, CH₃), 3.59 (s, 3H, CH₃), 3.61 (m, 2H, CH₂), 3.69 (m, 1H, CH), 3.75 (m, 1H, CH), 5.25 (s, 1H, CH); 6.88 (m, 1H, CH), 7.14 (s, 1H, CH), 7.33 (m, 1H, CH), 7.44 (s, 1H, CH); 7.59 (s, 1H, CH); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 15.6, 17.8, 59.2, 61.1, 67.8, 70.7, 79.7, 82.0, 96.2, 117.3, 119.5, 120.4, 125.4, 129.2, 129.4, 133.9, 143.6; IR (KBr) ν: 2978.9 (m), 2932.9 (m), 2833.3 (m), 1715.0 (s), 1598.5 (m), 1553.1 (m), 1489.3 (m), 1450.9 (m), 1340.5 (m), 1286.3 (s), 1208.6 (s), 1161.4 (s), 1122.2 (s), 1102.3 (s), 1043.9 (m) cm⁻¹; MS (ESI) cal for C₁₈H₃₄F₃NO₅ [M+Na]⁺ 414.14988, found [M+Na]⁺ 414.15034.

[0027] 实施例5

[0028] 在50ml单口瓶中依次加入0.16g (0.29mmol) 化合物3、0.12g (0.31mmol) 化合物4和5ml二氯甲烷,-78℃下加入0.05ml三氟甲基磺酸三甲基硅酯,混合液反应1h。食盐水淬灭反应,二氯甲烷萃取产物,无水硫酸镁干燥有机相,减压蒸馏除去溶剂。粗品进行硅胶色谱分离(乙酸乙酯:石油醚=1:4, $R_f=0.60$),得0.14g化合物5,产率76%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.83 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $\text{C}_{23}\text{-H}$), 0.92 (1H, m, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 1.23 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$, $\text{C}_{24}\text{-H}$), (1.37-1.93, 2.27) (2H \times 6, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$, $\text{C}_{18}\text{-H}$, $\text{C}_{19}\text{-H}$, $\text{C}_{20}\text{-H}$, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 2.40 and 3.10 (2H, m, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.17 (H, m, $\text{C}_7\text{-H}$), 2.88 (2H, m, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 3.03 (1H, $\text{C}_{16}\text{-OH}$), 3.22 (H, m, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 3.45 (H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.06 (H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 4.32 (1H, m, $\text{C}_9\text{-H}$), 4.67 (1H, m, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 5.84 and 5.86 (2H, dd, $J=22.8\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.85 (1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$); 1.28 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$, $\text{C}_6'\text{-H}$), 1.30 (2H, O-CH_2), 3.14 (1H, t, $\text{C}_4'\text{-H}$), 3.47 (1H, t, $\text{C}_3'\text{-H}$), 3.50 (3H, s, $\text{C}_2'\text{-OCH}_3$), 3.50 (3H, s, $\text{C}_5'\text{-O-C-CH}_3$), 3.73 (1H, t, $\text{C}_2'\text{-H}$), 3.70 (1H, $\text{C}_5'\text{-H}$), 3.57 (3H, s, $\text{C}_4'\text{-OCH}_3$), 4.85 (1H, s, $\text{C}_1'\text{-H}$), 1.09 (18H, 3H), 1.25 (3H, CH); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 9.6, 13.0, 15.9, 17.9, 18.4, 18.6, 19.5, 28.1, 31.4, 34.9, 36.5, 36.8, 37.7, 41.2, 41.6, 46.6, 47.8, 48.4, 49.6, 59.4, 61.2, 66.7, 68.1, 74.7, 76.0, 77.4, 78.4, 82.2, 82.3, 95.8, 129.3, 129.6, 143.6, 147.8, 172.7, 203.6; IR (KBr) ν : 2967.7 (s), 2939.7 (s), 2867.8 (s), 1723.5 (s), 1661.7 (s), 1459.4 (m), 1379.5 (m), 1289.6 (w), 1258 (w), 1215.0 (w), 1118.9 (s), 1056.1 (s), 1030.8 (s) cm^{-1} ; MS (ESI) cal for $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{O}_9\text{Si} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 783.48378, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 783.48396.

[0029] 实施例6

[0030] 在50ml单口瓶中加入0.21g (0.28mmol) 化合物5、15ml乙腈和2.5ml 40%氢氟酸,0℃下搅拌反应12h。离子水稀释,碳酸氢钠中和,旋蒸乙腈,乙酸乙酯萃取,有机相干燥,减压旋蒸。粗品进行硅胶色谱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1, $R_f=0.630$),得到0.12g化合物6,产率74%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.82 (t, 3H, $\text{C}_{23}\text{-H}$), 0.92 (m, 1H, $\text{C}_{11}\text{-H}$), 1.23 (d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$, $\text{C}_{24}\text{-H}$), 1.37-2.27 (m, 12H, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$, $\text{C}_{18}\text{-H}$, $\text{C}_{19}\text{-H}$, $\text{C}_{20}\text{-H}$, $\text{C}_{22}\text{-H}$), 2.41 and 3.12 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.17 (m, H, $\text{C}_7\text{-H}$), 2.88 (m, 2H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 3.03 (m, 1H, $\text{C}_{16}\text{-H}$), 3.21 (m, H, $\text{C}_{12}\text{-H}$), 3.46 (m, H, $\text{C}_4\text{-H}$), 3.62 (m, H, $\text{C}_{17}\text{-H}$), 4.32 (m, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$), 4.69 (m, 1H, $\text{C}_{21}\text{-H}$), 5.81 and 5.87 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.78 (m, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$); 1.28 (d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$, $\text{C}_6'\text{-H}$), 1.31 (m, 2H, $\text{C}_4'\text{-O-CH}_2$), 3.14 (t, 1H, $\text{C}_4'\text{-H}$), 3.48 (t, 1H, $\text{C}_3'\text{-H}$), 3.50 (s, 3H, $\text{C}_2'\text{-OCH}_3$), 3.50 (s, 3H, $\text{C}_5'\text{-O-C-CH}_3$), 3.73 (t, 1H, $\text{C}_2'\text{-H}$), 3.69 (m, 1H, $\text{C}_5'\text{-H}$), 3.57 (s, 3H, $\text{C}_4'\text{-OCCH}_3$), 4.83 (s, 1H, $\text{C}_1'\text{-H}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ : 9.5, 15.9, 18.0, 18.6, 21.7, 28.5, 30.2, 34.2, 35.0, 36.4, 37.5, 41.3, 41.6, 46.1, 47.7, 48.2, 49.6, 59.4, 61.2, 66.7, 68.2, 72.8, 76.2, 77.1, 78.6, 79.8, 82.3, 95.9, 128.9, 129.5, 144.5, 147.6, 172.8, 202.9; IR (KBr) ν : 3348.1 (m), 2969.7 (s), 2931.0 (s), 1720.6 (s), 1659.9 (s), 1608.2 (w), 1457.4 (m), 1373.4 (m), 1251.4 (m), 1115.9 (s), 1036.7 (m) cm^{-1} ; MS (ESI) cal for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_9 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 627.35035, found $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 627.35058.

[0031] 实施例7

[0032] 将0.12g (0.19mmol) 化合物6溶于2ml CH_2Cl_2 , 搅拌, 加入适量分子筛和0.09g (0.30mmol) 化合物7, 再加入0.05ml三氟化硼乙醚, 混合液在温室下搅拌18h。除去分子筛, 反应液用5ml CH_2Cl_2 稀释, 然后用碳酸氢钠溶液洗涤, 有机相干燥, 减压蒸馏除去溶剂。粗品进行硅胶色谱分离(二氯甲烷: 甲醇=5:1, $R_f=0.56$), 得到0.10g化合物8, 产率69%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 6.70 (s, 1H, $\text{C}_{13}\text{-H}$), 5.82 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.74 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.78 (s, 1H,

$C_{1'}$ -H), 4.60 (m, 1H, C_{21} -H), 4.35 (d, $J=3.8$ Hz, 1H, $C_{1''}$ -H), 4.24 (m, 1H, C_9 -H), 3.56 (m, 1H, $C_{2'}$ -H), 3.48-3.38 (m, 13H, C_{17} -H, $C_{5'}$ -H, C_4 -H, C_4' -OCH₃, $C_{2'}$ -OCH₃, $C_{3'}$ -OCH₂-, $C_{3'}$ -H, $C_{5''}$ -H), 3.22 (m, 1H, C_{16} -H), 3.08-3.02 (m, 2H, one of C_2 -H, C_3 -H), 2.94 (m, 1H, C_4' -H), 2.80 (m, 1H, C_{12} -H), 2.34 (m, 1H, one of C_2 -H), 2.21-2.09 (m, 10H, C_{10} -H, C_7 -H, C_4'' -H, N(CH₃)₂), 1.91-1.66 (m, 5H, one of C_8 -H, one of $C_{2''}$ -H, one of $C_{3''}$ -H, one of C_8 -H, one of C_{19} -H), 1.47-1.28 (m, 10H, C_{18} -H, one of C_{20} -H, C_{22} -H, one of $C_{2''}$ -H, one of $C_{3''}$ -H, $C_{3'}$ -OC-CH₃), 1.21-1.17 (m, 11H, one of C_{19} -H, one of C_{20} -H, C_6' -H, C_{16} -CH₃), 0.85 (m, 1H, C_{11} -H), 0.75 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, C_{23} -H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 202.76, 172.43, 147.40, 144.11, 129.26, 128.77, 103.40, 95.43, 82.22, 81.05, 80.53, 77.67, 76.61, 76.03, 73.61, 67.88, 64.84, 60.84, 60.26, 58.94, 57.63, 49.38, 47.62, 47.57, 46.00, 41.47, 41.12, 40.65, 37.34, 36.25, 34.27, 30.92, 30.06, 28.36, 21.59, 20.95, 18.90, 18.33, 17.75, 16.08, 14.15, 9.30; MS (MALDI) cal for C₄₂H₆₇N₁₀ [M+Na]⁺768.465718, found [M+Na]⁺768.465844.

[0033] 实施例9

[0034] 将0.09g (0.35mmol) 化合物8溶于10ml乙酸乙酯,然后加入0.0186g (0.0175mmol) 10%Pd/C。搅拌下通入氢气48h。反应结束后,过滤。滤液真空浓缩。粗品进行硅胶色谱分离(二氯甲烷:甲醇=8:1, $R_f=0.32$),得到0.08g白色固体,即为乙基多杀菌素,产率91%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 6.86 (s, 1H, C_{13} -H), 4.84 (s, 1H, $C_{1'}$ -H), 4.65 (m, 1H, C_{21} -H), 4.45 (m, 1H, C_9 -H), 4.21 (m, 1H, $C_{2'}$ -H), 3.91 (m, 2H, C_6 -H), 3.73 (m, 1H, C_{17} -H), 3.65 (m, 1H, $C_{5''}$ -H), 3.62 (m, 2H, C_5 -H), 3.54 (m, 1H, $C_{5'}$ -H), 3.52 (m, 1H, C_4 -H), 3.52 (s, 3H, C_4' -OCH₃), 3.50 (s, 3H, $C_{2'}$ -OCH₃), 3.40 (s, 3H, $C_{3'}$ -CH₂), 3.44 (m, 1H, $C_{3'}$ -H), 3.28 (m, 1H, C_{16} -H), 3.16 (dd, $J=14.5, 5.0$ Hz, 1H, one of C_2 -H), 3.09 (m, 1H, C_3 -H), 2.96 (m, 1H, C_{12} -H), 2.81 (m, 1H, C_4' -H), 2.58 (dd, $J=16.3, 3.2$ Hz, 1H, one of C_2 -H), 2.39 (m, 2H, C_{10} -H), 2.35 (m, 1H, C_7 -H), 2.26 (s, 6H, C_4'' -N(CH₃)₂), 1.95 (m, 1H, one of C_8 -H), 1.87 (m, 2H, $C_{2''}$ -H), 1.81 (m, 2H, $C_{3''}$ -H), 1.46-1.55 (m, 8H, one of C_8 -H, C_{18} -H, one of C_{19} -H, C_{20} -H, C_{22} -H), 1.35 (m, 2H, one of C_{10} -H, C_{19} -H), 1.27 (m, 3H, C_6' -CH₃), 1.25 (dd, $J=6.8$ Hz, 3H, C_{16} -CH₃), 1.16 (t, 3H, $C_{3'}$ -C-OCH₃), 1.03 (m, 1H, C_{11} -H), 0.82 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, C_{23} -H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 203.28, 172.48, 149.45, 145.07, 103.22, 95.73, 82.11, 80.28, 79.56, 78.48, 75.72, 75.55, 73.35, 68.14, 67.83, 65.44, 64.80, 60.84, 59.09, 49.98, 47.79, 46.44, 43.15, 40.92, 40.52, 39.47, 38.68, 37.94, 34.21, 32.94, 30.76, 29.91, 28.35, 26.94, 24.43, 21.83, 18.89, 18.69, 17.73, 15.92, 15.64, 9.25. MS (MALDI) cal for C₃₄H₅₄O₉ [M+Na]⁺770.481368, found [M+Na]⁺770.481264。