

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610037850.4

[51] Int. Cl.

C07H 17/08 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 12 日

[11] 公开号 CN 1800198A

[22] 申请日 2006.1.18

[21] 申请号 200610037850.4

[71] 申请人 中国药科大学

地址 210009 江苏省南京市童家巷 24 号

[72] 发明人 尤启冬 魏 新 李志裕 毕晓玲  
郭青龙

[74] 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公司  
代理人 徐冬涛 刘成群

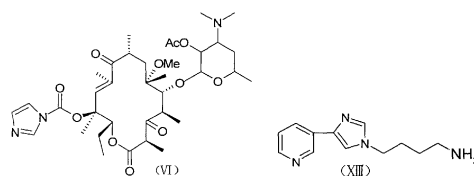
权利要求书 4 页 说明书 11 页

## [54] 发明名称

一种制备大环内酯类半合成抗生素泰利霉素的方法

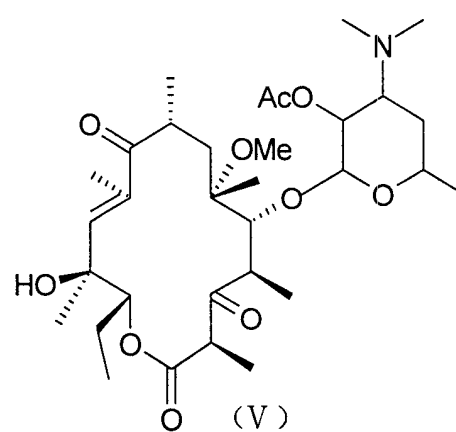
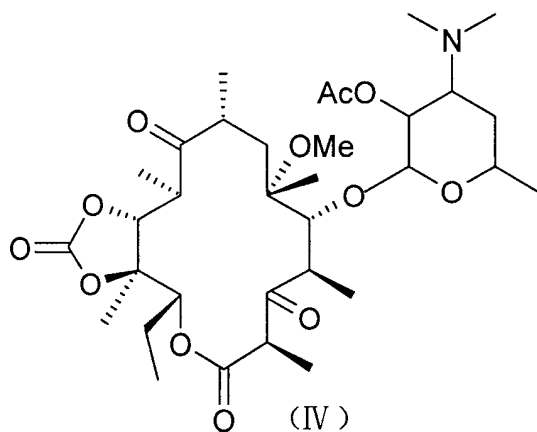
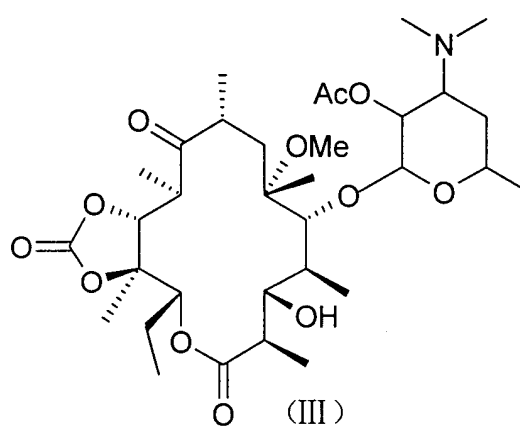
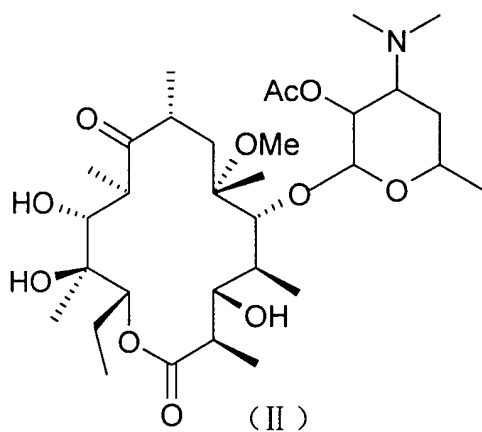
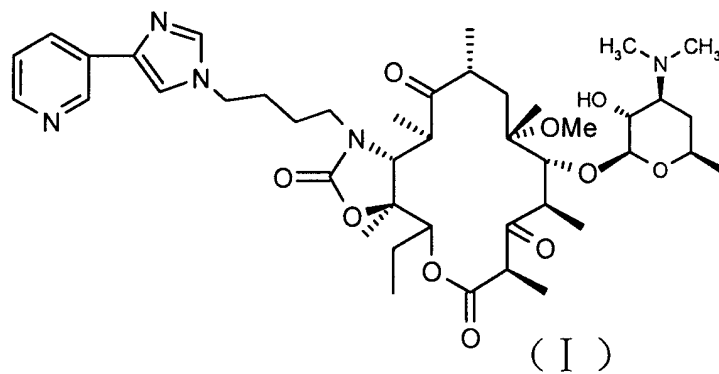
## [57] 摘要

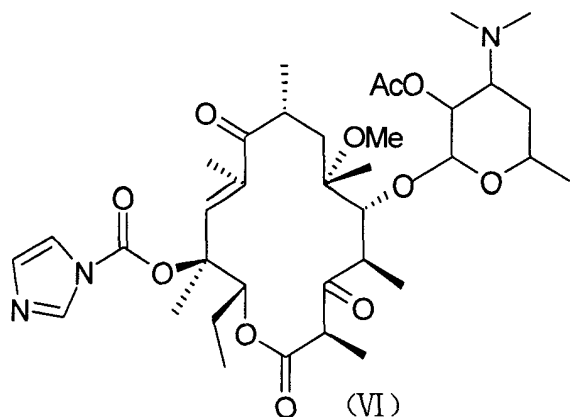
本发明公开了一种制备大环内酯类半合成抗生素泰利霉素的新方法。该方法母核部分以 6-甲氧基红霉素为原料,经脱水、酰化,再酯化、氧化后在有机强碱作用下脱水,与羰基二咪唑反应制得中间体(VI);支链部分以 3-乙酰基吡啶为原料,经溴化、与乌洛托品反应后水解,再与硫氰酸钾环合,经稀硝酸作用后与 N-(4-溴丁基)-邻苯二甲酰亚胺在无机强碱条件下反应,肼解得支链(XI-II);将中间体(VI)与支链(XIII)反应即可合成泰利霉素。该方法成本低、反应安全,适合工业化生产。



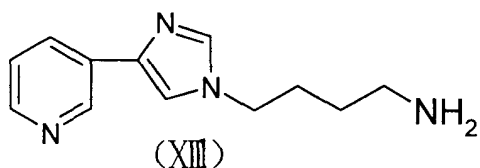
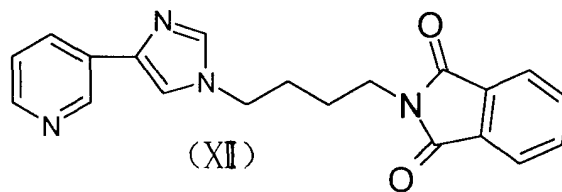
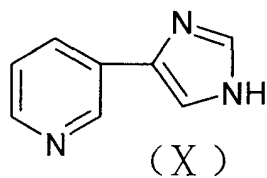
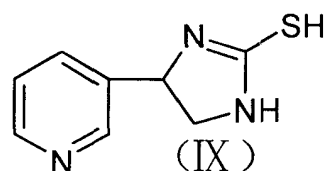
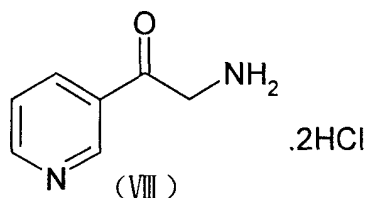
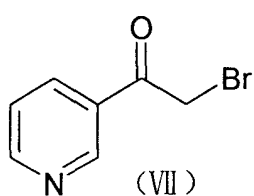
1、一种制备大环内酯类半合成抗生素泰利霉素的方法，其特征在于包括下列步骤：

a. 母核制备：母核部分以6-甲氧基红霉素为原料，经脱糖、2' 位乙酰化制得 (II)，与酯化试剂反应成 (III)，氧化得 (IV)，经有机强碱作用下脱水得到 (V)，与羰基咪唑反应制得中间体 (VI)；





b. 支链制备：支链部分以3-乙酰基吡啶为原料，先溴化成（VII），与乌洛托品反应后水解得（VIII），与硫氰酸盐环合为（IX），经浓度为5~15%的稀硝酸作用得（X），（X）与N-（4-溴丁基）-邻苯二甲酰亚胺在有机或无机强碱条件下反应制得（XI），肼解得支链（XII）；



c. 合成泰利霉素：母核（VI）与支链（XII）反应得泰利霉素（I）。

2、根据权利要求1所述的方法，其特征在于由化合物（II）制备化合物（III）时，所用酯化试剂为碳酸二乙酯、二氯化碳酰、氯甲酸三氯甲酯或双三氯甲基碳酸酯；酯化试剂的用量为化合物（II）的10~25倍当量。

3、根据权利要求1所述的方法，其特征在于由化合物（II）制备化合物（III）时，所用溶剂为氯仿、二氯甲烷、苯或甲苯。

4、根据权利要求1所述的方法，其特征在于由化合物（III）经氧化反应制备化合物

(IV) 时, 所用氧化方法是化学氧化方法或催化氧化方法。

5、根据权利要求4所述的方法, 其特征在于化学氧化方法中所用的氧化剂为含铬的氧化剂、含锰的氧化剂或含二甲亚砷的氧化剂; 氧化试剂的用量为化合物(III)的4~20倍当量。

6、根据权利要求5所述的方法, 其特征在于含铬的氧化剂为重铬酸钾、重铬酸钠、铬酸、三氧化铬、三氧化铬+吡啶、三氧化铬+叔丁醇、三氧化铬+硫酸; 含锰的氧化剂为高锰酸钾; 含二甲亚砷的氧化剂为二甲亚砷+草酰氯、二甲亚砷+二环己基碳二亚胺(DCC)、二甲亚砷+1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)、二甲亚砷+醋酐、二甲亚砷+光气、二甲亚砷+双光气或者二甲亚砷+三光气。

7、根据权利要求4所述的方法, 其特征在于催化氧化方法采用含贵金属的催化剂与氧气或空气进行的氧化。

8、根据权利要求1所述的方法, 其特征在于将(IV)脱水制备为(V)时采用的有机强碱是1,5-二氮杂二环[5,4,0]十一烯-5或1, 5-二氮杂双环[4,3,0]壬烯-5; 有机强碱的用量为化合物(IV)的2~10倍当量。

9、根据权利要求1所述的方法, 其特征在于化合物(V)与羰基二咪唑反应制备(VI)时采用的无机强碱为NaH、KH或NaNH<sub>2</sub>; 无机强碱的用量为化合物(V)的2~10倍当量。

10、根据权利要求1所述的方法, 其特征在于由3-乙酰基吡啶溴化制备化合物(VII)时, 所用的溴化剂为液溴或N-溴代丁二酰亚胺(NBS)。

11、根据权利要求1所述的方法, 其特征在于由3-乙酰基吡啶溴化制备化合物(VII)时, 所用的溶剂为甲醇, 乙醇, 氯仿或醋酸。

12、根据权利要求1所述的方法, 其特征在于由化合物(IX)制备化合物(X)时, 采用氢化或非氢化方法。

13、根据权利要求12所述的方法, 其特征在于采用雷尼镍催化脱巯基或采用钨碳催化氢化脱巯基; 非氢化方法采用浓度为5~15%的稀硝酸反应脱巯基。

14、根据权利要求1所述的方法, 其特征在于化合物(X)与N-(4-溴丁基)-邻苯二甲酰亚胺反应制备(XII)时采用的无机强碱为NaH、KH或NaNH<sub>2</sub>; 无机强碱的用量为化合物(X)的2~10倍当量。

15、根据权利要求1所述的方法, 其特征在于由化合物(XII)制备化合物(XIII)时, 采用酸性条件下水解制得, 或者采用碱性条件下肼解制得。

---

16、根据权利要求15所述的方法,其特征在于酸性条件采用浓度为5~15%的稀盐酸、稀硫酸或稀硝酸;碱性条件采用水合肼。

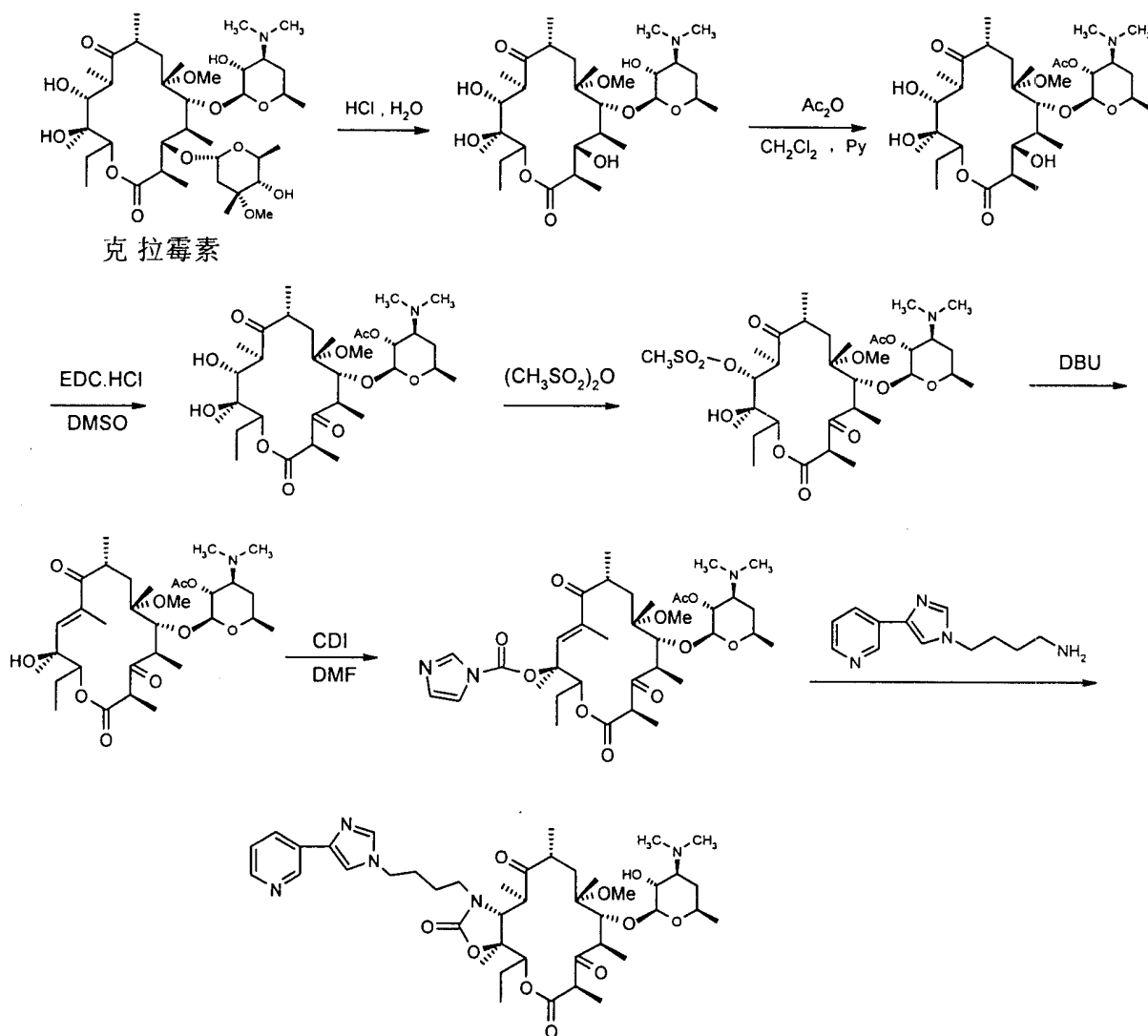
## 一种制备大环内酯类半合成抗生素泰利霉素的方法

## 技术领域

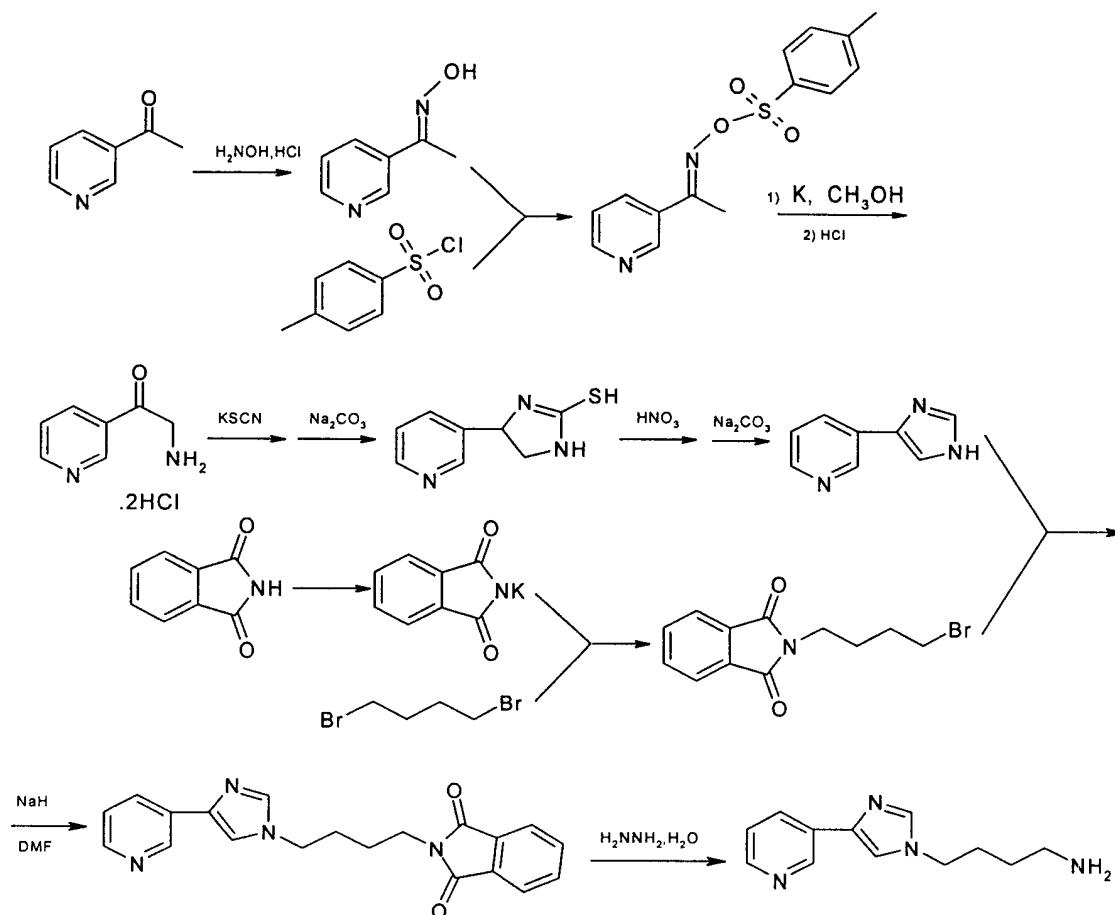
本发明属于制药领域，涉及一种制备大环内酯类半合成抗生素泰利霉素的方法。

## 背景技术

Agouridas 等人在 J. Med. Chem. 1998, 41: 4080-4100 报道泰利霉素的合成采用如下路线：



其中支链的合成如下：



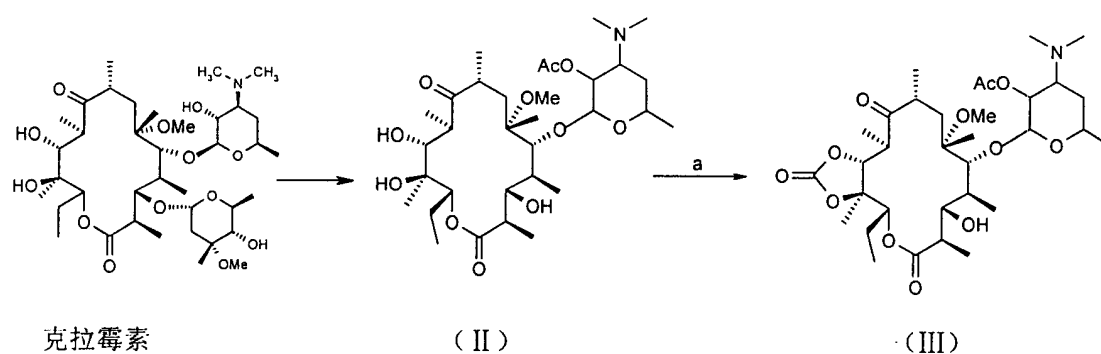
该路线中，存在氧化反应所用试剂 EDC-HCl（1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐）价格昂贵，用量大，反应收率低，纯化困难的问题，支链的合成过程中，用到了金属钾，危险性大，不易操作，工业化生产有一定的困难。

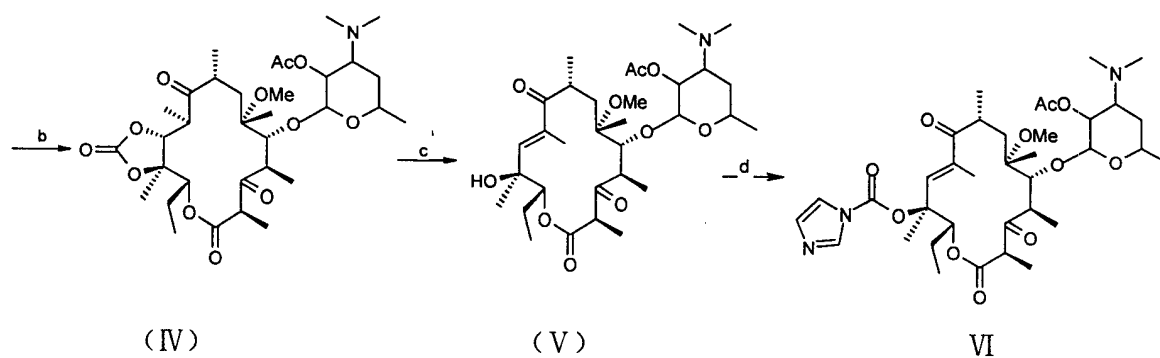
### 发明内容

本发明的目的是针对文献报道制备化合物（I）方法中存在的问题，提供一种制备大环内酯类半合成抗生素泰利霉素的新方法，满足工业化生产的要求。

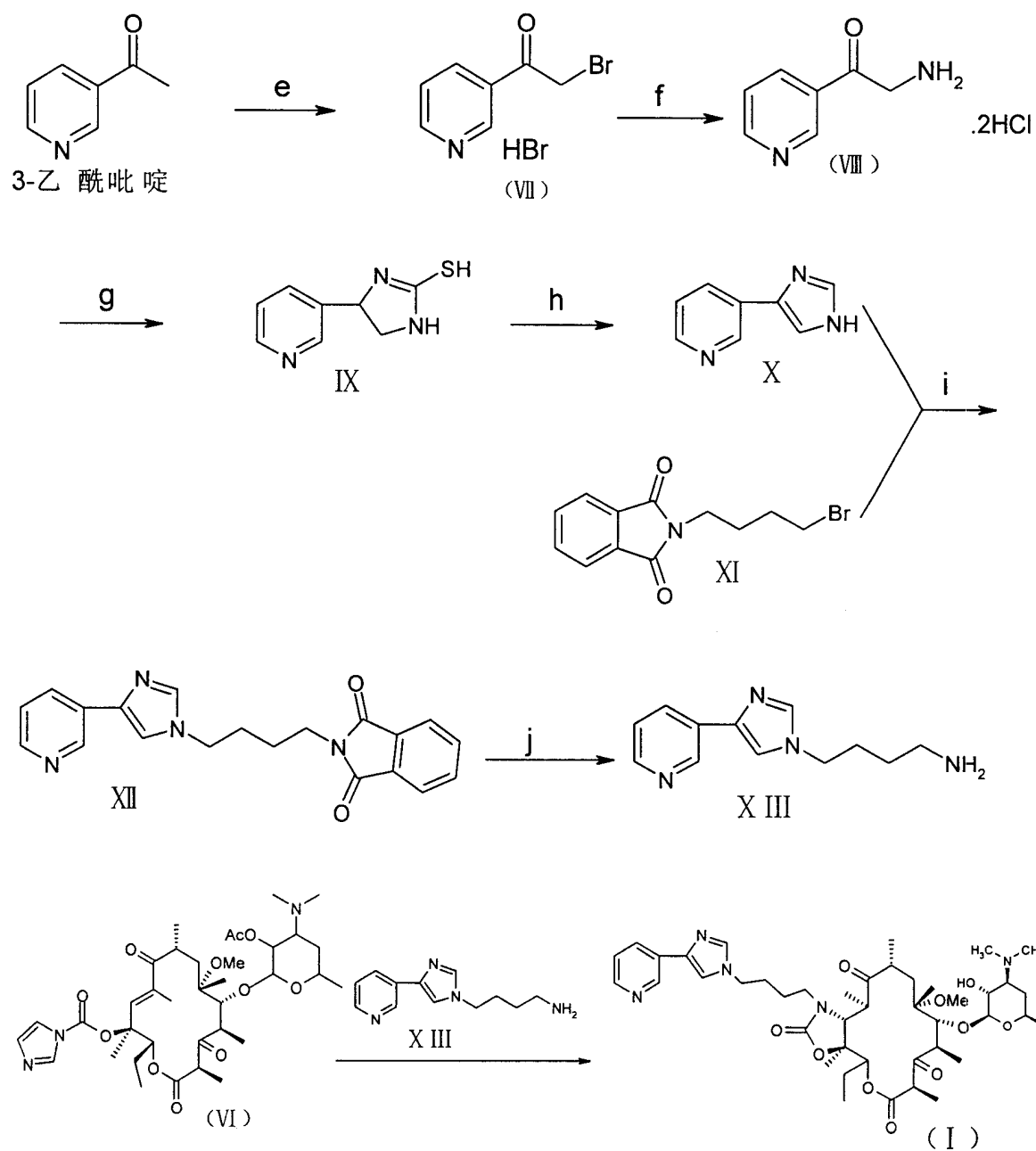
本发明的目的是通过下列技术措施实现的：

本发明的对化合物（I）的制备过程如下：





支链的合成如下:



本发明中, 化合物 (II) 可由 6-甲氧基红霉素(克拉霉素)在 5~15% 的盐酸中脱糖,



再用醋酐进行乙酰化得到。

本发明中，化合物（II）在 a 条件下 [酯化试剂为碳酸二乙酯、光气（二氯化碳酰）、双光气（氯甲酸三氯甲酯）或三光气（双三氯甲基碳酸酯），优选碳酸二乙酯] 反应，制备化合物（III）。酯化试剂的用量为化合物（II）的 10~25 倍当量。由化合物（II）制备化合物（III）时，所用溶剂为氯仿、二氯甲烷、苯或甲苯，优选甲苯。

本发明中，化合物（III）在 b 条件下 [化学氧化法采用含铬的氧化剂，如：重铬酸钾（钠）、铬酸、三氧化铬、三氧化铬+吡啶、三氧化铬+叔丁醇、Jones 试剂（三氧化铬+硫酸）等；含锰的氧化剂，如：高锰酸钾等；含二甲亚砷的氧化剂，如，二甲亚砷+草酰氯、二甲亚砷+DCC（二环己基碳二亚胺）或 EDC（1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐）、二甲亚砷+醋酐、二甲亚砷+光气（或双光气、三光气）等；或者采用催化氧化的方法，催化氧化的方法采用含贵金属（如：铂、钯等）的催化剂与氧气或空气进行的氧化] 进行氧化反应，制得化合物（IV）。化学氧化试剂的用量为化合物（III）的 4—20 倍当量；

本发明中，化合物（IV）在 c 条件下 [有机强碱，如：DBU(1,5-二氮杂二环[5,4,0]十一烯-5)；DBN（1, 5-二氮杂双环 [4,3,0] 壬烯-5）等] 经脱水制备（V）。有机强碱的用量为化合物（IV）的 2~10 倍当量。

本发明中，化合物（V）在 d 条件下 [无机强碱（如 NaH，KH，NaNH<sub>2</sub> 等）催化下与 CDI（羰基二咪唑）] 反应制备（VI）。无机强碱的用量为化合物（V）的 2~10 倍当量。

本发明中，3-乙酰基吡啶在 e 条件下 [液溴、N-溴代丁二酰亚胺（NBS）等] 溴代制备（VII）。

本发明中，化合物（VII）在 f 条件下 [乌洛托品] 反应并在酸性条件下水解制备（VIII）。

本发明中，化合物（VIII）在 g 条件下 [KSCN] 环合制备（IX）。

本发明中，化合物（IX）在 h 条件下 [氢化方法（采用雷尼镍催化氢化脱甲基或采用钨碳催化氢化脱甲基，优选雷尼镍催化氢化脱甲基）；或者采用非氢化方法（用浓度为 5~15% 的稀硝酸反应脱甲基）] 反应制备（X）。

本发明中，化合物（X）在 i 条件下 [无机强碱（NaH、KH 或 NaNH<sub>2</sub>）] 与 N-(4-溴丁基)-邻苯二甲酰亚胺反应制备（XII）。无机强碱的用量为化合物（X）的 2~10 倍当量。

本发明中，化合物（XII）在 j 条件下 [酸性条件（浓度为 5~15% 的稀盐酸、稀硫酸

或稀硝酸，优选稀盐酸）下水解制得；或者在碱性条件（水合肼）下肼解制得] 反应制备（XIII）。

本发明的有益效果：

- 1、本发明无需使用的昂贵试剂 EDC.HCl，生产成本低；
- 2、本发明对支链的合成采用了 Delepine 法（溴化物先与乌洛托品反应然后酸性条件下水解），代替了极为危险的金属钾，安全性好；
- 3、本发明适合工业化生产。

#### 具体实施方式

下面的实施例可以使本专业技术人员更全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。

本发明实施例中使用的浓氨水、浓盐酸、浓硝酸均为市售产品。

##### 实施例 1:

##### 3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基红霉素

6-O-甲基红霉素（克拉霉素）60.0g（80.4 mmol）分散于 1000ml 1M 的盐酸中，室温下搅拌约 5h，用浓氨水调 pH 至 8~9，加入固体氯化钠使溶液达到饱和，过滤，水洗得白色固体，以丙酮和石油醚（60—90℃）重结晶得 40.2g，收率 84.9%，mp 236-240 °C。

IR (KBr) 1690 , 1734  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18 (dd, 1 H , C-13H , J=13.5Hz), 2.97 (s, 3H, C-6OCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm

MS (ESI)  $m/e$  : 590(M + H)<sup>+</sup>

##### 实施例 2:

##### 2'-O-乙酰基-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基红霉素(II):

3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基红霉素（由实施例 1 得到）40.0g（68mmol）溶解于二氯甲烷 400ml 和三乙胺 11.6ml（80.4mmol）中，冰浴下滴加醋酸酐 13.44ml（141.12mmol），加毕后移去冰浴，室温下反应 3.5h。加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 150ml，用氯仿萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂，粗品用乙酸乙酯和石油醚(15:1)重结晶，得到白色松软固体 39g，收率 90.9%，mp 156-160 °C。

IR (KBr) 1690, 1734, 1741  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 4.85 (dd, 1H, C-2'CHOAC,  $J=18\text{Hz}$ ), 3.04 (s, 3H, C-6OCH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>) ppm

MS (ESI)  $m/e$  : 632 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

### 实施例 3:

#### 2'-O-乙酰基-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基-11,12-碳酸酯红霉素 (III)

化合物 (II) (由实施例 2 得到) 20 克 (31.7mmol) 溶解于 200ml 甲苯中, 加入碳酸二乙酯 40g (450.5mmol), 无水碳酸钾 40g (290mmol), 室温反应 9 小时, 水洗三次, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压除去溶剂得类白色固体, 以丙酮溶液重结晶得纯品 15.6g, 收率 75%, m.p.92~93°C。

IR (KBr) 3540, 1814, 1741, 1715  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.0 (dd, 1H, H<sub>13</sub>,  $J=2.4, 10.2\text{Hz}$ ), 2.64 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.04 (s, 3H, 2'OCOCH<sub>3</sub>) ppm

MS (ESI)  $m/e$  : 658 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

### 实施例 4:

#### 2'-O-乙酰基-3-脱[(2,6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基-3-氧代-11,12-碳酸酯红霉素(IV)

##### 方法一:

化合物(III)14.2g(21.6mmol)搅拌溶解于无水二氯甲烷 200ml 中, 加入 P.C.C(氯铬酸吡啶鎓盐)28.7g. 油浴 30°C 加热反应 16h, 过滤, 反应瓶用二氯甲烷 2×25ml 荡洗, 合并二氯甲烷层, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 水洗一次, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压除去溶剂的得到棕色固体 5 (13.3g, 收率 94%), 可不经分离直接用于下步反应。分析样品 13.3g 以石油醚: 丙酮: 三乙胺 (10: 4: 1) 为洗脱剂, 柱层析得米白色固体(IV)11.7 克, 纯品收率 82.7%, m.p.105~106°C。

##### 方法二:

于装有温度计和干燥管的 250ml 两颈瓶中, 加入 9.49g (0.12mols) 无水吡啶和 150ml 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 冰浴冷至内温为 5°C 后, 一次性加入 6.0g (0.06mol)  $\text{CrO}_3$ , 溶液变为

深葡萄酒红色。在此温度继续搅拌反应 5min 后, 大约经过 60min 时间缓慢升温至 20℃。快速加入 10ml 溶有化合物(III) (3.28g, 0.005mol) 的无水  $\text{CHCl}_2$  溶液, 反应体系立刻有黑色不溶物产生。继续搅拌反应 20min, 过滤, 反应瓶用 3×30ml 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  荡洗, 有机层用 3×50ml 饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥 5 小时, 过滤, 脱溶得褐色粗品。以石油醚: 丙酮: 三乙胺=10: 4: 1 为洗脱剂柱层析, 得白色产品 1.31g, 收率为 40%。

#### 方法三:

于装有机戒搅拌的 150ml 三颈瓶中, 加入 100ml 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3.3g PDC, 开启搅拌, 使之悬浮, 加入化合物(III) (3.0g, 4.57mmol)。室温反应 24h, TLC 显示原料已反应完全。过滤, 用 15ml×3 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  荡洗反应瓶三次。合并有机层, 无水硫酸镁干燥, 脱溶, 残余物以石油醚: 丙酮: 三乙胺=10: 4: 1 为洗脱剂柱层析, 得白色产品 2.1g, 收率 70.1%。

IR (KBr) 1812, 1748, 1713  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.01(dd, 1H,  $\text{H}_{13}$ ,  $J=1.6, 6\text{ Hz}$ ), 4.73(dd, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $J=4.6, 6.3\text{ Hz}$ ), 4.37(d, 1H,  $\text{H}_1$ ,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 4.16(s, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.67(s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 2.23(s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )ppm

MS (ESI)  $m/e$  : 656( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

#### 实施例 5:

**2'-O-乙酰基-3-脱[(2, 6-二脱氧-3-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L 吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基-3-氧代-10,11 脱水红霉素 (V)**

化合物(IV) 11.4g(17.4mmol)搅拌溶解于丙酮 300ml 中, 滴加 DBU 6.6ml(43.5mmol) 加热至微沸反应 6 小时, 过滤, 减压除去溶剂, 加二氯甲烷 200ml 溶解, 饱和  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液 2×150ml 洗涤, 饱和  $\text{NaCl}$  水溶液洗一次, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压除去溶剂得浅黄色固体 9.7g, 以石油醚, 乙酸乙酯重结晶得类白色固体(V)8g, 收率为 75.2%,  $m.p.$  218~219℃。

IR (KBr) 1747, 1713, 1670  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.02(s, 1H, 12-OH), 6.6(s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 5.01(dd, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.75(dd, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.86(s, 3H, 6-O- $\text{CH}_3$ ), 2.27(s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.06(s, 3H, 2'-OCO $\text{CH}_3$ )ppm

MS (ESI)  $m/e$  : 612( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

**实施例 6:****2'-O-乙酰基-3-脱[(2,6-二脱氧-3-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基-3-氧代-10,11 脱水-12-咪唑羧酰基红霉素 (VI)**

化合物(V) 8g(13.1mmol)搅拌溶解于新鲜蒸馏的无水四氢呋喃(THF) 200ml 中, 冰盐浴冷却至-10℃, 加入 NaH 1.05g(43.8mmol), 慢慢滴加溶有 CDI 6.34g(39.3mmol)的无水 THF 60ml 溶液, 室温反应 6-8 小时, 冰浴冷却, 滴加水 125ml, 乙酸乙酯提取, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得类白色固体(VI) (6.5g, 收率 70.4%), m.p.165~167℃。

IR (KBr) 3129, 1749, 1714, 1673  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.07-7.35-7.05(dd,3H, 咪唑氢), 6.77 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 5.67(dd, 1H,  $\text{H}_{13}$ ,  $J=3.3, 9.6$  Hz), 4.72(dd, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $J=7.5, 10.2$  Hz), 4.35(d, 1H  $\text{H}_1$ ,  $J=7.5$  Hz), 4.12(d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J=8.4$  Hz), 2.76(s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 2.24(s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)ppm

MS (ESI)  $m/e$  : 706(M + H)<sup>+</sup>

**实施例 7:****3-溴乙酰基-吡啶氢溴酸盐(VII)**

3-乙酰基吡啶 50g (413mmol) 搅拌下溶于含 10%氢溴酸的醋酸溶液 335ml 中, 搅拌反应半小时, 滴加溶于 200ml 冰醋酸中的液溴 66.08g (413mmol), 控温 35-40℃ 反应三小时。加入无水乙醚 600ml, 冷冻析晶, 过滤, 无水乙醚洗涤, 干燥得白色固体(VII) (110g, 收率 94.7%), m.p.197~199℃。

MS (ESI)  $m/e$  : 201(M + H)<sup>+</sup>

**实施例 8:****3-( $\alpha$ -氨基-乙酰基)-吡啶盐酸盐(VIII)**

化合物(VII)60g (213.5mmol) 加到无水氯仿 1000ml 中, 冰水浴冷至 15℃, 加入乌洛托品 48g(342.9mmol), 搅拌 20 分钟, 加入 NaI 48g(320mmol), 室温搅拌反应 8 小时, 过滤, 氯仿洗涤, 将滤饼分批加到冷至 0℃的浓盐酸 200ml 中, 加入冷至 6℃的乙醇 200ml, 控温 35-40℃反应 5 小时。冷冻, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤三次。干燥得白色固体(VIII) (33.45g, 收率 75%), m.p.171~172℃。

MS (ESI)  $m/e$  : 137(M + H)<sup>+</sup>

**实施例 9:****5(4)-3'-吡啶基-4,5-二氢咪唑-2-巯基 (IX)**

化合物 (VIII) 22g (0.106mol) 搅拌溶于 200ml 水中, 加入硫氰酸钾 14g(0.144mol), 加热至 80-90℃ 反应 1.5 小时。冷却, 析出化合物的盐酸盐 16g, m.p.241—242℃。用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中和得化合物 (IX) (12.2g, 收率 65%), m.p.291—292℃。

MS (ESI) *m/e* : 178(M + H)<sup>+</sup>

**实施例 10:****5(4)-3'-吡啶基-咪唑 (X)****方法一:**

将 90ml 浓硝酸溶于 600ml 水中, 加热至 90℃, 分批加入化合物(IX)6g (0.034mol), 在此温度反应 1.5 小时。冷却, 析出浅黄色固体, 过滤, 用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中和, 减压浓缩至干, 乙醚提取, 浓缩得化合物 (X) (4g, 收率 81.1%), m.p.117—118℃。

MS (ESI) *m/e* : 146(M + H)<sup>+</sup>

**方法二:**

化合物(IX)盐酸盐(5g, 20mmol)溶于 250ml 乙醇中, 加入 ZYR-C 型雷尼镍(25g), 加热回流 6 小时, 过滤, 浓缩, 粗品用甲醇重结晶的化合物 (X) (1.5g, 收率 51.7%), m.p.117—118℃。

MS (ESI) *m/e* : 146(M + H)<sup>+</sup>

**实施例 11:****邻苯二甲酰亚胺钾盐**

邻苯二甲酰亚胺 20g (0.136mol) 搅拌溶于 160ml 乙醇中, 滴加 8% 的 KOH 甲醇溶液 (将 8gKOH 溶于 160ml 甲醇中配制而成), 加完后室温反应 5 小时。过滤, 无水乙醇洗涤, 干燥得白色固体 24g, 收率 95%, m.p.>300℃。

**实施例 12:****N-(4-溴丁基)-邻苯二甲酰亚胺 (XI)**

邻苯二甲酰亚胺钾盐 20g(0.108mol)搅拌悬浮于 300ml 无水丙酮中, 加入 1,4-二溴丁烷 14ml(0.108mol), 加热回流,反应 24 小时。过滤, 以少量丙酮洗涤滤饼, 收集滤液,

搅拌下加入 800ml 冰水混合物中，析出大量的白色固体（XI）23g，收率 75.8%。

MS (ESI)  $m/e$  : 282(M + H)<sup>+</sup>

#### 实施例 13:

2-(4-(3-吡啶基)-1H-咪唑-1-基)-丁基-1H-异吲哚-1,3-(2H)-酮(XII)

氢化钠 3.5g(0.145mol)搅拌悬浮于 15ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中，滴加溶于 45ml 无水 DMF 中的化合物(X)8g(0.055mol)，滴加完毕后，一次性加入溶于 45ml 无水 DMF 中的化合物(XI) 15.1g (0.054mol)。加热至 70—75℃，反应 2 小时。停止反应，加水后，用乙酸乙酯提取三次，水洗，无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，浓缩得粗品，用乙酸乙酯重结晶的化合物(XII) (9.5g，收率 50.8%)，m.p.150—152℃。

MS (ESI)  $m/e$  : 347(M + H)<sup>+</sup>

#### 实施例 14:

4-(3-吡啶基)-1H-咪唑-1-丁胺(XIII)

化合物(XII) 8.8g (0.0254mol) 搅拌溶于 240ml 乙醇中，加入水合肼 2.6ml，加热回流 8 小时。浓缩，加入 2mol / L 的 NaOH 溶液 400ml，用 600ml 乙酸乙酯分三次提取，乙酸乙酯层合并后，用 2mol / L 的 NaOH 溶液 200ml 洗涤两次，饱和食盐水洗涤至中性，无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，浓缩得化合物(XIII) (5g，收率 91%)。

MS (ESI)  $m/e$  : 217(M + H)<sup>+</sup>

#### 实施例 15:

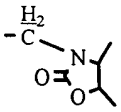
11,12-二脱氧-3-脱[(2,6-二脱氧-3-甲基-3-O-甲基- $\alpha$ -L-吡喃核己糖基)氧]-6-O-甲基-3-氧代-12,11-(氧碳酰基-((4-(4-(3-吡啶基)-1H-咪唑-1-基)-丁基)-亚氨))-红霉素(I)

化合物(VI) 5.35g (7.6mmol) 搅拌溶于 25ml 乙腈中，加入化合物(XIII) 5g (23.1mmol)，加热，控温 70℃反应 20 小时。冷却至室温，将反应液倒入 100ml 水中，用乙酸乙酯提取，水洗，无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，浓缩至干，加入 200ml 甲醇，室温反应 3 小时，浓缩得粗品，以石油醚：丙酮：三乙胺(10：4：1)为洗脱剂，柱层析得白色固体(I) (1.5g，收率为 24.3%) m.p.186—187℃。

MS (ESI)  $m/e$  : 812(M + H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

0.83 (t):  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ; 1.01 (d) -1.07 (d) -1.25 (d) -1.31 (d) -1.38 (d): 2, 4, 8 和 10 位  $\text{CH}_3$ ; 1.34(s)-1.47(s): 6 和 12 位  $\text{CH}_3$ ; 2.27 (s):  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; 2.45 (m):  $\text{H}'_3$ ; 2.62 (s):  $6\text{-OCH}_3$ ; 2.60 (m):  $\text{H}_8$ ; 2.85—3.25:  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{10}$  和  $\text{H}'_2$ ; 3.52 (m):  $\text{H}_5$ ;

3.56 (s):  $\text{H}_{11}$ ; 3.60—3.85 (m): ; 4.23 (d):  $\text{H}_5$ ; 4.27 (d):  $\text{H}'_1$ ; 4.93 (dd):  $\text{H}_{13}$ ; 7.29 (ddd): 吡啶  $\text{H}_5$ ; 8.08 (dt): 吡啶  $\text{H}_4$ ; 8.45 (dd): 吡啶  $\text{H}_6$ ; 8.97 (dd): 吡啶  $\text{H}_2$ ; 7.35 (d) 和 7.53 (d): 咪唑  $\text{H}_2$  和  $\text{H}_5$ 。