

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D307/79
C07D307/80
C07D307/94 C07D493/10
C07D495/10

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93120400.3

[45]授权公告日 2000年7月5日

[11]授权公告号 CN 1054128C

[22]申请日 1993.10.16 [24]颁证日 2000.4.21

[21]申请号 93120400.3

[30]优先权

[32]1992.10.16 [33]JP [31]321101/1992

[73]专利权人 中外制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 田村邦雄 加藤好章 吉田光孝
进土修 大场康博

[56]参考文献

JP02121975 1990. 5. 9

US4857516 1989. 8. 15

US4978761 1990. 12. 18

WO92/16485 1992. 10. 1

审查员 彭见旭

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 张 闾

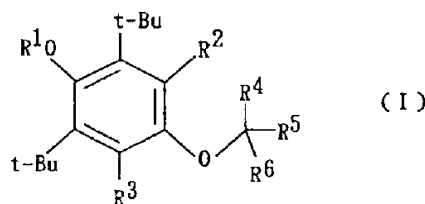
权利要求书 2 页 说明书 83 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 4-烷氧基-2,6-二叔丁基苯酚衍生物

[57]摘要

用通式(I)表示的化合物以及其合成中间体,

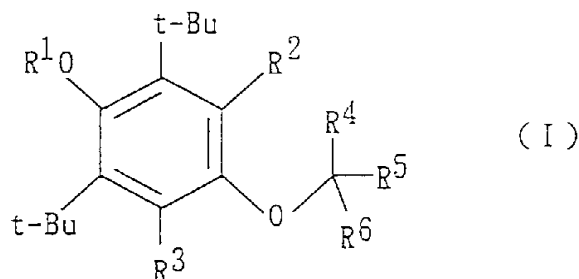
(式中,R¹表示氢原子或酰基、R²表示低级烷基、R³表示氢原子或低级烷基、R⁴、R⁵、R⁶可以相同或不同、表示氢原子,也可能是有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基,另外,R²和R⁴也可连在一起形成五元环、R⁵和R⁶也可以一起形成环烷基、或者环烷基环上的1个以上的任意的亚甲基可被氧原子、硫原子或者烷基取代了的氮原子取代而形成杂环基。但是R²和R⁴一起形成的环是苯并咪唑时,R⁶不存在)。上述用通式表示的化合物具有高选择性的抗氧化作用,作为动脉硬化症、心肌梗塞等治疗剂是很有用的。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 由通式 (I) 表示的化合物



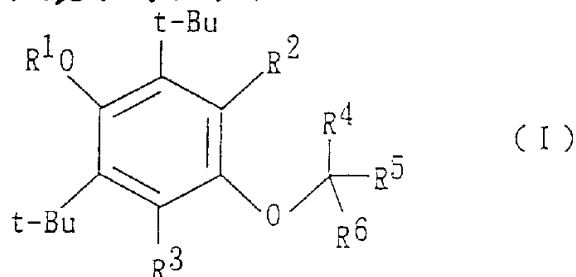
式中, R^1 表示氢原子、 R^2 与 R^4 一起形成五元环、 R^3 表示氢原子或 C_{1-6} 的烷基、 R^5 和 R^6 可以相同或不同、分别表示氢原子, 可被选自下列一组的取代基取代的 C_{1-20} 的烷基、 C_{2-20} 的烯基或 C_{6-14} 的芳基: 卤原子、羟基、氨基、烷氧基、芳氧基、苯基、甲酰基、烷氧羰基和对甲苯磺酰基; 另外, R^5 和 R^6 可以一起形成 C_{3-8} 的环烷基、或者也可以形成 C_{3-8} 的环烷基的环上的 1 个或以上的任意的亚甲基被氧原子、硫原子取代的杂环基, 但是 R^2 和 R^4 一起形成的环是苯并咪唑时, R^6 不存在。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^5 和 R^6 相同或不同, 分别为可被选自下列一组的取代基取代的 C_{1-20} 的烷基: 卤原子、羟基、氨基、烷氧基、芳氧基、苯基、甲酰基、烷氧羰基和对甲苯磺酰基。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^5 和 R^6 分别为正戊基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^5 和 R^6 一起形成 C_{3-8} 的环烷基。

5. 由通式 (I) 表示的化合物



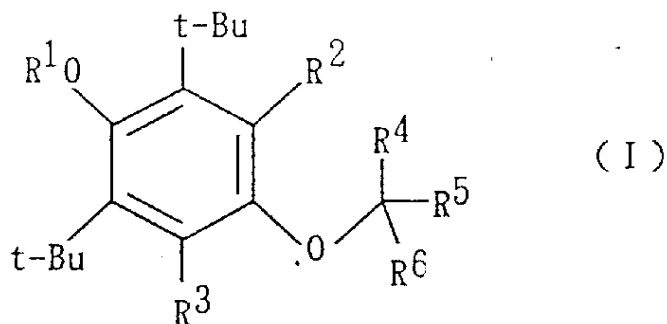
式中, R^1 表示 C_{1-8} 的酰基或苄氧羰基, R^2 与 R^4 一起形成五元环, R^3 表示氢原子或 C_{1-6} 的烷基, R^5 和 R^6 可以相同或不同, 分别表示氢原子、可被选自下列一组的取代基取代的 C_{1-20} 的烷基、 C_{2-20} 的烯基或 C_{6-14} 的芳基: 卤原子、羟基、氨基、烷氧基、芳氧基、苯基、甲酰基、烷氧羰基和对甲苯磺酰基; 另外, R^5 和 R^6 一起形成 C_{3-8} 的环烷基, 或者可以形成 C_{3-8} 的环烷基的环上的 1 个或以上的任意的亚甲基被氧原子、硫原子取代的杂环基, 但是 R^2 和 R^4 一起形成苯并咪唑环时, 不存在 R^6 。

6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 R^1 为甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯酰基或者苄氧羰基。

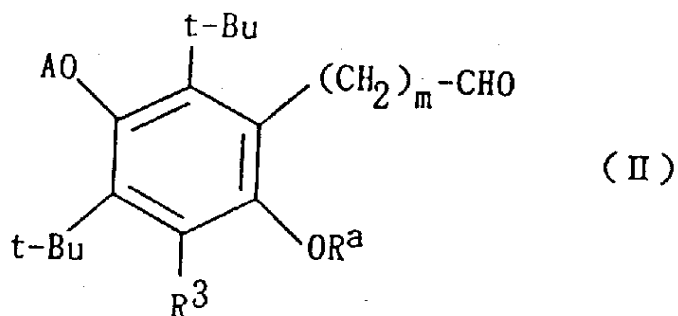
说明书

4-烷氧基-2,6-二叔丁基苯酚衍生物

本发明是涉及防止LDL的氧化变性的化合物、具体地说涉及作为动脉硬化、心肌梗塞等治疗剂的有用的化合物，更详细地说，本发明是涉及用下述通式(I)表示的化合物以及合成此化合物时，作为有用的合成中间体的用式(II)表示的化合物。



(式中 R^1 表示氢原子或酰基、 R^2 表示低级烷基、 R^3 表示氢原子或低级烷基、 R^4 、 R^5 、 R^6 可以相同或不同、表示氢原子，也可以是有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基，另外， R^2 和 R^4 也可连在一起形成五元环、 R^5 和 R^6 也可以一起形成环烷基、或者环烷基环上的1个以上的任意的亚甲基被氧原子、硫原子或者烷基取代了的氮原子取代而形成杂环基。但是 R^2 和 R^4 一起形成的环是苯并咪唑时， R^6 不存在)。



(式中, R^a 表示与上述相同的意义、A 表示保护基、 R^b 表示氢原子或低级烷基、m 表示 0 或 1 的整数。)

粥样动脉硬化症是心绞痛、心肌梗塞、脑中风等缺血性疾病的主要原因。此粥样动脉硬化症的发病、进行机理,是与由于用生体反应来修饰的 LDL (变性 LDL、变性 LOW Density Lipoprotein) 通过净化受体等随意地被摄取到巨噬细胞内,引起了胆固醇过剩的积蓄的所谓的净化通路等的巨噬细胞泡沫化现象密切相关的。

LDL 的修饰是通过内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等而发生的,通过净化通路等被摄取到巨噬细胞内。另外,已经知道用上述细胞对 LDL 的修饰是与用 Cu^{2+} 对 LDL 的氧化的变性相类似的。

LDL 主要是由胆固醇酯、磷脂、阿朴 B-100 而构成的。通过氧化的变性引起了由于脂质自由基的分裂等的阿朴 B-100 的变化、脂质过氧化生成物质和阿朴 B-100 中的赖氨酸残基的游离氨基的反应和向磷脂酰胆碱的溶解体转化。另外,作为脂质过氧化反应的结果,确认了在 LDL 中硫巴比土酸反应物质 (TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substance) 生成量的增加。经过这样的氧化变性的 LDL (氧化 LDL) 引起了由净化剂经路等导致的胆固醇

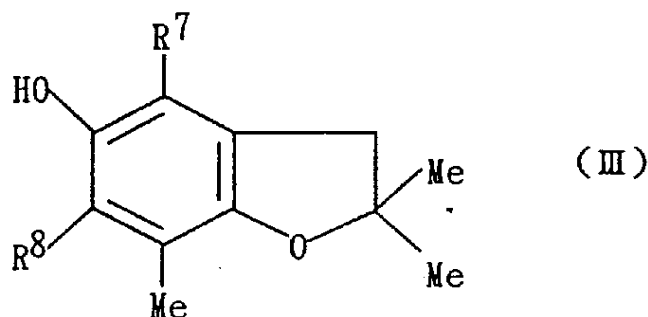
积蓄、巨噬细胞的泡沫化。

因此，具有抗氧化作用、抑制脂质过氧化作用的化合物，通过防止LDL的氧化变性可以抑制动脉硬化病变的发生、进展，从而可以作为动脉硬化病的治疗剂。

另外，对于脑中风和心肌梗塞等的缺血性器官疾病，当缺血部位的血液再灌流时，产生了各种的活性氧，由于脂质过氧化反应引起的细胞膜破坏，使得组织障碍恶化。具有抗氧化作用的化合物，通过除去各种的活性氧和过氧化脂质，可以防止缺血病变部位的组织障碍，可以作为治疗缺血性器官障碍病的治疗剂。

维生素E作为天然的抗氧化剂是人所共知的，以此为基本骨架也进行了抗氧化剂的研究，但是作为抗氧化剂尚未能得到满意的效果。

用通式(I)表示的本发明化合物中的一部分化合物，在特开平2-121975号公报中，公开了其上位概念用通式(III)表示的化合物。



(式中，R⁷代表碳数2~4的直链或支链的低级烷基、R⁸代表碳数1~4的直链或支链的低级烷基)。

进而，本发明化合物中的一部分，在特开平2-76869号公报、

美国专利 4966907 号等上也表示了其上位概念。

本发明的目的在于提供为了制造对于治疗由于动脉硬化症引起的心肌梗塞、脑中风等缺血性器官障碍有用的抗氧化剂及其化合物的有用中间体。

本发明者认为，在特开平 2-121975 号公报上记载的化合物等，其公知的抗氧化剂的效力不充分的原因，是由于其脂质过氧化阻碍作用的反应特异性低，而在达到标的部位前，其活性就已完全丧失的缘故，因而，把开发更大反应特异性的高效率的抗氧化剂作为目的，进行了不断地锐意研究，结果发现了用通式 (I) 表示的化合物可以完成最初的目的，从而完成了本发明。进而，发现了用通式 (II) 表示的化合物是文献未记载的新化合物，是合成用通式 (I) 表示的化合物时有用的合成中间体。

即，用通式 (I) 表示的本发明的化合物具有如下 3 个特征。

(1) 是脂溶性的抗氧化剂，在生物体膜、脂质中可有效地抑制脂质过氧化。

(2) 在涉及到氧化的多种自由基中，可以有效地与担当脂质过氧化连锁反应的自由基种进行反应，因此可以强力地抑制脂质过氧化。

(3) 为了表达在脂质中的特异的阻碍脂质过氧化作用，与水溶液中的所谓活性氧 (超氧化物、单线态氧等) 的反应性低。

用通式 (I) 表示的本发明的化合物是在酚羟基的两邻位上有叔丁基的化合物，是文献中未记载的新化合物。本发明化合物中的一部分，作为其上位概念的用式 (III) 表示的化合物记载于在特开平 2-121975 公报中、另外一部分在特开平 2-76869 公报上、在美国专利 4966907 号虽已公开了其上位概念，但在该公报中并未具体地记

载着本发明的化合物。

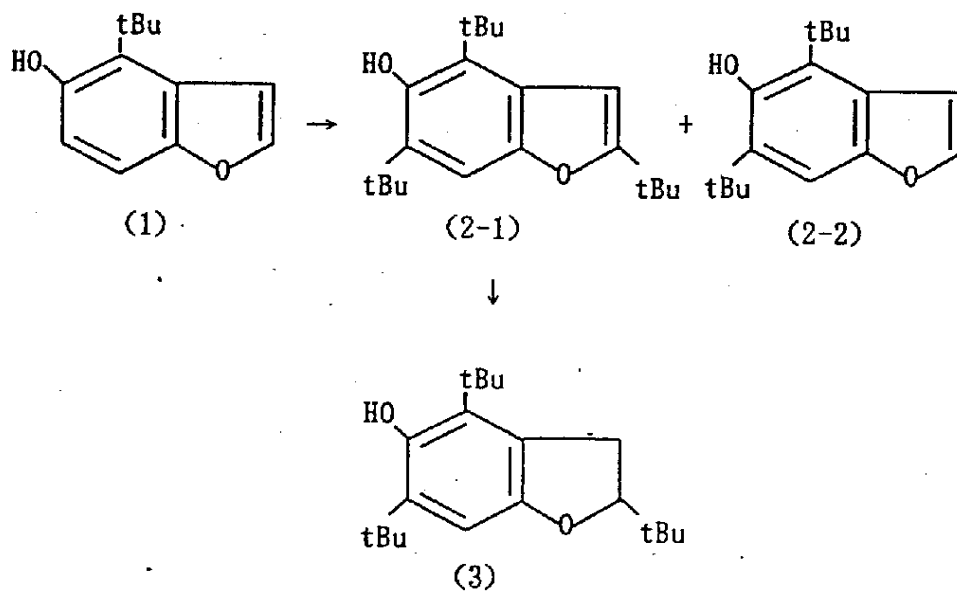
本发明中的在酚羟基的两邻位上具有叔丁基的用通式 (I) 表示的化合物是属于用通式 (III) 表示的化合物和特开平 2-76869 公报、美国专利 4966907 号记载的化合物，与其他化合物比较，正如后面试验例所表示的那样，具有极其优良的效果，基于此点完成了本发明。

在本发明中式中的酰基可以举出乙酰基、甲酰基、丙酰基、苯甲酰基、苄氧羰基等、优选的是乙酰基。低级烷基是指碳数 1 ~ 6 的直链或支链的烷基，可举出如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。另外， R^4 、 R^5 、 R^6 的烷基是指碳数 1 ~ 20 的直链或支链的烷基，可举出如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。烯基是指碳数 2 ~ 20 的直链或支链的烯基，可举出如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、香叶基、法泥基等。炔基是指碳数 2 ~ 20 的直链或支链的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。芳基是指从芳烃中去掉 1 个氢原子的 1 价取代基，例如苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基等。另外，芳环上的氢原子也可以被卤原子、低级烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、三氟甲基等中 1 种以上的取代基取代。作为取代基可举出卤原子、羟基、氨基、烷氧基、芳氧基等。 R^2 和 R^4 一起形成的 5 元环、可举出咪喃环、二氢咪喃环等，作为整体就形成了苯并咪喃环、苯并二氢咪喃环等。环烷基是指碳数 3 ~ 8 元环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。环烷基环上的 1 个以上的任意的亚甲基可以被氧原子、硫原子或者被烷基取代了的氮原子取代而成为杂环基，例如可举出：四氢咪喃基等。作为保护基可以举出，如乙酰基、苯甲酰基、甲基、

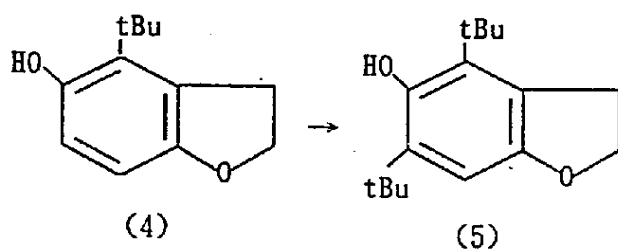
甲氧甲基甲氧乙氧甲基、苄基、三甲基甲硅烷基、苄氧羰基、四氢吡喃基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧甲基等，优选的是乙酰基。

本发明的化合物可按以下的步骤合成。

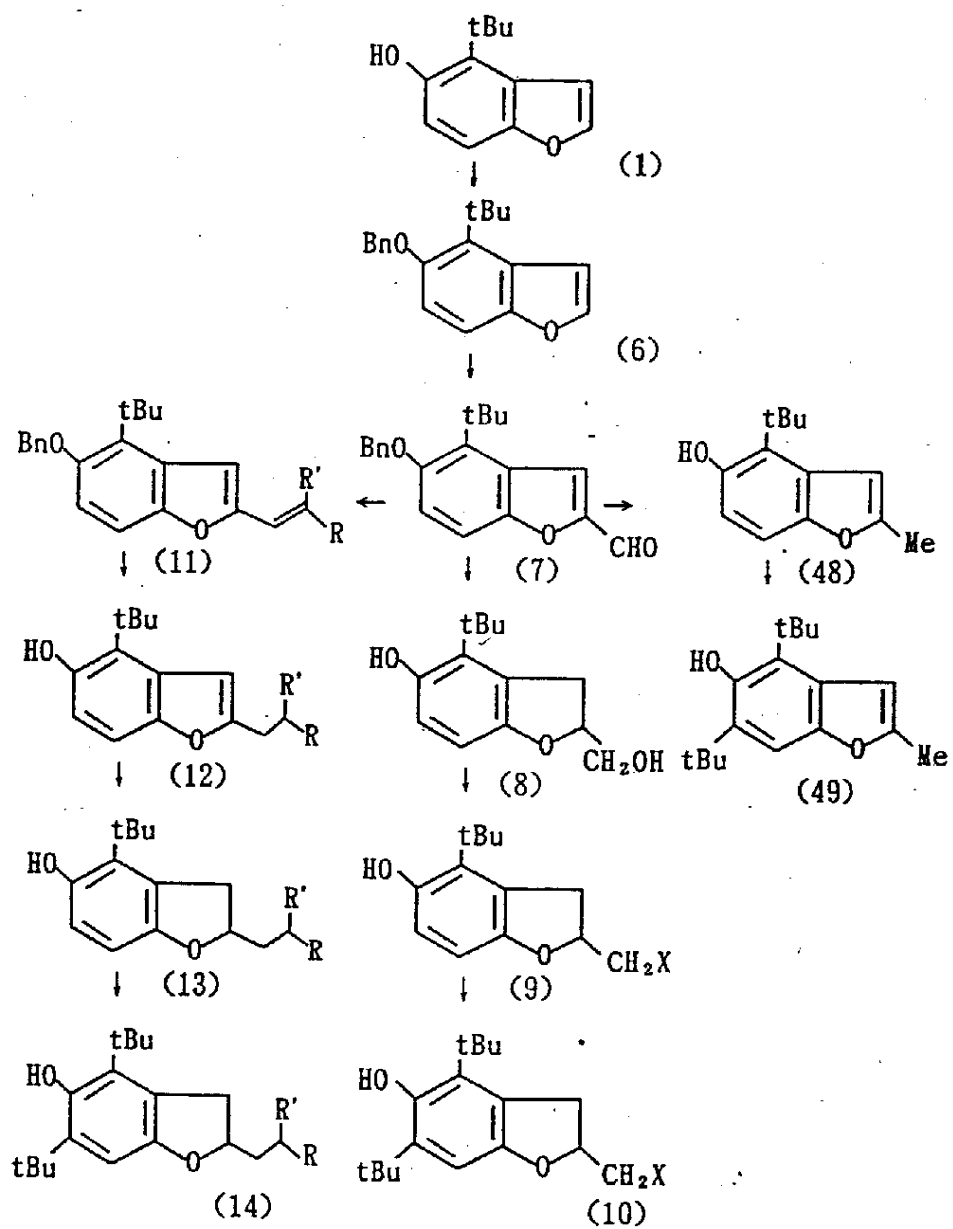
(方法 A)



(方法 B)

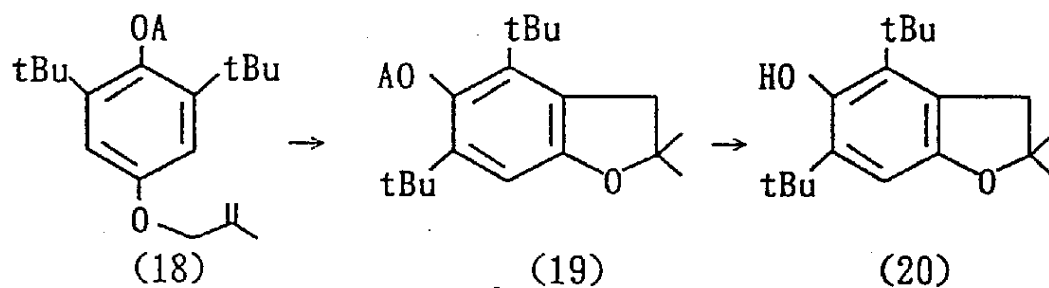
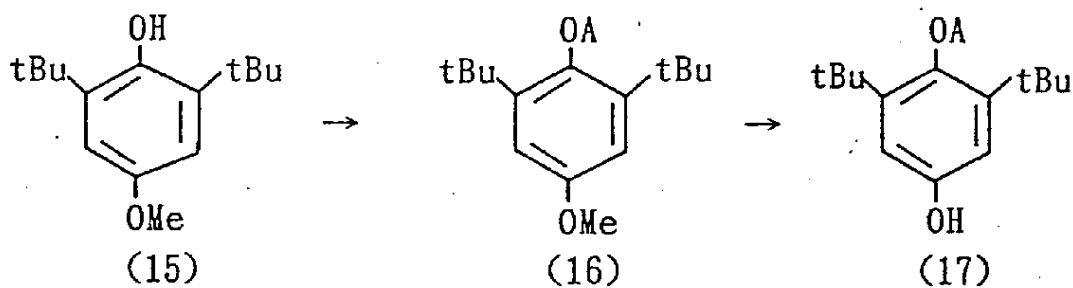


(方法 C)



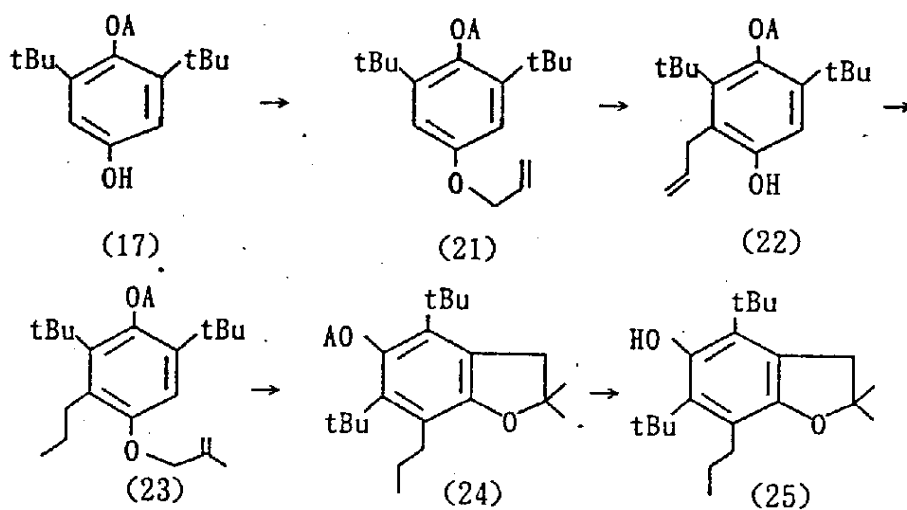
(式中, X表示卤原子, R、R' 可以相同, 也可不同表示, 也可有取代基的烷基、芳基。)

(方法D)



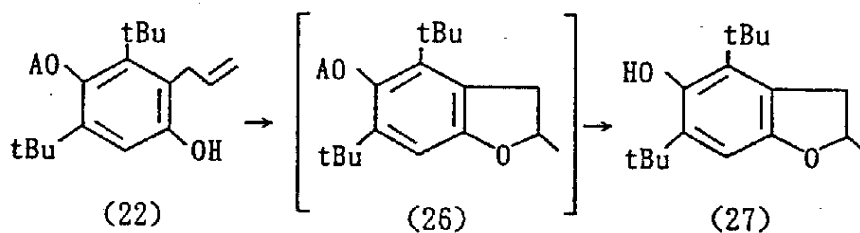
(式中, A表示保护基。)

(方法 E)



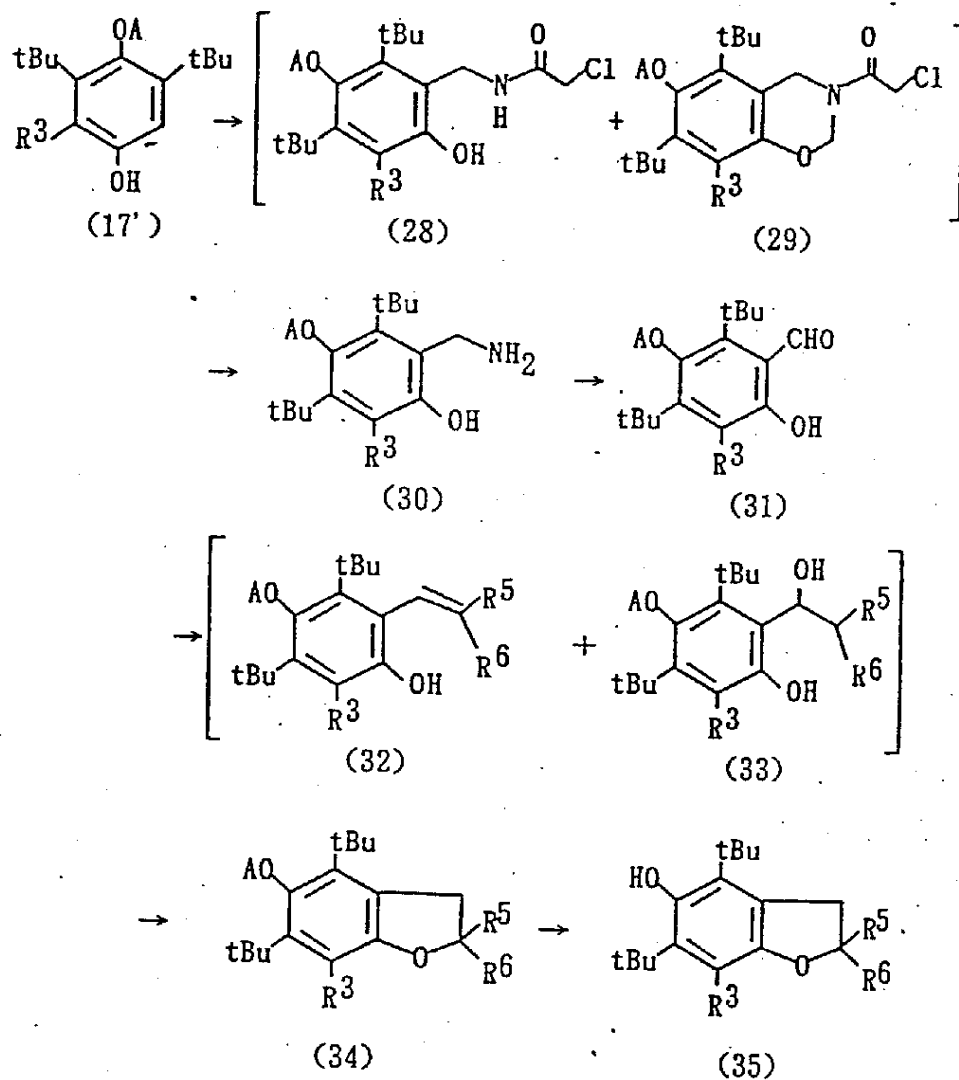
(式中, A表示保护基。)

(方法 F)



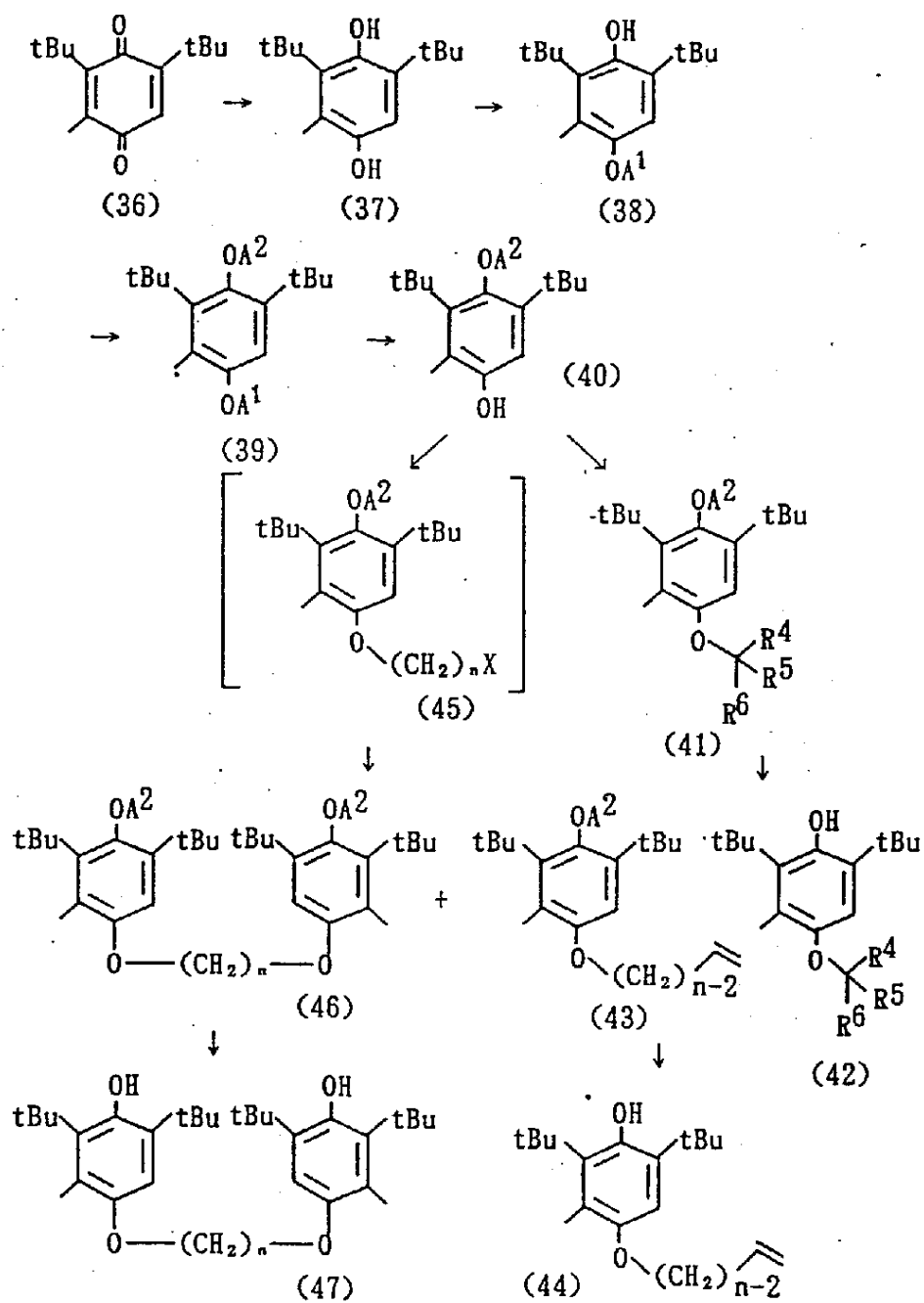
(式中, A表示保护基。)

(方法 G)



(式中, A表示保护基, R³、R⁵、R⁶表示与上述相同的定义。)

(方法 H)



(式中, A^1 , A^2 表示保护基、 n 表示 3 ~ 10 的整数)

在方法 A 中, 由式 (1) 的化合物制备式 (2-1) 及 (2-2) 的化合物的反应是在 -20°C - 室温下, 在氯仿、二氯甲烷等的溶剂中, 将甲磺酸加到式 (1) 的化合物 (J.Org.Chem., 53, 4135, 1988)、叔丁醇中搅拌来完成的。由式 (2-1) 制备式 (3) 的反应, 是通过向式 (2-1) 的化合物中加入三乙基甲硅烷和三氟醋酸的还原反应等来完成的。

在方法 B 中, 由式 (4) 的化合物制备式 (5) 的化合物反应, 是通过在氯仿、二氯甲烷等的溶剂中, 在 -20°C - 室温下将甲磺酸加到式 (4) 的化合物 (J.Org.Chem., 53, 4135, 1988), 叔丁醇中, 并加以搅拌来完成的。

在方法 C 中, 从式 (1) 的化合物制备式 (6) 的化合物的反应, 是通过在乙醚、四氢呋喃、 N, N -二甲基甲酰胺、 N, N -二甲基乙酰胺、丙酮等的溶剂中, 在碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等的碱存在下, 在 $0 - 50^\circ\text{C}$ 下, 将苄基溴加到式 (1) 的化合物中, 并加以搅拌来完成的, 由式 (6) 的化合物得到式 (7) 化合物的反应是用毕尔苏马亚 (ウイルスマイヤー) 试剂进行甲酰化来完成的。通过将式 (7) 的化合物接触还原, 得到式 (8) 的化合物, 再将其用亚硫酸氢、亚硫酸溴等的卤化剂转换成式 (9) 的化合物, 将其按与方法 B 相同的操作可以得到式 (10) 的化合物。

从式 (7) 的化合物制备式 (14) 的化合物时, 首先通过维梯希反应等将式 (7) 化合物转换成式 (11) 化合物, 通过接触还原, 将其变成式 (12) 的化合物。式 (12) 化合物通过使用三乙基甲硅烷、三氟醋酸反应等进行还原, 得到式 (13) 化合物, 将其按照

与方法 (B) 同样的操作得到式 (1 4) 的化合物。

另外，从式 (7) 化合物制备式 (4 9) 化合物时，首先将式 (7) 化合物接触还原，得到 (4 8) 的化合物，此后按与方法 B 同样的操作得到式 (4 9) 化合物。

在方法 D 中，通过对式 (1 5) 化合物的酚羟基的保护，得到式 (1 6) 化合物，式 (1 6) 化合物通过使用碘化三甲基甲硅烷等，得到脱甲基的式 (1 7) 的化合物。式 (1 7) 化合物在氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等的碱存在下、在四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、丙酮等的溶剂中，与 3-氯-2-甲基-1-丙烯等的烯基卤化物反应得到式 (1 8) 的化合物，将其在 N，N-二甲基苯胺的溶剂中，通过加热进行转位，得到式 (1 9) 的化合物，必要时通过脱保护得到式 (2 0) 的化合物。

在方法 E 中，从式 (1 7) 的化合物制备式 (2 5) 化合物的反应，首先，在氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等的碱存在下，在四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、丙酮等的溶剂中将 3-溴-1-丙烯等的烯基卤化物加到式 (1 7) 的化合物中，得到式 (2 1) 的化合物，将得到的化合物通过在 N，N-二甲基苯胺等溶剂中的加热，进行转位反应，转换成式 (2 2) 的化合物。将式 (2 2) 的化合物进行接触还原后，按照方法 D 中从式 (1 7) 化合物得到式 (1 8)、(1 9)、(2 0) 化合物的相同方法，得到式 (2 3)、(2 4)、(2 5) 的化合物。

在方法 F 中，从式 (2 2) 化合物制备式 (2 7) 化合物的反应，可将式 (2 2) 化合物溶解在氯仿、二氯甲烷等溶剂中，通过与三氟化硼醚合物等的路易斯酸作用得到式 (2 6) 的化合物，必要时通过

脱保护得到式 (2 7) 的化合物。

在方法 G 中，从式 (1 7 ') 化合物制备式 (3 0) 化合物的反应，可将式 (1 7 ') 的化合物溶解在盐酸、硫酸、醋酸或者这些酸的混合物中，在 0 °C ~ 5 0 °C，优选的是在室温下将 N - 羟甲基 - 2 - 氯乙酰胺加入到上述溶液中，通过搅拌得到式 (2 8)、(2 9) 的化合物，再将得到的化合物溶解在甲醇、乙醇等的有机溶剂和浓盐酸等酸性水溶液的混合溶剂中，通过加热分解来完成。从式 (3 0) 化合物制备式 (3 1) 化合物的反应，是通过将式 (3 0) 化合物溶解在酸性水溶液中，加入六亚甲基四胺后进行加热、优选的是溶解在醋酸水溶液中，加热回流后，再加入盐酸水溶液加热回流来进行的。将式 (3 1) 化合物与格林雅试剂、有机锂化合物等反应而得到的式 (3 2) 或式 (3 3) 化合物溶解在氯仿、二氯甲烷等的溶剂中，通过与三氟化硼醚合物等的路易斯酸作用，得到式 (3 4) 化合物，必要时通过脱保护基得到式 (3 5) 化合物。

在方法 H 中，由式 (3 6) 化合物 (Chem. Ber. 109, 1530 - 1548 (1976).) 制备式 (3 7) 化合物的反应是通过式 (3 6) 化合物与硼氢化钠等还原剂作用来完成的。式 (3 7) 化合物的二个酚羟基分别选择性地加以保护，通过脱保护经过式 (3 8)、(3 9) 的化合物而得到式 (4 0) 的化合物。在氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等碱存在下，在四氢呋喃、N, N - 二甲基甲酰胺、N, N - 二甲基乙酰胺、丙酮等的溶剂中，使式 (4 0) 化合物与烷基卤化物、烯基卤化物、炔基卤化物等进行反应，得到式 (4 1) 化合物，必要时，脱保护后得到式 (4 2) 的化合物。

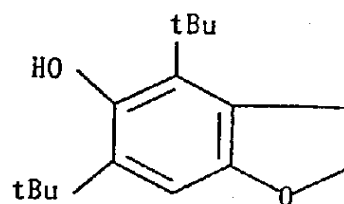
在制备式 (4 4) 及式 (4 7) 的化合物时，首先是通过在氢化

钠、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等碱存在下，在四氢呋喃、N，N-二甲基甲酰胺、N，N-二甲基乙酰胺、丙酮等的溶剂中，使1，3-二溴丙烷、1-溴-3-氯-丙烷、等卤化物与式(40)化合物作用后，以下按照从式(40)化合物制备式(41)化合物的相同方法处理时，可得到式(43)和式(46)化合物。必要时，通过脱保护基，分别得到式(44)、式(47)的化合物。

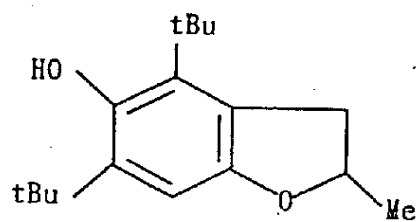
下面通过试验例1~6，说明本发明化合物作为选择性高的抗氧化剂其显著优良的效果。

此外，使用的化合物如下所示。

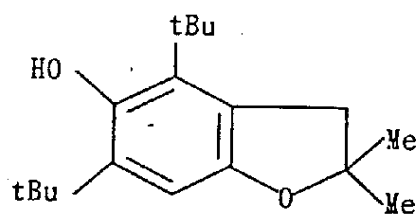
化合物 a



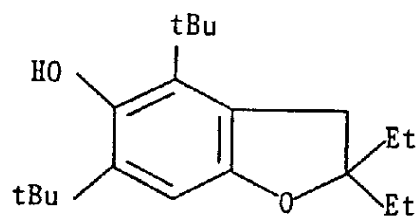
化合物 b



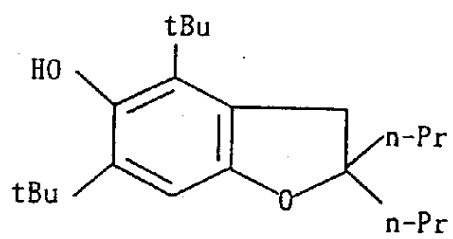
化合物 c



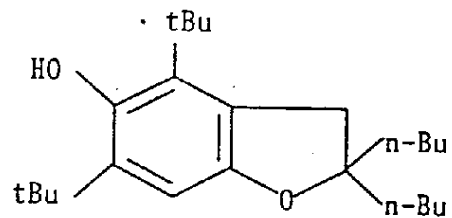
化合物 d



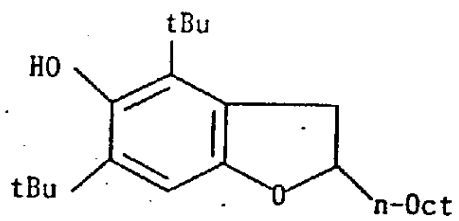
化合物 e



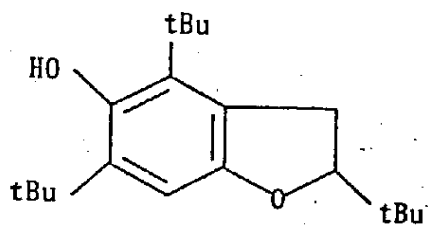
化合物 f



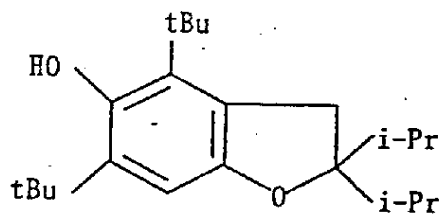
化合物 g



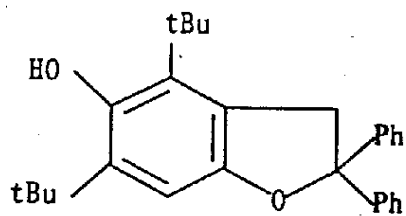
化合物 h



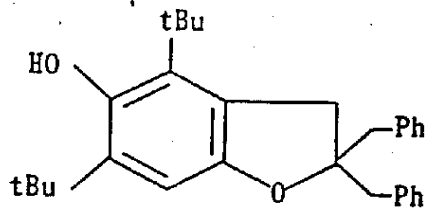
化合物 i



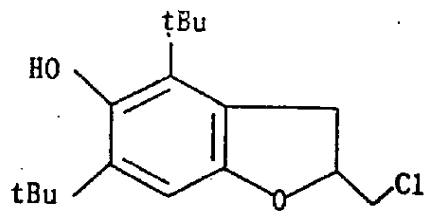
化合物 j



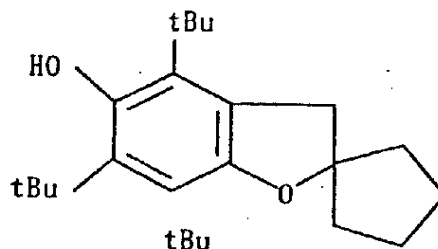
化合物 k



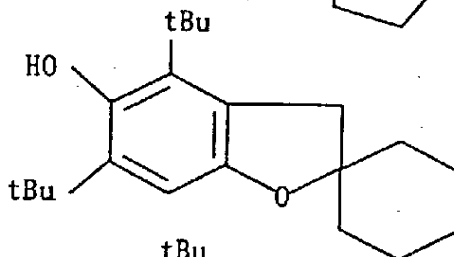
化合物 l



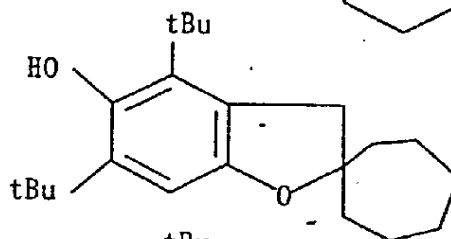
化合物 m



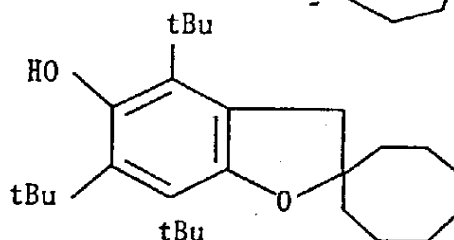
化合物 n



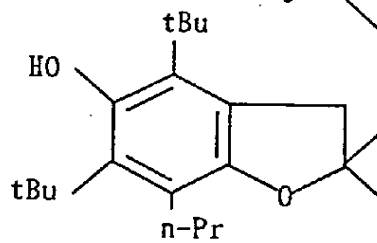
化合物 o



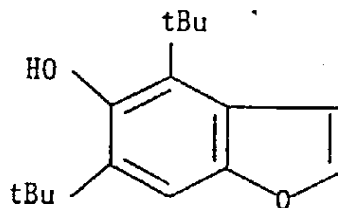
化合物 p



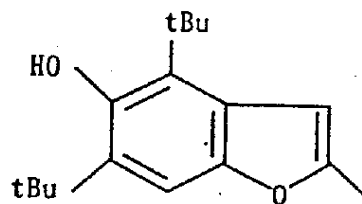
化合物 q



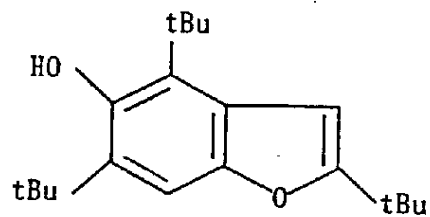
化合物 r



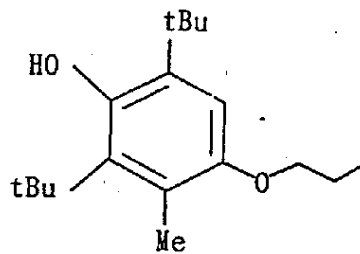
化合物 s



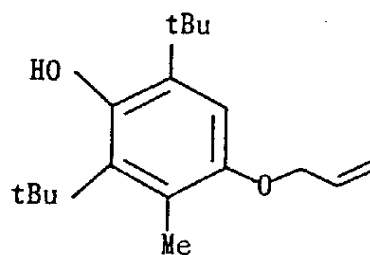
化合物 t



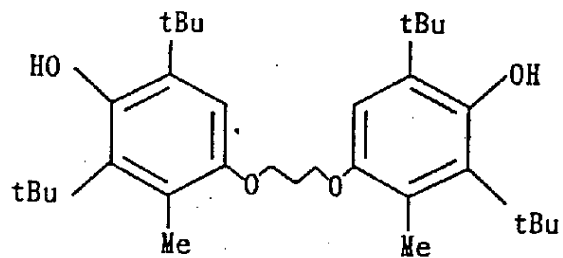
化合物 u

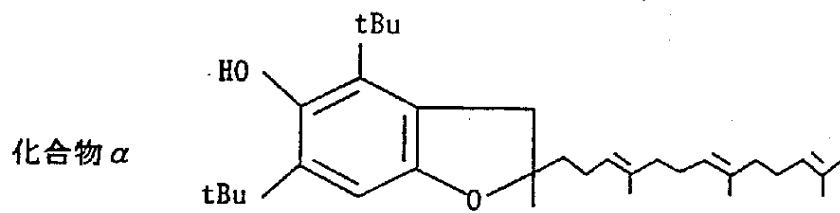
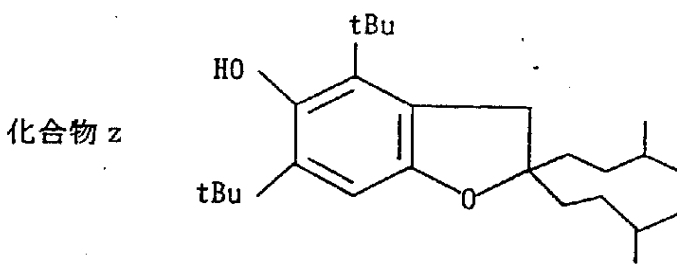
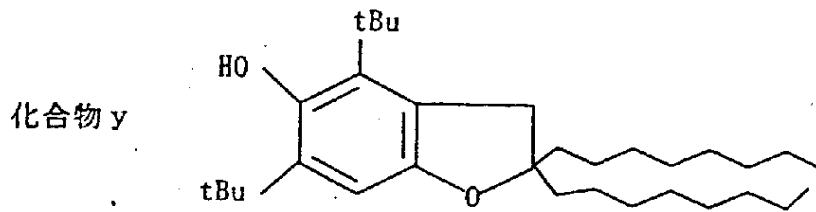
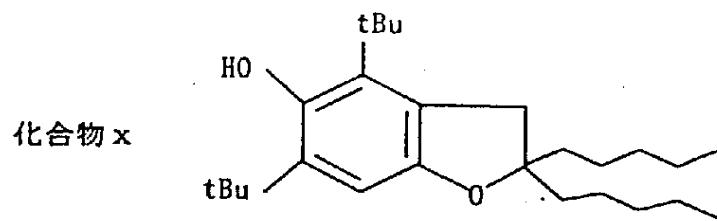


化合物 v

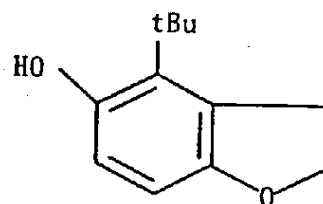


化合物 w

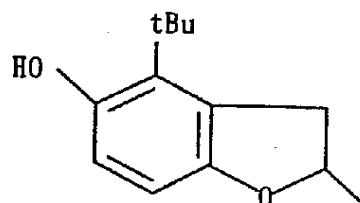




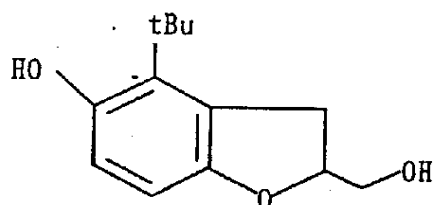
化合物 1



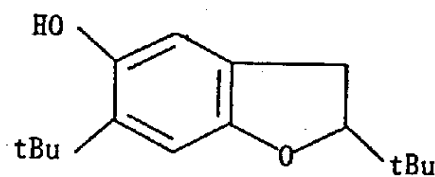
化合物 2



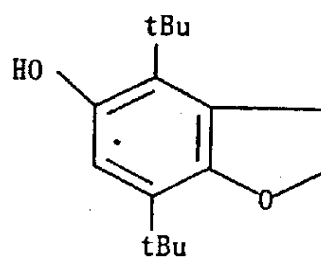
化合物 3



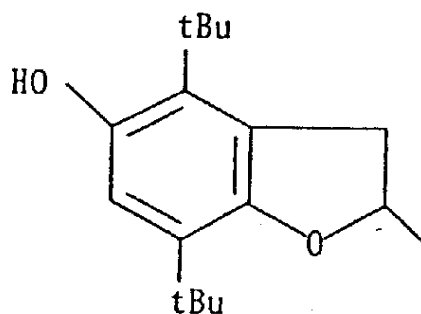
化合物 4



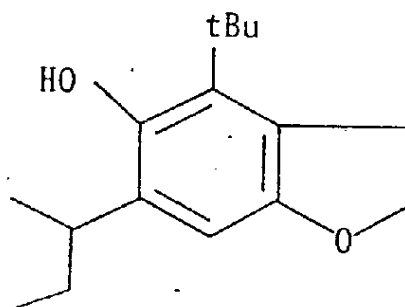
化合物 5



化合物 6



化合物 7



试验例 1 硫代巴比土酸反应性物质量

按照 Havel 等的方法 (Havel R. J. et al, J. Clin. Invest., 34, 1345 (1955)) 向配制好的兔子 LDL 中加入 Cu^{2+} $5\mu\text{M}$, 加温, 以生成的硫代巴比土酸反应性物质量 (TBARS 量) 作为指标, 研究化合物的抗氧化作用。

添加检体时的 TBARS 生成量

$$\text{TBARS 生成量} = \frac{\text{添加检体时的 TBARS 生成量}}{\text{溶剂中的 TBARS 生成量}} \times 100(\%)$$

溶剂中的 TBARS 生成量

结果表示在表 1 中。

表 1

化合物	化合物濃度	TBARS生成量 (%)	
		$10^{-6}M$	$10^{-5}M$
a		52.2	10.3
b		53.8	8.9
c		55.3	9.2
d		76.9	9.4
e		86.3	13.5
f		81.6	12.2
g		82.6	8.8
h		74.0	10.6
i		90.8	10.3
j		93.1	11.6
k		93.0	11.1
l		11.5	8.1
m		85.3	11.8
n		76.2	15.6
o		91.2	9.0
p		91.8	22.0
q		97.4	56.8
r		74.2	30.1
s		75.7	39.2
t		81.7	68.0
u		87.7	47.3
v		99.3	80.3
w		71.3	17.2
x		96.3	42.1
y		85.4	72.3
z		77.5	22.9

试验例 2 对于亚油酸的自动氧化产生的过氧化脂质自由基的效果作为过氧化脂质自由基的增敏剂是使用海萤属荧光素衍生物（2-甲基-6-(对甲氧苯基)-3,7-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-酮：MCLA），研究对亚油酸自动氧化产生的过氧化脂质自由基的效果。将 MCLA (0.2 μM)、含有亚油酸 (10mM) 的 0.5ml 正丁醇加到测定发光的小瓶中，测定在 37℃ 恒温槽中自动氧化而产生的光。

添加检体时的发光强度变化

$$MCLA = \frac{\text{添加检体时的发光强度变化}}{\text{添加溶剂时的发光强度变化}} \times 100(\%)$$

添加溶剂时的发光强度变化

结果表示在表 2 中。

表 2

化合物	化合物濃度	MCLA (%)	
		$2 \times 10^{-5} \text{M}$	$2 \times 10^{-4} \text{M}$
a		21	2
b		24	2
c		18	1
d		36	2
e		23	1
f		39	3
g		31	2
h		33	3
i		72	5
j		66	10
k		55	4
l		24	3
m		24	1
n		23	1
o		26	1
p		44	3
q		11	1
r		97	68
s		78	36
t		93	41
u		83	30
v		101	15
w		35	2
x		13	2
y		16	1
z		10	2
a		13	4

试验例 3 对于兔子 LDL 的 AAPH 产生的荧光性变性效果
 使用不通过活性氧的作为脂质过氧化反应的自由基引发剂的 2, 2'-偶氮(2-脒基丙烷)氢氯化物 (AAPH) (Sato K. et al, Arch. Biochem. Biophys., 279, 402 (1990)), 研究化合物对于兔子 LDL 引起的荧光性变化的效果。在按照 Havel 等的方法 (Havel R. J. et al., J. Clin. Invest., 34, 1345 (1955)) 配制的兔子的 LDL 中加入 AAPH 2mM, 在 37℃ 下加温 24 小时, 用凝胶过滤 HPLC 分离后, 用 EX. 360nm、Em. 430nm 处的荧光测定 LDL 组分的荧光性变性。

添加检体时 LDL 组分的荧光量

$$\text{AAPH} = \frac{\text{添加检体时 LDL 组分的荧光量}}{\text{添加溶剂时的 LDL 组分的荧光量}} \times 100(\%)$$

添加溶剂时的 LDL 组分的荧光量

结果表示在表 3 中。

表 3

化合物	A A P H (%)
	化合物濃度 $10^{-4}M$
a	8
b	17
c	16
d	49
e	42
f	63
g	66
h	42
i	27
j	2
k	65
m	45
n	46
o	31
p	70
t	85
u	78
v	72
w	39
x	31
y	84

从以上试验例 1 ~ 3 的结果可明显地看出，本发明的化合物具有优良的抗氧化性。进而，在试验例 1 的 TBARS 的实验系中，认为由 Cu^{2+} 产生的活性氧是直接的自由基引发剂，在此系统中即使水溶性的活性氧去除剂也是有效的，但是本发明的化合物在使用试验 3 的 AAPH 实验系中也是有效的，从这点可明确地看出本发明的化合物可以抑制用水溶性的活性氧去除剂不能抑制的由 Carbon - centered 自由基产生的过氧化连锁反应。这个事实告诉了我们本发明的化合物可进入 LDL 内部的脂质层，显示出有效的抗氧化作用。

试验例 4 亚油酸 - MCLA 系的化学发光

用以下条件，研究了由亚油酸的自动氧化而产生的脂质过氧化反应。

亚油酸 10mM

MCLA 2 μ M

1 - 丁醇溶液

作为反应液是使用将亚油酸和 MCLA (2 - 甲基 - 6 - (对甲氧苯基) - 3, 7 - 二氢咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪 - 3 - 酮) 混合在 1 - 丁醇中，并保存在冰中的混合物。将反应液分取在测定化学发光用的比色池中、使用测定用恒温槽，分配后立即测定在 37 °C 下，随时间的由自动氧化而产生的化学发光。标准发光强度的测定是在发光约达到最大时的 2 ~ 4 分钟后进行。结果表示在表 4 中。

表 4

化合物	50%阻止浓度 (μM)
比较化合物 1	62
比较化合物 2	54
比较化合物 3	54
比较化合物 4	42
比较化合物 5	41
比较化合物 6	19
比较化合物 7	7
h	9
c	7
a	7
q	5
f	8
m	7
n	9
x	5
z	6

从表 4 表示的结果可以明确地看出在酚羟基的两邻位有高疏水性基的化合物具有很高的抗氧化活性。

试验例 5 对黄嘌呤氧化酶（过氧化生成系）的抑制效果。

用以下条件，在水溶液中研究由黄嘌呤过氧化酶（XOD）——次黄嘌呤（HX）系引起的反应。

黄嘌呤过氧化酶	0.1 U/ml
次黄嘌呤	400 μ m
鲁米诺	400 μ m
Hepes 缓冲液 (pH 7.4)	100 μ m

将次嘌呤和鲁米诺混合在 Hepes 缓冲液中并保存在冰中作为反应液使用。在 37 °C 下反应液被保温 10 分钟，通过加入黄嘌呤过氧化酶溶液开始反应。测定是在添加黄嘌呤、并搅拌后进行，标准是测定在反应后的发光强度。在此实验中，检测对来自黄嘌呤过氧化酶的酶反应而生成过氧化物的鲁米诺的依存性发光，可以测定对过氧化物的反应性。结果表示在表 5 中。

表 5

化合物	化学发光强度()	
	化合物浓度	与对照物相比%
	20 μ M	200 μ M
比较化合物 1	23.9	6.3
比较化合物 2	32.7	3.2
比较化合物 5	21.9	8.2
比较化合物 6	31.9	24.0
比较化合物 7	55.8	17.5
g	88.6	104.8
a	41.8	26.1
f	91.0	102.4
m	83.1	89.8
n	100.3	104.9
x	84.5	85.6
y	94.2	110.2
z	99.2	107.5

试验例 6 乳过氧化物酶系(单线态氧系)的抑制效果

用以下的条件,检查对乳过氧化物酶的反应系的效果。

乳过氧化物酶	10 μ g/ml
H ₂ O ₂	0.1 %
NaBr	20 mM
鲁米诺	400 μ M
乙酸缓冲液 pH 4.5	100 μ M

将过氧化氢、溴化钠和鲁米诺混合在乙酸缓冲液中并保存在冰中作为反应液使用。把反应液在 37 °C 下保温约 10 分钟，通过添加乳过氧化物酶溶液开始反应。测定是在添加、搅拌乳过氧化物酶后立即进行、标准是测定反应从一开始的发光强度，在此实验中，检测对来自黄嘌呤过氧化酶的酶反应生成的单线态氧的鲁米诺的依存性化学发光。能测定出对单线态氧的反应性。结果表示在表 6 中。

表 6

化合物	化学发光强度 (与对照物相比 %)	
	化合物浓度	
	20 μ M	200 μ M
比较化合物 1	77.6	6.0
比较化合物 2	82.1	15.1
比较化合物 5	95.3	4.5
比较化合物 6	105.8	8.1
比较化合物 7	86.2	0.8
g	97.0	76.0
a	94.5	56.6
q	104.0	73.4

从试验例 5, 6 的结果可以明显地看出，在酚羟基的两邻位有高疏水性基的化合物与所谓过氧化物、单线态氧的活性氧的反应性低。特别是在单线态氧的系统中，在酚羟基的两邻位上是叔丁基的本发明化合物与邻位的一方是仲丁基的化合物（比较化合物 7）比较，其反

应性特别低。这说明了本发明的化合物与特开平 2-121975 号公报等上记载的以往的抗氧化剂相比显示了在与氧化有关的多种自由基中，对担当脂质过氧化反应的自由基种类可有效地进行反应，阻止脂质过氧化作用的选择性非常高。

下述实施例用以详细地说明本发明，但本发明并不受这些实施例的限制。

实施例 1：2, 4, 6-三叔丁基-5-羟基苯并咪唑（化合物 t）及 4, 6-二叔丁基-5-羟基苯并咪唑（化合物 r）的合成

往 35g (0.18mol) 4-叔丁基-5-羟基苯并咪唑 (J. Org. Chem. 53, 4135 (1988)), 70g (0.84mol) 叔丁醇及 50ml 氯仿形成的溶液中于冰冷却下滴加 140ml 甲磺酸。于 0℃ 搅拌 20 分钟后倾入冰水中，接着，将混合物用 1 N 氢氧化钠水溶液中和，用乙酸乙酯提取，提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（用正己烷洗脱）精制，得 10.87g (收率 20%)

2, 4, 6-三叔丁基-5-羟基苯并咪唑。同时还得到较低收率的 4, 6-二叔丁基-5-羟基苯并咪唑。

2, 4, 6-三叔丁基-5-羟基苯并咪唑

熔点：115.5℃（淡黄色微粒状结晶）

质谱：302 (M⁺), 287, 57

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.33 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 5.06 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3641, 2969

4, 6-二叔丁基-5-羟基苯并呋喃

熔点: 60.3°C (淡黄色微粒状结晶)

质谱: 246 (M^+), 231, 57

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.49 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 5.11 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.35 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=2.4$ Hz)

IR (cm^{-1}) 3648, 2960

实施例 2: 2, 4, 6-三叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃 (化合物 h) 的合成

往 24.7g (82mmol) 2, 4, 6-三叔丁基-5-羟基苯并呋喃中加 76ml 三乙基硅烷, 冰冷却下滴加 38ml 三氟乙酸, 0°C 下搅拌 15 分钟, 室温下搅拌 15 分钟后, 加到冰水中将混合液用 1 N 氢氧化钠水溶液中和, 用乙酸乙酯提取。提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (氯仿) 精制得 19.0g (收率 76%) 2, 4, 6-三叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃。

熔点: 91.4°C (白色针状结晶、用正己烷重结晶)

质谱: 304 (M^+), 289, 57

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 0.97 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.22 (dd, 2H, $J=8.0$ Hz, $J=11.0$ Hz), 4.24 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz, $J=11.0$ Hz), 4.66 (s, 1H) 6.67 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3669, 2973

实施例 3 : 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪唑
(化合物 a) 的合成

冰冷却下往 2.84g (15mmol) 4-叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪唑 (J. Org. Chem. 53, 4135 (1988)), 10g (120mmol) 叔丁醇及 20ml 氯仿形成的溶液中滴加 10ml 甲磺酸, 0℃下搅拌 15 分钟后注入冰水中, 混合液用 1 N 氢氧化钠水溶液中和, 用乙酸乙酯提取。提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (用正己烷洗脱) 提纯, 得 210mg (收率 6%) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪唑。

熔点: 113.4℃ (无色微粒状结晶、从正己烷中重结晶)

质谱: 248 (H^+), 233, 191, 57

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 3.40 (t, 2H, $J=8.0Hz$),
4.37 (t, 2H, $J=8.0Hz$), 4.72 (s, 1H) 6.68 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3623, 2969

参考例 1 5-苄氧基-4-叔丁基苯并咪唑的合成

将 40g (0.21mol) 4-叔丁基-5-羟基苯并咪唑 (J. Org. Chem. 53, 4135 (1988)), 43g (0.25mol) 苄基溴及 28.8g (0.21mol) 碳酸钾溶于 200ml N, N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌一昼夜, 蒸出 N, N-二甲基甲酰胺之后, 加水并用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱) 提纯, 得 49.1g (收率 83%) 5-苄氧基-4-叔丁基苯并咪唑, 为无色油状物。

质谱 280 (M^+), 224, 189, 161, 91

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.57 (s, 9H), 5.06 (s, 2H), 6.86-7.43 (m, 9H)

参考例 2 5-苄氧基-4-叔丁基-2-甲酰基苯并咪唑的合成

于冰冷却下, 往 17ml (0.22mol) N, N-二甲基甲酰胺中滴加 26.2ml (0.29mol) 氧氯化磷, 继续滴加 40g (0.14mol) 5-苄氧基-4-叔丁基苯并咪唑于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中的溶液, 室温下搅拌 20 分钟后, 80 °C 下搅拌 2 小时, 冷却后把反应液注入水中用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱) 提纯, 得 16.2g (收率 36%) 5-苄氧基-4-叔丁基-2-甲酰基苯并咪唑。

熔点: 135.7°C

质谱 308 (M^+), 91

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.58 (s, 9H), 5.10 (s, 2H), 7.20-7.48 (m, 7H),
7.92 (s, H), 9.76 (s, 1H)

参考例 3: 4-叔丁基-5-羟基-2-羟甲基-2,3-二氢苯并咪唑

将 5.0g (16mmol) 5-苄氧基-4-叔丁基-2-甲酰基苯并咪唑溶于 260ml 的 25:1 的乙酸乙酯-乙酸混合液中, 加 5.0g 10% 钯/炭于氢气气氛中搅拌 48 小时, 过滤钯/炭后, 滤液用饱和碳酸氢

钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并浓缩，将浓缩物吸附于硅胶色谱，用4:1的己烷-乙酸乙酯混合溶剂洗脱，得3.1g(收率87%)4-叔丁基-5-羟基-2-羟甲基苯并呋喃，为无色油状物。

质谱 222 (M^+), 207, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.44 (s, 9H), 2.95 (bs, 1H), 3.09-3.91 (m, 4H),
4.51-4.93 (m, 1H), 6.04 (bs, 1H), 6.46 (s, 2H)

参考例4: 4-叔丁基-2-氯甲基-5-羟基-2,3-二氢苯并呋喃的合成

于430mg(1.9 mmol)4-叔丁基-5-羟基-2-羟甲基-2,3-二氢苯并呋喃的苯(15ml)溶液中加180mg(2.2 mmol)吡啶,继之于冰冷却下滴加310mg(2.6 mmol)亚硫酸氯,恢复至室温后回流加热一昼夜.冷后加水,用乙酸乙酯提取,有机层用饱和碳酸氢钠水溶液,继之用水洗,用无水硫酸镁干燥并浓缩,浓缩物用硅胶色谱(氯仿洗脱)提纯,得280mg(收率61%)4-叔丁基-2-氯甲基-5-羟基-2,3-二氢苯并呋喃,为无色油状物。

质谱 242 ($M+2$), 240, (M^+), 227, 225, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.07-3.83 (m, 4H), 4.56 - 5.02 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 6.47 (s, 2H)

实施例4: 4,6-二叔丁基-2-氯甲基-5-羟基-2,3-二氢苯并呋喃(化合物1)的合成

于冰冷却下，往 280mg (1.2mol) 4-叔丁基-2-氯甲基-5-羟基-2,3-二氢苯并咪唑和500mg (6.0mmol) 叔丁醇的氯仿溶液中滴加 1.2ml 甲磺酸，于 0℃下搅拌 15 分钟后注入水中，混合液用 1 N 氢氧化钠水溶液中和，用乙酸乙酯提取，提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（用正己烷洗脱）提纯，得 10mg 4,6-二叔丁基-2-氯甲基-5-羟基-2,3-二氢苯并咪唑，为淡黄色油状物。

质谱 298 (M+2), 296, (M⁺), 283, 281, 57

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.41 (s, 9H), 1.50 (s, 9H) 3.19-3.91 (m, 4H),
4.58-5.03 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.69 (s, 2H)

IR (cm⁻¹) 3640, 2960

参考例 5 5-苄氧基-4-叔丁基-2-(1-辛烯基)苯并咪唑的合成

于氮气氛下，往 1.84g (4.2mmol) 正庚基三苯基磷溴化物的四氢咪唑 (10ml) 溶液中滴加 2.6ml (4.2mmol) 1.6M 的正丁基锂的戊烷溶液，室温搅拌 30 分钟后，滴加 1.0g (3.2mmol) 5-苄氧基-4-叔丁基-2-甲酰基苯并咪唑的四氢咪唑 (10ml) 溶液，接着，在室温下再搅拌 30 分钟后，注入到冰水中用乙酸乙酯提取，有机层用饱和碳酸钠水溶液及水洗涤，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（氯仿洗脱）提纯得 1.14g (收率91%) 5-苄氧基-4-叔丁基-2-(1-辛烯基)苯并咪唑

质谱 392 (M⁺), 301, 277, 167, 91, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.89 (t, 3H), 1.13-1.72 (m, 8H), 1.56 (s, 9H),
1.93-2.62 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.02-6.40 (m,
2H), 6.78-7.46 (m, 8H)

参考例 6 : 4-叔丁基-5-羟基-2-辛基苯并咪唑的合成

于 1.1g (2.9mmol) 5-苄氧基-4-叔丁基-2-(1-辛烯基)苯并咪唑的乙酸 (50ml) 溶液中加 1.1g 10% 钯/炭于氢气氛中搅拌 36 小时, 滤去钯/炭后于蒸发器中蒸出溶剂, 浓缩物用硅胶色谱 (氯仿) 提纯, 得 600mg (收率 69%) 4-叔丁基-5-羟基-2-辛基苯并咪唑, 为淡黄色油状物。

质谱 302 (M^+), 287, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.87 (t, 3H), 1.06-1.83 (m, 12H), 1.57 (s, 9H),
2.70 (t, 2H), 4.67 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J=8.4Hz),
6.68 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J=8.4Hz)

参考例 7 4-叔丁基-5-羟基-2-辛基苯并咪唑的合成

往 300mg (1.0mmol) 4-叔丁基-5-羟基-2-辛基苯并咪唑中加 2.8ml 三乙基硅烷, 冰冷却下滴加 1.4ml 三氟乙酸, 0°C 下搅拌 15 分钟, 室温下搅拌 1 小时后, 注入冰水中, 用乙酸乙酯提取, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (氯仿) 提纯, 得 52mg (收率 83%) 4-叔丁基-5-羟基-2-辛基-2,3-二氢苯并咪唑, 为无色油状物。

质谱 304 (M^+), 289, 137, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.87 (t, 3H), 1.12-1.75 (m, 14H), 1.44 (s, 9H),
2.75-3.70 (m, 2H), 4.09-4.68 (m, 1H), 4.45 (s, 1H),
6.42 (s, 2H)

实施例 5 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基-2, 3-二氢苯并呋喃 (化合物 8) 的合成

于冰冷却下, 往 510mg (1.7mmol) 4-叔丁基-5-羟基-2-辛基-2, 3-二氢苯并呋喃, 850mg (10.0mmol) 叔丁醇及 2 ml 氢仿形成的溶液中滴加 1.5ml 甲磺酸, 0°C 下搅拌 15 分钟, 注入冰水中; 混合液用 1 N 氢氧化钠水溶液中和, 乙酸乙酯提取, 提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (正己烷) 提纯, 得 83mg 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基-2, 3-二氢苯并呋喃, 为淡黄色油状物。

质谱 360 (M^+), 345, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.90 (t, 3H), 1.12-1.95 (m, 14H), 1.42 (s, 9H),
1.50 (s, 9H), 2.80-3.70 (m, 2H), 4.35-4.80 (m, 1H),
4.67 (s, 1H), 6.63 (s, 2H)

IR (cm^{-1}) 3624, 2935

参考例 8 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基苯甲醚的合成

将 23.6g 4-羟基-3, 5-二叔丁基苯甲醚溶于 150ml 乙醇

中，加 0.5ml 浓硫酸，70℃下搅拌 2 小时。减压下浓缩反应液，加饱和碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯提取，用无水硫酸镁干燥并浓缩，将析出的固体用甲醇-水（2:1）重结晶，得 24.5g（收率 88%）4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基苯甲醚，白色固体。

熔点：96.6℃

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.06 (s, 18H), 2.02 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 6.53 (s, 2H)

质谱 278 (M^+)

参考例 9 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基苯酚的合成

将 0.50g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基苯甲醚溶于 2 ml 二氯甲烷中，冰冷后滴加 0.31ml 三甲基甲硅烷碘，慢慢回到室温搅拌 2 天后，往反应液中加饱和碳酸氢钠水溶液，将其用乙醚提取，有机层用饱和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，浓缩后用硅胶色谱（含 15% 乙酸乙酯的正己烷）提纯，得 0.38g（收率 80%）4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基苯酚，白色固体

熔点：156.9℃

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.27 (s, 18H), 2.27 (s, 3H), 5.22 (brs, 1H), 6.67 (s, 2H)

质谱 222 (M^+)

参考例 9 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-1-(2-甲基-2

—丙烯氧基)苯的合成

冰冷搅拌下,于30分钟内向0.18g 60% 氢氧化钠(油中)的10ml N,N-二甲基甲酰胺的悬浮液中滴加溶于5ml N,N-二甲基甲酰胺中的1g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基苯酚,反应液回到室温后滴加0.45ml 3-氧-2-甲基-1-丙烯,室温下搅拌2小时,向反应液中加入15ml 饱和氯化铵水溶液,用乙醚提取有机层用水,饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并浓缩,浓缩物用硅胶色谱(含10%乙酸乙酯的正己烷)提纯,得1.08g(收率90%) 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-1-(2-甲基-2-丙烯氧基)苯,为无色透明液体。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 18H), 1.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.37
(brs, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.83 (s, 2H)

质谱 318 (M^+)

实施例6 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃的合成

将2.22g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-1-(2-甲基-2-丙烯氧基)苯溶于8ml N,N-二甲基苯胺中,氮气氛围中回流36小时,降至室温后真空浓缩,加1N盐酸5ml和10ml乙醚搅拌15分钟,分出有机层,水层用乙醚提取,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并浓缩,浓缩物用硅胶色谱(含5%乙酸乙酯的正己烷)提纯,得1.19g(收率54%) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃,为白色固体。

熔点：97.7℃

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.16-1.60 (m, 24H), 2.25 (s, 3H), 3.18 (s, 2H),
6.63 (s, 2H)

质谱 318 (M^+)

实施例 7 5-羟基-4, 6-二叔丁基-2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并呋喃 (化合物 C) 的合成

于氮气氛围中，往悬浮于 5 ml 四氢呋喃中的 0.10g 氢化锂铝中滴加溶于 6 ml 四氢呋喃中的 0.86g 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并呋喃，回流 4 小时，回到室温后，滴加水，以分解过量的氢化锂铝，加 5 ml 氢氧化钠水滴液用乙醚提取，有机层用饱和食水洗滌，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱 (含 5% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯，得 0.62g (收率 83%) 5-羟基-4, 6-二叔丁基-2, 2-二甲基-2, 3-二氢苯并呋喃，为白色固体。

熔点：139.6℃

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.42 (s, 18H), 1.50 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 4.70
(s, 1H), 6.66 (s, 1H)

质谱 276 (M^+)

IR (cm^{-1}) 3632, 2964, 1404, 1386, 1134

参考例 10 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-1-(2-丙烯氧

基)苯的合成

10g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基苯酚和 15.6g 碳酸钾溶于 300ml 丙酮中,加 6.55ml 3-溴-1-丙烯回流一昼夜。将反应液减压浓缩,加水,用乙醚提取,有机层用水,饱和含盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并浓缩,浓缩物用硅胶色谱(含10%乙酸乙酯的正己烷)提纯,定量地得到 11g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-1-(2-丙烯氧基)苯,无色液体。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 18H), 2.27 (s, 3H), 4.47 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 5.05-5.57 (brm, 2H), 5.68-6.37 (brm, 1H), 6.81 (s, 2H)

质谱 304 (M^+)

参考例 1 1 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-1-(2-丙烯氧基)苯酚的合成

11.0g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-1-(2-丙烯氧基)苯溶于 50ml N,N -二甲基苯胺中,氮气氛下回流 18 小时,回到室温后,减压浓缩,用硅胶色谱(含15%乙酸乙酯的正己烷)提纯,得 8.84g (收率 77%) 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-1-(2-丙烯氧基)苯酚,白色固体。

熔点: 103.6°C

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 3.52-3.84 (m, 2H), 4.88-5.42 (m, 3H), 5.68-6.45 (m, 1H),

6.79 (s, 1H)

质谱 304 (M⁺)

参考例 12 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-1-(2-甲基-2-丙烯氧基)-2-丙基苯的合成

0.90g 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(2-丙烯氧基)苯酚溶于 15ml 乙酸乙酯中, 往其中加 0.005g 10% 钨/炭, 于氢气氛下激烈搅拌 18 小时, 过滤钨/炭后浓缩, 将其溶于 5ml N, N-二甲基甲酰胺中。冰冷却下滴加悬浮于 7ml N, N-二甲基甲酰胺中的 0.14g 氢氧化钠 (60%, 油中)。反应液回到室温后滴加 0.35 ml 3-氯-2-甲基-1-丙烯, 在室温搅 2 小时后, 往反应液中加 15ml 水, 用乙醚提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (含 5% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯, 得 0.82g (收率 77%) 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-1-(2-甲基-2-丙烯氧基)-2-丙基苯, 无色液体。

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.70-1.72 (s, 23H), 1.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H),
2.65-3.12 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 5.06 (d, J=9.0Hz,
2H), 6.82 (s, 1H)

质谱 360 (M⁺)

实施例 8 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2, 2-二甲基-7-丙基-2, 3-二氢苯并咪唑的合成

0.82g 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-1-(2-甲基-2-

-丙烯氧基)-2-丙基苯溶于 8ml N,N-二甲基苯胺中, 氮气
氛中回流 18 小时, 回到室温后, 减压浓缩, 加 1 N 盐酸 5ml 和 10
ml 乙醚搅 15 分钟, 分离有机层, 用乙醚提取水层, 合并有机相,
用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并浓缩, 用饱和食盐水洗涤,
用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (含 5% 乙酸乙酯的正
己烷) 提纯, 得 0.60g (收率 73%) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁
基-2,2-二甲基-7-丙基-2,3-二氢苯并咪喃, 淡黄色固
体。

熔点: 106.0°C

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.55 -2.08 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.72 (t, J=7.0 Hz,
2H),

3.17 (s, 2H)

质谱 360 (M^+)

实施例 9 5-羟基-4,6-二叔丁基-2,2-二甲基-7-丙
基-2,3-二氢苯并咪喃 (化合物 q) 的合成

氮气氛下, 将 0.08g 氯化锂铝悬浮于 5ml 四氢咪喃中, 滴加溶
于 5 ml 四氢咪喃中的 0.60g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-
2,2-二甲基-7-丙基-2,3-二氢苯并咪喃, 回流 4 小时。
回到室温后加水分解掉过量的氯化锂铝, 加 1 N 氢氧化钠水溶液 5ml,
用乙醚提取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物
用硅胶色谱 (含 5% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯, 得 0.17g (收率 32%)
的 5-羟基-4,6-二叔丁基-2,2-二甲基-7-丙基-2,

3-二氢苯并呋喃，淡黄色固体。

熔点：90.3°C (分解)

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.70-2.10 (s, 9H), 2.57-3.10 (m, 4H), 3.23 (s, 2H) 4.83 (s, 1H)

质谱 318 (M^+)

IR (cm^{-1}) 3648, 2952, 2868, 1368, 1366, 1290, 1260, 1152, 924

实施例 10 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基-2, 3-二氢苯并呋喃 (化合物 b) 的合成

将 1.0g (3.3mmol) 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(2-丙烯氧基)苯酚溶于 10ml 二氯甲烷中，氮气氛下滴加 0.7ml 三氟化硼-乙醚，室温下搅一昼夜，加水后，用乙酸乙酯提取，提取液用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物溶于 5 ml 四氢呋喃中，氮气氛下滴加到悬浮于 5 ml 四氢呋喃的 76ml 氯化锂铝悬浮液中，回流 3 小时，回到室温后，滴加水，加入 1 N 氢氧化钠溶液，用乙醚提取。有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱 (含 10% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯，得 450mg (收率 52%) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基-2, 3-二氢苯并呋喃。

熔点：86.8°C

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

质谱 262 (M^+), 247, 205, 57

δ ppm 1.40 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.80-3.80

(m, 2H), 4.42 - 4.92, (m, 1H), 4.71 (s, 1H) 6.70
(s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3616, 2960

参考例 13 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(氯乙酰氨基甲基)苯酚和 6-乙酰氧基-5, 7-二叔丁基-3-(2-氯乙酰基)-2, 3-二氢-1, 3, 4H-苯并噁嗪的合成

29g (0.11mmol) 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-苯酚溶于 200ml 乙酸和硫酸 (9:1) 的混合液中, 加 34g (0.28mol) N-羧甲基-2-氯乙酰胺, 室温搅 48 小时, 然后将反应液注入水中, 用 1N 氢氧化钠水溶液中和后, 用乙酸乙酯提取, 有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩即可用于下述反应。将一部分浓缩物用硅胶吸附, 用己烷-乙酸乙酯 (4:1) 的混合溶剂洗脱, 生成物是 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(氯乙酰氨基甲基)苯酚和 6-乙酰氧基-5, 7-二叔丁基-3-(2-氯乙酰基)-2, 3-二氢-1, 3, 4H-苯并噁嗪。

4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(氯乙酰氨基甲基)苯酚
(无色油状物)

质谱 369 (M^+), 327, 234, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 4.00
(s, 2H), 4.73 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 6.88 (s, 1H),
7.54 (t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$.)

6-乙酰氧基-5, 7-二叔丁基-3-(2-氯乙酰基)-2, 3

-二氢-1, 3, 4 H-苯并噁嗪 (无色油状物)

质谱 381 (M^+), 339, 304, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.83 (s, 1H)

参考例 1 4 4-乙酰氧基-2-氨基甲基-3, 5-二叔丁基苯酚的合成

将参考例 1 3 得到的浓缩物溶于 550ml 乙醇-浓盐酸 (10:3) 混合溶液中加热回流 2 小时, 冷后将反应液注入水中, 用 1 N 氢氧化钠水溶液和后, 用乙酸乙酯提取, 有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩, 即可用于下述反应, 将一部分浓缩物用硅胶色谱吸附, 用氯仿-甲醇 (4:1) 的混合溶剂洗脱, 主要得到 4-乙酰氧基-2-氨基甲基-3, 5-二叔丁基苯酚。

4-乙酰氧基-2-氨基甲基-3, 5-二叔丁基苯酚 (无色油状物)。

质谱 293 (M^+), 234, 191, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.27 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 5.18 (bs, 2H), 6.85 (s, 1H)

实施例 1 1 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-羟基苯甲醛的合成

把参考例 1 4 得到的浓缩物溶于 636ml 乙酸-水 (11:3) 的混

合物中，加 19.3g (0.11mol) 六亚甲基四胺，加热回流 4 小时，接着加 4.5N 盐酸 85ml，加热回流 20 分钟，冷后将反应液注入水中，用 1 N 氢氧化钠水溶液中和，用乙酸酯提取，有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（氯仿）精制，得 19.0g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-羟基苯甲醛

熔点：79.0°C

质谱 292 (M^+), 250, 235, 217, 57

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.35 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 2976, 1758

参考例 15 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2-乙基-1-丁烯基)苯酚的合成

于氮气气氛下，往 1.3g (8.6mmol) 1-溴戊烷的四氢呋喃 (10ml) 溶液中加 0.21g (8.6mg, atom) Mg，酰化成格利雅尔试剂，往其中滴加 1.0g (3.4mmol) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-羟基苯甲醛的四氢呋喃 (5ml) 溶液，室温搅拌 30 分钟，往反应液中加 7ml 水-浓盐酸 (5:2) 的混合液，室温搅 30 分钟，反应液用乙酸乙酯提取，有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（含 10% 乙酸乙酯的正己烷）提纯，得 0.85g (收率 72%) 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2-乙基-1-丁烯基)苯酚

质谱 346 (M^+), 304, 289, 57

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 0.78-1.57 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.37 (s, 9H),
1.37-2.48 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 5.38 (d, 1H),
6.17 (s, 1H), 6.87 (s, 1H)

实施例 1 2 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2, 2-二乙基,
2, 3-二氢苯并咪唑的合成

0.85g (2.5mmol) 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(2-乙基-1-丁烯基)苯酚溶于 10ml 二氯甲烷中, 氮气氛下滴加 0.4ml BF_3 -乙醚, 室温搅 3 小时, 加水后用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗净, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(含 10% 乙酸乙酯的正己烷)提纯, 得 0.45g (收率 53%) 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2, 2-二乙基-2, 3-二氢苯并咪唑。

质谱 346 (M^+), 304, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.80-1.79 (m, 10H), 1.29 (s, 9H), 1.37 (s, 9H),
2.26 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 6.71 (s, 1H)

实施例 1 3 4, 6-二叔丁基-2, 2-二乙基-5-羟基-2,
3-二氢苯并咪唑的(化合物 d)的合成

氮气氛下, 向 5 ml 四氢咪唑中悬浮着 76mg 氢化锂铝的悬浮液中滴加 0.17g (0.5mmol) 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2, 2-二乙基-2, 3-二氢苯并咪唑的四氢咪唑(5 ml)溶液, 加热回流 3 小时, 回到室温, 加 5ml 1 N 氢氧化钠水溶液, 用乙醚提

热回流 3 小时，回到室温，加 5ml 1 N 氢氧化钠水溶液，用乙醚提取，有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（含 10% 乙酸乙酯的正己烷）提纯，得 130mg（收率 87%）4, 6-二叔丁基-2, 2-二乙基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪喃。

质谱 304 (M^+), 289, 163, 57

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 0.92 (t, 3H), 1.20-1.87 (m, 8H), 1.43 (s, 9H),
1.51 (s, 9H), 3.17 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.62
(s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3663, 2975

用同样方法合成下述化合物：

4, 6-二叔丁基-2, 2-二正丙基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪喃（化合物 e）

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 0.92 (t, 3H), 1.17-1.82 (m, 8H), 1.40 (s, 9H),
1.49 (s, 9H), 3.17 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 6.60
(s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3662, 2971

质谱 332 (M^+),

4, 6-二叔丁基-2, 2-二正丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪喃（化合物 f）

质谱 360 (M^+)

^1H NMR (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.90 (t, 6H), 1.11-1.75 (m, 12H), 1.41 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.17 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 6.61 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3663, 2964

4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪唑-2-螺-1'-环戊烷 (化合物 m)

熔点 101.5 $^{\circ}\text{C}$

质谱 302 (M^+)

^1H NMR (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.67-2.02 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 6.63 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3644, 2979

4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪唑-2-螺-1'-环己烷 (化合物 n)

熔点 124.5 $^{\circ}\text{C}$

质谱 316 (M^+)

^1H NMR (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.20-1.90 (m, 10H), 1.39 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.15

(s, 2H), 4.61 (s, 1H), 6.61
(s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3650, 2934
4, 6-二叔丁基-2, 2-二苯基-5-羟基-2, 3-二氢苯并
咪唑 (化合物 j)

熔点 115.3°C

质谱 400 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.27 (s, 9H), 1.48 (s, 9H),
4.72 (s, 1H), 4.91 (d, 1H, J
=2.0Hz), 5.26 (d, 1H, J=2.
0Hz), 6.88-7.41 (m, 11H)

IR (cm⁻¹) 3642, 2961

4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪唑-2-螺-1'-
-环庚烷 (化合物 o)

熔点 91.6°C

质谱 344 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.30-2.03 (m, 12H), 1.38
(s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.20
(s, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.61
(s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3646, 2927

4, 6-二叔丁基-2, 2-二苄基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃 (化合物 k)

熔点 128.5°C

质谱 328 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.39 (s, 18H), 2.96 (s, 4H),
3.23 (s, 2H), 4.56 (s, 1H),
6.63 (s, 1H), 7.20 (s, 10H)

IR (cm⁻¹) 3661, 2970

4, 6-二叔丁基-2, 2-二异丙基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃 (化合物 i)

质谱 332 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.92 (dd, 12H, J=6.0Hz), 1.39 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.01 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.52 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3658, 2972

4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃-2-螺-1'-环辛烷 (化合物 p)

质谱 344 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.40 (s, 9H), 1.47-1.94 (m, 14H), 1.50 (s, 9H), 3.18 (s,

2H), 4.67 (s, 1H), 6.63 (s,
1H)

IR (cm⁻¹) 3660, 2933

4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并咪喃-2-螺-4'-
-四氢吡喃

熔点 181.4°C

质谱 318 (M⁺)

¹H NMR (60MHz, CDCl₃)

δ ppm 1.41 (s, 9H), 1.50 (s, 9H),
1.72-1.92 (m, 4H), 3.23 (s,
2H), 3.74-3.96 (m, 4H), 4.
72 (s, 1H), 6.73 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3365, 2972

4, 6-二叔丁基-2, 2-二正戊基-5-羟基-2, 3-二氢苯
并咪喃 (化合物 x)

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.88 (t, 6H), 1.30 (br, 12H)
1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),
1.62 (m, 4H), 3.18 (s, 2H),
4.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3652, 2956

质谱 388 (M⁺)

4, 6-二叔丁基-2, 2-二正辛基-5-羟基-2, 3-二氢苯
并咪喃 (化合物 y)

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.88 (m, 6H), 1.26 (bs, 24H)
. 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),
1.59-1.65 (m, 4H), 3.18 (s,
2H), 4.66 (s, 1H), 6.62 (s,
1H)

质谱 472 (M^+)

4,6-二叔丁基-2,2-二正庚基-5-羟基-2,3-二氢苯
并呋喃

1H NMR (270MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 0.87 (t, 6H), 1.27 (br, 20H)
. 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),
1.62 (m, 4H), 3.18 (s, 2H),
4.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3656, 2928

质谱 444 (M^+)

4,6-二叔丁基-2,2-二正己基-5-羟基-2,3-二氢苯
并呋喃

1H NMR (270MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 0.87 (t, 6H), 1.28 (br, 16H)
. 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),
1.63 (m, 4H), 3.19 (s, 2H),
4.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3650, 2920

质谱 416 (M^+)

参考例 1 6 2, 6-二叔丁基-3-甲基-4-四氢吡喃氧基苯酚的合成

将 49g 2, 6-二叔丁基-3-甲基-1, 4-苯醌溶于 300ml 二氯甲烷中, 氮气氛中加 15 g 硼化钠, 进而滴加 30ml 甲醇, 搅拌 3 小时后, 注入 5% 盐酸中用二氯甲烷提取, 提取液用水洗后用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂。残留物溶于 200ml 二氯甲烷中, 加 26ml 3, 4-2 H-二氢吡喃和催化量的对甲苯磺酸, 于室温搅拌一夜。反应液用水洗, 用硫酸钠干燥, 蒸出溶剂。残留物用硅胶色谱 (含 10% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯, 得 54.4g (收率 81%) 2, 6-二叔丁基-3-甲基-4-四氢吡喃氧基苯酚, 无色油状物。

质谱: 320 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.8-1.9 (br, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 3.6-4.0 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 5.15 (br, 1H), 6.9 (s, 1H)

参考例 1 7 1-乙酰氧基-2, 6-二叔丁基-3-甲基-4-四氢吡喃氧基苯的合成

4.4g 2, 6-二叔丁基-3-甲基-4-四氢吡喃氧基苯酚溶于 50ml 四氢呋喃中, 于氮气氛及 0℃ 下, 滴加 1.1 当量的正丁基锂的正己烷溶液搅拌 30 分钟后, 加 1.08 (1.1 当量) 乙酰氯, 回到室温搅拌 3 小时, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙醚提取, 提取液用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂, 残留物用硅胶色谱 (含 10% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯, 得 4.09g (收率 82%)

1 - 乙酰氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 四氢吡喃氧基苯。

质谱: 362 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.8-1.8 (br, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.42 (s, 9H),
2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.4-4.1 (m, 2H), 5.28
(m, 1H), 7.07 (s, 1H)

参考例 1 8 4 - 乙酰氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 2 - 甲基苯酚

4.09g 1 - 乙酰氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 四氢吡喃氧基苯溶于 20ml 四氢呋喃中, 加 3ml 10% 盐酸, 室温搅拌 3 小时, 将反应液倒入水中, 用乙醚提取, 提取液用 5% 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗, 用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂, 残留物用正己烷重结晶, 得 3.1g 4 - 乙酰氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 2 - 甲基苯酚

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.31 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.73 (m, 1H), 6.72 (s, 1H)

实施例 1 4 1 - 乙酰氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 丙氧基苯的合成

将 100mg 氢氧化钠悬浮于 5ml N, N - 二甲基甲酰胺中, 于 0°C 下往其中滴加 0.5g 4 - 乙酰氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 2 - 甲基苯酚的 N, N - 二甲基甲酰胺 (5 ml) 溶液, 20 分钟后加 0.2ml 丙基溴, 搅拌 2 小时后, 倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙醚提取。提取液用水, 饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂, 用 TLC

提纯，得到几乎很纯的 1 - 乙酰氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 丙氧基苯，直接用于下述反应。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.33 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 6.74 (s, 1H)

实施例 1 5 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 丙氧基苯酚 (化合物 u) 的合成

于氮气气氛中，往悬浮于 5 ml 四氢呋喃中的 100ml 氯化锂铝悬浮液中滴加 1 - 乙酰氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 丙氧基苯的四氢呋喃 (5 ml) 溶液，回流 3 小时，冰冷下往反应液中加入饱和氯化铵水溶液，将沉淀物和无水硫酸钠一起滤掉，浓缩母液，用硅胶色谱 (含 10% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯，得 150mg 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基 - 4 - 丙氧基苯酚，为无色油状物。

质谱 278 (M^+)

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.06 (t, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.45 (s, 9H), 1.61 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.85 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4.90 (m, 1H), 6.75 (s, 1H)

实施例 1 6 1 - 乙酰氧基 - 4 - 烯丙氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基苯和 1, 3 - 双 (4 - 乙酰氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 2 - 甲基苯氧基) 丙烷的合成。

将 110mg 氯化钠悬浮于 5ml N, N - 二甲基甲酰胺中，于 0 °C

向其中滴加在 5ml N, N - 二甲基甲酰胺中溶有 0.6g 4 - 乙酰氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 2 - 甲基苯酚。30 分钟后一次加入 0.36ml 1, 3 - 二溴丙烷, 搅拌 2 小时, 把反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙醚提取, 提取液用水及饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 蒸出溶剂, 残留物溶于 5ml N, N - 二甲基甲酰胺中, 加入上述方法配制的溶液 (0.4g 4 - 乙酰氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 2 - 甲基苯酚, 氢氧化钠 86mg, N, N - 二甲基甲酰胺 5 ml), 从 0℃ 升至室温, 2 小时后, 注入到饱和氯化铵水溶液中, 用上述方法处理, 残留物用硅胶色谱 (含 10% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯, 从最初的流份中得到 370mg 1 - 乙酰氧基 - 4 - 烯丙氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基苯; 从其后的流份中得到 200mg 1, 3 - 双 (4 - 乙酰氧基 - 3, 5 - 二叔丁基 - 2 - 甲基苯氧基) 丙烷。

1 - 乙酰氧基 - 4 - 烯丙氧基 - 2, 6 - 二叔丁基 - 3 - 甲基苯

^1H NMR (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.42 (s, 9H),
2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H),
4.44 (m, 2H), 5.0-5.5 (m, 2
H), 5.83-6.43 (m, 1H), 6.7
2 (s, 1H)

1, 3-双(4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-甲基苯氧基)
丙烷

^1H NMR (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.32 (s, 18H), 1.37 (s, 18H)
. 1.85 (m, 2H), 2.25 (s, 6H),
2.33 (s, 6H), 4.12 (m, 4H),
6.76 (s, 2H)

实施例 17 4-烯丙氧基-2, 6-二叔丁基-3-甲基-苯酚
(化合物 v) 的合成

将 1-乙酰氧基-4-烯丙氧基-2, 6-二叔丁基-3-甲基
苯按照实施例 15 同样的方法处理, 定量地得 4-烯丙氧基-2, 6
-二叔丁基-3-甲基苯酚, 淡黄色油状物。

质谱 276 (M^+)

^1H NMR (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.39 (s, 9H), 1.58 (s, 9H),
2.33 (s, 3H), 4.84 (s, 1H),
4.35 (m, 2H), 5.0
^{2m2} (5.5 (m, 2H), 5.7-6.3 (m, 1H)
. 6.64 (s, 1H)

实施例 18 1, 3-双(3, 5-二叔丁基-4-羟基-2-甲基苯氧基)丙烷(化合物 w)的合成

将 1, 3-双(4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-甲基苯氧基)丙烷按照实施例 15 同样的方法处理, 得到 1, 3-双(3, 5-二叔丁基-4-羟基-2-甲基苯氧基)丙烷, 产率 76%, 无色晶体。

质谱 512 (M^+)

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.42 (s, 18H), 1.60 (s, 18H), 2.15-2.4 (m, 2H),
2.35 (s, 6H), 4.06 (t, 4H, $J=6Hz$), 4.90 (s, 2H),
6.72 (s, 1H)

熔点 120.4°C

实施例 19 3-乙酰氧基-2, 4-二叔丁基-6-羟基-5-甲基苯甲醛的合成

将 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-甲基苯酚按照和参考例 13, 14-和实施例 11 相同的方法处理, 得到 3-乙酰氧基-2, 4-二叔丁基-6-羟基-5-甲基苯甲醛, 总收率 7%, 淡黄色晶体。

质谱 292 (M^+)

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.35
(s, 3H), 10.54 (s, 1H), 12.66 (s, 1H)

参考例 19 4-叔丁基-5-羟基-2-甲基苯并咪唑的合成

700mg (2.3mmol) 5-苄氧基-4-叔丁基-2-甲酰基苯并咪唑溶于 30ml 乙酸中, 加 700mg 10% 的钯/炭, 在氢气压力下 (5 个大气压) 搅拌 8 小时, 滤出钯/炭, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 将浓缩物用硅胶色谱吸附, 用己烷-乙酸乙酯 (4:1) 混合溶剂洗脱, 得 320mg (收率 68%) 4-叔丁基-5-羟基-2-甲基苯并咪唑, 淡黄色微粒状结晶。

熔点: 49.9°C

质谱 204 (M^+), 189

1H NMR (60MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 1.48 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, $J=8.8Hz$), 6.60 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, $J=8.8Hz$)

实施例 20 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基苯并咪唑 (化合物 s) 的合成

冰冷却下, 往 250mg (1.2mmol) 4-叔丁基-5-羟基-2-甲基-苯并咪唑和 500mg (6.0mmol) 叔丁醇的氯仿溶液中滴加 1.2 ml 甲磺酸, 在 0°C 搅拌 15 分钟后注入冰水中。混合液用 1 N 氢氧化钠水溶液中和, 用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (正己烷) 提纯, 得 35mg 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基苯并咪唑, 淡黄色油状物。

质谱 260 (M^+), 245, 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.61 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 5.07
(s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3651, 2964

参考例 20 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(1'-羟基-2', 6', 10', 14'-四甲基十五碳烷基)苯酚的合成

氮气氛下, 往 0.25g (10.2mg atom) 镁中加 3.4g (10.2mmol) 2-溴-6, 10, 14-三甲基十五碳烷的四氢呋喃 (15ml) 溶液, 配制成格利雅尔试剂。往其中滴加 1.0g (3.4mmol) 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-羟基苯甲醛的四氢呋喃 (5ml) 溶液, 室温搅拌 30 分钟后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液, 反应液用乙酸乙酯提取。有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (含 10% 乙酸乙酯的正己烷) 提纯, 得 0.11g (收率 6%) 的 4-乙酰氧基-3, 5-二叔丁基-2-(1'-羟基-2', 6', 10', 14'-四甲基十五碳烷基)苯酚, 为无色油状物。

质谱 486 (M^+), 57

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.85 (d, 15H), 1.02-1.95 (m, 22H), 1.27 (s, 9H),
1.37 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.95 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$),
5.08 (dd, 1H, $J=3.4\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$), 6.73 (s, 1H),
7.88 (s, 1H)

实施例 2 1 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基-2-(4'-8'-1,2'-三甲基十三碳烷基)-2,3-二氢苯并咪唑的合成
将 0.11g (0.2mmol) 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(1'-羟基-2',6',10',14'-四甲基十五碳烷基)苯酚溶于 5 ml 二氯甲烷中, 氮气氛下滴加 0.2ml BF_3 -乙醚, 室温搅一昼夜, 加水, 用乙酸乙酯提取。提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用 3 ml 四氢呋喃溶解, 氮气氛下滴加到悬浮于 2 ml 四氢呋喃的 10mg 氢化锂铝的悬浮液中, 回流 2 小时, 回到室温, 滴加水, 加 1 N 氢氧化钠水溶液 5 ml, 用乙醚提取, 有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(正己烷)提纯, 得 54mg (收率 56%) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基-2-(4'-8'-1,2'-三甲基十三碳烷基)-2,3-二氢苯并咪唑, 无色油状物。

质谱 486 (M^+), 471, 149, 57

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.83-0.88 (m, 12H), 1.08-1.64 (m, 18H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.14 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 3.27 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 4.68 (s, 1H), 6.63 (s, 1H)

IR (cm^{-1}) 3656, 2956

参考例 2 1 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2,2-二异戊基-1-羟乙基)苯酚的合成

氮气氛下, 将 24.3g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-

羟基苯甲醛和 47.0g 5-溴-2,8-二甲基壬烷溶于 200ml 四氢呋喃中，冰冷下往其中加 2.8g 锂，搅拌一夜。将反应液注入水中，用饱和氯化铵水溶液中和，用乙醚提取，提取液用饱和盐水洗，用无水硫酸镁干燥，蒸出溶剂，残留物用硅胶色谱（用含 10% 正己烷洗脱）提纯，得 17.0g（收率 46%）4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2,2-二异戊基-1-羟乙基)苯酚，无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.80-1.81 (m, 11H), 0.87 (d, 12H), 1.25 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 3.51 (br, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)

质谱 448 (M^+)

实施例 2 2 5-乙酰氧基-2,2-二异戊基-4,6-二叔丁基-2,3-二氢苯并呋喃的合成

氮气氛围下，将 17.0g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2,2-二异戊基-1-羟乙基)苯酚溶于 200ml 二氯甲烷中，冰冷却下往其中滴加 4.7ml BF_3 -乙醚，室温搅一夜，加饱和碳酸氢钠水溶液，分出有机层后，水层用二氯甲烷提取，合并的提取液用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，蒸出溶剂，得 15.5g（收率 95%）5-乙酰氧基-2,2-二异戊基-4,6-二叔丁基-2,3-二氢苯并呋喃，无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.87 (d, 12H), 1.04-1.93 (m, 10H), 1.28 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 3.14 (s, 2H).

6.67 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) 2956, 1764

质谱 430 (M⁺)

实施例 2 3 2, 2-二异戊基-4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃 (化合物 2) 的合成

氮气氛下, 将 1.90g 氯化锂铝悬浮于 200ml 四氢呋喃中, 冰冷却下往其中滴加 17.4g 5-乙酰氧基-2, 2-二异戊基-4, 6-二叔丁基-2, 3-二氢苯并呋喃的四氢呋喃 (60ml) 溶液, 加热回流一夜, 回至室温后顺次加水, 饱和氯化铵水溶液, 用硅藻土过滤生成的不溶物, 滤液用乙醚提取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 蒸出溶剂, 残留物用硅胶色谱 (用正己烷洗脱) 提纯, 得 9.0g (收率 57%) 2, 2-二异戊基-4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃, 无色油状物。

¹ H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm 0.89 (d, 12H), 1.19-1.69 (m, 10H), 1.41 (s, 9H),
1.49 (s, 9H), 3.17 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 6.62
(s, 1H)

IR (cm⁻¹) 3652, 2956

质谱 388 (M⁺)

实施例 2 4 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃的合成

1) 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2-丙烯基)苯甲醚的合成

30g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2-丙烯基)苯酚和 13.8g 碳酸钾溶于 300ml 丙酮中, 往其中加 28g 碘甲烷, 回流一昼夜。冷后将反应液减压浓缩, 加水后用乙酸乙酯提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯, 定量地得到 31g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2-丙烯基)苯甲醚。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.34 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.30 (s, 3H),
3.63-3.68 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.88-5.02 (m, 2H),
5.89-6.02 (m, 1H), 6.83 (s, 1H)

质谱 318 (M^+)

2) 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-甲酰甲基苯甲醚的合成

19g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-(2-丙烯基)苯甲醚溶于 200ml 四氢呋喃-水(1:1)中, 往其中加 0.21g 四氧化铁和 26.9g 过碘酸钠, 室温搅拌 48 小时, 反应后加饱和硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(用含 25% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯, 得 16g (收率 83%) 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-甲酰甲基苯甲醚。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.36 (m, 9H), 1.40 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.77

(s, 3H), 3.87 (bs, 2H), 6.89 (s, 1H), 9.63 (bs, 1H)

质谱 320 (M^+)

3) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基苯并咪唑的合成

16g 4-乙酰氧基-3,5-二叔丁基-2-甲酰甲基苯甲醚溶于 100ml 二氯甲烷中, 冰冷下往其中滴加 7.1ml 碘化三甲基硅烷, 室温搅拌 1 小时, 加饱和硫代酸钠水溶液, 用氯仿提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯, 定量地得到 14.3g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基苯并咪唑, 白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.39 (m, 9H), 1.51 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 6.98 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.46 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$)

质谱 288 (M^+)

熔点: 87.7°C

4) 4,6-二叔丁基-5-羟基苯并咪唑(化合物 r)的合成

氮气氛下将 1.13g 氯化锂铝悬浮于 150ml 四氢咪唑中, 冰冷下往其中滴加 10g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基苯并咪唑的四氢咪唑(100ml)溶液。加热回流 3 小时, 回到室温后滴加水并加 10% 盐酸水溶液 100ml, 用乙酸乙酯提取, 有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯, 得 8.3g (收率 98%) 的 4,6-二叔丁基-5-羟基苯并咪唑。

5) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃(化合物 a)的合成

6.0g 4, 6-二叔丁基-5-羟基苯并呋喃溶于 50ml 乙酸中, 加 10% 钨/炭 5.0g, 在氢气压力为 4 个大气压下搅 15 分钟, 滤去钨/炭, 将滤液减压浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(用含 10% 乙酸乙酯的正己烷)提纯, 得 4.4g (收率 73%) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2, 3-二氢苯并呋喃, 为无色粒状晶体。

实施例 25 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基-2, 3-二氢苯并呋喃的合成

1) 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-甲酰基苯并呋喃的合成
冰冷却下往 0.4g N, N-二甲基甲酰胺中滴加 1.1g 氧氯化磷, 继之滴加 1.0g 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基苯并呋喃的 N, N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液, 室温搅拌 20 分钟, 80℃ 加热搅拌 75 分钟, 冷后将反应液注入水中, 用乙酸乙酯提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯, 得 0.95g (收率 86%) 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-甲酰基苯并呋喃, 无色粒状结晶。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.40 (m, 9H), 1.54 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)

质谱 316 (M^+)

熔点: 159.9℃

2) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(1-辛烯基)苯并咪喃的合成

氮气气氛下,将 4.2g 正庚基三苯基磷溴溶于 30ml 四氢咪喃中,往其中滴加 1.6M 正丁基锂的戊烷溶液 6.0ml,室温搅 90 分钟,滴加 2.54g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-甲酰基苯并咪喃的四氢咪喃 (200ml) 溶液,再加热回流一小时,冷却后加饱和氯化铵水溶液,加水,用乙酸乙酯提取,有机层用水,饱和食盐水洗,用无水硫酸镁干燥并浓缩,浓缩物用硅胶色谱(用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯,得 3.1g (收率 97%) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(1-辛烯基)苯并咪喃,无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.88 (t, 3H), 1.15-1.54 (m, 8H), 1.37 (s, 9H),
1.48 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 6.10
(m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)

质谱 398 (M^+)

3) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-辛基苯并咪喃的合成

3.1g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(1-辛烯基)苯并咪喃溶于 50ml 含 10% 乙酸的乙酸乙酯中,加 10% 的钯/炭 0.3g,于氢气气氛下搅 3 小时,滤去钯/炭,将滤液减压浓缩,浓缩物用硅胶色谱(用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯,得 2.95g (收率 96%) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-辛基苯并咪喃,无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.88 (t, 3H), 1.17-1.57 (m, 12H), 1.35 (s, 9H),
1.47 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.70 (t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$),
6.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)

质谱 400 (M^+)

4) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基苯并咪唑的合成

氮气氛下, 将 0.26g 氯化锂铝悬浮于 50ml 四氢咪唑中, 冰冷却下往其中滴加 2.7g 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-辛基苯并咪唑的四氢咪唑 (20ml) 溶液。加热回流 3 小时, 回到室温滴加水, 加 10% 盐酸水溶液 50ml, 用乙酸乙酯提取, 有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (用含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱) 提纯, 得 2.2g (收率 92%) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基苯并咪唑, 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (60MHz, CDCl_3)

δ ppm 0.88 (t, 3H), 1.20-1.53 (m, 12H), 1.45 (s, 9H),
1.61 (s, 9H), 2.67 (t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 5.03 (s, 1H),
6.58 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)

质谱 358 (M^+)

IR (cm^{-1}) 3384, 2928

5) 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基-2, 3-二氢苯并咪唑的合成 (化合物 g)

往 2.2g 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基苯并咪唑中加

17.4ml 三乙基硅烷，冰冷下滴加 8.7ml 三氟乙酸，0℃搅拌 1 小时，注入冰水中，用乙酸乙酯提取，有机层用碳酸氢钠水溶液洗，无水硫酸镁干燥并浓缩，将浓缩物用硅胶色谱（用正己烷洗脱）提纯，得 0.6g（收率 27%）4，6-二叔丁基-5-羟基-2-辛基-2，3-二氢苯并呋喃。

参考例 2 2 4-乙酰氧基-2-乙酰基-3，5-二叔丁基苯甲醚的合成

氮气氛下，将 2.96g 氯化钾，16.5g 氯化铜加到 88ml N，N-二甲基甲酰胺-水（7:1）中，室温搅 1 小时，然后加入 53.2g 4-乙酰氧基-3，5-二叔丁基-2-(2-丙烯基)苯酚的 7:1 的 N，N-二甲基甲酰胺:水（48ml）中，室温搅拌 48 小时，反应后往其中加水，用乙酸乙酯提取，有机层用水，饱和食盐水洗，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（用含 25% 乙酸乙酯的正己烷洗脱）提纯，得 33g（收率 59%）4-乙酰氧基-2-乙酰基-3，5-二叔丁基苯甲醚，无色微粒状晶体。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.02 (d, 1H, $J=17.8\text{Hz}$), 6.83 (s, 1H)

质谱 334 (M^+)

熔点 133.2℃

参考例 2 3 4-乙酰氧基-2-[4-(1,3-二氧-2-环戊基)-2-羟基-2-甲基丁基]-3,5-二叔丁基苯甲醚的合成
氮气氛下,往 6.6g 镁中加 50g 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁烷的四氢呋喃 (200ml) 溶液配制格利雅尔试剂,往其中滴加 4-乙酰氧基-2-乙酰基-3,5-二叔丁基苯甲醚的四氢呋喃 (200ml) 溶液,室温搅拌 3 小时,加饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯提取,有机层用水,饱和食盐水洗,用无水硫酸镁干燥并浓缩,浓缩物用硅胶色谱(用含 3.3% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯,得 27.9g (收率 69%) 4-乙酰氧基-2-[4-(1,3-二氧-2-环戊基)-2-羟基-2-甲基丁基]-3,5-二叔丁基苯甲醚,无色油物。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.52-1.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.56 (t, 1H), 6.82 (s, 1H)

质谱 436 (M^+)

实施例 2 6 5-乙酰氧基-2-[2-(1,3-二氧-2-环戊基)乙基]-4,6-二叔丁基-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃的合成

27.9g 4-乙酰氧基-2-[4-(1,3-二氧-2-环戊基)-2-羟基-2-甲基丁基]-3,5-二叔丁基苯甲醚溶于 200ml 二氯甲烷中,冰冷却下滴加 12.8ml 碘化三甲基硅烷,室温下搅拌 5 分钟,加饱和硫代硫酸钠水溶液,用氯仿提取,有机层用水,饱和食

盐水洗，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（含25%乙酸乙酯的正己烷洗脱）提纯，得17.3g（收率67%）5-乙酰氧基-2-[2-(1,3-二氧-2-环戊基)乙基]-4,6-二叔丁基-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃，无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.29 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.06-3.33 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.51-4.56 (m, 1H), 6.70 (s, 1H)

质谱 404 (M^+)

实施例 27 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(2-甲酰基乙基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃的合成

17.3g 5-乙酰氧基-2-[2-(1,3-二氧-2-环戊基)乙基]-4,6-二叔丁基-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃溶于80%的乙酸150ml中，回流1小时，冷后减压蒸出乙酸，加水，用乙酸乙酯提取，有机层用水，饱和食盐水洗，用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱（含25%乙酸乙酯的正己烷洗脱）提纯，得15.53g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(2-甲酰基乙基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃，无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.91-2.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (q, 2H), 3.13-3.32 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 9.78 (m, 1H)

质谱 360 (M^+)

实施例 28 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(4-乙氧羰基-4-甲基-3(E)-丁烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪唑的合成

15.5g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(2-甲酰基乙基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪唑和 32.4g 2-(三苯基磷)丙酸乙酯溶于 250ml 苯中,加热回流 1 小时,冷后用乙酸乙酯提取,有机层用水,饱和食盐水洗,用无水硫酸镁干燥并浓缩,浓缩物用硅胶色谱(含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯,得 13.2g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(4-乙氧羰基-4-甲基-3(E)-丁烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪唑,无色油状物,其中含 2.4g (27%) Z 异构体。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.28 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.74-1.88 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.11-3.34 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 6.73 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H)

质谱 444 (M^+)

实施例 29 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(5-羟基-4-甲基-3(E)-戊烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪唑的合成

13.2g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(4-乙氧羰基-4-甲基-3(E)-丁烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪唑溶于 250ml 苯中,冰冷却下,往其中滴加 1 M 二异丁基铝氢化物

的四氢呋喃溶液 60ml, 搅拌 1 小时, 加饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗, 用无水硫酸镁干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱 (含 33% 乙酸乙酯的正己烷洗脱) 提纯, 得 3.9g (33%) 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(5-羟基-4-甲基-3(E)-戊烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃, 无色油状物。同时还得到 4.2g (收率 39%) 4,6-二叔丁基-5-羟基-2-(5-羟基-4-甲基-3(E)-戊烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃, 无色油状物。

5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(5-羟基-4-甲基-3(E)-戊烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.64 (d, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.08-3.34 (m, 2H), 3.97 (bs, 2H), 5.41 (m, 1H), 6.73 (m, 1H)

质谱 402 (M^+)

4,6-二叔丁基-5-羟基-2-(5-羟基-4-甲基-3(E)-戊烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.39 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.69-1.76 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.98 (bs, 2H), 4.70 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.63 (m, 1H)

质谱 360 (M^+)

IR (cm^{-1}) 3648, 3440, 2964

实施例 30 5-乙酰氧基-2-(5-氯-4-甲基-3(E)-戊烯基)-4,6-二叔丁基-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃的合成

150mg N-氯丁二酰亚胺悬浮于 4ml 二氯甲烷中, 于 -5°C 下滴加甲硫醚, 搅拌 15 分钟, 然后滴加 0.4g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-(5-羟基-4-甲基-3(E)-戊烯基)-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃的二氯甲烷 (1ml) 溶液, -5°C 下搅 90 分钟, 反应后减压蒸出二氯甲烷, 将浓缩物用硅胶色谱 (含 25% 乙酸乙酯的正己烷洗脱) 提纯, 得 0.3g (收率 70%) 5-乙酰氧基-2-(5-氯-4-甲基-3(E)-戊烯基)-4,6-二叔丁基-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃, 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.72 (d, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.29 (s, 2.29 (s, 3H), 3.15-3.34 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.73 (m, 1H)

质谱 422 ($m+2$), 420 (M^+)

实施例 3 1 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-甲基-2-(6-对甲苯磺酰基-4, 8, 12-三甲基-3(E), 7(E), 11-十三碳三烯基)-2, 3-二氢苯并咪唑的合成

将用常规方法合成的 0.26g 3, 7-二甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2(E), 6-辛二烯溶于 2 ml 四氢咪唑-六甲基磷三酰胺(4:1)中, 于 -78℃ 滴加 1.6M 正丁基锂的戊烷溶液 0.55ml, 搅 2 小时, -78℃ 滴加 0.3g 5-乙酰氧基-2-(5-氟-4-甲基-3(E)-戊烯基)-4, 6-二叔丁基-2-甲基-2, 3-二氢苯并咪唑的四氢咪唑(1ml)溶液, 搅 4 小时, 反应后加饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸剂干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(用含 25% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯, 得 0.26g (收率 55%) 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-甲基-2-(6-对甲苯磺酰基-4, 8, 12-三甲基-3(E), 7(E), 11-十三碳三烯基)-2, 3-二氢苯并咪唑, 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.21 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.47 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.93 - 2.12 (m, 4H), 2.22 (d, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.85 (d, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, $J=7.26\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=7.26\text{Hz}$)

质谱 676 (M^+)

实施例 3 2 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-甲基-2-(4, 8, 12-三甲基-3(E), 7(E), 11-十三碳三烯基)-2, 3-二氢苯并咪喃的合成

氮气氛下, 将 0.26g 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-(6-对甲苯磺酰基-4, 8, 12-三甲基-3(E), 7(E), 11-十三碳三烯基)-2, 3-二氢苯并咪喃溶于 2 ml 四氢咪喃中, 于 0 °C 下加 23mg 常规方法合成的氯化钨 [1, 4-双(二苯膦)丁烷] 络合物, 再滴加 1 M 三乙基锂硼氢化物的四氢咪喃溶液 0.76ml, 于 -20 °C 下搅一昼夜, 反应后加饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯提取, 有机层用水, 饱和食盐水洗, 无水硫酸剂干燥并浓缩, 浓缩物用硅胶色谱(含 10% 乙酸乙酯的正己烷洗脱)提纯, 得 0.11g (收率 55%) 5-乙酰氧基-4, 6-二叔丁基-2-甲基-2-(4, 8, 12-三甲基-3(E), 7(E), 11-十三碳三烯基)-2, 3-二氢苯并咪喃, 无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 12H), 1.43 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.98-2.11 (m, 12H), 2.29 (s, 3H), 3.07-3.35 (m, 2H), 5.10 (m, 3H), 6.73 (s, 1H)

质谱 522 (M^+)

实施例 3 3 4, 6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基-2-(4, 8, 12-三甲基-3(E), 7(E), 11-十三碳三烯基)-2, 3-二氢苯并咪喃的合成

氮气氛下，将 8 mg 氢化锂铝悬浮于 3 ml 四氢呋喃中，冰冷却下往其中滴加 0.11g 5-乙酰氧基-4,6-二叔丁基-2-甲基-2-(4,8,12-三甲基-3(E),7(E),11-十三碳三烯基)-2,3-二氢苯并呋喃的四氢呋喃(2 ml)溶液，加热回流 3 小时，降至常温后滴加水，加 10% 盐酸水溶液，用乙酸乙酯提取，有机层用无水硫酸镁干燥并浓缩，浓缩物用硅胶色谱(正己烷洗脱)提纯，得 70mg (收率 69%) 4,6-二叔丁基-5-羟基-2-甲基-2-(4,8,12-三甲基-3(E),7(E),11-十三碳三烯基)-2,3-二氢苯并呋喃，无色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ ppm 1.38 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.59 (s, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.90-2.14 (m, 12H), 3.15 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 3.31 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), (bs, 2H), 4.68 (s, 1H), 5.10 (m, 3H), 6.63 (m, 1H)

质谱 480 (M^+)

IR (cm^{-1}) 3648, 2964

本发明所示的通式(1)化合物具有选择性高的抗氧化作用，可用作心肌梗塞，脑中风，动脉硬化等的治疗剂。另外，本发明所示的通式(II)化合物是制备通式(1)化合物的合适的中间体化合物。