



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102702026 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201210204507. X

(22) 申请日 2012. 06. 20

(71) 申请人 上海大学

地址 200444 上海市宝山区上大路 99 号

(72) 发明人 崔永梅 吕遐师 王鹤云 邱远游  
林海霞

(74) 专利代理机构 上海上大专利事务所(普通合伙) 31205

代理人 陆聪明

(51) Int. Cl.

C07C 251/84(2006. 01)

C07C 249/16(2006. 01)

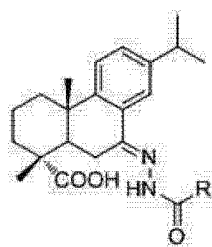
权利要求书 2 页 说明书 11 页

### (54) 发明名称

7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物及其合成方法

### (57) 摘要

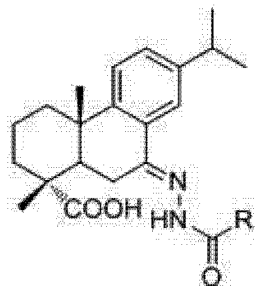
本发明涉及一类 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物及其合成方法。该化合物的结构式为：



；其中：R 为  $C_1 \sim C_6$  的直链、支

链、环状烷基或不饱和烯基，或者 R 为含  $C_1 \sim C_6$  的直链、支链烷基取代基的苯基。

1. 一种 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物, 其特征在于有以下结构:



其中: R 为  $C_1 \sim C_6$  的直链烷基、支链烷基、环烷基或不饱和烯基, 或者 R 为含  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链烷基取代苯基。

2. 一种制备根据权利要求 1 所述的 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物的方法, 特征在于该方法的具体步骤为:

a. 将脱氢枞酸溶于醋酸中, 随后在冰水浴条件下, 加入三氧化铬的醋酸溶液, 其中脱氢枞酸和三氧化铬的摩尔比为 1:(1.1~3), 室温下继续搅拌 0.5~1.5 小时; 升温至 45~55°C, 继续搅拌 6~10 小时; 乙酸乙酯萃取, 有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤后干燥, 去除溶剂得粗产品; 该粗产品经过分离纯化得产物 7- 羰基-脱氢枞酸, 称为化合物 2;

b. 将化合物 2 溶于乙醇中, 加热至 75~85°C, 搅拌下加入水合肼, 并滴加催化剂用量的醋酸, 其中化合物 2 和水合肼摩尔比为 1:(5~10), 反应 0.5~1 小时, 至原料反应完全; 去除溶剂, 用乙酸乙酯洗涤, 抽滤洗涤干燥得白色粉末 7- 脲基-脱氢枞酸, 称为化合物 3;

c. 将化合物 3 溶于 N,N- 二甲基甲酰胺中, 置于冰水浴中搅拌, 在惰性氛围下, 加入三乙胺, 随后滴加酰氯的 N,N- 二甲基甲酰胺溶液, 化合物 3、三乙胺和酰氯摩尔比为 1:(2~4):(1.5~3), 继续搅拌 0.5~1 小时, 至化合物 3 完全反应; 分离提纯得 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物; 所述的酰氯德结构式为:  $RCOCl$ , 其中: R 为  $C_1 \sim C_6$  的直链、支链、环状烷基或不饱和烯基, 或者 R 为含  $C_1 \sim C_6$  的直链、支链烷基、取代基的苯基。

3. 一种制备根据权利要求 1 所述的 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物的方法, 特征在于该方法的具体步骤为:

a. 将脱氢枞酸、碳酸钾和溴化苄按照 1:(1.5~2.5):(1.2~2) 的摩尔比溶于 N,N- 二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 2~4 小时; 水洗, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 去除溶剂得粗品; 粗品经过分离纯化得苄基脱氢枞酸, 为白色固体, 称为化合物 5;

b. 将化合物 5 在搅拌下溶于醋酸中, 随后在冰水浴条件下, 加入三氧化铬的醋酸溶液, 化合物 5 和三氧化铬摩尔比为 1:(1.1~3), 室温下继续搅拌 0.5~1.5 小时, 升温至 45~55°C, 继续搅拌 6~8 小时; 乙酸乙酯溶解, 加水, 有机相先后用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥后去除溶剂的粗产品, 该粗品经分离提纯得产物苄基-7- 羰基-脱氢枞酸, 称为化合物 6;

c. 将化合物 6 溶于乙醇中, 加入酰肼, 其中化合物 6 与酰肼摩尔比为 1:(1.5~10), 加入催化剂用量的滴醋酸, 回流 0.5~1 小时; 去除溶剂, 加乙酸乙酯萃取, 水洗, 有机相经干燥, 分离提纯得化合物 8; 所述的酰肼的结构式为:  $RCONHNH_2$ , 其中: R 为  $C_1 \sim C_6$  的直链、支链、环状烷基或不饱和烯基, 或者 R 为含  $C_1 \sim C_6$  的直链、支链烷基、取代基的苯基;

d. 在惰性气氛下,将甲酸铵和化合物 8 按(2~10):1 的摩尔比溶于甲醇中,再加入催化剂用量的  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , 室温反应 2.5 ~ 3.5 小时;加硅藻土旋干后,用乙酸乙酯溶解过滤,滤液水洗,有机相经干燥、去除溶剂得粗产品,该粗品用经分离提纯得产物 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物。

4. 制备根据权利要求 3 所述的 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物的方法,其特征在于将上述的步骤 c 用一下步骤替换:

a. 将化合物 6 用乙醇溶解,加入水合肼,化合物 6 与水合肼摩尔比为 1:(5~10),加入催化剂用量的醋酸,回流 0.5 ~ 1 小时;得粗产品 7;

b. 将粗产品 7 在惰性氛围下溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中,冰浴下分别加入三乙胺和酰氯,粗产品 7、三乙胺和酰氯的摩尔比为 1:(2~4):(1.5~3),反应 0.5 ~ 1 小时;水洗,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取,有机相经干燥、去除溶剂得粗产品,该粗品经分离提纯得化合物 8;所述的酰氯的结构式为:  $\text{RCOCl}$ , 其中: R 为  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  的直链、支链、环状烷基或不饱和烯基,或者 R 为含  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  的直链、支链烷基取代基的苯基。

## 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物及其合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种脱氢枞酸衍生物及其合成方法,特别是一种 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物及其合成方法。

### 背景技术

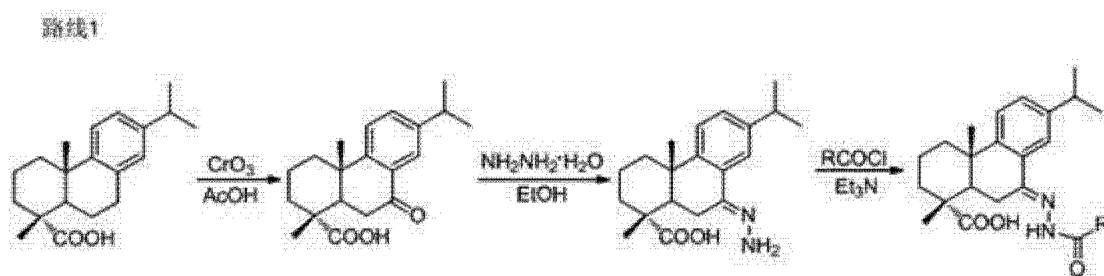
[0002] 脱氢枞酸又称脱氢松香酸,也叫去氢枞酸,是一种天然二萜类树脂酸。我国松香资源丰富,歧化松香的年产量达几十万吨,因此脱氢枞酸具有极大的开发价值和发展潜力。脱氢枞酸是合成其他衍生物的优异原料。脱氢松香酸含有羧基和芳环两种反应性基团,通过这两种基团的反应可进行各种改造。

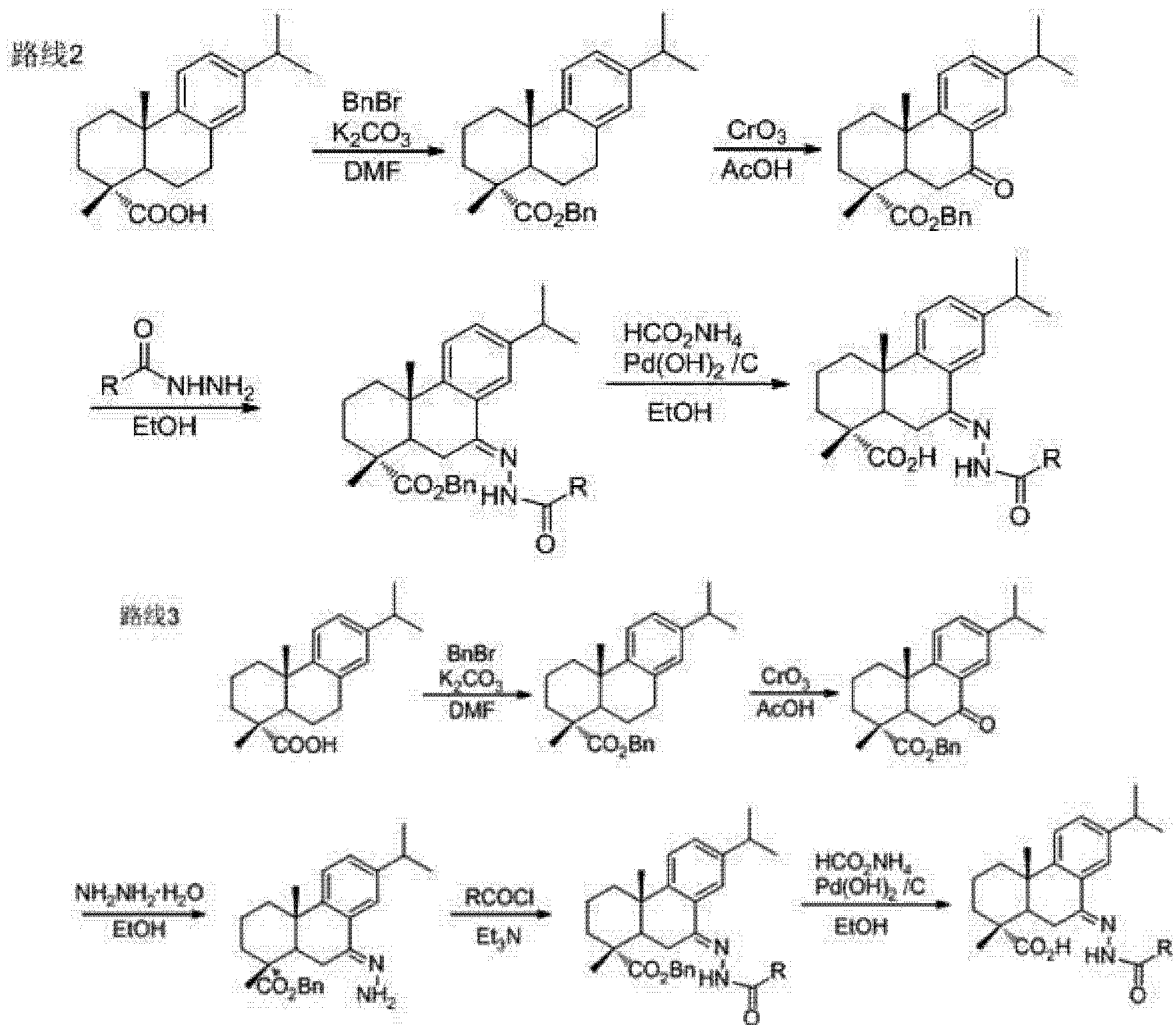
[0003] 天然产物中含三环二萜的邻苯二酚类化合物因其良好的抗氧化活性与显著的生理活性而被广泛应用和深入研究。脱氢枞酸为三环二萜类化合物,具有多种生物活性,例如抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗溃疡等,其在化妆品、农业、医药领域中具有巨大应用前景。另外,研究发现,脱氢枞酸作为一类特殊结构的二萜树脂酸,具有大电导钙激活钾通道(BK<sub>Ca</sub>)的开放活性。由于脱氢枞酸化学结构中存在多个手性中心和共轭双键,利用枞酸和脱氢枞酸为原料可以合成多种具有生物活性的化合物。脱氢枞酸的三环骨架及羧基可以进行一系列化学或生物改性,通过引入不同的取代基或官能团可以得到一系列生物活性衍生物。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的之一在于提供一种 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物。本发明的目的之二在于提供该类化合物的合成方法。该方法通过在脱氢枞酸的 C-7 构建一个脲基,并对其乙酰化而得到的一系列酰脲类化合物。

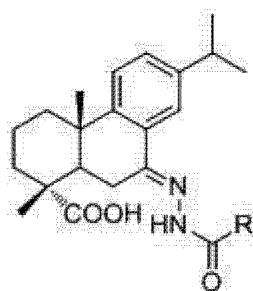
[0005] 为达到上述目的,本发明采用如下反应机理:





根据上述反应机理,本发明采用如下技术方案:

一种 7- 酰肼基脱氢枞酸衍生物,其特征在于有以下结构:



其中: R 为  $C_1 \sim C_6$  的直链、支链、环状烷基或不饱和烯基,或者 R 为含  $C_1 \sim C_6$  的直链或支链烷基取代苯基。

[0006] 一种制备上述的 7- 酰肼基脱氢枞酸衍生物的方法,特征在于该方法的具体步骤为:

a. 将脱氢枞酸溶于醋酸中,随后在冰水浴条件下,加入三氧化铬的醋酸溶液,其中脱氢枞酸和三氧化铬的摩尔比为  $1:(1.1 \sim 3)$ ,室温下继续搅拌  $0.5 \sim 1.5$  小时;升温至  $45 \sim 55^\circ\text{C}$ ,继续搅拌  $6 \sim 10$  小时;乙酸乙酯萃取,有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤后干燥,去除溶剂得粗产品;该粗产品经过分离纯化得产物 7- 酰基-脱氢枞酸,称为化合物 2;

b. 将化合物 2 溶于乙醇中,加热至 75 ~ 85°C,搅拌下加入水合肼,并滴加催化剂用量的醋酸,其中化合物 2 和水合肼摩尔比为 1:(5~10),反应 0.5 ~ 1 小时,至原料反应完全;去除溶剂,用乙酸乙酯洗涤,抽滤洗涤干燥得白色粉末 7- 脲基 - 脱氢枞酸,称为化合物 3;

c. 将化合物 3 溶于 N,N- 二甲基甲酰胺中,置于冰水浴中搅拌,在惰性氛围下,加入三乙胺,随后滴加酰氯的 N,N- 二甲基甲酰胺溶液,化合物 3、三乙胺和酰氯摩尔比为 1:(2~4):(1.5~3),继续搅拌 0.5 ~ 1 小时,至化合物 3 完全反应;分离提纯得 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物;所述的酰氯德结构式为:RCOCl, 其中: R 为 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链、支链、环状烷基或不饱和烯基,或者 R 为含 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链、支链烷基、取代基的苯基。

[0007] 一种制备上述的 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物的方法,特征在于该方法的具体步骤为:

a. 将脱氢枞酸、碳酸钾和溴化苄按照 1:(1.5~2.5):(1.2~2) 的摩尔比溶于 N,N- 二甲基甲酰胺中,室温下搅拌 2 ~ 4 小时;水洗,乙酸乙酯萃取,干燥,去除溶剂得粗品;粗品经过分离纯化得苄基脱氢枞酸,为白色固体,称为化合物 5;

b. 将化合物 5 在搅拌下溶于醋酸中,随后在冰水浴条件下,加入三氧化铬的醋酸溶液,化合物 5 和三氧化铬摩尔比为 1:(1.1 ~ 3),室温下继续搅拌 0.5 ~ 1.5 小时,升温至 45 ~ 55°C,继续搅拌 6 ~ 8 小时;乙酸乙酯溶解,加水,有机相先后用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液洗涤,干燥后去除溶剂的粗产品,该粗品经分离提纯得产物苄基 -7- 羰基 - 脱氢枞酸,称为化合物 6;

c. 将化合物 6 溶于乙醇中,加入酰肼,其中化合物 6 与酰肼摩尔比为 1:(1.5~10),加入催化剂用量的滴醋酸,回流 0.5 ~ 1 小时;去除溶剂,加乙酸乙酯萃取,水洗,有机相经干燥,分离提纯得化合物 8;所述的酰肼的结构式为:RCONHNH<sub>2</sub>, 其中: R 为 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链、支链、环状烷基或不饱和烯基,或者 R 为含 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链、支链烷基、取代基的苯基。

[0008] d. 在惰性气氛下,将甲酸铵和化合物 8 按 5:1 (2~10):1 的摩尔比溶于甲醇中,再加入催化剂用量的 Pd(OH)<sub>2</sub>/C,室温反应 2.5 ~ 3.5 小时;加硅藻土旋干后,用乙酸乙酯溶解过滤,滤液水洗,有机相经干燥、去除溶剂得粗产品,该粗品用经分离提纯得产物 7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物。

[0009] 上述的步骤 c 用以下步骤替换:

a. 将化合物 6 用乙醇溶解,加入水合肼,化合物 6 与水合肼摩尔比为 1:(5~10),加入催化剂用量的醋酸,回流 0.5 ~ 1 小时;得粗产品 7;

b. 将粗产品 7 在惰性氛围下溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中,冰浴下分别加入三乙胺和酰氯,粗产品 7、三乙胺和酰氯的摩尔比为 1:(2~4):(1.5~3),反应 0.5 ~ 1 小时;水洗,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取,有机相经干燥、去除溶剂得粗产品,该粗品经分离提纯得化合物 8;所述的酰氯德结构式为:RCOCl, 其中: R 为 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链、支链、环状烷基或不饱和烯基,或者 R 为含 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链、支链烷基、取代基的苯基。

[0010] 本发明是在 7 位上对脱氢枞酸进行改造得到一类新的脱氢枞酸衍生物—7- 酰脲基脱氢枞酸衍生物。

## 具体实施方式

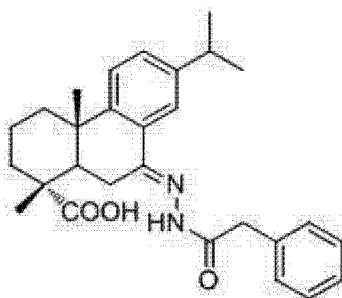
[0011] 实施例 1:7- 苯乙酰脲基脱氢枞酸的合成步骤:

A. 将化合物(1) (1.64g, 5.46mmol)溶解于 20ml 醋酸中,在冰水浴下滴加三氧化铬的 80% 醋酸溶液,超过十分钟,然后室温搅拌九小时,分离提纯得 728mg 白色固体,即化合物(2),产率 42.4%;

B. 将化合物(2) (526mg, 1.67mmol)溶解于 5ml 乙醇中,置于 80°C 油浴中,然后滴加 85% 水合肼(477  $\mu$  L, 8.36mmol),回流半小时,旋干溶剂过滤,洗涤得白色固体,即化合物(3) 460mg,产率为 85%;

C. 将化合物(3) (185mg, 0.56mmol)在氮气氛围中溶解于重蒸的 DMF 中,冰水浴下滴加三乙胺(314  $\mu$  L, 2.25mmol),过一刻钟滴加苯乙酰氯(224  $\mu$  L, 1.69mmol)。搅拌 2 小时,分离提纯得白色固体,即化合物(4c) 147mg,产率约为 58%。

[0012] 该化合物的结构为:



分子式 : $C_{28}H_{34}N_2O_3$

中文命名 :7- 苯乙酰脎 - 脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-7-isopropyl-1, 4a-dimethyl-9-(2-(2-phenylacetyl)hydrazono)-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 :446.58

外观 :白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13.20 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 4.25 (ddd, J = 36.7, 14.0, 2.5 Hz, 2H), 3.01 (dtd, J = 13.6, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 3H), 2.12 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.54 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 7H), 1.23 (d, J = 2.0 Hz, 3H) ppm.

核磁共振碳谱 (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  182.39, 176.65, 150.66, 149.54, 146.55, 134.87, 130.27, 129.73, 129.60, 128.81, 128.64, 126.99, 123.07, 122.64, 49.18, 47.00, 42.39, 39.49, 37.27, 36.48, 35.93, 33.82, 26.56, 24.16, 23.99, 23.39, 18.35, 16.43.

实施例 2 :7- 丙烯酰脎脱氢枞酸的合成

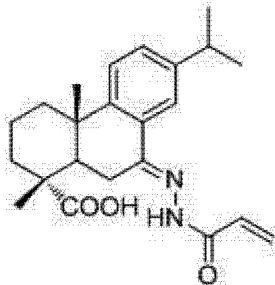
A. 将化合物(1) (1.64g, 5.46mmol)溶解于 20ml 醋酸中,在冰水浴下滴加三氧化铬的 80% 醋酸溶液,超过十分钟,然后室温搅拌九小时,分离提纯得 728mg 白色固体,即化合物(2),产率 42.4%;

B. 将化合物(2) (526mg, 1.67mmol)溶解于 5ml 乙醇中,置于 80°C 油浴中,然后滴加 85% 水合肼(477  $\mu$  L, 8.36mmol),回流半小时,旋干溶剂过滤,洗涤得白色固体,即化合

物(3) 460mg,产率为 85% ;

C. 将化合物(3) (146mg, 0.44mmol) 在氮气氛围中溶解于重蒸的 DMF 中,冰水浴下滴加三乙胺(248  $\mu$  L, 1.78mmol),过一刻钟滴加丙烯酰氯(108  $\mu$  L, 1.69mmol)。搅拌 2 小时,分离提纯得白色固体,即化合物(4d) 99 mg,产率约为 58%。

[0013] 该化合物的结构为:



分子式 : $C_{23}H_{30}N_2O_3$

中文命名 :7- 丙烯酰脘 - 脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-9-(2-acryloylhydrazono)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 :382.50

外观 :白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13.23 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 17.3, 10.5$  Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.56 (dd,  $J = 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.88 (dd,  $J = 17.9, 13.3$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 42 Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 10.9, 4.5$  Hz, 1H), 2.35 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.17 (s, 3H).

核磁共振碳谱 (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 182.46, 169.27, 151.01, 149.55, 146.52, 130.34, 130.09, 128.36, 126.31, 123.06, 122.68, 47.01, 42.41, 37.24, 36.45, 35.88, 33.79, 26.46, 24.14, 23.86, 23.31, 18.32, 16.39 ppm

实施例 3 :7- 水杨酰脘脱氢枞酸的合成

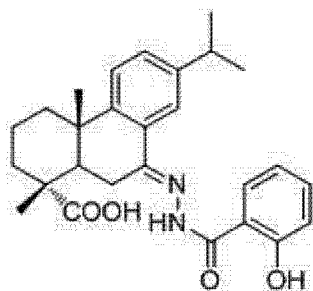
A. 将化合物(1) (1.64g, 5.46mmol) 溶解于 20ml 醋酸中,在冰水浴下滴加三氧化铬的 80% 醋酸溶液,超过十分钟,然后室温搅拌九小时,分离提纯得 728mg 白色固体,即化合物(2),产率 42.4% ;

B. 将化合物(2) (526mg, 1.67mmol) 溶解于 5ml 乙醇中,置于 80 $^{\circ}$ C 油浴中,然后滴加 85% 水合肼(477  $\mu$  L, 8.36mmol),回流半小时,旋干溶剂过滤,洗涤得白色固体,即化合物(3) 460mg,产率为 85% ;

C. 将化合物(3) (140mg, 0.43mmol) 在氮气氛围中溶解于重蒸的 DMF 中,冰水浴下滴加三乙胺(238  $\mu$  L, 1.70mmol),过一刻钟滴加水杨酰氯(200mg, 1.28mmol)。搅拌 2 小时,分离提纯得浅黄色固体,即化合物(4g) 122 mg,产率约为 64%。

[0014] 该化合物的结构为:





分子式 : $C_{27}H_{32}N_2O_4$

中文命名 :7-水杨酰肼-脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-9-(2-(2-hydroxybenzoyl)hydrazono)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 :448.55

外观 :白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11.44 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 17.5, 12.7$  Hz, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.67 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 6.4$  Hz, 7H), 1.23 (s, 3H).

核磁共振碳谱 (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  182.31, 172.45, 160.79, 152.83, 149.76, 146.69, 134.64, 133.30, 129.75, 129.45, 123.12, 122.71, 118.45, 118.12, 115.24, 47.08, 42.52, 37.20, 36.48, 35.92, 33.61, 26.26, 23.92, 23.76, 23.43, 18.28, 16.47.

实施例 1~3 所使用的方法适用于极性前后变化较大的,或者是含有活泼不饱和键的产物合成。该方法简捷,周期短,产率高。

[0015] 实施例 4 :7-苯甲酰肼脱氢枞酸的合成

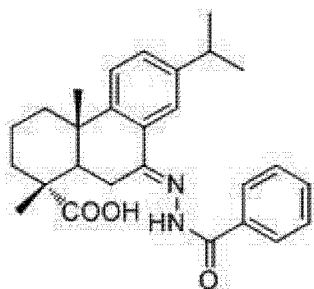
A. 将化合物(1) (10.1771g, 34mmol) 溶解于 40mL N,N-二甲基甲酰胺,加入碳酸钾(7g, 51mmol)搅拌,然后再滴加溴化苄(6ml, 51mmol)。常温下反应三个小时,分离提纯得白色固体,即化合物(5) 11.6g,产率为 88% ;

B. 将化合物(5) (136mg, 0.35mmol) 溶解于 10ml 醋酸中,在冰水浴下滴加三氧化铬(38mg, 0.383mmol) 的 80% 醋酸溶液,超过十分钟,然后室温搅拌九小时,分离提纯得 90mg 白色固体,即化合物(6),产率 64% ;

C. 将化合物(6) (205mg, 0.51mmol) 溶于乙醇中,加热至回流。随后加入苯甲酰肼(84mg, 0.62mmol),滴加一两滴醋酸,过夜搅拌。分离提纯得黄色油状液体,即化合物 8a 189mg,产率约为 70% ;

D. 将化合物 8a (180mg, 0.344mmol) 在氮气氛围中加入 34mg  $Pd(OH)_2/C$  和甲酸铵(108.6mg, 1.72mmol),并且用甲醇 / 四氢呋喃(V/V=1:2)溶解。室温下搅拌三小时,分离提纯得白色固体,即化合物 4a 100mg,产率为 67.7%。

[0016] 该化合物的结构为 :



分子式 : $C_{27}H_{32}N_2O_3$

中文命名 :7- 苯甲酰肼 - 脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-9-(2-benzoylhydrazono)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 :432.55

外观 :白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 13.11 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 17.3, 12.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.36 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.83 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 9H) ppm.

核磁共振碳谱 (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  182.55, 172.74, 150.83, 149.46, 146.40, 132.80, 131.54, 130.78, 130.30, 129.07, 128.76, 128.26, 127.47, 122.91, 122.57, 47.10, 42.44, 37.19, 36.47, 35.91, 33.54, 26.19, 23.83, 23.77, 23.42, 18.34, 16.46. ppm

#### 实施例 5 :7- 乙酰肼脱氢枞酸的合成

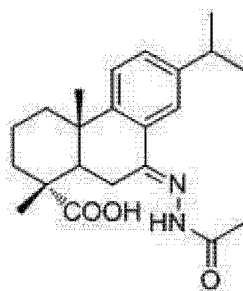
A. 将化合物(1) (10.1771g, 34mmol) 溶解于 40mL N, N- 二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (7g, 51mmol) 搅拌, 然后再滴加溴化苄 (6ml, 51mmol)。常温下反应三个小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物(5) 11.6g, 产率为 88% ;

B. 将化合物(5) (136mg, 0.35mmol) 溶解于 10ml 醋酸中, 在冰水浴下滴加三氧化铬 (38mg, 0.383mmol) 的 80% 醋酸溶液, 超过十分钟, 然后室温搅拌九小时, 分离提纯得 90mg 白色固体, 即化合物(6), 产率 64% ;

C. 将化合物(6) (492mg, 1.23mmol) 溶于乙醇中, 加热至回流。随后加入环己酰肼 (209mg, 1.47mmol), 滴加一两滴醋酸, 过夜搅拌。分离提纯得黄色油状液体, 即化合物 8b 345mg, 产率约为 61% ;

D. 将化合物 8b (172mg, 0.37mmol) 在氮气氛围中加入 37mg  $Pd(OH)_2/C$  和甲酸铵 (118mg, 1.87mmol), 并且用甲醇 / 四氢呋喃 (V/V=1:2) 溶解。室温下搅拌三小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物 4b 100mg, 产率为 72%。

[0017] 该化合物的结构为 :



分子式 : $C_{22}H_{30}N_2O_3$

中文命名 :7-乙酰肼-脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-9-(2-acetylhydrazono)-7-isopropyl-1, 4a-dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 :398.54

外观 :白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13.01 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J = 18.1, 13.7$  Hz, 1H), 2.45 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.74 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 7H), 1.16 (s, 3H). ppm.

核磁共振碳谱 (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  182.36, 176.62, 150.46, 149.43, 146.46, 130.17, 128.28, 123.04, 122.52, 46.95, 42.31, 37.18, 36.41, 35.78, 33.75, 26.43, 24.04, 23.87, 23.31, 20.16, 18.29, 16.36 ppm

实施例 4~5 适用于那些容易由常见的酯制备酰肼的产物合成。该方法成本低,产率高,容易分离。

[0018] 实施例 6 :7-正丁酰肼脱氢枞酸的合成

A. 将化合物(1) (10.1771g, 34mmol) 溶解于 40mL N, N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾(7g, 51mmol) 搅拌, 然后再滴加溴化苄(6ml, 51mmol)。常温下反应三个小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物(5) 11.6g, 产率为 88% ;

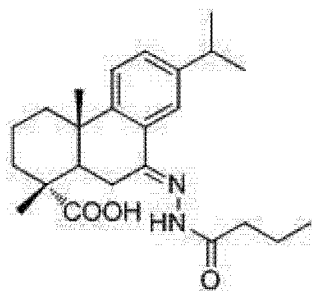
B. 将化合物(5) (136mg, 0.35mmol) 溶解于 10ml 醋酸中, 在冰水浴下滴加三氧化铬(38mg, 0.383mmol) 的 80% 醋酸溶液, 超过十分钟, 然后室温搅拌九小时, 分离提纯得 90mg 白色固体, 即化合物(6), 产率 64% ;

C. 将化合物(6) (121mg, 0.30mmol) 溶于乙醇中, 加热至回流。随后加入 85% 水合肼(74  $\mu$  L, 1.51mmol), 滴加一两滴醋酸, 搅拌 0.5-1 小时。分离提纯得黄色油状液体, 简单后处理以后, 得粗品 143mg 浅黄油状液体 ;

D. 将油状物(143mg, 0.34mmol) 在氮气氛围中用无水  $CH_2Cl_2$  溶解, 在冰水浴下加入三乙胺(96  $\mu$  L, 0.68mmol), 随后加入正丁酰氯(42  $\mu$  L, 0.41mmol), 继续搅拌 3 小时, 分离提纯得浅黄固体, 即化合物 8e 140mg, 产率约为 82% (两步) ;

E. 将化合物 8e (140mg, 0.28mmol) 在氮气氛围中加入 29mg  $Pd(OH)_2/C$  和甲酸铵(90mg, 1.43mmol), 并用甲醇 / 四氢呋喃(V/V=1:2) 溶解。室温下搅拌三小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物 4e 79mg, 产率约为 69%。

[0019] 该化合物的结构为 :



分子式： $C_{24}H_{34}N_2O_3$

中文命名：7-丁酰肼-脱氢枞酸

英文命名：(1R, 4aS)-9-(2-butyrylhydrazono)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量：398.54

外观：白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13.28 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 2.93 (dt,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 3H), 2.45 (dd,  $J = 13.4, 4.4$  Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J = 18.3, 4.8$  Hz, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.75 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.72 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 7.0$  Hz, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

核磁共振碳谱 (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  182.40, 179.14, 150.04, 149.39, 146.45, 130.29, 128.30, 122.97, 122.45, 46.98, 42.32, 37.21, 36.42, 35.92, 34.63, 33.70, 26.36, 24.03, 23.84, 23.31, 18.33, 18.31, 16.37, 14.18.

实施例 7: 7-己酰肼脱氢枞酸的合成

A. 将化合物(1) (10.1771g, 34mmol) 溶解于 40mL N,N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (7g, 51mmol) 搅拌, 然后再滴加溴化苄 (6ml, 51mmol)。常温下反应三个小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物(5) 11.6g, 产率为 88%;

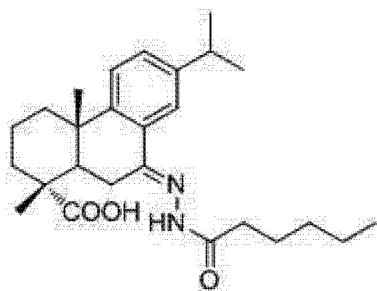
B. 将化合物(5) (136mg, 0.35mmol) 溶解于 10ml 醋酸中, 在冰水浴下滴加三氧化铬 (38mg, 0.383mmol) 的 80% 醋酸溶液, 超过十分钟, 然后室温搅拌九小时, 分离提纯得 90mg 白色固体, 即化合物(6), 产率 64%;

C. 将化合物(6) (266mg, 0.66mmol) 溶于乙醇中, 加热至回流。随后加入 85% 水合肼 (189  $\mu$ L, 3.32mmol), 滴加一两滴醋酸, 搅拌 0.5-1 小时。分离提纯得黄色油状液体, 简单后处理以后, 得粗品 273mg 浅黄油状液体;

D. 将油状物 (273mg, 0.65mmol) 在氮气氛围中用无水  $CH_2Cl_2$  溶解, 在冰水浴下加入三乙胺 (182  $\mu$ L, 1.30mmol), 随后加入正己酰氯 (109  $\mu$ L, 0.78mmol), 继续搅拌 3 小时, 分离提纯得浅黄固体, 即化合物 8f 186mg, 产率约为 55% (两步);

E. 将化合物 8f (186mg, 0.36mmol) 在氮气氛围中加入 36mg  $Pd(OH)_2/C$  和甲酸铵 (114mg, 1.8mmol), 并用甲醇 / 四氢呋喃 (V/V=1:2) 溶解。室温下搅拌三小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物 4f 96mg, 产率约为 62.5%。

[0020] 该化合物的结构为:



分子式 : $C_{26}H_{38}N_2O_3$

中文命名 :7-己酰肼-脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-9-(2-hexanoylhydrazono)-7-isopropyl-1, 4a-dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 :426.59

外观 :白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.40 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J = 17.4, 7.3$  Hz, 3H), 2.45 (dd,  $J = 13.4, 4.4$  Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J = 18.3, 4.8$  Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (dd,  $J = 6.4, 3.4$  Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.93 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ppm.

核磁共振碳谱 (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 182.40, 179.41, 150.10, 149.40, 146.44, 130.28, 128.33, 122.98, 122.44, 46.98, 42.33, 37.22, 36.42, 35.92, 33.71, 32.76, 31.82, 26.37, 24.71, 24.02, 23.83, 23.32, 22.50, 18.32, 16.36, 14.02.

#### [0021] 实施例 8 :7-环丙酰肼脱氢枞酸的合成

A. 将化合物(1) (10.1771g, 34mmol) 溶解于 40mL N,N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾(7g, 51mmol) 搅拌, 然后再滴加溴化苄(6ml, 51mmol)。常温下反应三个小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物(5) 11.6g, 产率为 88% ;

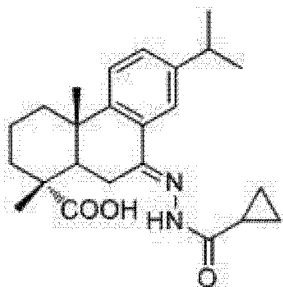
B. 将化合物(5) (136mg, 0.35mmol) 溶解于 10ml 醋酸中, 在冰水浴下滴加三氧化铬(38mg, 0.383mmol) 的 80% 醋酸溶液, 超过十分钟, 然后室温搅拌九小时, 分离提纯得 90mg 白色固体, 即化合物(6), 产率 64% ;

C. 将化合物(6) (130mg, 0.32 mmol) 溶于乙醇中, 加热至回流。随后加入 85% 水合肼(92  $\mu$ L, 1.62 mmol), 滴加一两滴醋酸, 搅拌 0.5-1 小时。分离提纯得黄色油状液体, 简单后处理以后, 得粗品 156mg 浅黄油状液体 ;

D. 将油状物(156mg, 0.37mmol) 在氮气氛围中用无水  $CH_2Cl_2$  溶解, 在冰水浴下加入三乙胺(104  $\mu$ L, 74mmol), 随后加入环丙酰氯(41  $\mu$ L, 0.45mmol), 继续搅拌 3 小时, 粗处理得浅黄固体, 即粗品化合物 8h 160mg ;

E. 将化合物 8h (160mg, 0.33mmol) 在氮气氛围中加入 33mg  $Pd(OH)_2/C$  和甲酸铵(104mg, 1.64mmol), 并用甲醇 / 四氢呋喃(V/V=1:2) 溶解。室温下搅拌三小时, 分离提纯得白色固体, 即化合物 4h 96mg, 三步(C, D, E) 产率产率约为 74.6%。

[0022] 该化合物的结构为 :



分子式 : $C_{24}H_{32}N_2O_3$

中文命名 :7-环丙酰肼-脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-9-(2-(cyclopropanecarbonyl)hydrazono)-7-isopropyl-1, 4a-dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 :396.52

外观 :白色固体

核磁共振氢谱 (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13.54 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 2.91 (m,  $J = 31.5, 15.7, 10.3$  Hz, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 3H), 1.75 (dd,  $J = 24.8, 13.9$  Hz, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.32 - 1.22 (m, 10H), 1.17 (s, 5H).

核磁共振碳谱 (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  182.36, 179.13, 150.54, 149.46, 146.46, 130.29, 128.04, 123.02, 122.64, 46.97, 42.39, 37.29, 36.42, 35.94, 33.79, 26.47, 24.19, 23.82, 23.26, 18.32, 16.37, 10.19, 9.51, 9.40.

实施例 6~8 适用于有现成酰氯, 且不含活泼不饱和键的产物的合成。该方法后处理简单, 得到的产物很纯, 产率也高。