



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110804008 A

(43)申请公布日 2020.02.18

(21)申请号 201911185532.6

(22)申请日 2019.11.27

(71)申请人 陕西科技大学

地址 710021 陕西省西安市未央区大学园

(72)发明人 解攀 薛成 石三山 李瑶

(74)专利代理机构 西安通大专利代理有限责任  
公司 61200

代理人 张海平

(51)Int.Cl.

C07D 209/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书12页 附图24页

(54)发明名称

一种1,3-二取代的吡啶的衍生物及其制备方法

(57)摘要

本发明一种1,3-二取代的吡啶的衍生物及其制备方法,属于有机化合物合成领域,包括如下步骤,步骤1,按(1~3):(2~10):1:(3~8)的摩尔比例,在无氧的环境下,将SmI<sub>2</sub>、三级胺、烯丙基取代的2-碘代芳香胺和去离子水溶解在四氢呋喃中,得到混合体系A;步骤2,将混合体系A在20~30℃下反应0.5~20min,将所得的反应液中的有机溶剂和副产物去除后,得到1,3-二取代的吡啶的衍生物;水作为质子供体,在碘化钐的引发下和三级胺的催化作用下,在四氢呋喃中通过自由基环化,在温和的条件下得到,反应速度快,条件温和,得到的1,3-二取代的吡啶的衍生物可广泛应用于医药、农药等工业领域。

1. 一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,包括如下步骤,

步骤1,按(1~3):(2~10):1:(3~8)的摩尔比例,在无氧的环境下,将SmI<sub>2</sub>、三级胺、烯丙基取代的2-碘代芳香胺和去离子水溶解在四氢呋喃中,得到混合体系A;

步骤2,将混合体系A在20~30℃下反应0.5~20min,将所得的反应液中的有机溶剂和副产物去除后,得到1,3-二取代的吡啶的衍生物。

2. 根据权利要求1所述的一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,步骤1中所述的三级胺为三乙胺、三正丙胺、三异丙胺、三正丁胺、三苯胺、三苄胺和二异丙基乙胺中的一种或多种。

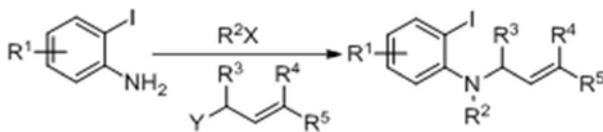
3. 根据权利要求1所述的一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,步骤2中所述的混合体系A边搅拌边反应。

4. 根据权利要求1所述的一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,步骤2中先将反应液用去离子水猝灭反应后减压处理,再将所得的混合体系用乙醚萃取并分液,得到混合物A,将混合物A进行柱层析,得到1,3-二取代的吡啶的衍生物。

5. 根据权利要求1所述的一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,步骤1中,先对SmI<sub>2</sub>的四氢呋喃溶液进行排氧操作,之后依次加入三级胺和烯丙基取代的2-碘代芳香胺,最后在20~30℃下加入去离子水,得到混合体系A。

6. 根据权利要求1所述的一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,步骤1中所述的烯丙基取代的2-碘代芳香胺按如下方式得到,

碘代芳香胺在碳酸钾的DMSO溶液中或氢氧化钠的DMSO溶液中,按如下通式在20~30℃下反应2~36h,之后分离所得反应液中的产物,得到烯丙基取代的2-碘代芳香胺,



其中的X,Y均为氯、溴或碘。

7. 根据权利要求6所述的一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,步骤1中的R<sup>1</sup>基团为氢、直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烷基、取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>或未取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>、直链或支链的C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烷氧基、卤素、硝基、氨基、氰基、醛基、乙酰基、酯基、三氟甲基或三氟甲氧基;

R<sup>2</sup>基团为直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烷基或乙酰基;

R<sup>3</sup>基团为氢、直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烷基、取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>或未取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>、氰基、醛基、酯基,以及直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷氧基;

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>基团均为氢、直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烷基、取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>或未取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>、氰基、酯基、醛基以及直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷氧基;

上述的酯基的结构简式为-COOR<sup>6</sup>,R<sup>6</sup>为直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>烷基。

8. 根据权利要求1所述的一种1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,其特征在于,所述的方法得到的1,3-二取代的吡啶的衍生物的总收率为51%~85%。

9. 一种由权利要求1~8中任意一项所述的1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法得到的1,3-二取代的吡啶的衍生物。

## 一种1,3-二取代的吲哚啉的衍生物及其制备方法

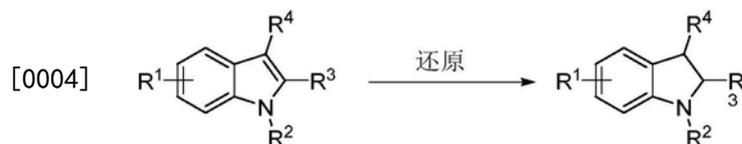
## 技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物合成领域,具体为一种1,3-二取代的吲哚啉的衍生物及其制备方法。

## 背景技术

[0002] 吲哚啉又名2,3-二氢吲哚,是吲哚在2,3位加氢得到的产物,是一种具有芳香性的双环有机杂环化合物。作为特征结构片段,吲哚啉骨架结构广泛存在于具有生物活性的天然产物及药物分子中,在抗炎症、抗微生物、抗恶性疟原虫以及抗癌等领域发挥着极其重要的作用。目前,已有一些含吲哚啉骨架的药物上市,比如:治疗高血压的有效药物Pentopril(喷托普利),过氧化酶增殖活化受体(PPAR $\alpha/\gamma$ )以及肝X受体调节剂等,具体可见文献“J.Clin.Pharm.1986,26,156-164;Annu.Rev.Med.2002,53,409-435;J.Clin.Invest.2006,116,607-614;J.Med.Chem.1983,26,394-403”。另外吲哚啉也是有机合成反应的重要中间体,并且在材料科学领域也有广泛的应用。然而,相对于其类似结构的吲哚、吲哚啉酮而言,吲哚啉的衍生物的构建较为困难,合成具有较大的挑战性,已报道的合成方法也较少。

[0003] 目前化学家已经发展出的吲哚啉的合成方法,归纳起来主要有以下三类:a)吲哚化合物的直接还原得到吲哚啉类化合物,该方法一般使用氢气或金属氢化合物作为还原剂达到吲哚环的还原,具体可见文献“Tetrahedron,1997,53,791;Org.Lett.,2004,6,2213.”。



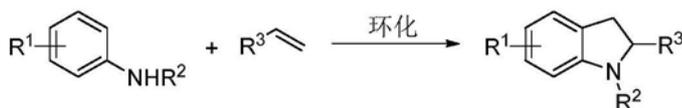
[0005] b)单一化合物为原料进行分子内环化合成吲哚啉衍生物,该方法一般通过过渡金属催化的胺化/环化反应实现,具体可见文献“Org.Lett.,2008,10,2721;J.Am.Chem.Soc.,2009,131,10806;J.Org.Chem.,2006,71,8316;J.Org.Chem.,2009,74,212.”。



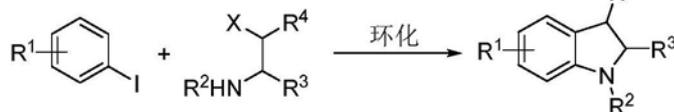
[0006]



[0007] c)以两个化合物为原料经过分子间环化合成吲哚啉衍生物,该方法需要同时形成一个C-C键和一个C-N键,同样需要经过过渡金属催化的环化过程,具体可见文献“J.Am.Chem.Soc.,2008,130,10066;Org.Lett.,2007,9,5255.”。



[0008]



[0009] 虽然上述方法可以合成许多的吲哚啉的衍生物,但是仍然存在很多缺点,比如均需要过渡金属催化,同时反应条件较为苛刻,需要高温、较长的反应时间。因此,开发新的合成方法,从便宜易得的原料出发,实现吲哚啉的衍生物的高效合成具有重要的价值。

### 发明内容

[0010] 针对现有技术中存在的问题,本发明提供一种1,3-二取代的吲哚啉的衍生物及其制备方法,反应条件温和、速度快、易于控制,无需加热和不需要额外的金属试剂和氧化剂即可制备得到1,3-二取代的吲哚啉的衍生物。

[0011] 本发明是通过以下技术方案来实现:

[0012] 一种1,3-二取代的吲哚啉的衍生物的制备方法,包括如下步骤,

[0013] 步骤1,按(1~3):(2~10):1:(3~8)的摩尔比例,在无氧的环境下,将SmI<sub>2</sub>、三级胺、烯丙基取代的2-碘代芳香胺和去离子水溶解在四氢呋喃中,得到混合体系A,

[0014] 步骤2,将混合体系A在20~30℃下反应0.5~20min,将所得的反应液中的有机溶剂和副产物去除后,得到1,3-二取代的吲哚啉的衍生物。

[0015] 优选的,步骤1中所述的三级胺为三乙胺、三正丙胺、三异丙胺、三正丁胺、三苯胺、三苄胺和二异丙基乙胺中的一种或多种。

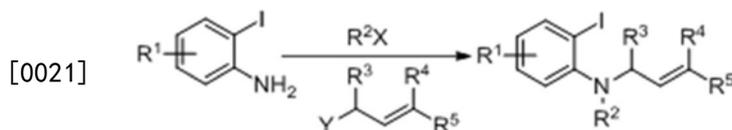
[0016] 优选的,步骤2中所述的混合体系A边搅拌边反应。

[0017] 优选的,步骤2中先将反应液用去离子水猝灭反应后减压处理,再将所得的混合体系用乙醚萃取并分液,得到混合物A,将混合物A进行柱层析,得到1,3-二取代的吲哚啉的衍生物。

[0018] 优选的,步骤1中,先对SmI<sub>2</sub>的四氢呋喃溶液进行排氧操作,之后依次加入三级胺和烯丙基取代的2-碘代芳香胺,最后在20~30℃下加入去离子水,得到混合体系A。

[0019] 优选的,步骤1中所述的烯丙基取代的2-碘代芳香胺按如下方式得到,

[0020] 碘代芳香胺在碳酸钾的DMSO溶液中或氢氧化钠的DMSO溶液中,按如下通式在20~30℃下反应2~36h,之后分离所得反应液中的产物,得到烯丙基取代的2-碘代芳香胺,



[0022] 其中的X,Y均为氯、溴或碘。

[0023] 进一步,步骤1中的R<sup>1</sup>基团为氢、直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烃基、取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>或未取代的C<sub>5</sub>~C<sub>60</sub>、直链或支链的C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烷氧基、卤素、硝基、氨基、氰基、醛基、乙酰基、酯基、三氟甲基或三氟甲氧基;

[0024] R<sup>2</sup>基团为直链或支链C<sub>1</sub>~C<sub>40</sub>烃基或乙酰基;

[0025] R<sup>3</sup>基团为氢、直链或支链C1~C40烃基、取代的C5~C60或未取代的C5~C60、氰基、醛基、酯基,以及直链或支链C1~C4烷氧基;

[0026] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>基团均为氢、直链或支链C1~C40烃基、取代的C5~C60或未取代的C5~C60、氰基、酯基、醛基以及直链或支链C1~C4烷氧基;

[0027] 上述的酯基的结构简式为-COOR<sup>6</sup>,R<sup>6</sup>为直链或支链C1~C4烷基。

[0028] 优选的,所述的方法得到的1,3-二取代的吡啶的衍生物的总收率为51%~85%。

[0029] 一种由上述任意一项所述的1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法得到的1,3-二取代的吡啶的衍生物。

[0030] 与现有技术相比,本发明具有以下有益的技术效果:

[0031] 本发明1,3-二取代的吡啶的衍生物的制备方法,以工业上非常易得的烯丙基取代的2-碘代芳香胺作为反应原料,水作为质子供体,在碘化钐的引发下和三级胺的催化作用下,在四氢呋喃中通过自由基环化,在温和的条件下仅一步即可得到1,3-二取代的吡啶的衍生物;使用的原料简单、来源广泛,所使用引发剂碘化钐、添加剂三级胺价格较为便宜,反应速度快,条件温和,制备方法更加优越,得到的1,3-二取代的吡啶的衍生物可广泛应用于医药、农药等工业领域。

#### 附图说明

[0032] 图1为本发明实施例1所得产物的核磁氢谱谱图。

[0033] 图2为本发明实施例1所得产物的核磁碳谱谱图。

[0034] 图3为本发明实施例2所得产物的核磁氢谱谱图。

[0035] 图4为本发明实施例2所得产物的核磁碳谱谱图。

[0036] 图5为本发明实施例3所得产物的核磁氢谱谱图。

[0037] 图6为本发明实施例3所得产物的核磁碳谱谱图。

[0038] 图7为本发明实施例4所得产物的核磁氢谱谱图。

[0039] 图8为本发明实施例4所得产物的核磁碳谱谱图。

[0040] 图9为本发明实施例5所得产物的核磁氢谱谱图。

[0041] 图10为本发明实施例5所得产物的核磁碳谱谱图。

[0042] 图11为本发明实施例6所得产物的核磁氢谱谱图。

[0043] 图12为本发明实施例6所得产物的核磁碳谱谱图。

[0044] 图13为本发明实施例7所得产物的核磁氢谱谱图。

[0045] 图14为本发明实施例7所得产物的核磁碳谱谱图。

[0046] 图15为本发明实施例8所得产物的核磁氢谱谱图。

[0047] 图16为本发明实施例8所得产物的核磁碳谱谱图。

[0048] 图17为本发明实施例9所得产物的核磁氢谱谱图。

[0049] 图18为本发明实施例9所得产物的核磁碳谱谱图。

[0050] 图19为本发明实施例10所得产物的核磁氢谱谱图。

[0051] 图20为本发明实施例10所得产物的核磁碳谱谱图。

[0052] 图21为本发明实施例11所得产物的核磁氢谱谱图。

[0053] 图22为本发明实施例11所得产物的核磁碳谱谱图。

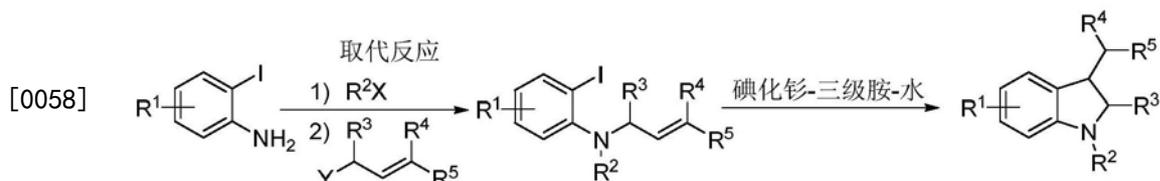
[0054] 图23为本发明实施例12所得产物的核磁氢谱谱图。

[0055] 图24为本发明实施例12所得产物的核磁碳谱谱图。

### 具体实施方式

[0056] 下面结合具体的实施例对本发明做进一步的详细说明,所述是对本发明的解释而不是限定。

[0057] 本发明从碘代芳香胺出发,首先通过取代反应合成烯丙基取代的2-碘代芳香胺,进而以碘化钐作为自由基引发剂,水作为质子供体,在三级胺存在条件下,通过自由基引发的环化,实现温和条件下1,3-二取代的吲哚啉的衍生物的合成,具体按照以下通式进行,



[0059] 式中:

[0060]  $R^1$ 基团主要选自五种,第一种是氢,第二种是直链或支链 $C_1 \sim C_{40}$ 烃基,常用的有直链或支链 $C_1 \sim C_8$ 烷基,具体可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基,第三种是取代的或未取代的 $C_5 \sim C_{60}$ ,常用的有 $C_5 \sim C_{20}$ 芳香基团,具体可以是苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、呋喃基或吡啶基;第四种是直链或支链的 $C_1 \sim C_{40}$ 烷氧基,常用的有 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基,具体可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或正丁氧基,第五种是卤素,具体可以是氟、氯或溴;此外还有硝基、氨基、氰基、醛基、乙酰基、酯基、三氟甲基或三氟甲氧基;

[0061]  $R^2$ 基团选自直链或支链 $C_1 \sim C_{40}$ 烃基,常用的有直链或支链 $C_1 \sim C_8$ 烷基,具体可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基;此外还有乙酰基;

[0062]  $R^3$ 基团选自三种,第一种是氢,第二种是直链或支链 $C_1 \sim C_{40}$ 烃基,常用的有直链或支链 $C_1 \sim C_8$ 烷基,具体可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基,第三种是取代的或未取代的 $C_5 \sim C_{60}$ ,常用的有 $C_5 \sim C_{20}$ 芳香基团,常用的有苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、呋喃基或吡啶基;此外还有氰基、醛基或酯基,以及直链或支链 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基;

[0063]  $R^4$ 和 $R^5$ 基团均选自三种,第一种是氢,常用的有直链或支链 $C_1 \sim C_{40}$ 烃基,其中有直链或支链 $C_1 \sim C_8$ 烷基,具体可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基,第三种是取代的或未取代的 $C_5 \sim C_{60}$ ,常用的有 $C_5 \sim C_{20}$ 芳香基团,具体可以是苯基、苄基、1-萘基、2-萘基、呋喃基或吡啶基;此外还有氰基、醛基或酯基,以及直链或支链 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基;

[0064] 上述中酯基的结构简式为 $-COOR^6$ ,其中 $R^6$ 为直链或支链 $C_1 \sim C_4$ 烷基,选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基。

[0065] X,Y均独自选自氯、溴或碘中的一种。

[0066] 具体地包括以下步骤,

[0067] 步骤1,通过取代反应得到烯丙基取代的2-碘代芳香胺化合物;

[0068] 步骤2,按(1~3):(2~10):1:(3~8)的摩尔比例,将 $SmI_2$ 的四氢呋喃溶液首先加入反应管中,惰性气体保护下加入三级胺和烯丙基取代的2-碘代芳香胺原料,最后在室温下加入去离子水,具体可以是 $20 \sim 30^\circ C$ ,搅拌 $0.5 \sim 20min$ 以加快反应,之后继续加去离子水

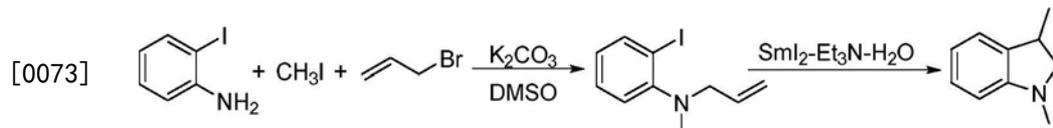
猝灭反应,之后一次萃取、分液,进而柱层析分离即可得到目标产物。

[0069] 步骤1,取代反应合成烯丙基取代的2-碘代芳香胺采用现有的方法,大量应用于医药和农药等行业,因而在工业生产方面有重要的应用前景,可以采用常用的碱性条件下的取代方法,例如,在碳酸钾或氢氧化钠的DMSO溶液中,由碘代芳香胺与含烯丙基的卤代烃室温下反应2~36小时,具体可以是20~30℃;

[0070] 步骤2中,三级胺作为催化剂,选自下列化合物中的一种或多种:三乙胺、三正丙胺、三异丙胺、三正丁胺、三苯胺、三苄胺和二异丙基乙胺。

[0071] 本发明的制备可进一步用代表性化合物的制备过程进行体现。

[0072] 实施例1:从2-碘代苯胺出发,合成1,3-二甲基吲哚啉



[0074] 将2-碘苯胺(2.19克),碳酸钾(2.76克),二甲基亚砷(DMSO,50毫升)加入圆底烧瓶中,冰浴下缓慢滴加碘甲烷(CH<sub>3</sub>I,1.42克),滴加完毕,撤去冰浴,将所得的混合体系升至室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加烯丙基溴(1.21克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-甲基-N-烯丙基-2-碘苯胺粗产物(2.42克),该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0075] 首先将SmI<sub>2</sub>(0.1摩尔/升四氢呋喃溶液,120毫升)加入反应管中,氮气保护下排除氧气,依次加入三乙胺(5.05克)以及N-甲基-N-烯丙基-2-碘苯胺(2.42克),最后在室温下将去离子水(100毫克)缓慢加入,搅拌1分钟后加去离子水(10毫升)猝灭反应,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃,之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液,进而柱层析分离即可得到1,3-二甲基吲哚啉(1.24克,总收率为84%)。

[0076] 结合图1和图2中的核磁氢谱及碳谱谱图,图中的信息如下,

[0077] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ7.13-7.05(m,2H),6.74-6.69(m,1H),6.52-6.49(m,1H),3.54(t,J=9.6Hz,1H),3.35-3.22(m,1H),2.83-2.75(m,4H),1.32(d,J=6.8Hz,3H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ152.7,135.0,127.2,122.6,117.6,107.0,63.9,35.9,35.1,18.0。

[0078] 因此,利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物1,3-二甲基吲哚啉。

[0079] 实施例2:从2-碘苯胺出发,合成N-乙酰基-3-甲基吲哚啉



[0081] 将2-碘苯胺(2.19克),碳酸钾(2.76克),二甲基亚砷(DMSO,50毫升)加入圆底烧瓶中,冰浴下缓慢滴加乙酰氯(AcCl,785毫克),滴加完毕,撤去冰浴,将所得的混合体系升至室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加烯丙基溴(1.21克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘苯胺(2.77克)粗品,该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0082] 首先将SmI<sub>2</sub> (0.1摩尔/升四氢呋喃溶液, 120毫升) 加入反应管中, 氮气保护下依次加入三乙胺 (5.05克) 以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘苯胺粗品 (2.77克), 最后在室温下将去离子水 (100毫克) 缓慢加入, 搅拌1分钟后加去离子水 (10毫升) 猝灭反应, 在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃, 之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液, 进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-甲基吲哚啉 (1.49克, 总收率为85%)。

[0083] 结合图3和图4中的核磁氢谱及碳谱谱图, 图中的信息如下,

[0084] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.10-7.04 (1H), 4.23 (t, J=9.6Hz, 1H), 3.63-3.49 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 142.4, 136.4, 127.8, 123.8, 123.4, 116.9, 57.0, 34.8, 24.3, 20.4.

[0085] 因此, 利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-甲基吲哚啉。

[0086] 实施例3: 从2-碘苯胺出发, 合成N-乙酰基-3,5-二甲基吲哚啉



[0088] 将2-碘-4-甲基苯胺 (2.19克), 碳酸钾 (2.76克), 二甲基亚砷 (DMSO, 50毫升) 加入圆底烧瓶中, 冰浴下缓慢滴加乙酰氯 (AcCl, 785毫克), 滴加完毕, 撤去冰浴, 将所得的混合体系升至室温, 继续搅拌12小时; 之后继续冰浴下滴加烯丙基溴 (1.21克), 滴加完毕, 室温反应16小时后, 加去离子水 (50毫升) 猝灭反应, 使用50毫升的乙醚萃取3次, 合并有机相, 在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-甲基苯胺 (3.03克) 粗品, 该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0089] 首先将SmI<sub>2</sub> (0.1摩尔/升四氢呋喃溶液, 120毫升) 加入反应管中, 氮气保护下依次加入三乙胺 (5.05克) 以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-甲基苯胺粗品 (3.03克), 最后在室温下将去离子水 (100毫克) 缓慢加入, 搅拌1分钟后加去离子水 (10毫升) 猝灭反应, 在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃, 之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液, 进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3,5-二甲基吲哚啉 (1.56克, 总收率为83%)。

[0090] 结合图5和图6中的核磁氢谱及碳谱谱图, 图中的信息如下,

[0091] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.18 (t, J=9.7Hz, 1H), 3.55 (dd, J=10.0, 6.7Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.8Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 140.1, 136.4, 133.3, 128.2, 124.0, 116.6, 57.1, 34.7, 24.1, 21.0, 20.2.

[0092] 因此, 利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3,5-二甲基吲哚啉。

[0093] 实施例4: 从2-碘-5-甲基苯胺出发, 合成N-乙酰基-3,6-二甲基吲哚啉



[0095] 将2-碘苯胺 (2.19克), 碳酸钾 (2.76克), 二甲基亚砷 (DMSO, 50毫升) 加入圆底烧瓶中, 冰浴下缓慢滴加乙酰氯 (AcCl, 785毫克), 滴加完毕, 撤去冰浴, 将所得的混合体系升至

室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加烯丙基溴(1.21克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-5-甲基苯胺(2.98克)粗品,该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0096] 首先将SmI<sub>2</sub>(0.1摩尔/升四氢呋喃溶液,120毫升)加入反应管中,氮气保护下依次加入三乙胺(5.05克)以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-5-甲基苯胺粗品(2.98克),最后在室温下将去离子水(100毫克)缓慢加入,搅拌1分钟后加去离子水(10毫升)猝灭反应,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃,之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液,进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3,6-二甲基吲哚啉(1.48克,总收率为78%)。

[0097] 结合图7和图8中的核磁氢谱及碳谱谱图,图中的信息如下,

[0098] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.05(s,1H),7.03(d,J=7.6Hz,1H),6.85(dd,J=7.6,0.7Hz,1H),4.19(t,J=9.7Hz,1H),3.56(dd,J=10.0,6.7Hz,1H),3.45(m,1H),2.34(s,3H),2.21(s,3H),1.33(d,J=6.8Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ168.6,142.5,137.7,133.5,124.4,123.0,117.6,57.3,34.4,24.2,21.6,20.4.

[0099] 因此,利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3,6-二甲基吲哚啉。

[0100] 实施例5:从2-碘苯胺出发,合成N-乙酰基-3-甲基-6-氟吲哚啉



[0102] 将2-碘-5-氟苯胺(2.19克),碳酸钾(2.76克),二甲基亚砷(DMSO,50毫升)加入圆底烧瓶中,冰浴下缓慢滴加乙酰氯(AcCl,785毫克),滴加完毕,撤去冰浴,将所得的混合体系升至室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加烯丙基溴(1.21克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-5-氟苯胺(3.01克)粗品,该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0103] 首先将SmI<sub>2</sub>(0.1摩尔/升四氢呋喃溶液,120毫升)加入反应管中,氮气保护下依次加入三乙胺(5.05克)以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-5-氟苯胺粗品(3.01克),最后在室温下将去离子水(100毫克)缓慢加入,搅拌1分钟后加去离子水(10毫升)猝灭反应,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃,之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液,进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-甲基-6-氟吲哚啉(1.64克,总收率为85%)。

[0104] 结合图9和图10中的核磁氢谱及碳谱谱图,图中的信息如下,

[0105] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.07(dd,J=8.7,4.9Hz,1H),6.84-6.75(m,2H),4.16(t,J=9.8Hz,1H),3.53(dd,J=10.1,6.8Hz,1H),3.47-3.36(m,1H),2.14(s,3H),1.28(d,J=6.9Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ168.3,159.5(d,J=241.8Hz),138.5,138.3,117.7(d,J=7.9Hz),113.9(d,J=22.6Hz),110.6(d,J=23.9Hz),57.1,34.8,23.9,20.0.

[0106] 因此,利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-甲基-6-氟吲哚啉。

[0107] 实施例6:从2-碘苯胺出发,合成N-乙酰基-3-甲基-5-氯吲哚啉



[0109] 将2-碘-4-氯苯胺(2.19克),碳酸钾(2.76克),二甲基亚砜(DMSO,50毫升)加入圆底烧瓶中,冰浴下缓慢滴加乙酰氯(AcCl,785毫克),滴加完毕,撤去冰浴,将所得的混合体系升至室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加烯丙基溴(1.21克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-氯苯胺(3.17克)粗品,该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0110] 首先将SmI<sub>2</sub>(0.1摩尔/升四氢呋喃溶液,120毫升)加入反应管中,氮气保护下依次加入三乙胺(5.05克)以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-氯苯胺粗品(3.17克),最后在室温下将去离子水(100毫克)缓慢加入,搅拌1分钟后加去离子水(10毫升)猝灭反应,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃,之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液,进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-甲基-5-氯吲哚啉(1.56克,总收率为74%)。

[0111] 结合图11和图12中的核磁氢谱及碳谱谱图,图中的信息如下,

[0112] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.11(d,J=8.6Hz,1H),7.15(ddd,J=8.6,2.2,0.7Hz,1H),7.10(s,1H),4.21(t,J=9.8Hz,1H),3.58(dd,J=10.1,6.8Hz,1H),3.47(m,1H),2.20(s,3H),1.34(d,J=6.9Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ168.6,141.0,138.2,128.5,127.6,123.6,117.8,57.0,34.6,24.1,20.1.

[0113] 因此,利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-甲基-5-氯吲哚啉。

[0114] 实施例7:从2-碘苯胺出发,合成N-乙酰基-3-甲基-6-氯吲哚啉



[0116] 将2-碘-6-氯苯胺(2.19克),碳酸钾(2.76克),二甲基亚砜(DMSO,50毫升)加入圆底烧瓶中,冰浴下缓慢滴加乙酰氯(AcCl,785毫克),滴加完毕,撤去冰浴,将所得的混合体系升至室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加烯丙基溴(1.21克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-5-氯苯胺(2.99克)粗品,该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0117] 首先将SmI<sub>2</sub>(0.1摩尔/升四氢呋喃溶液,120毫升)加入反应管中,氮气保护下依次加入三乙胺(5.05克)以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-5-氯苯胺粗品(2.99克),最后在室温下将去离子水(100毫克)缓慢加入,搅拌1分钟后加去离子水(10毫升)猝灭反应,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃,之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液,进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-甲基-6-氯吲哚啉(1.49克,总收率为71%)。

[0118] 结合图13和图14中的核磁氢谱及碳谱谱图,图中的信息如下,

[0119] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.21(d,J=1.7Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.99(dd,J

$\delta$  8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (t,  $J=9.8$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J=10.1, 6.7$  Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8, 143.4, 134.8, 133.2, 124.0, 123.6, 117.1, 57.3, 34.4, 24.1, 20.3.

[0120] 因此, 利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-甲基-6-氯吡啶。

[0121] 实施例8: 从2-碘-4-氰基苯胺出发, 合成N-乙酰基-3-甲基-5-氰基吡啶。



[0123] 将2-碘苯胺 (2.19克), 碳酸钾 (2.76克), 二甲基亚砷 (DMSO, 50毫升) 加入圆底烧瓶中, 冰浴下缓慢滴加乙酰氯 (AcCl, 785毫克), 滴加完毕, 撤去冰浴, 将所得的混合体系升至室温, 继续搅拌12小时; 之后继续冰浴下滴加烯丙基溴 (1.21克), 滴加完毕, 室温反应16小时后, 加去离子水 (50毫升) 猝灭反应, 使用50毫升的乙醚萃取3次, 合并有机相, 在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-氰基苯胺 (2.87克) 粗品, 该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0124] 首先将SmI<sub>2</sub> (0.1摩尔/升四氢呋喃溶液, 120毫升) 加入反应管中, 氮气保护下依次加入三乙胺 (5.05克) 以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-氰基苯胺粗品 (2.87克), 最后在室温下将去离子水 (100毫克) 缓慢加入, 搅拌1分钟后加去离子水 (10毫升) 猝灭反应, 在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃, 之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液, 进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-甲基-5-氰基吡啶 (1.38克, 总收率为69%)。

[0125] 结合图15和图16中的核磁氢谱及碳谱谱图, 图中的信息如下

[0126]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J=8.4, 1.7, 0.6$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.28 (t,  $J=9.9$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J=10.2, 6.7$  Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.4, 146.1, 137.3, 132.9, 127.1, 119.3, 117.1, 106.5, 57.0, 34.4, 24.3, 20.2.

[0127] 因此, 利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-甲基-5-硝基吡啶。

[0128] 实施例9: 从2-碘-4-硝基苯胺出发, 合成N-乙酰基-3-甲基-5-硝基吡啶。



[0130] 将2-碘苯胺 (2.19克), 碳酸钾 (2.76克), 二甲基亚砷 (DMSO, 50毫升) 加入圆底烧瓶中, 冰浴下缓慢滴加乙酰氯 (AcCl, 785毫克), 滴加完毕, 撤去冰浴, 将所得的混合体系升至室温, 继续搅拌12小时; 之后继续冰浴下滴加烯丙基溴 (1.21克), 滴加完毕, 室温反应16小时后, 加去离子水 (50毫升) 猝灭反应, 使用50毫升的乙醚萃取3次, 合并有机相, 在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-硝基苯胺 (2.69克) 粗品, 该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0131] 首先将SmI<sub>2</sub> (0.1摩尔/升四氢呋喃溶液, 120毫升) 加入反应管中, 氮气保护下依次

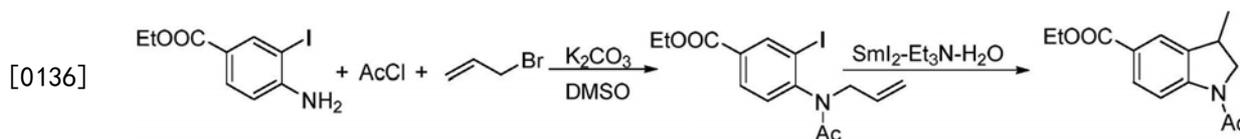
加入三乙胺 (5.05克) 以及N-乙酰基-N-烯丙基-2-碘-4-硝基苯胺粗品 (2.69克), 最后在室温下将去离子水 (100毫克) 缓慢加入, 搅拌1分钟后加去离子水 (10毫升) 猝灭反应, 在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃, 之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液, 进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-甲基-5-硝基吡啶啉 (1.12克, 总收率为51%)。

[0132] 结合图17和图18中的核磁氢谱及碳谱谱图, 图中的信息如下,

[0133]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (d,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (dd,  $J=8.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 4.35 (t,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H), 3.72 (dd,  $J=10.3, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.58 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 147.8, 143.7, 137.6, 124.8, 119.3, 116.2, 57.5, 34.3, 24.3, 20.2.

[0134] 因此, 利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-甲基-5-硝基吡啶啉。

[0135] 实施例10: 从3-碘-4-氨基苯甲酸乙酯出发, 合成N-乙酰基-3-甲基吡啶啉-5-甲酸乙酯



[0137] 将2-碘苯胺 (2.19克), 碳酸钾 (2.76克), 二甲基亚砷 (DMSO, 50毫升) 加入圆底烧瓶中, 冰浴下缓慢滴加乙酰氯 (AcCl, 785毫克), 滴加完毕, 撤去冰浴, 将所得的混合体系升至室温, 继续搅拌12小时; 之后继续冰浴下滴加烯丙基溴 (1.21克), 滴加完毕, 室温反应16小时后, 加去离子水 (50毫升) 猝灭反应, 使用50毫升的乙醚萃取3次, 合并有机相, 在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得3-碘-4-(N-乙酰基-N-烯丙基) 氨基苯甲酸乙酯 (3.45克) 粗品, 该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

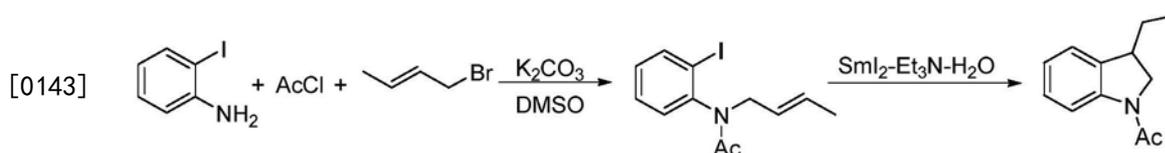
[0138] 首先将  $\text{SmI}_2$  (0.1摩尔/升四氢呋喃溶液, 120毫升) 加入反应管中, 氮气保护下依次加入三乙胺 (5.05克) 以及3-碘-4-(N-乙酰基-N-烯丙基) 氨基苯甲酸乙酯粗品 (3.45克), 最后在室温下将去离子水 (100毫克) 缓慢加入, 搅拌1分钟后加去离子水 (10毫升) 猝灭反应, 在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃, 之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液, 进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-甲基吡啶啉-5-甲酸乙酯 (1.53克, 总收率为62%)。

[0139] 结合图19和图20中的核磁氢谱及碳谱谱图, 图中的信息如下,

[0140]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.27 (t,  $J=9.8\text{Hz}$ , 1H), 3.64 (dd,  $J=10.0, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.2, 166.4, 146.2, 136.5, 130.3, 125.7, 124.8, 116.1, 60.8, 57.3, 34.4, 24.3, 20.3, 14.4.

[0141] 因此, 利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-甲基吡啶啉-5-甲酸乙酯。

[0142] 实施例11: 从2-碘苯胺出发, 合成N-乙酰基-3-乙基吡啶啉



[0144] 将2-碘苯胺(2.19克),碳酸钾(2.76克),二甲基亚砜(DMSO,50毫升)加入圆底烧瓶中,冰浴下缓慢滴加乙酰氯(AcCl,785毫克),滴加完毕,撤去冰浴,将所得的混合体系升至室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加1-溴-2-丁烯(1.35克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-(but-2-en-1-yl)-N-(2-iodophenyl)acetamide(2.85克)粗品,该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

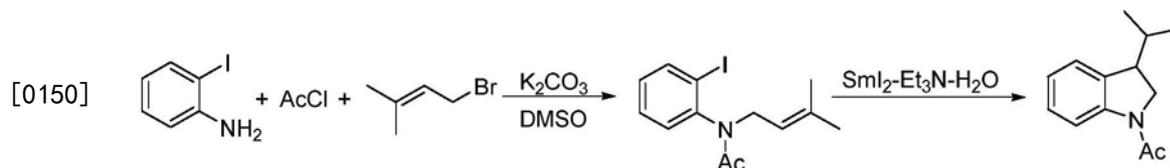
[0145] 首先将SmI<sub>2</sub>(0.1摩尔/升四氢呋喃溶液,120毫升)加入反应管中,氮气保护下依次加入三乙胺(5.05克)以及N-(but-2-en-1-yl)-N-(2-iodophenyl)acetamide粗品(2.85克),最后在室温下将去离子水(100毫克)缓慢加入,搅拌1分钟后加去离子水(10毫升)猝灭反应,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃,之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液,进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-乙基吲哚啉(1.15克,总收率为61%)。

[0146] 结合图21和图22中的核磁氢谱及碳谱谱图,图中的信息如下,

[0147] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.13(d,J=8.0Hz,1H),7.17-7.03(m,2H),6.96(t,J=7.4Hz,1H),4.08(t,J=9.9Hz,1H),3.61(dd,J=10.3,5.9Hz,1H),3.32-3.23(m,1H),2.17(s,3H),1.84-1.73(m,1H),1.58-1.46(m,1H),0.92(t,J=7.4Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ168.7,142.7,135.0,127.8,123.8,123.6,116.9,54.7,41.5,28.1,24.3,11.2.

[0148] 因此,利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-乙基吲哚啉。

[0149] 实施例12:从2-碘苯胺出发,合成N-乙酰基-3-异丙基吲哚啉



[0151] 将2-碘苯胺(2.19克),碳酸钾(2.76克),二甲基亚砜(DMSO,50毫升)加入圆底烧瓶中,冰浴下缓慢滴加乙酰氯(AcCl,785毫克),滴加完毕,撤去冰浴,将所得的混合体系升至室温,继续搅拌12小时;之后继续冰浴下滴加1-溴-3-甲基-2-丁烯(1.49克),滴加完毕,室温反应16小时后,加去离子水(50毫升)猝灭反应,使用50毫升的乙醚萃取3次,合并有机相,在旋转蒸发仪上减压除去溶剂得N-(2-iodophenyl)-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)acetamide(2.83克)粗品,该产品无需进一步纯化即可进行下一步反应;

[0152] 首先将SmI<sub>2</sub>(0.1摩尔/升四氢呋喃溶液,120毫升)加入反应管中,氮气保护下依次加入三乙胺(5.05克)以及N-(2-iodophenyl)-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)acetamide粗品(2.83克),最后在室温下将去离子水(100毫克)缓慢加入,搅拌1分钟后加去离子水(10毫升)猝灭反应,在旋转蒸发仪上减压除去有机溶剂四氢呋喃,之后依次用50毫升的乙醚萃取3次并分液,进而柱层析分离即可得到N-乙酰基-3-异丙基吲哚啉(1.06克,总收率为52%)。

[0153] 结合图23和图24中的核磁氢谱及碳谱谱图,图中的信息如下,

[0154] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.13(d,J=8.1Hz,1H),7.15-7.07(m,2H),6.95(td,J=7.5,1.0Hz,1H),3.93(t,J=10.2Hz,1H),3.72(dd,J=10.6,5.0Hz,1H),3.27(dt,J=9.4,4.6Hz,1H),2.16(s,3H),2.03-1.94(m,1H),0.91(d,J=6.9Hz,3H),0.73(d,J=6.8Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(100MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ168.6,143.2,133.7,127.8,124.3,123.4,116.8,51.2,47.0,31.9,24.3,20.0,17.3.

[0155] 因此,利用本发明的方案可以顺利制备目标化合物N-乙酰基-3-异丙基吡啶。

[0156] 经验证,本发明在制备1,3-二取代的吡啶的衍生物时,若将其他以上列举的化合物,通过所述步骤的其他摩尔比例与温度、时间,得到的1,3-二取代的吡啶的衍生物的总收率仍为51%~85%。

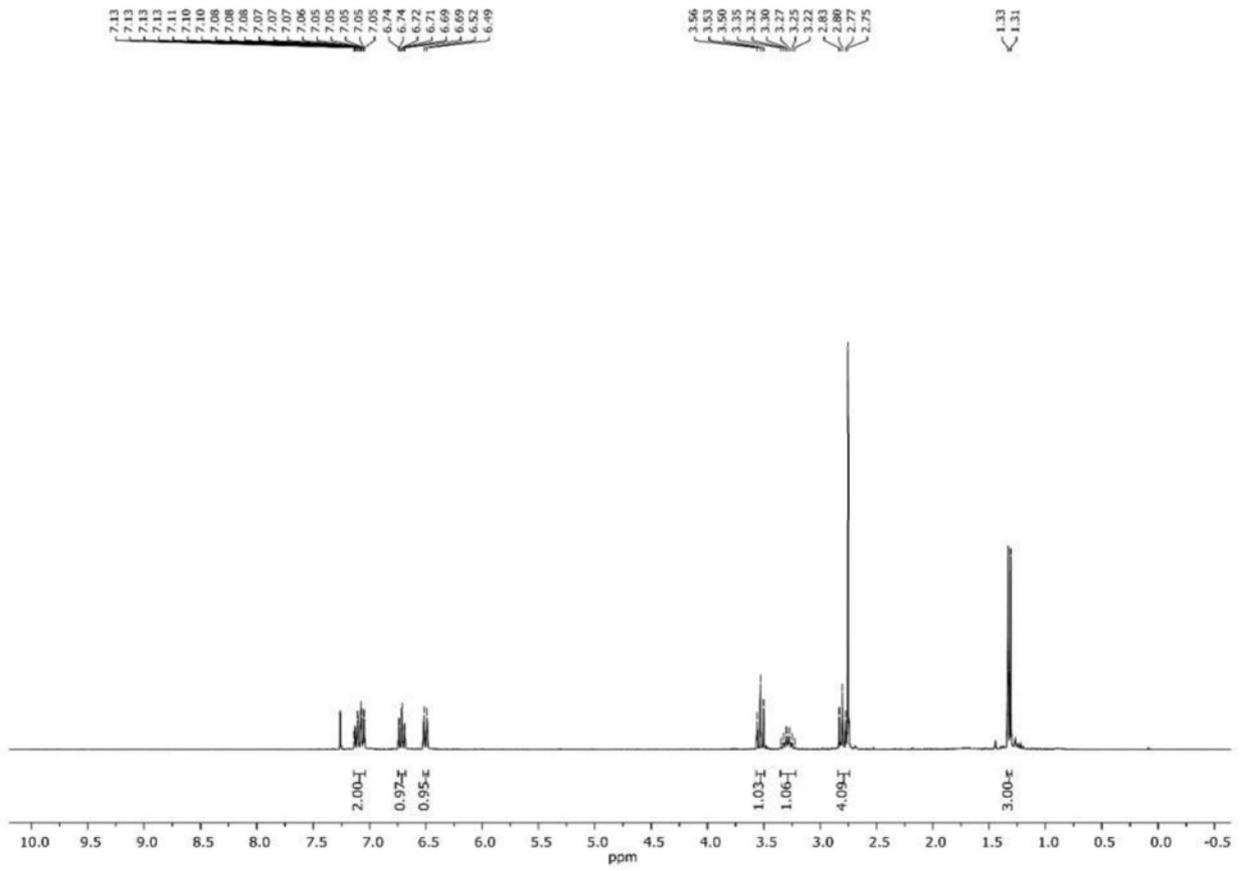


图1

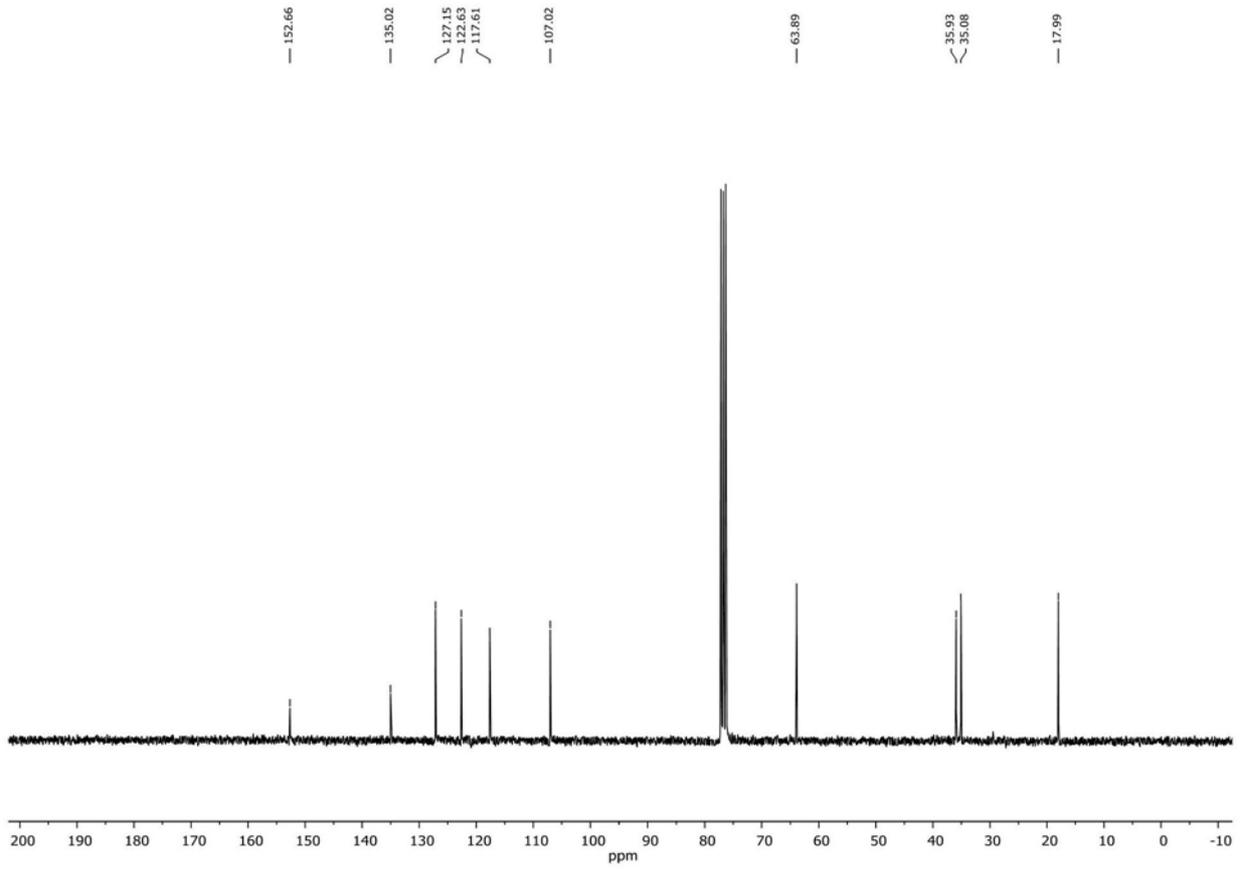


图2

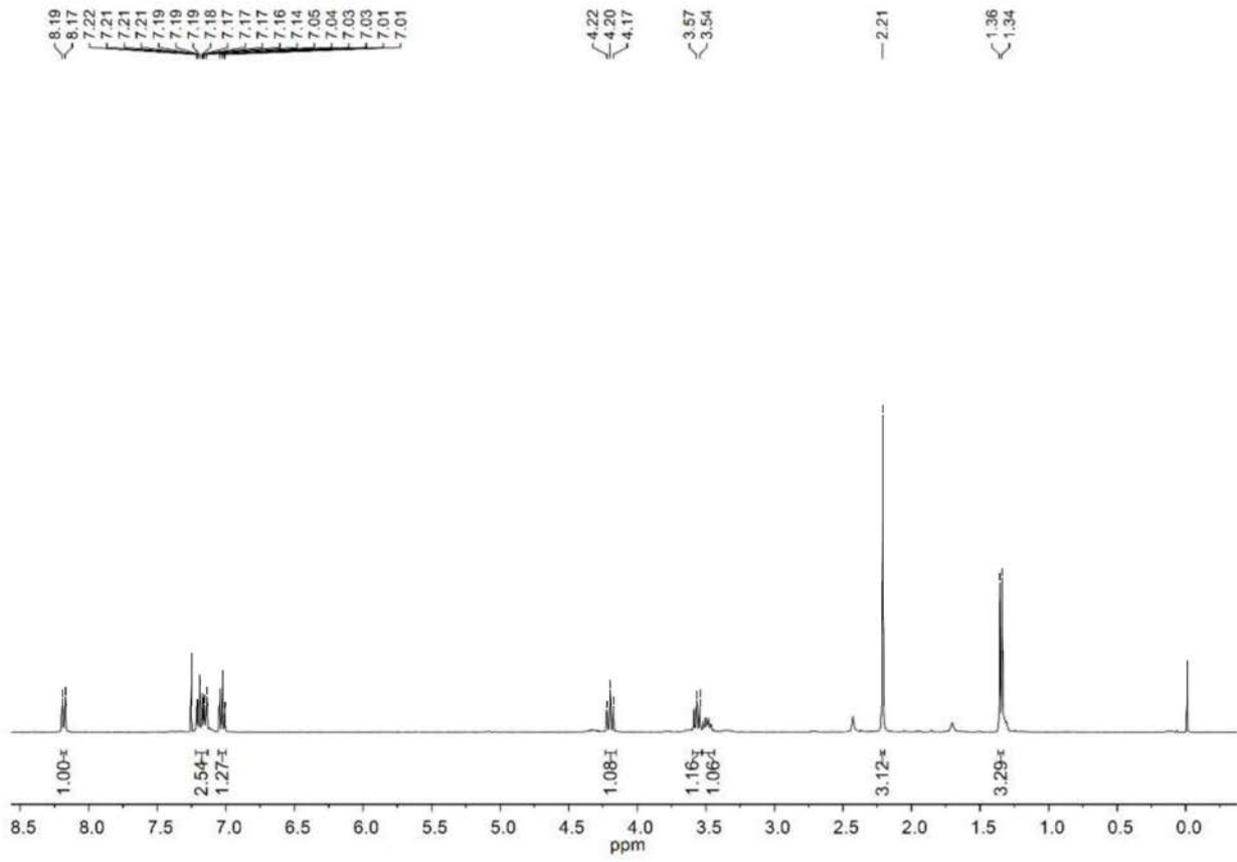


图3

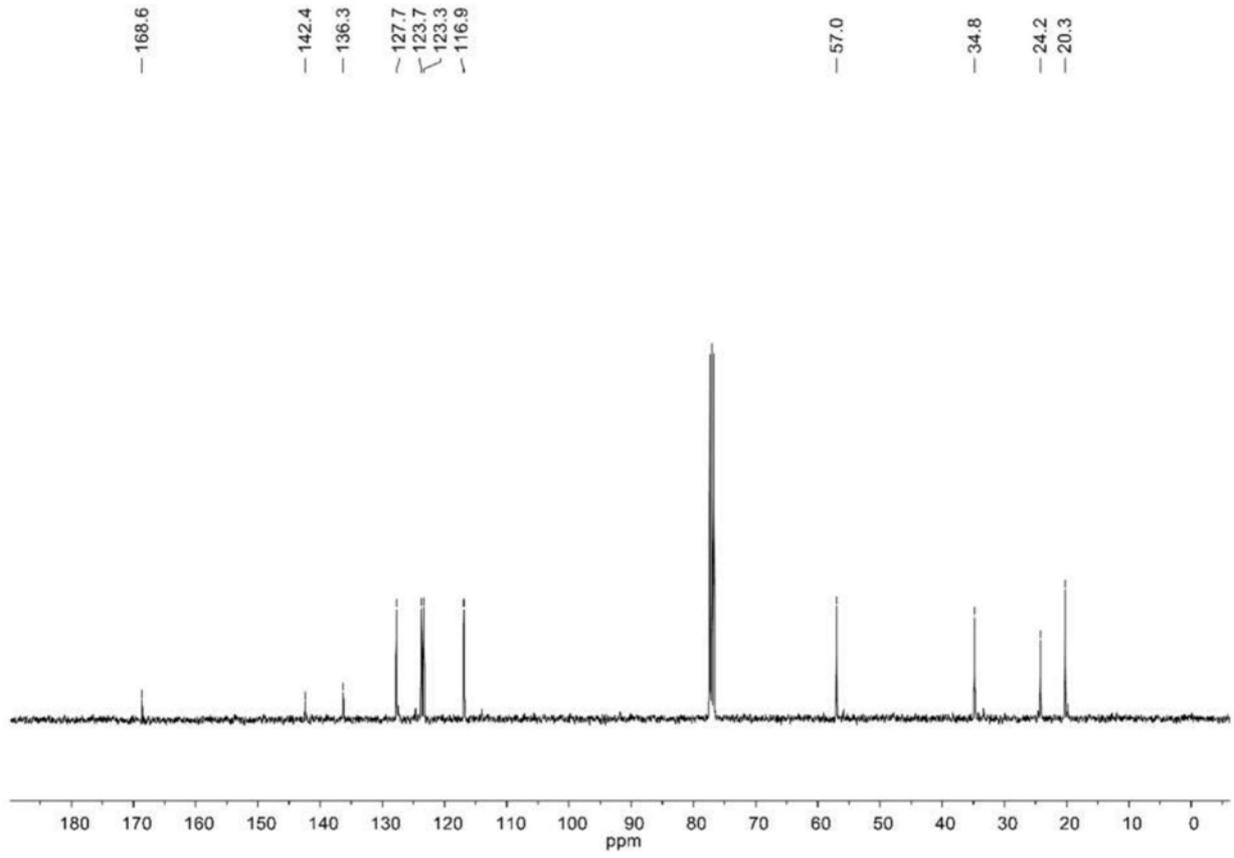


图4

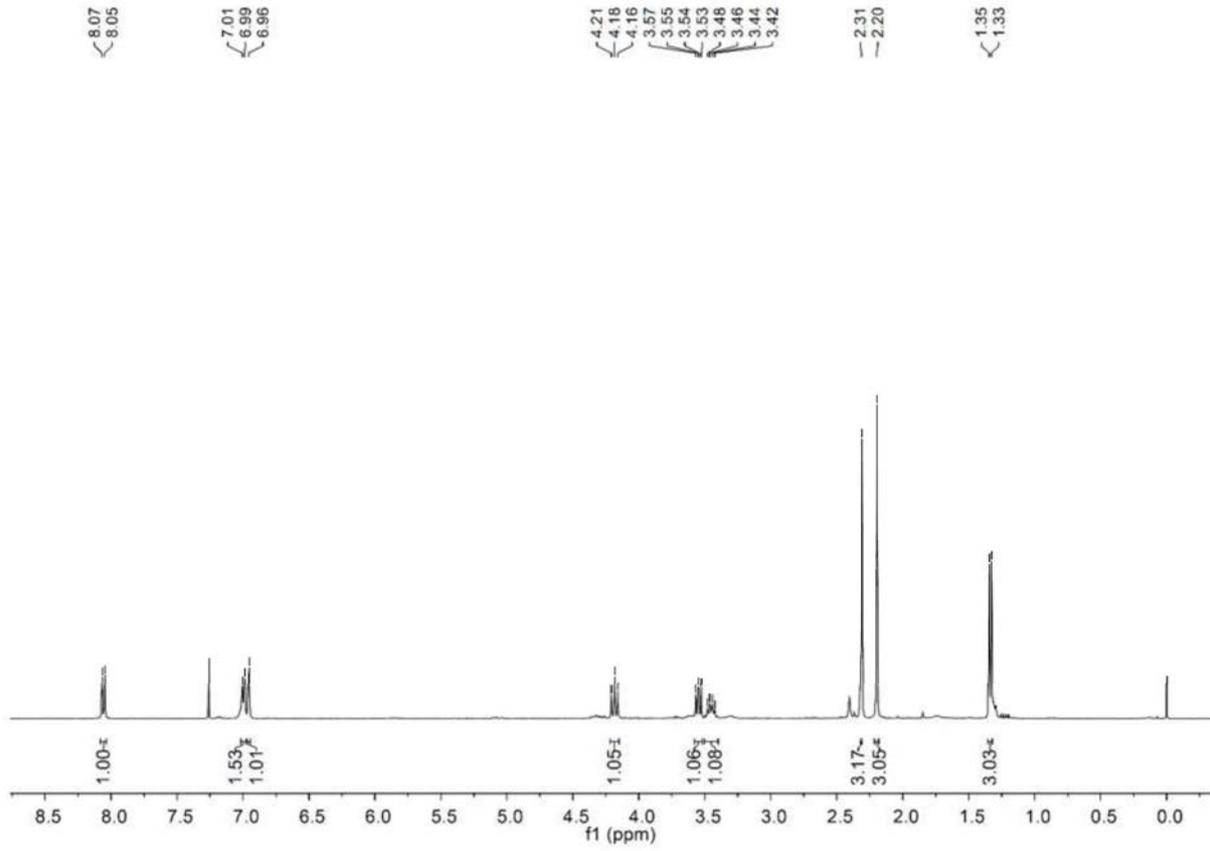


图5

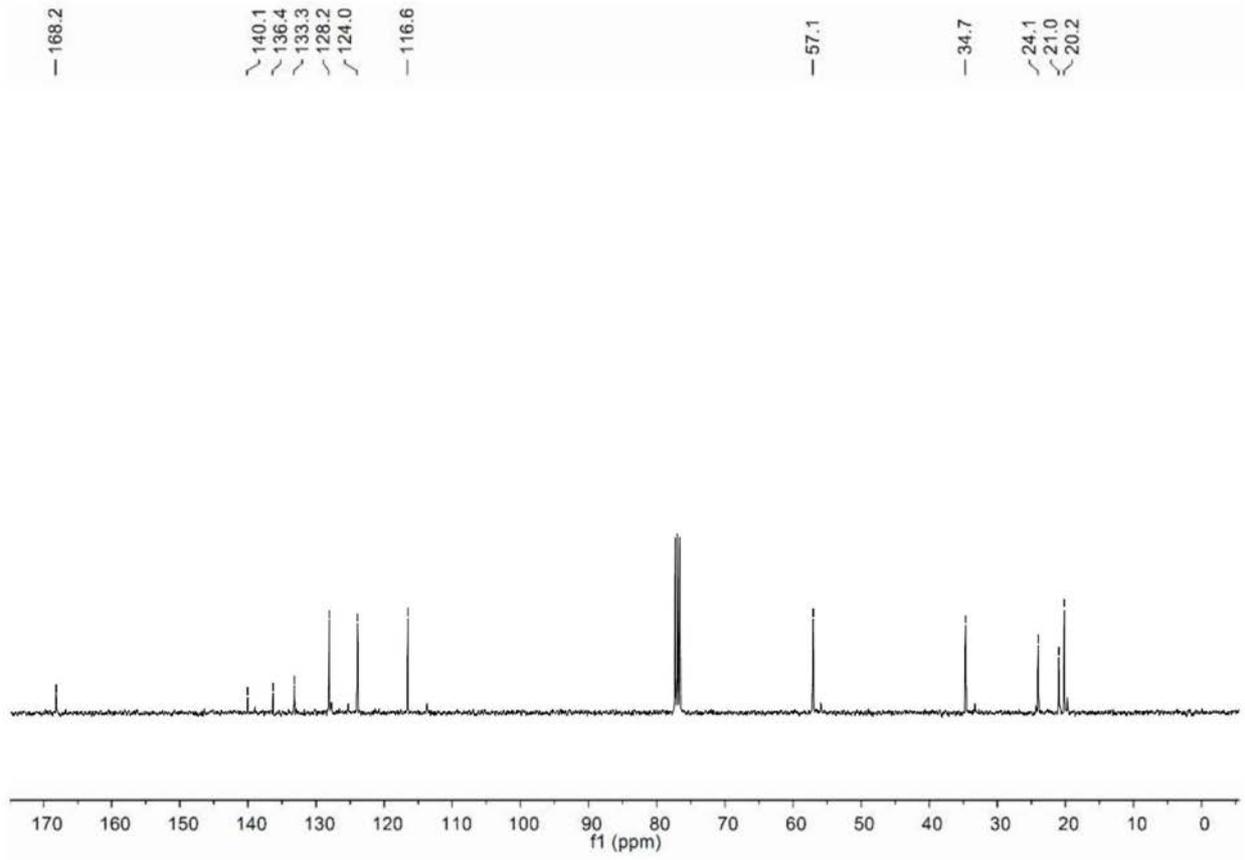


图6

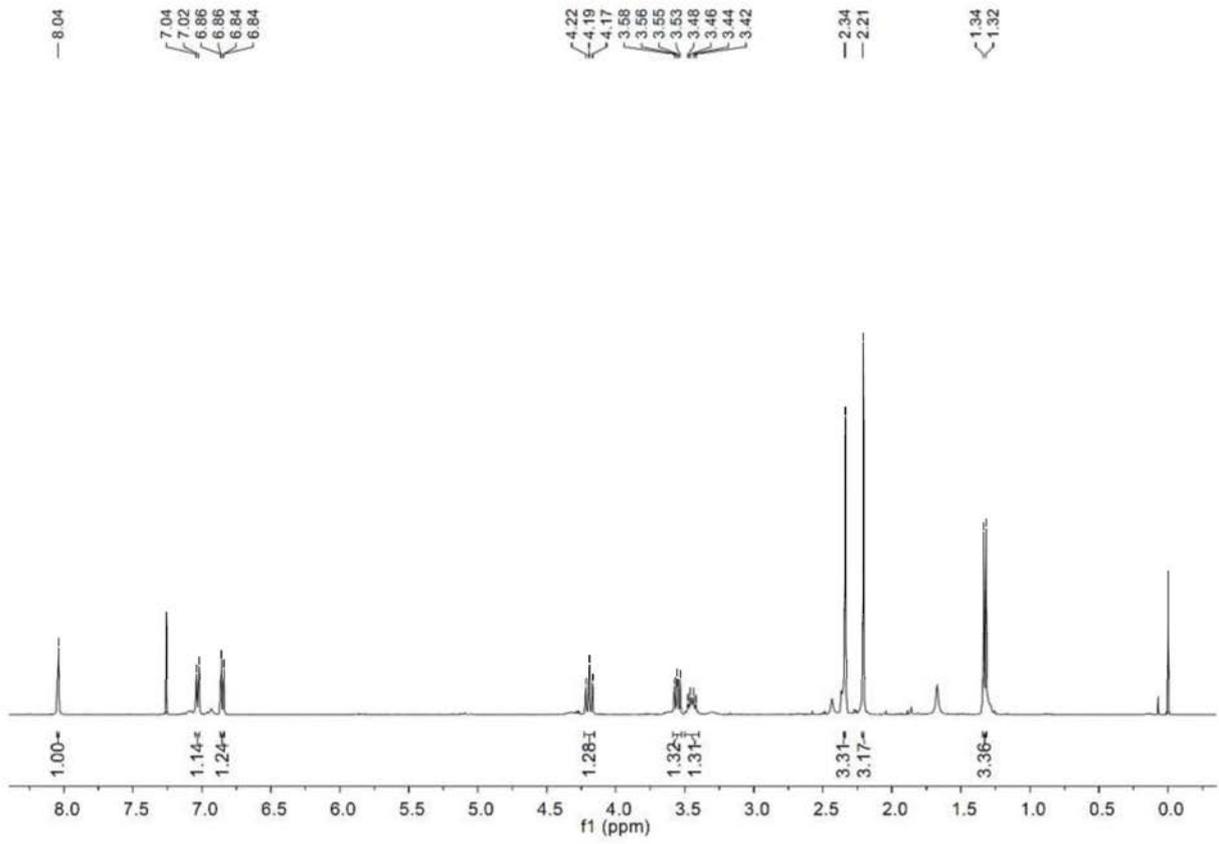


图7

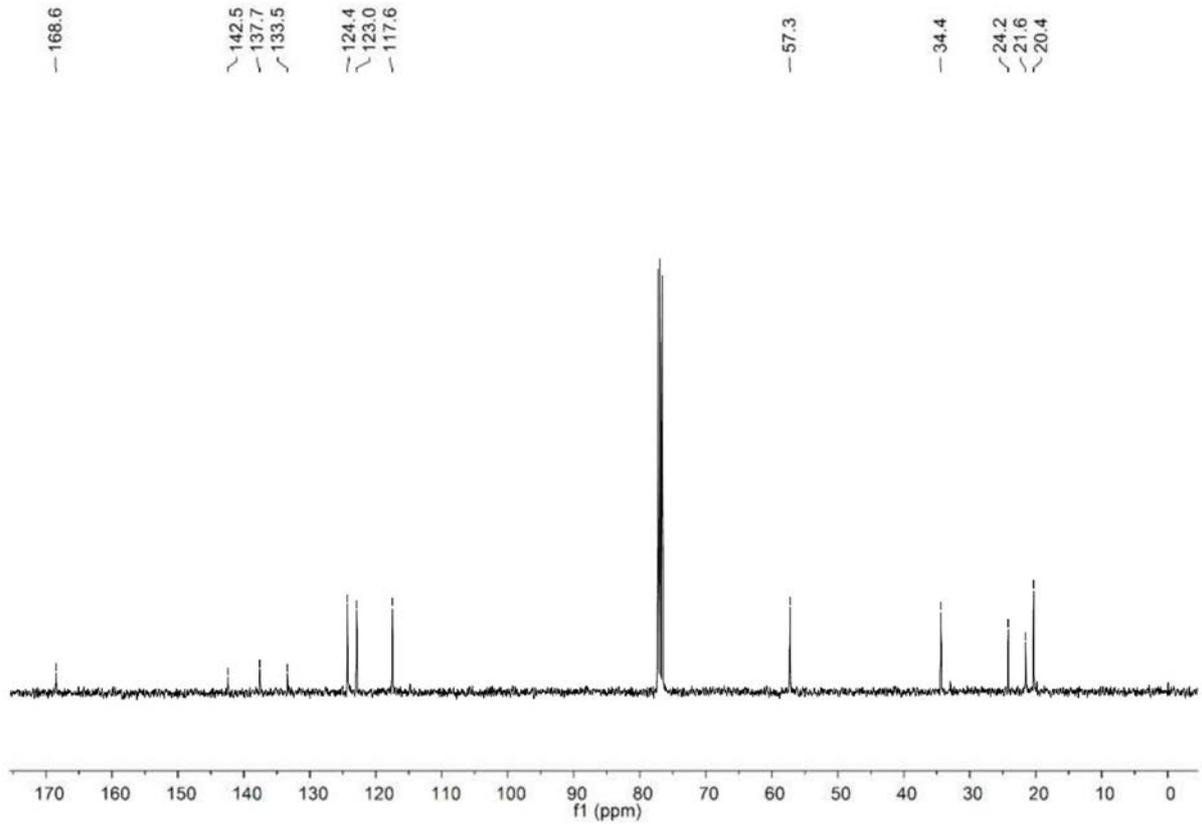


图8

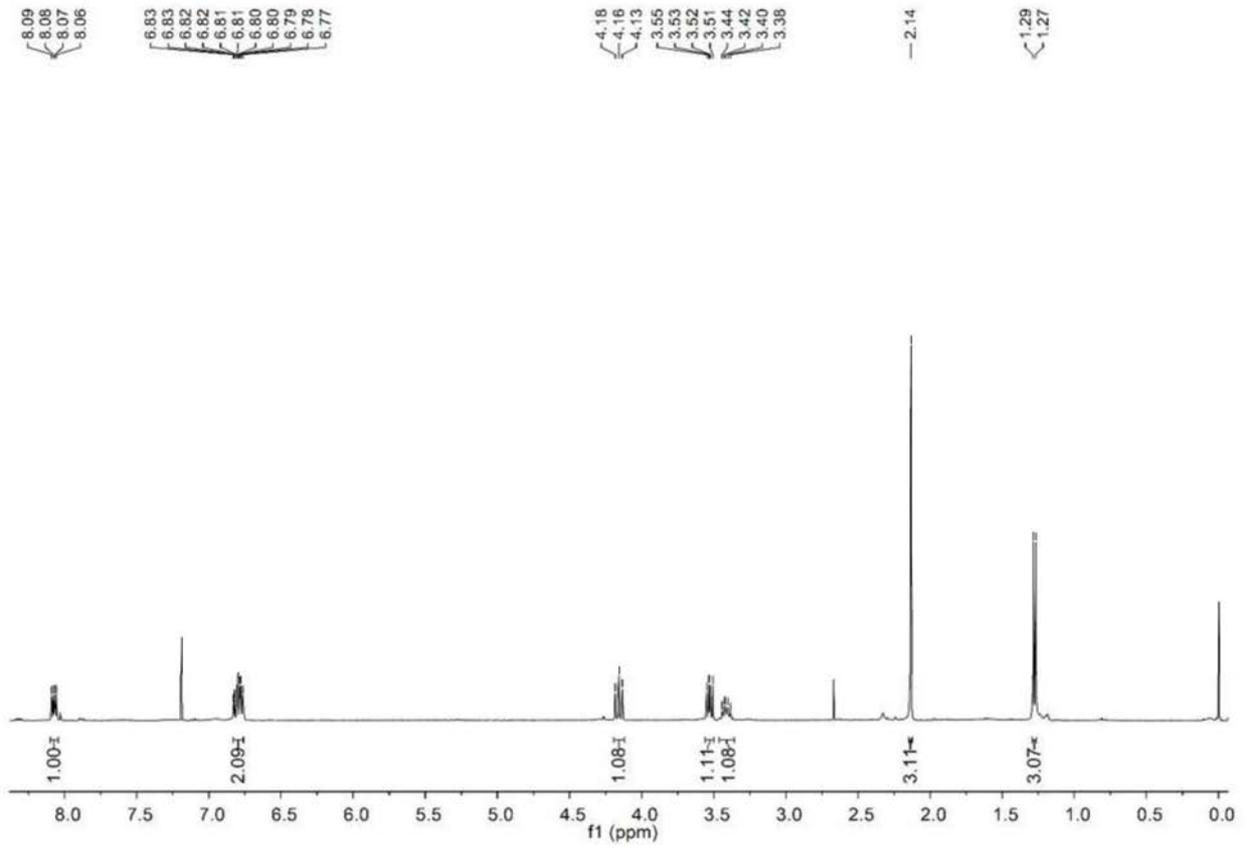


图9

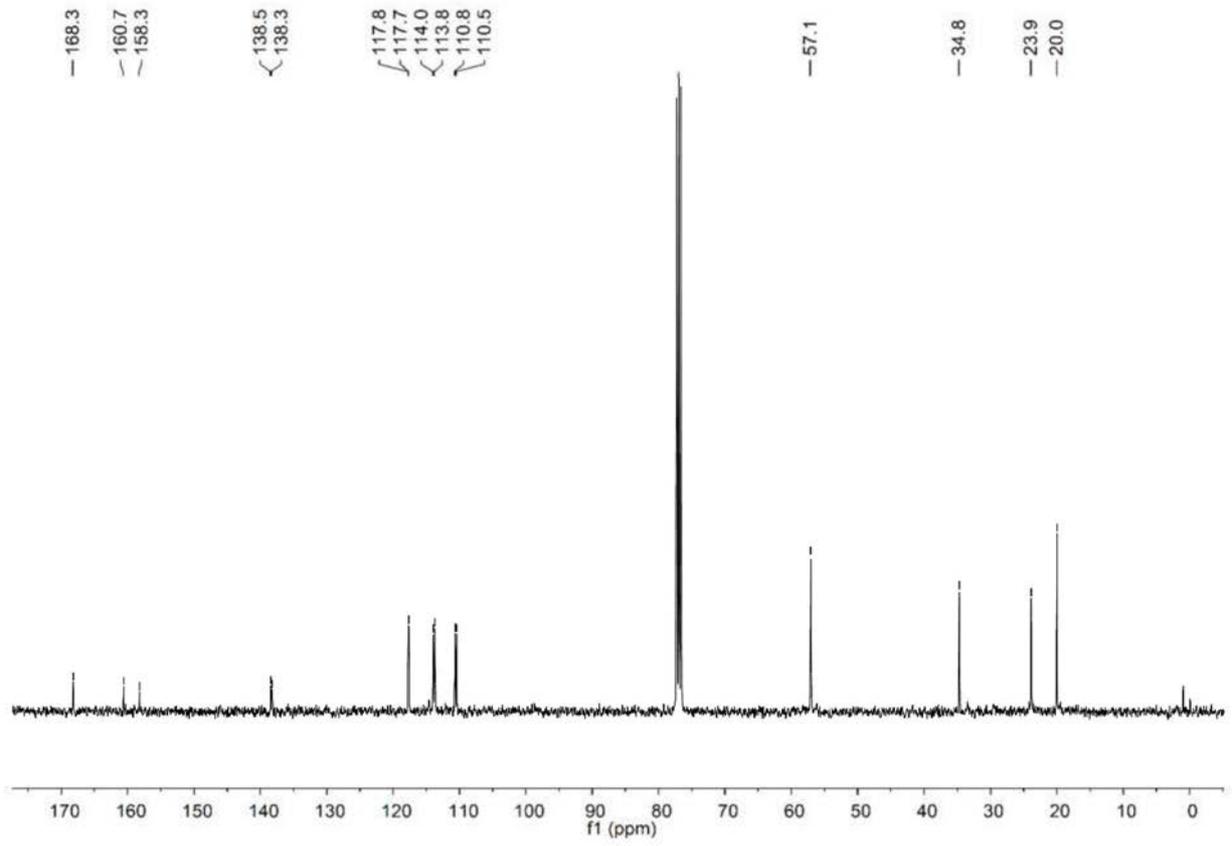


图10

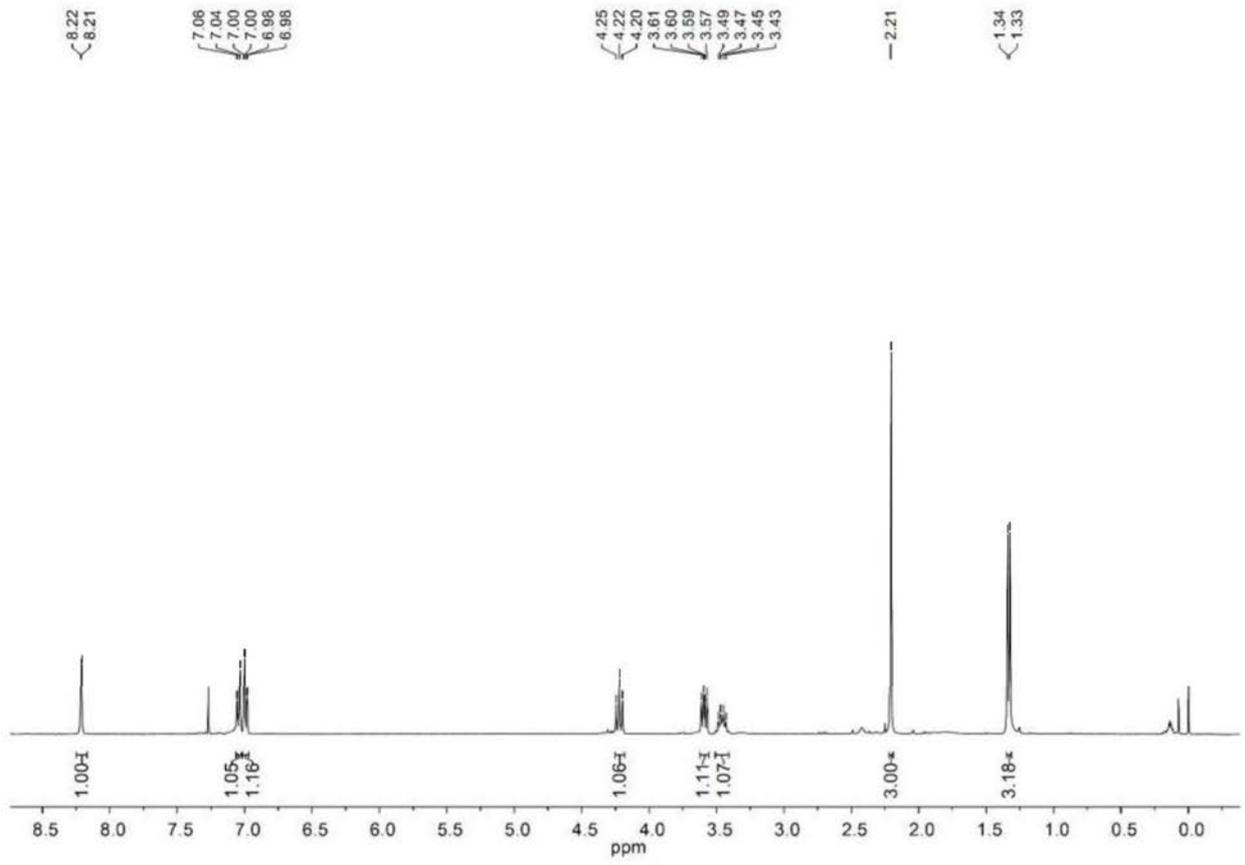


图11

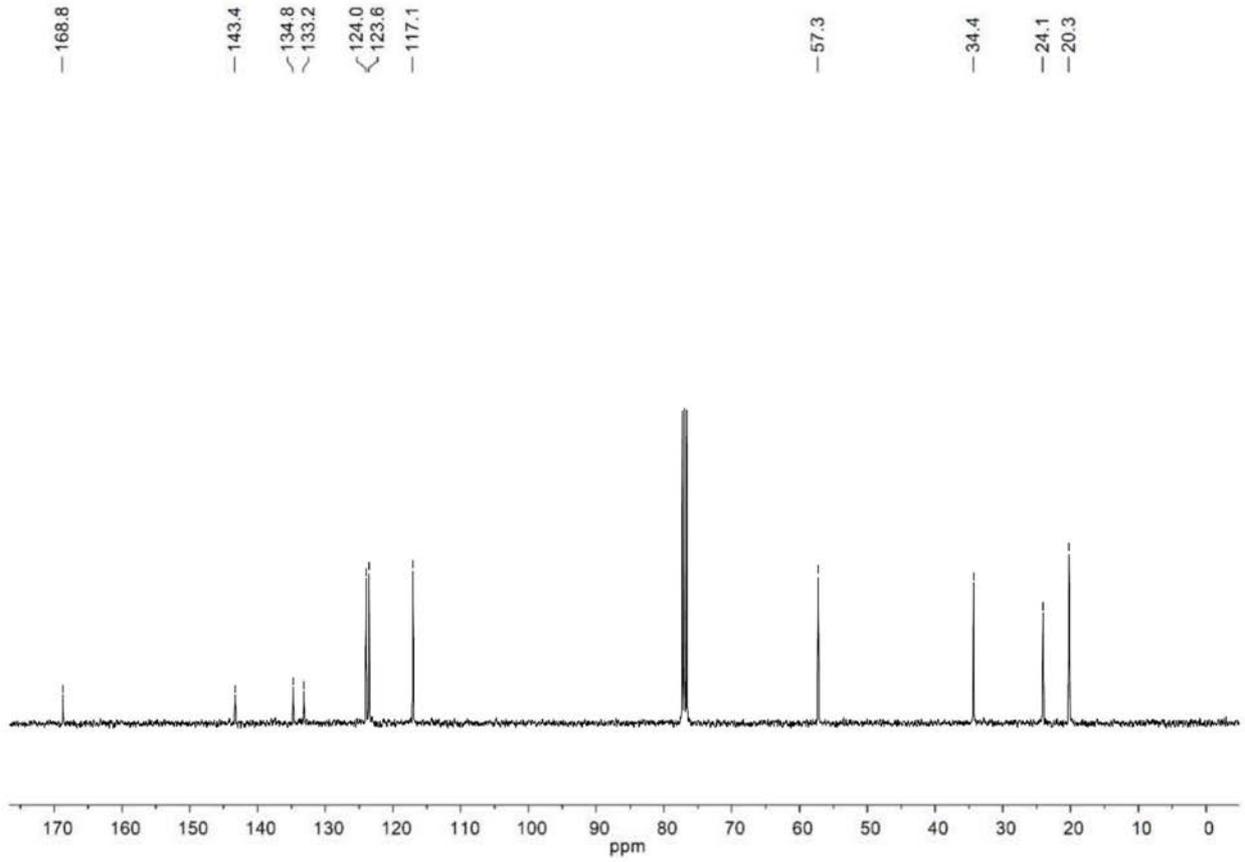


图12

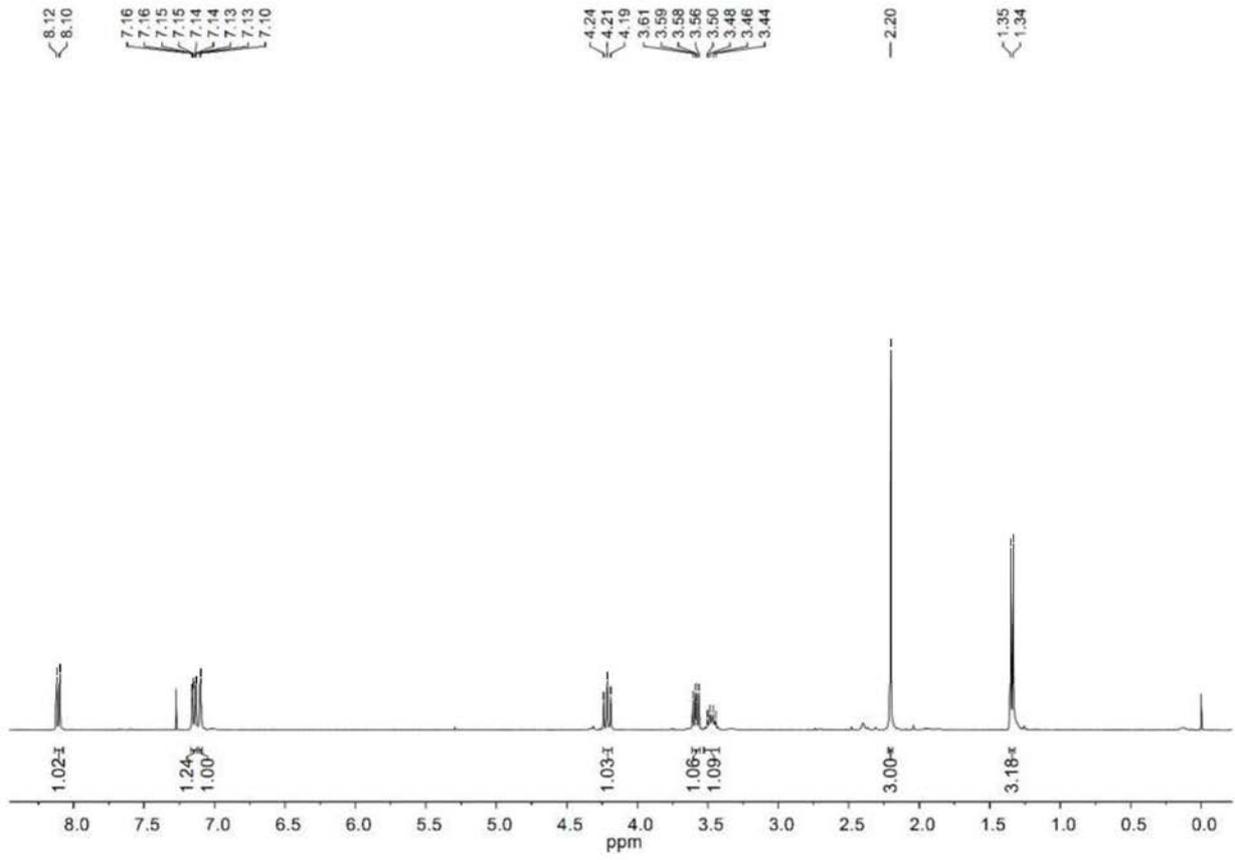


图13

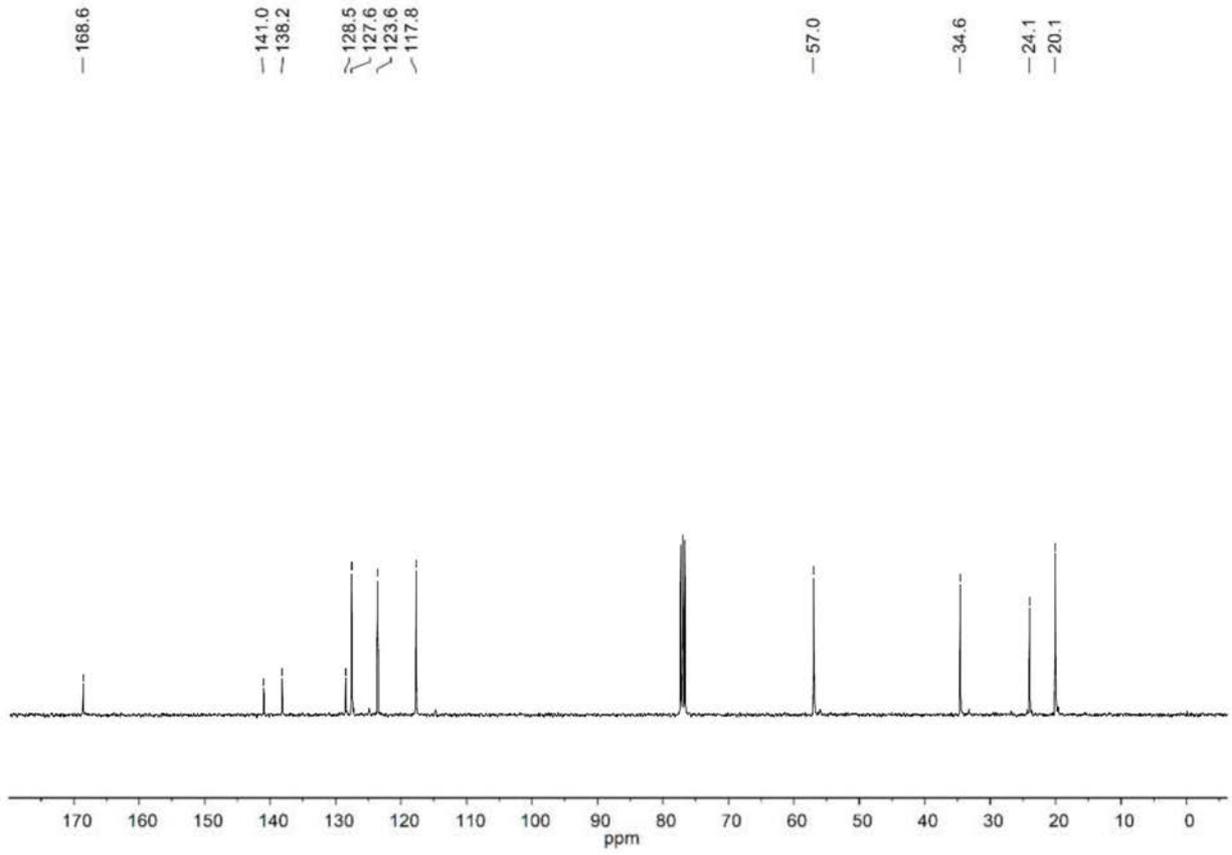


图14

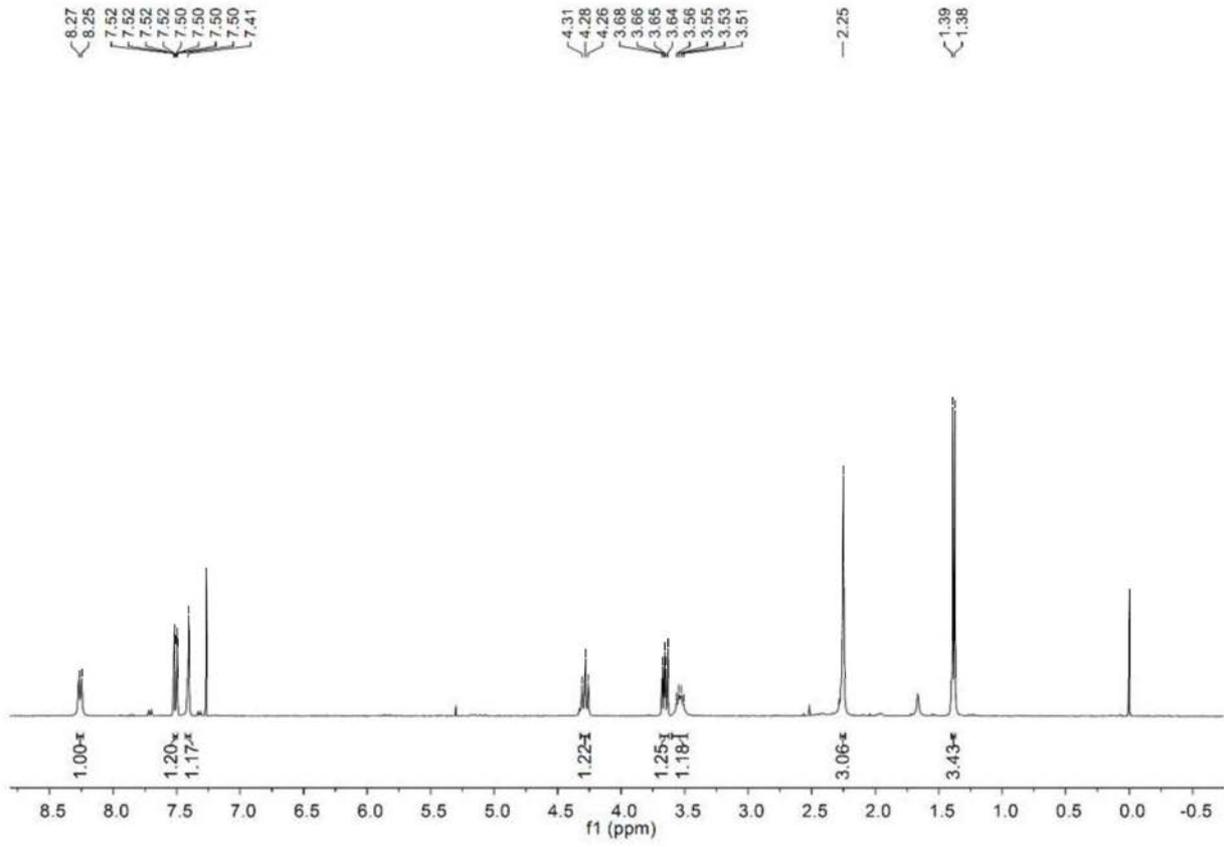


图15

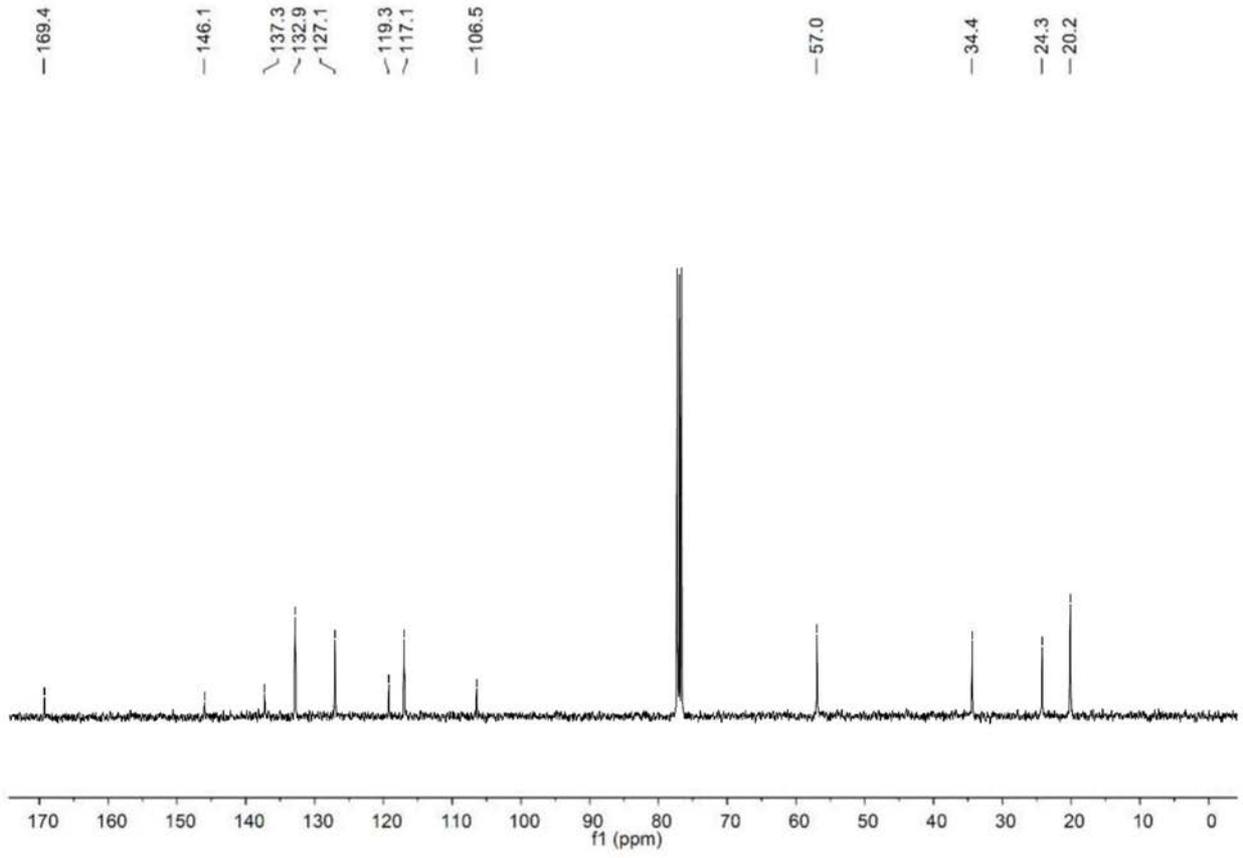


图16

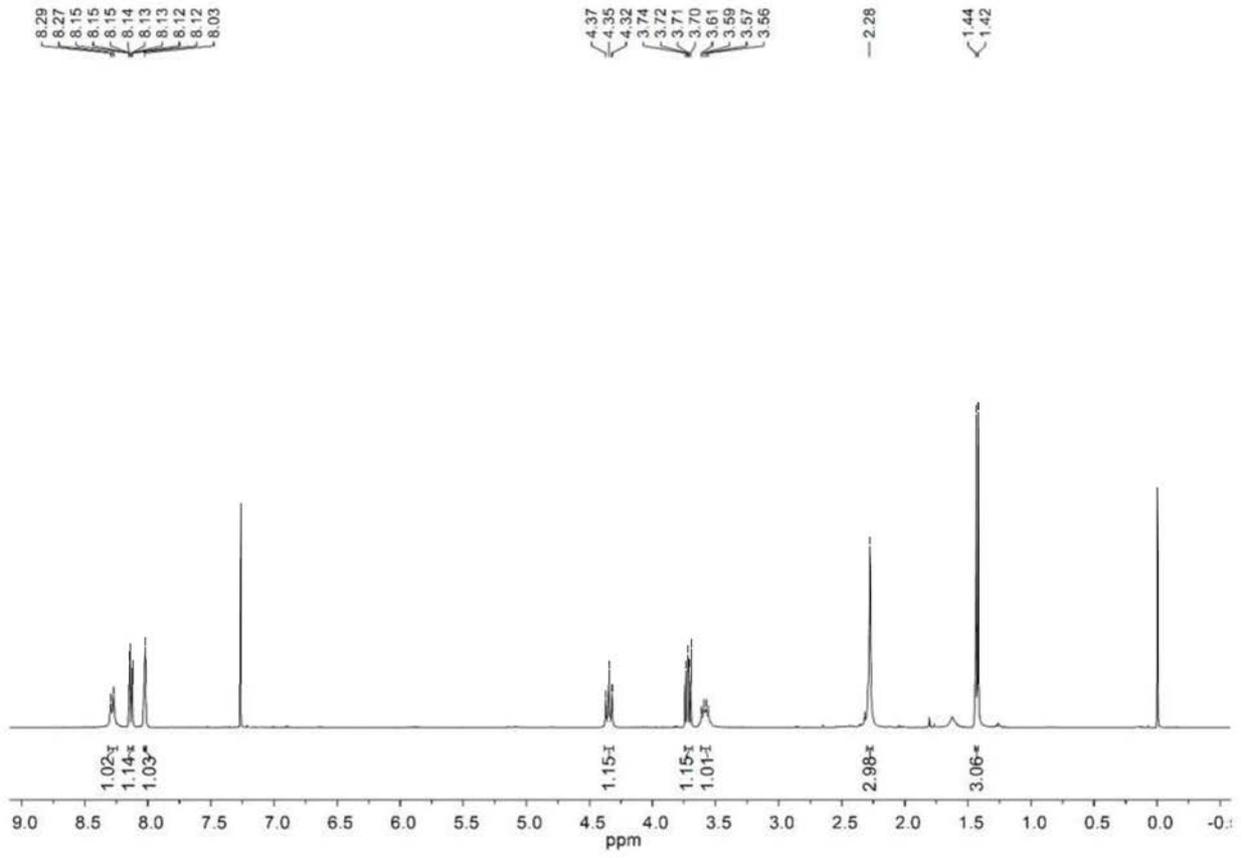


图17

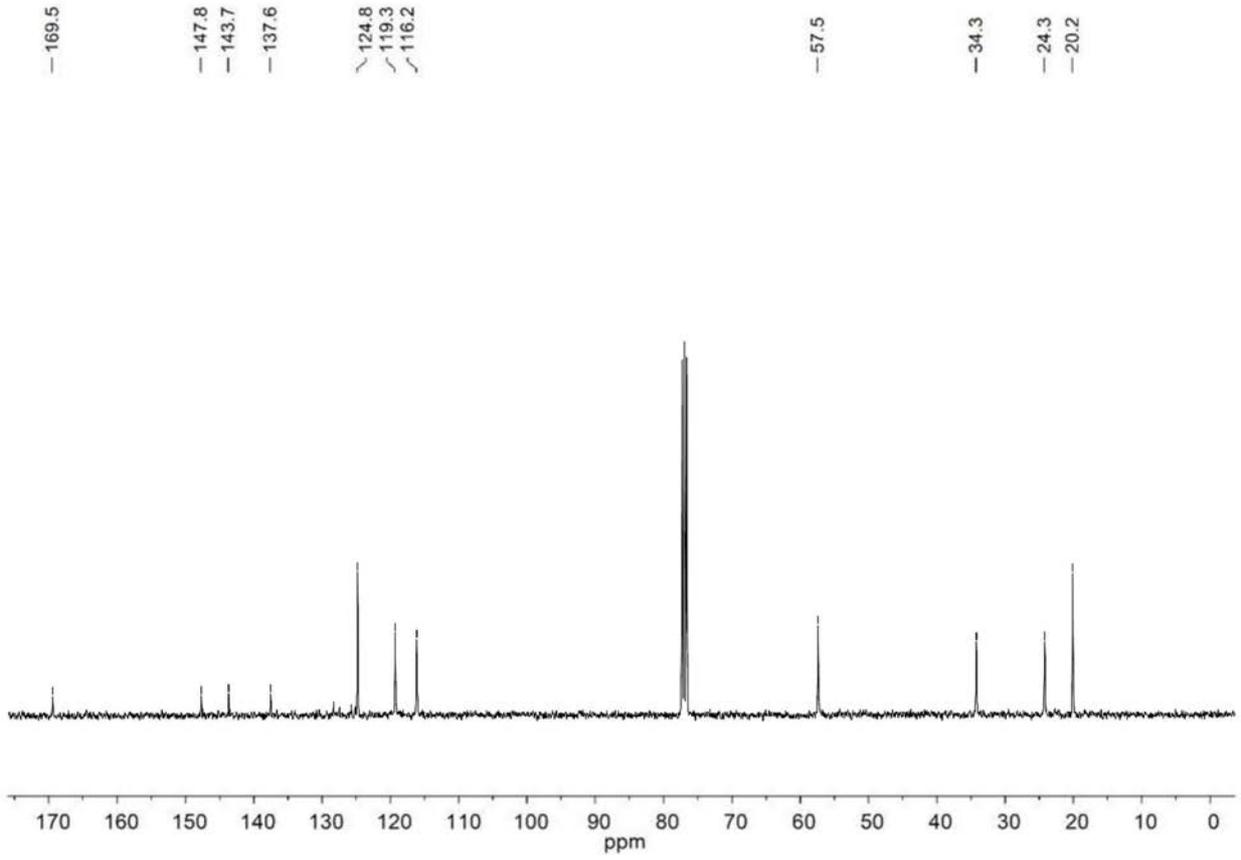


图18

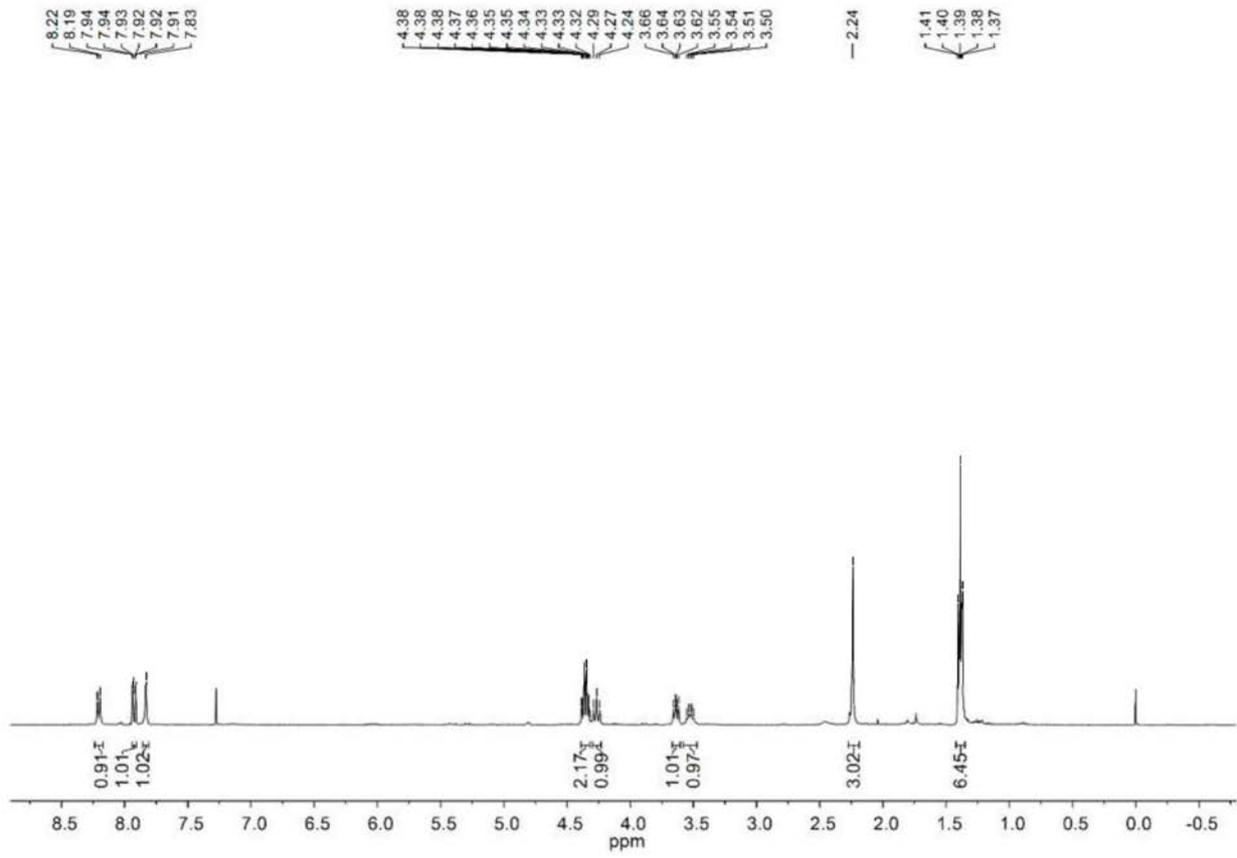


图19

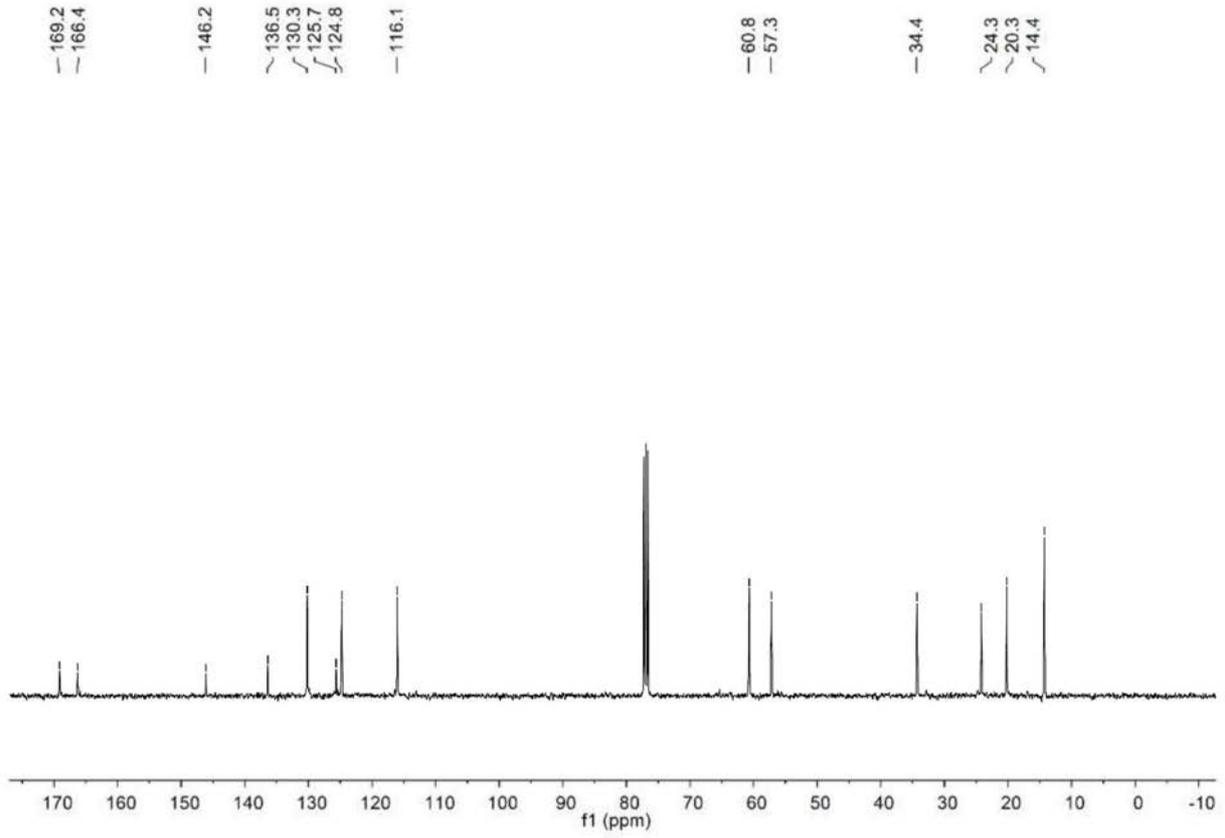


图20

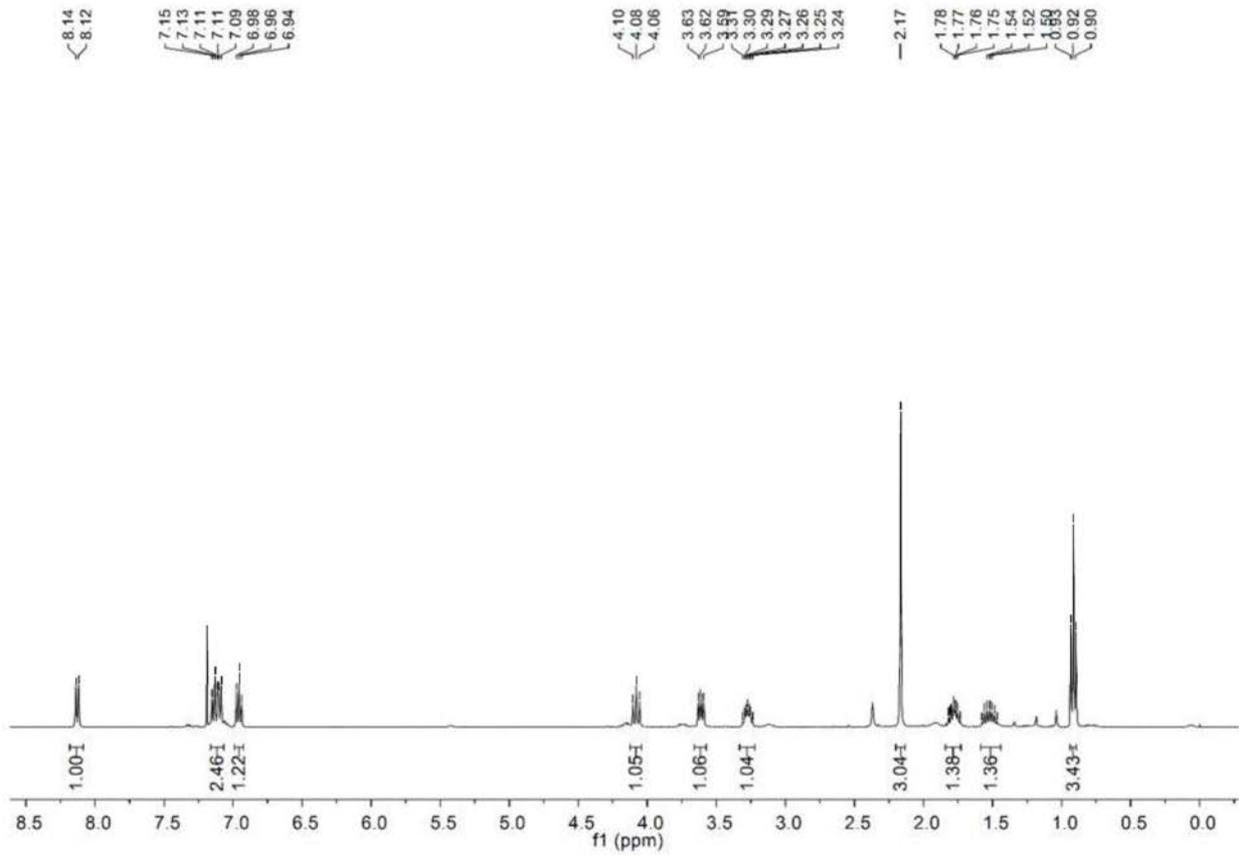


图21

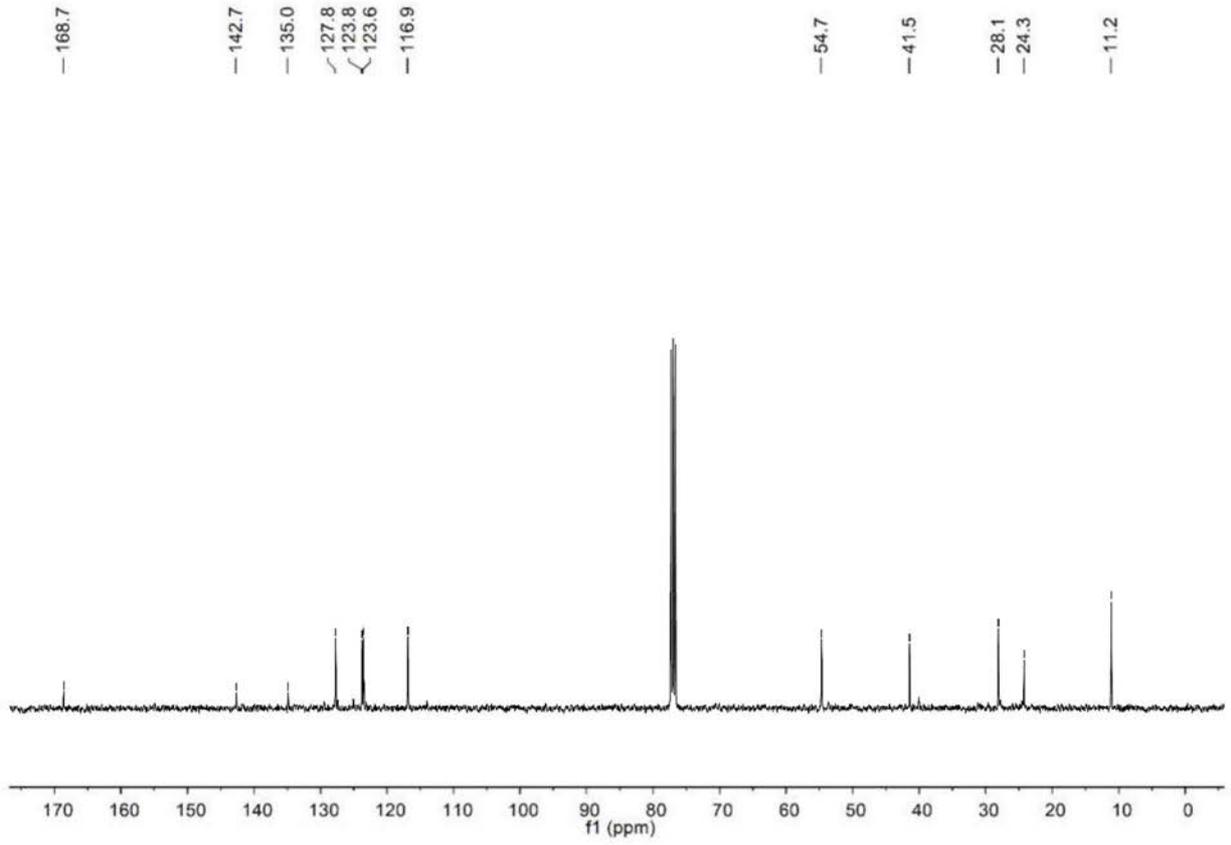


图22

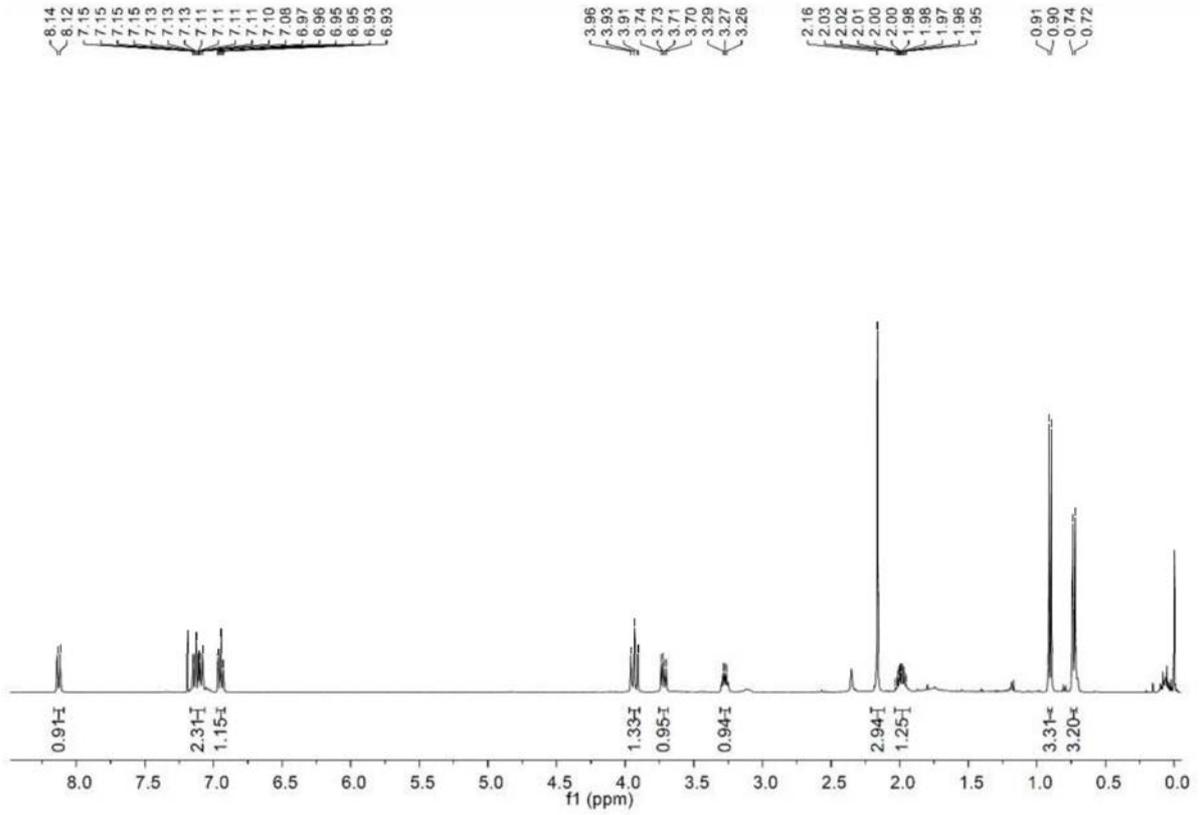


图23

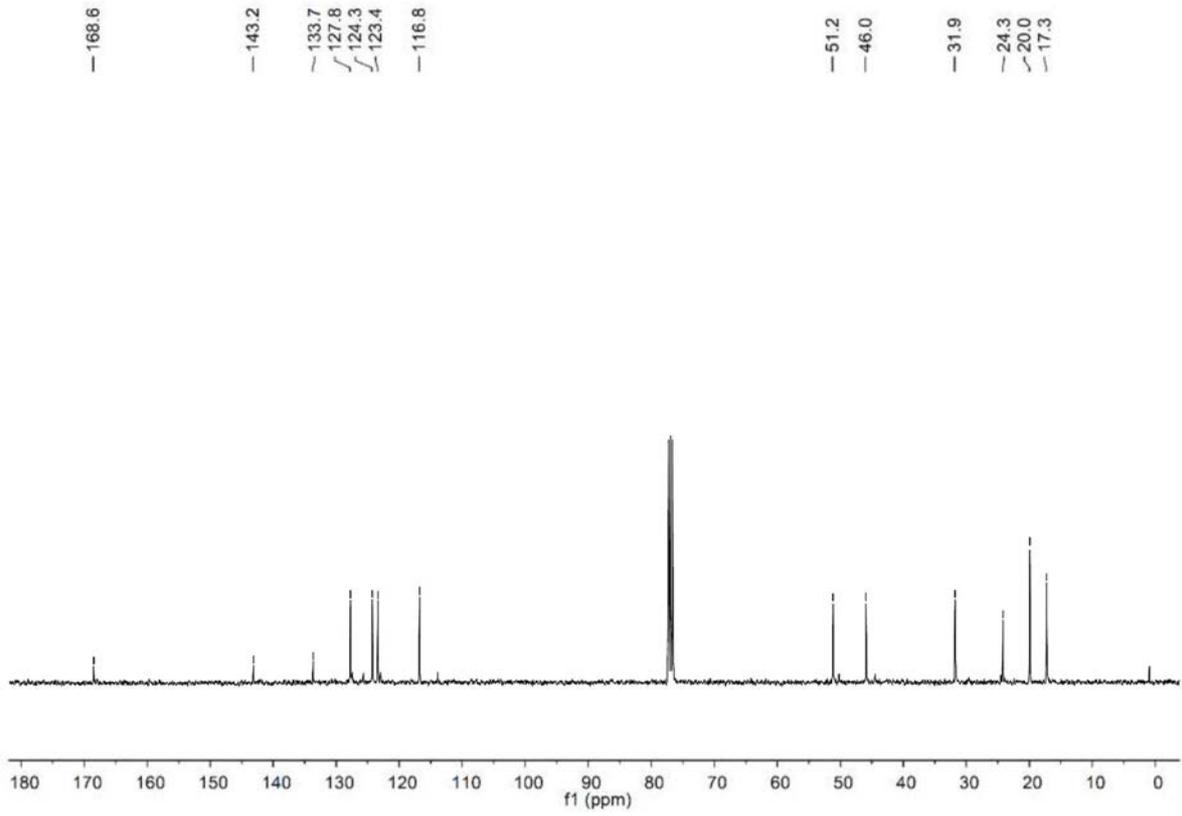


图24