

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 88107230.3

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07D213 / 30

[45]授权公告日 1994年5月25日

[24]颁证日 94.1.2

[21]申请号 88107230.3

[22]申请日 88.10.18

[30]优先权

[32]87.10.19[33]US[31]PCT / US87 / 02734

[73]专利权人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 詹姆斯·弗雷德里克·埃格勒

安东尼·马发特

C07D215 / 14

小劳伦斯·舍曼·梅尔文

A61K 31 / 44

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 治疗气喘用的取代的四氢化萘类化合物的制备方法

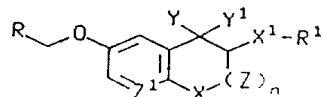
[57]摘要

本发明涉及取代的四氢化萘类化合物的制备方法以及用于合成该化合物的中间体。本发明的化合物和含有该化合物的药物组合物可通过抑制5-脂氧合酶和/或阻滞白三烯受体而用于预防和治疗哺乳动物的气喘、关节炎、牛皮癣、溃疡、心肌梗塞及有关疾病。

1

## 权利要求书

1. 制备具有下述结构式的外消旋的或旋光活性的化合物，其可作药用的酸加成盐，或当化合物含有羧基时，其作可药用阳离子盐的方法，



其中 n 是 1;

X 是 CH<sub>2</sub>;

X<sup>1</sup> 是 CH<sub>2</sub> 或 0;

Y 和 Y<sup>1</sup> 一起形成羰基，或 Y 和 Y<sup>1</sup> 分开，Y 是氢，Y<sup>1</sup> 是羟基或在生理条件下水解形成羟基的酰氧基;

Z 是 CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>;

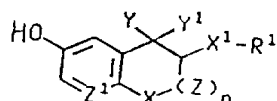
Z<sup>1</sup> 是 CH;

R 是 2-吡啶基或 2-噻啉基;

R<sup>1</sup> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基;

该方法包括:

(a) 在碱存在下，使下式所示的化合物



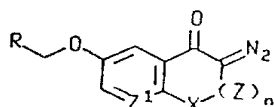
式中 R<sup>1</sup>、Z、Z<sup>1</sup>、X、X<sup>1</sup>、Y、Y<sup>1</sup> 和 n 的定义如上所述与下式所示的化合物反应，



式中 X<sup>2</sup> 为可被亲核取代的基团，R 的定义如上所述

(b) 当 Y 和 Y<sup>1</sup> 分开，Y 是氢而 Y<sup>1</sup> 是羟基时，将预先生成的、其中 Y 和 Y<sup>1</sup> 一起形成羰基的式 (I) 化合物还原;

(c) 当 Y 和 Y<sup>1</sup> 一起形成羰基并且 X<sup>1</sup> 是 0 时，在乙酸铯 (II) 二聚体存在下使下式所示化合物



式中 R、Z、Z<sup>1</sup>、X 和 n 的定义如上所述与下式所示化合物反应



式中 R<sup>1</sup> 的定义如上所述，或者

2

(d) 当 Y 和 Y<sup>1</sup> 分开，Y 是氢和 Y<sup>1</sup> 是酰氧基时，将其中 Y 和 Y<sup>1</sup> 分开，Y 是氢，而 Y<sup>1</sup> 是羟基的预先制成的式 (I) 化合物酰化; 当需要时，

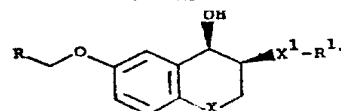
(e) 将预制成成的式 (I) 化合物转变为可药用的酸加成盐，或者当其含有羧基时，将其转变为可药用的阳离子盐。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中原料化合物中的 Y 和 Y<sup>1</sup> 一起形成羰基。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中原料化合物中的 Y 和 Y<sup>1</sup> 分开，Y 是氢，Y<sup>1</sup> 是羟基。

4. 根据权利要求 3 的方法，其中原料化合物中的 n 是 1，Z 是 CH<sub>2</sub>，Z<sup>1</sup> 是 CH，X 是 CH<sub>2</sub>，X<sup>1</sup> 表示 CH<sub>2</sub> 或 0，R 是 2-吡啶基或 2-噻啉基，R<sup>1</sup> 是 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 环烷基。

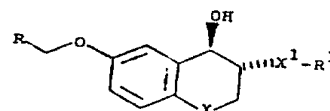
5. 根据权利要求 4 的方法，其中所用的原料化合物和反应条件是适于制备具有下述相应的立体化学结构式所示的外消旋或旋光活性的化合物，



式中 R、R<sup>1</sup>、X、X<sup>1</sup> 的定义与以上所述的相同。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中原料化合物中的 X 是 CH<sub>2</sub>，X<sup>1</sup> 是 0 或 CH<sub>2</sub>，R 是 2-吡啶基或 2-噻啉基，R<sup>1</sup> 是丙基、异丙基或环己基。

7. 根据权利要求 4 的方法，其中所用的原料化合物和反应条件是适于制备具有下述相应的立体化学结构式所示的外消旋或旋光活性化合物，



式中 R、R<sup>1</sup>、X、X<sup>1</sup> 的定义与以上所述的相同。

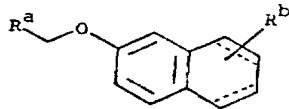
8. 根据权利要求 7 的方法，其中原料化合物中 X 是 CH<sub>2</sub>，X<sup>1</sup> 是 0 或 CH<sub>2</sub>，R 是 2-吡啶基或 2-噻啉基，R<sup>1</sup> 是丙基、异丙基或环己基。

本发明涉及下面式 (I) 描述的取代的四氢化萘、苯并二氢吡喃和有关化合物，这些化合物可抑制 5-脂氧合酶和 / 或阻滞白三烯受体，因此可用

3

以预防或治疗哺乳动物的气喘、关节炎、牛皮癣、溃疡、心肌梗塞和有关疾病。本发明还涉及药物组合物、治疗方法和用于合成上述式 (I) 化合物的中间体。

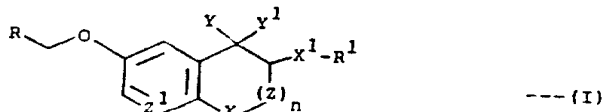
Kreft 等人在美国专利 4661596 中描述了下式所示的二取代萘、二氢化萘或四氢化萘。



其中虚线表示可为双键,  $R^a$  是 2-吡啶基、2-噻啉基、2-吡嗪基、2-噻喔啉基、2-噻唑基、2-苯并噻唑基、2-咪唑基、2-苯并咪唑基、1-烷基-2-咪唑基或 1-烷基-2-苯并咪唑基,  $R^b$  是羟基、低级烷氧基、低级烷基或全氟烷基。与本发明的化合物相似, 这些化合物可抑制脂氧合酶和拮抗白三烯  $D_4$  的作用, 因而可用于预防和治理气喘。

本文所用的化学命名方法一般是遵照 "I. U. P. A. C. 有机化学命名法, 1979 年版", Pergamon 出版社, 纽约, 1979。

本发明涉及具有结构式 (I) 的外消旋体或旋光活性化合物; 它的可供药用的酸加成盐; 或当其含有羧基时, 它的可药用阳离子盐。



其中  $n$  是 0 或 1;

$X$  是  $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NH$  或  $N$  ( $C_1-C_4$ ) 烷基;

$X^1$  是  $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、或  $SO_2$ ;

$Y$  和  $Y^1$  一起形成羰基, 或  $Y$  和  $Y^1$  分开,  $Y$  是  $H$  和  $Y^1$  是羟基或在生理条件下可水解形成羟基的酰氧基;

$Z$  是  $CH_2$ 、 $CHCH_3$ 、 $CH_2CH_2$  或  $CH_2CH_2CH_2$ ;

$Z^1$  是  $CH$  或  $N$ ;

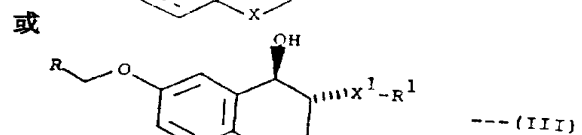
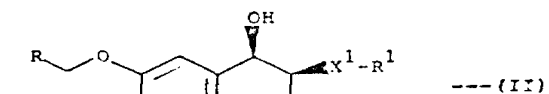
$R$  是 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、3-或 4-噻啉基, 1-、3-或 4-异噻啉基, 3-或 4-吡嗪基, 3-或 4-(1, 2-二氮杂萘) 基, 1-(2, 3-二氮杂萘) 基, 2-或 4-噻唑基, 2-或 4-噻喔啉基, 2-吡嗪基, 2-噻喔啉基, 1-、2-或 3-中氮茚基, 2-、4-或 5-咪唑基, 2-苯并咪唑基, 3-、4-或

4

5-异咪唑基, 5-苯并[C]异咪唑基, 3-苯并[d]异咪唑基, 2-、4-或 5-噻唑基, 2-苯并噻唑基, 3-、4-或 5-异噻唑基, 5-苯并[c]异噻唑基, 3-苯并[d]异噻唑基, 1-[( $C_1-C_4$ ) 烷基]-2-、4-或 5-咪唑基, 1-[( $C_1-C_4$ ) 烷基]-2-苯并咪唑基, 1-[( $C_1-C_4$ ) 烷基]-3-、4-或 5-吡啶基, 2-[( $C_1-C_4$ ) 烷基]-3-(2H)-吡啶基, 或 1-[( $C_1-C_4$ ) 烷基]-3(1H)-吡啶基; 或是在上述基团之一的碳原子上被下述取代基单取代或双取代(基团可相同或不同), 这些取代基是溴、氟、氯、(1- $C_4$ ) 烷基、三氟甲基、羟基、羟甲基或( $C_1-C_4$ ) 烷氧基, 或是在相邻碳原子上被三甲甲基、四亚甲基、 $-CH_2-O-CH_2-$ 或 $-O-CH_2-O-$ 所取代; 以及

$R^1$  是 ( $C_1-C_2$ ) 烷基, ( $C_3-C_6$ ) 环烷基, ( $C_7-C_{10}$ ) 二环烷基, ( $C_4-C_{10}$ ) 环烷基烷基, ( $C_6-C_{11}$ ) 二环烷基烷基, 或是上述基团之一被下述基团单取代或双取代(基团可相同或不同), 这些基团是氟、( $C_1-C_4$ ) 烷基、( $C_1-C_4$ ) 烷氧基、羧基、[( $C_1-C_4$ ) 烷氧基]羧基、或 ( $C_2-C_2$ ) 链烷酰基。

从易于制备和有价值的生物活性角度衡量, 较好的式 (I) 化合物是, 先不论  $Y$  和  $Y^1$  的值为何,  $n$  是 1,  $Z$  是  $CH_2$ ,  $Z^1$  是  $CH$ ,  $X$  和  $X^1$  各自独立地是  $CH_2$  或  $O$ 。更好的化合物还要  $R$  是 2-吡啶基或 2-噻啉基, 而  $R^1$  是 ( $C_2-C_6$ ) 烷基或 ( $C_3-C_6$ ) 环烷基。最好的化合物是有下述相对立体化学结构的外消旋体或旋光活性化合物,



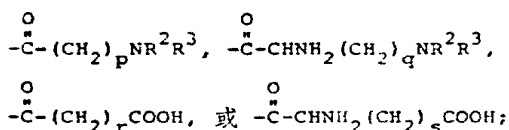
特别是其中  $X$  和  $X^1$  各为  $O$ ,  $R$  是 2-噻啉基,  $R^1$  是异丙基或环己基; 或者  $X$  和  $X^1$  各为  $CH_2$ ,  $R$  是 2-吡啶基或 2-噻啉基,  $R^1$  是正丙基时的结构式 (II) 或 (III) 表示的外消旋体或旋光活性化合物, 以及  $X$  和  $X^1$  各为  $CH_2$ ,  $R$  是 2-噻啉基,  $R^1$  是正丙基时的结构式 (III) 表示的一对旋光活性对映体化合物。

5

6

上述可药用的酸加成盐包括 (但不限于): 与 HCl、HBr、HNO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、甲磺酸、对甲苯磺酸、马来酸和琥珀酸所成的盐。如果式 (I) 所示化合物中还含有另一个碱性氮原子, 当然将可能除通常的单酸加成盐外还形成二酸加成盐, 例如二盐酸盐。所述可药用阳离子盐包括 (但不限于): 钠、钾、钙、镁、氨、N, N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡萄糖胺 (麦格鲁明)、乙醇胺和二乙醇胺等的盐。

当 Y<sup>1</sup> 的基团作为在生理条件下可以水解成羟基的酰氧基指的是一类常称为“药物前体 (Pro-drugs)”的酯。这些酯现在在药物领域作为可药用的盐是大家熟知的, 并且是普通的。这些酯一般用以增加口服吸收, 但在任何情况下, 它们在体内都容易水解成母体羟基化合物, 较好的酰氧基, 其酰基部分应是天然 L-α-氨基酸的 α-氨基酰基。



其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 分开并各自独立为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基, 或 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 和与它们相连的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶、全氢氮杂草或吗啉环;

p 是整数 1 至 4;

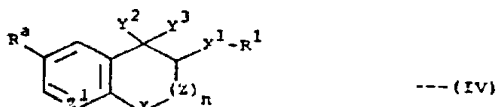
q 是整数 1 至 3;

r 是整数 2 至 3;

s 是整数 1 至 3;

构成本发明的一部份也包括供哺乳动物服用的药物组合物, 它含有式 (I) 化合物及可供药用的载体; 以及在哺乳动物体中可抑制 5-脂氧合酶和/或阻滞白三烯 D<sub>4</sub> 受体的方法, 以便预防或治疗气喘 (特别对人)、关节炎、牛皮癣、胃肠溃疡或心肌梗塞。

最后, 本发明涉及具有下述结构式的有价值的中间体化合物。



其中 n, X, Z 和 Z<sup>1</sup> 定义同前;

Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 一起形成羰基, 或 Y<sup>2</sup> 和 Y<sup>3</sup> 分开, Y<sup>2</sup> 是 H 而 Y<sup>3</sup> 是羟基;

R<sup>a</sup> 是羟基或苄氧基。

本发明易于实施, 若不考虑几何 (顺-反) 或旋光异构体, 可以按照反应式 1、2 和 3 中概括的化学转变制备式 (I) 化合物, 其中 Y+Y<sup>1</sup>=羰基, 或 Y=H 而 Y<sup>1</sup>=OH, 而 X<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>、S 或 O, 反应式中的符号 n, X, Z, Z<sup>1</sup>, R 和 R<sup>1</sup> 定义同前。这些反应式中的各种转变过程以及制备具有其它 Y, Y<sup>1</sup> 和 X<sup>1</sup> 基团的式 (I) 化合物所需要的转变过程, 和分离顺-反和旋光异构体的方法, 将在下面详述。

进行反应式 1 中的缩合反应的典型做法是用所示的保护形式的酚基, 只有当 X<sup>1</sup> 是 CH<sub>2</sub> 时, 甲基是较好的保护基, 较好的反应条件是使用摩尔过量的醛和摩尔过量的二级胺如吡咯烷或哌啶作为碱。(可以理解, 这样的碱通过形成烯胺中间体而使缩合反应易于进行)。(反应示意图见文后)

该反应一般是在反应惰性溶剂中进行, 低级醇如甲醇特别适用。这一转变的温度条件不严格, 如 0-70℃ 一般便可满足要求, 由于在室温下反应很方便, 因而特别适合。

本文此处和其它地方所用的术语“反应惰性溶剂”是指那些不与原料、试剂、中间体或产品相互作用以对所期望产品的产率产生不利影响的溶剂。

进行反应式 1 中的 C-烷基化反应是先将酮 (A) 转变成它的锂盐 (通常就地地进行), 即与基本上 1 摩尔当量的空间受阻的强碱如二异丙基氨基锂反应, 通常是在低温 (如约 -40 至 -80℃, 在干冰-丙酮浴温度较方便) 下进行反应。该盐接着与烷基化试剂 (较好的是高反应活性的碘化物, 而且通常用过量的试剂) 在摩尔数过量的六甲基磷酰胺存在下, 在较高温度 (如约 0 至 40℃) 下进行反应。方便的做法是将后两种试剂加到冷的锂盐溶液中, 随着反应进行, 使温度升至室温。盐的制备和烷基化反应通常在同一反应惰性溶剂 (如四氢呋喃) 中进行。对本领域的熟练人员来说, 很明显, 烷基化试剂中的任何游离羟基或羧基都应当处于被保护状态 (参看上文)。

反应式 1、2 和 3 中的催化氢化转换反应 (脱苄基反应, 双键上加氢) 是在常规条件下进行的, 一般是在反应惰性溶剂中, 最好用贵金属催化剂, 以及温和的温度条件 (如约 0 至 70℃)、和氢气压 (如约 1 至 10 大气压) 下进行。在某些个别的

例子中可能希望较高的氢气压力，但这种温和的压力却可使用简单得多和价格低得多的设备。合适的贵金属催化剂包括铂、钨、铈、铈和钨（有载体或无载体型均可）及其已知的催化化合物如氧化物、氯化物等。合适的催化剂载体的实例包括碳、硅石和硫酸钡。催化剂可以预先制备好或将催化化合物的适当的盐就地还原制备。较好的催化剂的例子有 5% 钨 / 碳，5% 铂 / 碳；5% 铈 / 碳，氯化铂，氯化钨，氯化铂和氯化钨。本例中最好的是钨 / 碳。一般适合于该氢化反应的溶剂包括低级链烷醇类、乙酸乙酯和四氢呋喃。

用常规方法使反应式 1 中的甲基醚[式 (C) 化合物]脱保护再形成相应的苯酚衍生物：例如用浓氢溴酸，或  $BBr_3$ ，二者下面都有实例说明。

反应式 2 和 3 中酚的烷基化反应和反应式 2 中的溴取代反应各代表常规的亲核取代反应。这些取代反应通常有碱存在下进行，碱的强度要足以将取代苯酚、醇或硫醇转变成它的盐，碱的用量至少要以中和副产物酸 ( $HX^2$ ,  $HBr$ )。若所用化合物中含有脂肪醇基（如化合物 (IV)，其中  $Y^2$  是 H,  $Y^3$  是 OH) 时，则强度足以将此醇基转变为阴离子的碱的用量一般不超过足以将酸性更强的苯酚转变成盐的量。当任一种反应物含有的基团的酸性类似于或强于亲核取代化合物的酸性时，这种潜在的干扰基团最好以被护形式引入（例如芳杂酚基团用甲氧基或苯氧基形式保护，羧基用甲基或苯基酯形式保护，这些保护基可按照本文其它地方详述的方法通过水解或氢解除去）。该亲核取代反应在反应惰性溶剂中进行，较好是比取代苯酚、醇或硫醇的酸性弱得多的溶剂，最好的是极性非质子传递溶剂如二甲基甲酰胺或丙酮，通常使用摩尔数过量的两种反应物中更容易得到的那一种。温度要求不严格，如约 10–70℃ 通常便可满足，室温更为方便。在一较好的变换方法中，用碱如氢氧化钠将苯酚、醇或硫醇不可逆地转变为阴离子。其它较好的变换方法中是在 NaI 存在下用  $K_2CO_3$  作为碱，或在 CsI 存在下用  $CsCO_3$  作为碱。

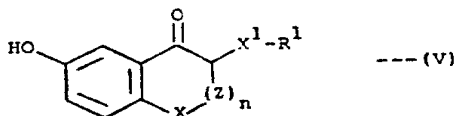
在  $X = NH$  的特殊情况下，一般用保护的 NH 基团来进行亲核取代反应，如以 N-苄基衍生物形式（然后通过氢化除去）或以 N-烷酰基或 N-磺酰基衍生物形式（然后在适当的水解条件下除去；例如通过在乙酸和浓盐酸混合物中加热可使 N-甲

苯磺酰基衍生物水解）进行。

反应式 2 中的甲酰化反应代表酮与甲酸烷基酯的常规缩合类型反应。这一反应通常在非质子传递反应惰性溶剂如甲苯中、在强碱如氢氧化钠存在下，在温和温度范围内（如 0–70℃，在室温更方便）进行。随后的转变为重氮化合物的反应可用甲苯磺酰叠氮化物作为试剂方便地完成，这一反应一般在低温（如约 -10 到 -60℃）下、在摩尔数过量的三级胺（如三乙胺）存在下、在反应惰性溶剂如  $CH_2Cl_2$  中进行。接着，将该重氮化合物在催化量的二乙酸铈 (II) 二聚体存在下与一适当的醇或硫醇反应，生成所期望的醚或硫醚。后一转变通常在无水反应惰性溶剂如甲苯中、在略高温度如约 50–100℃ 下进行。如在上面讨论的亲核取代反应的情况一样，最好把希望在这一转变中不参与反应的醇基或羧基保护起来。

反应式 3 中的还原反应要求将酮还原成二级醇，很多选择性试剂都可用于此反应。当无其它可被  $LiAlH_4$  还原的基团时（如羧基、甲氧羰基），试剂  $LiAlH_4$  对此是很适合的。相反，当存在上述可还原基团时，则  $NaBH_4$  作还原剂较好。在任一种情况下，这些氢化物还原反应一般在反应惰性溶剂（如还原剂为  $LiAlH_4$  时用四氢呋喃， $NaBH_4$  时用甲醇或甲醇 / 四氢呋喃混合物）中进行。在任一种情况下，温度都是不严格的，一般约 0–50℃ 便满足要求，室温更好。这一还原步骤可能产生顺和反式异构体的混合物[如式 (II) 和 (III) 所示]，而且在此氢化物还原反应中，常看到这样的结果。如果特别需要这些异构体中的某一种，通常可以找到一种还原方法并确立有利于生成所需异构体的条件。例如，在氯化铯存在下  $NaBH_4$  的还原反应一般大大有利于顺式异构体的生成。催化氢化反应一般也是很有用的还原手段，一般在比上述条件略微剧烈的条件（如反应时间更长，催化剂用量更大，温度更高和 / 或压力更高）下进行。氢化最好用不含其它容易被氢化的基团的基质[如式 (V) 所示的]进行。 $Pd/C$  催化剂倾向于特别有利于生成顺式异构体。但是，通过改变催化剂和反应条件，有可能改变甚至逆转这一倾向。若在此还原反应中生成了顺和反两种异构体，通常可用标准的化学方法将它们分开（如选择结晶或分级结晶，层析，等等）。

9



如果需要  $X^1$  是  $SO$  或  $SO_2$  的化合物, 则通常由相应的式 (I) 或 (IV) (其中  $X^1$  是  $S$ ) 化合物来制备。通常以过氧化物作氧化剂, 可用于此目的的特别方便的试剂是间氯过苯甲酸。将这一磺酰与基本上 1 摩尔当量的该试剂反应得到亚砷, 而与至少 2 摩尔当量的该试剂反应则得到砷, 反应在惰性溶剂如  $CH_2Cl_2$  中进行。温度要求不严格, 如  $0-60^\circ C$  一般可满足要求, 室温更好。但是, 当  $X$  是  $S$ , 且期望得到  $X^1$  是  $SO$  或  $SO_2$  的化合物时, 最好将式 (A)、(D) 或 (E) 的未取代的酮化合物进行常规的亚磺酰化或磺酰化反应来制备。

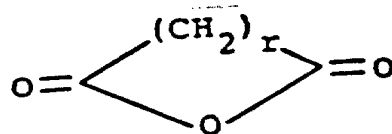
式 (I) 或 (IV) 所示的那些酮化合物 (其中  $Y$  和  $Y^1$  或  $Y^2$  和  $Y^3$  形成一个羰基) 在与羰基相邻的  $\alpha$ -位含有一个不对称碳原子, 所以它们是可拆分成具有光学活性的对映体的外消旋化合物。例如用一种旋光活性酸将外消旋体转变成非对映体盐, 它一般可通过分级结晶方法进行分离。或者, 如果基质中含有一个羧基, 则用旋光活性的有机胺形成可分离的非对映体盐。光学活性也可用旋光活性试剂在形成不对称碳原子的反应步骤中诱导生成, 例如在氢化反应步骤中使用旋光活性的 Wilkinson 型催化剂或担载于旋光活性载体上的贵金属。将下段所述的旋光活性醇进行常规的再氧化, 也可得到旋光活性酮, 例如通过琼斯氧化反应, 下面将举例说明。

式 (I) 和 (IV) [其中  $Y$  (或  $Y^2$ ) 是氢而  $Y^1$  (或  $Y^3$ ) 是  $OH$ ] 的羟基化合物, 含有两个不对称碳原子, 对应于两种外消旋体和四种旋光活性化合物。其中一种外消旋体是上面提到的顺式异构体, 另一种是反式异构体, 如前一段所述, 每个这些外消旋体都能经由非对映体盐拆分成一对对映体。但是, 最好将外消旋醇转变成与旋光活性的酸或异氰酸酯形成的相应的非对映体酯或氨基甲酸乙酯。这类共价键衍生物一般比非对映体盐能经受得住更多种类的分选方法 (如层析法)。这种非对映体酯是由醇和旋光活性的酸通过标准方法形成的, 一般包括将酸活化, 例如变成酰氯, 变成与氯甲烷烷基酯或与脱水偶合剂如二环己基碳二亚胺形成的混合酸酐, 该情况下较好的旋光活性酸是  $S-O$ -乙酰基苯

10

乙醇酸。一分离得到非对映体酯 (例如通过层析法) 就将它们用常规方法水解 (如用酸或碱水溶液), 生成对映体的、旋光活性醇。

按照类似于上段中用以合成酯的方法, 可制得本发明的前药酯。与  $\alpha$ -氨基酸 (包括天然 L-氨基酸) 所成的酯一般由适当的氨基酸制备, 这些氨基酸中的  $\alpha$ -氨基, 取代基  $NH_2$  或  $NH$  基团 (如赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸、组氨酸、色氨酸), 羟基 (丝氨酸、高丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸), 巯基 (半胱氨酸) 和取代基羧基 (谷氨酸、天冬氨酸) 都应处于被保护形式 (如 N-苄氧羰基、O-或 S-苄基), 这些保护基一般可在下步反应中通过催化氢化反应除去。类似地, 对于具有伯氨基或仲氨基取代基的酯, 这些酸将会与保护的氨基偶合。当然, 这种保护对于那些含有叔氨基取代基的酸来说是不必要的。最后, 羧基取代的酯由环状酸酐制备最方便。



关于该化合物的生物活性, 已经知道, 花生四烯酸在哺乳动物中有两种截然不同的代谢途径, 一种途径导致前列腺素和凝血烷, 另一种途径导致于几种氧化产物, 称为白三烯, 用字母和数字组合来标明, 如  $B_4$ 、 $C_4$  和  $D_4$ 。该氧化途径的第一步是在 5-脂氧合酶影响下氧化花生四烯酸, 5-脂氧合酶通常可被本发明的式 (I) 化合物所抑制, 这样就阻断了所有白三烯的合成。这本身就充分提供了用本发明化合物治疗或预防下述疾病的机制, 这些疾病如气喘 (认为其中的介质是  $LTC_4$  和  $LTD_4$ )、关节炎 (认为其中炎症的介质是  $LTB_4$ )、牛皮癣 (认为其中是  $LTB_4$  的介质)、溃疡 (认为其中的介质是  $LTC_4$  和  $LTD_4$ ) 的心肌梗塞 (认为其中的介质是  $LTB_4$ )。除了其抑制该酶的活性外, 本发明化合物还具有拮抗白三烯  $D_4$  (如阻断  $LTD_4$  受体) 的一般能力。一般地说, 本发明化合物也拮抗白三烯  $B_4$ 。关于白三烯的综合可参见 Bailey 等人, *Ann. Reports Med. Chem.*, 17, 203-217 页 (1982)。

式 (I) 化合物的体外活性试验如下。在最低必需培养基 (eagle) 与 Earl's 盐加 15% 胎牛血

清并补充以抗生素/抗霉菌素的溶液 (GIBCO) 中, 将 RBL-1 细胞进行旋转培养并保持单层形式生长 1 或 2 天。将细胞用 RPMI1640 (GIBCO) 洗一次, 并且再悬浮在含  $1\mu\text{M}$  谷胱甘肽的 RPMI1640 中, 使细胞密度为  $1 \times 10^6$  细胞/毫升。取 0.5 毫升细胞悬浮液用 0.001 毫升药物的二甲亚砜溶液在  $30^\circ\text{C}$  保温 10 分钟。同时加入 0.005 毫升 (14C) -花生四烯酸乙醇溶液和 0.002 毫升 A23187 二甲亚砜溶液, 使最后浓度分别为 5.0 和  $7.6\mu\text{M}$ , 使反应开始。在  $30^\circ\text{C}$  保温 5 分钟后, 加入 0.27 毫升乙腈/乙酸 (100/0.3) 使反应停止并通过离心使介质澄清。将 0.2 毫升澄清的上清液注入 HPLC 分析产物中的成分。放射性产品的分离是用径向 PAX CN 柱 (内径 5 毫米, Waters) 并以乙腈/ $\text{H}_2\text{O}$ /乙酸 (0.1%) (其中乙腈浓度以 35% 至 70% 递增) 为溶剂系统以 1 毫升/分速度于 15 分钟内洗脱。用带有机内积分器和一个 0.2 毫升流动池的 Berthold 放射性检测器, 将 Omnifluor (NEN) 以 2.4 毫升/分的流速与柱流出液混合, 来进行定量测定。各产物的积分单位按总积分单位的百分数计算, 然后与平均对照水平对比, 所得结果用“抑制百分率”表示, 并对药物浓度的对数作图。通过观察图线估计出  $\text{IC}_{50}$  值。

白三烯 D4 (LTD4) 受体的测定是试验该化合物与放射标记的 LTD4 在肠鼠肺质膜上与特异性 LTD4 受体部位的竞争结合能力。在此试验中, 将正常的 3-4 周龄的肠鼠在标准条件下适应环境 3 天, 然后杀死。动物的最后年龄是 24-31 天。于肠鼠的颈后部位将其打昏, 切开颈动脉放血。打开胸腔, 取出肺脏, 在 50mM 的 Tris 缓冲液中漂洗 (pH7.0), 然后置于干净缓冲液中。在这一步和以后各步骤中, 整个制备过程都将全部组织和缓冲液保持在冰上, 所有离心操作都在  $4^\circ\text{C}$  进行。从肺中剪去支气管和其它结缔组织称重并用缓冲液置入 50ml 聚碳酸酯管中, 比率是 1 克组织/3 毫升缓冲液。用 Tekmar Tissumizre 以全速将组织均浆化 30 秒, 并用 Sovall SS-34 离心机以 3250 转/分速度离心 15 分钟。将上清液以 19000 转/分速度离心 10 分钟。将形成的小片用 Tissumizer 以中等速度 (位置 75) 均化 10 秒钟再悬浮在缓冲液中。将再悬浮液离心 10 分钟 (19000 转/分)。所得小片按 1 毫升缓冲液/克初

始组织用 Tissumizer 以低速 (位置 50) 均化 10 秒钟, 再次制成悬浮液。此最终悬浮液在  $4^\circ\text{C}$  搅拌, 同时等分在聚丙烯管中并贮存在  $-70^\circ\text{C}$ 。将下述物质加到  $12 \times 75$  毫米聚苯乙烯管中:

(1) 25 微升的下述物质之一:

A 二甲亚砜 (测定总结合量)

B  $1\mu\text{M}$  的 LTD4 (测定非特异性结合)

C  $30\text{nM}$ - $100\mu\text{M}$  的化合物二甲亚砜溶液

(2) 0.025 毫升 3H-LTD4 (比放射性 30-60 居里/毫摩尔) 于 50mM 的 Tris 缓冲液 (pH7.0) +  $10\mu\text{M}$  L-半胱氨酸中 (12, 000-15, 000 计数/分/0.025 毫升)

(3) 0.2 毫升稀的质膜制备液 (1 毫克/毫升, 将该制备液稀释在  $50\mu\text{M}$  Tris 缓冲液+ $\text{MgCl}_2$  中, 以便在 200 毫升蛋白中, 可以达到  $10\mu\text{M}$  的  $\text{MgCl}_2$  浓度)。

将反应管在  $25^\circ\text{C}$  保温 30 分钟。在每个管中加入 4 毫升冷 Tris 缓冲液+ $10\mu\text{M}$   $\text{MgCl}_2$ 。用 Yeda 分离装置将管内物质通过 Whatman GF/C 滤纸快速过滤。滤纸用 4 毫升 Tris- $\text{MgCl}_2$  缓冲液洗 3 次。将滤液转移到闪烁瓶中。加入 Uetrafluor 闪烁液。将小瓶盖盖, 涡旋并计数 3 小时。用下式计算特异结合百分率:

$$\%SB = (X - NSB) / (TB - NSB),$$

其中 X = 计数/分, 样品

NSB = 计数/分, 非特异性结合

TB = 计数/分, 总结合

将特异性结合的百分率作为化合物浓度的函数作图。 $\text{IC}_{50}$  便是发生 50% 特异性结合时的浓度。用下面的公式计算  $K_i$ :

$$K_i = (\text{IC}_{50}) / [1 + (L / K_d)],$$

其中 L = 加入的配位体浓度 ( $\mu\text{M}$ ) = 加入的计数/分/ $1\mu\text{M}$  3H-LTD4 的计数/分:

$$K_d = 1\mu\text{M} \text{ (解离常数)}$$

用人的多形核白细胞测定待测分子与 [3H]-LTD4 对 LTD4 受体的竞争结合度。该试验中, 从肝素化的人外周血 (通常 100 毫升) 中用 Hypaque-Ficoll 梯度液 (密度 1.095 克/毫升) 分离出中性白细胞。用每 100 毫升 Hanks 氏平衡盐液 (HBSS) 中含有 0.1 克牛血清白蛋白的溶液 (HBSS-BSA) 再悬浮上述细胞。此一步 Hypaque-Ficoll 技术就能产生出高纯度的中性白

细胞群 (大于 95%)。用台盼蓝染料排除法评价细胞存活率 (应当大于 95%)，并且用靛蓝四唑还原法测定中性白细胞的功能完整性 (阳性率应大于 85%)。将进行试验的化合物以  $100\mu\text{M}$  的浓度溶于二甲亚砜中，这些溶液用 HBSS-BSA 稀释 500 倍。将稀释后的样品按 0.5 毫升等分加入反应管中，得到  $100\mu\text{M}$  的药物浓度。需要时进行 1-3 和 1-5 的系列稀释，并将此稀释液按 0.5 毫升等分加到培养管中。将 [3H]-LTB<sub>4</sub> (NEN: 比放射性，大于 180 居里 / 毫摩尔; 0.005 毫升在无水乙醇中) 加到硼硅玻璃管中 (12 × 75 毫米)。然后加入 0.5 毫升体积的药物溶液 (见上)。加入 0.5 毫升细胞密度为  $5 \times 10^6$  细胞 / 毫升的冰冷的中性白细胞使结合反应开始，并在 4℃ 继续反应 30 分钟。通过 Whatman GF/C 玻璃纤维滤纸快速过滤终止培育过程，并分离游离的和结合的有放射性标记的配体。滤纸用 3 毫升冰冷的 HBSS 洗 3 次，干燥，放入 4 毫升 Uetrafluor 中，进行计数。总结结合规定为，当不存在任何竞争试剂时，将放射性标记的配体与中性白细胞一起培育，滤纸上存在的计数 / 分 (结合的细胞)。通过将细胞与放射性标记的配体加上  $1\mu\text{M}$  的非放射性标记的 LTB<sub>4</sub> 一起培育，得到非特异性结合，将总结结合的记数 / 分用非特异性结合记数 / 分校正后，便是特异性结合。每一个试管都用非特异性结合校正。通过对特异性结合 (无竞争试剂存在) 百分率对浓度的半对数坐标图进行的图线分析，测出放射性标记配体的最大置换点一半的位置。

为了在体内评价式 (I) 化合物，通过称为 PAF 死亡率检验方法进行试验：

材料：

小鼠：CDI 雄性，差不多都一样重 (约 26 克)，每组 12 只。

口服药剂载体：EES (5% 乙醇，5% 磷乳 (emulphor)，90% 盐水)。室温下贮存。

药物：常规筛选用 50 毫克 / 千克，将 20 毫克药物溶于 4 毫升 EES 中，需要时在超声仪浴中进行超声处理或在 Ten Broeck 研磨机中研磨，以使药物溶解。如果溶解度问题仍不能解决，可使用药物的悬浮液。

静脉内注射用载体：含牛血清白蛋白 2.5 毫克 / 毫升的盐水 (BSA, Sigma#A4378 和 0.05 毫克

/ 毫升心得安 (Sigma#P0884)。每天新配制并保存在室温。血小板活化因子 (PAF)：将 1 毫克 PAF (Calbiochem#429460) 溶解在 0.18 毫升乙酸中，制得  $10\mu\text{M}$  的贮备溶液。将其贮存在 -20℃，使用的当天将其稀释在载体 (见前) 中。对所用的 PAF 的浓度进行校正，以便在按 0.1 毫升 / 10 克体重剂量注射时，它能杀死大约 80% 未处理的对照组 (Controls)。这一浓度通常是约 0.028 克 / 千克) 贮备溶液 1-2034 稀释)。该溶液用玻璃容器制备，并在使用时用玻璃注射器以使 PAF 的表面粘附最少。将其保存在室温。

阳性对照：用菲尼酮 25 毫克 / 千克 (近似于它的 ED<sub>50</sub>) 方法：在注入 PAF 之前 45 分钟，给小鼠按 0.1 毫升 / 10 克体重口服给药。35 至 40 分钟后，将其放在发热灯泡下使之扩张尾静脉便于注入 PAF。按 0.1 毫升 / 10 克体重剂量静脉注入 PAF，通常在 30 分钟内死亡，很少的在 60 分钟后死亡。结果与对照组比较后以百分死亡率表示。由于该试验似乎对内生儿茶酚胺敏感 (即  $\beta$ -激动剂保护小鼠)，故使用心得安克服这一潜在的问题。如果试验前使小鼠在室内适应环境，以及如果室内噪音和温度保持适度和恒定也是有帮助的。应调整发热灯泡的距离，使得血管能舒张但对小鼠无可观察到的应激效应，应该回避束缚小鼠。

某些变更：

1. 口服给药时间可以改变。

2. 按上述于相同的体积和载体中共同注射药物和 PAF，则有可能进行静脉内给药。为了用于共同注射，制备 PAF 时，使其在盐水加 BSA 和心得安中的浓度 (如上所述) 等于所需浓度的两倍，并且药物在相同载体中的浓度也为所需浓度的两倍。这两种制剂在注射前立即按等体积混合。

在用于预防或治疗哺乳动物 (包括人) 中的气喘、关节炎、牛皮癣和胃肠溃疡时，可将式 (I) 所示化合物按 5-脂氧合酶抑制量和 / 或白三烯受体阻滞量，即约 0.5 至 50 毫克 / 千克 / 天，每日服一次或分次服用。最好的剂量范围是 2-20 毫克 / 千克 / 天。虽然在特殊情况下，根据责任医生的判断，可能需要超出这个剂量范围较好的给药途径通常为口服，但在特殊情况下 (如由于疾病口服吸收能力减弱，或病人不能下咽)，最好采取胃肠外给药 (如肌内、静脉内、皮内)。



本发明化合物通常以药物组合物形式给药，它包括至少一种式(I)化合物，和一种可药用的载体或稀释剂。这类组合物通常按常规方法根据需要，使用固体或液体载体或稀释剂加工成所需的给药途径用的剂型：口服用药时，做成片剂、硬或软明胶胶囊、悬浮剂、颗粒、粉剂等，胃肠外给药时，做成注射溶液或悬浮液等。

本发明用下述实例说明，但不只限于其中的内容。

#### 实例 1

##### 6-(2-噻啉基)甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮

在氩气下将 6-羟基-4-苯并二氢吡喃酮 (10.0 克, 0.0609 摩尔), 2-氯甲基噻啉 (11.9 克, 0.0670 摩尔), 碘化钠 (10.0 克, 0.0670 摩尔), 碳酸钾 (25.3 克, 0.183 摩尔) 和丙酮 (200 毫升) 的混合物回流过夜。17 小时后, 反应物变浅, 薄层层析 (10% 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 表明原料完全转化成极性稍弱的产物。将混合物冷却、过滤, 真空浓缩滤液。残余物溶解在乙酸乙酯 (400 毫升) 中, 用水和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并真空浓缩成深棕色油状物。在硅胶柱上纯化, 用 10% 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 得灰白色固状标题产物 15.3 克 (82%),  $m.p. 112-114^\circ\text{C}$ ; TLC (1: 9 乙酸乙酯:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $R_f = 0.30$ 。

#### 实例 2

##### 3-羟亚甲基-6-(2-噻啉基)甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮

在室温和氩气保护下, 于 5 分钟内将在矿物油中的 2.2 克 (0.0458 摩尔) 50% 氯化钠分批加到前一实例的标题产物 (7.00 克, 0.0229 摩尔) 和过量甲酸乙酯 (35 毫升) 在甲苯 (80 毫升) 中的溶液中。室温下将此黄绿色混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 2 滴乙醇以引发反应。5 分钟内混合物变为红橙色, 并放出气体和温和地放热。室温下搅拌混合物 1 小时, 然后薄层层析 (5%  $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 表明原料完全转化为极性较大的产物。将反应混合物倒入 400 毫升冰水中, 用 2N HCl 调至 pH 5, 用 500 毫升乙酸乙酯提取。有机层用水和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空浓缩得糊状黄色固体。用己烷反复研制除去矿物油, 得到本标题产物, 产率 85%, TLC (1: 19  $\text{CH}_3\text{OH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $R_f 0.40$ 。

#### 实例 3

3-重氮基-6-(2-噻啉基)甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮于  $-30^\circ\text{C}$  (干冰-丙酮浴) 下在 20 分钟内往前一实例标题产物 (7.60 克, 0.023 摩尔) 和干燥三乙胺 (6.4 毫升, 0.046 摩尔) 在干燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 毫升) 中的溶液中滴加甲苯磺酰基叠氮化物 (4.5 克, 0.023 摩尔) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 毫升) 中的溶液。搅拌下使反应混合物逐步温至室温过夜。18 小时后 TLC 分析 (20% 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 表明原料完全消失, 形成极性较小的产品。混合物用 1N 氢氧化钠 (100 毫升) 处理并搅拌 10 分钟。用盐水处理后分层, 有机层用 200 毫升乙酸乙酯稀释。真空除去二氯甲烷。乙酸乙酯残余物用水和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥真空浓缩得到本标题产物, 深黄色固体, 6 克 (90%); TLC (1: 4 乙酸乙酯:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $R_f 0.27$ 。

#### 实例 4

##### 3-环己氧基-6-(2-噻啉基)甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮

于  $70^\circ\text{C}$  往前一实例标题产物 (1.50 克, 4.53 毫摩尔) 和环己醇 (1.7 毫升, 16.4 毫摩尔) 在干燥甲苯 (25 毫升) 中的悬浮液中加入 5 毫克乙酸铯 (II) 二聚体。反应很快放出  $\text{N}_2$  并变成均相。TLC 分析 (20% 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 表明形成了极性较小的产物, 且仅有痕量的原料。将反应混合物真空浓缩。残余物溶解于乙酸乙酯 (100 毫升) 中, 用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并真空浓缩得琥珀色油状物。用硅胶柱层析, 10% 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 得所需产品, 黄色残余物, 0.59 克 (32%); TLC (1: 4 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $R_f 0.68$ , IR (KBr) 2940, 1700,  $1490\text{cm}^{-1}$ , MS (m/e) 403.1780 ( $\text{M}^+$ )。

#### 实例 5

##### 顺-和反-3-环己氧基-6-(2-噻啉基)甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮

于  $0-5^\circ\text{C}$  下于前一实例标题产物 (580 毫克, 1.44 毫摩尔) 的甲醇 (30 毫升) 溶液中加入 56 毫克 (1.45 毫摩尔) 硼氢化钠。搅拌下使反应混合物温至室温。1 小时后, TLC (20% 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 表明原料完全转化为两种极性较大的产物。将混合物真空浓缩。残余物溶在乙酸乙酯中, 用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空

浓缩得黄白色固体。进行硅胶柱层析，用 20% 乙酸乙酯 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱，得到极性较小的黄色泡沫状顺式标题产物 (450 毫克) 和极性较大的浅黄色油状反式标题产物 (30 毫克)。总产率 = 82%。顺-异构体用甲苯-己烷重结晶，得 417 毫克黄-白色针状物，熔点 127-130℃，反-异构体用己烷研制，得 11 毫克白色固体，熔点 63-65℃。

顺-异构体 IR(KBr)1500,2940 $\text{cm}^{-1}$ 。MS(m/e)405.1922( $\text{M}^+$ )元素分析计算  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ :C,74.05;H,6.71;N,3.45%。

实测值:C,74.07;H,6.69;N,3.38%。

反-异构体 IR(KBr)1495,2940 $\text{cm}^{-1}$ 。MS(m/e)405.1980( $\text{M}^+$ )。

#### 实例 6

3-(1-甲基乙氧基)-6-(2-噻啉基)甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮

用实例 4 的方法，将实例 3 的标题产物 (1.12 克) 的异丙醇转变为层析过的本标题产物，1.48 克 (81%)，熔点 85℃，TLC (1:9 乙酸乙酯: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $R_f$ 0.35。

#### 实例 7

顺-和反-3-(1-甲基乙氧基)-6-(2-噻啉基)甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮

用实例 5 的方法，将前一实例的标题产物 (1.38 克) 转变成层析过的本标题产物。

顺-异构体 1.19g(86%),m.p.116-118℃,极性较小者。IR(KBr)1490 $\text{cm}^{-1}$ 。MS(m/e)365.1360( $\text{M}^+$ )。

元素分析计算  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ :

C,72.31;H,6.34;N,3.83%。

实测值:C,71.95;H,6.01;N,3.76%。

反-异构体 0.09g,m.p.102-103℃,极性较大者。IR(KBr)1500 $\text{cm}^{-1}$ 。MS(m/e)365.1360( $\text{M}^+$ )。

#### 实例 8

2-丁基-3, 4-二氢-7-甲氧基-1 (2H) -萘酮

往-78℃的二异丙基氨基锂的溶液[由 4.37 毫升 (31.2 毫摩尔) 二异丙基胺在 28 毫升四氢呋喃中的溶液和 11.9 毫升 (29.8 毫摩尔) 的 2.5M 正-丁基锂制得]中慢慢加入 (用 15 分钟时间) 5.00 克 (28.4 毫摩尔) 3, 4-二氢-7-甲氧基-1 (2H) -萘酮在 10 毫升四氢呋喃中的溶液。将所生成的反应

混合物在-78℃搅拌 10 分钟。然后将冷浴改为 0℃ 的冰-水浴，再立即迅速加入 3.98 毫升 (35 毫摩尔) 正丁基碘。再加入六甲基磷酰胺 (10.4 毫升, 60 毫摩尔)，所得溶液在 25℃ 搅拌 2 小时。将此反应液加到 200 毫升饱和氯化铵和 300 毫升乙醚的混合物中，分出有机层，用饱和氯化铵 (200 毫升)、饱和氯化钠 (200 毫升) 洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发得油状物，用 250 克硅胶柱层析纯化，用 5% 乙醚-己烷洗脱，得 1.6 克 (24%) 油状本标题产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ :(ppm):0.92(bt, $\text{CH}_3$ ),1.1-2.7(m,9H),2.87(m, $\text{CH}_2$ ),3.80( $\text{OCH}_3$ ),7.0(m,2ArH)和 7.41(d, $J=2\text{Hz}$ ,ArH)。

#### 实例 9

2-丁基-3, 4-二氢-7-羟基-1 (2H) -萘酮

将 19.1 克 (82.4 毫摩尔) 前一实例标题产物在 77 毫升冰醋酸和 77 毫升浓氢溴酸中的混合物加热回流 3 小时，此间收集少量 (约 30 毫升) 馏出液。将反应液冷却，加到 1 升冰冷的水中，用三份 200 毫升乙醚提取。合并乙醚提取液，用 1 升水和 500 毫升饱和碳酸氢钠洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发，得一油状物，放置后固化，得 17.2 克 (96%) 本标题化合物，用冷乙醚-己烷重结晶，m.p.55-58℃。IR( $\text{CHCl}_3$ )3352,3580,1671 $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ :(ppm):0.90(m, $\text{CH}_3$ ),1.1-2.7(m,9H),2.90(m, $\text{CH}_2$ ),7.1(m,2ArH)和 7.75(bs,1ArH)。

元素分析计算  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ :

C,77.03;H,8.31%

实测值:C,77.25;H,8.25%。

#### 实例 10

2-丁基-3, 4-二氢-7-(2-噻啉基)甲氧基-1 (2H) -萘酮

将 4.35 克 (20.0 毫摩尔) 前一实例标题化合物、4.27 克 (20.0 毫摩尔) 2-氯甲基噻啉盐酸盐、16.3 克 (50 毫摩尔) 碳酸铯和 200 毫克 (0.769 毫摩尔) 碘化铯在 43 毫升丙酮中的混合物加热回流 21 小时。将反应液冷却，用 43 毫升乙醚稀释后过滤。将滤液蒸发得一油状物，用 120 克硅胶柱层析纯化、用二氯甲烷洗脱得本标题产物，为一油状物，(5.55 克)。用己烷研制该纯化过的油状物，使之结晶，得 3.22 克 (45%) 结晶

19

产物, 熔点 49–51℃.

MS(m/e) 359(M<sup>+</sup>), 303, 142 and 115. IR(CHCl<sub>3</sub>) 1670, 1600, 1568 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ:(ppm): 0.90(m, CH<sub>3</sub>), 1.1–2.7(m, 9H), 2.85(m, CH<sub>2</sub>), 5.34(s, OCH<sub>2</sub>) 和 7.1–8.2(m, 9ArH).

元素分析计算 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>:

C, 80.18; H, 7.01; N, 3.90%

实测值: C, 80.44; H, 7.08; N, 3.76%.

实例 11

顺-和反-2-丁基-1, 2, 3, 4-四氢-7-(2-噻啉基) 甲氧基-1-萘酚

于 2.00 克 (5.57 毫摩尔) 前一实例的标题产物在 40 毫升甲醇中的 0℃ 的溶液中加入 1.26 克硼氢化钠。将反应液在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在旋转蒸发器上浓缩。残余物溶于乙醚和饱和氯化钠的混合物中。有机层用硫酸镁干燥并蒸发成油状物, 以 1:3 乙醚: 甲苯为洗脱液于硅胶上进行中压液相层析, 按洗脱顺序, 得到 1.0 克 (50%) 顺-异构体和 770 毫克 (38%) 反-异构体, 都是油状物。两种异构体都用乙醚/己烷结晶。

顺-异构体 m.p. 78.5–80℃. MS(m/e) 361 (M<sup>+</sup>), 342, 286, 143, 142 and 115. IR(CHCl<sub>3</sub>) 3590, 3400, 1609, 1600, 1572 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)δ:(ppm): 0.89(t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.2–1.7(m, 9H), 2.55–2.82(m, CH<sub>2</sub>), 4.53(d, J = 4.0 Hz, CH), 4.73(OH), 5.33(s, CH<sub>2</sub>O), 6.85(dd, J = 8, 2 Hz, ArH), 6.98(m, 2ArH), 7.49(dd, J = 8, 8 Hz, ArH), 7.62(d, J = 8 Hz, ArH), 7.68(dd, J = 8, 8 Hz, ArH), 7.77(d, J = 8 Hz, ArH), 8.03(d, J = 8 Hz, ArH) 和 8.13(d, J = 8 Hz, ArH).

元素分析计算 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>:

C, 79.74; H, 7.53; N, 3.87%

实测值: C, 79.44; H, 7.42; N, 3.81%.

反-异构体 m.p. 70–72℃. MS(m/e) 361 (M<sup>+</sup>), 286, 143, 142 和 115. IR(CHCl<sub>3</sub>) 3580, 3435, 1605, 1600, 1575 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)δ:(ppm): 0.87(t, J = 8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.1–1.8(m, 8H), 1.97(m, 1H), 2.66(m, CH<sub>2</sub>), 4.32(t, J = 6.98 Hz, CH), 5.33(s, OCH<sub>2</sub>), 6.83(dd, J = 8, 2 Hz, ArH), 6.96(d, J = 8 Hz, ArH), 7.15(d, J = 2 Hz, ArH), 7.49(dd, J = 8, 8 Hz, ArH), 7.63(d, J = 8 Hz, ArH), 7.66(

20

dd, J = 8, 8 Hz, ArH), 7.77(d, J = 8 Hz, ArH), 8.03(d, J = 8 Hz, ArH) 和 8.13(d, J = 8 Hz, ArH).

元素分析计算 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>:

C, 79.74; H, 7.53; N, 3.87%

实测值: C, 79.38; H, 7.42; N, 3.79%.

实例 12

非对映体反-2-丁基-1, 2, 3, 4-四氢-7-(2-噻啉基) 甲氧基-1-萘基的 R-O-乙酰基苯乙醇酸酯

往 764 毫克 (2.12 毫摩尔) 前一实例的反式标题产物, 493 毫克 (2.54 毫摩尔) (R) - (-)-O-乙酰基苯乙醇酸和 305 毫克 (2.5 毫摩尔) 4-(N, N-二甲基氨基) 吡啶在 4 毫升二氯甲烷中的 0℃ 的溶液中加入 480 毫克 (2.32 毫摩尔) 二环己基碳化二亚胺。5 分钟后, 使溶液温热并在 25℃ 搅拌 3 小时。滤除生成的沉淀, 蒸发滤液得一油状物, 用硅胶和 25–50% 的乙醚-己烷进行中压液相层析纯化。按洗脱顺序得到非对映体标题产物 A 和 B。各自用乙醚-己烷重结晶, 得 436 毫克 (39%) 非对映体 A 和 466 毫克 (41%) 非对映体 B。

非对映体 A. m.p. 93–94℃. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)δ:(ppm): 0.86(t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.1–2.1(m, 9 H), 2.18(s, CH<sub>3</sub>CO), 2.66(m, CH<sub>2</sub>), 4.98(A B 型 OCH<sub>2</sub>), 5.75(d, J = 6 Hz, CH), 5.88(s, CH), 6.34(d, J = 2 Hz, ArH), 6.77(dd, J = 8, 2 Hz, ArH), 6.93(d, J = 8 Hz, ArH), 7.1–7.6(m, 7ArH), 7.71(dd, J = 8, 8 Hz, ArH), 7.81(d, J = 8 Hz, ArH), 8.07(d, J = 8 Hz, ArH) 和 8.16(d, J = 8 Hz, ArH).

非对映体 B. m.p. 70–81℃. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)δ:(ppm): 0.72(t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.8–1.9(m, 9H), 2.18(s, CH<sub>3</sub>CO), 2.63(m, CH<sub>2</sub>), 5.31(A B 型 OCH<sub>2</sub>), 5.77(d, J = 6 Hz, CH), 5.87(s, CH), 6.85(dd, J = 8, 2 Hz, ArH), 6.93(d, J = 2 Hz, ArH), 6.95(d, J = 8 Hz, ArH), 7.3(m, 2ArH), 7.45(m, 2ArH), 7.67(m, 2ArH), 7.79(d, J = 8 Hz, ArH), 8.05(d, J = 8 Hz, ArH), 和 8.15(d, J = 8 Hz, ArH).

实例 13

(-)-反式-2-丁基-1, 2, 3, 4-四氢-7-(2-噻啉基) 甲氧基-1-萘酚

于 25℃ 时, 将 405 毫克 (0.75 毫摩尔) 前一

实例的非对映体 A 和 832 毫克 (6.03 毫摩尔) 无水碳酸钾在 6.25 毫升甲醇、625 毫升四氢呋喃和 1.5 毫升水中的混合物搅拌 15 小时。然后将反应液加到 100 毫升饱和氯化钠中并用  $3 \times 30$  毫升乙醚萃取。合并的乙醚萃取液用碳酸镁干燥并蒸发, 得一油状物。将此油状物用乙醚-己烷结晶得 160 毫克 (59%) 本标题化合物, 熔点  $59-61^\circ\text{C}$ 。

$[\alpha]_D^{20} = -26.3^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}, c = 0.001$ )。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ )  $\delta$ (ppm): 0.89(t, J = 7Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.1-2.1(m, 9H), 2.68(m,  $\text{CH}_2$ ), 4.33(dd, J = 6, 6Hz, CH), 5.36(s,  $\text{OCH}_2$ ), 6.83(dd, J = 8, 2Hz, ArH), 6.97(d, J = 8Hz, ArH), 7.17(d, J = 2Hz, ArH), 7.50(dd, J = 8, 8Hz, ArH), 7.65(d, J = 8Hz, ArH), 7.69(dd, J = 8Hz, ArH), 7.79(d, J = 8Hz, ArH), 8.04(d, J = 8Hz, ArH) 和 8.15(d, J = 8Hz, ArH)。

#### 实例 14

(+) -反式-2-丁基-1, 2, 3, 4-四氢-7-(2-噻啉基) 甲氧基-1-萘酚

用前一实例所述的方法, 将实例 13 的非对映体 B 产物 (0.46 克) 转变为结晶状的本标题产物 (0.13 克, 54%), 熔点  $58-59^\circ\text{C}$ 。

$[\alpha]_D^{20} = +23.6^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}, c = 0.001$ )。 $^1\text{H-NMR}$  数据与前一实例的 (-) -异构体的数据一致。

#### 实例 15

2-丁基-3, 4-二氢-7-(2-吡啶基) 甲氧基-1 (2H) -萘酚

用实例 10 所述的方法, 将实例 9 的标题产物 (5.70 克, 34.3 毫摩尔) 和 2-吡啶甲基氯盐酸盐 (5.63 克, 34.3 毫摩尔) 转变为标题产物 4.37 克 (41%), 熔点  $56-60^\circ\text{C}$ 。

MS(m/e) 309( $\text{M}^+$ ), 253, 93 and 92. IR( $\text{CHCl}_3$ ) 1677, 1608, 1594, 1573  $\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, \delta$ (ppm): 0.98(m,  $\text{CH}_3$ ), 1.1-2.7(m, 9H), 2.96(m,  $\text{CH}_2$ ), 5.25(s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.05-7.9(m, 6ArH) 和 8.3(bd, J = 6Hz, ArH)。

元素分析计算  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ :

C, 77.64; H, 7.49; N, 4.35%。

实测值: C, 77.93; H, 7.42; N, 4.50%。

#### 实例 16

顺-和反-2-丁基-1, 2, 3, 4-四氢-7-(2-吡啶基) 甲氧基-1-萘酚

用实例 11 所述方法, 将前一实例标题产物

(2.29 克, 7.41 毫摩尔) 转变成本标题产物。

顺-异构体 0.96g(42%), m.p.  $101-103^\circ\text{C}$ ; 极性较小者。MS(m/e) 311( $\text{M}^+$ ), 236, 199, 94, 93 和 92. IR( $\text{CHCl}_3$ ) 3592, 3437, 1610, 1594, 1574  $\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ )  $\delta$ (ppm): 0.87(m,  $\text{CH}_3$ ), 1.1-1.9(m, 9H), 2.5-2.8(m,  $\text{CH}_2$ ), 4.51(bs, CH), 5.13(s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.80(d, J = 8Hz, ArH), 6.91(bs, ArH), 6.97(bd, J = 8Hz, ArH), 7.14(dd, J = 8, 8Hz, ArH), 7.44(d, J = 8Hz, ArH)。

元素分析计算  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

C, 77.14; H, 8.09; N, 4.50%。

实测值: C, 77.31; H, 7.94; N, 4.46%。

反-异构体 1.12g(49%), m.p.  $62-64^\circ\text{C}$ ; 极性较大者。MS(m/e) 311( $\text{M}^+$ ), 292, 236, 199, 94, 93 和 92. IR( $\text{CDCl}_3$ ) 3584, 3414, 1609, 1594, 1574  $\text{cm}^{-1}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ )  $\delta$ (ppm): 0.89(m,  $\text{CH}_3$ ), 1.1-2.1(m, 9H), 2.67(m,  $\text{CH}_2$ ), 4.32(bs, CH), 5.15(s,  $\text{OCH}_2$ ), 6.79(dd, J = 8, 2Hz, ArH), 6.96(d, J = 8Hz, ArH), 7.11(d, J = 2Hz, ArH), 7.17(dd, J = 8, 8Hz, ArH), 7.48(d, J = 8Hz, ArH), 7.66(dd, J = 8, 8Hz, ArH) 和 8.53(d, J = 5Hz, ArH)。

#### 实例 17

6 (8H) -羟亚甲基-7-甲基-3-(2-噻啉基) 甲氧基-5 (7H) -噻诺酮

用实例 2 所述的方法, 将实例 61 标题产物转变成本标题产物, 产率 99%; TLC (19:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :乙酸) Rf 0.6。

#### 实例 18

6 (8H) -重氮基-7-甲基-3-(2-噻啉基) 甲氧基-5 (7H) -噻诺酮

用实例 3 所述的方法, 将前一实例标题产物转变成本标题产物, 产率 99%; TLC (19:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :乙醇) Rf 0.25。

#### 实例 19

3, 4-二氢-7-(2-噻啉基) 甲氧基-1 (2H) -萘酚

用实例 10 所述的方法, 由 5.00 克 (30.9 毫摩尔) 7-羟基, 3, 4-二氢-1 (2H) -萘酚和 9.91 克 (46.3 毫摩尔) 2-氯甲基噻啉盐酸得到 3.5 克 (37%) 标题化合物。

MS(m/e) 300( $\text{M}^+$ ), 286, 274, 142, and 115。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})\delta(\text{ppm}): 2.08(\text{m}, 2\text{H}), 2.60(\text{t}, J=7\text{Hz}, \text{CH}_2), 2.87(\text{t}, J=6\text{Hz}, \text{CH}_2), 5.39(\text{s}, \text{OCH}_2), 7.16(\text{d}, J=2\text{Hz}, \text{ArH}), 7.52(\text{dd}, J=8, 8\text{Hz}, \text{ArH}), 7.6-7.75(\text{m}, 4\text{ArH}), 7.79(\text{d}, J=8\text{Hz}, \text{ArH}), 8.07(\text{d}, J=8\text{Hz}, \text{ArH})$ 和  $8.16(\text{d}, J=8\text{Hz}, \text{ArH})$ .

## 实例 20

7. 8-二氢-7-甲基-3-(2-噻咪基) 甲氧基-5-(6H)-噻诺酮

用实例 1 所述的方法, 将 7, 8-二氢-3-羟基-7-甲基-5(6H)-噻诺酮和 2-氯甲基噻咪转变为本题产物, 产率 67%, 熔点  $141-144^\circ\text{C}$ .

MS (m/e) 计算值: 318, 1365; 实测值: 318.1325.

## 制备例 1

4-(2-氰乙氧基) 苯甲酸

将 4-甲氧基苯酚 (248 克)、KOH (5.6 克) 和丙烯腈 (397 毫升) 溶于 1 升叔丁醇中, 并在搅拌下于  $75^\circ\text{C}$  加热 5 小时。然后将混合物冷至室温并真空汽提得固体残余物, 将其用乙醚再浆化, 过滤回收不溶物。后者用 2 升乙酸乙酯溶解, 用  $\text{H}_2\text{O}$ 、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和饱和  $\text{NaCl}$  各 1 升依次洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并且再次蒸干, 得到纯化的标题产物 199.4 克, 熔点  $62-64^\circ\text{C}$ .

## 制备例 2

6-甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮

将前一例的标题产物 (199 克) 与 240 毫升  $\text{H}_2\text{O}$  和 480 浓毫升盐酸合并加热回流过夜。将反应混合物冷至室温并过滤回收固体。将后者溶于 2 升乙酸乙酯中, 用 200 毫升  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并真空蒸干, 得到中间体 3-(4-甲氧基苯氧基) 丙酸 195 克, 熔点  $105-107^\circ\text{C}$ 。将后者加到 600 毫升维持在  $75^\circ\text{C}$  的搅拌着的热多磷酸中, 并将混合物搅拌 2 小时。在最初 0.5 小时内, 温度最高可升至  $89^\circ\text{C}$ , 然后降至  $75^\circ\text{C}$  浴温。将反应混合物倒入 3.2 升冰水中骤冷, 用 1.2 升乙酸乙酯提取。有机萃取液用  $\text{H}_2\text{O}$ 、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和饱和  $\text{NaCl}$  各 600 毫升依次洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并蒸干, 得 180 克固体, 将其溶解在 400 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用活性炭处理并再次蒸干得到类似量的固体。后者用异丙醚重结晶, 得到纯的标题产物 120 克, 熔点  $46-48^\circ\text{C}$ , 与商品一致。

## 制备例 3

6-羟基-4-苯并二氢吡喃酮

将 36 克前一制备例的产物 36 克在 290 毫升乙酸和 290 毫升 48% 氢溴酸中的溶液加热回流 3 小时。将反应液冷却并真空汽提得到粗产品, 用 6 升水将其稀释, 冷至  $0-5^\circ\text{C}$ , 过滤回收标题产物得 25.7 克 (80%), 熔点  $133-136^\circ\text{C}$ 。可将产品在硅胶上用乙酸乙酯/己烷为洗脱液进一步层析纯化。

## 制备例 4

6-苄氧基-4-苯并二氢吡喃酮

将前一制备例的产品 25 克、苄基溴 26.5 克和碳酸钾 28 克在 150 毫升丙酮中的混合物加热回流过夜。将反应液冷却并过滤除去碳酸钾。将滤液蒸发, 残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。乙酸乙酯层用硫酸钠干燥并真空蒸发得粗产物, 用二氯甲烷/己烷重结晶纯化得 29 克标题产物, 熔点  $107-108^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{丙酮}-d_6)\delta(\text{ppm}): 2.7(\text{t}, 2\text{H}), 4.4(\text{t}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.2-7.5(\text{m}, 3\text{H})$ .

## 制备例 5

3-羟亚甲基-6-苄氧基-4-苯并二氢吡喃酮

于 172.5 克前一制备例产品在 1.7 升含 168 毫升甲酸乙酯和 3.5 毫升乙醇的甲苯中的溶液中分批加入 66 克 50% 氢化钠。将反应液室温搅拌 1 小时, 然后倒入 1.5 升冰水中。用稀盐酸将其酸化至 pH4。用几份乙酸乙酯提取水层。合并有机层, 用硫酸钠干燥并真空蒸发, 得到的粗产品, 用己烷研制, 除去氢化钠带进的油。静置后所得产品结晶析出, 熔点  $82-85^\circ\text{C}$ 。

## 制备例 6

3-重氮基-6-苄氧基-4-苯并二氢吡喃酮

往前一制备例标题产物 35.3 克在含 25.2 克三乙胺的 250 毫升二氯甲烷中的  $-10^\circ\text{C}$  的溶液中滴入 24.4 克甲苯磺酰叠氮化物在 100 毫升二氯甲烷中的溶液。滴完后, 将反应液温至室温并搅拌过夜。反应混合物用水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空蒸发, 得粗产物, 用二氯甲烷作洗脱剂进行硅胶柱层析纯化, 得到 21 克产品, 熔点  $100-103^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 5.02(\text{d}, J=4, 2\text{H}), 6.7-7.5(\text{m}, 10\text{H})$ .

## 制备例 7

4-(4-甲氧基苯氧基) 丁酸

将 4-甲氧苯酚加到 2.3 克 Na 溶于 50 毫升乙醇制得的  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  溶液中, 5 分钟后, 加入  $\gamma$ -丁内酯, 并将混合物加热回流过夜。蒸出乙醇, 残余物在 155℃ 加热过夜, 然后冷却, 用水稀释, 并用稀盐酸酸化至 pH3, 过滤收集产品, 19.5 克, 熔点 103—104℃。

#### 制备例 8

3, 4-二氢-7-甲氧基-1-苯并氧杂七环-5 (2H) - 酮

将前一制备例的产品 34 克溶于 300 毫升多磷酸中并在 100℃ 加热 1 小时。将反应液冷却后倒入水中, 并用乙醚萃取得到粗产物, 蒸馏纯化, 沸点 100℃ / 0.5 毫米汞柱。

#### 制备例 9

3, 4-二氢-7-羟基-1-苯并氧杂七环-5 (2H) - 酮

将 19.23 克前制备例产品、95 毫升 48% 氢溴酸和 95 毫升乙酸的混合物加热回流 4 小时。将反应液冷却并真空蒸发, 得到粗产物, 以二氯甲烷为洗脱液用硅胶柱层析纯化, 得 8.3 克产物, 熔点 116—120℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}):2.0-2.45(\text{m},2\text{H}),2.95(\text{t},\text{J}=7,2\text{H}),4.20(\text{t},\text{J}=7,2\text{H}),6.8-7.1(\text{m},3\text{H}),7.4(\text{s},1\text{H})$ 。

#### 制备例 10

7-甲氧基-3, 4-二氢-1-苯并氧杂七环-5 (2H) - 酮

将 6.5 克前一制备例产品、4.3 毫升苄基溴、6.3 克碳酸钾和 40 毫升丙酮的混合物加热搅拌回流过夜。将反应液冷却并过滤除去无机物。将滤液真空蒸发, 将残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。乙酸乙酯层用硫酸钠干燥并真空蒸发得粗产品, 用异丙醚重结晶纯化, 得 8.4 克标题产物, 熔点 62—63℃。

#### 制备例 11

7-甲氧基-4-溴-3, 4-二氢-1-苯并氧杂七环-5 (2H) - 酮

往前一制备例标题产物 6.3 克在 25 毫升乙酸中的溶液中加入 3.76 克溴在 25 毫升乙酸中的溶液。将反应液搅拌 3 分钟, 真空蒸去挥发成分, 得到的残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤。将乙酸乙酯层干燥并蒸发, 得到 8.2 克产品, 不必纯化可用于

下步反应。

#### 制备例 12

3-溴-6-甲氧基-4-噻诺酮

于 5—10℃ 下, 于 30 分钟内往 35 克 6-甲氧基-4-苯并二氢吡喃酮在 1.6 升乙醚中的溶液中滴加 10.6 毫升溴。在 5—10℃ 将混合物搅拌 30 分钟, 然后使其温至室温。2 小时后, TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 表明生成了极性较小的产物, 并且仅留下痕量的原料。反应混合物用水 (1 升)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  (500 毫升) 和盐水 (500) 毫升洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空浓缩得到黄色固体。用 2.4 千克细硅胶, 以梯度溶剂体系为洗脱剂, 将粗产品进行闪式柱层析纯化, 溶剂体系为 3:1、己烷/二氯甲烷, 接着 2:1 己烷/二氯甲烷, 最后 30% 己烷/二氯甲烷。得到的标题产物为黄色固体, 产率 80%。

#### 制备例 13

1-氨基-5-甲基环己-1-烯-3-酮

将 5-甲基-1, 3-环己二酮 (40 克, 0.32 摩尔) 溶于 500 毫升 70℃ 的苯中。将溶液回流加热 2 小时, 其间往反应混合物中鼓入氨气, 生成的水收集在 Dean-Stark 阱中。将混合物冷至 0℃, 过滤收集标题产物, 得 39.8 克, 熔点 165—169℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta(\text{ppm}):0.98(\text{s},3\text{H}),1.6-1.88(2\text{H}),2.14-2.38(2\text{H}),3.14-3.6(1\text{H}),4.93(\text{s},1\text{H}),6.2-7.2(\text{m},2\text{H})$

#### 制备例 14

7, 8-二氢-7-甲基-3-硝基-5 (6H) - 噻诺酮将硝基丙二醛钠 (Sodium nitromalonaldehyde) (Org.Synth.Coll.第 4 卷, 844 页; 42.2 克, 0.269 摩尔) 溶于 200 毫升二甲基甲酰胺中, 所得溶液用 4A 分子筛干燥, 过滤回收, 用 100 毫升同样的溶剂洗涤。将滤液和洗涤液合并, 于其中加入吡啶 (91 毫升, 89 克, 1.13 摩尔), 将混合物冷至 -5℃。维持其温度在 -5℃ 至 -8℃, 往其中滴入甲苯磺酰氯 (53 克, 0.277 摩尔) 在 200 毫升二甲基甲酰胺中的溶液, 使所得反应混合物温至室温。将前一制备例标题产物 (33.6 克, 0.270 摩尔) 温热溶解在 200 毫升二甲基甲酰胺中, 并将其以稳定流速加到反应混合物中。在室温搅拌 18 小时后, 倒入 2 升冰水中, 用 2×1 升乙酸乙酯萃取。合并

有机层，用硫酸镁干燥并蒸干，得本标题产物 33 克 (61%)，熔点 64—67℃。

#### 制备例 15

3-氨基-7, 8-二氢-7-甲基-5 (6H) - 喹诺酮

将前一制备例标题产物 (27 克) 放在盛有 830 毫升无水乙醇和 9.0 克 10%Pd/C 的 250 毫升帕尔瓶中。将其在帕尔装置中于 50psig 氢气压力下室温振荡 2 小时。用硅藻土过滤回收催化剂，将滤液浓缩至干。将所得棕色固体按下法行闪式柱层析：先溶于 CH<sub>3</sub>OH，加入 50 毫升干燥的 32—63 $\mu$  的硅胶，并浓缩至干。将所得物质以干法装在已用含 1%三乙胺的 19:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 异丙醇湿法装填好的 30 厘米×15 厘米新鲜硅胶柱上。用同样溶剂体系洗脱层析。将含产物的中间洗脱组分合并蒸发至干，得到本标题产物，MS(m/e)计算:176.0950,实测:176.0944TLC(19:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)Rf0.32

#### 制备例 16

六氟磷酸的 7, 8-二氢-7-甲基-5 (6H) - 喹诺酮-6-重氮盐

在装有机械搅拌器、滴液漏斗和置于能风橱上背部的出气管路的 500 毫升三颈瓶中，室温下装入前一制备例标题产物 15.26 克。加入 6.93 毫升冰醋酸。然后一次加入 159 毫升 3.48N 的 HCl，此时反应混合物变成清亮的深红色溶液。将后者冷至 0℃，此时溶液中沉淀出一些固体。于此浆状物中，仍为 0℃下在 5—10 分钟内滴加 5.98 克 NaNO<sub>2</sub> 在 35 毫升 H<sub>2</sub>O 中的溶液，所得混合物在 0℃搅拌 30 分钟。保持在 0℃，用 5 分钟加入 15.24 毫升 HPF<sub>6</sub> (60%重量) 在 H<sub>2</sub>O 中)。立即形成浅褐色沉淀。加毕，继续剧烈搅拌 10—15 分钟，滤出所产生的固体，用 2×25 毫升冷 H<sub>2</sub>O、2×25 毫升乙醚洗涤，然后在高真空下用 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 干燥过夜，得到 25.62 克 (89%) 本标题产物，熔点 175—176.5℃。

#### 制备例 17

7, 8-二氢-3-羟基-7-甲基-5 (6H) - 喹诺酮

用一段时间 (本例中为 2.5 小时) 将前一制备例标题产品 25.62 克按每批 0.5 克加到 500 毫升沸腾的 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中以避免由于 N<sub>2</sub> 逸出而过分发

泡。将反应混合物再回流加热 40 分钟，然后冷至 0℃，并用 6N 的 NaOH 调到 pH7 (本例中需要 160 毫升)。反应混合物用 3×250 毫升乙酸乙酯提取。在第一次提取中，通过用硅藻土过滤破乳。合并有机提取液，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，蒸干成为固体，残余物溶于 CH<sub>3</sub>OH 中，用硅胶调成浆，按前例所述蒸干并进行闪式柱层析，用 19:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 异丙醇作洗脱液，得到本标题产品 9.2 克 (67%)，熔点 210.5—212℃。

#### 制备例 18

3-苯氧基-7, 8-二氢-7-甲基-5 (6H) - 喹诺酮

用制备例 4 的方法，将前一制备例产品转变为本标题产品，产率 78%，熔点 80.5—81.5℃。MS (m/e) 计算: 267.1259, 实测 267.1261。

#### 制备例 19

2-氯甲基喹啉

在 125 毫升的烧瓶中将 8.94 克 2-甲基喹啉与 50 毫升 CCl<sub>4</sub> 和 6.5 克 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 混合，将混合物加热到 68℃，然后经一倒置的漏斗通入 Cl<sub>2</sub>，使氯气很慢地鼓泡。这一操作持续 1 小时，然后将反应混合物在冰浴中冷至 20℃，并将其在乙醚和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液间进行分配。分出乙醚层，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，并浓缩至干。残余物立即很快地通过层析柱，柱内装有 20 厘米 32—63 $\mu$  的硅胶 (柱直径 8 厘米)，用 1:1 乙醚: 己烷作洗脱液。先洗脱出 1 洗升脱液后，再按 250 毫升为一组分收集。合并组分 3—5 并浓缩，得 2.58 克 (23%) 标题产物，为黄色固体；TLC (3:7 乙酸乙酯: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Rf0.65。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm):4.86(s,2H),7.74—7.78(m,2H)8.02—8.16(m,2H),9.0(m,1H)。

#### 制备例 20

2-溴-3, 4-二氢-7-甲氧基-1 (2H) - 萘酮

于 25 克 (0.142 摩尔) 7- (甲氧基-3, 4-二氢-1 (2H) - 萘酮在 1 升乙醚中的 10℃的溶液中滴加 37.9 克 (0.237 摩尔) 溴 (保持反应液温度在约 10℃)。用旋转蒸发器浓缩反应液，残余物用乙醚结晶，得到 31.6 克 (87%本标题化合物，熔点 79—80℃，

MS (m/e) 256 and 254 (M<sup>+</sup>) ,174,173,148,131,120,115 和 103.Ir (C H C l<sub>3</sub>)

1680,1610  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}):2.2-2.7(\text{m},2\text{H}),2.9-3.5(\text{m},2\text{H}),3.95(\text{s},\text{OCH}_3),4.78(\text{t},J=4\text{Hz},\text{CHBr}),7.0-7.4(\text{m},2\text{ArH}),$ 和  $7.58(\text{bs},\text{ArH})$ .

元素分析计算  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 50.89; H, 4.46%.

实测值: C, 50.71; H, 4.36%.

#### 制备例 21

##### 6-苄氧基-3-亚甲基-4-苯并二氢吡喃酮

将 9.2 克 6-苄氧基-4-苯并二氢吡喃酮、二甲胺盐酸盐和 1.3 克多聚甲醛在 100 毫升乙酸中的溶液在蒸汽浴上加热 5 小时。真空蒸除挥发性组分,残余物用硅胶纯化,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱,得 3.7 克产品,  $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0.5$ .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}):4.95(\text{s},2\text{H}),5.05(\text{s},2\text{H}),5.55(\text{s},1\text{H}),6.30(\text{s},1\text{H}),6.80-7.60(\text{m},8\text{H})$ .

#### 制备例 22

##### 3-溴-2-(溴甲基)-6-甲基吡啶和 3-溴-2-6-(溴甲基)-2-甲基吡啶

在惰性气体保护下,往带有搅拌棒和冷凝器的 25 毫升圆底烧瓶中加入 1.4 克 (7.35 毫摩尔) 3-溴-2,6-二甲基吡啶,1.21 克 (6.77 毫摩尔) N-溴代琥珀酰亚胺,4.5 毫升四氯化碳,10 毫克 (0.04 毫摩尔) 苯甲酰过氧化物。将所得混合物回流过夜。此时进行 TLC 分析表明仍有原料物质存在,于是加入 0.7 克 (3.9 毫摩尔) N-溴代琥珀酰亚胺,将反应混合物再回流 4 小时。滤出沉淀物,用  $2 \times 50$  毫升热  $\text{CCl}_4$  洗涤。浓缩滤液得一油状物,将粗产品用 200 克硅胶进行闪式柱层析纯化,用 3:1 己烷: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  为洗脱液,得到标题所示的两种产物,即 218 毫克 (11%) 2-(溴甲基)衍生物和 285 毫克 (14%) 6-(溴甲基)衍生物, TLC (3:1 己烷: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $R_f$  分别为 0.07 和 0.13。

##### 2-(溴甲基)衍生物。

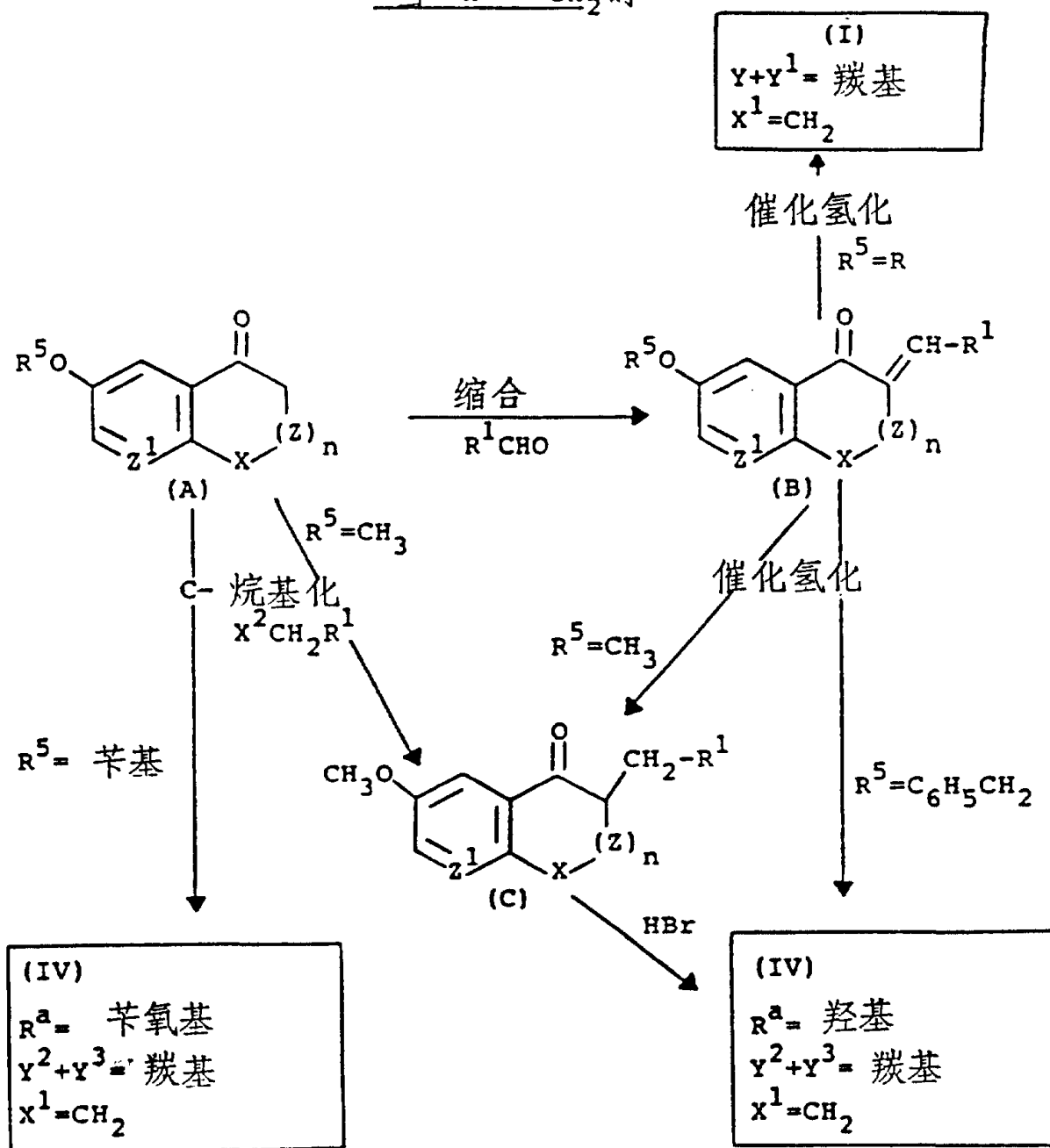
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta(\text{ppm}):7.99(\text{d},J=7.8\text{Hz},1\text{H}),7.19(\text{d},J=7.8\text{Hz},1\text{H}),4.71(\text{s},2\text{H}),2.46(\text{s},3\text{H})$ .

##### 6-(溴甲基)衍生物。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta(\text{ppm}):8.00(\text{d},J=7.8\text{Hz},1\text{H}),7.32(\text{d},J=7.8\text{Hz},1\text{H}),4.63(\text{s},2\text{H}),2.56(\text{s},3\text{H})$ .

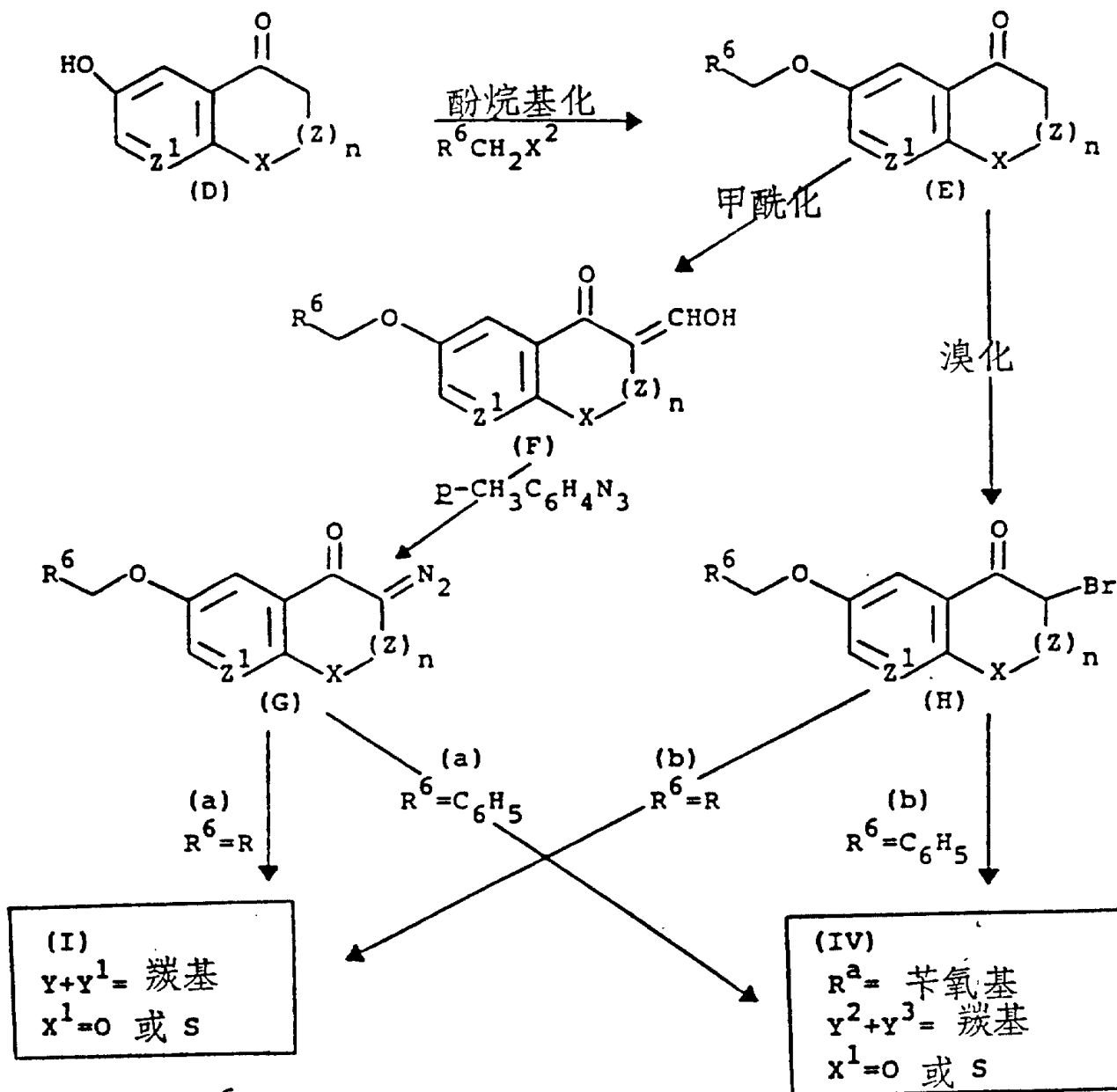


反应示意图1  
当  $X^1 = CH_2$  时



$R^5 = R, CH_3, \text{ or } C_6H_5CH_2$   
 $X^2 = \text{可被亲核取代基团}$   
 如  $I, Br, Cl, CH_3SO_3$  或  
 $p-CH_3C_6H_4SO_3$

反应示意图2  
当  $x^1 = O$  或  $S$  时



$R^6 = R$  or  $C_6H_5$

$X^2 = Cl, Br, I, CH_3SO_3, p-CH_3C_6H_4SO_3$  或  
其它可被亲核取代基团

(a)  $R^1SH$  或  $R^1OH$ , 乙酸铯 (II) 二聚体

(b)  $R^1SH$  或  $R^1OH$ , 碱

反应示意图 3  
 当  $x^1 = \text{CH}_2, \text{O}$  或  $\text{S}$  时

