

發明專利說明書

200306814

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92108414

※ 申請日期：92.4.11

※IPC 分類：

A61K31/352

31/38

壹、發明名稱：(中文/英文)

對視黃酸類 X 受體(RXR)具有選擇性活性之二氫苯并呋喃及二氫苯并噻吩 2,4-戊二烯酸衍生物

DIHYDROBENZOFURAN AND DIHYDROBENZOTHIOPHENE
2,4-PENTADIENOIC ACID DERIVATIVES HAVING SELECTIVE
ACTIVITY FOR RETINOID X(RXR)RECEPTORS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐樂根公司

ALLERGAN, INC.

代表人：(中文/英文)

馬丁 阿 福耶特

MARTIN A. VOET

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州歐文鎮郵箱 19534 號杜邦道 2525 號

2525 DUPONT DRIVE, IRVINE, CA 92612, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國

U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 賈雅斯瑞 法舒答凡

JAYASREE VASUDEVAN

2. 黃迪華

DEHUA HUANG

3. 菲迪亞莎崗 福利工達

VIDYASAGAR VULIGONDA

4. 羅宣沙 A. 晨德拉納

ROSHANTHA A. CHANDRARATNA

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州阿那罕市南夜星路 1220 號

1220 S. NIGHT STAR WAY, ANAHEIM, CA 92808, U.S.A.

2. 美國加州聖地牙哥市索瑞波特路 4505 號

4505 SHOREPOINTE WAY, SAN DIEGO, CA 92130, U.S.A.

3. 美國加州艾文市甜雨 15 號

15 SWEET RAIN, IRVINE, CA 92614, U.S.A.

4. 美國加州拉谷那山莊布克斯金 25241 號

25241 BUCKSKIN, LAGUNA HILLS, CA 92653, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 印度 INDIA

2. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

3.-4. 均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年04月30日；10/135,595

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年04月30日；10/135,595

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期，號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

1. 技術領域

本發明係有關具有似-視黃酸類之生物活性之新穎化合物。更特定言之，本發明係有關具有視黃酸類X(RXR)受體之選擇性活性之二氫苯并呋喃基及二氫苯并噻吩基-環烷基或環烯基-2,4-戊二烯酸衍生物及有關二氫苯并呋喃基及二氫苯并噻吩基芳基或雜芳基2,4-戊二烯酸衍生物。

2. 先前技術

具有似-視黃酸類活性之化合物為本技藝已知且述於數個美國專利及其他專利及科學公報中。似-視黃酸類活性可用於治療哺乳類物種之動物(包含人類)供治癒或舒緩數種疾病及病況之病徵為本技藝中一般已知且已可接受者。換言之，本技藝中一般接受到具有似-視黃酸類化合物作為活性成分之醫藥組合物可用作為細胞增殖及分化之調節劑，且尤其可作為治療皮膚相關疾病之藥劑，該疾病包含光化角化病、皴角化病、發炎及非發炎性痤瘡、牛皮癬、魚鱗癬及皮膚之其他角化病及過度增殖障礙、溼疹、特應性皮膚炎、達利氏(Darriers)疾病、扁平苔癬；用於預防及逆轉類皮質糖損害(類固醇萎縮)；作為局部抗微生物劑；作為皮膚抗-著色劑以及用以治療及逆轉因年齡及光對皮膚之損害之效果。視黃酸類化合物亦可用於預防及治療癌症及癌前病況，包含惡性前及惡性過度增質疾病如乳房、皮膚、前列腺、頸、子宮、結腸、膀胱、食道、胃、肺、喉、口腔、血液及淋巴系統之癌症、化生、發育不良、贅生、白斑病及黏膜之乳頭狀瘤，及用於治療卡波希氏(Kaposi's)肉

瘤。此外，視黃酸類化合物可作為治療眼疾病之藥劑，包含(但不限於)增殖性玻璃質視網膜病(PVR)、視網膜剝離、乾眼症及其他角膜疾病，以及用以治療及預防各種心臟血管疾病，包含(但不限於)與脂質代謝有關之疾病如不良脂血症，預防血管贅生後之再阻塞及作為增進循環之組織胞漿素原活化劑(TPA)量之藥劑。視黃酸類化合物之其他用途包含預防及治療與人類乳頭狀瘤病毒(HPV)相關病況及疾病包含疣及生殖器疣、各種發炎疾病如肺纖維變性、迴腸炎、結腸炎及科隆氏(Krohn's)疾病、神經退化疾病如阿茲海莫氏(Alzheimer's)疾病、帕金森氏(Parkinson's)疾病及中風、不當之腦垂體功能包含生長激素製造不足，調節細胞凋亡包含誘發細胞凋亡及抑制T-細胞活化之細胞凋亡，恢復毛髮生長包含以本發明化合物及其他藥劑如Minoxidil^R之組合療法，與免疫系統有關之疾病包含使用本發明化合物作為免疫抑制劑及免疫刺激劑，調節器官移植排斥及加速傷口癒合包含調節癥瘕。視黃酸類化合物更最近亦發現可用於治療II型非胰島素相關性糖尿病(NIDDM)。

在哺乳類(及其他有機體)中存在有兩種主要類型之視黃酸類受體為本技藝現在一般悉知者。該兩種主要類型受體或家族分別稱為RARs及RXRs。在各類型中有亞型，在RAR家族中，該亞型稱為RAR_α、RAR_β及RAR_γ，在RXR中亞型為：RXR_α、RXR_β及RXR_γ。本領域中亦已建立兩種主要視黃酸類受體類型以及數種亞型在哺乳類有機體之各種組織及器官中分布不均。再者，本技藝一般已接受視黃酸類之許多不

利副作用係藉一或多種RAR受體亞型調節。據此，對視黃酸類受體具有似-激動劑活性、對該主要類型或家族之一具有特異性或選擇性且甚至對受體家族內之一或多種亞型具有選擇性之化合物被視為所需之藥理性質。有些化合物結合至一或多種RAR受體亞型，但不激發受相同受體之激動劑所激發之反應。可結合至生物受體但不約至似-激動劑反應之化合物一般稱為拮抗劑。據此，化合物對視黃酸類受體之“效果”可落於毫無效果之範圍(不活化化合物，非激動劑亦非拮抗劑)或化合物可誘出對所有受體亞型之似-激動劑反應(泛-激動劑)。當化合物結合至某種受體亞型但不使其活化但可於其他受體亞型中誘發似-激動劑反應，則該另一種化合物可能為某種受體亞型之選擇性激動劑及/或選擇性拮抗劑。泛-拮抗劑為可結合至所有已知視黃酸類受體但於任何受體中不誘發似-激動劑反應。

最近已萌發某些受體之兩種狀態模式包含上述視黃酸類受體。此模式中，已假定在不活化受體及自發性活化受體(其可在無配位體(激動劑)之下與G蛋白質偶合)之間存在有平衡。此模式中，所謂之“逆激動劑”使該平衡移向不活化受體，因此產生全部抑制效果。中性拮抗劑不影響該受體平衡但可對該受體競爭激動劑(配位體)及逆激動劑。標題為“具有負賀爾蒙及/或拮抗活性之視黃酸類化合物之合成及用途”之美國專利號5,877,207描述前述兩種狀態模式及視黃酸類拮抗劑及負賀爾蒙之使用細節。

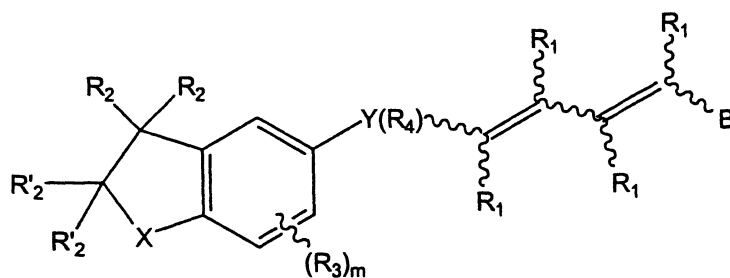
科學公報中，Dawson及William H. Okamura之合成視黃酸類

之化學性及生物性，由CRC出版公司1990年出版，第334-335、354及324-356特別有關習知技藝就此標的之概論。

下列列出美國及前述專利及公報，其揭示具有結構類似本發明化合物之化合物，或揭示具有視黃酸類激動劑、拮抗劑或逆激動劑如具有苯并呋喃、吲哚、苯并噻吩或極相關基團或戊二烯酸基團之生物活性之化合物：美國專利號6,172,115；6,048,873；6,034,110；5,917,082；6,093,838；5,675,033；6,147,224；5,728,846；5,324,840；5,344,959；5,466,861；WO 96/05165；WO 93/21162；EPO 0 098 591；Janusz等人，醫藥化學期刊1998, 41, 1124-1137；Iida等人，四面體通訊35, 1982第3591-3594頁；Vuligonda等人，生物有機醫藥化學通訊6(2)213-8, 1996。

發明內容

本發明有關式I之化合物：



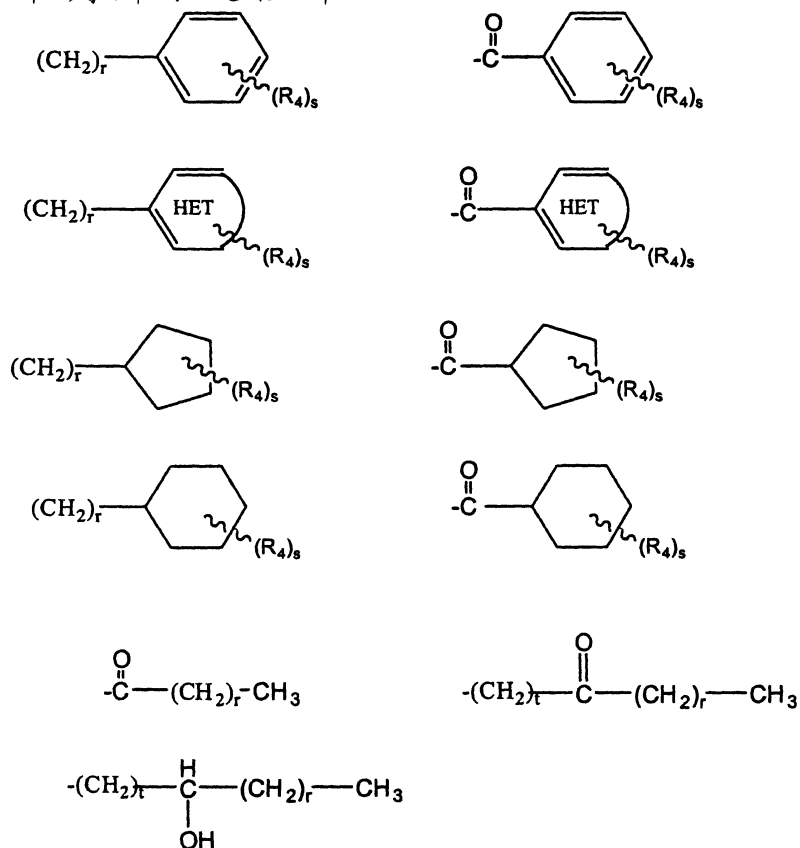
式 I

其中 X 為 O 或 S；

Y 為視情況經一至四個 R₄ 基取代之二價環烷基或環烯基、具有 5 或 6 個碳及一個雙鍵之環烯基，或 Y 為二價芳基或含 1 至 3 個選自 N、S 及 O 之雜原子之 5 或 6 員雜芳基，該芳基或雜芳基視情況經 1 至 4 個 R₄ 基取代；

R_1 獨立為 H、含 1 至 6 個碳之烷基、或含 1 至 6 個碳之氟烷基；
 R_2 獨立為 H、含 1 至 8 個碳之烷基、或含 1 至 8 個碳之氟烷基；
 R'_2 獨立為 H、含 1 至 8 個碳之烷基、或含 1 至 8 個碳之氟烷基；
 R_3 為 氫、含 1 至 10 個碳之烷基、經含 1 至 10 個碳之烷基取代之 氟、鹵素、含 1 至 10 個碳之烷氧基、或含 1 至 10 個碳之烷硫基；
 NO_2 、 NH_2 、 $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烯基})$ 、 NR_1H 或 $\text{N}(\text{R}_1)_2$ 、苄氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ -取代之苄氧基、含 1 至 10 個碳之羥基烷基，或

R_3 係選自下列所示之組群：



R_4 為 H、含 1 至 10 個碳之烷基、經含 1 至 6 個碳之烷基取代之 氟、含 1 至 10 個碳之烷氧基、或含 1 至 10 個碳之烷硫基；

m 為 0 至 3 之整數；

r 為 1 至 10 之整數；

s為1至4之整數；

t為1至5之整數；

 代表具有1至3個選自N、S及O所成組群之雜原子之5或6員雜芳基；

B為COOH或其醫藥可接受性鹽、COOR₈、COOCH₂COR₇、CONR₉R₁₀、-CH₂OH、CH₂OR₁₁、CH₂OCOR₁₁、CHO、CH(OR₁₂)₂、CH(OR₁₃O)、-COR₇、CR₇(OR₁₂)₂、CR₇(OR₁₃O)，其中R₇為含1至5個碳之烷基、環烷基或烯基，R₈為1至10個碳之烷基或其中烷基具有1至10個碳之(三甲基矽烷基)烷基、或5至10個碳之環烷基、CH₂OCOR₁₂，或R₈為苯基或低碳烷基苯基，R₉及R₁₀獨立為氫、1至10個碳之烷基或5-10個碳之環烷基、或苯基、羥基苯基或低碳烷基苯基，R₁₁為1至6個碳之烷基、苯基或低碳烷基苯基，R₁₂為1至6個碳之烷基，及R₁₃為2-5個碳之二價烷基。

第二目的中，本發明有關式I化合物之用途，係用於治療皮膚相關疾病，該疾病包含(但不限於)光化角化病、皴角化病、發炎及非發炎性痤瘡、牛皮癬、魚鱗癬及皮膚之其他角化病及過度增殖障礙、溼疹、特應性皮膚炎、達利氏(Darriers)疾病、扁平苔癬；用於預防及逆轉類皮質糖損害(類固醇萎縮)；作為局部抗微生物劑；作為皮膚抗-著色劑以及用以治療及逆轉因年齡及光對皮膚之損害之效果。該化合物亦可用於預防及治療代謝性疾病如II型糖尿病及糖尿病；及用於預防及治療癌症及癌前病況，包含惡性前及惡性過度增質疾病如乳房、皮膚、前列腺、頸、子宮、結腸、

膀胱、食道、胃、肺、喉、口腔、血液及淋巴系統之癌症、化生、發育不良、贅生、白斑病及黏膜之乳頭狀瘤，及用於治療卡波希氏(Kaposi's)肉瘤。此外，本化合物可作為治療眼疾病之藥劑，包含(但不限於)增殖性玻璃質視網膜病(PVR)、視網膜剝離、乾眼症及其他角膜疾病，以及用以治療及預防各種心臟血管疾病，包含(但不限於)與脂質代謝有關之疾病如不良脂血症，預防血管贅生後之再阻塞及作為增進循環之組織胞漿素原活化劑(TPA)量之藥劑。本發明化合物之其他用途包含預防及治療與人類乳頭狀瘤病毒(HPV)相關病況及疾病包含疣及生殖器疣、各種發炎疾病如肺纖維變性、迴腸炎、結腸炎及科隆氏(Krohn's)疾病、神經退化疾病如阿茲海莫氏(Alzheimer's)疾病、帕金森氏(Parkinson's)疾病及中風、不當之腦垂體功能包含生長激素製造不足，調節細胞凋亡包含誘發細胞凋亡及抑制T-細胞活化之細胞凋亡，恢復毛髮生長包含以本發明化合物及其他藥劑如 Minoxidil^R之組合療法，與免疫系統有關之疾病包含使用本發明化合物作為免疫抑制劑及免疫刺激劑，調節器官移植排斥及加速傷口癒合包含調節癥瘕。

一般而言，本發明第二目的係有關該新穎化合物用於預防或治療疾病及病況之用途，該疾病及病況係對可促進屬於類固醇或甲狀腺受體超家族之受體表現或結合至該受體之化合物具反應性。

本發明又有關包括式I化合物及醫藥可接受性賦型劑之混合物之醫藥調配物，該調配物適用於對哺乳類(包含人類)

投藥，以治療或舒緩上述可藉視黃酸類治療之病況。

生物活性、似-視黃酸類生物活性之模式及投藥分析

視黃酸活性之古典測量法包含測量視黃酸對鳥胺酸脫羧酶之效果。對視黃酸與細胞增殖減少間之關聯之原始研究係由 Verma 及 Boutwell 於癌症研究，1977, 37, 2196-2201 所進行。該參考文獻揭示鳥胺酸脫羧酶 (ODC) 活性例行地增進聚胺生合成。他處已建立聚胺合成增進可能與細胞增殖有關。因此，若 ODC 活性可被抑制，則將可調節細胞過度增殖。雖然對 ODC 活性增加之所有例子均未知，但已知 12-O-十四烷醯基大戟二帖醇-13-乙酸酯 (TPA) 包含 ODS 活性。視黃酸藉 TPA 而抑制 ODC 活性之誘發。基本上依循癌症研究：1662-1670, 1975 所述之分析可用以證明藉本發明化合物抑制由 ODC 對 TPA 之誘發作用。“IC₆₀”為在 ODC 分析中引起 60% 抑制作用之試驗化合物濃度。類似地，例如“IC₈₀”為在 ODC 分析中引起 80% 抑制作用之試驗化合物濃度。

下述其他分析測量本發明化合物結合至、及/或活化各種視黃酸類受體亞型之能力。當該等分析中，化合物結合至既定受體亞型且經由該亞型活化受體基因之轉錄，則該化合物被視為該受體亞型之激動劑。相反地，若下述共轉染分析中，化合物不引起受體調節之受體基因之明顯轉錄活性，但可以 K_d 值小於約 1 微莫耳當量結合至受體，則該化合物被視為既定受體亞型之拮抗劑。下述分析中，可試驗化合物結合至 RAR_α、RAR_β、RAR_γ、RXR_α、RXR_β 及 RXR_γ 受體之能力及化合物經由該等受體亞型而活化受體基因之轉錄

作用之能力或無能。該等分析預期可證明本發明化合物可作為一或多種上述受體之激動劑。由於該哺乳類個體亞型之各種器官中不同視黃酸類受體之複雜分布可能使其本身尤其可用於治療用途且可避免習知視黃酸類藥物之嚴重副作用。

就特定分析係有關證明本發明化合物之活性而言，可於RAR_α、RAR_β、RAR_γ、RXR_α受體亞型中試驗似-視黃酸活性且係基於Feigner P.L.及Holm M. (1989) Focus, 112所公告之方式進行之嵌合受體轉活性分析詳述於美國專利號5,455,265。該美國專利號5,455,265說明書併於本文供參考。

分別測量本發明化合物之似拮抗劑/激動劑活性或其結合至數種視黃酸類受體亞型之能力之鹵受體轉活化分析及配位體結合分析述於1993年6月24日公開之PCT申請號WO 93/11755 (尤其是第30-33頁及37-41頁)，該說明書亦併於本文供參考。鹵受體轉活化之詳細實驗程序已述於Heyman等人之Cell 68, 397-406, (1992)；Allegretto等人之生物化學期刊，268, 26625-26633，及Mangelsdorf等人之視黃酸類：生物學、化學及醫藥，第319-349頁，Raven出版公司，紐約，其併於本文供參考。該分析所得之結果以EC₅₀值表示，因為其亦用於嵌合受體轉活性分析中。配位體結合分析之結果以K_d值表示(參見Cheng等人之生化藥理學，卷22第3099-3108頁，其併於本文供參考)。

又其他之轉活化分析，“PGR分析”係述於Klein等人之生物化學期刊，271, 22692-22696 (1996)，其併於本文供參考，且

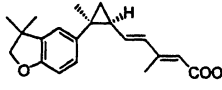
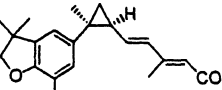
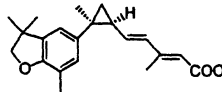
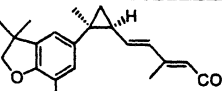
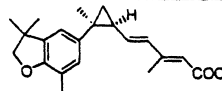
其詳細描述亦提供於後文。PGR分析結果亦以 EC_{50} 值表示(奈莫耳當量濃度)。

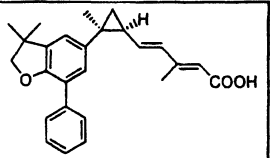
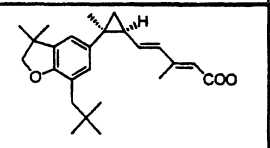
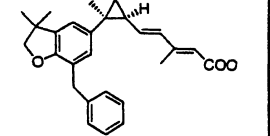
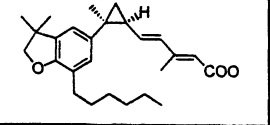
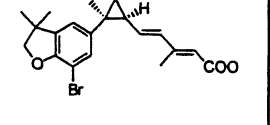
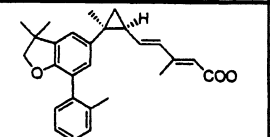
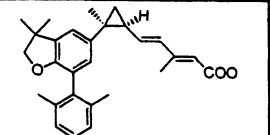
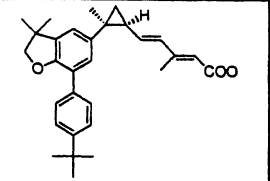
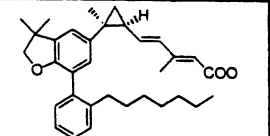
CV-1細胞(4×10^5 細胞/洞)以含四備分R5G視黃酸類DNA受體元素之蟲螢光素酶受體質體MTV-4(R5G)-Luc(0.7微克/洞)與RXR α 表現質體pRS-hRXR α (0.1微克/洞)及一種RAR-P-GR表現質體(0.05微克/洞)於12洞盤中經磷酸鈣沉澱作用暫時轉染，如上述參考之Klein等人之生物化學期刊，271, 22692中所述之Chen等人(1987)分子細胞生物學，7, 2745-2752。該三種不同RAR-P-GR表現質體：pRS-RXR α -P-GR、pcDNA3-RAR β -P-GR及pcDNA3-RAR γ -P-GR可分別表現RAR α 、RAR β 、RAR γ ，其含有改質之DNA結合區域使得其“P-箱盒(P-boxes)”已改變成類糖皮質受體。該等RAR-P-GR受體以與RXR之雜二聚物複合物結合至DNA。特異地，該RAR-P-GR受體與稱為R5G之視黃酸反應元素結合，該R5G係由兩個由5個鹼基對所分隔之RAR半位置(核苷酸序列5'-GGTTCA-3')所構成，其中3'-半位置已改質成類糖皮質受體半位置，5'-AGAACA-3'。為了用於各種轉染效率，使用 β -半乳糖苷酶表現質體(0.01微克/洞)作為內部標準。或者，於96-洞微滴定盤格式(5000個細胞/洞)中以相同於上述之方式進行該分析，但於各洞中施加DNA-磷酸鈣沉澱劑量之1/5(以20微升替代100微升)。導入DNA沉澱劑18小時後，細胞以磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)清洗並饋入含10%活性碳萃取之胎牛血清(Gemini生物產品)之D-MEM(Gibco-BRL)。細胞以圖中所示之化合物處理18小時。以PBS清洗後，細胞予以溶胞並如前述

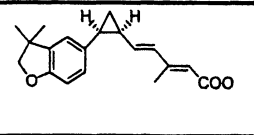
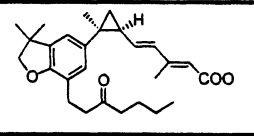
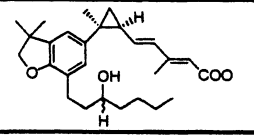
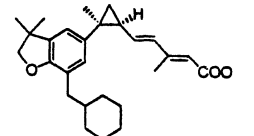
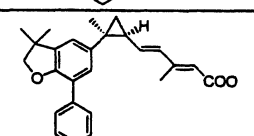
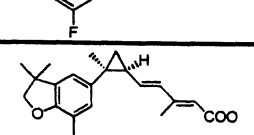
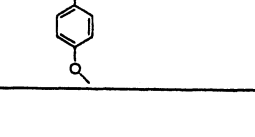
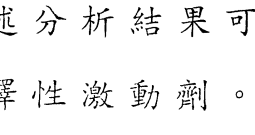
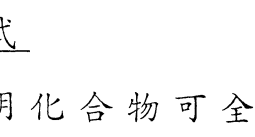
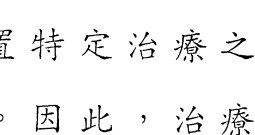
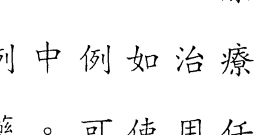
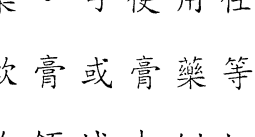
de Wet (1987), 分子細胞生物學, 7, 725-737所述般測量蟲螢光素酶活性。蟲螢光素酶值代表對 β -半乳糖苷酶活性公稱化之三次測量之平均 \pm SEM。

表1揭示本發明某種例舉化合物在上述嵌合受體轉活化及配位體結合分析中之活性。表1亦揭示本發明最佳化合物, 以其游離羧酸態顯示。在嵌合受體轉活化分析中, 化合物在活化RAR α 、RAR β 及RAR γ 受體中基本上不活化。

表 1

化合物 編號	結構	RAR轉活性EC ₅₀ (nM) RAR結合K _i (nM)			RXR轉活性EC ₅₀ (nM) RXR結合K _i (nM)		
		α	β	γ	α	β	γ
2		NA	NA	NA	1.1	9.8	2.7
		>10K	>10K	>10K	(110) 7.8	(106) 21.1	(119) 35
4		NA	NA	NA	2.9	21	4.4
		>10K	>10K	>10K	(106) 6.3	(108) 74	(108) 9.9
6		NA	NA	NA	0.3	2.8	0.56
		>30K	>30K	13K	(83) 0.72	(75) 1.8	(85) 3.2
8		NA	NA	NA	0.159	0.66	0.23
		42K	41K	7515	(111) 1.7	(110) 10.6	(108) 8.6
10		NA	NA	NA	0.55	12	0.78
		11K	19K	13K	(110) 0.8	(90) 7.1	(95) 1.3

22		NA	NA	NA	8.3 (115)	28.4 (75)	12.8 (110)
		>10K	>10K	5257	2.3	9.6	6.2
12		NA	NA	NA	0.246 (92)	1.67 (93)	0.42 (101)
		18K	9510	8911	0.2	1.5	0.7
14		NA	NA	NA	0.086 (109)	0.515 (114)	0.0973 (105)
		8722	4768	6651	0.8	1.1	9.2
18		NA	NA	NA	0.25 (91)	2.8 (96)	0.36 (99)
		12K	15K	9263	1.9	5.1	2
20		NA	NA	NA	2.4 (95)	12 (108)	3.4 (111)
		>10K	>10K	>10K	7.1	21.5	40
26		NA	NA	NA	0.2 (106)	0.65 (99)	0.32 (107)
		>10K	>10K	>10K	1.2	1.9	6.1
24		NA	NA	NA	0.52 (106)	6.7 (125)	0.86 (105)
		>10K	>10K	>10K	0.7	2.6	4.8
30		NA	NA	NA	1517 (85)	>1K (50)	>1K (80)
		>10K	>10K	>10K	129	441	69.9
28		NA	NA	NA	594 (86)	>1000	850 (88)
		2621	3744	9544	35	111	ND

36		NA	NA	NA	609	>1000	743
					(114)		(109)
40		>10K	>10K	>10K	114	312	602
40		NA	NA	NA	330	2043	395
					(102)	(103)	(94)
38		11K	22K	>10K	41	69	70
38		NA	NA	NA	1949	1355	7684
					(102)		(142)
16		>10K	>10K	>10K	306	557	283
16		NA	NA	NA	0.215	1.15	0.29
					(92)	(87)	(83)
34		8798	9294	12K	0.3	1.9	1.9
34		NA	NA	NA	0.37	4.55	0.56
					(105)	(93)	(109)
32		23K	8746	25K	0.5	4	1.5
32		NA	NA	NA	581	>1000	561
					(105)		(106)
32		29K	15K	>10K	66	926	227

由前述分析結果可看出，本發明化合物為RXR受體之特異或選擇性激動劑。

投藥模式

本發明化合物可全身性或局部投藥，隨考慮之欲治療病況、位置特定治療之需要、欲投予之藥物量及數種其他考量而異。因此，治療皮膚時，通常較好局部投予藥物，但在某些例中例如治療嚴重囊腫瘰癧或牛皮癬時，亦可使用口服投藥。可使用任何一般局部調配物如溶液、懸浮液、凝膠、軟膏或膏藥等。此局部調配物之製備充分描述於醫藥調配物領域中例如描述於雷明頓醫藥科學，第17版，Mack出版公司，依士頓，賓州。就局部施用而言，該等化合物

亦可以粉末或噴霧投藥，尤其是氣溶膠態。若藥物欲全身性投藥，則可調製成粉末、丸劑、錠劑等，或調成適用於口服投藥之糖漿或甘草劑。對靜脈內或腹膜內投藥而言，該化合物可製備成可藉注射投藥之溶液或懸浮液。某些例中，其可用於調配該等化合物供注射。某些例中，其可用以調配該等化合物成栓劑或做成延緩釋出之調配物通皮膚下之儲器或供肌肉內注射。

其他醫藥可添加至此局部調配物中用於第二目的如處理皮膚乾燥；提供對光之防護作用；用以治療皮膚病之其他醫藥；用於預防感染、減低刺激性、發炎等之醫藥。

皮膚病或任何其他已知或已發現易藉似-視黃酸化合物治療之適應症之治療將可藉投予治療有效量之一或多種本發明化合物而進行。治療濃度為可使特定病況減少或阻礙其擴展之濃度。某些例中，潛在之化合物可以預防方式使用以預防特定病況。

可用之治療或預防濃度將隨各病況而異且某些例中可隨欲治療病況之嚴重性及病患對治療之感受性而異。據此，無單一濃度可使用，但一般需要修正，隨欲治療疾病之特异性而定。此濃度可經例行實驗而獲得。然而，在治療例如痤瘡或類似皮膚病時，每毫升調配物含0.01至1.0毫克之調配物將構成所有應用之治療有效濃度。若全身性投藥，每公斤體重每天0.01至5毫克之量預期可在治療許多可以該等化合物治療之疾病中獲得有效結果。

實施方式

定義

烷基一詞代表且涵蓋任何及所有已知之基如正烷基、分支烷基、環烷基以及環烷基-烷基。烯基一詞代表且涵蓋含一或多個不飽和位置之正烯基、分支烯基及環烯基。類似地，炔基一詞代表且涵蓋含一或多個參鍵之正炔基及分支炔基。

除非另有說明，否則低碳烷基意指上述寬廣定義，對正低碳烷基而言意指含1至6個碳之烷基及對低碳分支及環烷基而言為含3至6個碳。低碳烯基類似地定義為對正低碳烯基而言含2至6個碳及對分支鏈及環狀-低碳烯基而言含3至6個碳。低碳炔基亦類似地定義為對正低碳炔基含2至6個碳及對分支鏈低碳炔基含4至6個碳。

本文所用之“酯”代表且涵蓋落於有機化學所用分類之該名詞定義之任何化合物。其包含有機及無機酯。當式1之B為-COOH時，此名詞包含衍生自以醇或硫醇(較好含1至6個碳之脂族醇)處理此官能基所衍生之產物。當該酯係衍生自其中B為-CH₂OH之化合物時，此名詞涵蓋衍生自可形成酯之有機酸之化合物，包含磷為主及硫為主之酸，或式-CH₂OCOR₁₁其中R₁₁為前述式1定義之化合物。

除非本申請案中另有說明，否則較佳之酯係衍生自含10或更少碳原子之飽和脂族醇或酸或含5至10個碳原子之環狀或飽和脂族環狀醇及酸。特佳之脂族酯為衍生自低碳烷基酸及醇者。又較佳為苯基或低碳烷基苯基酯。

醯胺之名詞具有有機化學就該名詞所歸類之意義。此例

中，其包含未經取代之醯胺及所有脂族及芳族單-及二-取代醯胺。除非此申請案中另有說明，否則較佳之醯胺為衍生自含10或更少碳原子之飽和脂族基或含5至10個碳原子之環狀或飽和脂族環狀基之單-及二-取代之醯胺。特佳之醯胺為衍生自經取代及未經取代之低碳烷基胺者。又較佳為衍生自經取代及未經取代苯基或低碳烷基苯基胺之單-及二-取代醯胺。未經取代之醯胺亦較佳。

縮醛及縮酮包含式-CK之基其中K為 $-(OR)_2$ 。本文中，R為低碳烷基。又，K可為 $-OR_7O-$ 其中 R_7 為含2-5個碳原子之低碳烷基，可為直鏈或分支。

對本發明中具有可形成鹽之官能基如酸官能基之任何化合物可製備成醫藥可接受性鹽。醫藥可接受性鹽為可保留原化合物之活性但對欲投藥之個體及就投藥而言不賦予任何損害或不利副作用之任何鹽。

醫藥可接受性鹽可衍生自有機或無機鹼。該鹽可為單或多價離子。特別是無機離子、鈉、鉀、鈣及鎂。有機鹽可以胺製得，尤其是銨鹽如單-、二-及三烷基胺或乙醇胺。鹽亦可以咖啡因、胺基丁三醇及類似分子形成。當氮原子足夠鹼性而可形成酸加成鹽時，其可以任何無機或有機酸或烷化劑如甲基碘形成鹽。較佳之鹽為與無機酸如氫氯酸、硫酸或磷酸形成者。亦可使用任何數量之簡單有機酸如單-、二-或三-酸。

本發明化合物可存在有相對於烯屬雙鍵、環烷基環之反式及順式(E及Z)異構物，且較佳化合物中係相對於環丙烷

環之異構物。本發明涵蓋相對於產生此異構化之各中心之反式及順式異構物。然而對較佳化合物而言，相對於雙鍵或該環之取代基特定定向表示於個別化合物之命名中及/或特別顯示於結構式中取代基相對於雙鍵或環之定向。

本發明有些化合物可含有一或多個對掌性中心且因此可存在有對映異構及非對映異構態。本發明化合物欲涵蓋所有異構物本身以及順式及反式異構物之混合物、非對映異構物之混合物以及對映異構物(光學異構物)之消旋混合物。

反應圖1揭示對其中式1之變數Y代表二價環丙基、變數X為O或S(二氫苯并呋喃及二氫苯并噻吩)且其中二氫苯并呋喃或二氫苯并噻吩之2,2'位置未經取代之本發明較佳化合物之較佳合成路徑。現在參考此反應圖，此合成路徑中之起始物為式2化合物，其為經 R_3 基取代之4-溴(或其他鹵基)-苯酚或對應之硫苯酚。(變數 R_3 及m如式1之定義)。式2化合物可商業獲得及/或可依據化學文獻或依據本技藝已知之合成程序之修正方法製備。後續描述中，該反應圖主要參考二氫苯并呋喃化合物之製備加以描述，因為其為最佳具體例，但需留意對應之二氫苯并噻吩衍生物可以相同方式以其中變數X為S(硫)之中間物製備。

因此，式2之4-溴苯酚衍生物與式3之3-氯-2-甲基丙烯衍生物反應。式3中，變數 R_2 如前述式1之定義及變數 $R_{2(-1)}$ 定義為變數 R_2 基減去一個伸甲基且可僅為H。式3化合物可商業獲得及/或可依據化學文獻或依據本技藝已知之合成程序

之修正方法製備。用以合成數種較佳本發明化合物之式3試劑實例為3-氯-2-甲基丙烯。式2之4-溴苯酚衍生物與式3之3-氯-2-甲基丙烯衍生物間之反應係在Friedel Crafts條件下(如於濃硫酸中)進行，獲得式4之4-溴-2-(2-氯-1,1-二烷基-乙基)苯酚(或硫苯酚)化合物。本發明最佳化合物中，R₂基為甲基。式4化合物以強鹼於非質子溶劑中(氫化鈉於四氫呋喃(THF)中)閉環，獲得式5之5-溴-3,3-二烷基-2,3-二氫苯并呋喃衍生物。

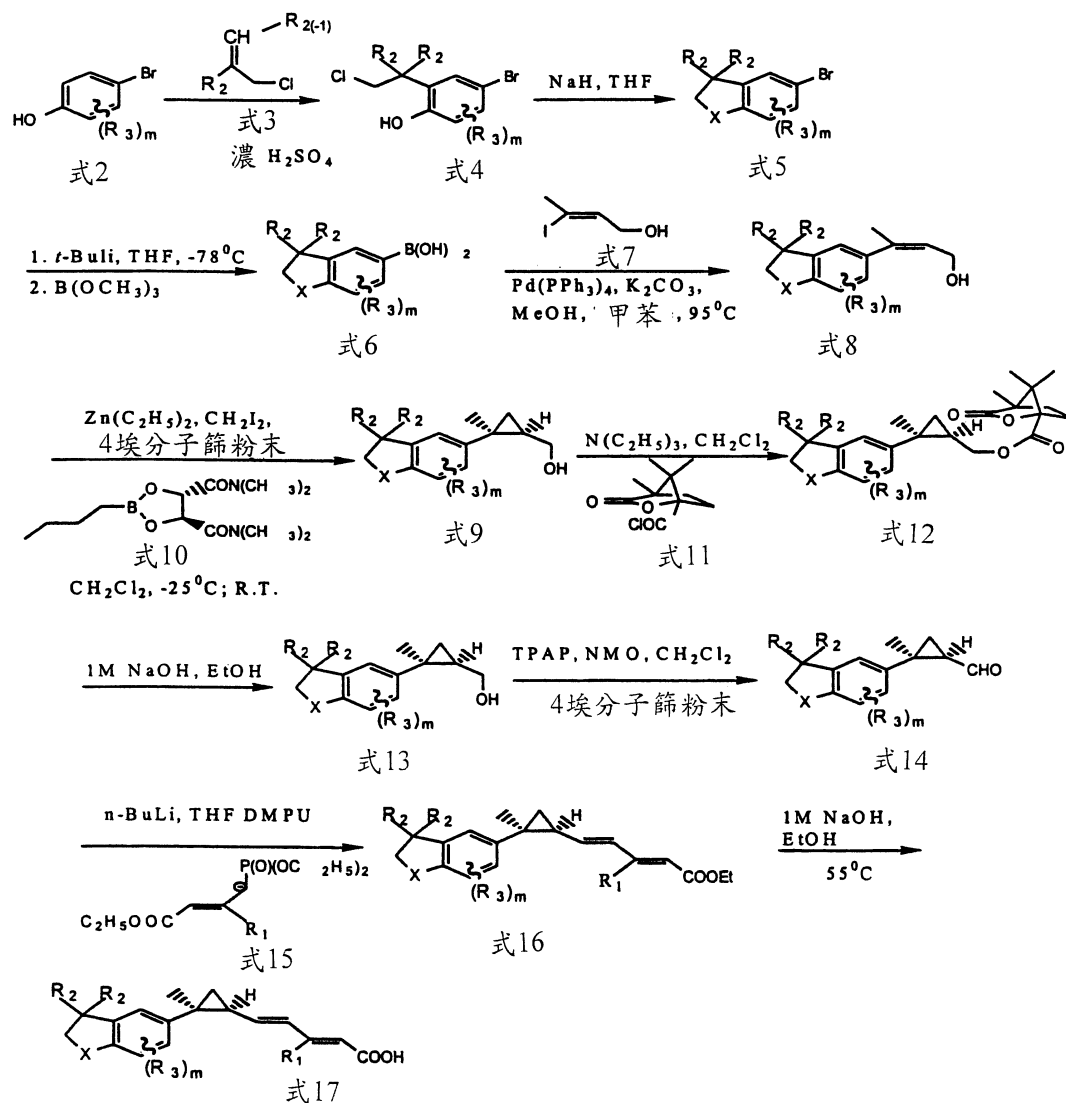
式5之5-溴-3,3-二烷基-2,3-二氫苯并呋喃衍生物接著與第三丁基鋰於正戊烷中反應及添加硼酸三甲酯至所得溶液中，獲得式6之3,3-二烷基-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸衍生物或對應之二氫苯并噻吩衍生物。該式6之3,3-二烷基-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸衍生物與式7之3-碘-丁-2(Z)-烯-醇在肆(三苯膦)鈀(0)(Pd(PPh₃)₄)及碳酸鉀存在下，於甲醇、甲苯及水之混合物中在氫氣中加熱。雖然該反應圖說明3-碘-丁-2(Z)-烯-醇，因為此試劑用於合成本發明目前之較佳化合物，但需了解3-碘-丁-2(Z)-烯-醇之進一步烷基取代之衍生物亦可用於提供其中環丙基環經烷基取代之此類本發明較佳化合物之其他具體例，而非下列所述之較佳具體例。

以碳酸鈉處理後，獲得式8之3,3-二烷基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃衍生物。式8化合物以二乙基鋅及二碘甲烷在無水二氯甲烷中在(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二羧醯胺(式10)(其可依據美國化學協會期刊1998, 120, 11943 (併入本文

供參考)製備)存在下處理，而轉化成式9之3,3-二烷基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃衍生物。如所知，與二碘甲烷之環丙基化反應可保留雙鍵對所加入之“CH₂”基團之順式或反式立體化學性。因此，視式7之試劑之順式或反式性質而定，可獲得相對於環丙烷環之順式或反式立體化學性。反應圖1僅顯示順式之一化合物(式9)。左旋試劑(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二羧醯胺可引起該反應而獲得其中兩種對映異構物之一種較佔優勢但非唯一產物之對映異構物之混合物。為了以較優勢地獲得另一對映異構物，可使用衍生自(R₁R)-N,N,N',N'-四甲基四醯胺之試劑。本發明此類較佳化合物之合成之接下來少數步驟中，式9化合物又解析獲得佔優勢或實質上純的光學異構物。該解析係經由以(1S)-樟腦醯氯(式11)酯化而進行，獲得式12之對應(1S)-樟腦酸酯，其隨後皂化獲得佔優勢或實質上光學純的式13之3,3-二烷基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃衍生物。

該佔優勢或實質上光學純的式13之3,3-二烷基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃衍生物接著以分子篩粉末、四-正丙基銨過鈳酸鹽(TPAP)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(NMO)處理而氧化成“醛階段”，獲得式14之3,3-二烷基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃衍生物。式14之醛與式15之二乙基膦醯試劑(其中R₁基如式1定義)進行歐諾愛蒙士(Horner

Emmons)反應。式15試劑之較佳實例為二乙基膦醯基-3-甲基-2(E)-丁烯酸乙酯(亦稱為3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯)，其可依據化學文獻(有機化學期刊，1974，卷39第821頁)獲得。所得之式16之二氫苯并呋喃基-環丙基-戊二烯酸酯衍生物或對應之二氫噻吩衍生物為本發明範圍內之化合物。該等化合物亦經皂化獲得式17之游離戊二烯酸衍生物(或其鹽)。



反應圖 1

反應圖 1中式 16及 17所示之化合物可藉例如酯化、皂化、

同系化、還原成醛或醇階段等而轉化成仍在本發明範圍內之其他均質物及衍生物，其為本技藝本身已知者。該等反應一般包含使式1之B基轉化，但未必限於此。B基轉化中所用之有些已知及公開之一般理論及合成方法簡述如下。

羧酸典型上使該酸在適當醇之溶液中在酸觸媒如氯化氫或亞硫酸氫存在下回流而酯化。或者，該羧酸可與適當醇在二環己基碳二醯亞胺(DCC)及4-(二甲胺基)吡啶(DMAP)存在下縮合。該酯藉習知方式回收及純化。縮醛及縮酮易藉March之“高等有機化學”第2版(McGraw-Hill書局出版，第810頁)所述方法製得。醇、醛及酮均可藉例如McOmie, Plenum出版社，1973及保護基，Greene編輯，John Wiley & Sons出版，1981所述之已知方法，分別形成醚、酯、縮醛或縮酮而予以保護。

衍生自本發明化合物之酸及鹽易自對應之酯獲得。以鹼金屬鹼進行鹼性皂化將獲得該酸。例如，本發明之酯可溶於極性溶劑如烷醇中，較好在惰性氣體及室溫下，以約三莫耳當量過量之鹼例如氫氧化鋰或氫氧化鉀反應。溶液攪拌一延長時間，在15至20小時之間，冷卻，酸化並藉習知方式回收水解物。

該醯胺可藉本技藝悉知之適當醯胺化方法自對應之酯或羧酸形成。製備此化合物之一方法為使酸轉化成醯氯接著以氫氧化銨或適當胺處理該化合物。例如，該酯以醇性鹼溶液如乙醇KOH(於約10%莫耳當量過量)在室溫處理約30分鐘。移除溶劑且殘留物置於有機溶劑如乙醚中，以二烷

基甲醯胺處理，接著以10-倍過量之草醯氯處理。此均在約-10度及+10度之間之適降溫下進行。最後述及之溶液接著在該降溫攪拌1-4小時，較好2小時。溶劑移除後獲得殘留物，其至入惰性有機溶劑如苯中，冷卻至約0°C及以濃氫氧化銨處理。所得混合物在降溫攪拌1-4小時。產物藉習知方式回收。

醇之製備係使對應酸以亞硫醯氯或其他方式(J. March之“高等有機化學”第2版，McGraw-Hill書局出版)轉化成醯氯，接著以硼氫化鈉使該醯氯還原(March，同上文獻，第1124頁)，獲得對應醇。或者，酯可以氫化鋰鋁在降溫下還原。以適當烷基鹵在威廉森(Williamson)反應條件下使該等醇烷化(March，同上文獻，第357頁)，獲得對應醚。該等醇可藉使其與適當酸在酸觸媒或二環己基碳二醯亞胺及二甲胺基吡啶存在下轉化成酯。

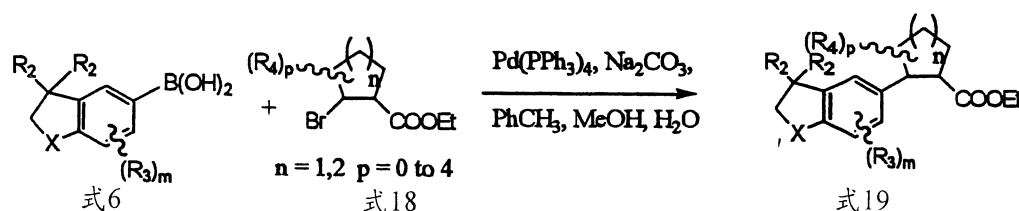
醛可自對應之一級醇使用溫和氧化劑如吡啶鎊重鉻酸鹽在二氯甲烷中製備(Corey, E.J., Schmidt, G., 四面體通訊; 399, 1979)或以二甲基亞砷/草醯氯在二氯甲烷中製備(Omura, K., Swern, D., 四面體, 1978, 34, 1651)。

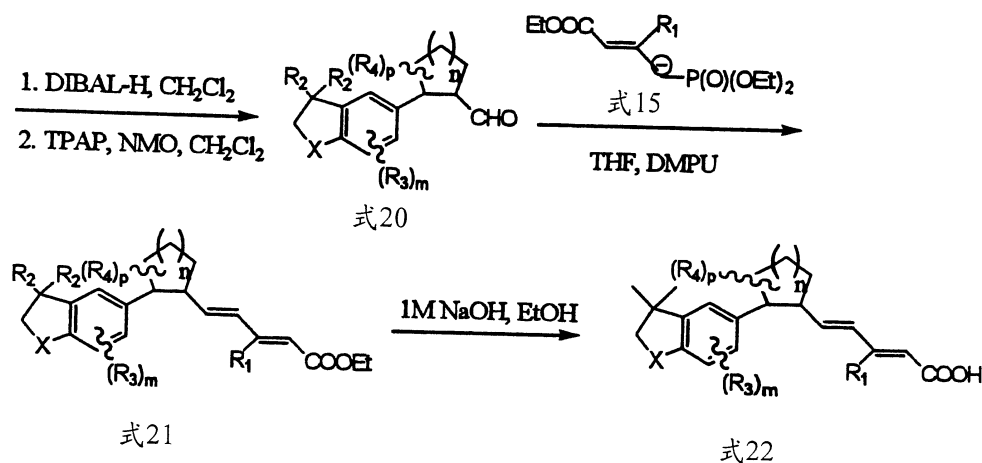
縮醛及縮酮可自對應之醛或酮藉March同上文獻第810頁所述方法製備。

反應圖2揭示其中式1中變數Y代表二價5或6員環烷基、變數X為O或S(二氫苯并呋喃及二氫苯并噻吩衍生物)且其中二氫苯并呋喃或二氫苯并噻吩之2,2'位置未經取代之本發明較佳化合物類之一般且確實較佳之合成路徑。現參見

該反應圖，此合成路徑之一起始物為式6化合物，其可如上述反應圖所述般獲得。其他起始物為式18之溴(或其他鹵素)取代之環己烷或環戊烷羧酸酯，其可具有額外之 R_4 取代基(R_4 定義如式1所述及 p 在此及後續反應圖中係定義為0-4之整數)。該溴(或其他鹵素)基及羧酸酯基在式18化合物之相鄰(1,2)位置。式18化合物可依據化學文獻例如依循Cook於化學協會期刊；1934；946，954及Ives於化學協會期刊；1943；513，516或藉該等化學程序之改良方法(為熟知本技藝者易於推知者)獲得。該Cook及Ives之公開文獻併於本文供參考。

式6及式18之化合物在肆(三苯膦)鈀(0)($Pd(PPh_3)_4$)及碳酸鈉存在下，於甲醇、甲苯及水之混合物中，在氫氣中藉加熱反應，獲得式19之二氫苯并呋喃基或二氫苯并噻吩基-環烷基羧酸酯。式19之二氫苯并呋喃基或二氫苯并噻吩基-環烷基羧酸酯接著藉DIBAL-H(氫化二異丁基鋁)在四-正丙基銨-過鈳酸鹽(TPAP)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(NMO)存在下處理而還原成對應醛，獲得式20之二氫苯并呋喃基或二氫苯并噻吩基-環烷基醛。式20之醛隨後與式15之二乙基膦醯基試劑在歐諾愛蒙士反應中偶合，獲得式21之二氫苯并呋喃基-環烷基戊二烯酸酯衍生物或對應之二氫噻吩衍生物。式21化合物在本發明範圍內且可皂化獲得式22之游離戊二烯酸衍生物(或其鹽)或可轉化成本發明範圍內之其他衍生物，如反應圖1所述者。



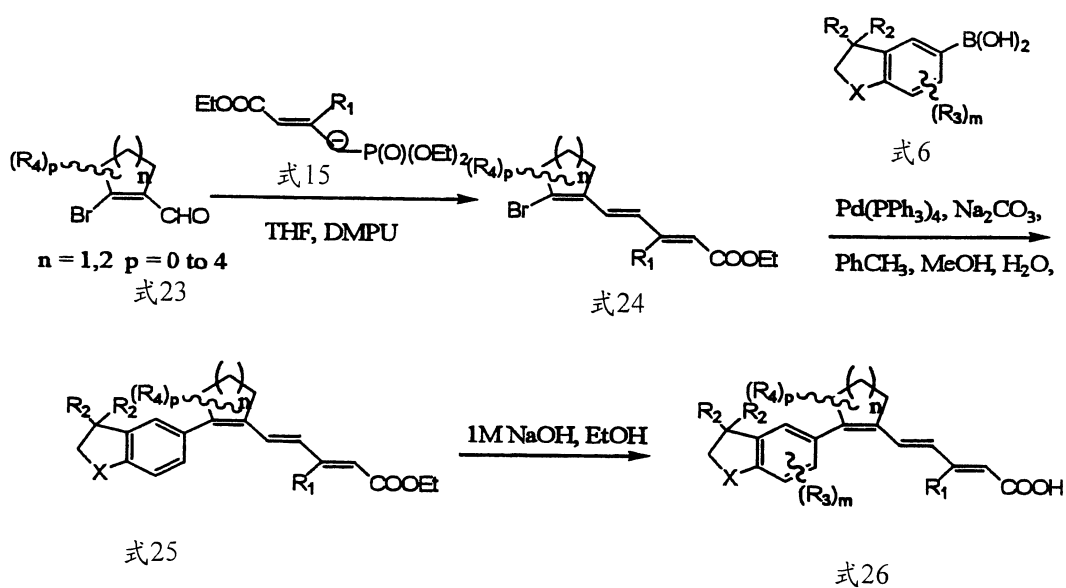


反應圖 2

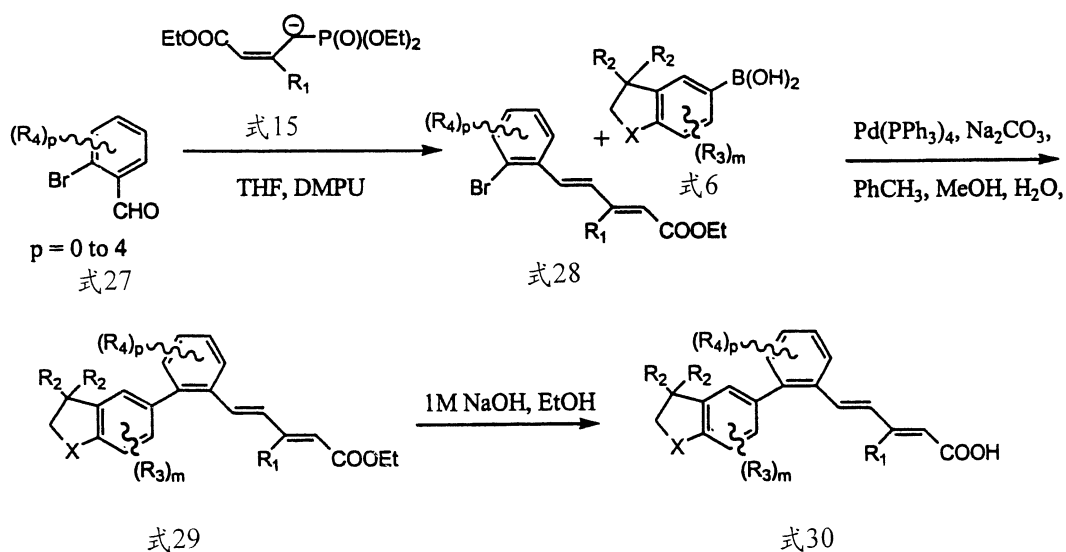
反應圖 3 揭示其中式 1 中變數 Y 代表在環中具有單一雙鍵之二價 5 或 6 員環烷基且其中變數 X 為 O 或 S (二氫苯并呋喃及二氫苯并噻吩衍生物) 且其中二氫苯并呋喃或二氫苯并噻吩之 2,2' 位置未經取代之本發明較佳化合物類之一般且確實較佳之合成路徑。現參見該反應圖，此合成路徑之一一起始物為式 23 化合物，其為可具有額外 R₄ 取代基 (R₄ 如式 1 之定義) 之溴 (或其他鹵素) 取代之環己烯或環戊烯羧醛。該溴 (或其他鹵素) 及醛基在式 23 化合物之相鄰 (1,2) 位置。式 23 化合物可依據化學文獻例如依循 Arnold 等人之 Collect. Czech. Chem. Commun., 26, 1961, 3059-3073 或藉該等化學程序之改良方法 (為熟知本技藝者易於推知者) 獲得。該 Arnold 之公開文獻併於本文供參考。

式 23 之醛與式 15 之二乙基膦鹽基試劑在歐諾愛蒙士反應中反應，獲得式 24 之溴取代之環烯基戊二烯酸酯。該式 24 化合物接著與式 6 之 3,3-二烷基-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸衍

生物(或對應之二氫苯并噻吩衍生物)在肆(三苯膦)鈀(0)(Pd(PPh₃)₄)及碳酸鈉存在下,於甲醇、甲苯及水之混合物中,在氫氣中反應,獲得式25之二氫苯并呋喃基或二氫苯并噻吩基-環烯基-戊二烯酸酯。式25之化合物在本發明範圍內且可皂化獲得式26之游離戊二烯酸衍生物(或其鹽)或可轉化成本發明範圍內之其他衍生物,如反應圖1所述者。



反應圖 3



反應圖 4

反應圖4揭示其中式1中變數Y代表二價苯基或5或6員雜芳基且其中變數X為O或S(二氫苯并呋喃及二氫苯并噻吩衍生物)且其中二氫苯并呋喃或二氫苯并噻吩之2,2'位置未經取代之本發明較佳化合物類之一般且確實較佳之合成路徑。該芳基或雜芳基如式1之定義,但為簡化說明,此反應圖中之描述,該化學式及說明主要僅以苯基加以說明。現參見該反應圖,此合成路徑之一起始物為式27化合物,其為可具有額外 R_4 取代基(R_4 如式1之定義)之溴(或其他鹵素)取代之芳基羧醛(表示為苯甲醛)。該溴(或其他鹵素)取代之芳基羧醛化合物可依據化學專利及科學文獻或藉該等文獻程序之改良方法(為熟知本技藝者易於推知者)獲得。式27之化合物實例為2-溴苯甲醛,其可商業獲得。式27試劑之其他實例為3-溴吡啶-2-羧醛、3-溴噻吩-2-羧醛、3-溴呋喃-2-羧醛、2-溴吡啶-3-羧醛、2-溴噻吩-3-羧醛及2-溴呋喃-3-羧醛。

式27之溴-取代之芳基醛與式15之二乙基膦醯基試劑在歐諾愛蒙士反應中反應,獲得式28之溴取代之苯基(或其他芳基或雜芳基)戊二烯酸酯。式28化合物與式6之3,3-二烷基-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸衍生物(或對應之二氫苯并噻吩衍生物)在肆(三苯膦)鈀(0)($Pd(PPh_3)_4$)及碳酸鈉存在下,於甲醇、甲苯及水之混合物中,在氫氣中反應,獲得式29之二氫苯并呋喃基或二氫苯并噻吩基-苯基(或雜芳基)戊二烯酸酯。式29之化合物在本發明範圍內且可皂化獲得式30之游離戊二烯酸衍生物(或其鹽)或可轉化成本發明範圍內之其他衍生物,如反應圖1所述者。

特定具體例

參見式1之符號Y，本發明較佳化合物為其中Y為環丙基者。又較佳之化合物為其中Y為二價苯基、萘基、吡啶基、噻吩基或呋喃基、5或6員環烷基或5或6員環烯基，其在相對於戊二烯酸及二氫苯并呋喃基或二氫苯并噻吩基之相鄰碳上經取代。本發明大部分較佳化合物中，環丙基上之 R_4 取代基為甲基，且在環丙基環上僅有一個甲基取代基，但在有些其他較佳化合物中，環丙基不具有甲基取代基。

該化合物較好為二氫苯并呋喃衍生物，因此變數X較好為氧(O)。

較佳化合物之B基為COOH或COOR₈，其中R₈如前述定義。甚至更好R₈為含1至6個碳之烷基，最好為乙基，或該化合物為羧酸或其醫藥可接受性鹽。

R₁較好為H或含1至6個碳之烷基。甚至更好R₁為H或甲基。

R₂基較好為H或含1至6個碳之烷基，更好為烷基。本發明最佳化合物中，兩個R₂基均為甲基。

R'₂基亦較好為H或含1至6個碳之烷基，最好為H。

本發明化合物中較好有更多數量之R₃基，特別是當R₃基佔據二氫苯并呋喃核之7位置時，如表1所示。較佳R₃基為：H、鹵素，尤其是Br、含1至10個碳之烷基、環己基、羥基、烷基及含氧代基官能基之烷基、苯基、經鹵基尤其經氟基取代之苯基、經一或兩個含1至10個碳之烷基取代之苯基、經烷氧基取代之苯基或苯基甲基。本發明目前最佳化合物為表1所示之游離羧酸，但需留意該等化合物之醫藥可接受

性鹽及C₁₋₆烷基酯，特別是乙基酯亦佳。

特定實例

4-溴-2-(2-氯-1,1-二甲基-乙基)苯酚(中間物1)

於4-溴苯酚(0.512克，3毫莫耳)及3-氯-2-甲基丙烯(0.32毫升，3.3毫莫耳)之攪拌冷卻(冰浴)混合物中添加濃硫酸(0.1毫升，1.5毫莫耳)且暗色反應混合物攪拌1小時。反應混合物以冷卻水稀釋及以乙醚萃取。乙醚萃取液以食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發獲得油。此油在矽膠(230-400網目)上使用5%乙酸之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得油狀標題化合物(0.33克，42.6%)。形成有些二烷基化產物並回收有些起始物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37(d, 1H, J=2.4Hz), 7.23(dd, 1H, J=9.0, 2.2Hz), 6.56(dd, 1H, J=9.0, 1.0Hz), 5.14(s, 1H), 4.02(s, 2H), 1.48(s, 6H)。

5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并咪喃(中間物2)

於氫化鈉(60%礦油懸浮液，0.024克，0.6毫莫耳)之10毫升無水四氫咪喃之攪拌冷卻(冰浴)懸浮液中，在氫氣下添加4-溴-2-(2-氯-1,1-二甲基-乙基)苯酚(中間物1，0.13克，0.5毫莫耳)之2毫升無水四氫咪喃溶液。0.5小時後，以甲醇破壞過量之氫化鈉且反應混合物真空蒸發。殘留物以水稀釋，以乙醚萃取及有機相以食鹽水洗滌。有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發獲得油。此油在矽膠(230-400網目)上使用2.5%乙酸之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得淡黃色油之標題化合物(0.085克，75.7%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.24(m, 2H), 6.68(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 4.24(s, 2H), 1.34(s, 6H)。

一般程序 A: 3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸 (中間物 3)

5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃 (中間物 2, 1.44 克, 6.2 毫莫耳) 之 18 毫升無水乙醚及 5 毫升無水四氫呋喃之攪拌冷卻 (-78°C) 溶液在氬氣中以 1.7M 第三丁基鋰之正戊烷溶液 (7.65 毫升, 13.02 毫莫耳) 處理及所得溶液在相同溫度攪拌 1 小時。添加硼酸三甲酯 (1.6 毫升, 13.02 毫莫耳) 且反應自 -78°C 歷時 2 小時溫至 -30°C 。反應以飽和氯化銨水溶液終止反應並以乙醚萃取。合併之有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥, 過濾及蒸發獲得發泡固體。使用 25-100% 乙酸之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得 0.57 克, 47.8% 白色固體之標題化合物。

一般程序 B: 3,3-二甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃 (中間物 4)

3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸 (中間物 3, 0.55 克, 2.86 毫莫耳) 及 3-碘-丁-2(Z)-烯-醇 (0.56 克, 2.86 毫莫耳) 之甲醇 (4 毫升)、甲苯 (10 毫升) 及水 (2 毫升) 之混合物之溶液以碳酸鈉 (0.6 克, 5.72 毫莫耳) 及 肆(三苯膦)鈀(0) (85 毫克) 處理, 吹入氬氣 5 分鐘並在 100°C 加熱隔夜。反應混合物冷卻至周圍溫度, 真空蒸除揮發物且殘留物以水稀釋及以乙醚萃取。合併之有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥及真空蒸發獲得油狀殘留物, 其在矽膠 (230-400 網目) 上使用 22% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化, 獲得 0.57 克, 91% 棕色

油之標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.95-6.92(m, 2H), 6.75(d, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 5.65(dt, 1H, $J=7.0, 1.3\text{Hz}$), 4.25(s, 2H), 4.10(d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.08(s, 3H), 1.34(s, 6H)。

一般程序 C: 3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 5)

在氫氣中，於二乙基鋅之無水二氯甲烷之攪拌冷卻(-25°C)溶液(30.5毫升之1.1M溶液，33.6毫莫耳)中以2分鐘添加1,2-二甲氧基乙烷(3.5毫升，33.6毫莫耳)接著以冷卻浴之溫度不增加高於 -20°C 之速率添加二碘甲烷(5.4毫升，67.2毫莫耳)。添加完成後，反應混合物攪拌5分鐘接著以導管以5分鐘內通入3,3-二甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 4, 0.57克，2.61毫莫耳)、4埃分子篩粉末(1克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯亞胺(2.0克，7毫莫耳)之20毫升無水二氯甲烷之冷卻(-25°C)攪拌溶液中。漿液在 -25°C 攪拌48小時及在周圍溫度攪拌2小時。反應以20毫升飽和氯化銨水溶液終止反應並以二氯甲烷萃取。有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥及蒸發獲得殘留物，其在矽膠(230-400網目)上使用28%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化，獲得0.56克，92%淡黃色黏稠油之標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06(dd, 1H, $J=1.8, 8.6\text{Hz}$), 7.05(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.70(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 3.24(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.41(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.32(s, 3H), 0.83(t,

1H, J=5.0Hz), 0.77(dd, 1H, J=4.8, 8.4Hz)。

一般程序 D: 3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 6)

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 5, 0.56克, 2.5毫莫耳)之無水二氯甲烷(12毫升)攪拌冷卻(冰浴)溶液以三乙胺(2.0毫升, 13.8毫莫耳)處理接著以(1S)-樟腦醯氯(1.47克, 6.8毫莫耳)在氫氣中處理。溶液溫至周圍溫度並攪拌隔夜。反應混合物以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機相以無水硫酸鈉乾燥並真空蒸發, 獲得黏稠油。在矽膠(230-400網目)上使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化, 獲得(1S)-樟腦酸酯(0.55克, 53%, 白色固體, 隨後經製備性正相HPLC使用16%乙酸乙酯之己烷作為移動相, 移除環丙烷化期間產生之微量異構物)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 7.20(d, 1H, J=1.8Hz), 7.11(dd, 1H, J=2.1, 8.2Hz), 6.67(d, 1H, J=8.1Hz), 4.20(s, 2H), 3.88(dd, 1H, J=11.5, 7.4Hz), 3.77(dd, 1H, J=11.5, 7.8Hz), 2.48-2.39(m, 1H), 2.07-1.89(m, 2H), 1.66-1.57(m, 1H), 1.42-1.28(m, 1H), 1.35(s, 3H), 1.34(s, 6H), 1.08(s, 6H), 0.95(s, 3H), 0.97-0.94(m, 1H), 0.90-0.85(m, 1H)。

一般程序 E: 3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 5a)

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 6, 0.46克, 1.04毫莫耳)

之10毫升乙醇溶液以1M氫氧化鈉溶液處理且所得透明均勻溶液在周圍溫度攪拌隔夜。真空蒸除揮發物且殘留物以水稀釋及以乙醚萃取。合併之有機萃取液以食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發獲得0.27克(100%)無色黏稠油之3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并吡喃。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06(dd, 1H, $J=1.8, 8.6\text{Hz}$), 7.05(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.70(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 3.24(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.41(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.32(s, 3H), 0.83(t, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 0.77(dd, 1H, $J=4.8, 8.4\text{Hz}$)。

一般程序 F: 3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并吡喃(中間物 7)

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并吡喃(中間物 5a, 0.27克, 1.04毫莫耳)之二氯甲烷(12毫升)及乙腈(2毫升)溶液依序以4埃分子篩粉末(0.82克)、四-正丙基銨過鈳酸鹽(0.025克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.31克, 2.64毫莫耳)處理及所得漿液在周圍溫度攪拌0.75小時。反應混合物以10毫升己烷稀釋並接受矽膠快速管柱層析使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液，獲得無色油之標題化合物(0.22克, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.42(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.07(dd, 1H, $J=1.9, 8.2\text{Hz}$), 7.04(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.70(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 1.93-1.83(m, 2H), 1.44(s, 3H), 1.40(dd, 1H, $J=5.0, 7.9\text{Hz}$), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H)。

一般程序 G : (6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 1)

3-甲基-4-二乙基膦鹽基巴豆酸甲酯(3.27克, 12.4毫莫耳)之22毫升無水四氫呋喃及3毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)之攪拌冷卻(-78°C)溶液以1.6M正丁基鋰之己烷溶液(7.74毫升, 12.4毫莫耳)處理。10分鐘後, 以套管於反應混合物中添加3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物7, 0.22克, 0.88毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)溶液且反應混合物溫至-20°C歷時1小時。接著以飽和氯化銨水溶液終止反應並以乙醚萃取且有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥並真空蒸發獲得淡黃色油。在矽膠(230-400網目)上使用4%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化, 獲得被4%2Z異構物污染之油。經製備性正相HPLC使用4%乙酸乙酯之己烷作為移動相獲得標題化合物(0.155克, 48%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.02(dd, 1H, J=1.9, 8.2Hz), 6.96(d, 1H, J=1.9Hz), 6.70(d, 1H, J=1.9Hz), 6.19(d, 1H, J=15.5Hz), 5.64(s, 1H), 5.22(dd, 1H, J=15.5, 10.0Hz), 4.22(s, 2H), 4.14(q, 2H, J=7.1Hz), 1.99(s, 3H), 1.73-1.67(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.27(t, 3H, J=7.1Hz), 1.18(dd, 1H, J=4.7, 8.2Hz), 1.09(t, 1H, J=4.9Hz)。

一般程序 H : (6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物 2)

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐

-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物1, 0.15克, 0.42毫莫耳)之乙醇溶液以1M氫氧化鈉水溶液處理且所得透明均勻溶液在55°C加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫且真空蒸發揮發物。殘留物以水稀釋, 以稀氯化氫中合併以乙醚萃取。合併之有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥並真空蒸發獲得油殘留物, 其進行快速管柱層析接著自己烷再結晶獲得白色固體之標題化合物(0.75克, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.02(dd, 1H, $J=1.7, 8.2\text{Hz}$), 6.96(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.71(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.23(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.27(dd, 1H, $J=15.4, 10.0\text{Hz}$), 4.23(s, 2H), 1.99(s, 3H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.41(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.27-1.81(m, 1H), 1.12(t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$)。

3,3,7-三甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物8)

依循一般程序A並使用5-溴-3,3,7-三甲基-2,3-二氫-苯并呋喃(1.2克, 5毫莫耳)、12毫升無水四氫呋喃、1.7M第三丁基鋰之正戊烷溶液(6.17毫升, 10.5毫莫耳)及硼酸三甲酯(1.2毫升, 10.5毫莫耳), 獲得發泡之標題化合物, 其未經純化及特徵化, 就此使用。5-溴-3,3,7-三甲基-2,3-二氫-苯并呋喃可如美國專利號6,093,838所述般製備, 其併於本文供參考。

3,3,7-三甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物9)

依循一般程序B並使用3,3,7-三甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(粗製中間物8, 得自前一步驟, 約5毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.6克, 3毫莫耳)、甲醇(15毫升)、甲苯(30毫升)、

水(4毫升)、碳酸鈉(1.05克, 10毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(80毫克), 接著在矽膠(230-400網目)上使用13%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.62克, 兩步驟共53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.77(s, 1H), 6.76(s, 1H), 5.64(dt, 1H, $J=1.2, 6.6\text{Hz}$), 4.25(s, 2H), 4.11(d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.21(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.33(s, 6H)。

3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物10)

依循一般程序C並使用二乙基鋅之無水二氯甲烷(1.15M溶液共29毫升, 33.3毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(3.46毫升, 33.3毫莫耳)、二碘甲烷(5.37毫升, 66.6毫莫耳)、3,3,7-三甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物9, 0.62克, 2.8毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.64克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(1.57克, 5.83毫莫耳)之15毫升無水二氯甲烷, 接著在矽膠(230-400網目)上使用15%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得淡黃色黏稠油之標題化合物, 其就此使用於次一步驟(0.645克, 94%)。

3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物11)

依循一般程序D並使用3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物10, 0.64克, 2.62毫莫耳)、無水二氯甲烷(10毫升)、三乙胺(2毫升, 13.9

毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(1.5克, 7.04毫莫耳), 接著在矽膠(230-400網目)上使用12%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化, 獲得標題化合物(0.66克, 59%, 白色固體, 隨後經製備性正相HPLC使用10%乙酸乙酯之己烷作為移動相, 移除環丙烷化期間產生之微量異構物)。

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 6.95(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.93(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.05(dd, 1H, $J=11.2, 7.0\text{Hz}$), 3.96(s, 2H), 3.78(dd, 1H, $J=11.2, 7.2\text{Hz}$), 2.32(s, 3H), 2.18-2.07(m, 2H), 1.79-1.69(m, 2H), 1.28-1.22(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.13(s, 3H), 0.89(s, 3H), 0.86(s, 3H), 0.75-0.71(m, 1H), 0.71(s, 3H), 0.625-0.61(m, 1H)。

3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 10a)

依循一般程序E並使用3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 11, 0.66克)、10毫升乙醇及5M氫氧化鈉溶液(3毫升), 獲得無色黏稠油之標題化合物(0.47克, 2步驟合計70%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.90(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.22(s, 2H), 3.28(dd, 1H, $J=11.2, 7.4\text{Hz}$), 3.22(dd, 1H, $J=11.2, 7.4\text{Hz}$), 2.18(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.314(s, 3H), 1.309(s, 3H), 1.29-1.22(m, 1H), 0.88-0.82(m, 1H), 0.717-0.723(m, 1H)

3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 12)

依循一般程序F並使用3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 10a, 0.47克,

1.93毫莫耳)、二氯甲烷(12毫升)、乙腈(2毫升)、4埃分子篩粉末(0.7克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.025克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.57克, 4.87毫莫耳), 接著進行矽膠(230-400網目)快速管柱層析使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得無色油之標題化合物(0.37克, 79%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.43(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.91(s, 1H), 6.88(s, 1H), 4.21(s, 2H), 2.18(s, 3H), 1.91-1.83(m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.40-1.36(m, 1H), 1.31(s, 3H), 1.29(s, 3H)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3,7-三甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物3)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯(5.7克, 21.6毫莫耳)、30毫升無水四氫呋喃、4毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(13.5毫升, 21.6毫莫耳)及3,3,7-三甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物12, 0.37克, 1.54毫莫耳)之四氫呋喃, 獲得標題化合物(0.29克, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.86(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.18(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.63(s, 1H), 5.24(dd, 1H, $J=15.5, 10.1\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.19(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.73-1.65(m, 1H), 1.39(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.26(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.18-1.14(m, 1H), 1.10-1.06(m, 1H)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3,7-三甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物4)

依循一般程序H並使用(6S,7S)-7-[5-(3,3,7-三甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物3, 0.24克, 0.62毫莫耳)、乙醇(15毫升)及2M氫氧化鉀水溶液, 接著進行快速管柱層析使用20%乙酸乙酯之己烷作為溶離液並自己烷再結晶獲得白色固體之標題化合物(0.085克, 38%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.86(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.22(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.30(dd, 1H, $J=15.4, 9.9\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.74-1.66(m, 1H), 1.39(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.20-1.16(m, 1H), 1.12-1.10(m, 1H)。

一般程序I: 7-乙醯基-5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物13)

氯化鋁(0.25克, 1.7毫莫耳)之3毫升無水二氯甲烷攪拌冷卻(冰浴)懸浮液在氫氣中以乙醯氯(0.2毫升, 2.6毫莫耳)處理。以套管於該透明溶液中添加5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物2, 0.22克)之1.5毫升無水二氯甲烷溶液, 所得深紅色溶液溫至周圍溫度歷時1小時。反應混合物倒入冰水中並以二氯甲烷萃取。合併之有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發至髒白色固體。在矽膠(230-400網目)上使用6%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得白色固體之標題化合物(0.177克, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.31(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 4.37(s, 2H), 2.59(s, 3H), 1.35(s, 6H)。

一般程序J: 5-溴-3,3-二甲基-7-甲基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間

物 14)

7-乙醯基-5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 13, 0.125克, 0.5毫莫耳)之3毫升三氟乙酸之溶液以三乙基矽烷(0.9毫升, 11.3毫莫耳)處理且所得透明無色溶液在55°C加熱2小時。反應混合物經冷卻, 以各6毫升之甲醇及水處理, 以飽和碳酸氫鈉溶液小心中和並以己烷萃取。有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發獲得油。進行快速管柱層析使用2%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得油狀之標題化合物(0.11克, 93%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.08(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.03(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 4.23(s, 2H), 2.56(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.32(s, 6H), 1.20(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

3,3-二甲基-7-乙基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物 15)

依循一般程序A並使用5-溴-3,3-二甲基-7-乙基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 14, 0.76克, 3毫莫耳)、15毫升無水四氫呋喃、1.7M第三丁基鋰之正戊烷溶液(3.53毫升, 6毫莫耳)及硼酸三甲酯(0.75毫升, 7毫莫耳), 獲得發泡之標題化合物, 其未經純化及特徵化, 就此使用。

3,3-二甲基-7-乙基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 16)

依循一般程序B並使用3,3-二甲基-7-乙基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(粗製中間物 15, 得自前一步驟, 約3毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.53克, 2.7毫莫耳)、甲醇(3毫升)、甲苯(20毫升)、水(2毫升)、碳酸鉀(0.83克, 6毫莫耳)及肆(三苯膦)

鈹(0)(80毫克)，接著在矽膠(230-400網目)上使用15%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得標題化合物(0.38克，兩步驟共52%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.77(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.76(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 5.63(dt, 1H, $J=1.5, 6.9\text{Hz}$), 4.24(s, 2H), 4.11(d, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 2.59(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.08(s, 3H), 1.33(s, 6H), 1.22(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物17)

依循一般程序C並使用二乙基鋅之無水二氯甲烷(0.99M溶液共18.8毫升，18.7毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(1.94毫升，18.7毫莫耳)、二碘甲烷(3毫升，37毫莫耳)、3,3-二甲基-7-乙基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物16，0.38克，1.55毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.57克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(0.88克，3.3毫莫耳)之8毫升無水二氯甲烷，接著在矽膠(230-400網目)上使用13%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得淡黃色黏稠油之標題化合物(0.323克，80%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.92(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.24(d, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 2.58(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 6H), 1.30-1.22(m, 1H), 1.21(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 0.85-0.82(m, 1H), 0.77-0.73(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙

基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物18)

依循一般程序D並使用3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物17, 0.32克, 1.22毫莫耳)、無水二氯甲烷(10毫升)、三乙胺(0.7毫升, 4.9毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.52克, 2.44毫莫耳), 接著在矽膠(230-400網目)上使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化, 獲得標題化合物(0.464克, 86%, 白色固體, 隨後經製備性正相HPLC使用8%乙酸乙酯之己烷作為移動相, 移除環丙烷化期間產生之微量異構物)。

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 6.89(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.87(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.91(dd, 1H, $J=11.4, 7.5\text{Hz}$), 3.81(dd, 1H, $J=11.4, 7.4\text{Hz}$), 2.57(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.45-2.36(m, 1H), 2.05-1.85(m, 2H), 1.72-1.62(m, 1H), 1.35(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.27-1.17(m, 1H), 1.21(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.12(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.90-0.80(m, 2H)。

3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物17a)

依循一般程序E並使用3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物18, 0.46克, 1.04毫莫耳)、10毫升乙醇及1M氫氧化鈉溶液, 獲得無色黏稠油之標題化合物(0.27克, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.92(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.24(d, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 2.58(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 6H), 1.30-1.22(m, 1H), 1.21(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$),

0.85-0.82(m, 1H), 0.77-0.73(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 19)

依循一般程序 F 並使用 3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 17a, 0.27克, 1.04毫莫耳)、二氯甲烷(12毫升)、乙腈(2毫升)、4埃分子篩粉末(0.82克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.025克)及 N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.31克, 2.64毫莫耳), 接著進行矽膠(230-400網目)快速管柱層析使用 10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得無色油之標題化合物(0.22克, 83%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.41(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.93(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 2.57(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.90-1.80(m, 2H), 1.44(s, 3H), 1.43-1.33(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.21(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-乙基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 5)

依循一般程序 G 並使用 3-甲基-4-二乙基膦鹽基巴豆酸甲酯(3.27克, 12.4毫莫耳)、22毫升無水四氫呋喃、3毫升 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1.6M 正丁基鋰之己烷溶液(7.74毫升, 12.4毫莫耳)及 3,3-二甲基-7-乙基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 19, 0.22克, 0.88毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升), 獲得被 4% 2Z 異構物污染之標題化合物。製備性正相 HPLC 使用 4% 乙酸乙酯之己烷作為移動相獲得標題化合物(0.155克,

48%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.87(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.19(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.64(s, 1H), 5.25(dd, 1H, $J=15.5$, 10.0Hz), 4.22(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58(m, 2H), 2.01(s, 3H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.27(s, 3H), 1.20(t, 3H, $J=5.7\text{Hz}$), 1.20-1.15(m, 1H), 1.10-1.07(m, 1H)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-乙基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物 6)

依循一般程序 H 並使用 (6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-乙基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 5, 0.15 克, 0.42 毫莫耳)、乙醇及 1M 氫氧化鈉水溶液, 接著進行快速管柱層析並自己烷再結晶獲得白色固體之標題化合物(0.075 克, 50%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.87(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.79(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.22(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.31(dd, 1H, $J=15.5$, 10.0Hz), 4.22(s, 2H), 2.68-2.48(m, 2H), 2.00(s, 3H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.20(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.27-1.17(m, 1H), 1.12-1.10(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-異丙基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物 20)

依循一般程序 A 並使用 5-溴-3,3-二甲基-7-異丙基-2,3-二氫-苯并呋喃(0.8 克, 3 毫莫耳)、15 毫升無水四氫呋喃、1.7M 第三丁基鋰之正戊烷溶液(3.53 毫升, 6 毫莫耳)及硼酸三甲酯(0.75 毫升, 6 毫莫耳), 獲得發泡之標題化合物, 其未經純

化及特徵化，就此使用。5-溴-3,3-二甲基-7-異丙基-2,3-二氫-苯并呋喃如美國專利號6,093,838所述般製備。

3,3-二甲基-7-異丙基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 21)

依循一般程序B並使用3,3-二甲基-7-異丙基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(粗製中間物20，得自前一步驟，約3毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.53克，2.7毫莫耳)、甲醇(3毫升)、甲苯(20毫升)、水(2毫升)、碳酸鉀(0.83克，6毫莫耳)及肆(三苯膦)鈹(0)(100毫克)，接著在矽膠(230-400網目)上使用13%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得標題化合物(0.31克，兩步驟共40%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.82(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.76(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 5.64(dt, 1H, $J=1.4, 6.9\text{Hz}$), 4.24(s, 2H), 4.12(dd, 2H, $J=5.5, 5.6\text{Hz}$), 3.09(七峯, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.08(s, 3H), 1.33(s, 6H), 1.24(d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$)。

3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 22)

依循一般程序C並使用二乙基鋅之無水二氯甲烷(0.99M 溶液共14.65毫升，14.5毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(1.51毫升，14.5毫莫耳)、二碘甲烷(2.34毫升，29毫莫耳)、3,3-二甲基-7-異丙基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物21，0.31克，1.21毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.47克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(0.69克，2.54毫莫耳)之8毫升無水二氯甲

烷，接著在矽膠(230-400網目)上使用13%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得淡黃色黏稠油之標題化合物(0.3克，91%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.96(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.28(dd, 1H, $J=6.5, 11.6\text{Hz}$), 3.20(dd, 1H, $J=7.7, 11.5\text{Hz}$), 3.06(七峯, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.29-1.22(m, 1H), 1.23(d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$), 0.85-0.82(m, 1H), 0.78-0.77(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物23)

依循一般程序D並使用3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物22, 0.3克, 1.1毫莫耳)、無水二氯甲烷(10毫升)、三乙胺(0.64毫升, 4.5毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.48克, 2.21毫莫耳)，接著在矽膠(230-400網目)上使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化，獲得標題化合物(0.41克, 81%，隨後經製備性正相HPLC使用8%乙酸乙酯之己烷作為移動相，移除環丙烷化期間產生之微量異構物)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.85(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.14(s, 2H), 3.88(dd, 1H, $J=11.4, 7.3\text{Hz}$), 3.71(dd, 1H, $J=11.4, 7.5\text{Hz}$), 3.0(七峯, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.39-2.28(m, 1H), 1.95-1.80(m, 2H), 1.65-1.58(m, 1H), 1.29(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.27-1.17(m, 1H), 1.17(d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.05(s, 3H), 0.98(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.83-0.76(m, 2H)。

3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 22a)

依循一般程序E並使用3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 23, 0.35克, 0.77毫莫耳)、10毫升乙醇及1M氫氧化鈉溶液(4毫升), 獲得無色黏稠油之標題化合物(0.209克, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.96(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.28(dd, 1H, $J=6.5, 11.6\text{Hz}$), 3.20(dd, 1H, $J=7.7, 11.5\text{Hz}$), 3.06(七峯, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.29-1.22(m, 1H), 1.23(d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$), 0.85-0.82(m, 1H), 0.78-0.77(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 24)

依循一般程序F並使用3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 22a, 0.21克, 0.8毫莫耳)、二氯甲烷(12毫升)、乙腈(2毫升)、4埃分子篩粉末(0.62克)、四-正丙基銨過鈳酸鹽(0.025克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.23克, 2毫莫耳), 接著進行矽膠(230-400網目)快速管柱層析使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得無色油之標題化合物(0.2克, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.41(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.96(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.05(七峯, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.92-1.84(m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.43-1.34(m, 1H), 1.32(s,

3H), 1.30(s, 3H), 1.23(d, 3H, J=6.9Hz), 1.22(d, 3H, J=6.9Hz)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-異丙基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物7)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯(2.84克, 10.8毫莫耳)、25毫升無水四氫呋喃、2.5毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(6.73毫升, 10.8毫莫耳)及3,3-二甲基-7-異丙基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物24, 0.2克, 0.77毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升), 獲得被2Z異構物污染之標題化合物。製備性正相HPLC使用3%乙酸乙酯之己烷作為移動相獲得標題化合物(HPLC後, 0.133克, 45%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.89(d, 1H, J=1.7Hz), 6.80(d, 1H, J=1.8Hz), 6.19(d, 1H, J=15.5Hz), 5.63(s, 1H), 5.25(dd, 1H, J=15.5, 10.1Hz), 4.21(s, 2H), 4.14(q, 2H, J=7.1Hz), 3.06(七峯, 1H, J=7.0Hz), 2.01(s, 3H), 1.73-1.64(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.27(t, 3H, J=7.5Hz), 1.22(d, 6H, J=7.2Hz), 1.27-1.14(m, 1H), 1.09-1.06(m, 1H)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-異丙基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物8)

依循一般程序H並使用(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-異丙基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物7, 0.128克, 0.33毫莫耳)、乙醇(15毫升)及5M氫氧化鉀水溶液(2毫升), 接著進行快速管柱層析使用15%乙酸

乙酯之己烷作為溶離液，獲得白色固體之標題化合物(0.097克，77%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.88(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.21(d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.31(dd, 1H, $J=15.6, 10.0\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.06(七峯, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.00(s, 3H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.21(d, 6H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27-1.17(m, 1H), 1.11-1.08(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-第三丁基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物 25)

依循一般程序A並使用5-溴-3,3-二甲基-7-第三丁基-2,3-二氫-苯并呋喃(1.42克，7毫莫耳)、15毫升無水四氫呋喃、1.7M第三丁基鋰之正戊烷溶液(8.25毫升，14毫莫耳)及硼酸三甲酯(1.5毫升，14毫莫耳)，獲得發泡之標題化合物，其未經純化及特徵化，就此使用。5-溴-3,3-二甲基-7-第三丁基-2,3-二氫-苯并呋喃係依據Janusz等人於醫藥化學期刊，1998, 41, 1124-1137所述般製備。

3,3-二甲基-7-第三丁基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 26)

依循一般程序B並使用3,3-二甲基-7-第三丁基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物 25, 0.57克，2.3毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.4克，2毫莫耳)、甲醇(7.5毫升)、甲苯(15毫升)、水(2毫升)、碳酸鈉(0.5克，4.9毫莫耳)及肆(三苯膦)鈾(0)(60毫克)，接著在矽膠(230-400網目)上使用15%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得標題化合物(0.47克，

兩步驟共 57%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.92(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.83(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 5.67(dt, 1H, $J=1.4, 6.6\text{Hz}$), 4.24(s, 2H), 4.17(d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.33(br s, 1H), 2.12(s, 3H), 1.40(s, 9H), 1.36(s, 6H)。

3,3-二甲基-7-第三丁基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物 27)

依循一般程序 C 並使用二乙基鋅之無水二氯甲烷(1M 溶液共 20.4 毫升, 20.4 毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(2.12 毫升, 20.4 毫莫耳)、二碘甲烷(3.28 毫升, 41 毫莫耳)、3,3-二甲基-7-第三丁基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物 26, 0.47 克, 1.7 毫莫耳)、4 埃分子篩粉末(0.7 克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(0.97 克, 3.6 毫莫耳)之 5 毫升無水二氯甲烷, 接著在矽膠(230-400 網目)上使用 25% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得淡黃色黏稠油之標題化合物(0.44 克, 91%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.00(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 3.24(d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.37(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.30(s, 3H), 1.30-1.20(m, 1H), 1.30(s, 3H), 0.88-0.73(m, 2H)。

3,3-二甲基-7-第三丁基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 28)

依循一般程序 D 並使用 3,3-二甲基-7-第三丁基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物 27, 0.44 克, 1.54 毫莫耳)、無水二氯甲烷(10 毫升)、

三乙胺(0.86毫升, 6.2毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.67克, 3.1毫莫耳), 接著在矽膠(230-400網目)上使用20%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化, 獲得標題化合物(0.47克, 75%, 隨後自己烷及戊烷再結晶, 移除環丙烷化期間產生之微量異構物)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.96(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 3.99(dd, 1H, $J=11.4, 7.1\text{Hz}$), 3.75(dd, 1H, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$), 2.45-2.35(m, 1H), 2.03-1.87(m, 2H), 1.71-1.61(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.35-1.24(m, 1H), 1.34(s, 9H), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.26(s, 3H), 0.90-0.82(m, 2H)。

3,3-二甲基-7-第三丁基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 27a)

依循一般程序 E 並使用 3,3-二甲基-7-第三丁基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 28, 0.47克, 1.16毫莫耳)、10毫升乙醇、5毫升四氫呋喃及 5M 氫氧化鈉溶液(2毫升), 使用 15% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析後, 獲得黃色油之標題化合物(0.26克, 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.00(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 3.24(d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.37(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.30(s, 3H), 1.30-1.20(m, 1H), 1.30(s, 3H), 0.88-0.73(m, 2H)。

3,3-二甲基-7-第三丁基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 29)

依循一般程序 F 並使用 3,3-二甲基-7-第三丁基

-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物 27a, 0.26克, 0.91毫莫耳)、二氯甲烷(15毫升)、乙腈(2.5毫升)、4埃分子篩粉末(0.4克)、四-正丙基銨過鈳酸鹽(0.03克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.21克, 1.82毫莫耳), 接著進行矽膠(230-400網目)快速管柱層析使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得無色油之標題化合物(0.26克, 99%)。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.40(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.01(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.90(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.20(s, 2H), 1.92-1.82(m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.44-1.35(m, 1H), 1.34(s, 9H), 1.31(s, 3H), 1.39(s, 3H)。
(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-第三丁基-2,3-二氫-苯并呔喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 9)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯(3.11克, 11.8毫莫耳)、15毫升無水四氫呔喃、2毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(7.36毫升, 11.8毫莫耳)及3,3-二甲基-7-第三丁基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物 29, 0.26克, 0.91毫莫耳)之四氫呔喃(3毫升), 獲得標題化合物。製備性逆相HPLC使用12%水之乙腈作為移動相獲得良好純度之標題化合物(HPLC後, 0.347克, 97%)。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.93(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.82(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.19(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.64(s, 1H), 5.25(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.02(s, 3H), 1.71-1.63(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.33(s, 9H), 1.31(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$) 1.29-1.15(m, 1H), 1.08-1.05(m, 1H)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-第三丁基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物10)

依循一般程序H並使用(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-第三丁基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物9, 0.306克, 0.77毫莫耳)、乙醇(20毫升)及1M氫氧化鈉水溶液(2毫升), 接著進行快速管柱層析使用20%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得白色固體之標題化合物(0.163克, 57%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.93(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.22(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.31(dd, 1H, $J=15.4, 10.1\text{Hz}$), 4.20(s, 2H), 2.01(s, 3H), 1.73-1.65(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 9H), 1.31(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.29-1.19(m, 1H), 1.17-1.07(m, 1H)。

5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-羧醛(中間物30)

於5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物2, 0.4克, 1.57毫莫耳)之無水二氯甲烷(4毫升)攪拌冷卻(冰浴)溶液中, 添加四氯化鈦(0.172毫升, 1.57毫莫耳)接著添加二氯甲基醚(0.14毫升, 1.57毫莫耳)。反應混合物溫至室溫且在3小時結束後, 反應混合物倒入冰水中並以乙醚萃取。有機相以食鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發獲得殘留物, 經快速管柱層析使用2.5%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.25克, 63%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.13(s, 1H), 7.71(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 4.42(s, 2H), 1.38(s, 6H)。

一般程序K: 1-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-2,2-

二甲基-丙-1-醇(中間物31)

5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-羧醛(中間物30, 1.72克, 6.74毫莫耳)之15毫升無水四氫呋喃攪拌冷卻(冰浴)溶液以1M氯化第三丁基鎂之乙醚溶液(6.74毫升, 6.74毫莫耳)處理。反應混合物接著溫至室溫並攪拌隔夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以食鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發獲得油, 其經快速管柱層析使用5%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.95克, 45%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.21(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.09(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 4.47(d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 4.21(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 4.17(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 2.66(d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 1.31(s, 6H), 0.92(s, 9H)。

5-溴-3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-2,3-二氫苯并呋喃(中間物32)

依循一般程序J並使用1-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-2,2-二甲基-丙-1-醇(中間物31, 0.951克, 3.05毫莫耳)、無水二氯甲烷(7毫升)、三乙基矽烷(4毫升, 12.2毫莫耳)及三氟乙酸(2毫升, 12.2毫莫耳), 接著進行快速管柱層析使用1%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.7克, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.04(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.00(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 4.14(s, 2H), 2.42(s, 2H), 1.29(s, 6H), 0.91(s, 9H)。

3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物33)

依循一般程序A並使用5-溴-3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙

基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 32, 0.7克, 2.37毫莫耳)、15毫升無水四氫呋喃、1.7M第三丁基鋰之正戊烷溶液(3.53毫升, 6毫莫耳)及硼酸三甲酯(0.75毫升, 6毫莫耳), 獲得發泡之標題化合物, 其未經純化及特徵化, 就此使用。

3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 34)

依循一般程序 B 並使用 3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物 33, 粗製, 得自前一步驟, 約 2.37毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.47克, 2.37毫莫耳)、甲醇(5毫升)、甲苯(15毫升)、水(1.5毫升)、碳酸鉀(0.65克, 4.75毫莫耳)及肆(三苯膦)鈾(0)(50毫克), 接著在矽膠(230-400網目)上使用 15%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.38克, 兩步驟共 56%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.79(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.71(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 5.63(dt, 1H, $J=1.4, 6.8\text{Hz}$), 4.18(s, 2H), 4.13(d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.48(s, 2H), 2.08(s, 3H), 1.32(s, 6H), 0.94(s, 9H)。

3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 35)

依循一般程序 C 並使用 1M 二乙基鋅之無水二氯甲烷(16毫升, 16毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(1.66毫升, 16毫莫耳)、二碘甲烷(2.58毫升, 32毫莫耳)、3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 34, 0.38克, 1.33毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.57克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]

二碳醯胺(0.76克, 2.8毫莫耳)之3毫升無水二氯甲烷, 接著進行快速管柱層析, 獲得淡黃色黏稠油之標題化合物(0.39克, 約100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.88(δ , 1H, $\rho=1.9\text{H}\zeta$), 6.82(δ , 1H, $\rho=1.9\text{H}\zeta$), 4.14(σ , 2H), 3.32-3.18(μ , 2H), 2.47(σ , 2H), 1.37(σ , 3H), 1.30(σ , 6H), 1.25-1.18(μ , 1H), 0.90(σ , 9H), 0.71-0.85(μ , 2H)。

3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 36)

依循一般程序D並使用3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物35, 0.39克, 1.33毫莫耳)、無水二氯甲烷(5毫升)、三乙胺(0.74毫升, 5.33毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.58克, 2.66毫莫耳), 接著在矽膠(230-400網目)上使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析純化, 獲得標題化合物(白色固體, 隨後進行製備性正相HPLC, 移除環丙烷化期間產生之微量異構物)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{X}_6\Delta_6$): δ 7.00(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.95(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.05(dd, 1H, $J=11.3, 7.0\text{Hz}$), 3.91(s, 2H), 3.81(dd, 1H, $J=11.3, 7.9\text{Hz}$), 2.69(s, 2H), 2.16-2.07(m, 2H), 1.76-1.66(m, 2H), 1.30-1.22(m, 1H), 1.24(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.06(s, 9H), 0.89(s, 3H), 0.85(s, 3H), 0.80-0.77(m, 1H), 0.71(s, 3H), 0.65-0.61(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐

-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 35a)

依循一般程序 E 並使用 3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(得自前一步驟, 中間物 36, 1.33 毫莫耳)、10 毫升乙醇、5M 氫氧化鈉溶液(3 毫升), 獲得淡黃色油之標題化合物(0.28 克, 2 步驟 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.88(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.82(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.14(s, 2H), 3.32-3.18(m, 2H), 2.47(s, 2H), 1.37(s, 3H), 1.30(s, 6H), 1.25-1.18(m, 1H), 0.90(s, 9H), 0.71-0.85(m, 2H)。

3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 37)

依循一般程序 F 並使用 3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 35a, 0.28 克, 0.92 毫莫耳)、二氯甲烷(12 毫升)、乙腈(2 毫升)、4 埃分子篩粉末(0.4 克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.03 克)及 N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.22 克, 1.85 毫莫耳), 接著進行矽膠(230-400 網目)快速管柱層析使用 10% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得無色油之標題化合物(0.24 克, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CCl_3): δ 8.41(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.90(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.84(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.15(s, 2H), 2.45(s, 2H), 1.91-1.80(m, 2H), 1.44(s, 3H), 1.40-1.21(m, 1H), 1.31(s, 3H), 1.29(s, 3H), 0.90(s, 9H)。

5-[(1S,2S)-2-[7-(2,2-二甲基-丙基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并

呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 11)

依循一般程序 G 並使用 3-甲基-4-二乙基膦鹽基巴豆酸甲酯 (2.44 克, 9.22 毫莫耳)、15 毫升無水四氫呋喃、2 毫升 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU)、1.6M 正丁基鋰之己烷溶液 (5.77 毫升, 9.2 毫莫耳) 及 3,3-二甲基-7-(2,2-二甲基-丙基)-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃 (中間物 37, 0.24 克, 0.8 毫莫耳) 之四氫呋喃 (3 毫升), 獲得以 4Z 異構物污染之標題化合物。製備性正相 HPLC 使用 1.5% 乙酸乙酯之己烷作為移動相獲得標題化合物 (0.177 克, 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.81(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.78(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.16(d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 5.61(s, 1H), 5.25(dd, 1H, $J=15.5, 9.9\text{Hz}$), 4.15(s, 2H), 4.13(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.49(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 2.40(d, 1H, $J=12.9\text{Hz}$), 1.98(s, 3H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.26(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.19-1.08(m, 2H), 0.89(s, 9H)。

5-[(1S,2S)-2-[7-(2,2-二甲基-丙基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸(化合物 12)

依循一般程序 H 並使用 5-[(1S,2S)-2-[7-(2,2-二甲基-丙基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯 (化合物 11, 0.132 克, 0.32 毫莫耳)、15 毫升甲醇及 5M 氫氧化鈉水溶液 (2 毫升), 接著進行快

速管柱層析使用25%乙酸乙酯之己烷作為溶離液，並經製備性逆相HPLC使用12%水之乙腈作為移動相，獲得白色固體之標題化合物(0.098克，75%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.68(br, 1H), 6.81(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 6.78(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 6.19(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 5.62(s, 1H), 5.27(dd, 1H, $J=15.5, 9.9\text{Hz}$), 4.15(s, 2H), 2.49(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 2.39(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 1.97(s, 3H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.40(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.18-1.08(m, 2H), 0.88(s, 9H)。

7-苄氧基-5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物38)

依循一般程序I並使用氯化鋁(1.76克，13.2毫莫耳)、20毫升無水二氯甲烷、5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物2，1.5克，6.61毫莫耳)及苯甲醯氯(1.53毫升，13.2毫莫耳)，接著在矽膠(230-400網目)上進行快速管柱層析使用7%乙酸乙酯之己烷作為溶離液，獲得標題化合物(2.15克，99%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81(d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 7.49(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.48-7.42(m, 3H), 7.35(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 4.26(s, 2H), 1.36(s, 6H)。

7-苄基-5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物39)

依循一般程序J並使用7-苄氧基-5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物38，2.15克，6.53毫莫耳)、無水二氯甲烷(10毫升)、三氟乙酸(4.12毫升，53.5毫莫耳)及三乙基矽烷(8.4毫升，52毫莫耳)，接著進行快速管柱層析，獲得標題化合物(1.57克，76%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.14(m, 5H), 7.02(d, 1H,

J=1.9Hz), 6.97(d, 1H, J=1.9Hz), 4.17(s, 2H), 3.85(s, 2H), 1.36(s, 6H)。

7-苄基-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸(中間物 40)

依循一般程序 A 並使用 7-苄基-5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物 39, 1.57 克, 4.81 毫莫耳)、15 毫升無水四氫呋喃、1.7M 第三丁基鋰之正戊烷溶液(5.64 毫升, 9.6 毫莫耳)及硼酸三甲酯(1.02 毫升, 9.6 毫莫耳), 獲得發泡之標題化合物, 其未經純化及特徵化, 就此使用。

7-苄基-3,3-二甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 41)

依循一般程序 B 並使用 7-苄基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物 40, 粗製, 得自前一步驟, 4.81 毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.88 克, 4.47 毫莫耳)、甲醇(5 毫升)、甲苯(25 毫升)、水(2 毫升)、碳酸鉀(1.23 克, 8.94 毫莫耳)及肆(三苯膦)鈹(0)(50 毫克), 接著在矽膠(230-400 網目)上使用 30% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.91 克, 兩步驟計 59%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.12(m, 5H), 6.78(d, 1H, J=1.7Hz), 6.67(d, 1H, J=1.7Hz), 5.58(dt, 1H, J=6.7, 1.3Hz), 4.24(s, 2H), 4.02(d, 2H, J=7.2Hz), 3.92(s, 2H), 2.0(s, 3H), 1.33(s, 6H)。

7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 42)

依循一般程序 C 並使用 1M 二乙基鋅之無水二氯甲烷(35.4 毫升, 35.4 毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(3.68 毫升, 35.4 毫莫

耳)、二碘甲烷(5.71毫升, 71毫莫耳)、7-苄基-3,3-二甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物41, 0.91克, 2.95毫莫耳)、4埃分子篩粉末(1.36克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(1.67克, 6.2毫莫耳)之5毫升無水二氯甲烷, 接著進行快速管柱層析, 獲得棕色油之標題化合物(0.92克, 約100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.19(μ , 5H), 6.94(δ , 1H, $\vartheta=1.8\text{H}\zeta$), 6.87(δ , 1H, $\vartheta=1.8\text{H}\zeta$), 4.26(σ , 2H), 3.99(δ , 1H, $\vartheta=5.3\text{H}\zeta$), 3.90(δ , 1H, $\vartheta=5.3\text{H}\zeta$), 3.25($\delta\delta$, 1H, $\vartheta=11.5, 6.6\text{H}\zeta$), 3.17($\delta\delta$, 1H, $\vartheta=11.5, 7.7\text{H}\zeta$), 1.35(σ , 9H), 1.35-1.20(μ , 1H), 0.79-0.72(μ , 2H)。

7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物43)

依循一般程序D並使用7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物42, 0.92克, 2.95毫莫耳)、無水二氯甲烷(10毫升)、三乙胺(1.64毫升, 11.8毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(1.27克, 5.9毫莫耳), 接著進行快速管柱層析及進行製備性正相HPLC純化, 除去環丙烷化期間形成之微量異構物, 獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -丙酮): δ 7.29-7.12(m, 5H), 7.06(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.99(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 3.92(s, 2H), 3.87(dd, 1H, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$), 3.78(dd, 1H, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$), 2.44-3.35(m, 1H), 2.05-1.85(m, 2H), 1.64-1.55(m, 1H), 1.36-1.27(m, 1H), 1.32(s, 6H), 1.31(s, 3H), 1.07(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.94-0.90(m, 1H), 0.86-0.82(m, 1H)。

7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 42a)

依循一般程序E並使用7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 43, 得自前一步驟, 約2.95毫莫耳)、10毫升乙醇、5M氫氧化鈉溶液(3毫升), 獲得淡黃色油之標題化合物(0.404克, 2步驟44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.19(m, 5H), 6.94(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.87(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.26(s, 2H), 3.99(d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.90(d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.25(dd, 1H, $J=11.5, 6.6\text{Hz}$), 3.17(dd, 1H, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$), 1.35(s, 9H), 1.35-1.20(m, 1H), 0.79-0.72(m, 2H)。

7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 44)

依循一般程序F並使用7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 42a, 0.404克, 1.25毫莫耳)、二氯甲烷(12毫升)、乙腈(2毫升)、4埃分子篩粉末(0.3克)、四-正丙基銨過鈳酸鹽(0.03克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.58克, 4.95毫莫耳), 接著進行快速管柱層析, 獲得無色油之標題化合物(0.4克, 約100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.39(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.28-7.12(m, 5H), 6.90(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.86(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 4.20(s, 2H), 3.89(s, 2H), 1.88-1.75(m, 2H), 1.37(s, 3H), 1.32-1.27(m, 1H), 1.30(s, 3H), 1.28(s, 3H)。

(6S,7S)-7-[5-(7-苄基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-

甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物13)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦鹽基巴豆酸甲酯(2.32克, 8.78毫莫耳)、20毫升無水四氫呋喃、4毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(5.48毫升, 8.78毫莫耳)及7-苄基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物44, 0.4克, 1.25毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升), 獲得以2Z異構物污染之標題化合物。製備性正相HPLC使用3.5%乙酸乙酯之己烷作為移動相, 獲得標題化合物(HPLC後, 0.332克, 61.5%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27-7.11(m, 5H), 6.83(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.14(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.62(s, 1H), 5.19(dd, 1H, $J=15.5, 9.9\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 4.15(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.95(d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 3.85(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 1.95(s, 3H), 1.70-1.61(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.14-1.10(m, 1H), 1.06-1.03(m, 1H)。

(6S,7S)-7-[5-(7-苄基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物14)

依循一般程序H並使用(6S,7S)-7-[5-(7-苄基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物13, 0.146克, 0.34毫莫耳)、甲醇及氫氧化鈉水溶液, 接著進行快速管柱層析及製備性逆相HPLC使用12%水之乙腈作為移動相, 獲得白色固體之標題化合物(0.060克, 41%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27-7.15(m, 5H), 6.83(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.79(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.17(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.63(s, 1H), 5.24(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.95(d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 3.85(d, 1H, $J=15.1\text{Hz}$), 1.95(s, 3H), 1.71-1.63(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.16-1.12(m, 1H), 1.08-1.04(m, 1H)。

(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-環己基-甲醇(中間物 45)

依循一般程序 K 並使用 5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-羧醛(中間物 30, 0.765 克, 3 毫莫耳)、10 毫升無水乙醚、及 2M 氯化環己基鎂之乙醚溶液(3 毫升, 6 毫莫耳), 接著進行快速管柱層析使用 10% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.62 克, 61%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.08(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 4.42(t, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 4.22(ABq, 2H), 2.43(d, 1H, $J=6.2\text{Hz}$), 2.00-1.90(m, 1H), 1.80-1.60(m, 4H), 1.50-1.35(m, 1H), 1.30-1.00(m, 4H), 1.32(s, 6H)。

5-溴-7-環己基甲基-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物 46)

依循一般程序 J 並使用(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-環己基-甲醇(中間物 45, 0.62 克, 1.94 毫莫耳)、三氟乙酸(4 毫升, 52 毫莫耳)及三乙基矽烷(1.5 毫升, 9.4 毫莫耳), 接著進行快速管柱層析使用 3% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.58 克, 92%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06(s, 2H), 4.22(s, 2H), 2.44(d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.80-1.60(m, 5H), 1.34(s, 6H), 1.30-1.20(m, 4H),

1.10-0.90(m, 2H)。

7-環己基甲基-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸(中間物 47)

依循一般程序A並使用5-溴-7-環己基甲基-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物46, 0.58克, 1.79毫莫耳)、15毫升無水乙醚、1.7M第三丁基鋰之正戊烷溶液(2.21毫升, 3.77毫莫耳)及硼酸三甲酯(0.42毫升, 3.77毫莫耳), 獲得發泡之標題化合物, 其未經純化及特徵化, 就此使用。

7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 48)

依循一般程序B並使用7-環己基甲基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物47, 粗製, 得自前一步驟, 1.79毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.4克, 2毫莫耳)、甲醇(4毫升)、甲苯(8毫升)、水(2毫升)、碳酸鈉(0.64克, 6.05毫莫耳)及肆(三苯膦)鈹(0)(90毫克), 接著在矽膠(230-400網目)上使用13%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.35克, 兩步驟共57%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.76(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.71(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 5.63(dt, 1H, $J=1.4, 6.7\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 4.13(d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.44(d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.08(s, 3H), 1.80-1.50(m, 5H), 1.33(s, 6H), 1.33-1.10(m, 4H), 1.10-0.90(m, 2H)。

7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 49)

依循一般程序C並使用1.08M二乙基鋅之無水二氯甲烷

(18.5毫升，20毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(2.1毫升，20毫莫耳)、二碘甲烷(3.22毫升，40毫莫耳)、7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物48，0.35克，1.04毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.5克)及(4R-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(0.864克，3毫莫耳)之5毫升無水二氯甲烷，接著進行快速管柱層析使用13%乙酸乙酯之己烷作為溶離液，獲得棕色油之標題化合物(0.3克，92%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.88(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.84(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.18(s, 2H), 3.30-3.16(m, 2H), 2.47-2.41(m, 2H), 1.80-1.50(m, 6H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.30-1.08(m, 4H), 1.05-0.85(m, 2H), 0.83(t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 0.76-0.72(m, 1H)。

7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物50)

依循一般程序D並使用7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物49，0.3克，0.86毫莫耳)、無水二氯甲烷(6毫升)、三乙胺(0.5毫升，3.44毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.37克，1.72毫莫耳)，接著進行快速管柱層析及進行製備性正相HPLC純化使用10%乙酸乙酯之己烷作為移動相，分離環丙烷化期間形成之異構物，獲得標題化合物(次要異構物0.03克6.6%；主要異構物0.27克，59%)。

次要異構物：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.87(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.81(d, 1H,

J=1.8Hz), 4.19(s, 2H), 3.95(dd, 1H, J=11.4, 7.2Hz), 3.77(dd, 1H, J=11.4, 7.7Hz), 2.45-2.36(m, 3H), 2.04-1.87(m, 2H), 1.70-1.52(m, 6H), 1.40-0.80(m, 6H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.05(s, 3H), 0.98(s, 3H)。

主要異構物：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.84(s, 1H), 6.80(s, 1H), 4.18(s, 2H), 4.00(dd, 1H, J=11.5, 7.0Hz), 3.73(dd, 1H, J=11.5, 7.9Hz), 2.48-2.39(m, 3H), 2.07-1.87(m, 2H), 1.73-1.50(m, 6H), 1.40-0.80(m, 6H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.07(s, 3H), 0.96(s, 3H)。

7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物49a)

依循一般程序E並使用7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物50, 0.03克, 0.056毫莫耳)、1毫升甲醇、1毫升四氫呔喃、0.5毫升水及氫氧化鋰單水合物(0.05克, 1.19毫莫耳), 獲得標題化合物(0.017克, 86%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.88(d, 1H, J=1.7Hz), 6.84(d, 1H, J=1.7Hz), 4.18(s, 2H), 3.30-3.16(m, 2H), 2.47-2.41(m, 2H), 1.80-1.50(m, 6H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.30-1.08(m, 4H), 1.05-0.85(m, 2H), 0.83(t, 1H, J=4.8Hz), 0.76-0.72(m, 1H)。

7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物51)

依循一般程序F並使用7-環己基甲基-3,3-二甲基

-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 49a, 0.017克, 0.049毫莫耳)、二氯甲烷(2.5毫升)、乙腈(0.5毫升)、4埃分子篩粉末(0.2克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.01克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.097克, 0.83毫莫耳), 接著進行快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.015克, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.40(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.85(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 2.41(d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.92-1.82(m, 2H), 1.80-1.45(m, 5H), 1.43(s, 3H), 1.40-1.36(m, 1H), 1.31(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.29-1.15(m, 4H), 0.99-0.91(m, 2H), 1.31(s, 3H), 1.29(s, 3H), 0.90(s, 9H)。

(6S,7S)-7-[5-(7-環己基甲基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 15)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯(1.06克, 4.04毫莫耳)、12毫升無水四氫呋喃、1.5毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(1.9毫升, 3.04毫莫耳)及7-環己基甲基-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 51, 0.015克, 0.043毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升), 獲得標題化合物(0.02克, 約100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.80(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.17(d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 5.62(s, 1H), 5.23(dd, 1H, $J=15.5, 10\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 4.13(q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.50-2.32(m, 2H), 1.98(s, 3H), 1.80-1.20(m, 15H), 1.44(s, 3H), 1.40(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.00-0.80(m, 2H)。

(6S,7S)-7-[5-(7-環己基甲基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃

基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物16)

依循一般程序H並使用(6S,7S)-7-[5-(7-環己基甲基-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物15, 0.02克, 0.043毫莫耳)、甲醇(2毫升)、四氫呋喃(2毫升)及1M氫氧化鈉水溶液(1毫升), 接著進行快速管柱層析使用16%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得白色固體之標題化合物(0.011克, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.80(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.17(d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 5.62(s, 1H), 5.29(dd, 1H, $J=15.7, 10\text{Hz}$), 4.20(s, 2H), 2.50-2.32(m, 2H), 1.98(s, 3H), 1.80-1.10(m, 12H), 1.41(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.00-0.80(m, 2H)。

5-溴-7-己醯基-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物52)

依循一般程序I並使用氯化鋁(1.76克, 13.2毫莫耳)、20毫升無水二氯甲烷、己醯氯(1.76克, 13.2毫莫耳)及5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物2, 1.5克, 6.61毫莫耳), 接著在矽膠(230-400網目)上進行快速管柱層析使用3%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得黃色油之標題化合物, 其就此使用於次一步驟。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.31(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 4.37(s, 2H), 2.96(t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.73-1.62(m, 2H), 1.36(s, 6H), 1.35-1.30(m, 4H), 0.90(t, 3H, $J=6.9\text{Hz}$)。

5-溴-3,3-二甲基-7-己基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物53)

依循一般程序J並使用5-溴-3,3-二甲基-7-己醯基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物52, 0.325克, 1.0毫莫耳)、三氟乙酸(0.31

毫升，4毫莫耳)、三乙基矽烷(0.64毫升，4毫莫耳)及二氯甲烷(5毫升)，接著進行快速管柱層析使用2%乙酸乙酯之己烷作為溶離液，獲得標題化合物(0.20克，2步驟計64%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.01(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 2.51(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 1.63-1.50(m, 2H), 1.38-1.20(m, 6H), 1.29(s, 6H), 0.88(t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$)。

3,3-二甲基-7-己基-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸(中間物54)

依循一般程序A並使用5-溴-7-己基-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物53，1.32克，4.26毫莫耳)、無水四氫呋喃、1.7M第三丁基鋰之正戊烷溶液及硼酸三甲酯，獲得發泡之標題化合物，其未經純化及特徵化，就此使用。

3,3-二甲基-7-己基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物55)

依循一般程序B並使用3,3-二甲基-7-己基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物54，粗製，得自前一步驟，4.26毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.76克，3.83毫莫耳)、甲醇(5毫升)、甲苯(20毫升)、水(2毫升)、碳酸鈉(1.06克，7.66毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(50毫克)，接著在矽膠(230-400網目)上使用15%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析，獲得標題化合物(0.44克，兩步驟計34%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.78(s, 2H), 5.63(dt, 1H, $J=6.7, 1.3\text{Hz}$), 4.23(s, 2H), 4.12(d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.57(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 2.08(s, 3H), 1.67-1.56(m, 2H), 1.40-1.29(m, 6H), 1.34(s, 6H), 0.90(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。

3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物56)

依循一般程序C並使用1M二乙基鋅之無水二氯甲烷(17.3毫升, 17.3毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(1.8毫升, 17.3毫莫耳)、二碘甲烷(2.8毫升, 34.6毫莫耳)、3,3-二甲基-7-己基-5-(3-羥基-1-甲基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物55, 0.44克, 1.44毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.65克)及(4R-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(0.82克, 3毫莫耳)之5毫升無水二氯甲烷, 接著進行快速管柱層析使用30%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得棕色油之標題化合物(0.455克, 約100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.91(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.24(d, 2H, $J=4.5\text{Hz}$), 2.54(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.63-1.55(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.38-1.20(m, 7H), 1.32(s, 6H), 0.89(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 0.89-0.83(m, 1H), 0.78-0.73(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物57)

依循一般程序D並使用3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呔喃(中間物56, 0.455克, 1.44毫莫耳)、無水二氯甲烷(10毫升)、三乙胺(0.8毫升, 5.7毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.63克, 2.9毫莫耳), 接著進行快速管柱層析及進行製備性正相HPLC純化, 分離環丙烷化期間形成之異構物, 獲得標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.87(s, 2H), 4.20(s, 2H), 3.93(dd, 1H,

J=11.5, 7.4Hz), 3.80(dd, 1H, J=11.4, 7.4Hz), 2.53(t, 2H, J=7.8Hz), 2.45-2.35(m, 1H), 2.03-1.87(m, 2H), 1.76-1.66(m, 1H), 1.64-1.53(m, 2H), 1.37-1.28(m, 7H), 1.34(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.13(s, 3H), 1.05(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.88(t, 3H, J=7.1Hz), 1.37-0.82(m, 2H)。

3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 56a)

依循一般程序 E 並使用 3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 57, 得自前一步驟, 1.44 毫莫耳)、10 毫升甲醇、2 毫升四氫呋喃及 2 毫升 5M 氫氧化鈉溶液, 獲得標題化合物(0.2 克, 3 步驟計 47%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.91(d, 1H, J=1.9Hz), 6.88(d, 1H, J=1.9Hz), 4.21(s, 2H), 3.24(d, 2H, J=4.5Hz), 2.54(t, 2H, J=7.5Hz), 1.63-1.55(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.38-1.20(m, 7H), 1.32(s, 6H), 0.89(t, 3H, J=7.0Hz), 0.89-0.83(m, 1H), 0.78-0.73(m, 1H)。

3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 58)

依循一般程序 F 並使用 3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 56a, 0.2 克, 0.63 毫莫耳)、二氯甲烷(2 毫升)、乙腈(12 毫升)、4 埃分子篩粉末(0.3 克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.03 克)及 N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.15 克, 1.27 毫莫耳), 接著進行快速管柱層析, 獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.41(d, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 6.91(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.20(s, 2H), 2.53(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 1.92-1.81(m, 2H), 1.63-1.52(m, 2H), 1.43(s, 3H), 1.41-1.28(m, 7H), 1.31(s, 3H), 1.29(s, 3H), 0.88(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-己基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物17)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯(0.835克, 3.16毫莫耳)、10毫升無水四氫呋喃、1.5毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(1.98毫升, 3.2毫莫耳)及3,3-二甲基-7-己基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物58, 得自前一步驟, 0.63毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升), 以製備性正相HPLC使用1.5%乙酸乙酯之己烷作為移動相後, 獲得標題化合物(0.21克, 兩步驟64.5%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.86(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.20(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.64(s, 1H), 5.26(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 4.15(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.63-2.45(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.72-1.65(m, 1H), 1.62-1.52(m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.39-1.26(m, 6H), 1.33(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19-1.15(m, 1H), 1.12-1.08(m, 1H), 0.89(t, 3H, $J=6.6\text{Hz}$)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-己基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物18)

依循一般程序H並使用(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-己基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙

酯(化合物 17, 0.173克, 0.41毫莫耳)、甲醇、四氫呋喃及 1M 氫氧化鈉水溶液, 接著進行製備性逆相 HPLC 使用 10% 水之乙腈作為移動相, 獲得透明油之標題化合物(0.098克, 73%)。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.84(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.79(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.21(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 5.64(s, 1H), 5.29(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.20(s, 2H), 2.62-2.44(m, 2H), 1.99(s, 3H), 1.72-1.65(m, 1H), 1.60-1.52(m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.38-1.27(m, 6H), 1.32(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.20-1.15(m, 1H), 1.12-1.08(m, 1H), 0.87(t, 3H, $J=6.7\text{Hz}$)。

7-溴-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 59)

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 6, 1克, 2.42毫莫耳)之甲醇(15毫升)攪拌冷卻(冰浴)溶液以溴溶液(0.47毫升, 2.91毫莫耳)處理。反應混合物溫至室溫並攪拌 2.5 小時。真空蒸發揮發物, 殘留物溶於乙酸乙酯及以飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鎂乾燥, 過濾及真空蒸發, 獲得殘留物, 其以快速管柱層析使用 25% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得白色固體之標題化合物(1.3克, 99%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.24(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 4.31(s, 2H), 4.03(dd, 1H, $J=11.5, 6.6\text{Hz}$), 3.70(dd, 1H, $J=11.5, 8.6\text{Hz}$), 2.48-2.38(m, 1H), 2.07-1.90(m, 2H), 1.72-1.64(m, 1H), 1.42-1.29(m, 1H), 1.36(s, 9H), 1.13(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.99(s,

3H), 0.90(br m, 1H), 0.87(br m, 1H)。

7-溴-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 60)

依循一般程序E並使用7-溴-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物59, 0.46克, 0.94毫莫耳)、10毫升乙醇及2毫升5M氫氧化鈉溶液, 獲得標題化合物(0.21克, 72%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.24(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.00(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 4.31(s, 2H), 3.26(dd, 1H, $J=7.5, 11.2\text{Hz}$), 3.90(dd, 1H, $J=7.0, 11.2\text{Hz}$), 1.35(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.29-1.19(m, 1H), 0.82-0.76(m, 2H)。

7-溴-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 61)

依循一般程序F並使用7-溴-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物60, 0.11克, 0.36毫莫耳)、二氯甲烷(4毫升)、乙腈(1毫升)、4埃分子篩粉末(0.3克)、四-正丙基銨過鈳酸鹽(0.025克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.19克, 1.62毫莫耳), 接著進行快速管柱層析使用20%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.1克, 89%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.49(d, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 7.27(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 4.32(s, 2H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.87-1.84(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.44-1.39(m, 1H), 1.34(s, 3H), 1.32(s, 3H)。

(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物19)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯(1.32克, 5毫莫耳)、10毫升無水四氫呋喃、2毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(3.2毫升, 5毫莫耳)及7-溴-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物61, 0.1克, 0.32毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升), 獲得標題化合物(0.13克, 96%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.21(d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$), 6.20(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.20(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.32(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.01(s, 3H), 1.77-1.68(m, 1H), 1.39(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.26(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.20-1.16(m, 1H), 1.10-1.07(m, 1H)。

(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物20)

依循一般程序H並使用(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物19, 0.06克, 0.14毫莫耳)、甲醇(2毫升)、四氫呋喃(2毫升)及1M氫氧化鈉水溶液(2毫升), 接著進行快速管柱層析使用25%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得淡黃色固體之標題化合物(0.04克, 73%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 6.87(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 6.23(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.66(s, 1H), 5.24(dd, 1H, $J=15.5,$

10.0Hz), 4.32(s, 2H), 2.01(s, 3H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.39(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.28(s, 3H), 1.24-1.20(m, 1H), 1.10(t, 1H, J=5.0Hz)。

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-7-苯基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 62)

依循一般程序B並使用苯基硼酸(0.09克, 0.75毫莫耳)、7-溴-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 59, 0.25克, 0.5毫莫耳)、甲醇(3毫升)、甲苯(6毫升)、水(1毫升)、碳酸鈉(0.1克, 1毫莫耳)及肆(三苯膦)鈰(0)(50毫克), 接著以5毫升1M氫氧化鈉溶液在周圍溫度處理1小時, 並在矽膠(230-400網目)上快速管柱層析, 使用40%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.12克, 70%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73(dd, 2H, J=1.6, 8.0Hz), 7.45(ddt, 2H, J=1.6, 7.3, 8.0Hz), 7.32(dt, 1H, J=1.6, 7.32Hz), 7.29(d, 1H, J=1.7Hz), 7.07(d, 1H, J=1.7Hz), 4.30(s, 2H), 3.32(d, 2H, J=7.1Hz), 1.53(br s, 1H), 1.44(s, 3H), 1.39(s, 6H), 1.35-1.26(m, 1H), 0.90(t, 1H, J=5.0Hz), 0.83(dd, 1H, J=4.8, 8.3Hz)。

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-7-苯基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 63)

依循一般程序F並使用3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-7-苯基-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 62, 0.12克, 0.39毫莫耳)、二氯甲烷(4毫升)、乙腈(1毫升)、4埃分子篩粉末(0.3克)、四-正丙基銨過鈳酸鹽(0.03克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.12克, 1毫莫耳), 接著進行快速管柱層析使

用 10% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液，獲得標題化合物 (0.12 克，約 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.53(d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.71(d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.44(dd, 2H, $J=7.3, 7.9\text{Hz}$), 7.33(dt, 1H, $J=1.1, 7.3\text{Hz}$), 7.29(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.07(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.30(s, 2H), 2.01-1.82(m, 2H), 1.51(s, 3H), 1.47-1.43(m, 1H), 1.39(s, 3H), 1.38(s, 3H)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 21)

依循一般程序 G 並使用 3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯 (1.32 克，5 毫莫耳)、8 毫升無水四氫呋喃、2 毫升 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮 (DMPU)、1.6M 正丁基鋰之己烷溶液 (3.2 毫升，5 毫莫耳) 及 3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-7-苯基-2,3-二氫-苯并呋喃 (中間物 63，0.12 克，0.38 毫莫耳) 之四氫呋喃 (4 毫升)，接著進行快速管柱層析使用 8% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液，及進行製備性 HPLC 使用 10% 乙酸乙酯之己烷作為移動相，獲得標題化合物 (0.1 克，63%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71(d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.44(dd, 2H, $J=7.1, 7.8\text{Hz}$), 7.32(t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.24(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.96(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.25(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.68(s, 1H), 5.32(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.31(ABq, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 4.16(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.05(s, 3H), 1.76(m, 1H), 1.46(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.29(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.21(m, 1H), 1.16(t, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)。

(6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸(化合物 22)

依循一般程序 H 並使用 (6S,7S)-7-[5-(3,3-二甲基-7-苯基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 21, 0.01 克, 0.24 毫莫耳)、甲醇(4 毫升)、四氫呋喃(4 毫升)及 1M 氫氧化鈉水溶液(3 毫升), 接著進行快速管柱層析使用 25% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得淡黃色固體之標題化合物(0.068 克, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72(d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45(dd, 2H, $J=7.3, 7.5\text{Hz}$), 7.32(t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.24(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.96(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.28(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.70(s, 1H), 5.38(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.31(ABq, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 2.05(s, 3H), 1.82-1.74(m, 1H), 1.47(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.28-1.24(m, 1H), 1.18(t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$)。

2,6-二甲基-苯基硼酸(中間物 64)

依循一般程序 A 並使用 1-溴-2,6-二甲基-苯(Aldrich, 5 克, 27 毫莫耳)、50 毫升無水四氫呋喃、1.7M 第三丁基鋰之正戊烷溶液(32 毫升, 54 毫莫耳)及硼酸三甲酯(6.05 毫升, 54 毫莫耳), 自乙酸乙酯-己烷混合物再結晶後, 獲得標題化合物(0.7 克, 10%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.20(t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01(d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 4.56(s, 2H), 2.40(s, 6H)。

5-[(1S,2S)-2-[7-(2,6-二甲基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基]-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯(化

合物 23)

依循一般程序 B 並使用 2,6-二甲基-苯基硼酸(中間物 64, 0.039 克, 0.26 毫莫耳)、(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 19, 0.1 克, 0.24 毫莫耳)、甲醇(1 毫升)、甲苯(5 毫升)、水(1 毫升)、碳酸鉀(0.1 克, 0.72 毫莫耳)及肆(三苯膦)鈾(0)(50 毫克), 接著在矽膠(230-400 網目)上快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.109 克, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.10(m, 3H), 7.00(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.83(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.16(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.62(s, 1H), 5.27(dd, 1H, $J=15.6, 9.9\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 4.15(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.09(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.77-1.67(m, 1H), 1.46(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.28(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.19-1.15(m, 2H)。

5-{(1S,2S)-2-[7-(2,6-二甲基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸(化合物 24)

依循一般程序 H 並使用 5-{(1S,2S)-2-[7-(2,6-二甲基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 23, 0.109 克, 0.24 毫莫耳)、乙醇(15 毫升)及 5M 氫氧化鈉水溶液(1 毫升), 接著進行快速管柱層析使用 25% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液並進行逆相 HPLC, 獲得白色固體之標題化合物(0.049 克, 50%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.17-7.07(m, 3H), 6.97(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.81(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.17(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.62(s, 1H),

5.30(dd, 1H, J=15.6, 9.8Hz), 4.17(s, 2H), 2.06(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.76-1.68(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.19-1.15(m, 2H)。

鄰-甲苯基硼酸(中間物 65)

依循一般程序 A 並使用 2-溴甲苯(2克, 7.8毫莫耳)、20毫升無水四氫呋喃、1.7M 第三丁基鋰之正戊烷溶液(14毫升, 15.5毫莫耳)及硼酸三甲酯(2.6毫升, 15.5毫莫耳), 自乙酸乙酯-己烷混合物再結晶後, 獲得標題化合物(0.8克, 51%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.19(d, 1H, J=6.1Hz), 7.45-7.40(m, 1H), 7.30-7.21(m, 2H), 2.80(s, 3H)。

5-[(1S,2S)-2-(3,3-二甲基-7-鄰-甲苯基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-環丙基]-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 25)

依循一般程序 B 並使用鄰-甲苯基硼酸(中間物 65, 0.029克, 0.21毫莫耳)、(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 19, 0.09克, 0.21毫莫耳)、甲醇(1毫升)、甲苯(5毫升)、水(1毫升)、碳酸鉀(0.059克, 0.43毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(20毫克), 接著在矽膠(230-400網目)上快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.096克, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.24(br s, 4H), 6.97(d, 1H, J=1.7Hz), 6.94(d, 1H, J=1.7Hz), 6.17(d, 1H, J=15.6Hz), 5.62(s, 1H), 5.28(dd, 1H, J=15.6, J=9.9Hz), 4.21(s, 2H), 4.14(q, 2H, J=7.1Hz), 2.21(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(t, 3H, J=7.1Hz), 1.19-1.15(m, 2H)。

5-[(1S,2S)-2-(3,3-二甲基-7-鄰-甲苯基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-環丙基]-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸(化合物 26)

依循一般程序H並使用5-[(1S,2S)-2-(3,3-二甲基-7-鄰-甲苯基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-環丙基]-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 25, 0.096克, 0.22毫莫耳)、乙醇(20毫升)及5M氫氧化鈉水溶液(5毫升), 接著進行製備性逆相HPLC, 使用10%水之乙腈作為移動相, 獲得白色固體之標題化合物(0.044克, 45%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27-7.22(m, 4H), 6.97(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.94(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.20(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.64(s, 1H), 5.33(dd, 1H, $J=15.6, 9.8\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 2.02(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.77-1.68(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.20-1.15(m, 2H)。

1-(2-溴-苯基)-庚-1-醇(中間物 66)

依循一般程序K並使用2-溴-苯甲醛(1.5克, 8毫莫耳)、15毫升無水四氫呋喃及2M溴化正己基鎂之乙醚溶液(6毫升, 12毫莫耳), 接著進行快速管柱層析使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(1.86克, 85%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.52-7.46(m, 2H), 7.32-7.24(m, 1H), 7.11-7.06(m, 1H), 5.05-5.00(m, 1H), 2.49(d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 1.78-1.55(m, 2H), 1.45-1.23(m, 8H), 0.88(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。

1-溴-2-庚基-苯(中間物 67)

依循一般程序J並使用1-(2-溴-苯基)-庚-1-醇(1.86克, 6.9毫莫耳)、無水二氯甲烷(5毫升)、三氟乙酸(2.5毫升, 32.5毫莫耳)

耳)及三乙基矽烷(5毫升, 31毫莫耳), 接著進行快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.4克, 23%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49(d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.19-7.15(m, 2H) 7.02-6.96(m, 1H), 2.70(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 1.64-1.55(m, 2H), 1.40-1.27(m, 8H), 0.88(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。

2-庚基苯基硼酸(中間物 68)

依循一般程序 A 並使用 1-溴-2-庚基苯(中間物 67, 0.4 克, 1.56 毫莫耳)、4 毫升無水四氫呋喃、1.7M 第三丁基鋰之正戊烷溶液(1.84 毫升, 3.1 毫莫耳)及硼酸三甲酯(0.45 毫升, 3.1 毫莫耳), 獲得標題化合物(0.27 克, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21(dd, 1H, $J=7.5, 1.4\text{Hz}$), 7.48(dd, 1H, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.33-7.25(m, 2H), 3.19(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 1.30-1.22(m, 10H), 0.85(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(2-庚基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烯基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物 27)

依循一般程序 B 並使用 2-庚基苯基硼酸(中間物 68, 0.073 克, 0.33 毫莫耳)、(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 19, 0.07 克, 0.167 毫莫耳)、甲醇(2 毫升)、甲苯(10 毫升)、水(2 毫升)、碳酸鉀(0.046 克, 0.33 毫莫耳)及肆(三苯膦)鈰(0)(20 毫克), 接著藉製備性正相 HPLC 使用 4% 乙酸乙酯之己烷作為移動相, 獲得標題化合物(0.038 克, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27-7.22(m, 4H), 6.96(s, 1H), 6.94(s,

1Hz), 6.19(d, 1H, J=15.4Hz), 5.63(s, 1H), 5.28(dd, 1H, J=15.3, 10.3Hz), 4.19(s, 2H), 4.14(q, 3H, J=7.1Hz), 2.51(t, 2H, J=7.8Hz), 2.02(s, 3H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.27(t, 3H, J=7.1Hz), 1.27-1.15(m, 12H), 0.83(t, 3H, J=6.6Hz)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(2-庚基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烯基)-丁-2-烯酸(化合物 28)

依循一般程序H並使用(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(2-庚基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烯基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物27, 0.038克, 0.074毫莫耳)、乙醇(5毫升)及5M氫氧化鈉水溶液(2毫升), 接著進行製備性逆相HPLC, 使用10%水之乙腈作為移動相, 獲得標題化合物(0.037克, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27-7.21(m, 4H), 6.95(d, 1H, J=2.0Hz), 6.94(d, 1H, J=2.0Hz), 6.22(d, 1H, J=15.5Hz), 5.65(s, 1H), 5.33(dd, 1H, J=15.5, 9.9Hz), 4.19(s, 2H), 2.50(t, 2H, J=7.8Hz), 2.01(s, 3H), 1.77-1.70(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.27-1.14(m, 12H), 0.82(t, 3H, J=6.9Hz)。

5-((1S,2S)-2-[7-(4-第三丁基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 29)

依循一般程序B並使用4-第三丁基苯基硼酸(Aldrich, 0.03克, 0.187毫莫耳)、(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物

19, 0.065克, 0.155毫莫耳)、甲醇(1毫升)、甲苯(5毫升)、水(1毫升)、碳酸鉀(0.047克, 0.34毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(20毫克), 獲得標題化合物(0.069克, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61(dd, 2H, $J=1.9, 8.5\text{Hz}$), 7.44(dd, 2H, $J=1.9, 8.5\text{Hz}$), 7.20(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.91(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.21(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.29(dd, 1H, $J=15.5, 9.9\text{Hz}$), 4.30(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.26(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.02(s, 3H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.43(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.32(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.22-1.18(m, 1H), 1.15-1.12(m, 1H)。

5-((1S,2S)-2-[7-(4-第三丁基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸(化合物 30)

依循一般程序H並使用5-((1S,2S)-2-[7-(4-第三丁基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-3-甲基-戊-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物29, 0.069克, 0.15毫莫耳)、乙醇(10毫升)及5M氫氧化鈉水溶液(2毫升), 接著進行製備性逆相HPLC, 使用10%水之乙腈作為移動相, 獲得標題化合物(0.044克, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61(dd, 2H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.44(dd, 2H, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.20(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.91(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.24(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.66(s, 1H), 5.33(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.30(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 2.01(s, 3H), 1.79-1.71(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.31(s, 3H),

1.24-1.17(m, 1H), 1.17-1.14(m, 1H)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(4-甲氧基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烯基)-丁-2-烯酸乙酯
(化合物 31)

依循一般程序 B 並使用 4-甲氧基苯基硼酸 (Aldrich, 0.024 克, 0.16 毫莫耳)、(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯 (化合物 19, 0.055 克, 0.13 毫莫耳)、甲醇 (1 毫升)、甲苯 (7 毫升)、水 (1 毫升)、碳酸鉀 (0.043 克, 0.32 毫莫耳) 及 肆 (三苯膦) 鈀 (0) (25 毫克), 獲得標題化合物 (0.041 克, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64(dd, 2H, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.18(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.96(dd, 2H, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.22(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.35(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.29(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.25(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.28(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.21(m, 1H), 1.17-1.14(m, 1H)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(4-甲氧基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烯基)-丁-2-烯酸 (化合物 32)

依循一般程序 H 並使用 (E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(4-甲氧基-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烯基)-丁-2-烯酸乙酯 (化合物 31, 0.041 克, 0.09 毫莫耳)、乙醇 (5 毫升) 及 5M 氫氧化鈉水溶液, 接著進行製備性

逆相 HPLC，使用 10% 水之乙腈作為移動相，獲得標題化合物 (0.026 克，65%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.63(dd, 2H, $J=2.0, 8.7\text{Hz}$), 7.18(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.96(dd, 2H, $J=2.0, 8.7\text{Hz}$), 6.89(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.25(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.67(s, 1H), 5.35(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.29(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.79-1.71(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.25-1.20(m, 1H), 1.17-1.12(m, 1H)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(4-氟-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)乙基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物 33)

依循一般程序 B 並使用 4-氟苯基硼酸 (Aldrich, 0.20 克, 0.14 毫莫耳)、(6S,7S)-7-[5-(7-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃基)]-6,7-甲撐-3-甲基-辛-2E,4E-二烯酸乙酯(化合物 19, 0.050 克, 0.12 毫莫耳)、甲醇(1 毫升)、甲苯(7 毫升)、水(1 毫升)、碳酸鉀(0.039 克, 0.29 毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(25 毫克)，獲得標題化合物(0.044 克, 85%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.64(m, 2H), 7.17(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.13-7.07(m, 2H), 6.93(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.22(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.28(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.30(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.01(s, 3H), 1.78-1.69(m, 1H), 1.43(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.24-1.19(m, 1H), 1.14-1.11(m, 1H)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(4-氟-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-

苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烷基)-丁-2-烯酸(化合物 34)

依循一般程序H並使用(E)-3-((E)-2-{(1S,2S)-2-[7-(4-氟-苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基}乙烷基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物33, 0.036克, 0.083毫莫耳)、甲醇及5M氫氧化鈉水溶液(2毫升), 接著進行製備性逆相HPLC, 使用10%水之乙腈作為移動相, 獲得標題化合物(0.016克, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.64(m, 2H), 7.17(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.13-7.08(m, 2H), 6.93(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.25(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.68(s, 1H), 5.33(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.28(d, 2H), 2.01(s, 3H), 1.78-1.72(m, 1H), 1.44(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.26-1.21(m, 1H), 1.17-1.14(m, 1H)。

3-碘-丙-2(Z)-烯-醇(中間物69)

於順式-碘丙烯酸乙酯(2.27克, 10毫莫耳)之無水二氯甲烷(30毫升)之攪拌冷卻(-78°C)溶液以1M氫化二-異丁基鋁之二氯甲烷溶液(22毫升, 22毫莫耳)處理。反應混合物溫至 0°C , 以甲醇(1毫升)及飽和酒石酸鈉-鉀水溶液(150毫升)終止反應並以二氯甲烷萃取。有機相以無水硫酸鎂乾燥, 過濾並蒸發獲得油狀標題化合物(1.35克, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.48-6.42(m, 1H), 6.35-6.31(m, 1H), 4.18(s, 2H), 3.21(s, 1H)。

3,3-二甲基-5-(3-羥基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物70)

依循一般程序B並使用3,3-二甲基-2,2-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物3, 粗製, 10毫莫耳)、3-碘-丙-2(Z)-烯-醇(中間物69, 1.35克, 7.29毫莫耳)、甲醇(20毫升)、甲苯(40毫升)、水(10毫升)、碳酸鈉(1.58克, 15毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(100毫克), 接著在矽膠(230-400網目)上快速管柱層析使用15%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.16克, 8%)。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.97(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.96(s, 1H), 6.75(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.49(d, 1H, $J=11.7\text{Hz}$), 5.76-5.73(m, 1H), 4.43(d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4.25(s, 2H), 1.34(s, 6H)。

3,3-二甲基-5-(3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物71)

依循一般程序C並使用1.57M二乙基鋅之無水二氯甲烷(10毫升, 15.7毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(1.63毫升, 15.7毫莫耳)、二碘甲烷(2.53毫升, 31.4毫莫耳)、3,3-二甲基-5-(3-羥基-丙-(1Z)-烯基)-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物70, 0.16克, 0.78毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.4克)及(4R-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(0.45克, 1.56毫莫耳)之3毫升無水二氯甲烷, 接著進行快速管柱層析使用20%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得棕色油之標題化合物(0.16克, 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.0(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.99(s, 1H), 6.71(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 3.47(dd, 1H, $J=6.3, 11.5\text{Hz}$), 3.38(dd, 1H, $J=8.4, 11.5\text{Hz}$), 2.26-2.21(m, 1H), 1.64(br s, 1H), 1.47-1.35(m, 1H), 1.33(s, 6H), 1.05-0.98(m, 1H), 0.88(dd, 1H, $J=5.5$,

10.2Hz)。

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 72)

依循一般程序 D 並使用 3,3-二甲基-5-[3-羥基-1,2-甲撐-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 71, 0.16 克, 0.73 毫莫耳)、無水二氯甲烷(5 毫升)、三乙胺(0.5 毫升, 3.46 毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.32 克, 1.48 毫莫耳), 接著進行快速管柱層析使用 17% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液。自熱己烷再結晶獲得標題化合物(0.1 克, 34%)。母液(0.1 克)進行製備性正相 HPLC, 分離環丙烷化期間形成之主要及次要異構物(0.038 克, 13%)。主要異構物: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.98-6.95(m, 2H), 6.65(d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 4.19(s, 2H), 4.02(dd, 1H, $J=11.6, 7.2\text{Hz}$), 3.87(dd, 1H, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 2.41-2.23(m, 2H), 2.01-1.85(m, 2H), 1.09(s, 3H), 1.70-1.61(m, 1H), 1.52-1.44(m, 1H), 1.31(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.09-0.96(m, 1H), 1.01(s, 3H), 0.91-0.82(m, 1H), 0.87(s, 3H)。次要異構物(標題化合物): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.99(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.97(s, 1H), 6.68(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 4.02(dd, 1H, $J=11.6, 7.2\text{Hz}$), 3.89(dd, 1H, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 2.40-2.27(m, 2H), 1.99-1.85(m, 2H), 1.70-1.66(m, 1H), 1.52-1.33(m, 1H), 1.32(s, 6H), 1.10(s, 3H), 1.10-0.99(m, 1H), 0.99(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.85(dd, 1H, $J=5.8, 11.7\text{Hz}$)。

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 71a)

依循一般程序 E 並使用 3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲

撐-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃之(1S)-樟腦酸酯(中間物 72, 0.038克, 0.109毫莫耳)、1.5毫升甲醇、1.5毫升四氫呋喃、0.5毫升水及氫氧化鋰水合物(0.082克, 1.95毫莫耳), 獲得無色黏稠油之標題化合物(0.018克, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.00(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.99(s, 1H), 6.71(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 3.47(dd, 1H, $J=6.3, 11.5\text{Hz}$), 3.38(dd, 1H, $J=8.4, 11.5\text{Hz}$), 2.26-2.21(m, 1H), 1.64(br s, 1H), 1.47-1.35(m, 1H), 1.33(s, 6H), 1.05-0.98(m, 1H), 0.88(dd, 1H, $J=5.5, 10.2\text{Hz}$)。

3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 73)

依循一般程序F並使用3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物 71a, 0.018克, 0.083毫莫耳)、二氯甲烷(2.5毫升)、乙腈(0.5毫升)、4埃分子篩粉末(0.112克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.007克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.08克, 0.68毫莫耳), 接著進行快速管柱層析, 獲得無色油之標題化合物(0.017克, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.66(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 7.08-7.04(m, 2H), 6.70(d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 2.79-2.74(m, 1H), 2.09-2.05(m, 1H), 1.86-1.80(m, 1H), 1.63-1.53(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H)。

(E)-3-{(E)-2-[(1S,2S)-2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-環丙基]乙烯基}-丁-2-烯酸乙酯(化合物 35)

依循一般程序G並使用3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲

酯(1.01克, 3.85毫莫耳)、4毫升無水四氫呋喃、1.5毫升1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1.6M正丁基鋰之己烷溶液(1.9毫升, 3毫莫耳)及3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-1,2-甲撐-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物73, 0.017克, 0.078毫莫耳)之四氫呋喃(1.5毫升), 獲得標題化合物(HPLC後, 0.015克, 58%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.99-6.91(m, 2H), 6.69(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.22(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.62(s, 1H), 5.39(dd, 1H, $J=15.5, 10.0\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.44-2.01(m, 1H), 2.01(s, 3H), 1.91-1.87(m, 1H), 1.50-1.20(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.26(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.08-1.02(m, 1H)。

(E)-3-[(E)-2-[(1S,2S)-2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-環丙基]乙烯基]-丁-2-烯酸(化合物36)

依循一般程序H並使用(E)-3-[(E)-2-[(1S,2S)-2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-環丙基]乙烯基]-丁-2-烯酸乙酯(化合物35, 0.015克, 0.046毫莫耳)、甲醇(2毫升)、四氫呋喃(2毫升)及1M氫氧化鈉水溶液(1毫升), 接著進行製備性逆相HPLC使用10%水之乙腈作為移動相, 獲得白色固體之標題化合物(0.01克, 80%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.98(dd, 1H, $J=1.7, 8.1\text{Hz}$), 6.92(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 6.70(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.26(d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.45(dd, 1H, $J=15.6, 10.0\text{Hz}$), 4.23(s, 2H), 2.47-2.02(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.95-1.88(m, 1H), 1.43-1.25(m, 1H), 1.33(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.07(dd, 1H, $J=5.2, 11.7\text{Hz}$)。

(E)-3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙烯酸乙酯
(中間物 74)

5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-羧醛(中間物 30, 0.765克, 3毫莫耳)之無水甲苯溶液以(乙氧基羰基伸甲基)三苯基磷烷(1.56克, 4.5毫莫耳)(得自(乙氧基羰基甲基)三苯基磷溴及氫氧化鈉水溶液)處理並在100°C加熱1小時。反應混合物冷卻至室溫並進行快速管柱層析使用8%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.97克, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.52(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.28(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.11(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 6.64(d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.27(s, 2H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.28(s, 6H), 1.27(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

3-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙酸乙酯(中間物 75)

(E)-3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙烯酸乙酯(中間物 74, 0.97克, 2.98毫莫耳)之13毫升乙酸乙酯之溶液以10%鈾/碳(0.25克)之7毫升乙醇漿液處理且所得混合物在氫氣中攪拌隔夜。接著以矽藻土墊過濾固體且濾液蒸發獲得油。油溶於二氯甲烷並以水洗滌。有機相以無水硫酸鈉乾燥, 過濾及蒸發獲得淡黃色油之標題化合物(0.71克, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.98(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.82(dd, 1H, $J=7.2, 7.6\text{Hz}$), 4.23(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.93(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 2.65(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 1.34(s, 6H), 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙酸乙酯(中間物 76)

3-(3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙酸乙酯(中間物 75, 0.71克, 2.86毫莫耳)之乙醇(14毫升)之攪拌冷卻(冰浴)溶液以溴(0.3毫升, 5.819毫莫耳)處理且反應混合物逐漸溫至室溫歷時1.5小時。真空蒸發揮發物且殘留物溶於乙醚並以水(x1)、硫代硫酸鈉水溶液(x1)及食鹽水(x1)洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥, 過濾及蒸發獲得油狀標題化合物(0.875克, 93%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.08(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.05(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 4.12(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 2.60(t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 1.31(s, 6H), 1.23(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)。

3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙酸(中間物 77)

3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙酸乙酯(中間物 76, 0.875克, 2.67毫莫耳)之甲醇(15毫升)、四氫呋喃(15毫升)及水(7毫升)溶液以氫氧化鋰水合物(0.68克, 16毫莫耳)處理且所得反應混合物在室溫攪拌1小時。真空蒸發揮發物且殘留物以水稀釋並以乙醚洗滌。有機相以濃氫氯酸中和且溶液以乙醚(x3)萃取。合併之有機相以無水硫酸鎂乾燥, 過濾及蒸發獲得油性發泡體之標題化合物(0.64克, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.07(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 4.23(s, 2H), 2.87(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.69(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.32(s, 6H)。

3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-N,N-二甲基-丙醯胺(中間物 78)

3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-丙酸(中間物

77, 0.7克, 2.34毫莫耳)及三苯膦(0.74克, 2.81毫莫耳)之無水苯(10毫升)及二氯甲烷(20毫升)之攪拌冷卻(-78°C)以六氯丙酮(0.178毫升, 1.17毫莫耳)處理。1小時後, 添加2M二甲胺之四氫呋喃溶液(3毫升, 6毫莫耳)。1小時後, 反應混合物真空蒸發獲得棕色油, 其進行快速管柱層析使用40%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題化合物(0.65克, 84%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.03(d, 1H, J=2Hz), 6.96(d, 1H, J=2Hz), 4.14(s, 2H), 2.89(s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.79(t, 2H, J=7.8Hz), 2.52(t, 2H, J=7.8Hz), 1.23(s, 6H)。

3,3-二甲基-7-(3-氧代-庚基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-硼酸(中間物 79)

依循一般程序A並使用3-(5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-N,N-二甲基丙醯胺(中間物 78, 0.64克, 約2毫莫耳)、10毫升無水四氫呋喃、1.7M正丁基鋰之己烷溶液(2.5毫升, 4毫莫耳)及硼酸三甲酯(0.45毫升, 4毫莫耳), 獲得發泡之標題化合物, 其未經純化及特徵化, 就此使用於下一步驟。

1-[5-((Z)-3-羥基-1-甲基-丙烯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基]-庚-3-酮(中間物 80)

依循一般程序B並使用3,3-二甲基-7-(3-氧代-庚基)-2,3-二氫-苯并呋喃-5-硼酸(中間物 79, 粗製, 得自前一步驟, 約2毫莫耳)、3-碘-丁-2(Z)-烯-醇(0.4克, 1.98毫莫耳)、甲醇(6毫升)、甲苯(6毫升)、水(2毫升)、碳酸鈉(0.42克, 4毫莫耳)

及肆(三苯膦)鈀(0)(30毫克), 接著在矽膠(230-400網目)上使用15-25%乙酸乙酯之己烷作為溶離液進行快速管柱層析, 獲得標題化合物(0.18克, 兩步驟計28%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.76(s, 2H), 5.62(dt, 1H, $J=1.4, 7.0\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 4.06(d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.85-2.70(m, 4H), 2.38(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.04(s, 3H), 2.02(br s, 1H), 1.52(五峯, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.31(s, 6H), 1.31-1.20(m, 2H), 0.86(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$)。

1-[5-(1S,2S)-2-(羥基甲基-1-甲基-環丙基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基]-庚-3-酮(中間物 81)

依循一般程序C並使用1.57M二乙基鋅之無水二氯甲烷(10毫升, 15.7毫莫耳)、1,2-二甲氧基乙烷(1.63毫升, 15.7毫莫耳)、二碘甲烷(2.53毫升, 31.4毫莫耳)、1-[5-((Z)-3-羥基-1-甲基-丙烯基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基]-庚-3-酮(中間物 80, 0.18克, 0.55毫莫耳)、4埃分子篩粉末(0.4克)及(4S-反式)-2-丁基-N,N,N',N'-四甲基[1,3,2]二氧雜硼雜環戊[4,5]二碳醯胺(0.34克, 1.17毫莫耳)之3毫升無水二氯甲烷, 接著進行快速管柱層析使用20%乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得棕色油之標題化合物(0.16克, 85%)。其就此用於下一步驟。

1-[5-((1S,2S)-2-羥基甲基-1-甲基-環丙基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基]-庚-3-酮之(1S)-樟腦酸酯(中間物 82)

依循一般程序D並使用1-[5-(羥基甲基-1-甲基-環丙基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基]-庚-3-酮(中間物 81, 0.16克, 0.47毫莫耳)、無水二氯甲烷(3毫升)、三乙胺(0.5

毫升，3.46毫莫耳)及(1S)-樟腦醯氯(0.24克，1.1毫莫耳)，接著進行快速管柱層析使用20%乙酸乙酯之己烷作為溶離液，獲得黏稠油之標題化合物。進行製備性正相HPLC使用15%乙酸乙酯之己烷作為移動相，去除環丙烷化期間形成之異構物(0.1克，41%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.87(s, 1H), 6.86(s, 1H), 4.18(s, 2H), 3.90-3.75(m, 2H), 2.82-2.68(m, 4H), 2.43-2.34(m, 3H), 2.01-1.80(m, 2H), 1.71-1.62(m, 1H), 1.52(五峯, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.32-1.20(m, 3H), 1.32(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.10(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.95-0.80(m, 5H)。

7-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-庚基]-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃
(中間物83)

1-[5-((1S,2S)-2-羥基甲基-1-甲基-環丙基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基]-庚-3-酮之(1S)-樟腦酸酯(中間物82, 0.1克, 0.19毫莫耳)之乙醇(2毫升)及二氯甲烷(2毫升)溶液以硼氫化鈉(0.12克, 3.17毫莫耳)處理。15分鐘後，真空蒸發揮發物且殘留物以水稀釋並以乙醚(x2)萃取。合併之有機萃取液以無水硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發，獲得對應醇(0.09克, 89%)。

上述所得醇(0.09克, 0.17毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)攪拌冷卻(冰浴)溶液以咪唑(0.080克, 1.17毫莫耳)處理，接著以第三丁基二甲基氯矽烷(0.08克, 0.53毫莫耳)處理。反應混合物溫至室溫並攪拌2小時。反應混合物接著進行快速管柱層

析使用10%乙酸乙酯之己烷作為溶離液，獲得透明無色油之對應矽烷基保護之化合物(0.1克，91%)。

依循一般程序E並使用上述獲得之矽烷基保護之化合物(0.1克，0.15毫莫耳)、2毫升甲醇、2毫升四氫呋喃、0.75毫升水及氫氧化鋰單水合物(0.16克，3.81毫莫耳)，獲得標題化合物(0.05克，68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.89(s, 2H), 4.21(s, 2H), 3.69(m, 1H), 3.25(d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.65-2.48(m, 2H), 1.78-1.71(m, 2H), 1.49-1.47(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.31-1.23(m, 5H), 0.91(s, 9H), 0.91-0.90(m, 3H), 0.86-0.74(m, 2H), 0.05(s, 3H), 0.04(s, 3H)。

7-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-庚基]-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物84)

依循一般程序F並使用7-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-庚基]-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃(中間物83，0.05克，0.11毫莫耳)、二氯甲烷(2.5毫升)、乙腈(0.5毫升)、4埃分子篩粉末(0.3克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.016克)及N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.145克，1.23毫莫耳)，接著進行快速管柱層析，獲得無色油之標題化合物(0.05克，約100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.41(d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 6.91(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 3.68(m, 1H), 2.65-2.48(m, 2H), 1.89-1.83(m, 2H), 1.75-1.70(m, 3H), 1.44(s, 3H),

1.32(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.50-1.25(m, 6H), 0.97(s, 9H), 0.97-0.85(m, 3H), 0.05(s, 3H), 0.03(s, 3H)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(3-羥基-庚基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-乙炔基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物 37)

依循一般程序 G 並使用 3-甲基-4-二乙基膦醯基巴豆酸甲酯 (1.01 克, 3.85 毫莫耳)、4 毫升無水四氫呋喃、1.5 毫升 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮 (DMPU)、1.6M 正丁基鋰之己烷溶液 (1.9 毫升, 3 毫莫耳) 及 7-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-庚基]-3,3-二甲基-5-[(1S,2S)-3-羥基-1,2-甲撐-1-甲基-3-氧代-丙基]-2,3-二氫-苯并呋喃 (中間物 84, 0.015 克, 0.11 毫莫耳) 之四氫呋喃 (1.5 毫升), 在矽膠 (230-400 網目) 上使用 5% 乙酸乙酯之己烷作為溶離進行快速管柱層析後, 獲得標題化合物之對應矽烷基醚 (0.05 克, 81%)。上述之矽烷基醚 (0.05 克, 0.087 毫莫耳) 之 3 毫升乙醇攪拌溶液以 1N 氫氯酸水溶液 (1 毫升, 1 毫莫耳) 處理。1.5 小時後, 真空蒸發揮發物, 殘留物以水稀釋及以乙醚 (x2) 萃取。合併之有機萃取液以無水硫酸鎂乾燥, 過濾及真空蒸發, 獲得油狀物。在矽膠 (230-400 網目) 上進行快速管柱層析使用 10-15% 乙酸乙酯之己烷作為溶離液, 獲得標題產物 (0.029 克, 71%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.86(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.18(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.63(s, 1H), 5.22(dd, 1H, $J=10, 15.5\text{Hz}$), 4.22(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50(m, 1H), 2.80-2.58(m, 2H), 1.99(s, 3H), 1.72-1.66(m, 5H), 1.39(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.50-1.08(m

6H), 1.27(t, 3H, J=7.1Hz), 0.89(t, 3H, J=6.6Hz)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(3-羥基-庚基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-乙烯基)-丁-2-烯酸(化合物 38)

依循一般程序 H 並使用 (E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(3-羥基-庚基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-乙烯基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物 37, 0.007 克, 0.015 毫莫耳)、甲醇(1.5 毫升)、四氫呋喃(1.5 毫升)及 1M 氫氧化鈉水溶液(0.5 毫升), 接著進行製備性逆相 HPLC 使用 10% 水之乙腈作為移動相, 獲得標題化合物(0.0044 克, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.86(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.20(d, 1H, J=15.5Hz), 5.65(s, 1H), 5.27(dd, 1H, J=10, 15.5Hz), 4.22(s, 2H), 3.51(m, 1H), 2.80-2.50(m, 2H), 1.99(s, 3H), 1.72-1.66(m, 5H), 1.40(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.50-1.10(m 6H), 0.89(t, 3H, J=7.1Hz)。

(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[3,3-二甲基-7-(3-氧代-庚基)-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-乙烯基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物 39)

依循一般程序 F 並使用 (E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[7-(3-羥基-庚基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-乙烯基)-丁-2-烯酸(化合物 38, 0.019 克, 0.042 毫莫耳)、二氯甲烷(2.5 毫升)、乙腈(0.5 毫升)、4 埃分子篩粉末(0.15 克)、四-正丙基銨過鈿酸鹽(0.012 克)及 N-甲基嗎啉-N-氧化物(0.07 克, 0.6 毫莫耳), 獲得標題化合物(0.012 克, 58%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.84(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.18(d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 5.63(s, 1H), 5.21(dd, 1H, $J=9.9, 15.5\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.85-2.68(m, 4H), 2.39(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.00(s, 3H), 1.71-1.60(m, 1H), 1.60-1.49(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26(s, 3H), 1.40-1.20(m, 2H), 1.16(dd, 1H, $J=4.7, 8.1\text{Hz}$), 1.07(t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 0.89(t, 3H, $J=6.6\text{Hz}$)。

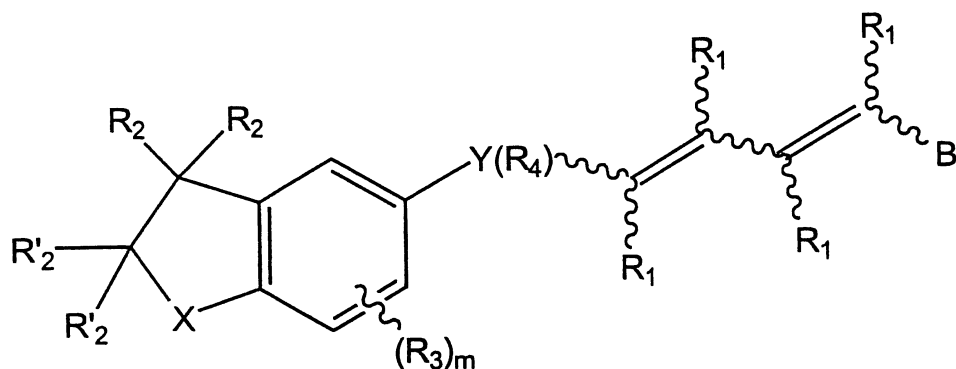
(E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[3,3-二甲基-7-(3-氧代-庚基)-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-乙烯基)-丁-2-烯酸(化合物 40)

依循一般程序 H 並使用 (E)-3-((E)-2-((1S,2S)-2-[3,3-二甲基-7-(3-氧代-庚基)-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基]-2-甲基-環丙基)-乙烯基)-丁-2-烯酸乙酯(化合物 39, 0.012 克, 0.032 毫莫耳)、甲醇(2 毫升)、四氫呋喃(2 毫升)及 1M 氫氧化鈉水溶液(1 毫升), 接著進行製備性逆相 HPLC 使用 10% 水之乙腈作為溶離液, 獲得標題化合物(0.0096 克, 85%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.85(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.21(d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 5.65(s, 1H), 5.27(dd, 1H, $J=9.9, 15.4\text{Hz}$), 4.21(s, 2H), 2.85-2.68(m, 4H), 2.39(t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.00(s, 3H), 1.72-1.66(m, 1H), 1.54(m, 2H), 1.39-1.28(m, 2H), 1.39(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.20-1.07(m, 2H), 0.88(t, 3H, $J=6.6\text{Hz}$)。

伍、中文發明摘要：

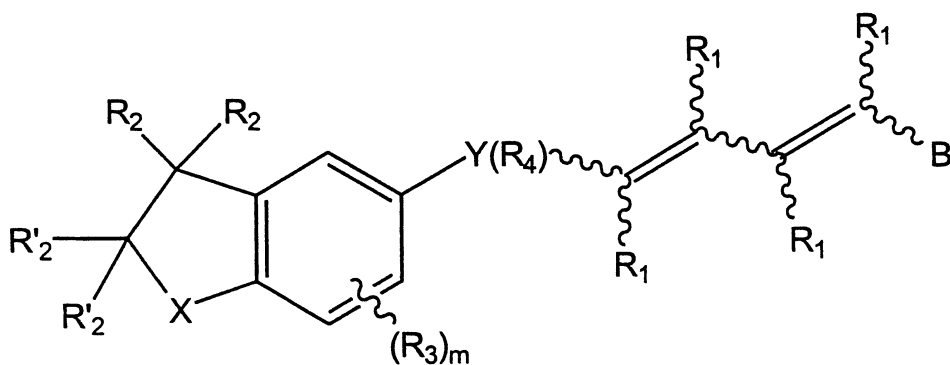
一種下式之化合物：



其中各變數具有說明書所定義之意義；其為RXR視黃酸類受體之特異或選擇性激動劑。

陸、英文發明摘要：

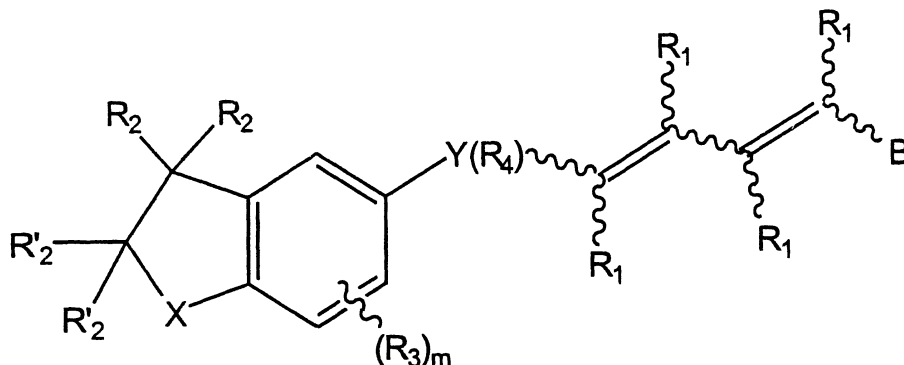
Compounds of the formula



where the variables have the meaning defined in the specification, are specific or selective agonists of RXR retinoid receptors.

拾、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



其中 X 為 O 或 S；

Y 為視情況經一至四個 R_4 基取代之二價環烷基或環烯基、具有 5 或 6 個碳及一個雙鍵之環烯基，或 Y 為二價芳基或含 1 至 3 個選自 N、S 及 O 之雜原子之 5 或 6 員雜芳基，該芳基或雜芳基視情況經 1 至 4 個 R_4 基取代；

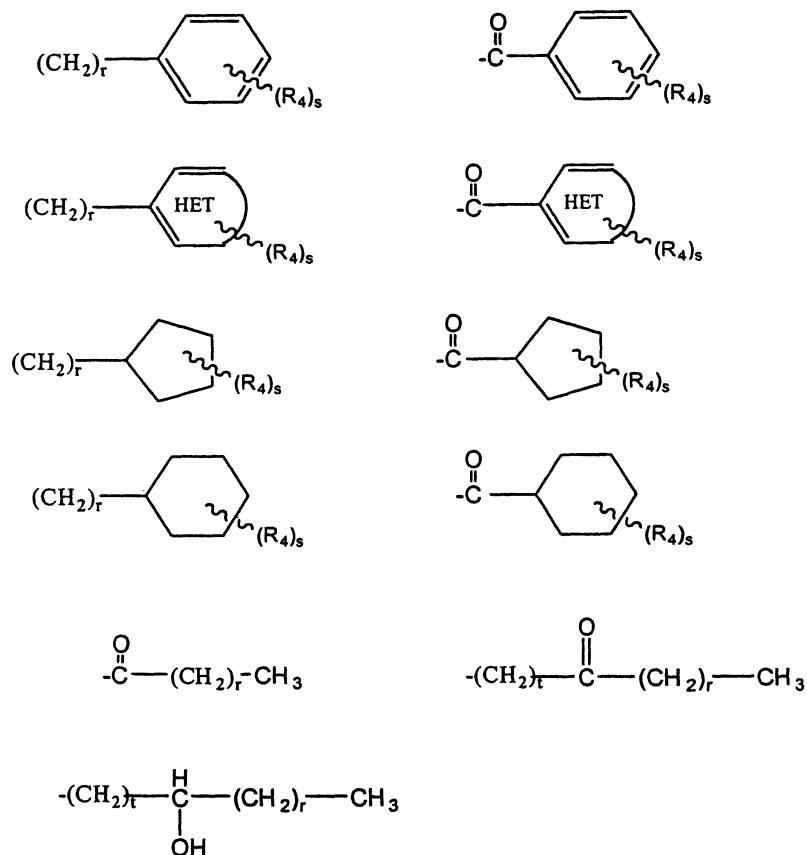
R_1 獨立為 H、含 1 至 6 個碳之烷基、或含 1 至 6 個碳之氟烷基；

R_2 獨立為 H、含 1 至 8 個碳之烷基、或含 1 至 8 個碳之氟烷基；

R'_2 獨立為 H、含 1 至 8 個碳之烷基、或含 1 至 8 個碳之氟烷基；

R_3 為氫、含 1 至 10 個碳之烷基、經氟取代之含 1 至 10 個碳之烷基、鹵素、含 1 至 10 個碳之烷氧基、或含 1 至 10 個碳之烷硫基， NO_2 、 NH_2 、 $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烯基、 NR_1H 或 $\text{N}(\text{R}_1)_2$ 、苄氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-取代之苄氧基、含 1 至 10 個碳之羥基烷基，或

R_3 係選自下列所示之組群：




R_4 為 H、鹵素含 1 至 10 個碳之烷基、經氟取代之含 1 至 6 個碳之烷基、含 1 至 10 個碳之烷氧基、或含 1 至 10 個碳之烷硫基；

m 為 0 至 3 之整數；

r 為 1 至 10 之整數；

s 為 1 至 4 之整數；

t 為 1 至 5 之整數；

 代表具有 1 至 3 個選自 N、S 及 O 所成組群之雜原子之 5 或 6 員雜芳基；

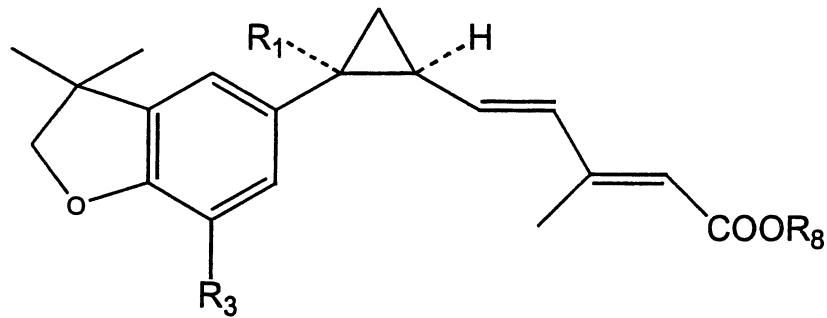
B 為 COOH 或其醫藥可接受性鹽、 COOR_8 、 $\text{COOCH}_2\text{COR}_7$ 、 $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{11}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCOR}_{11}$ 、 CHO 、 $\text{CH}(\text{OR}_{12})_2$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_{13}\text{O})$ 、 $-\text{COR}_7$ 、 $\text{CR}_7(\text{OR}_{12})_2$ 、

$CR_7(OR_{11}O)$ ，其中 R_7 為含 1 至 5 個碳之烷基、環烷基或烯基， R_8 為 1 至 10 個碳之烷基或其中烷基具有 1 至 10 個碳之(三甲基矽烷基)烷基、或 5 至 10 個碳之環烷基、 CH_2OCOR_{12} ，或 R_8 為苯基或低碳烷基苯基， R_9 及 R_{10} 獨立為氫、1 至 10 個碳之烷基或 5-10 個碳之環烷基、或苯基、羥基苯基或低碳烷基苯基， R_{11} 為 1 至 6 個碳之烷基、苯基或低碳烷基苯基， R_{12} 為 1 至 6 個碳之烷基，及 R_{13} 為 2-5 個碳之二價烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 O。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 S。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為二價環丙基。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為二價苯基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為二價吡啶基。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為二價咪喃或噻吩基。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 為 COOH 或其醫藥可接受性鹽，或為 $COOR_8$ 。
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為含 1 至 10 個碳之烷基。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為鹵素。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為苯基、經鹵素取代之苯基、經含 1 至 10 個碳之烷氧基取代之苯基、經 1 或 2 個含 1 至 10 個碳之烷基取代之苯基、苯基甲基、或經 1 或 2 個含 1 至 10 個碳之烷基取代之苯基甲基。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_3 為 $\text{CO}-(\text{CH}_2)_1-\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_t-\text{CO}-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_t-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$ 或環己基甲基。

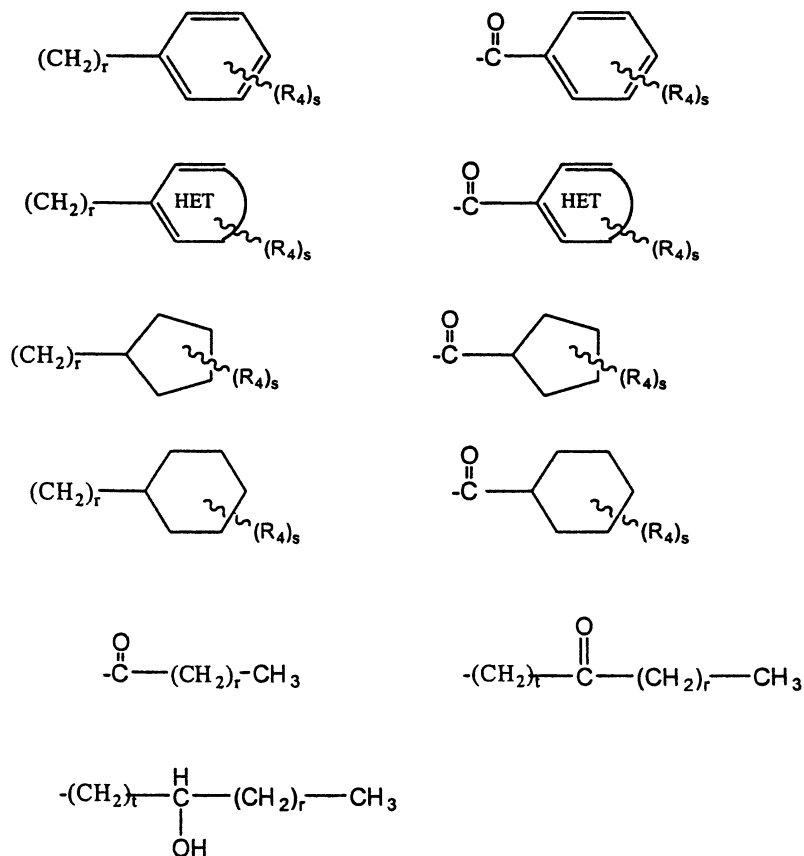
13. 一種下式之化合物，



其中 R_1 為 H 或 甲基；

R_8 為 H、含 1 至 6 個碳之烷基或醫藥可接受性陽離子，及

R_3 為 氫、含 1 至 10 個碳之烷基、鹵素、含 1 至 10 個碳之烷氧基、或 R_3 係選自下列所示之組群：



其中 R_4 為 H、鹵素、含 1 至 10 個碳之烷基、含 1 至 10 個碳之烷氧基；

m 為 0 至 3 之整數；

r 為 1 至 10 之整數；

s 為 1 至 4 之整數；

t 為 1 至 5 之整數。

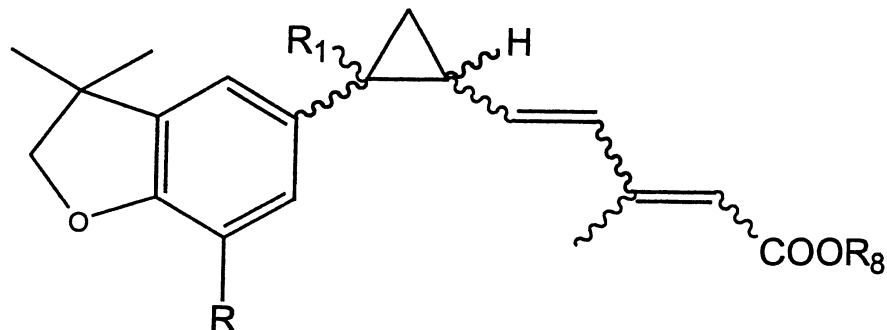
14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_3 為 H。
15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R_8 為 H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
16. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_3 為 CH_3 。
17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R_8 為 H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
18. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_3 為 CH_2CH_3 。
19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R_8 為 H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
20. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_3 為異丙基。
21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R_8 為 H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
22. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_3 為第三丁基。
23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_8 為 H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
24. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_3 為苯基。
25. 如申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R_8 為 H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。

26. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為第三丁基甲基。
27. 如申請專利範圍第26項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
28. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為苯基甲基。
29. 如申請專利範圍第28項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
30. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為正己基。
31. 如申請專利範圍第30項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
32. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為Br。
33. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
34. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為2-甲基苯基。
35. 如申請專利範圍第34項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
36. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為2,6-二甲基苯基。
37. 如申請專利範圍第36項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
38. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為4-第三丁基苯基。
39. 如申請專利範圍第38項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。

40. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為2-正庚基苯基。
41. 如申請專利範圍第40項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
42. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為H。
43. 如申請專利範圍第42項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為H。
44. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為 $CH_2CH_2CO(CH_2)_3CH_3$ 。
45. 如申請專利範圍第44項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
46. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為 $CH_2CH_2CHOH(CH_2)_3CH_3$ 。
47. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
48. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為 CH_2 -環己基。
49. 如申請專利範圍第48項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
50. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為4-氟苯基。
51. 如申請專利範圍第50項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。
52. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 R_3 為4-甲氧基苯基。
53. 如申請專利範圍第52項之化合物，其中 R_8 為H、醫藥可接受

受性陽離子或乙基，且其中 R_1 為甲基。

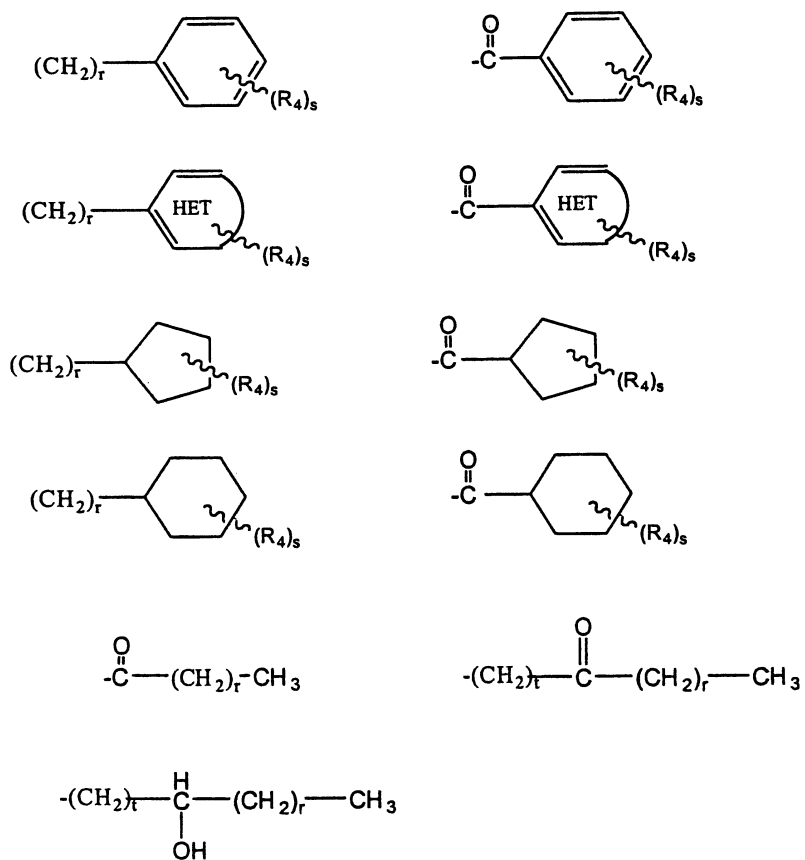
54. 一種下式之化合物，



其中 R_1 為H或甲基；

R_8 為H、含1至6個碳之烷基或醫藥可接受性陽離子，及

R_3 為氫、含1至10個碳之烷基、鹵素、含1至10個碳之烷氧基、或 R_3 係選自下列所示之組群：



其中 R_4 為H、鹵素、含1至10個碳之烷基、含1至10個碳

之烷氧基；

m為0至3之整數；

r為1至10之整數；

s為1至4之整數；

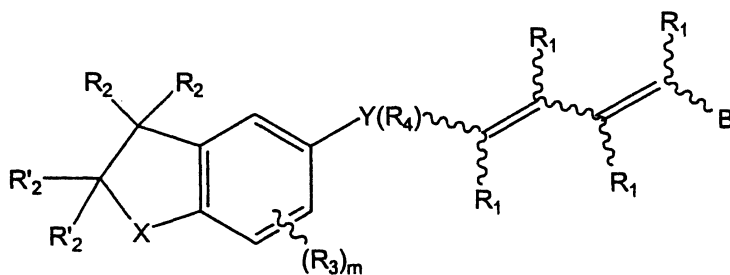
t為1至5之整數。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 1