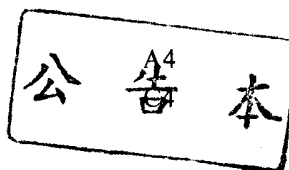


申請日期	87 年 5 月 20 日
案 號	87107919
類 別	C07D 307/48, A61K 31/34



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 472051 <u>新 型</u>		
一、發明 名稱	中 文	2, 3-二氫苯并呋喃衍生物
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(1) 石川彰 (2) 加藤好章 (3) 田村邦雄
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內 (2) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內 (3) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 中外製藥股份有限公司 中外製藥株式會社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治

申請日期	87 年 5 月 20 日
案 號	87107919
類 別	C07D ^{307/28} A61K ^{31/34}

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 高嶋佳昭 (5) 進士修
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (4) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內
	住、居所	(5) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝
訂
線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

日本 1997 年 5 月 23 日 9-170889 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係有關一種對治療腎臟病之藥物及內臟器官保存劑為有效成分之 2, 3 - 二氫苯并呋喃衍生物，且為新型之 2, 3 - 二氫苯并呋喃衍生物。

對人體而言，腎臟係屬於較易受氧化應力的器官之一。長久以來人們皆知活性氧及自由基所造成的基傷害對急性腎功能失調、藥物腎衰竭、絲球體腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎功能失調、腎移植等各種腎疾病具有重要性。近年來又以脂質對細胞傷害時所扮演之角色倍受注目 (Keane WF. Lipids and the Kidney. Kidney Int, 46 : 910 - 920, 1994 ; 樋口千惠子、佐中孜「腎臟病」，抗氧化物質～自由基及人體防禦 (= 木銳雄、島崎弘美・美濃真編) 學會出版中心，223 - 229, 1994 ; 青柳一正「抗氧化劑・淨化劑治療了腎臟病」治療學，26 : 592 - 596, 1992)。但，目前為止抗氧化劑，特別是脂質過氧化抑制劑對腎臟病的效果並不完全清楚，亦無任何有關適用於治療、預防腎臟病及適用為內臟器官保存劑之具有抑制脂質過氧化作用的化合物報告。

維生素 E (α 生育酚) 係一種天然的有效抑制脂質過氧化之物質，另外亦有將其使用於腎移植及腎阻血物的報告 (丸林誠二、土肥雪彥、川崎尙「腎保存及活性氧」，腎透析，24 : 785 - 790, 1988 ; Takenaka. M, Tatsukawa Y, Dohi K, Ezaki H, Matsukawa K, Kawasaki T. Tvansplantation, 32 : 137 - 141, 1981)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (2)

但其效果不足，主要係因其只限於人體內之膜、脂質表面附近起作用，而對膜及脂質內部不具抑制脂質過氧化之作用 (Niki E. Chem Phys Lipids, 44 : 227 - 253 , 1987)。另外，人體內若能儲存多量的維生素 E (中村哲也「維生素 E 之吸收、分布、排泄」，維生素 E - 基礎及臨床 (五十嵐修編)、醫齒藥出版，33 - 58 , 1985) 時，可期待其對膜及脂質表面附近具有抑制脂質過氧化之作用。但，對膜及脂質內部而言，人體所具有的防止脂質過氧化機構稍嫌薄弱，因此，如何抑制膜及脂質內部之脂質過氧化係治療、預防腎臟病的重要一環。另外，亦有使用脂溶性抗氧化物質之內丁酚的各種腎臟藥物之效果的報告 (Modi ks, Schreiner GF, Purkerson ML, J. Lab Clin Med, 120 : 310 - 317 , 1992 ; Bird JE Milhoan K, Wilson CB, Young SG, Mundy CA, Parthasarathy S, Blantz RC. J. Clin Invest, 81 : 1630 - 1638 , 1988 ; Hirano T, Mamo Jcl, Nagano S, Sugisaki T. Nephron, 58 : 95 - 100 , 1991) 及，內丁酚、butylated hydroxytoluene 與單純苯酚性化合物對過氧化脂質自由基之反應速度較 α 生育酚的低一位數以上之報告 (Gotoh N, Shimizu K, Komuro E, Tsuchiya J. Noguchi N, Niki E. Biochem Biophys Acta, 1128 : 147 - 154 , 1992 ; Burton GW, Ingold Ku. J Am Chem Soc, 103 : 6472 - 6477 , 1981)，但其保護腎機能之效果仍不足。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

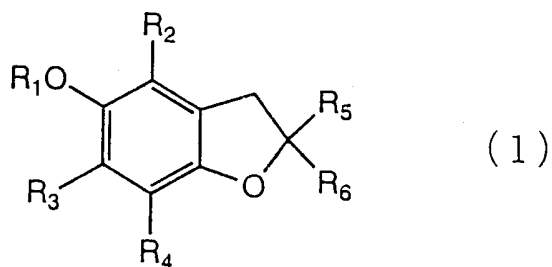
五、發明說明 (3)

因此，對預防與治療各種腎臟病及保存內臟器官而言，維生素 E 中具有能抑制難於抑制之脂質過氧化的強效性細胞保護物質。

雖然目前為止已發現此類對腎細胞具有強效保護細胞作用之 4, 6 - 二 - t - 丁基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃衍生物的化合物 (特開平 10 - 72458, WO 97 / 9701729)，但並無不具 t - 丁基或僅具 1 個 t - 丁基之 2, 3 - 二氫苯并呋喃衍生物及其作用的報告。

為解決上述問題，經本發明者們專心研究後發現，具有特定之取代基的 2, 3 - 二氫苯并呋喃衍生物對腎細胞具有強效性保護細胞之作用，而完成本發明。

即，本發明係提供一種含有一般式 (1)



(其中， R_1 為氫原子或醯基； R_2 、 R_3 及 R_4 為分別相同或相異之氫原子、低級烷基或低級鏈烯基； R_5 及 R_6 為分別相同或相異之氫原子、可含取代基之烷基、可含取代基之鏈烯基、可含取代基之炔基或可含取代基之芳基，又， R_5 與 R_6 可一起形成為環烷基，或含 1 個以上之氧原子、硫原子或者烷基取代氮原子之飽和雜環基。但， R_2 及 R_3 不可同時為 t - 丁基。) 所示之化合物，其光學活性體及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

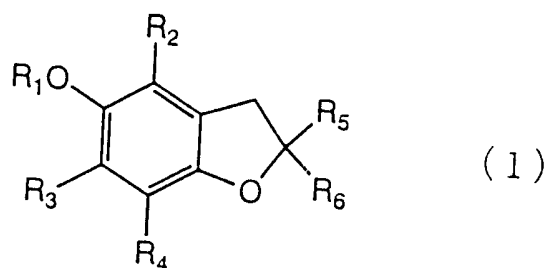
線

五、發明說明 (4)

醫藥上所容許之鹽與有效成分的腎臟治療藥。

又，本發明係提供一種含上述一般式 (1) 所示之化合物，其光學活性物及醫藥上所容許之鹽的有效成分之內臟器官保存劑。

另外，本發明係提供一種一般式 (1)



(其中， R_1 為氫原子或可具有取代基之醯基； R_2 、 R_3 及 R_4 分別為相同或相異之氫原子、低級烷基或低級鏈烯基，但 R_2 及 R_3 中僅有一方為 t - 丁基，不可同時為 t - 丁基； R_5 及 R_6 分別為相同或相異之氫原子，可含取代基之烷基，可含取代基之鏈烯基、可含取代基之炔基或可含取代基之芳基，又， R_5 與 R_6 可一起形成為環烷基，或者含 1 個以上之氧原子、硫原子或烷基取代氮原子之飽和雜環基。但，除去 R_4 為 2 - 丙烯基及， R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 中 3 個以上為氫原子及， R_2 、 R_4 同為氫原子且 R_5 、 R_6 同為甲基及， R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 同為甲基等情形。) 所示之化合物，其光學活性物及醫藥上所容許之鹽。

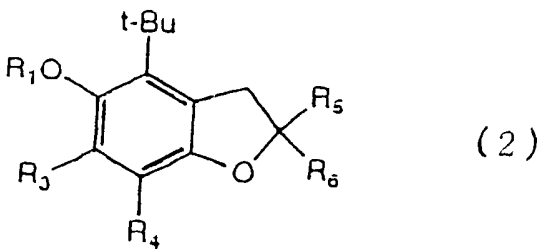
就單側面而言，此一般式 (1) 之化合物如一般式 (2) 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

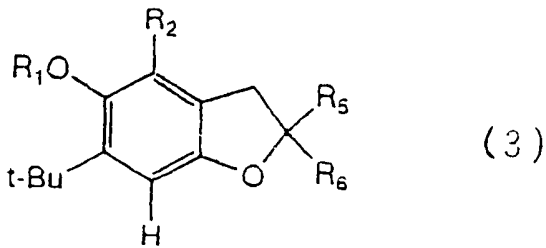
線

五、發明說明 (5)



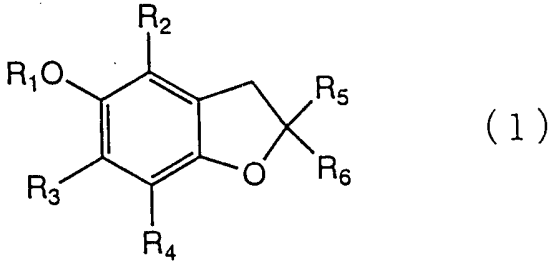
(其中， R₄ 為氫原子或 t - 丁基； R₁、 R₃、 R₅ 及 R₆ 同上述。)

又，此一般式 (1) 之另一側面如一般式 (3) 所示。



(其中， R₁、 R₂、 R₅ 及 R₆ 同上述。但， R₂、 R₅ 及 R₆ 之碳數的合計量至少為 3。)

另外，本發明係提供一種一般式 (1)



(其中， R₁ 為氫原子或可具取代基之鹵基； R₂ 及 R₄ 同為 t - 丁基； R₃、 R₅ 及 R₆ 同為氫原子。) 所示之化合物、其光學活性物及醫藥上所容許的鹽。

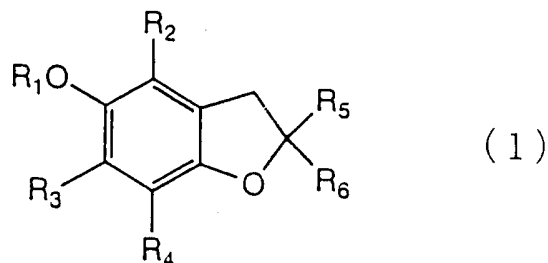
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (6)

又，本發明係提供一種一般式 (1)



(其中， R_1 為氫原子或可具取代基之鹵基； R_2 、 R_3 及 R_4 分別為相同或相異之氫原子、低級烷基或低級鏈烯基，但， R_2 及 R_3 均不為 t -丁基； R_5 及 R_6 分別為相同或相異之可具取代基的碳數 1 ~ 10 之烷基，可具取代基之碳數 2 ~ 10 的鏈烯基，可具取代基之碳數 2 ~ 10 的炔基或可具取代基之碳數 6 ~ 10 的芳基，又， R_5 及 R_6 同一起形成為碳數 3 ~ 8 的環烷基，或者形成含 1 ~ 3 個氧原子、硫原子或烷基取代氮原子的 5 ~ 12 員飽和雜環。但，除去 R_2 、 R_3 及 R_4 同為獨立之氫原子或甲基及， R_2 及 R_3 分別為氫原子、甲基、異丙基或 α -丙烯基且 R_5 及 R_6 同為甲基及， R_2 為異丙基且 R_3 及 R_4 同為甲基及， R_2 為 n -丁基且 R_3 、 R_5 及 R_6 同為甲基等情形) 。) 所示之化合物，其光學活性物及醫藥上所容許之鹽。

就一般式 (1) 所示化合物之取代基而言， R_1 為氫原子或可具取代基之鹵基。又，此鹵基包含碳數 1 ~ 7 之鹵基，其例如，乙鹵、甲鹵、丙鹵、三甲基乙鹵基及苯鹵基等。而具取代基之鹵基例子如，苄基羥基羰基、胺基乙鹵基、 N -甲基胺基乙鹵基及 N ， N -二甲基胺基乙鹵基等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

。但，其中又以 R_1 為氫原子較佳。

R_2 、 R_3 及 R_4 為氫原子、低級烷基或低級鏈烯基。又，此低級烷基可為，碳數 1 ~ 6 之直鏈或支鏈狀烷基，其例如，甲基、乙基、n - 丙基、i - 丙基、n - 丁基、s - 丁基及 t - 丁基等。此低級鏈烯基可為碳數 2 ~ 6 之直鏈或支鏈狀鏈烯基，其例如，乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

理論上雖無限制，但，因一般式 (1) 內具有苯環時可賦予適度排水性，而抑制身體內膜及脂質內部的脂質過氧化，故對腎細胞具有強效性細胞保護作用，因此，本發明一般式 (1) 所示化合物中接鄰或接近於 $R_1 O -$ 所示之羥基或醯羥基的 R_2 、 R_3 及 R_4 較佳為，能賦予適度排水性之基。

因而 R_2 、 R_3 及 R_4 中 1 或 2 個較佳為碳數 3 ~ 6 之烷基或鏈烯基，又以碳數 3 ~ 4 之支鏈狀烷基更佳，最佳為 t - 丁基。

較佳之樣態為， R_2 、 R_3 及 R_4 中之 1 或 2 者分別為碳數 3 ~ 6 之支鏈狀烷基或鏈烯基，而其他為氫原子。更佳為， R_2 及 R_3 中 1 或 2 者分別為碳數 3 ~ 6 之支鏈狀烷基或鏈烯基，又， R_2 及 R_3 之碳數合計量為 8 或以下， R_4 為氫原子。最佳之樣態為， R_2 及 R_3 中一方為 t - 丁基，又， R_2 及 R_3 之碳數為 8 或以下， R_4 為氫原子。另一較佳樣態為， R_2 、 R_3 及 R_4 中 1 或 2 者為 t - 丁基，其他為氫原子，又， R_2 、 R_3 及 R_4 之碳數合計量為 8 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

以下。

R₅ 及 R₆ 分別為相同或相異之氫原子，可具取代基之烷基，可具取代基之鏈烯基，可具取代基之炔基或可具取代基之芳基。又，此烷基可為碳數 1 ~ 20，又以 1 ~ 10 為佳，更佳為 1 ~ 6 而最佳為 2 ~ 6 之直鏈或支鏈狀烷基，其例如，甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、s-丁基、t-丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。此鏈烯基可為，碳數 2 ~ 20，又以 2 ~ 10 為佳，最佳為 2 ~ 6 之直鏈或支鏈狀鏈烯基，其例如，乙烯基、烯丙基、丁烯基等。此芳基較佳為碳數 6 ~ 20，又以 6 ~ 10 更佳之芳香族碳化氫除去 1 個氫原子後的 1 價取代基，其例如，苯基、甲苯基、二甲苯基、聯苯基、萘基、蒽基、菲基等。

R₅ 及 R₆ 為烷基、鏈烯基、炔基或芳基時，其所具有之取代基可為鹵原子、低級烷基、低級鏈烯基、羥基，或胺基、二甲基胺基等之取代胺基，或烷氧基、芳基羥基、硝基、三氟甲基、苯基、乙醯氧基等。又，此鹵原子之例子如，氟、溴、氯及碘等。此低級烷基及低級鏈烯基之例子同 R₂ 所示。此烷氧基及芳基羥基例子如，上述 R₅ 及 R₆ 所示之由烷基及芳基所衍生的烷基羥基及芳基羥基。

另外，R₅ 及 R₆ 可一起形成為環烷基，或者含 1 個以上之氧原子、硫原子或烷基取代氮原子之飽和雜環基。又，此環烷基係指，碳數 3 ~ 8，又以 5 ~ 8 為佳之環烷基，其例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (9)

環辛基等。此含氧原子、硫原子或烷基取代氮原子之飽和雜環基中包含著，含有 1 ~ 3 個前述異原子之 5 ~ 12 員飽和雜環基，其例如，四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、N - 甲基哌啶基等。

若一般式 (1) 所示化合物中的 R₂ 為 t - 丁基時，其中較佳之取代基如下。

即，R₁ 較佳為氫原子、乙醯基、三甲基乙醯基、苄基、羥基、羰基、胺基、乙醯基、N - 甲基胺基、乙醯基、N，N - 二甲基胺基、乙醯基，其中又以氫原子、乙醯基、三甲基乙醯基、N，N - 二甲基胺基、乙醯基特別佳。

R₃ 較佳為，氫原子、甲基、乙基、n - 丙基、i - 丙基、i - 丁基，其中又以氫原子、i - 丙基特別佳。

R₄ 較佳為，氫原子、甲基、n - 丙基、i - 丁基、t - 丁基，其中又以氫原子、t - 丁基特別佳。

R₅ 較佳為，氫原子、甲基、乙基、n - 丙基、i - 丙基、n - 丁基、i - 丁基、s - 丁基、t - 丁基、n - 戊基、苄基、羥基、甲基、胺基、甲基、N，N - 二甲基胺基、甲基，其中又以氫原子、甲基、n - 戊基、苄基、羥基、甲基、胺基、甲基、N，N - 二甲基胺基、甲基特別佳。

R₆ 較佳為，氫原子、甲基、乙基、n - 丙基、i - 丙基、n - 丁基、i - 丁基、s - 丁基、t - 丁基、n - 戊基、苄基，其中又以氫原子、甲基、n - 戊基、苄基特別佳。

R₅ 及 R₆ 一起所形成的環較佳為，環戊基、環己基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

環庚基、環辛基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、N-甲基哌啶基，其中又以環戊基、環己基、環庚基四氫吡喃基特別佳。

若一般式 (1) 所示化合物中的 R_3 為 t-丁基時，其中較佳之取代基如下。

即， R_1 較佳為，氫原子、乙醯原子、三甲基乙醯基、苄基羥基羰基、胺基乙醯基、N-甲基胺基乙醯基、N，N-二甲基胺基乙醯基，其中又以氫原子、乙醯基、三甲基乙醯基、N，N-二甲基胺基乙醯基特別佳。

R_2 較佳為，氫原子、甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、i-丁基、s-丁基、烯丙基、甲代烯丙基，其中又以氫原子、甲基、n-丙基、i-丙基、i-丁基、s-丁基特別佳。

R_4 較佳為，氫原子、甲基、n-丙基，其中又以氫原子特別佳。

R_5 較佳為，氫原子、甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、i-丁基、s-丁基、t-丁基、n-戊基、苄基、羥基甲基、胺基甲基、N，N-二甲基胺基甲基，其中又以氫原子、甲基、n-戊基、苄基、羥基甲基、胺基甲基、N，N-二甲基胺基甲基特別佳。

R_6 較佳為，氫原子、甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、i-丁基、s-丁基、t-丁基、n-戊基、苄基等，其中又以氫原子、甲基、n-戊基、苄基特別佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

R₅ 及 R₆ 一起形成之環較佳為，環戊基、環己基、環庚基、環辛基、四氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、N-甲基哌啶基等，其中又以環戊基、環己基、環庚基、四氫吡喃基特別佳。

又，較佳之樣態的 R₁ 為氫原子或碳數 1 ~ 7 之鹵基；R₂、R₃ 及 R₄ 中 1 或 2 者分別為碳數 3 ~ 6 之支鏈狀烷基或鏈烯基，且其他之 R₂、R₃ 及 R₄ 為氫原子；R₅ 及 R₆ 分別為氫原子或碳數 1 ~ 20 之烷基，或 R₅ 及 R₆ 一起形成碳數 3 ~ 8 之環烷基。其中更佳之樣態的 R₁ 為氫原子；R₂ 及 R₃ 中 1 或 2 者分別為碳數 3 ~ 6 之支鏈狀烷基或鏈烷基，且 R₂ 及 R₃ 之碳數合計量為 8 或以下；R₄ 為氫原子；R₅ 及 R₆ 分別為氫原子或碳數 1 ~ 10 之烷基，或者 R₅ 及 R₆ 一起形成碳數 3 ~ 8 之環烷基。最佳之樣態係，R₁ 為氫原子；R₂ 及 R₃ 中一方為 t-丁基，且 R₂ 及 R₃ 之碳數合計量為 8 或以下；R₄ 為氫原子；R₅ 及 R₆ 分別為氫原子或碳數 1 ~ 6 之烷基，或者 R₅ 及 R₆ 一起形成碳數 5 ~ 8 之環烷基。又，另一種較佳之樣態係，R₁ 為氫原子；R₂、R₃ 及 R₄ 中 1 或 2 者為 t-丁基，且其他之 R₂、R₃ 及 R₄ 為氫原子，R₂、R₃ 及 R₄ 之碳數合計量為 8 或以下；R₅ 及 R₆ 分別為氫原子或碳數 1 ~ 6 之烷基，或者 R₅ 及 R₆ 一起形成碳數 5 ~ 8 之環烷基。

因本發明之一般式 (1) 所示化合物具有不對稱中心，故具有光學活性。本發明除了包含消旋體外，另包含光學活性體本身。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

一般式 (1) 之化合物則可依其取代基而形成酸或碱之附加鹽。因此，本發明中亦包含一般式 (1) 所示化合物之醫藥上所容許的鹽。又，一般式 (1) 之化合物的酸附加鹽例子如，鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽、或醋酸鹽、乳酸鹽、草酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、P - 甲苯磺酸鹽等有機酸鹽。另外，一般式 (1) 之化合物的碱附加鹽例子如，鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鋁鹽、銨鹽等無機之碱鹽或有機胺鹽。

本發明之化合物中較佳的例子如下：4，7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃、4，7 - 二 - t - 丁基 - 2 - 甲基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃、4，7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃、4，7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，2 - 二甲基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃、6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，2 - 二甲基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃、6 - t - 丁基 - 2，2 - 二 - n - 戊基 - 5 - 羥基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃、6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1' - 環庚烷、6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 丙烯基) - 2，3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1' - 環庚烷、6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - n - 丙基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1' - 環庚烷、6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2，3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1' - 環庚烷、6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 甲基丙基) - 2，3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

— 二氫苯并呋喃 — 2 — 螺 — 1' — 環庚烷、6 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 4 — (1 — 甲基 — 2 — 丙烯基) — 2, 3 — 二氫苯并呋喃 — 2 — 螺 — 1' — 環庚烷、6 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 4 — (1 — 甲基丙基) — 2, 3 — 二氫苯并呋喃 — 2 — 螺 — 1' — 庚烷、6 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 4 — 甲基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃 — 2 — 螺 — 1' — 環庚烷、6 — t — 丁基 — 4 — 乙基 — 5 — 羥基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃 — 2 — 螺 — 1' — 環庚烷、6 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃、6 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 2 — 甲基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃、2, 2 — 二乙基 — 5 — 羥基 — 4, 6 — 二異丙基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃、5 — 羥基 — 2, 2 — 二甲基 — 4, 6 — 二異丙基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃、6 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 2, 2, 4 — 三甲基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃、6 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 2, 2 — 二甲基 — 4 — 異丙基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃、4 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 2, 2 — 二甲基 — 6 — 異丙基 — 2, 3 — 二氫苯并呋喃。

本發明之腎臟病治療藥的有效成分之一般式 (1) 所示化合物中，亦可添加對生理無害之固體或液體製劑載體，以作為各種醫藥組成物。又，此醫藥組成物可因應投藥方式而調製成各種製劑形態。其例如，錠劑、顆粒劑、丸劑、膠囊、水劑、糖漿、懸浮劑、乳劑或注射劑等。所使用之製劑載體可為，一般所使用之賦型劑、結合劑、解體劑、潤滑劑、被覆劑、溶解補助劑、乳化劑、懸浮化劑、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

安定化劑或溶劑等。

本發明之腎臟病治療藥則可使用於慢性腎功能失調、糖尿病性腎症、絲球體腎炎、免疫複合體腎炎、急性腎功能失調、cisplatin 等鉑配位化合物系制癌劑或廣大黴素與藥劑所造成的腎衰竭、百草枯與農藥所造成的腎衰竭、尿毒症等各種腎臟疾病。而實際的一般式 (1) 所示化合物的投藥劑量則可依患者年齡性別、體重、症狀輕重、投藥方式等有所不同，但，一般所容許之成人的有效一日用量例如為 $1 \sim 1000 \text{ mg}$ ，又以 $10 \sim 500 \text{ mg}$ 較佳。又，以此劑量治療時對患者投藥方式較佳為，一日量分 $1 \sim 3$ 次方式。

又，一般式 (1) 所示化合物亦可作為內臟器官保存劑之有效成分。至於使用一般式 (1) 所示化合物之內臟保存劑的對象可為，人類及動物的任何內臟器官，例如人類及動物的腦、心臟、腎臟、胰臟、肺、肝臟及骨髓細胞等，其中又以腎臟最適合。又，於移植內臟器官時，使用本發明之化合物保存摘自施體的內臟器官之情形下，為了使內臟器官衰竭降到最低點，可將其加入保存液中或灌流液中。另外，使用本發明之化合物可抑制摘出內臟器官的惡化，而維持移植前內臟器官的功能。

必要時以本發明一般式 (1) 所示化合物作為保存液保存器官時，其一般容許的有效一日用量較佳為，例如將 $1 \sim 1000 \text{ mg}$ 以例如 $0.1 \sim 100000 \text{ mg} / \ell$ 之濃度方式溶解於保存液後再使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

下面將以實施例及試驗例詳細說明本發明，但非限於此例。

實施例 1 4，7-二-t-丁基-5-羥基-2，3-二氫苯并呋喃

冰冷下將甲磺酸 10 ml 滴入 4-t-丁基-5-羥基-2，3-二氫苯并呋喃 [J. Org. Chem, 53, 4135 (1988)] 2.84 g 之 t-丁基醇 10.0 g 及氯仿 20 ml 溶液中，並於 0℃ 下攪拌 15 分鐘後，注入冰水中。其次，利用 1 N 氫氧化鈉水溶液中和此混合液，再以醋酸乙基萃取。其後，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，再利用硫酸鎂酐乾燥後予以濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (n-己烷) 使濃縮物精製，得 4，7-二-t-丁基-5-羥基-2，3-二氫苯并呋喃白色結晶 1.78 g (收獲率 48%)。

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

δ ppm : 1.29 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H), 3.35 (t, 2 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 4.10 (s, 1 H), 4.39 (t, 2 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.39 (s, 1 H),

Mass : 248 (M^+)

實施例 2 4，7-二-t-丁基-5-羥基-2-甲基-2，3-二氫苯并呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

1) 合成 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基苯并呋喃

將 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基苯并呋喃 [J. Org. Chem. 53, 4135 (1988)] 40.0 g、苄基溴化物 43.0 及碳酸鈣 28.8 g 溶解於 N, N - 二甲基甲醯胺 200 ml 中，並於室溫下攪拌一天一夜。其次，於減壓下餾去 N, N - 甲基甲醯胺後，加入水再以醋酸乙基萃取。其後，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨萃取層，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著以矽膠柱色譜 (含 10 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 予以精製，得無色油狀物質之 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基苯并呋喃 49.1 g (收穫率 83 %)。

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

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

Mass : 280 (M^+)

2) 合成 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基 - 2 - 甲醯苯并呋喃

冰冷下將羥基氯化磷 26.2 ml 滴入 N, N - 二甲基甲醯胺 17 ml 中，再滴入 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基苯并呋喃 40.0 g 之 N, N - 二甲基甲醯胺 10 ml 溶液。於室溫下攪拌 20 分鐘後，再於 80 °C 下攪拌 2 小時。冷卻後利用注入水中之醋酸乙基萃取。其次，利用飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗淨萃取層後，利用硫酸鎂酐予以乾燥後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

濃縮。接著利用矽膠柱色譜使濃縮物精製，得淡黃色固體之 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基 - 2 - 甲醯苯并呋喃 16.2 g (收穫率 36%)。

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

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

Mass: 308 (M^+)

m.p.: 135.7 °C

3) 合成 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基苯并呋喃

將 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基 - 2 - 甲醯苯并呋喃 1.0 g 溶解於醋酸乙基 50 ml 及醋酸 2 ml 之混合溶劑中，再加入 10% 鈹碳 1.0 g，於氫氣下激烈攪拌 20 小時。其次，濾除鈹碳後予以濃縮，再利用矽膠柱色譜 (含 20% 醋酸乙基之 n - 己烷) 予以精製後，得白色結晶之 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基苯并呋喃 0.11 g (收穫率 17%)。

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

δ ppm: 1.48 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.60 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (18)

M a s s : 2 0 4 (M ⁺)

4) 合成 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

將三乙基矽烷 2 . 8 ml 加入 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基苯并呋喃 0 . 2 5 g 中，並於冰冷下滴入三氟醋酸 1 . 4 ml 。其次，於 0 °C 下攪拌 1 5 分鐘及室溫下攪拌 1 8 小時後，再利用醋酸乙基萃取注入冰水中之混合液。其後，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨萃取層，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 2 0 % 醋酸乙基之 n - 己烷）予以精製後，得白色結晶之 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 0 . 1 8 g （收穫率 7 4 % ）。

¹ H N M R (6 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 4 0 (d , 3 H , J = 4 . 0 H z) , 1 . 4 8 (s , 9 H) , 2 . 7 8 - 3 . 2 9 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 7 8 (m , 1 H) , 4 . 4 2 - 5 . 0 4 (m , 1 H) , 5 . 3 0 (s , 1 H) , 6 . 4 6 (s , 2 H)

m a s s : 2 0 6 (M ⁺)

5) 合成 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

冰冷下將甲烷磺酸 3 ml 滴入 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

檢

五、發明說明 (19)

— 2 — 甲基 — 2 , 3 — 二氫苯并呋喃 0 . 7 7 g 、 t — 丁基醇 1 . 5 g 及氯仿 6 ml 之溶液中，並於 0 °C 下攪拌 1 0 分鐘後，再利用注入冰水中之醋酸乙基予以萃取。其次，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨萃取層，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（氯仿）予以精製後，得白色結晶之 4 , 7 — 二 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 2 — 甲基 — 2 , 3 — 二氫苯并呋喃 0 . 5 5 g （收穫率 5 7 % ）。

$^1\text{H NMR}$ (6 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 2 9 (s , 9 H) , 1 . 4 1 (d , 3 H , J = 4 . 0 H z) , 1 . 4 3 (s , 9 H) , 2 . 7 3 — 3 . 1 7 (m , 1 H) , 3 . 2 3 — 3 . 7 3 (m , 1 H) 4 . 3 8 — 4 . 8 8 (m , 1 H) , 4 . 6 8 (s , 1 H) , 6 . 4 2 (b r , 1 H)

M a s s : 2 6 2 (M ⁺)

實施例 3 4 , 7 — 二 — t — 丁基 — 5 — 羥基 — 2 — n — 辛基 — 2 , 3 — 二氫苯并呋喃

1) 合成 5 — 苄基羥基 — 4 — t — 丁基 — 2 — (1 — 辛烯基) 苯并呋喃

於氮氣下，使 n — 庚基苯基磷溴化物 1 . 8 4 懸浮於四氫呋喃 1 0 ml 中，再將 n — 丁基鉀 (1 . 6 M n — 戊烷溶液) 2 . 6 ml 滴入此懸浮液中。於室溫下攪拌 3 0 分鐘後，再滴入實施例 2 — 2) 所合成的 5 — 苄基羥基 — 4 —

五、發明說明 (20)

t - 丁基 - 2 - 甲醯苯并呋喃 1 . 0 g 之四氫呋喃 1 0 ml 溶液。其次，予以 3 0 分鐘的加熱回流，冷卻後加入飽和氯化銨水溶液，再以氯仿萃取。其後，利用硫酸鎂酐使有機層乾燥後濃縮，再利用矽膠柱色譜（氯仿）使殘渣精製後，得無色油狀物質之 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基 - 2 - （1 - 辛烯基）苯并呋喃 1 . 1 4 g （收穫率 9 1 % ）。

$^1\text{H NMR}$ (6 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 0 . 8 9 (t , 3 H , J = 6 . 0 H z) , 1 . 1 3 - 1 . 7 2 (m , 8 H) , 1 . 5 6 (s , 9 H) , 1 . 9 3 - 2 . 6 2 (s , 2 H) , 5 . 0 3 (s , 2 H) , 6 . 0 2 - 6 . 4 0 (m , 2 H) , 6 . 7 8 - 7 . 4 6 (m , 8 H)

M a s s : 3 9 2 (M ⁺)

2) 合成 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基苯并呋喃

將 5 - 苄基羥基 - 4 - t - 丁基 - 2 - （1 - 辛烯基）苯并呋喃 1 . 1 g 溶解於醋酸 5 0 ml 中，再加入 1 0 % 鈀碳，於氫氣下攪拌 3 6 小時。濾除鈀碳後予以濃縮，再利用矽膠柱色譜（氯仿）予以精製後，得淡黃色油狀物質之 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基苯并呋喃 0 . 6 g （收穫率 6 9 % ）。

$^1\text{H NMR}$ (6 0 M H z , C D C l ₃)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (21)

δ p p m : 0 . 8 7 (t , 3 H , J = 6 . 0 H z) , 1 . 0 6 - 1 . 8 3 (m , 1 2 H) , 1 . 5 7 (s , 9 H) , 2 . 7 0 (t , 2 H , J = 7 . 0 H z) , 4 . 6 7 (s , 1 H) , 6 . 5 0 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) 6 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z)

M a s s : 3 0 2 (M ⁺)

3) 合成 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

將三乙基呋喃 2 . 8 ml 加入 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基苯并呋喃 0 . 3 g 中，再滴入冰冷之三氟醋酸 1 . 4 ml 。於 0 °C 下攪拌 1 5 分鐘。並於室溫下攪拌 1 小時後，再利用醋酸乙基萃取注入冰水中之混合液。其次，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨萃取層，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（氯仿）使濃縮物精製後，得無色油狀物質之 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 0 . 2 5 g （收穫率 8 3 % ）。

¹ H N M R (6 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 0 . 8 7 (t , 3 H , J = 6 . 0 H z) , 1 . 1 2 - 1 . 7 5 (m , 1 4 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) , 2 . 7 5 - 3 . 7 0 (m , 2 H) , 4 . 0 9 - 4 . 6 8 (m , 1 H) , 4 . 4 5 (s , 1 H) ,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (22)

6 . 4 2 (s , 2 H)

M a s s : 3 0 4 (M ⁺)

4) 合成 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

冰冷下將甲烷磺酸 1 . 5 ml 滴入 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 0 . 5 1 g 、 t - 丁基醇 0 . 8 5 g 及氯仿 2 ml 之溶液中。於 0 °C 下攪拌 1 5 分鐘後，利用注入冰水中之醋酸乙基予以萃取。其次，以飽和碳酸氫鈉洗淨萃取層後，利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (n - 己烷) 使濃縮物精製後，得淡黃色油狀物質之 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - n - 辛基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 0 . 3 5 g (收穫率 5 8 %) 。

¹ H N M R (2 0 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 0 . 8 7 (t , 3 H , J = 6 . 3 H z) , 1 . 2 2 - 1 . 3 7 (m , 1 2 H) , 1 . 3 0 (s , 9 H) , 1 . 4 5 (s , 9 H) , 1 . 5 2 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 2 . 9 2 - 3 . 0 8 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 5 6 (m , 1 H) , 4 . 3 6 (s , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 6 4 (m , 1 H) , 6 . 4 1 (b r , 1 H)

M a s s : 3 6 0 (M ⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

實施例 4 4, 7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃

1) 合成 2, 5 - 二 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基苯酚

於氫氣下，將 2, 5 - 二 - t - 丁基氫醌 11.12 g 及三甲基醋酸酐 10.1 ml 溶解於乙腈 200 ml 中，再加入觸媒量之硫酸，室溫下攪拌一晝夜。其次，於減壓下使反應物濃縮並餾去溶劑後，再將濃縮物溶解二異丙基醚。其後，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨此溶液，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 5 % 醋酸乙基之 n - 己烷）使濃縮物精製後，得 2, 5 - 二 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基苯酚白色固體 11.9 g（收穫率 78 %）。

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

δ ppm: 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 4.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.67 (s, 1H)

2) 合成 2, 5 - 二 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基羥基) 苯

於氮氣流，0 °C 下，使油性氫化鈉 0.08 g 懸浮於二甲基甲醯胺 3 ml 中，再滴入將 2, 5 - 二 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基苯酚 0.50 g 溶解於二甲基甲醯胺 3 ml 後所形成之溶液。其後，攪拌 30 分鐘後，再滴入甲代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

烯丙基氯化物 0 . 1 9 ml , 返回室溫後攪拌 3 小時。其次, 加入飽和氯化銨水溶液使反應停止後, 加入水及 n - 己烷以萃取反應液。接著以飽和食鹽水洗淨有機層, 再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。其後利用矽膠柱色譜 (含 1 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使濃縮物精製後, 得 2 , 5 - 二 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙酸基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基羥基) 苯之無色油狀物質 0 . 4 8 g (收穫率 8 2 %)。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 3 2 (s , 9 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) , 1 . 3 9 (s , 9 H) , 1 . 8 8 (s , 3 H) , 4 . 4 6 (s , 2 H) , 5 . 0 0 (d , 1 H , J = 1 . 7 H z) , 5 . 1 4 (d , 1 H , J = 1 . 7 H z) , 6 . 7 0 (s , 1 H) , 6 . 8 5 (s , 1 H)

3) 合成 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 2 , 2 - 二甲基 - 5 - 三甲基乙酸基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

將 2 , 5 - 二 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙酸基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基羥基) 苯 0 . 4 8 g 溶解於二甲基苯胺 5 ml 中, 並於氮氣流下進行終夜回流。當溶液返回室溫後, 於真空下予以濃縮, 再加入醋酸乙基、5 % 鹽酸以萃取反應液, 其後以飽和食鹽水洗淨有機層, 再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜使濃縮物精製後, 得 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 2 , 2 - 二甲基 - 5 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (25)

三甲基乙酸基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃無色固體 0 . 4 3 g 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , CDCl_3)

δ p p m : 1 . 2 9 (s , 9 H) , 1 . 3 2 (s , 3 H) , 1 . 3 6 (s , 1 8 H) , 1 . 3 8 (s , 3 H) , 3 . 1 9 (s , 2 H) , 6 . 4 5 (s , 1 H)

4) 合成 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

於氮氣流，室溫下，將 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 2 , 2 - 二甲基 - 5 - 三甲基乙酸基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 0 . 4 3 g 溶解 n - 己烷 5 ml 中，再滴入氫化二異丁基鋁 (1 M n - 己烷溶液) 3 . 6 0 ml ，並攪拌整夜。其次，加入 5 % 鹽酸以使反應停止後，再加入水及醋酸乙基進行萃取。其後，以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠之短柱 (含 0 . 2 % ~ 1 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使濃縮物精製後，得 4 , 7 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃白色固體 0 . 2 2 g (收穫率 6 7 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , CDCl_3)

δ p p m : 1 . 3 0 (s , 9 H) , 1 . 4 0 (s , 6 H) , 1 . 4 5 (s , 9 H) , 3 . 1 7 (s , 2 H) , 4 . 3 1 (s , 1 H) , 6 . 4 1 (s , 1 H)

M a s s : 2 7 6 (M^+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

實施例 5 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

將特開平 6 - 2 0 6 8 4 2 號公報所合成之 4 , 6 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 0 . 2 8 g 溶解於氯仿 5 ml 中，再加入甲烷磺酸 0 . 0 6 ml，並於室溫下攪拌 4 小時。其次，將飽和碳酸鈉加入反應液中，再以氯仿萃取。其後以飽和食鹽水洗淨萃取層，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 1 0 % 醋酸乙基之 n - 己烷）使濃縮物精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃白色固體 0 . 0 9 g（收穫率 4 1 %）。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 3 7 (s , 9 H) , 1 . 4 5 (s , 6 H) , 2 . 9 3 (s , 2 H) , 4 . 5 3 (s , 1 H) , 6 . 5 1 (s , 1 H) , 6 . 6 9 (s , 1 H)

實施例 6 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二 - n - 戊基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

將特開平 6 - 2 0 6 8 4 2 號公報中所合成之 4 , 6 - 二 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二 - n - 戊基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 1 . 0 3 g 溶解於二氯甲烷 1 5 ml 中，再加入甲烷磺酸 7 滴，並於室溫下攪拌一晝夜。其次，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (27)

將水加入反應液中，再利用二氯甲烷萃取。其後以飽和食鹽水洗淨萃取層，再利用硫酸鎂酐予以乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 10 % 醋酸乙基之 n - 己烷）使濃縮物精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二 - n - 戊基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃之無色油狀物質 0 . 1 9 g （收穫率 22 % ）。

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

δ ppm : 0 . 80 (t , 6 H , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) ,
1 . 10 - 1 . 42 (m , 12 H) 1 . 37 (s , 9 H) ,
1 . 58 - 1 . 75 (m , 4 H) , 2 . 90 (s ,
2 H) , 4 . 32 (s , 1 H) , 6 . 48 (s , 1 H)
, 6 . 67 (s , 1 H)

Mass : 332 (M^+)

實施例 7 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯
并呋喃 - 2 - 螺 - 1' - 環庚烷

1) 合成 4 - 乙烷基 - 3 - t - 丁基苯酚

將 3 - t - 丁基 - 4 - 羥基苯甲醚 36 g 溶解於
100 ml 之醋酸酐，再加入觸媒量之濃硫酸。室溫下攪拌
6 天後，減壓下使反應液濃縮，再將濃縮物溶解於乙腈
200 ml 中，其後加入碘化鈉 60 g，再於室溫下將三甲
基甲矽烷基氯化物 51 ml 後，進行 3 小時的加熱回流。返
回室溫後，減壓濃縮反應液，再加入水，並利用醋酸乙基
進行萃取。接著以飽和食鹽水洗淨萃取層，再利用硫酸鎂

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (28)

酐使其乾燥濃縮，得 4 - 乙 酸 基 - 3 - t - 丁 基 苯 酚 之 無 色 油 狀 物 質 47.0 g (定 量) 。

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

δ ppm : 1.30 (s , 9 H) , 2.29 (s , 3 H) , 5.50 (br , 1 H) , 6.30 - 7.15 (m , 3 H)

2) 合 成 5 - 乙 酸 基 - 4 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 苯 甲 醛

將 4 - 乙 酸 基 - 3 - t - 丁 基 苯 酚 6.25 g 溶 解 於 三 氟 醋 酸 15 ml 中，再 加 入 六 甲 撐 四 胺 4.63 g 後，加 熱 回 流 1 小 時。返 回 室 溫 後，將 反 應 混 合 物 加 入 水 中，再 利 用 醋 酸 乙 基 進 行 萃 取。其 次 依 序 以 1 N 氫 氧 化 鈉 水 溶 液、水 及 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層，再 利 用 硫 酸 鎂 使 其 乾 燥 濃 縮。接 著 以 矽 膠 柱 色 譜 (含 20 % 醋 酸 乙 基 之 n - 己 烷) 使 其 精 製 後，得 5 - 乙 酸 基 - 4 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 苯 甲 醛 之 淡 黃 色 油 狀 物 質 3.68 g (52 %) 。

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

δ ppm : 1.35 (s , 9 H) , 2.35 (s , 3 H) , 7.02 (s , 1 H) , 7.22 (s , 1 H) , 9.80 (s , 1 H) , 10.78 (s , 1 H)

Mass : 236 (M^+)

3) 合 成 4 - 乙 酸 基 - 5 - t - 丁 基 - 2 - (環 庚 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

羥基甲基) 苯酚及 5 - t - 丁基 - 2 - (環庚基羥基甲基) 苯 - 1, 4 - 二醇

於氮氣下，將 5 - 乙酸 - 4 - t - 丁基 - 2 - 羥基苯甲醛 2.36 g 溶解於四氫呋喃 10 ml 中，再加入油性氫化鈉 0.40 g。室溫下攪拌 30 分鐘後，再將鎂及環丁基溴化物所調製成之格利雅試劑 (0.43 M 四氫呋喃溶液) 23 ml 滴入此反應液，室溫下攪拌 1 小時。其次，加入飽和氯化銨水溶液，再利用醋酸乙基進行萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (含 15% 醋酸乙基之 n - 己烷) 使其精製後，得 4 - 乙酸基 - 5 - t - 丁基 - 2 - (環庚基羥基甲基) 苯酚之無色油狀物質 0.77 g (收穫率 23%) 及，5 - t - 丁基 - 2 - (環庚基羥基甲基) 苯 - 1, 4 - 二醇之無色油狀物質 0.72 g (收穫率 25%)。

4 - 乙酸基 - 5 - t - 丁基 - 2 - (環庚基羥基甲基) 苯酚

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

δ ppm: 1.20 - 2.00 (m, 13 H),
1.31 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H),
4.53 (d, 1 H, $J = 7.0 \text{ Hz}$) 6.54 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H)

5 - t - 丁基 - 2 - (環庚基羥基甲基) 苯 - 1, 4 - 二醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

 $^1\text{H NMR (270 MHz, CDCl}_3\text{)}$

δ ppm : 1.17 – 2.00 (m, 13 H),
1.38 (s, 9 H), 3.84 (br, 1 H),
4.49 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 6.27 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H)

4) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1' - 環庚烷

將 5 - t - 丁基 - 2 - (環庚基羥基甲基) 苯 - 1, 4 - 二醇 0.66 g 溶解於氯仿 2 ml 中，再加入對甲苯磺酸 - 水合物 0.44 g。室溫下攪拌一晝夜後，再將反應混合物加入水中，並利用氯仿進行萃取。其次以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (含 10% 醋酸乙基之 n - 己烷) 使其精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1' - 環庚烷白色固體 0.27 g (收穫率 43%)。

 $^1\text{H NMR (270 MHz, CDCl}_3\text{)}$

δ ppm : 1.37 (s, 9 H), 1.40 – 1.86 (m, 10 H), 1.97 – 2.07 (m, 2 H), 2.92 (s, 2 H), 4.31 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H)

Mass : 274 (M^+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

實施例 8 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

1) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - (2 - 丙烯基羥基) - 2 , 3 - 二氫呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

於氮氣，0℃下使油性氫化鈉 0 . 1 3 g 懸浮於二甲基甲醯胺 1 6 ml 中，再滴入將實施例 7 所合成之 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環戊烷 0 . 7 6 g 溶解於二甲基甲醯胺 6 ml 後所形成之溶液。攪拌 3 0 分鐘後，再滴入烯丙基溴化物 0 . 2 8 ml，返回室溫後攪拌整夜。其次，將反應液加入飽和氯化銨溶液，再利用 n - 己烷進行萃取，其後以飽和食鹽水洗淨，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 1 % ~ 2 % 醋酸乙基之 n - 己烷）使其精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - (2 - 丙烯基羥基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷之無色油狀物質 0 . 7 6 g（收穫率 9 0 %）。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 1 8 - 2 . 0 6 (m , 1 2 H) ,
1 . 3 6 (s , 9 H) , 2 . 9 6 (s , 2 H) ,
4 . 4 7 - 4 . 5 0 (m , 2 H) 5 . 2 2 - 5 . 2 8 (m , 1 H)
5 . 3 9 - 5 . 4 7 (m , 1 H) , 6 . 0 2 - 6 . 1 6 (m , 1 H) , 6 . 7 0 (s , 1 H) ,
6 . 7 2 (s , 1 H)

五、發明說明 (32)

M a s s : 3 1 4 (M ⁺)

2) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

將 6 - t - 丁基 - 5 - (2 - 丙烯基羥基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 7 6 g 溶解於二甲基苯胺 3 ml 中，並於氮氣流下進行整個回流。溶液返回室溫後，於真空下使其濃縮，再將醋酸乙基、5 % 鹽酸加入反應液中，其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (含 1 % ~ 2 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使其精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷之無色油狀物質 0 . 5 1 g (收率 6 7 %) 。

¹ H N M R (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 2 4 - 2 . 0 5 (m , 1 2 H) ,
1 . 3 5 (s , 9 H) , 2 . 8 9 (s , 2 H) ,
3 . 2 8 - 3 . 3 1 (m , 2 H) , 4 . 5 8 (s , 1 H) ,
5 . 1 0 - 5 . 1 7 (m , 2 H) , 5 . 8 8 -
6 . 0 0 (m , 1 H) , 6 . 6 1 (s , 1 H)

M a s s : 3 1 4 (M ⁺)

實施例 9 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - n - 丙基 -
2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

烷

將實施例 8 所合成之 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (α - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 5 1 g 溶解於乙醇 5 ml 中，再加入 1 0 % 鈀碳 0 . 0 5 g ，並於氫氣流下激烈攪拌整夜。過濾除去鈀碳後使反應液濃縮，再利用矽膠柱色譜 (含 1 0 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使其精製，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - n - 丙基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷白色固體 0 . 4 9 g (收穫率 9 5 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C Cl_3)

δ p p m : 1 . 0 2 (t , 3 H , J = 7 . 3 H z) , 1 . 2 8 - 2 . 0 9 (m , 1 4 H) , 1 . 4 1 (s , 9 H) , , 2 . 5 0 (t , 2 H , J = 7 . 6 H z) , 2 . 9 3 (s , 2 H) , 4 . 3 5 (s , 1 H) , 6 . 6 1 (s , 1 H)

M a s s : 3 1 6 (M^+)

實施例 1 0 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

1) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基羥基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷於甲代烯丙基氯化物 0 . 3 2 ml 及二甲基甲醯胺中，對油性氫化鈉 0 . 1 3 g 及實施例 7 所合成之 6 - t - 丁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (34)

基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 7 4 g 進行同實施例 8 - 1) 之處理後 , 得 6 - t - 丁基 - 5 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基羥基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷之無色油狀物質 0 . 8 9 g (定量) 。

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

δ ppm : 1 . 3 6 (s , 9 H) , 1 . 3 0 - 2 . 0 6 (m , 12 H) , 1 . 8 6 (s , 3 H) , 2 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 3 7 (s , 2 H) , 4 . 9 7 (s , 1 H) , 5 . 1 3 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (s , 1 H) , 6 . 7 2 (s , 1 H)

Mass : 328 (M^+)

2) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

將 6 - t - 丁基 - 5 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基羥基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 8 9 g 溶解於二甲基苯胺 3 ml 中 , 再進行同實施例 8 - 2) 之處理 , 得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷之無色油狀物質 0 . 8 0 g (收穫率 90 %) 。

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

δ p p m : 1 . 2 6 - 2 . 0 1 (m , 1 2 H) ,
 1 . 3 6 (s , 9 H) , 1 . 7 5 (s , 3 H) ,
 2 . 9 0 (s , 2 H) , 3 . 2 7 (s , 2 H) ,
 4 . 7 6 (s , 1 H) , 4 . 8 3 (s , 1 H) ,
 4 . 9 1 (s , 1 H) , 6 . 6 3 (s , 1 H)

M a s s : 3 2 8 (M ⁺)

實施例 1 1 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 甲
 基丙基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 -
 1 ' - 環庚烷

將實施例 1 0 所合成之 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4
 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 -
 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 8 0 g 溶解於乙醇 5 ml 中 , 再
 加入 1 0 % 鈹碳 0 . 0 5 g , 其後進行同實施例 9 之處理
 , 得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (2 - 甲基丙基) -
 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷之淡黃色
 油狀物 0 . 5 6 g (收穫率 7 0 %) 。

¹ H N M R (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 0 . 9 6 (d , 6 H , J = 6 . 6 H z)
 , 1 . 2 6 - 2 . 0 1 (m , 1 3 H) , 1 . 3 8 (s ,
 9 H) , 2 . 3 7 (d , 2 H , J = 7 . 4 H z)
 2 . 9 0 (s , 2 H) , 4 . 3 1 (s , 1 H) ,
 6 . 5 9 (s , 1 H)

M a s s : 3 3 0 (M ⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

實施例 1 2 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (1 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

1) 合成 5 - (2 - 丁烯基羥基) - 6 - t - 丁基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

於巴豆基溴化物 0 . 3 3 ml 及二甲基甲醯胺中，對油性氫化鈉 0 . 1 3 g 及實施例 7 所合成的 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 7 4 g 進行同實施例 8 - 1) 之處理後，得 5 - (2 - 丁烯基羥基) - 6 - t - 丁基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷之幾何異構體混合物的無色油狀物質 0 . 8 2 g (收穫率 9 3 %)

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , CDCl_3)

δ p p m : 1 . 1 8 - 2 . 0 6 (m , 1 5 H) ,
1 . 3 5 (s , 9 H) , 2 . 9 5 (s , 2 H) ,
4 . 4 0 (d , $J = 4 . 3 \text{ H z}$, 1 . 7 5 H) ,
4 . 5 4 (d , $J = 5 . 6 \text{ H z}$, 0 . 2 5 H) ,
5 . 6 9 - 5 . 8 8 (m , 2 H) , 6 . 7 0 - 6 . 7 2
(m , 2 H)

2) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (1 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

將 5 - (2 - 丁烯基羥基) - 6 - t - 丁基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 8 2 g 溶解於二甲基苯胺 3 ml 後，進行同實施例 8 - 2) 之處理，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (1 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷白色固體 0 . 1 4 g (收穫率 1 7 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , CDCl_3)

δ p p m : 1 . 3 1 - 2 . 0 7 (m , 1 2 H) , 1 . 3 5 (s , 9 H) , 1 . 4 1 (d , 3 H , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 9 4 (s , 2 H) , 3 . 5 3 - 3 . 5 7 (m , 1 H) , 5 . 0 4 (s , 1 H) , 5 . 2 9 - 5 . 3 7 (m , 2 H) , 6 . 1 9 - 6 . 3 1 (m , 1 H) , 6 . 6 2 (s , 1 H)

M a s s : 3 2 8 (M^+)

實施例 1 3 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (1 - 甲基丙基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

將實施例 1 2 所合成之 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (1 - 甲基 - 2 - 丙烯基) - 2 , 3 - 二氫苯并 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 0 7 g 溶解於乙醇 1 0 ml 中，再加入 1 0 % 鈀碳 0 . 0 1 g ，以進行同實施例 9 ，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - (1 - 甲基丙基) - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷之淡黃色油狀物質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

0 . 0 5 g (收穫率 7 1 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 0 . 8 8 (t , 3 H , J = 7 . 4 H z) ,
1 . 2 2 - 2 . 1 7 (m , 1 4 H) , 1 . 2 7 (d ,
3 H , J = 8 . 9 H z) , 1 . 3 8 (s , 9 H) ,
2 . 8 0 - 2 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 9 7 (s , 2 H) ,
4 . 3 4 (s , 1 H) , 6 . 5 8 (s , 1 H)

M a s s : 3 3 0 (M ⁺)

實施例 1 4 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - 甲基 - 2 ,
3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷及
6 - t - 丁基 - 4 - 乙基 - 5 - 羥基 - 2 , 3
- 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 - 環庚烷

於氮氣流，0℃下將二碘甲烷 0 . 1 8 ml 溶解於甲苯酞 4 ml 中，再滴入二乙基鋅 (1 M n - 己烷溶液)

1 . 6 4 ml 。其後滴入將實施例 7 所合成之 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 3 0 g 溶解於甲苯酞 4 ml 後所形成之溶液。攪拌 5 分鐘後，對溶液進行 1 . 5 小時回流處理。冷卻後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，再利用醋酸乙基進行萃取。其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (含 1 % ~ 2 0 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使其精製，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

0 . 0 4 g (收穫率 1 3 %) 及 6 - t - 丁基 - 4 - 乙基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷 0 . 0 5 g (收率 1 5 %) 等白色固體。

實施例 1 4 - (1) 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 4 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C Cl_3)

δ p p m : 1 . 2 2 - 1 . 9 8 (m , 1 2 H) ,
1 . 3 8 (s , 9 H) , 2 . 1 1 (s , 3 H) ,
2 . 9 1 (s , 2 H) , 4 . 2 5 (s , 1 H) ,
6 . 5 8 (s , 1 H)

M a s s : 2 8 8 (M^+)

實施例 1 4 - (2) 6 - t - 丁基 - 4 - 乙基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃 - 2 - 螺 - 1 ' - 環庚烷

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C Cl_3)

δ p p m : 1 . 1 7 (t , 3 H , $J = 7 . 6 \text{ H z}$)
, 1 . 2 1 - 2 . 0 1 (m , 1 2 H) , 1 . 3 8 (s ,
9 H) , 2 . 5 7 (q , 2 H , $J = 7 . 6 \text{ H z}$) ,
2 . 9 2 (s , 2 H) , 4 . 3 5 (s , 1 H) ,
6 . 5 8 (s , 1 H)

M a s s : 3 0 2 (M^+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (40)

實施例 15 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

1) 合成 3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基苯甲醚

於氮氣流，0℃下使油性氫化鈉 1.33 g 懸浮於二甲基甲醯胺 30 ml 中，再滴入將 3 - t - 丁基 - 4 - 羥基苯甲醚 5.00 g 溶解於二甲基甲醯胺 30 ml 後所形成之物。攪拌 30 分鐘後再滴入三甲基乙氧基氯化物 3.76 ml，返回室溫後再攪拌整夜。其次加入飽和氯化銨水溶液，使反應停止後再加入水及醋酸乙基對溶液進行萃取。其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 30% ~ 50% 醋酸乙基之 n - 己烷）使濃縮物精製後，3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基苯甲醚白色固體 5.25 g（收穫率 72%）。

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

δ ppm : 1.33 (s , 9 H) , 1.38 (s , 9 H) , 3.79 (s , 3 H) , 6.69 - 6.80 (m , 2 H) 6.92 (d , 1 H , $J = 3.0 \text{ Hz}$)

Mass : 264 (M^+)

2) 合成 3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基苯酚

將 3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基苯甲醚 5.00 g 溶解於乙腈 45 ml 中，並於氮氣，室溫下加入碘化鈉 4.54 g，再滴入三甲基甲矽烷基氯化物 3.84 ml。對此溶液進行 6 小時回流後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (41)

，再加入二乙基醚以萃取反應液。其次以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 1 7 % 醋酸乙基之 W - 己烷）使其精製後，得 3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙酸基苯酚白色固體 4 . 5 0 g（收穫率 9 5 %）。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 3 0 (s , 9 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) , 6 . 5 2 - 6 . 6 8 (m , 2 H) , 6 . 8 1 (d , 1 H , J = 3 . 0 H z)

M a s s : 2 5 0 (M ⁺)

3) 合成 3 - t - 丁基 - 1 - (2 , 2 - 二乙氧基乙氧基) - 4 - 三甲基乙酸基苯

於氮氣流，0 °C 下使油性氫化鈉 0 . 1 3 g 懸浮於二甲基甲醯胺中，再滴入將 3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙酸基苯酚 0 . 7 0 g 溶解於二甲基甲醯胺 7 ml 後所形成之物。攪拌 3 0 分鐘後再滴入溴代乙醛二乙基聚甲醛 0 . 5 0 ml，返回室溫後攪拌整夜。其次加入飽和氯化銨水溶液使反應停止後，再加入水及醋酸乙基以萃取反應液，其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 1 % ~ 5 % 醋酸乙基之 n - 己烷）使濃縮物精製後，得 3 - t - 丁基 - 1 - (2 , 2 - 二乙氧基乙氧基) - 4 - 三甲基乙酸基苯白色固體 0 . 2 1 g（收穫率 2 1 %）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (42)

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

δ ppm : 1 . 25 (t , 6 H , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$)
 , 1 . 32 (s , 9 H) , 1 . 38 (s , 9 H) ,
 3 . 58 - 3 . 82 (m , 4 H) , , 3 . 99 (d ,
 2 H , $J = 5 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 83 (t , 1 H , $J =$
 $5 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 70 - 6 . 78 (m , 2 H) ,
 6 . 95 (d , 1 H , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$)

4) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 三甲基乙氧基苯并呋喃
 將 3 - t - 丁基 - 1 - (2 , 2 - 二乙氧基乙氧基)
 - 4 - 三甲基乙氧基苯 0 . 20 g 溶解於苯 10 ml 中 , 再
 加入聚磷酸 0 . 20 g 後 , 進行 1 小時回流。冷卻後 , 利
 用傾析方式分離出聚磷酸。濃縮有機層後利用矽膠柱色譜
 (含 5 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使其精製 , 得 6 - t - 丁
 基 - 5 - 三甲基乙氧基苯并呋喃之淡黃色液體。0 . 13
 g (收穫率 87 %) 。

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

δ ppm : 1 . 42 (s , 9 H) , 1 . 45 (s ,
 9 H) , 6 . 69 - 6 . 70 (m , 1 H) 7 . 10 (s , 1 H) ,
 7 . 55 (d , 1 H , $J = 0 . 7 \text{ Hz}$) ,
 7 . 61 (d , 1 H , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$)

5) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基苯并呋喃

氮氣流 , 室溫下將 6 - t - 丁基 - 5 - 三甲基乙氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (43)

苯并呋喃 0 . 1 2 g 溶解於 n - 己烷 5 ml 中，再滴入氫化二異丁基鋁 (1 M n - 己烷溶液) 1 . 3 1 ml，並攪拌整夜。其次加入 5 % 鹽酸使反應停止後，加入水及醋酸乙基進行萃取。其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠之短柱 (含 5 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使濃縮物精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基苯并呋喃之赤褐色油狀物質 0 . 0 7 g。

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

δ ppm : 1 . 4 6 (s , 9 H) , 4 . 7 2 (s , 1 H) , 6 . 6 0 - 6 . 6 1 (m , 1 H) , 6 . 8 4 (s , 1 H) , 7 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 5 3 (d , 1 H , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$)

Mass : 190 (M^+)

6) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

將 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基苯并呋喃 0 . 0 7 g 溶解於醋酸 5 ml 中，再加入觸媒量之 10 % 鈀碳，於氫加壓下 (3 . 5 kg / cm^2) 下攪拌 6 小時。其後濾除鈀碳，再使溶液濃縮，接著利用矽膠柱色譜 (含 9 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使其精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃白色固體 0 . 0 5 g (收穫率 71 %)。

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

δ p p m : 1 . 3 8 (s , 9 H) , 3 . 1 3 (t , 2 H , J = 8 . 6 H z) 4 . 4 4 (s , 1 H) , 4 . 5 1 (t , 2 H , J = 8 . 6 H z) , 6 . 5 7 (s , 1 H) , 6 . 7 5 (s , 1 H)

M a s s : 1 9 3 (M ⁺ + 1)

實施例 1 6 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

1) 合成 3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基 - 1 - (2 - 丙基羥基) 苯

於氮氣流，0℃下使油性氫化鈉0.86懸浮於二甲基甲醯胺20 ml中，再滴入將實施例15-2)所合成之3-t-丁基-4-三甲基乙氧基苯酚4.48溶解於二甲基甲醯胺20 ml後形成之物。攪拌30分鐘後，滴入烯丙基溴化物1.86 ml，返回室溫後再攪拌3小時。其次加入飽和氯化銨水溶液使反應停止後，再加入水及n-己烷以萃取反應液。其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥及濃縮。接著利用矽膠柱色譜(含1%醋酸乙基之n-己烷)使濃縮物精製，得3-t-丁基-4-三甲基乙氧基-1-(2-丙基羥基)苯之無色油狀物質4.31 g(收穫率83%)。

¹ H N M R (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 3 2 (s , 9 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) , 4 . 4 9 - 4 . 5 2 (m , 2 H) , 5 . 2 6 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (45)

5 . 4 5 (m , 2 H) , 5 . 9 8 - 6 . 1 3 (m , 1 H) , 6 . 7 1 - 6 . 7 9 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H)

2) 合成 5 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基 - 2 - (2 - 丙烯基) 苯酚

將 3 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基 - 1 - (2 - 丙烯基羥基) 苯 4 . 3 0 g 溶解於二甲基苯胺 3 0 ml 中，於氮氣流下進行整夜回流。返回室溫後，於真空下使溶液濃縮，再加入醋酸乙基，5 0 % 鹽酸進行萃取，其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (含 0 . 5 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使濃縮物精製後，得 5 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基 - 2 - (2 - 丙烯基) 苯酚無色固體 1 . 7 0 g 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 3 0 (s , 9 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) , 3 . 3 2 (s , 2 H) , 4 . 8 8 - 5 . 2 2 (m , 3 H) , 5 . 9 3 - 6 . 0 3 (m , 1 H) , 6 . 5 9 (s , 1 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H)

M a s s : 3 1 4 (M ⁺)

3) 合成 6 - t - 丁基 - 2 - 甲基 - 5 - 三甲基乙氧基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

將 5 - t - 丁基 - 4 - 三甲基乙氧基 - 2 - (2 - 丙

五、發明說明 (46)

烯基) 苯酚 0.50 g 溶解於二氯甲烷 30 ml 中，於氮氣流，室溫下再加入硼三氟鹽鹵化物 30 ml 後攪拌整夜。其次對溶液進行 30 分鐘回流，再將反應液加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並加入 n-己烷以進行萃取。其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜 (含 0.5% ~ 1% 醋酸乙基之 n-己烷) 使其精製後，得 6-t-丁基-2-甲基-5-三甲基乙氧基-2,3-二氫苯并呋喃無色固體 0.15 g (收穫率 30%)。

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

δ ppm: 1.30 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.45 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.73 - 2.81 (m, 1H), 3.21 - 3.30 (m, 1H), 4.87 - 4.93 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.78 (s, 1H)

4) 合成 6-t-丁基-5-羥基-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃

於氮氣流，室溫下將 6-t-丁基-2-甲基-5-三甲基乙氧基-2,3-二氫苯并呋喃 0.15 g 溶解於 n-己烷 3 ml 中，再滴入氫化二異丁基鋁 (1M n-己烷溶液) 1.55 ml，並攪拌整夜。其次加入 5% 鹽酸使反應停止後，再加入水及醋酸乙基進行萃取。其後以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。接著

五、發明說明 (47)

利用矽膠之短柱 (含 5 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使濃縮物精製後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃白色固體 0 . 0 9 g (收穫率 8 4 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 3 8 (s , 9 H) , 1 . 4 5 (d , 3 H , J = 6 . 3 H z) 2 . 6 8 - 2 . 8 0 (m , 1 H) 3 . 2 1 - 3 . 3 0 (m , 1 H) , 4 . 4 0 (s , 1 H) , 4 . 8 0 - 4 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 5 3 (s , 1 H) , 6 . 7 2 (s , 1 H)

M a s s : 2 0 6 (M ⁺)

實施例 1 7 2 , 2 - 二乙基 - 5 - 羥基 - 4 , 6 - 二異丙基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

1) 合成 5 - 乙酸性 - 2 - 羥基 - 4 , 6 - 二異基苯甲醛

將 4 - 乙酸性 - 3 , 5 - 二異丙基苯酚 1 . 0 0 g 及六甲撐四胺 0 . 7 1 g 溶解於三氟醋酸 4 ml 中，再進行 2 0 分鐘加熱回流。冷卻至 0 °C 後，加入水，再利用醋酸乙基進行萃取。其次以飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。其後將濃縮物溶解於甲醇 1 0 ml 中，再加入 1 N 鹽酸 1 3 ml 後，進行 1 . 5 小時加熱回流。冷卻至室溫後，將水加入反應混合物中，再利用醋酸乙基進行萃取。接著以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。最後利用矽

訂

五、發明說明 (48)

膠柱色譜 (含 5 % ~ 10 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使濃縮物精製後，得 5 - 乙酸性 - 2 - 羥基 - 4 , 6 - 二異丙基苯甲醛之淡黃色油狀物質 0 . 78 g (70 %) 。

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

δ ppm : 1 . 19 (d , 6 H , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 40 (d , 3 H , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 43 (d , 3 H , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) 2 . 35 (s , 3 H) , 2 . 82 (septet , 1 H , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 46 (septet , 1 H , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 6 . 80 (s , 1 H) , 10 . 47 (s , 1 H) , 12 . 21 (s , 1 H)

2) 合成 4 - 乙酸性 - 2 - (2 - 乙基 - 1 - 羥基丁基) - 3 , 5 - 二異丙基苯酚

於氬氣下將油性氫化鈉 0 . 40 g 溶解於四氫呋喃 1 ml 中，再加入將 5 - 乙酸性 - 2 - 羥基 - 4 , 6 - 二異丙基苯甲醛 0 . 78 g 溶解於四氫呋喃 2 ml 後所形成之物，其後再加入四氫呋喃 5 ml，於室溫下攪拌 30 分鐘。

其次將利用鎂及 3 - 溴戊烷所調製成之格利雅試劑 (

1 . 48 M 四氫呋喃溶液) 5 ml 入反應液中，室溫下攪拌 2 小時後，再加入水及 1 M 鹽酸，其後利用醋酸乙基進行萃取。接著以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂使其乾燥後濃縮。最後利用矽膠柱色譜 (含 10 % 醋酸乙基之 n - 己烷) 使濃縮物精製後，得 4 - 乙酸性 - 2 - (2 - 乙基 - 1 - 羥基丁基) - 3 , 5 - 二異丙基苯酚之白色

五、發明說明 (49)

物質 0 . 5 1 g (收穫率 5 1 %) 。

M a s s : 3 3 6 (M ⁺)

3) 合成 5 - 乙 酸 基 - 2 , 2 - 二 乙 基 - 4 , 6 - 二
異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃

將 4 - 乙 酸 基 - 2 - (2 - 乙 基 - 1 - 羥 基 丁 基) -
3 , 5 - 二 異 丙 基 苯 酚 0 . 5 1 g 溶 解 於 甲 苯 1 0 ml 中 ,
再 加 入 對 甲 苯 磺 酸 - 水 合 物 0 . 5 8 g 後 , 加 熱 回 流
1 . 5 小 時 。 其 次 加 入 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 , 再 利 用 己 烷 萃 取
。 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層 後 , 再 利 用 硫 酸 鎂 酞 使 其 乾 燥
及 濃 縮 。 最 後 利 用 矽 膠 柱 色 譜 (含 1 % 醋 酸 乙 基 之 n - 己
烷) 濃 縮 物 精 製 後 , 得 5 - 乙 酸 基 - 2 , 2 - 二 乙 基 - 4
 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 之 黃 色 油 狀 物 質
4 3 3 m g (收 穫 率 9 0 %) 。

¹ H N M R (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 0 . 9 3 (t , 6 H , J = 7 . 3 H z)
 , 1 . 1 5 (d , 6 H , J = 6 . 9 H z) , 1 . 2 1 (d , 6 H , J = 6 . 9 H z) , 1 . 6 3 - 1 . 8 2 (m , 4 H)
 2 . 3 2 (s , 3 H) , 2 . 7 9 (septet , 1 H , J = 6 . 9 H z) , 2 . 9 6 (septet , 1 H , J = 6 . 9 H z) , 3 . 0 0 (s , 2 H) , 6 . 5 4 (s , 1 H)

M a s s : 3 1 8 (M ⁺)

(請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁)

訂

五、發明說明 (50)

4) 合成 2 , 2 - 二 乙 基 - 5 - 羥 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃

於 氬 氣 下 將 氫 化 鉀 鋁 1 2 9 m g 溶 解 於 四 氫 呋 喃 酞 2 ml 中 , 再 加 入 將 5 - 乙 酸 基 - 2 , 2 - 二 乙 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 4 3 2 m g 溶 解 於 四 氫 呋 喃 3 ml 後 所 形 成 之 物 , 室 溫 下 攪 拌 6 小 時 後 , 加 入 水 使 反 應 停 止 。 其 次 加 入 1 0 % 鹽 酸 , 並 以 醋 酸 乙 基 進 行 萃 取 。 其 後 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層 , 再 利 用 硫 酸 鎂 酞 使 其 乾 燥 後 濃 縮 。 接 著 利 用 矽 膠 柱 色 譜 (含 1 % 醋 酸 乙 基 之 n - 己 烷) 使 濃 縮 物 精 製 後 , 得 2 , 2 - 二 乙 基 - 5 - 羥 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 之 淡 褐 色 固 體 3 7 6 m g (收 穫 率 1 0 0 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C Cl_3)

δ p p m : 0 . 9 2 (t , 6 H , J = 7 . 3 H z) , 1 . 2 2 (d , 6 H , J = 6 . 9 H z) , 1 . 3 1 (d , 6 H , J = 6 . 9 H z) 1 . 6 4 - 1 . 7 9 (m , 4 H) , 2 . 9 7 (s , 2 H) , 3 . 0 4 (septet , 1 H , J = 6 . 9 H z) , 3 . 2 2 (septet , 1 H , J = 6 . 9 H z) , 4 . 2 0 (s , 1 H) , 6 . 4 7 (s , 1 H)

M a s s : 2 7 6 (M^+)

實 施 例 1 8 5 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃

訂

五、發明說明 (51)

1) 合成 5 - 乙 酸 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃

於 氬 氣 下 將 4 - 乙 酸 基 - 3 , 5 - 二 異 丙 基 苯 酚
2 9 4 m g 溶 解 於 二 氯 甲 烷 酞 1 0 m l 中 , 再 加 入 3 - 氯 -
2 - 甲 基 - 1 - 丙 烯 2 . 2 5 g , 氯 化 鋅 酞 2 0 2 m g 及
醋 酸 0 . 5 m l , 並 於 室 溫 下 攪 拌 3 天 。 其 次 加 入 水 使 反 應
溶 液 停 止 反 應 , 再 利 用 己 烷 萃 取 。 以 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液
、 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層 後 , 再 利 用 硫 酸 鎂 酞 使 其 乾 燥 及
濃 縮 。 接 著 利 用 矽 膠 柱 色 譜 (含 1 % 醋 酸 乙 基 之 n - 己 烷)
使 濃 縮 物 精 製 後 , 得 5 - 乙 酸 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 4
、 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 之 黃 色 油 狀 物 質
3 1 6 m g (收 穫 率 8 8 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3)

δ p p m : 1 . 1 5 (d , 6 H , $J = 6 . 9 \text{ H z}$)
、 1 . 2 1 (d , 6 H , $J = 6 . 9 \text{ H z}$) , 1 . 4 6 (s , 6 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 2 . 8 0 (septet , 1 H , $J = 6 . 9 \text{ H z}$) , 2 . 9 6 (septet , 1 H , $J = 6 . 9 \text{ H z}$) , 3 . 0 6 (s , 2 H) , 6 . 5 5 (s , 1 H)

M a s s : 2 9 0 (M^+)

2) 合成 5 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃

於 氬 氣 下 將 氫 化 鉀 鋁 2 5 m g 溶 解 於 四 氫 呋 喃 酞 2 m l

五、發明說明 (52)

中，再加入將 5 - 乙 酸 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 7 7 m g 溶 解 於 四 氫 呋 喃 1 m l 後 所 形 成 之 物，室 溫 下 攪 拌 一 晝 夜。冷 卻 至 0 ℃ 後，加 水 使 反 應 停 止，再 加 入 1 0 % 鹽 酸 水 溶 液 及 醋 酸 乙 基 以 萃 取 反 應 液。其 次 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層，再 利 用 硫 酸 鎂 酐 使 其 乾 燥 濃 縮。接 著 利 用 矽 膠 柱 色 譜 (含 1 % 醋 酸 乙 基 之 n - 己 烷) 使 濃 縮 物 精 製 後，得 5 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 4 , 6 - 二 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 之 淡 紅 色 固 體 4 2 m g (收 穫 率 6 4 %)。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C l ₃)

δ p p m : 1 . 2 2 (d , 6 H , J = 6 . 9 H z) ,
1 . 3 1 (d , 6 H , J = 6 . 9 H z) , 1 . 4 5 (s ,
6 H) , 3 . 0 2 (s , 2 H) , 3 . 0 5 (septet ,
1 H , J = 6 . 9 H z) , 3 . 2 1 (septet , 1 H , J =
6 . 9 H z) , 4 . 2 4 (s , 1 H) , 6 . 4 7 (s ,
1 H)

M a s s : 2 4 8 (M ⁺)

實施例 1 9 6 - t - 丁 基 - 5 - 羥 基 - 2 , 2 , 4 - 三
甲 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃

1) 合 成 1 , 4 - 二 乙 酸 基 - 2 - t - 丁 基 - 6 - 甲
基 苯

將 濃 硫 酸 3 . 5 m l 滴 入 甲 醇 1 0 0 m l 中，再 滴 入 2 -
t - 丁 基 - 6 - 甲 基 苯 酚 1 0 . 0 g 及 4 7 % 之 溴 化 氫 酸

(請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁)

訂

五、發明說明 (53)

11.5 g 之甲醇 60 ml 溶液。於加熱攪拌反應液的同時再滴入 30 % 過氧化氫水 17.3 g 後，加熱攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，再利用己烷萃取反應液。其次以 2 N 氫氧化鈉水溶液，飽和硫代硫酸鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨有機層後，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著將濃縮物溶解於醋酸酐 150 ml 中，再加入鋅 2.68 g，並加熱攪拌 1 小時。冷卻至 0℃ 後再滴入濃硫酸 15 ml，返回室溫後再攪拌 1 小時。其後由反應液中去除鋅，再加入水使反應停止後，以醋酸乙基對反應液進行萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 5 % ~ 10 % 醋酸乙基之 n - 己烷）使濃縮物精製後，得 1, 4 - 二乙氧基 - 2 - t - 丁基 - 6 - 甲基苯之黃色油狀物質 4.66 g (29 %)。

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

δ ppm : 1.32 (s, 9 H), 2.10 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 6.85 (d, 1 H, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 6.92 (d, 1 H, $J = 2.6 \text{ Hz}$)

2) 合成 4 - 乙氧基 - 3 - t - 丁基 - 5 - 甲基苯酚

將 1, 4 - 二乙氧基 - 2 - t - 丁基 - 6 - 甲基苯 1.05 g 溶解於乙醇 10 ml 中，並於 0℃ 下攪拌，再加入含連二亞硫酸鈉 0.23 g 及氫氧化鈉 0.17 g 之水

五、發明說明 (54)

溶液 2 ml。其次以 1 N 鹽酸使反應液中和後，加入水再以醋酸乙基進行萃取。其後以硫酸鎂酐使有機層乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 10 % 醋酸乙基之己烷）使濃縮物精製後，得 4 - 乙醯基 - 3 - t - 丁基 - 5 - 甲基苯酚之淡黃色油狀物質 0.44 g (50 %)。

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

δ ppm: 1.31 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz)

3) 合成 5 - 乙醯基 - 4 - t - 丁基 - 2 - 羥基 - 6 - 甲基苯甲醛

將 4 - 乙醯基 - 3 - t - 丁基 - 5 - 甲基苯酚 0.43 g 及六甲撐四胺 0.33 g 溶解於三氟醋酸 2 ml 中，再加熱回流 15 分鐘。冷卻至 0℃ 後，將水加入反應溶液中，再利用 2 N 氫氧化鈉水溶液進行中和後，以醋酸乙基進行萃取。其次以飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著將濃縮物溶解於甲醇 5 ml 中，再加入 1 N 鹽酸 3.9 ml，並加熱回流 1 小時。返回室溫後加入水，再濾取所析出之結晶。乾燥後得 5 - 乙醯基 - 4 - 丁基 - 2 - 羥基 - 6 - 甲基苯甲醛白色固體 0.35 g (72 %)。

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

訂

五、發明說明 (55)

δ p p m : 1 . 3 3 (s , 9 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) , 6 . 8 8 (s , 1 H) , 1 0 . 2 7 (s , 1 H) , 1 1 . 8 4 (s , 1 H)

4) 合成 4 - 乙 酸 基 - 5 - t - 丁 基 - 2 - (1 - 羥 基 - 2 - 甲 基 丙 基) - 3 - 甲 基 苯 酚

於 氬 氣 下 將 5 - 乙 酸 基 - 4 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 6 - 甲 基 苯 甲 醛 溶 解 於 四 氬 呋 喃 酐 1 0 ml 中 , 再 滴 入 溴 化 異 丙 基 鎂 (0 . 7 6 M 四 氬 呋 喃 溶 液) 1 0 ml , 於 室 溫 下 攪 拌 3 0 分 鐘 。 其 次 加 入 蒸 餾 水 使 反 應 停 止 , 再 加 入 1 N 鹽 酸 後 , 利 用 醋 酸 乙 基 進 行 萃 取 。 其 後 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層 後 , 利 用 硫 酸 鎂 酐 使 其 乾 燥 後 濃 縮 , 得 4 - 乙 酸 基 - 5 - t - 丁 基 - 2 - (1 - 羥 基 - 2 - 甲 基 丙 基) - 3 - 甲 基 苯 酚 之 黃 色 非 晶 體 物 質 0 . 4 4 g (收 穫 率 1 0 0 %) 。

M a s s : 2 9 4 (M ⁺)

5) 合成 5 - 乙 酸 基 - 6 - t - 丁 基 - 2 , 2 , 4 - 三 甲 基 - 2 , 3 - 二 氬 苯 并 呋 喃

將 4 - 乙 酸 基 - 5 - t - 丁 基 - 2 - (1 - 羥 基 - 2 - 甲 基 丙 基) - 3 - 甲 基 苯 酚 0 . 4 0 g 溶 解 於 甲 苯 酐 1 0 ml 中 , 再 滴 入 硼 三 氟 化 物 甲 基 醚 0 . 3 5 ml , 室 溫 下 攪 拌 一 晝 夜 。 其 次 加 入 水 使 反 應 停 止 後 , 利 用 醋 酸 乙 基 進 行 萃 取 。 其 後 以 飽 和 碳 酸 氬 鈉 水 溶 液 、 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (56)

機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 1 % ~ 2 % 醋酸乙基之 n - 己烷）使濃縮物精製，得 5 - 乙氧基 - 6 - 丁基 - 2, 2, 4 - 三甲基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃之淡黃色油狀物質 70 mg（收穫率 19 %）。

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

δ ppm : 1.30 (s, 9 H), 1.47 (s, 6 H), 1.95 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.92 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H)

Mass : 276 (M^+)

6) 合成 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2, 2, 4 - 三甲基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃

於氬氣下將氫化鉀鋁 22 mg 溶解於四氫呋喃 1 ml 中，再加入將 5 - 乙氧基 - 6 - t - 丁基 - 2, 2, 4 - 三甲基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃 65 mg 溶解於四氫呋喃 1.5 ml 後所形成之物，室溫下攪拌一晝夜。冷卻至 0 °C 後加入水使反應停止，再加入 10 % 鹽酸，並利用醋酸乙基進行萃取。其次以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用己烷使濃縮物再結晶，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2, 2, 4 - 三甲基 - 2, 3 - 二氫苯并呋喃白色固體 25 mg（收穫率 45 %）

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

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (57)

δ p p m : 1 . 3 8 (s , 9 H) , 1 . 4 6 (s , 6 H) , 2 . 1 1 (s , 3 H) , 2 . 9 2 (s , 2 H) , 4 . 3 1 (s , 1 H) , 6 . 5 9 (s , 1 H)

M a s s : 2 3 4 (M ⁺)

實施例 2 0 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - 異丙基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃及 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 6 - 異丙基 - 2 , 3 - 二氫苯并呋喃

1) 合成 1 , 4 - 二乙酸基 - 2 - t - 丁基 - 6 - 異丙基苯

將濃硫酸 4 ml 滴入甲醇 1 0 0 ml 中，再滴入 2 , 4 - 二 - t - 丁基 - 6 - 異丙基苯酚 1 7 . 1 8 g 及 4 7 % 溴化氫酸 1 2 . 8 g 之甲醇 6 6 ml 溶液。其次於加熱攪拌反應液的同時滴入 3 0 % 過氧化氫 1 9 . 6 g ，再加熱攪拌 1 5 分鐘。室溫下冷卻後加入蒸餾水再利用己烷進行萃取。以 0 . 5 氫氧化鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液洗淨有機層後，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。接著將濃縮物 1 4 . 6 g 溶解於己烷 7 0 ml 中，再加入將連二亞硫酸鈉 3 6 . 1 g 溶解於蒸餾水 2 1 0 ml 後所形成之物後，加入甲醇 1 4 0 ml ，室溫下攪拌 3 0 分鐘。其後加入水再利用己烷及醋酸乙基之混合物進行萃取後，以飽和食鹽水洗淨有機層，再利用硫酸鎂酞使其乾燥後濃縮。其次將濃縮物溶解於醋酸酐 3 5 ml 中，再加入濃硫酸 0 . 3 5 ml ，室

五、發明說明 (58)

溫下攪拌 30 分鐘。冷卻至 0℃ 後，加入水使反應停止，再加入飽和食鹽水後，利用己烷及醋酸乙基之混合物對反應液進行萃取。以 0.5 N 氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，再利用硫酸鎂酐使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 10% 醋酸乙基之 n-己烷）使濃縮物精製後，得 1,4-二乙酰基-2-t-丁基-6-異丙基苯黃色固體 15.07 g (74%)。

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

δ ppm: 1.14 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.20 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.32 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (qq, 1H, $J = 6.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz)

2) 合成 4-乙酰基-3-t-丁基-5-異丙基苯酚

將 1,4-二乙酰基-2-t-丁基-6-異丙基苯 1.10 g 溶解於甲醇 22 ml 中，加入 3 N 鹽酸 2.5 ml 後進行 2.5 小時加熱回流。冷卻至室溫後，利用旋轉蒸發器餾去甲醇。其次將水加入濃縮液中，再利用醋酸乙基進行萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，利用硫酸鎂使其乾燥後濃縮。接著利用矽膠柱色譜（含 5%~10% 醋酸乙基之 n-己烷）使濃縮物精製後，得 4-乙酰基-3-

五、發明說明 (59)

t - 丁基 - 5 - 異丙基苯酚之淡黃色固體 0 . 6 6 g (7 0 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C Cl_3)

δ p p m : 1 . 1 3 (d , 3 H , J = 6 . 9 H z) , 1 . 2 0 (d , 3 H , J = 6 . 9 H z) , 1 . 3 1 (s , 9 H) , 2 . 3 4 (s , 3 H) , 2 . 7 2 (q q , 1 H , J = 6 . 9 H z , J = 6 . 9 H z) , 4 . 6 0 (s , 1 H) , 6 . 6 5 (d , 1 H , J = 3 . 0 H z) , 6 . 7 1 (d , 1 H , J = 3 . 0 H z)

3) 合成 5 - 乙 酸 基 - 4 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 6 - 異 丙 基 苯 甲 醛 及 5 - 乙 酸 基 - 6 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 4 - 異 丙 基 苯 甲 醛

將 4 - 乙 酸 基 - 3 - t - 丁 基 - 5 - 異 丙 基 苯 酚 0 . 5 0 g 溶 解 於 三 氟 醋 酸 2 . 6 ml 中 , 加 熱 回 流 1 5 分 鐘 。 冷 卻 至 0 ℃ 後 再 加 入 3 N 鹽 酸 2 ml , 再 加 熱 回 流 1 . 5 小 時 。 其 次 加 入 3 N 鹽 酸 2 ml , 加 熱 回 流 5 小 時 。 冷 卻 至 室 溫 後 , 將 水 加 入 反 應 溶 液 中 , 再 利 用 醋 酸 乙 基 進 行 萃 取 。 其 後 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層 後 , 再 利 用 硫 酸 鎂 酞 使 其 乾 燥 後 濃 縮 。 接 著 利 用 矽 膠 柱 色 譜 (含 5 % 醋 酸 乙 基 之 n - 己 烷) 使 濃 縮 物 精 製 後 , 得 5 - 乙 酸 基 - 4 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 6 - 異 丙 基 苯 甲 醛 及 5 - 乙 酸 基 - 6 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 4 - 異 丙 基 苯 甲 醛 之 混 合 物 的 淡 黃 油 狀 物 質 0 . 4 0 g (4 8 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (60)

5 - 乙 酸 基 - 4 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 6 - 異 丙 基
苯 甲 醛

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C Cl_3)

δ p p m : 1 . 3 2 (s , 9 H) , 1 . 4 1 (d ,
3 H , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 6 (d , 3 H , J =
7 . 3 H z) , 2 . 3 6 (s , 3 H) , 3 . 2 0 (q q
 , 1 H , J = 7 . 3 H z , J = 7 . 3 H z) , 6 . 9 1
(s , 1 H) , 1 0 . 5 5 (s , 1 H) , 1 2 . 1 7 (s , 1 H)

5 - 乙 醛 - 6 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 4 - 異 丙 基 苯
甲 醛

$^1\text{H NMR}$ (2 7 0 M H z , C D C Cl_3)

δ p p m : 1 . 3 2 (s , 9 H) , 1 . 4 1 (d ,
3 H , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 6 (d , 3 H , J =
7 . 3 H z) 2 . 3 6 (s , 3 H) , 3 . 2 0 (q q ,
1 H , J = 7 . 3 H z , J = 7 . 3 H z) , 6 . 9 1 (s , 1 H) , 1 0 . 5 5 (s , 1 H) , 1 2 . 1 7 (s , 1 H)

4) 合 成 6 - t - 丁 基 - 5 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 甲 基
- 4 - 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫 苯 并 呋 喃 及 4 - t - 丁 基 -
5 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 6 - 異 丙 基 - 2 , 3 - 二 氫
苯 并 呋 喃

對 5 - 乙 酸 基 - 4 - t - 丁 基 - 2 - 羥 基 - 6 - 異 丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (61)

基苯甲醛及 5 - 乙酸基 - 6 - t - 丁基 - 2 - 羥基 - 4 - 異丙基苯甲醛之混合物進行同實施例 19 之 4)、5)、6) 之處理後，得 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，2 - 二甲基 - 4 - 異丙基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃白色固體 171 mg 及，4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，2 - 二甲基 - 6 - 異丙基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃白色固體 75 mg。

實施例 20 - (1) 6 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，2 - 二甲基 - 4 - 異丙基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3)
 δ ppm : 1.32 (d, 6 H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)
 , 1.39 (s, 9 H), 1.45 (s, 6 H),
 3.04 (s, 3 H), 3.18 (septet, 1 H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.39 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H)

Mass : 262 (M^+)

實施例 20 - (2) 4 - t - 丁基 - 5 - 羥基 - 2，2 - 二甲基 - 6 - 異丙基 - 2，3 - 二氫苯并呋喃

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3)
 δ ppm : 1.29 (d, 6 H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

五、發明說明 (62)

1 . 3 0 (s , 9 H) , 1 . 4 3 (s , 6 H) ,
 2 . 9 5 (s , 2 H) , 3 . 0 9 (septet, 1 H , J =
 7 . 3 H z) , 4 . 1 5 (s , 1 H) , 6 . 4 5 (s ,
 1 H)

M a s s : 2 6 2 (M ⁺)

表 1 為實施例化合物之構造式

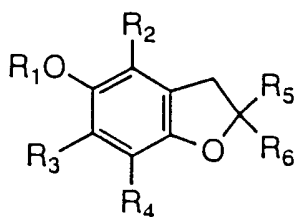
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

A7
B7

五、發明說明 (63)

表 1



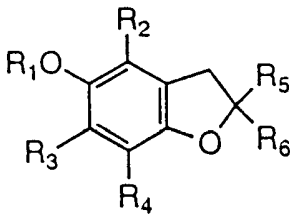
實施例 化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	H	t-Bu	H	t-Bu	H	H
2	H	t-Bu	H	t-Bu	Me	H
3	H	t-Bu	H	t-Bu	n- 辛 基	H
4	H	t-Bu	H	t-Bu	Me	Me
5	H	H	t-Bu	H	Me	Me
6	H	H	t-Bu	H	n- 戊 基	n- 戊 基
7	H	H	t-Bu	H		
8	H	2- 丙 烯 基	t-Bu	H		
9	H	n-Pr	t-Bu	H		
10	H	2- 甲 基-2- 丙 烯 基	t-Bu	H		
11	H	i-Bu	t-Bu	H		
12	H	1- 甲 基-2- 丙 烯 基	t-Bu	H		
13	H	s-Bu	t-Bu	H		
14-(1)	H	Me	t-Bu	H		
14-(2)	H	Et	t-Bu	H		
15	H	H	t-Bu	H	H	H
16	H	H	t-Bu	H	Me	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (64)

表 1 (續)



實施例 化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
17	H	i-Pr	i-Pr	H	Et	Et
18	H	i-Pr	i-Pr	H	Me	Me
19	H	Me	t-Bu	H	Me	Me
20-(1)	H	i-Pr	t-Bu	H	Me	Me
20-(2)	H	t-Bu	i-Pr	H	Me	Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

試驗例 1 對來自豬腎臟 L L C - P K 1 細胞之細胞傷害的保護作用 (1)

爲了評估 in vitvo 下本發明化合物對細胞之保護作用，故針對因氧化後低比重脂蛋白質 (氧化 L D L) 而對來自豬腎臟之 L L C - P K 1 細胞 (A T C C - C R L - 1 3 9 2 1) 細胞傷害之保護作用提出檢討

製作氧化 L D L 的方式爲，將 P B S C - 1 中之 1 m g / m l 兔子 L D L 放置於 1 0 μ M C u S O ₄、3 7 ° C 下 2 4 小時。細胞培養方式爲，利用 3 0 % 含 F B S 之 M 1 9 9 培養基，於 4 8 穴板上撒布 1 . 2 5 $\times$ 1 0 ⁴ cells / 2 5 0 μ l / w e l l 之細胞數。其次，將被驗化合物溶解懸浮於甲醇中，並於添加氧化 L D L 前 1 6 小時或添加前以 1 . 2 5 μ l / w e l l 方式加入其中，使各 w e l l 中之濃度分別爲 0 . 1、1、1 0。其後，以生理食鹽水將氧化 L D L 稀釋爲 2 倍，再以 6 2 . 5 μ l / w e l l 試加入細胞中，使其濃度成爲 1 0 0 μ g / m l，並於添加氧化 L D L 後培養 6 小時。經 6 小時培養後各採取培養液 1 6 2 . 5 μ l / w e l l，以測定培養液中所漏出的乳酸脫氫酵素 (L D H) 量 (Lactate Dehydrogenase (L D - L) : SIGMA DIAGNOSTICS)。

評估細胞保護作用之效率方式爲，以加入氧化 L D L 之 w e l l 值爲 0 %，以生理食鹽水取代氧化 L D L 後之 w e l l 值爲 1 0 0 % 時所求取之細胞保護率。

結果如表 2 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

表 2

對來自豬腎臟 L L C - P K 1 細胞之細胞傷害的保護作用 (1)

實施例化 合物號碼	16小時前添加時之細胞保護率 (%)			添加前之細胞保護率 (%)		
	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
1	92.7 ± 6.8	104.1 ± 1.4	100.5 ± 0.3	17.5 ± 4.2	103.9 ± 3.2	102.3 ± 0.9
2	24.4 ± 16.2	101.2 ± 0.3	101.0 ± 0.8	27.1 ± 9.5	101.5 ± 0.6	99.9 ± 1.0
5	77.6 ± 15.0	103.4 ± 2.6	100.6 ± 0.5	18.2 ± 5.4	100.8 ± 0.4	101.7 ± 0.5

各值為平均值 ± 標準偏差值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

如表 2 所示，本發明之化合物可抑制氧化 L D L 對細胞的傷害。

試驗例 2 對來自豬腎臟 L L C - P K 1 細胞之細胞傷害的保護作用 (2)

爲了評估 in vitro 下本發明化合物對細胞之保護作用，故同試驗例 1 針對因氧化後低比重脂蛋白質 (氧化 L D L) 而對來自豬腎臟之 L L C - P K 1 細胞 (A T C C - C R L - 1 3 9 2 1) 的細胞傷害之保護作用提出檢討。

又，製作氧化 L D L，培養細胞及添加被檢驗化合物之條件同試驗例 1。而與試驗例 1 不同之處爲，氧化 L D L 未經生理食鹽水稀釋，並以 $25 \mu\text{g} / \text{well}$ 方式加入細胞中，使其濃度爲 $91 \mu\text{g} / \text{ml}$ 後持續培養 6 小時。6 小時後各採取 $150 \mu\text{g} / \text{well}$ 之培養液，並測定培養液中所漏出的乳酸脫氫酵素 (L D H) 量 (Lactate Dehydrogenase (L D - L) : SIGMA DIAGNOSTICS)。結果如表 3 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

表 3

對來自豬腎臟 L L C - P K 1 細胞之細胞傷害的保護作用 (2)

實施例化 合物號碼	16小時前添加時之細胞保護率(%)			添加前之細胞保護率(%)		
	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
4	11.3 ± 3.5	100.3 ± 0.3	98.3 ± 0.1	14.4 ± 0.6	99.0 ± 0.9	99.8 ± 0.3
7	19.1 ± 4.5	104.0 ± 0.6	104.6 ± 0.3	14.7 ± 1.2	104.3 ± 0.1	105.0 ± 0.5
9	12.9 ± 4.3	47.7 ± 11.4	103.8 ± 0.2	11.5 ± 0.7	58.9 ± 9.2	103.5 ± 0.5
11	-2.7 ± 2.7	53.4 ± 11.8	101.8 ± 0.7	-20.4 ± 4.0	88.7 ± 1.7	103.0 ± 0.6
12	-15.5 ± 11.3	77.9 ± 11.8	102.2 ± 2.9	-8.4 ± 3.8	79.4 ± 2.6	102.4 ± 0.4
13	5.5 ± 4.6	13.6 ± 1.2	100.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	9.9 ± 1.9	100.3 ± 0.6
14-(1)	-6.5 ± 1.8	103.1 ± 0.7	104.4 ± 0.5	-9.2 ± 0.8	100.7 ± 0.3	102.9 ± 2.1
14-(2)	-14.3 ± 6.1	102.9 ± 0.9	103.9 ± 1.8	-13.9 ± 0.8	99.4 ± 2.8	104.6 ± 1.0
16	12.7 ± 2.8	99.7 ± 0.6	103.2 ± 0.9	7.6 ± 2.5	90.8 ± 3.0	102.9 ± 1.2
17	40.5 ± 6.2	99.9 ± 3.1	99.0 ± 0.0	22.1 ± 0.7	101.0 ± 3.0	98.4 ± 0.3
18	12.1 ± 1.4	100.4 ± 0.3	100.5 ± 0.1	-1.9 ± 3.2	99.7 ± 0.3	100.9 ± 0.4
19	31.1 ± 0.6	104.2 ± 1.4	102.0 ± 0.4	13.2 ± 2.4	101.9 ± 0.4	102.5 ± 0.5
20-(1)	-4.8 ± 4.5	100.0 ± 0.8	103.8 ± 1.4	-24.0 ± 3.2	100.5 ± 0.7	100.1 ± 3.4
20-(2)	95.3 ± 3.3	98.1 ± 0.5	97.3 ± 0.2	61.9 ± 24.5	97.8 ± 0.8	99.1 ± 0.9

各值為平均值 ± 標準偏差值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)

試驗例 3 對培養腎小球膜細胞之細胞傷害的保護作用

爲了評估 in vitro 下本發明化合物對細胞保護作用故同實驗例 1 針對因氧化後低比重脂蛋白質 (氧化 LDL) 而對培養腎小球膜細胞之細胞傷害的保護作用提出檢討。其方式爲，使用由 4 週大小之 SD 系雄鼠 (日本查魯理巴公司) 的腎臟所調製成之初代培養腎小球膜細胞的 4 至 6 次世代之細胞。

又，氧化 LDL 的製作方法爲，將 PBS (一) 中之 $1 \text{ mg} / \text{ml}$ 的兔子 LDL 放置於 $10 \mu\text{M}$ CuSO_4 、 37°C 下 24 小時。細胞培養方式爲，利用含 20% FBS 之 RPMI 1640 培養基，並於 48 個穴板中撒布 $2.5 \times 10^4 \text{ cells} / 250 \mu\text{l} / \text{well}$ 之細胞數。其次於未添加被驗化合物之前，將培養基換成不含 FBS 之 RPMI 1640 培養基。其後將被驗化合物溶解懸浮於甲醇中，並於未添加氧化 LDL 前 16 小時及添加之前以 $1.25 \mu\text{l} / \text{well}$ 方式加入其中，使各 well 中之濃度成爲 1、3、 $10 \mu\text{M}$ 。又，不同於試驗例 1 之處爲，以 $25 \mu\text{l} / \text{well}$ 方式將未經生理食鹽水稀釋之氧化 LDL 加入其中，使濃度成爲 $91 \mu\text{g} / \text{ml}$ 後持續培養 8 小時。8 小時後各採取 $150 \mu\text{l} / \text{well}$ 之培養液，再測定培養液中所漏出的乳酸脫氫酶素 (LDH) 量 (Lactate Dehydrogenase (LDH) : SIGMA DIAGNOSTICS)。

評估細胞保護作用之效率的方式爲，以加入氧化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

L D L 後 w e l l 值為 0 % , 以生理食鹽水取代氧化

L D L 時之 w e l l 值為 1 0 0 % 所求取的細胞保護率。

結果如表 4 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (71)

表 4

培養腎小球膜細胞之細胞傷害的保護作用)

實施例化合 物號碼	16小時前添加時之細胞保護率 (%)		添加前之細胞保護率 (%)	
	1 μ M	3 μ M	1 μ M	3 μ M
1	24.2 ± 9.3	78.2 ± 13.4	40.3 ± 3.2	69.7 ± 13.3
2	35.6 ± 7.5	60.5 ± 6.2	40.6 ± 8.2	53.1 ± 5.7
4	31.1 ± 5.4	66.4 ± 5.9	32.5 ± 1.9	54.3 ± 9.7
5	34.2 ± 4.5	42.3 ± 4.7	11.3 ± 2.4	28.9 ± 2.0
7	19.3 ± 2.8	18.1 ± 4.1	22.0 ± 1.9	24.5 ± 0.8
9	14.4 ± 5.1	56.2 ± 9.3	29.6 ± 2.0	46.3 ± 1.7
11	-3.5 ± 9.1	13.8 ± 7.8	4.8 ± 5.1	41.3 ± 1.0
12	11.8 ± 2.6	37.9 ± 8.3	17.4 ± 4.0	42.8 ± 3.7
13	1.7 ± 2.9	18.4 ± 9.2	-4.3 ± 5.1	11.1 ± 4.3
14-(2)	6.6 ± 8.4	52.7 ± 14.3	23.1 ± 1.2	45.6 ± 1.8
14-(1)	19.7 ± 7.7	59.3 ± 2.1	34.4 ± 1.5	43.2 ± 2.8
15	-4.0 ± 3.5	33.6 ± 11.5	-14.6 ± 3.3	5.4 ± 5.1
16	50.6 ± 5.9	45.3 ± 9.4	18.7 ± 1.3	28.3 ± 6.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (72)

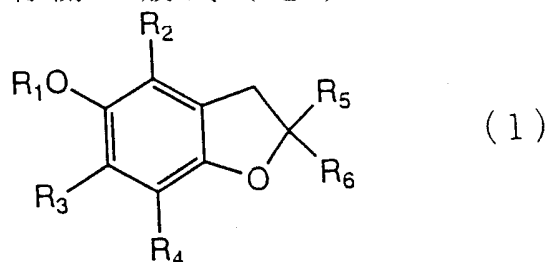
如表 4 所示，本發明之化合物能抑制因氧化 L D L 所造成的細胞傷害。

由上述內容得知，本發明之 2，3 - 二氫苯并呋喃衍生物對來自腎之培養細胞因氧化 L D L 所造成的細胞傷害具有強效的細胞保護作用，因此，適用為慢性腎功能失調、糖尿病性腎症、絲球體腎炎、免疫複合體腎炎、急性腎功能失調、因 ciplatin 等鉑配位化合物系制癌劑或慶大黴等藥劑所造成的腎衰竭、因百草枯等農藥所造成的腎衰竭或尿毒症等各種腎臟病之治療或預防藥劑。又，適用為內臟器官保存劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 2, 3 - 二氫苯并呋喃衍生物)
本發明係有關一般式 (1)



(其中， R_1 為氫原子或鹽基； R_2 、 R_3 及 R_4 為氫原子、低級烷基或低級鏈烯基； R_5 及 R_6 為氫原子或可具有取代基之烷基，又， R_5 與 R_6 可一起形成為環烷基，或含有 1 個以上之氧原子或烷基取代氮原子之飽和雜環；但， R_2 及 R_3 不可同時為 t - 丁基。) 所示之 2, 3 - 二氫苯并呋喃衍生物，其光學活性體及醫藥上所容許的鹽，又，其適用為各種腎臟疾病之治療劑或預防劑及內臟器官保存劑。

英文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

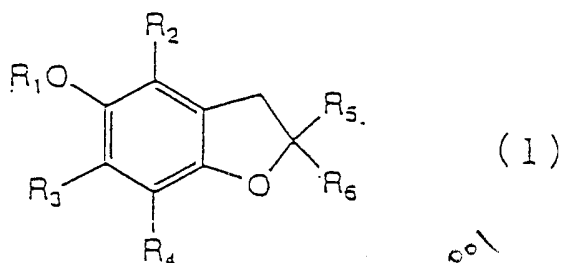
修正
補充
本 90 年 1 月 13 日

第 8 7 1 0 7 9 1 9 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 9 0 年 1 1 月 修正

1 . 一種腎臟病治療用組成物，其係含有一般式 (1)



(其中， R_1 為氫原子； R_2 、 R_3 及 R_4 分別為相同或相異之氫原子、碳數 1 ~ 6 之烷基或碳數 2 ~ 6 之鏈烯基； R_5 及 R_6 分別為相同或相異之氫原子、或碳數 1 ~ 10 之烷基，又， R_5 與 R_6 可一起形成碳數 3 ~ 8 之環烷基；但， R_2 及 R_3 不可同時為 t - 丁基) 所示之化合物或醫藥上所容許之鹽等為有效成分者。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之腎臟病治療用組成物，其中， R_2 、 R_3 及 R_4 不可同時為各別獨立之氫原子或甲基。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之腎臟病治療用組成物，其係用於慢性腎臟功能失調、糖尿病性腎臟病、絲球體腎炎、免疫複合體腎炎、急性腎臟功能失調、因 cisplat-in 等鉑配位化合物系制癌劑或慶大黴素等藥劑所造成的腎

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

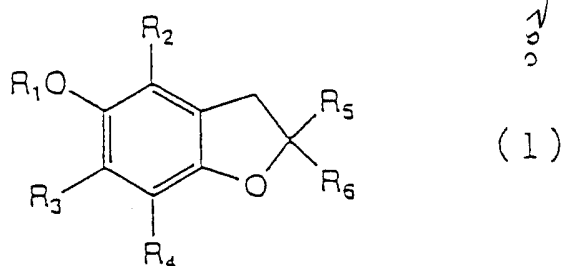
訂

線

六、申請專利範圍

衰竭，因百草枯等農藥所造成的腎衰竭或尿毒症等疾病。

4．一種內臟器官保存用組成物，其係含有一般式（1）



（其中， R_1 為氫原子； R_2 、 R_3 及 R_4 分別為相同或相異之氫原子、碳數 1 ~ 6 之烷基或碳數 2 ~ 6 之鏈烯基； R_5 及 R_6 分別為相同或相異之氫原子、或碳數 1 ~ 10 之烷基，又， R_5 與 R_6 可一起形成碳數 3 ~ 8 之環烷基；但， R_2 及 R_4 不可同時為 t - 丁基）所示之化合物或醫藥上所容許之鹽等為有效成分者。

5．如申請專利範圍第 4 項之內臟器官保存用組成物，其中， R_2 、 R_3 及 R_4 不可同時為各別獨立之氫或甲基。

6．如申請專利範圍第 4 項之內臟器官保存用組成物，其中，所保存之內臟器官為腎臟。

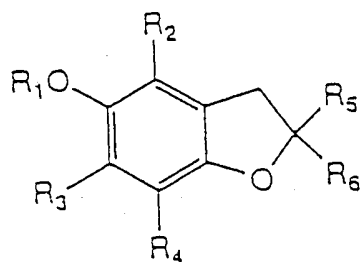
7．一種如式（1）化合物或其醫藥上所容許的鹽，其中，該化合物為一般式（1）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

六、申請專利範圍



(1)

(其中， R_1 至 R_6 具有下述3組內容中任一組之意義；

R_1 為氫原子；

R_2 、 R_3 及 R_4 分別為相同或相異之氫原子、碳數1至6之烷基、或為碳數2至6之鏈烯基， R_2 與 R_3 中任一方均可為t-丁基，但， R_2 與 R_3 不可同時為t-丁基；又，

R_5 與 R_6 可為相同或相異之氫原子或碳數1至10之烷基，或

R_5 與 R_6 可一起形成碳數3至8之環烷基；

但，不含 R_4 為2-丙烯基之情形、

R_2 、 R_3 、 R_4 與 R_5 中3個以上同時為氫原子之情形、

R_2 與 R_4 同時為氫原子且 R_5 與 R_6 同時為甲基之情形、

R_3 、 R_4 、 R_5 與 R_6 同時為甲基之情形；

或

R_1 為氫原子；

R_2 與 R_4 同時為t-丁基，且， R_3 、 R_5 與 R_6 同時為氫原子之情形；

或

R_1 為氫原子；

R_2 、 R_3 及 R_4 分別為相同或相異之氫原子、碳數1至6之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

烷基、或為碳數 2 至 6 之烯基，

R_5 與 R_6 可各自為相同或不同之氫原子或碳數 1 至 10 之烷基；或，

R_5 與 R_6 可一起形成碳數 3 至 8 之環烷基；

但，不含 R_2 、 R_3 與 R_4 同時各自獨立為氫原子或甲基之情形、

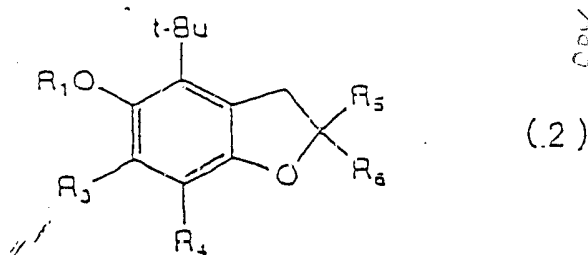
R_2 與 R_3 各自為氫原子、甲基、異丙基或 2-丙烯基且 R_5 與 R_6 同時為甲基之情形、

R_2 為異丙基，且 R_3 與 R_4 同時為甲基之情形、

R_2 為 n-丁基，且 R_3 、 R_5 與 R_6 同時為甲基之情形；)

所示者。

8 . 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其為一般式 (2)



(其中， R_4 為氫原子或 t-丁基； R_1 、 R_3 、 R_5 及 R_6 之內容與申請專利範圍第 7 項之內容相同；但，不含 R_4 為氫原子且 R_5 及 R_6 中任何一方為氫原子之情形) 所示化合物。

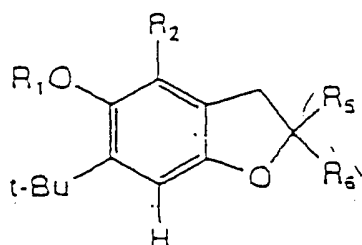
9 . 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其為一般式 (3)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍



(3)

(其中， R_1 、 R_2 、 R_5 及 R_6 之內容與申請專利範圍第7項之內容相同)所示之化合物。

10. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中，

R_1 為氫原子； R_2 、 R_3 及 R_4 分別為相同或相異之氫原子、碳數1~6之烷基或碳數2~6之鏈烯基； R_5 及 R_6 分別為相同或相異之碳數2~6之烷基；但，不含 R_2 、 R_3 及 R_4 同時為各別獨立之氫原子或甲基之情形，與 R_2 為異丙基且 R_3 及 R_4 同時為甲基情形)所示者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線