

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580037685.6

[51] Int. Cl.

C07D 217/20 (2006.01)

C07D 221/28 (2006.01)

C07C 233/01 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 10 月 10 日

[11] 公开号 CN 101052622A

[22] 申请日 2005. 10. 21

[21] 申请号 200580037685.6

[30] 优先权

[32] 2004. 11. 4 [33] US [31] 60/625,397

[86] 国际申请 PCT/US2005/038140 2005. 10. 21

[87] 国际公布 WO2006/052430 英 2006. 5. 18

[85] 进入国家阶段日期 2007. 4. 30

[71] 申请人 马林克罗特公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 王先棋 法兰克. W. 莫泽

加里. L. 坎特雷尔

丹尼尔. P. 马格帕兰加兰

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张元平 赵仁临

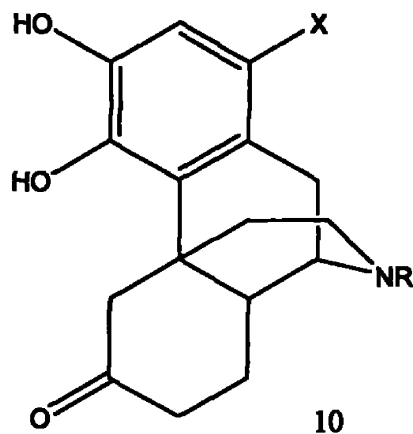
权利要求书 22 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

阿片中间体及其合成方法

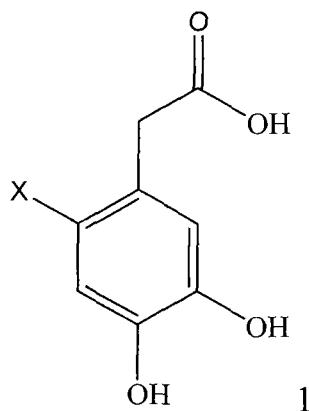
[57] 摘要

提供了一种新的阿片中间体组合物及其合成方法，包括改变 pre - Grewe 中间体的芳环上的取代模式。该中间体为式 (10) 的吗啡喃衍生物，其中 X 为 F 或 Cl，并且 R 选自 H、烷基、芳基、酰基、甲酰基、COR''、CONHR''、COOR、Bn (苄基)、烷基 (甲基)，和磺酰胺 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh。



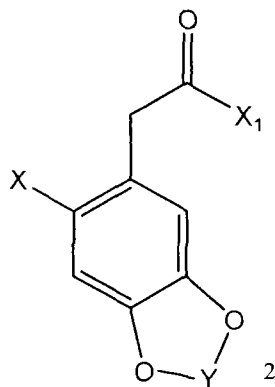
1. 阿片中间体的合成方法，该方法包括：

a) 将式 1 化合物



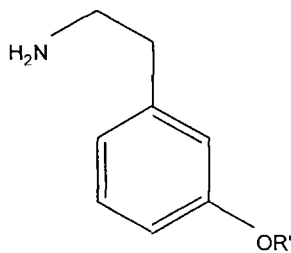
其中 X 为 F 或 Cl;

与选自磺酰卤和卤化磷的至少一种卤化物反应形成式 2 化合物：

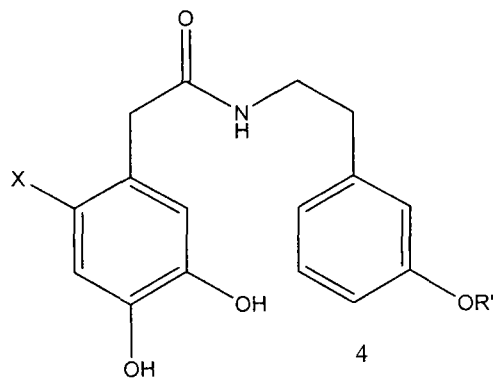


其中 X 为 F 或 Cl;  $X_1$  为 Cl 或 Br; 并且当使用磺酰卤时 Y 为 SO, 当使用卤化磷时 Y 为 P;

b) 将式 2 化合物与式 3 化合物在至少一种碱存在下反应

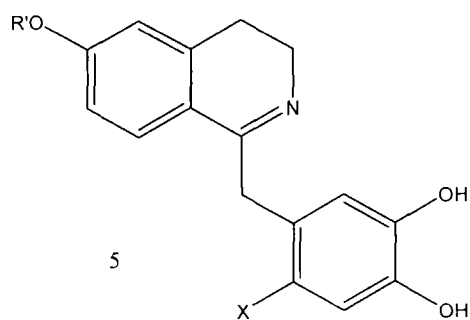


其中 R' 为烷基、芳基或酰基，形成式 4 化合物；



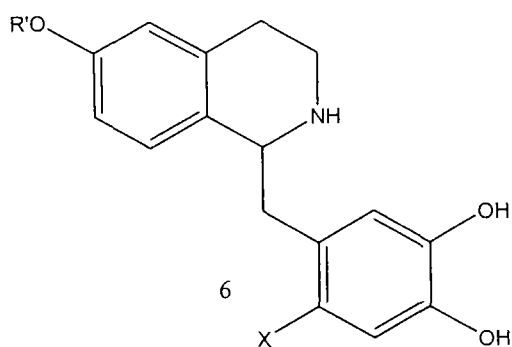
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

c) 将式 4 化合物与至少一种磷酰卤反应然后水解形成式 5 化合物;



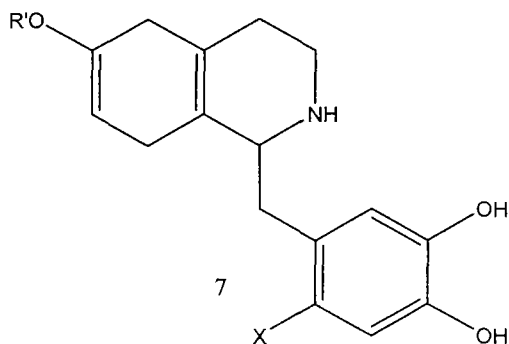
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

d) 将式 5 化合物作为游离亚胺或亚胺盐与至少一种还原剂反应, 形成式 6 化合物;



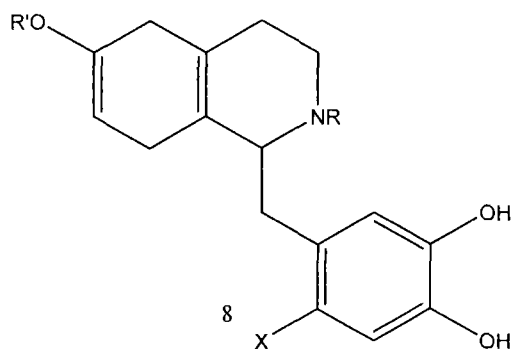
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

e) 选择性地还原式 6 化合物形成式 7 化合物;



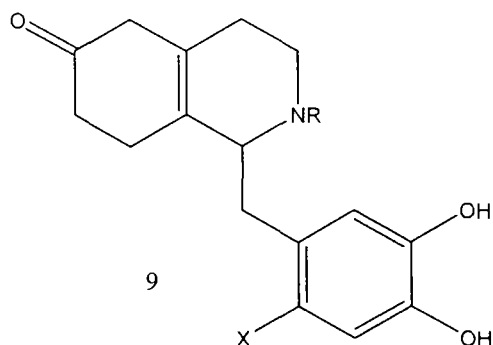
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

f) 将式 7 化合物与至少一种甲酸酯反应形成式 8 化合物;



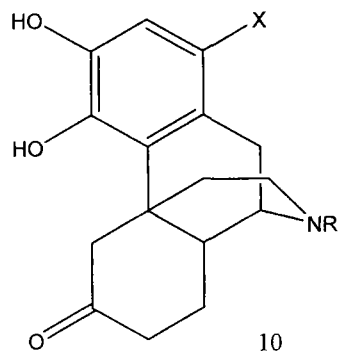
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为 H、烷基、芳基或酰基, 并且 R 选自甲酰基、COR''、CONHR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基)和磺酰胺 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh;

g) 式 8 化合物水解形成式 9 化合物;



其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R 选自 H、烷基、芳基、酰基、甲酰基、COR''、CONHR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基)、以及磺酰胺 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh; 以及

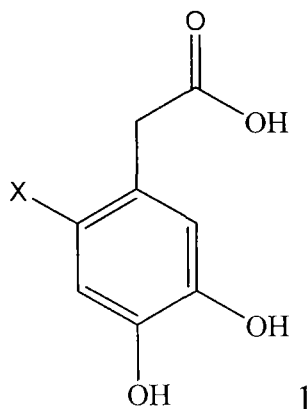
h) 在至少一种强酸中以 Grewe 环化的条件将式 9 化合物转化形成阿片中间体式 10 化合物。



其中 X 为 F 或 Cl 并且 R 选自 H、烷基、芳基、酰基、甲酰基、COR”、CONHR”、COOR”、Bn(苄基)、烷基(甲基), 和磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ 。

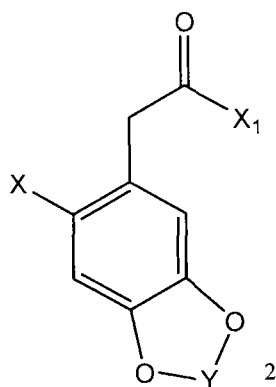
2. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:

a) 将式 1 化合物



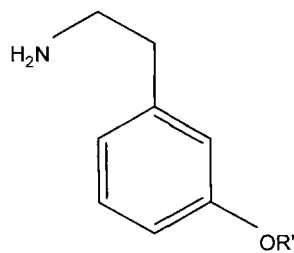
其中 X 为 F 或 Cl;

与选自磺酰卤和卤化磷的至少一种卤化物反应形成式 2 化合物:



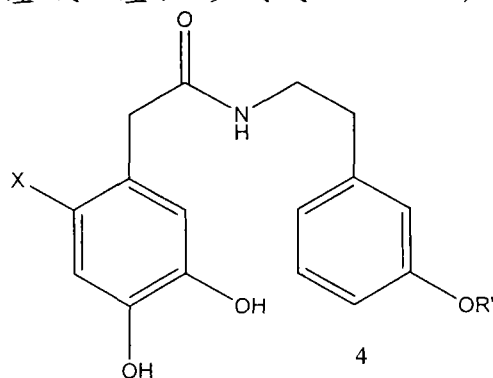
其中 X 为 F 或 Cl;  $X_1$  为 Cl 和 Br; 并且其中当卤化物为磺酰卤时 Y 为 SO, 卤化物为卤化磷时 Y 为 F;

b) 将式 2 化合物与式 3 化合物在至少一种碱存在下反应



3

其中 R' 为烷基、芳基或酰基，形成式 4 化合物；



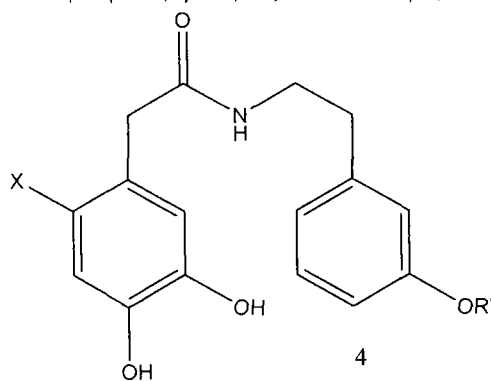
4

其中 X 为 F 或 Cl；并且 R' 为烷基、芳基或酰基。

3. 权利要求 2 的方法，其中卤化物选自  $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{SOBr}_2$ 、 $\text{PCl}_3$ 、 $\text{PCl}_5$  和其混合物。

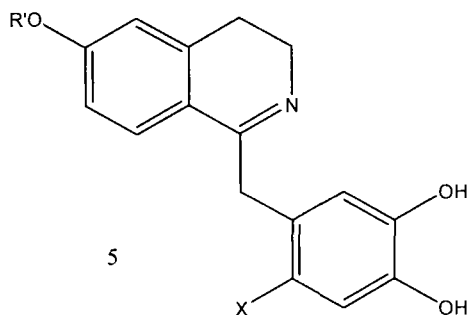
4. 阿片中间体的合成方法，该方法包括：

将式 4 化合物与至少一种磷酰卤反应然后水解形成式 5 化合物，



4

其中 X 为 F 或 Cl；并且 R' 为烷基、芳基或酰基；



其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基。

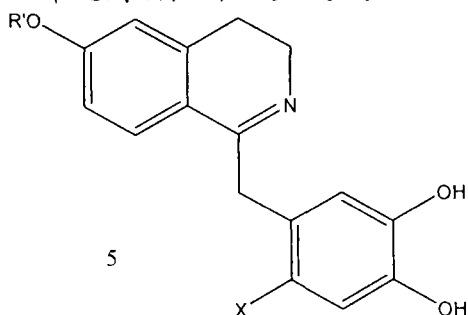
5. 权利要求 4 的方法, 其中磷酰卤选自  $\text{POCl}_3$ 、 $\text{POBr}_3$  和其混合物。

6. 权利要求 5 的方法, 其中式 4 与  $\text{POCl}_3$  反应。

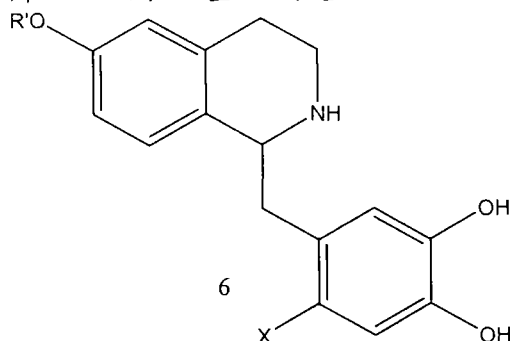
7. 权利要求 6 的方法, 其中反应温度保持在约  $50^\circ\text{C}$ 。

8. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:

将式 5 化合物与至少一种还原剂反应形成式 6 化合物;



其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,



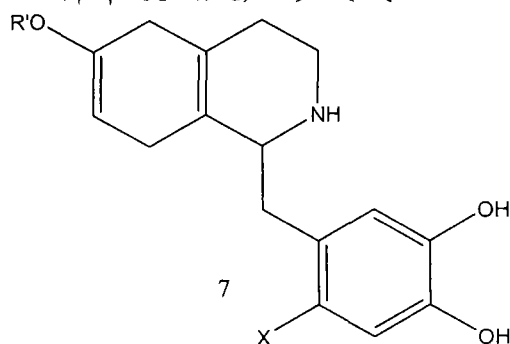
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基。

9. 权利要求 8 的方法, 其中还原剂选自  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaCNBH}_3$ 、 $\text{H}_2$  和碳上的 Pt、Pd、Ir、Ru 或 Rh 以及不对称还原剂。

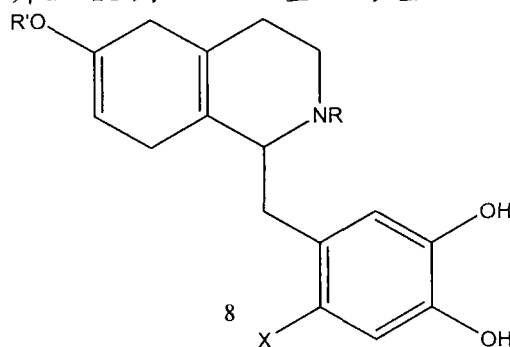
10. 权利要求 8 的方法, 其中还原剂在选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙醇、甲酸盐、甲酸、THF、乙酸乙酯及它们的混合物的溶剂中。

11. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:

将式 7 化合物与至少一种甲酸酯反应形成式 8 化合物;



其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为 H、烷基、芳基或酰基,

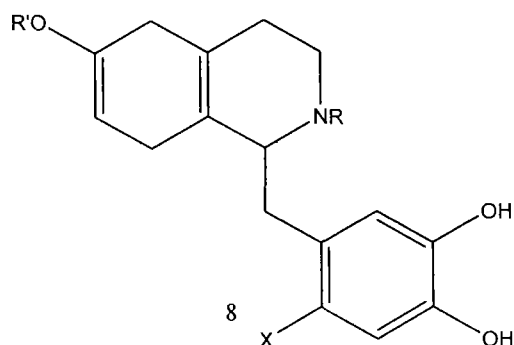


其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为 H、烷基、芳基或酰基, 并且 R 选自甲酰基、COR''、CONHR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基), 和磺酰胺 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh。

12. 权利要求 11 的方法, 其中甲酸酯选自 HCO<sub>2</sub>Pr、HCO<sub>2</sub>nBu、HCO<sub>2</sub>Me、HCO<sub>2</sub>Ph、HCO<sub>2</sub>Bn 以及它们的混合物。

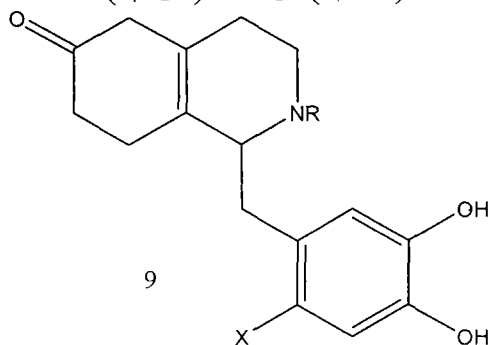
13. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:

式 8 化合物水解形成式 9 化合物;





其中 X 为 F 或 Cl; R' 为 H、烷基、芳基或酰基, 并且 R 选自甲酰基、COR''、CONHR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基), 和磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ ;

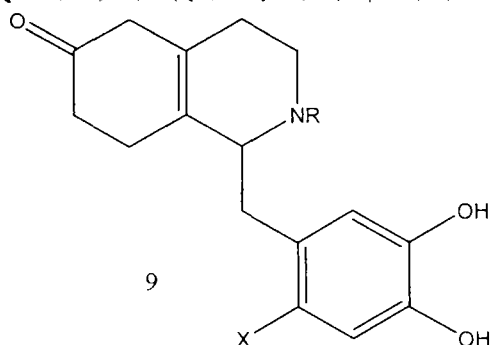


其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R 选自 H、烷基、芳基、或酰基、甲酰基、COR''、CONHR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基)、或磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ 。

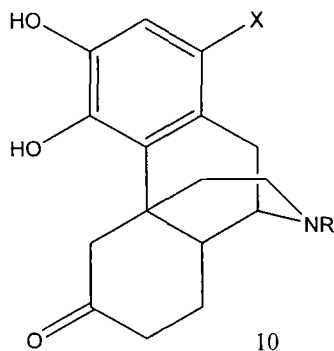
14. 权利要求 13 的方法, 其中式 8 用选自甲酸或甲酸盐的试剂进行水解。

15. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:

通过 Grewe 环化将式 9 化合物转化为阿片中间体式 10 化合物



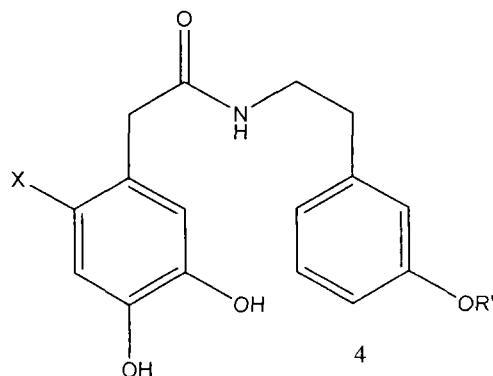
其中 R 选自 H、烷基、芳基、酰基、甲酰基、COR''、CONHR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基)、以及磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ ;



其中 R 为 H、烷基、芳基、酰基、甲酰基、COR'、CONHR'、COOR'、Bn(苄基)、烷基(甲基), 或磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ 。

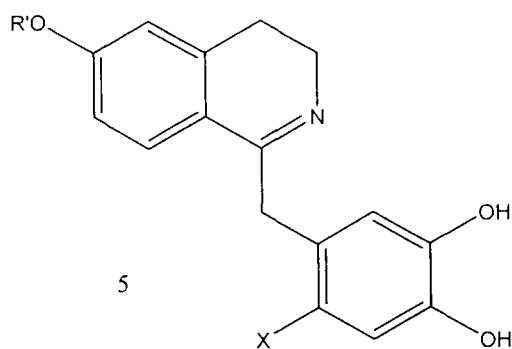
16. 权利要求 15 的方法, 其中 Grewe 环化在酸介质中完成, 酸介质选自氢氟酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、2-均三甲苯磺酸、硫酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、磷酸、路易斯酸及其混合物。

17. 式 4 的组合物:



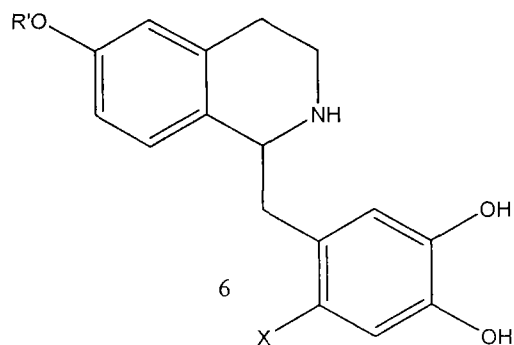
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基。

18. 式 5 的组合物:



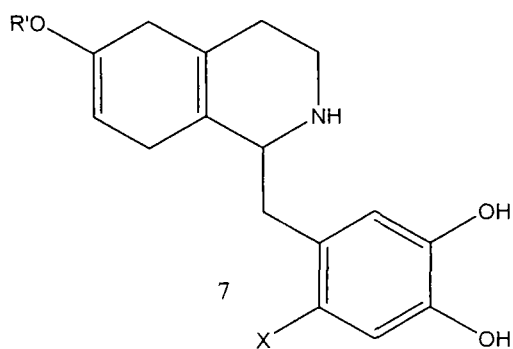
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基。

19. 式 6 的组合物:



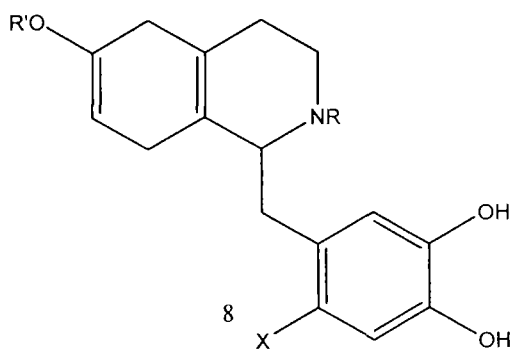
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基。

20. 式 7 的组合物:



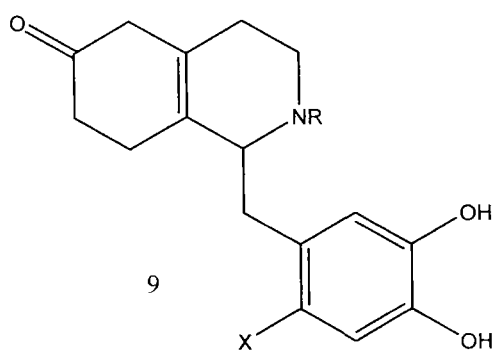
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基。

21. 式 8 的组合物:



其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R 为 H、烷基、芳基或酰基。

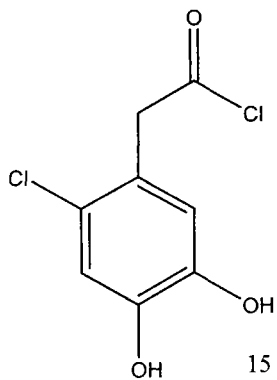
22. 式 9 的组合物:



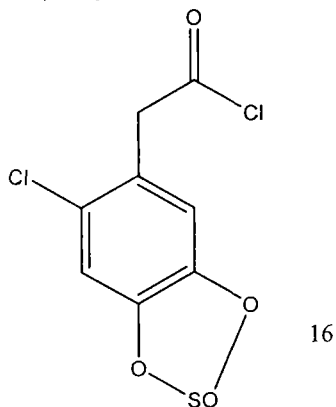
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R 为 H、烷基、芳基或酰基。

23. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:

a) 将式 15 化合物

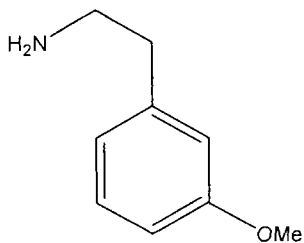


与至少一种亚磺酰卤反应形成式 16 的化合物；

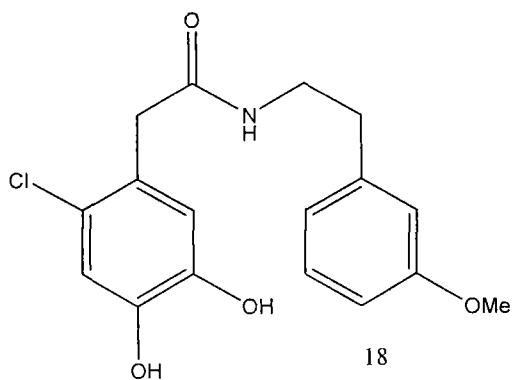


其中 X 为 F 或 Cl；

b) 将式 2 化合物与式 17 化合物在至少一种碱存在下反应形成式 18 化合物；

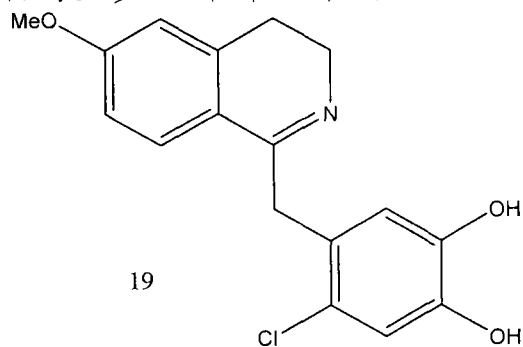


其中 R' 为烷基、芳基或酰基；



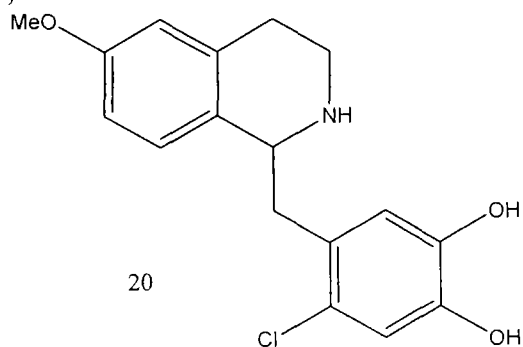
其中 R' 为烷基、芳基或酰基;

c) 将式 18 化合物与至少一种磷酰卤反应然后水解形成式 19 化合物;



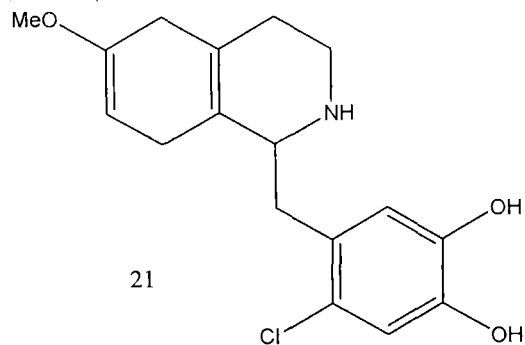
其中 R' 为烷基、芳基或酰基;

d) 将式 19 化合物作为游离亚胺在至少一种溶剂中与至少一种还原剂反应形成式 20 化合物;



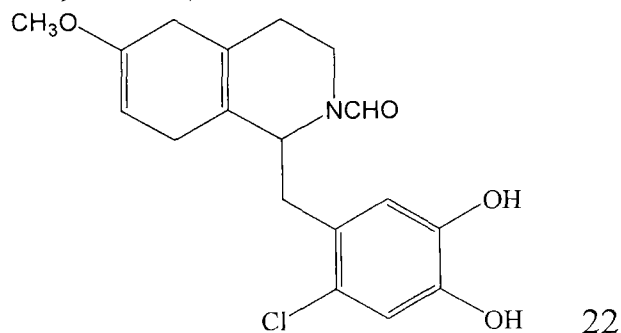
其中 R' 为烷基、芳基或酰基;

e) 将式 20 化合物选择性还原形成式 21 化合物;

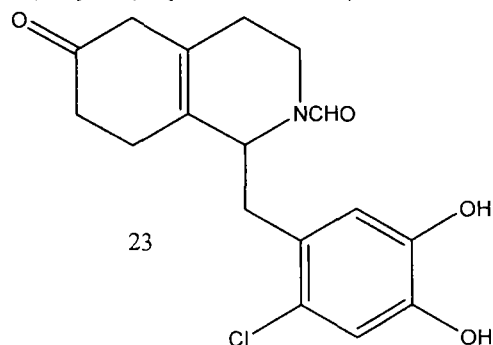


其中 R' 为烷基、芳基或酰基;

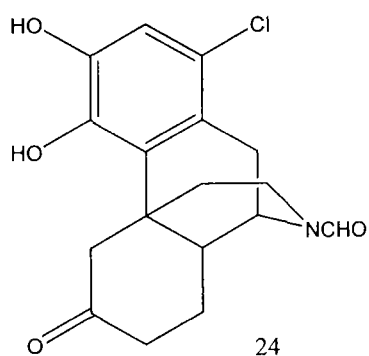
f) 将式 21 与至少一种甲酸酯反应形成式 22;



g)水解式 22 化合物形成式 23 化合物; 以及

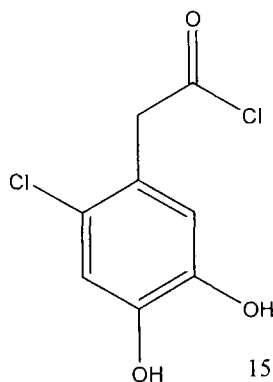


h)在 Grewe 环化条件下在强酸中将式 23 转化形成阿片中间体式 24 化合物



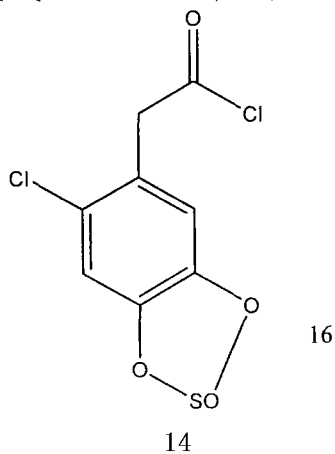
24. 合成阿片中间体的方法, 该方法包括:

a) 将式 15 化合物

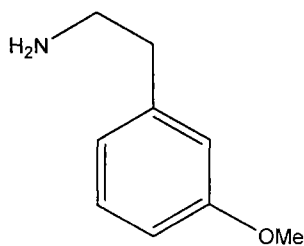


其中 X 为 F 或 Cl;

与至少一种磺酰卤反应形成式 16 化合物; 并且

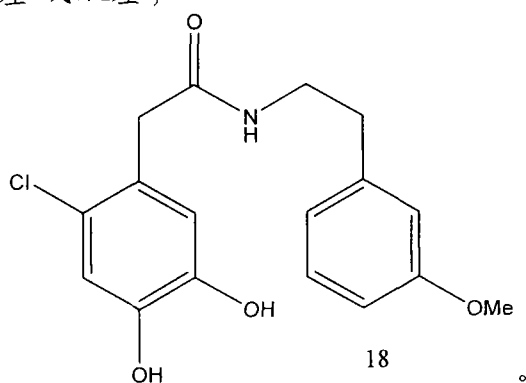


b)将式 16 化合物与式 17 化合物在至少一种碱存在下反应形成式 18 化合物;



17

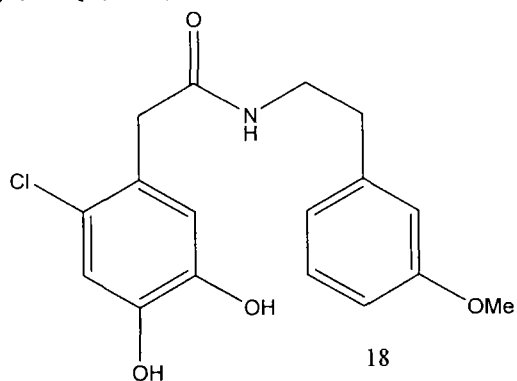
其中 R' 为烷基、芳基或酰基;



18

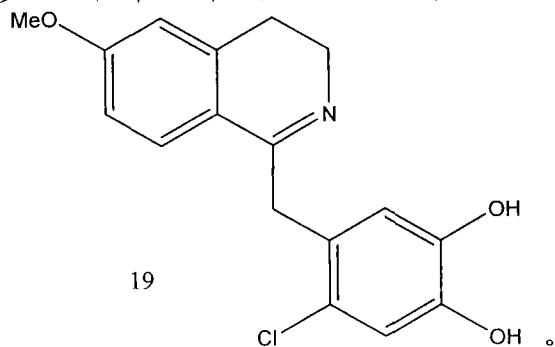
25. 权利要求 24 的方法, 其中磺酰卤为  $\text{SOCl}_2$ 。

26. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:



18

将式 18 化合物与至少一种磷酰卤反应然后水解形成式 19 化合物

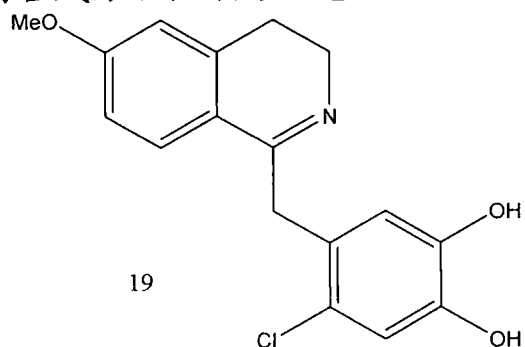


19

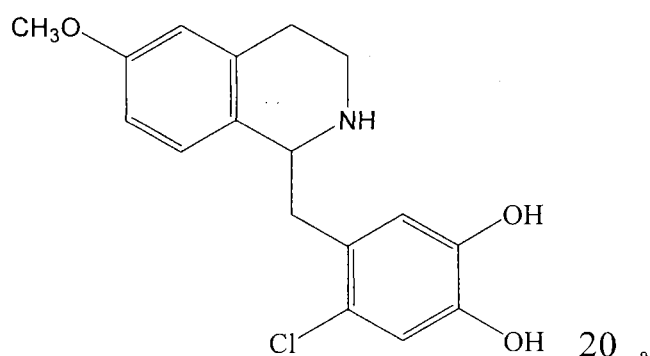
27. 权利要求 26 的方法, 其中磷酰卤为  $\text{POCl}_3$ 。

28. 权利要求 26 的方法, 其中式 18 于约  $50^\circ\text{C}$  在乙腈中与  $\text{POCl}_3$  反应。

29. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括:

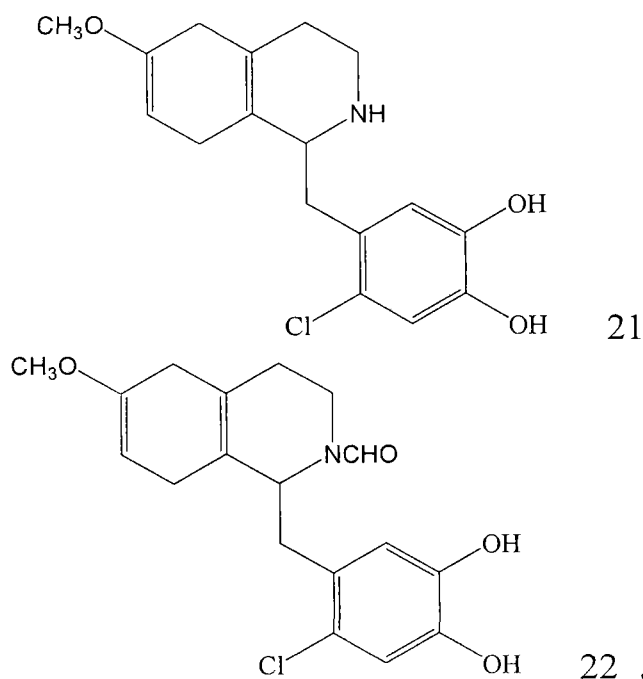


将式 19 的化合物在至少一种溶剂中与至少一种还原剂反应形成式 20 化合物



30. 权利要求 29 的方法, 其中还原剂选自碳上的  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、 $\text{H}_2$  和碳上的 Pt、Pd、Ir、Ru、Rh, 和不对称还原剂; 所述溶剂选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙醇、甲酸、甲酸盐、THF、乙酸乙酯及它们的混合物。

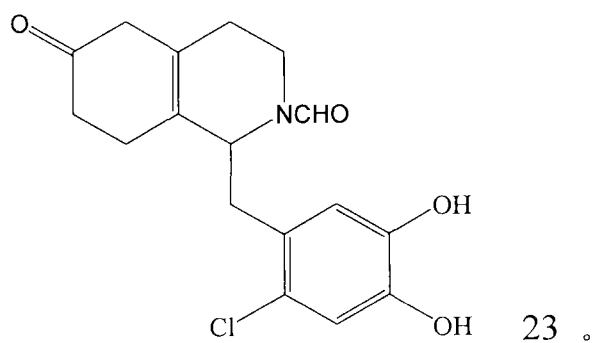
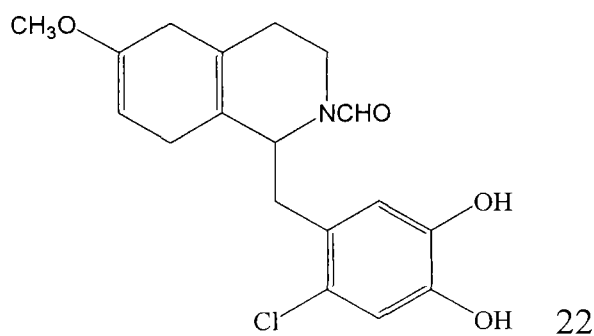
31. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括将式 21 与至少一种甲酸酯反应形成式 22



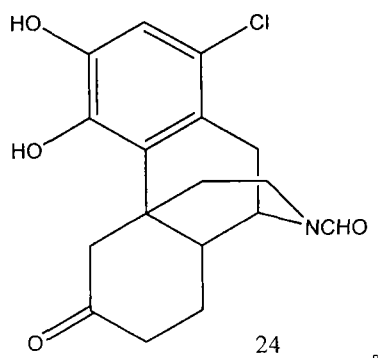
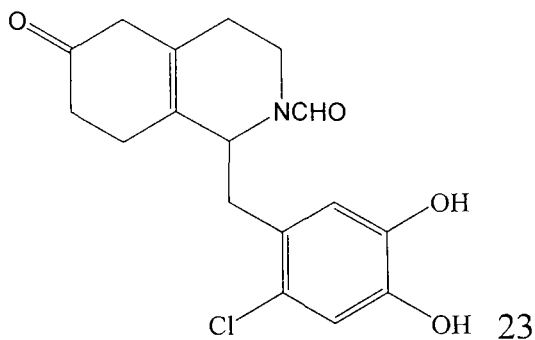


32. 权利要求 31 的方法, 其中甲酸酯选自  $\text{HCO}_2\text{Pr}$ 、 $\text{HCO}_2\text{nBu}$ 、 $\text{HCO}_2\text{Ph}$ 、 $\text{HCO}_2\text{Bn}$  及其混合物。

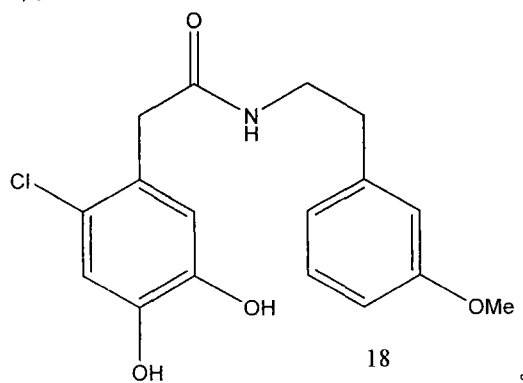
33. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括水解式 22 化合物形成式 23 化合物



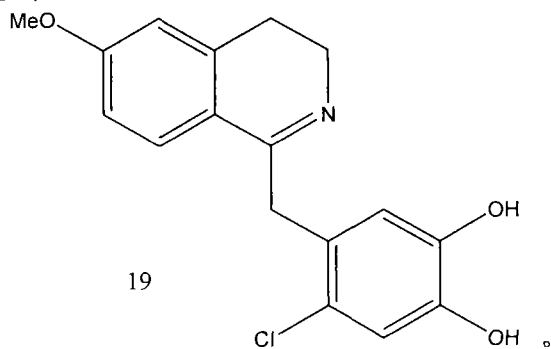
34. 阿片中间体的合成方法, 该方法包括将式 23 在 Grewe 环化条件下在至少一种酸中转化形成阿片中间体式 24 化合物



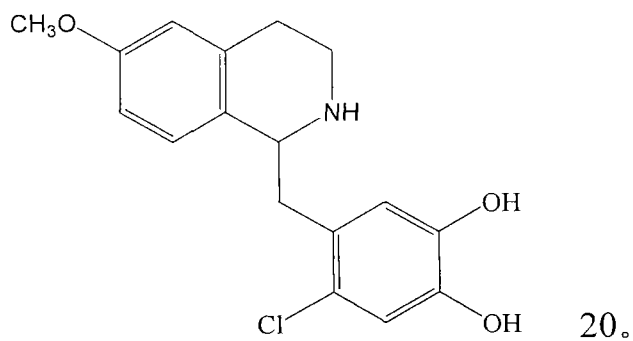
## 35. 式 18 的组合物



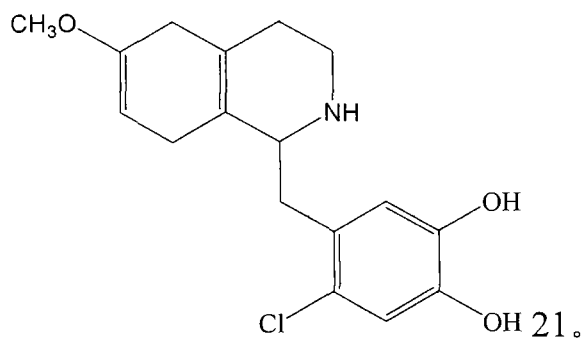
## 36. 式 19 的组合物



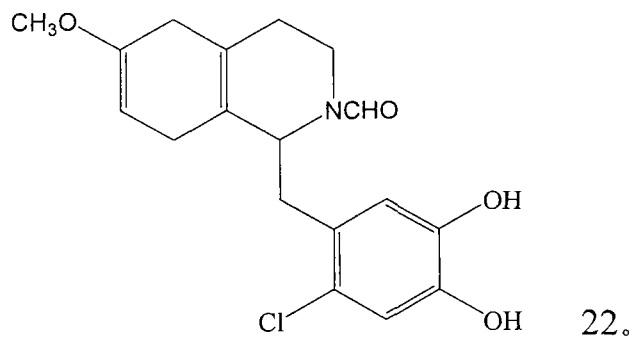
## 37. 式 20 的组合物



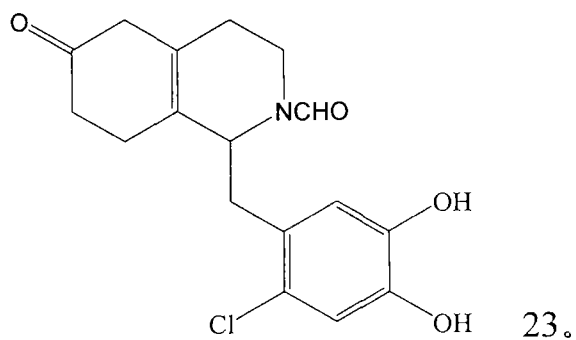
## 38. 式 21 的组合物



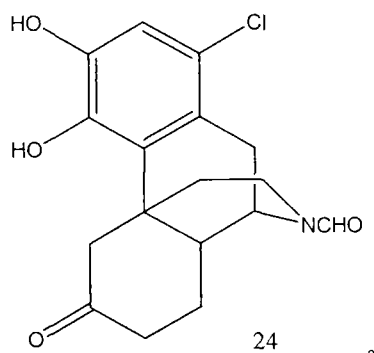
## 39. 式 22 的组合物



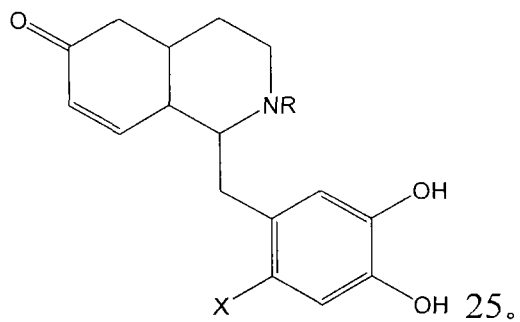
40. 式 23 的组合物



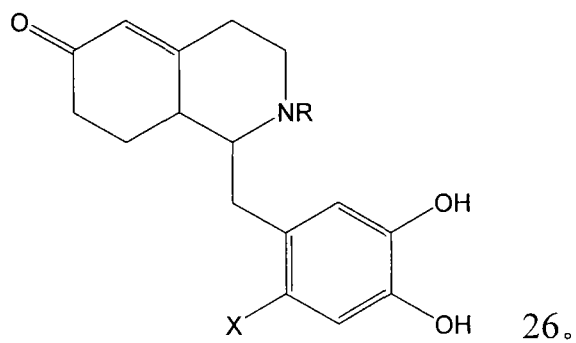
41. 式 24 的组合物



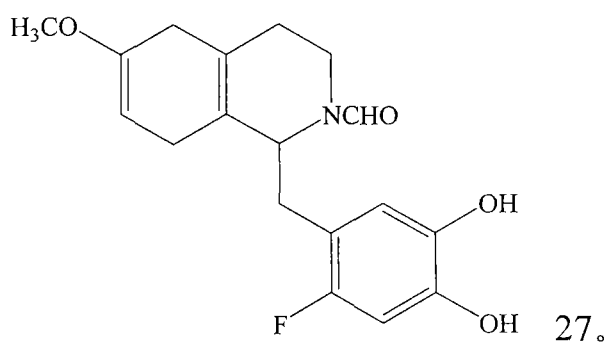
42. 式 25 的  $\alpha, \beta$ -二环酮组合物



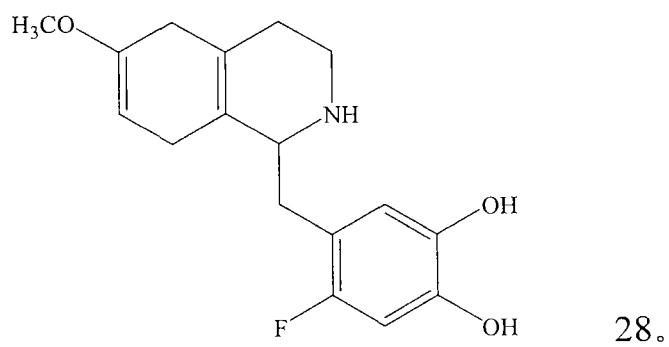
43. 式 26 的  $\alpha, \beta$ -二环酮组合物



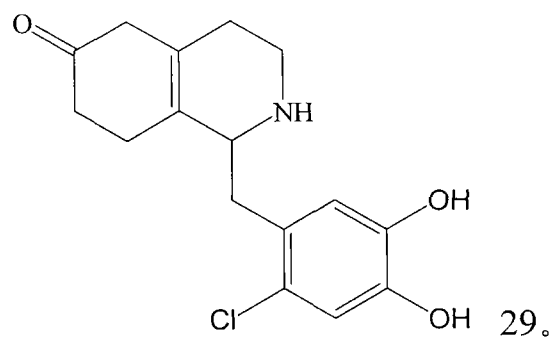
44. 式 27 的组合物



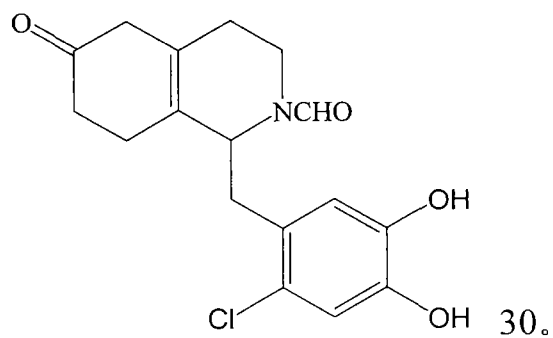
45. 式 28 的组合物



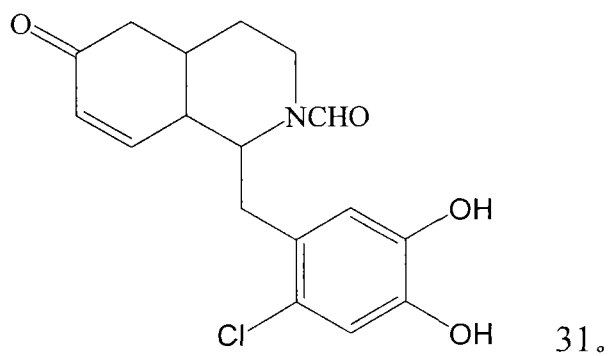
46. 式 29 的组合物



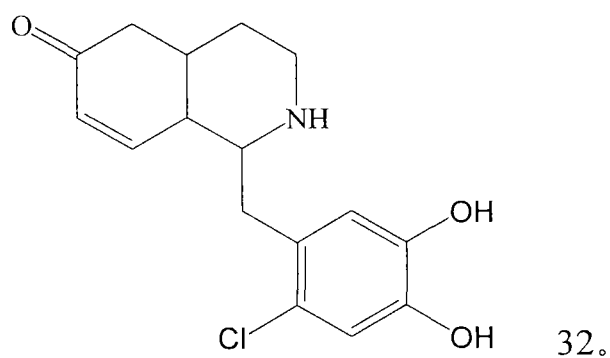
47. 式 30 的组合物



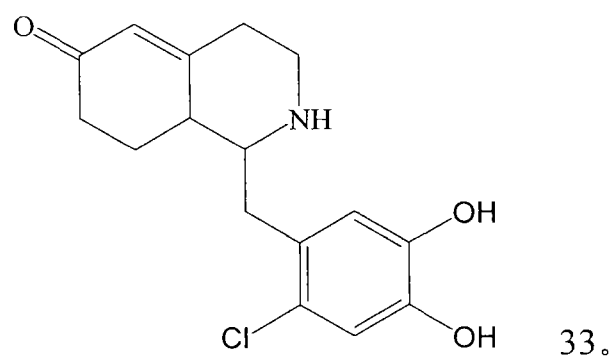
48. 式 31 的组合物



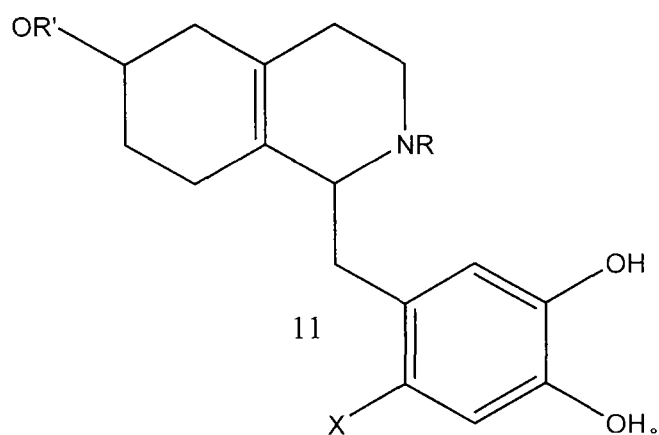
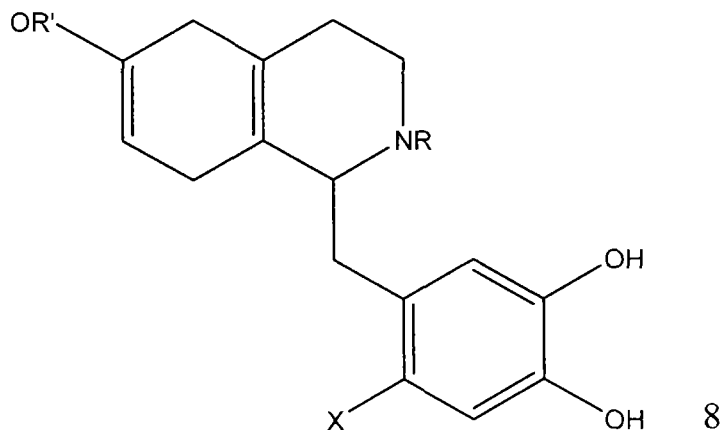
49. 式 32 的组合物



50. 式 33 的组合物

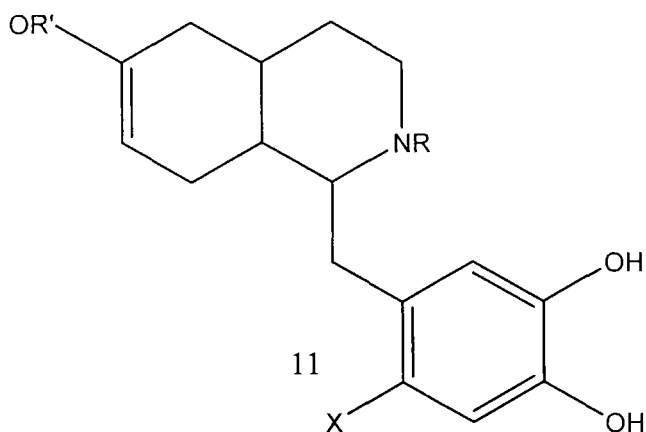
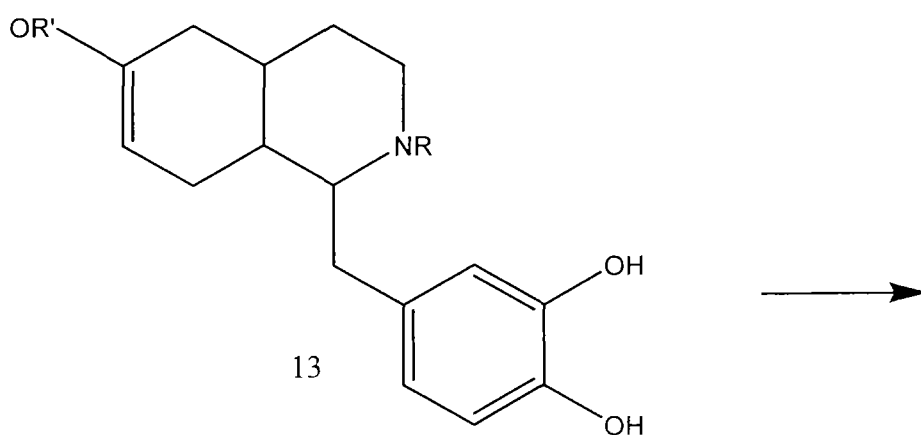
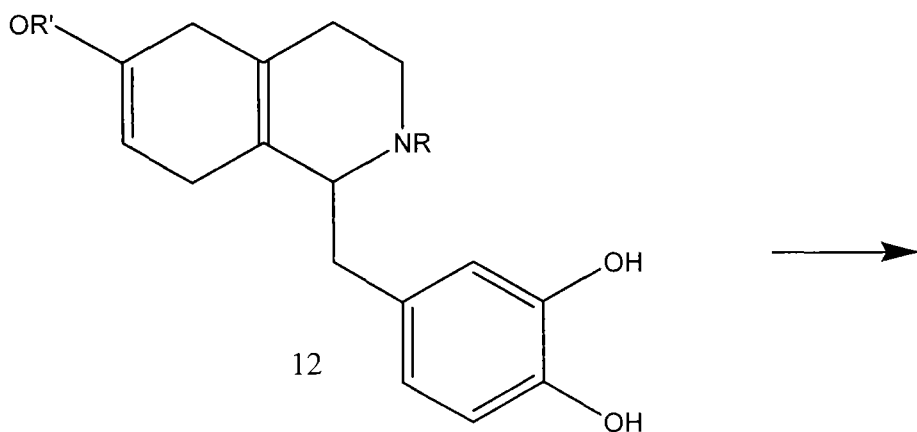


51. 阿片中间体的合成方法，该方法包括将式 8 化合物在至少一种含有至少一种醇的溶剂中与至少一种还原剂反应形成式 11 化合物



52. 权利要求 51 的方法, 其中还原剂选自  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、 $\text{H}_2$  和碳上的 Pt、Pd、Ir、Ru 或 Rh, 并且其中的溶剂包括至少一种选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙醇、甲酸、甲酸盐、THF、乙酸乙酯及它们的混合物的溶剂。

53. 方法, 包括将式 12 的化合物在含有至少一种醇的溶剂中与至少一种还原剂反应形成式 13 化合物, 然后将式 13 化合物卤化形成式 11 化合物,



其中 X 为卤素并且 R 为 H、烷基、酰基、芳基、甲酰基、COR'、COOR'、Bn(苄基)、烷基(甲基)、或磺酰胺 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh。

54. 权利要求 53 的方法，其中还原剂选自 NaBH<sub>4</sub>、NaBH<sub>3</sub>CN、H<sub>2</sub> 和碳上的 Pt、Pd、Ir、Ru 或 Rh 并且其中的溶剂包括至少一种选自乙醇、甲醇、异丙醇、丙醇、甲酸、甲酸盐、THF、乙酸乙酯及它们的混合物的溶剂。

## 阿片中间体及其合成方法

## 发明背景

吗啡喃(morphinan)生物碱是一类重要的医用的天然产物结构的代表。因此,在过去的世纪中,对(-)-吗啡以及选择衍生物进行有效的全合成成为众多合成的目标。虽然已有大量合成路线完成,但均需要很长的合成路线,通过数个步骤,总产率低有时候只能得到外消旋物质。均不适于扩大到标准工业生产的规模。因此,需要一种实用的方法,减少步骤和中间体的分离,即稳健性(robust),这就要求经济的试剂和起始物质并将总产率最大化。为实现上述目标,使用了 Rice 等(下称 Rice)在 US4368326, 4521601, 5668285 中,以及 H.C. Beyerman、E. Buurman, L. Maat 和 C. Olieman(下称 Beyerman)在 *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 95,184(1976)公开的方法作为吗啡喃环体系的混和合成(hybrid synthesis)的基础,首先关注改进关键的 Grewe 环化步骤。

在本发明中 Grewe 环化是指用溴或其它卤素作为位置封端基团(positional blocking group)来使环关闭的方法。酚环上的卤素的减活作用可以通过在 Grewe 环化中使用“超酸”来克服(*J. Het. Chem.*, June 1974, 363)。

在 Beyerman 合成中,关键中间体在芳环上具有另外的羟基取代使得 Grewe 环化能够在 HCl/乙醚中,温和酸性条件下进行,但是需要后续脱羟基步骤再除去这一活化基团。

Grewe 环化中的 Rice 中间体在芳环上具有甲氧基、邻羟基和间溴取代基。由于这些官能团供电子效应不如三羟基(Beyerman),必须使用“超酸(super acid)”介质, triflic acid 以形成吗啡喃环体系。triflic acid 中的任何水污染都会因为形成  $\alpha,\beta$ -二环酮及其聚合物副产物而极大地降低产率。所以, Rice 合成中的关键环化反应路线需要非常受限的、苛刻的、昂贵的酸。

现有技术中已知的溶解金属的还原反应是 Birch 还原,其用于化合物的还原,包括还原芳香化合物为 1,3-环己二烯或 1,4-环己二烯和脱卤素反应。尽管需要在苛刻的反应条件下进行,这种还原依然是化学家的重要变换手段,并广泛用于将芳环部分还原为 1,4-环己二烯或 1,3-环己二烯的有机合成中。芳环或烯烃上的其他官能团,包括 C-X 键,其中 X 为卤素,还原为 C-H



也常发生。

溶解金属的还原反应包括在含氮的碱，通常是氨的存在下与碱金属反应。碱金属典型地为 Li、Na、K 或 Ca，在溶剂体系包括简单的醇和醚中在还原温度下进行。

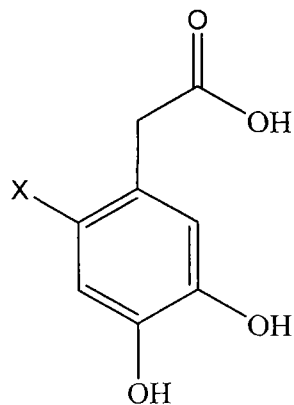
本发明所使用的改进的还原反应提供一种方法，其能够避免芳香化合物上的至少一个卤素取代的芳环被还原，却又能将芳香化合物上至少一个官能团还原。该方法是 2004 年 1 月 6 日提交的共同在审临时申请 60/534592 的主题，其与本发明具有相同的受让人(assignee)。在这种前述的优选方法中，至少有一个羟基和一个卤素取代在不发生还原的芳环上。然后该芳香化合物在至少一种含氮的碱和至少一种醇中，与至少一种碱金属反应，同时保持醇与含氮的碱的比例。至少一种具有羟基官能团的卤素取代的芳环在还原中得到保护，而同时需要的官能团得到还原。

溶解金属还原反应需要温和反应条件，改进的金属还原使用碱金属，典型的如锂、钠、钾、钙或其混合物作为还原剂。反应进一步包括含氮的碱，典型的如氨或低级的胺，以及存在至少一种醇。合适的低级胺包括但不限于氨、甲胺、乙胺、乙二胺及其混合物。下述的溶剂/含氮的碱特别适于本发明：至少一种醇与氨或至少一种低级胺的混合物，或至少一种醇，氨或至少一种低级胺与至少一种有机共溶剂。适当的有机共溶剂包括但不限于 THF、醚及其混合物。溶解金属的还原反应在能够避免受保护的芳环被还原或脱卤素的还原温度和含氮的碱与醇的比例的条件下进行。醇与含氮的碱的优选比例为约 1: 1 到 1: 4，反应温度典型地保持在约-30℃或更低。

### 发明概述

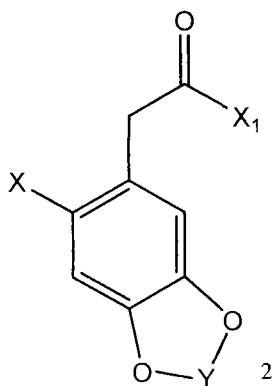
本发明的一个方面，提供一种阿片中间体的合成方法，该方法包括：

a) 将式 1 化合物



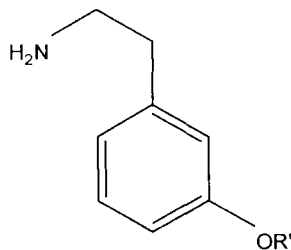
其中 X 为 F 或 Cl;

与选自磺酰卤和卤化磷的至少一种卤化物反应, 形成式 2 化合物:



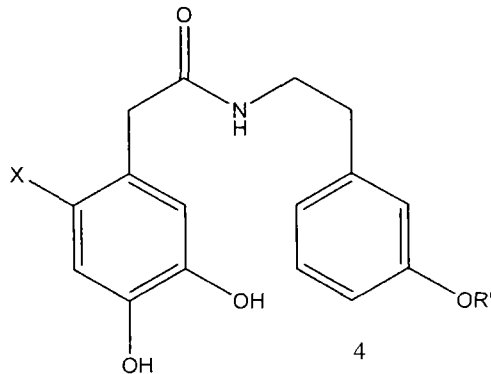
其中 X 为 F 或 Cl;  $-X_1$  为 Cl 或 Br; 并且其中当卤化物为磺酰卤时 Y 为 SO, 当卤化物为卤化磷时为 PCl;

b) 将式 2 化合物与式 3 化合物在碱存在下反应形成式 4 化合物



3

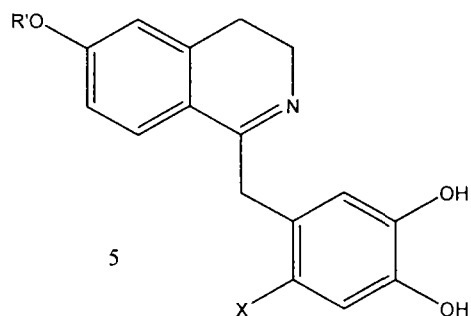
其中 R' 为烷基、芳基或酰基,;



4

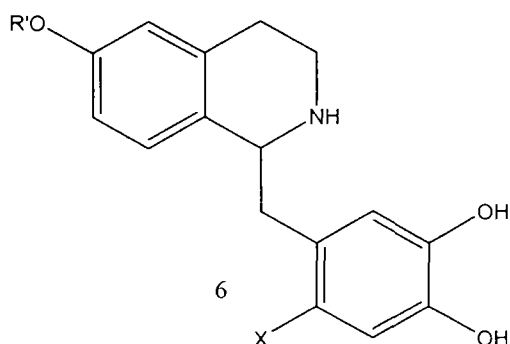
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

c) 将式 4 化合物与至少一种磷酰卤反应然后水解形成式 5 化合物;



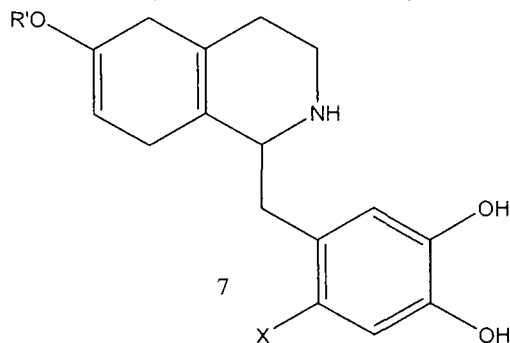
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

d) 将式 5 化合物作为游离亚胺或亚胺盐与还原试剂反应, 形成式 6 化合物;



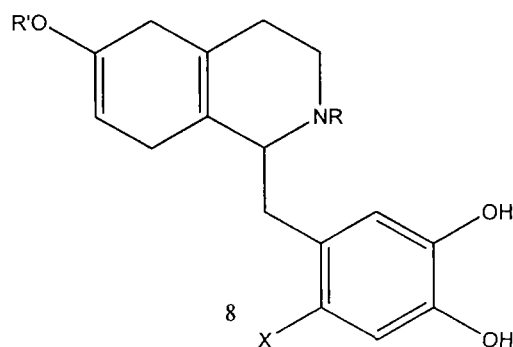
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

e) 选择性地还原式 6 化合物形成式 7 化合物;



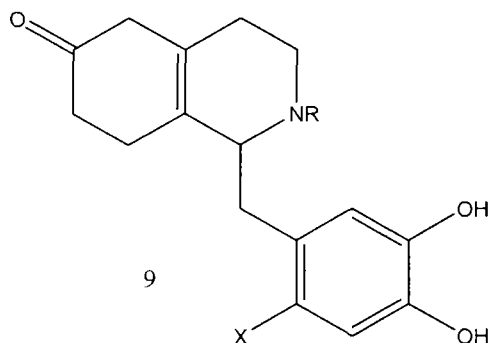
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,

f) 将式 7 化合物与至少一种甲酸酯、酰卤、烷基或芳基酸酐、烷基卤仿 (alkyl haloformate)、苄基卤、烷基卤或苯甲酰甲基磺酰基卤化物反应形成式 8 化合物;



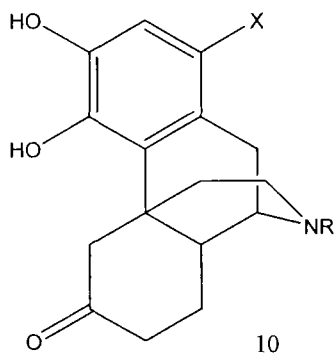
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基, 并且 R 选自甲酰基(CO)、COR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、烯丙基等等), 和磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ , 并且其中 R'' 选自烷基和芳基,

g) 式 8 化合物水解形成式 9 化合物;



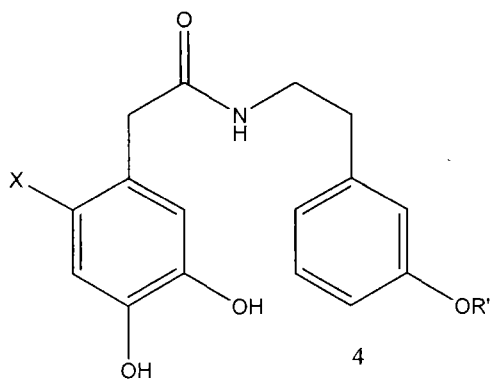
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R 为 H、烷基、芳基、酰基、甲酰基、COR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基)、以及磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ ,

h) 在强酸中以 Grewe 环化的条件将式 9 化合物转化形成吗啡喃骨架式 10 化合物,

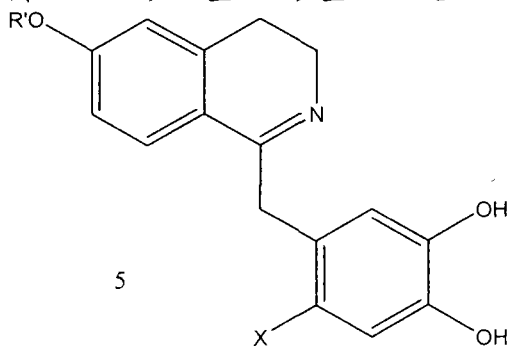


其中 X 为 F 或 Cl 并且 R 选自甲酰基、COR''、COOR''、Bn(苄基)、烷基(甲基), 和磺酰胺  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ 。

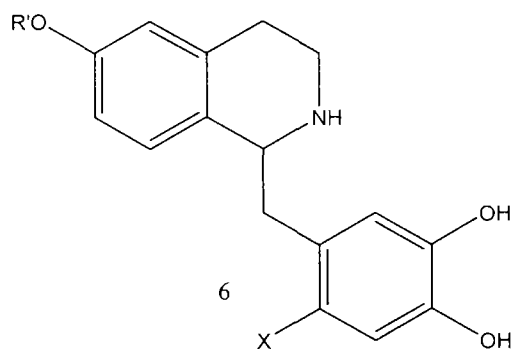
在本发明的另一方面, 提供下述的新的阿片合成中间体:



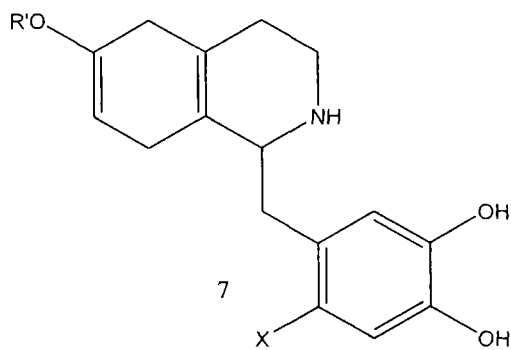
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,



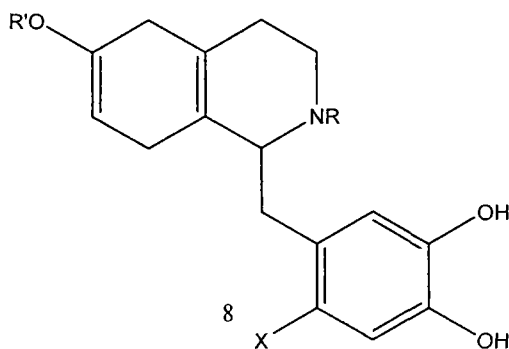
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,



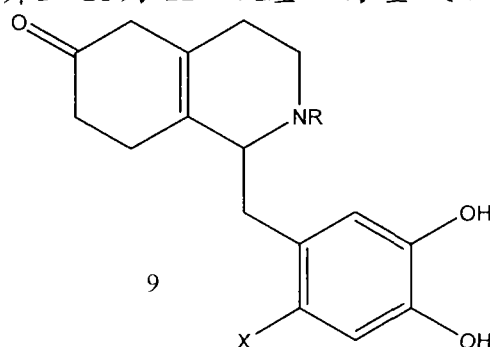
其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,



其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R' 为烷基、芳基或酰基,



其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R 为 H、烷基、芳基或酰基; 和

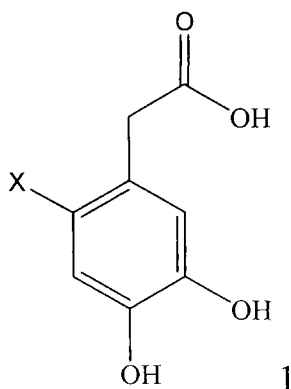


其中 X 为 F 或 Cl; 并且 R 为 H、烷基、芳基或酰基。

### 发明详述

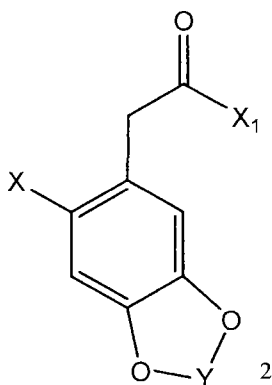
已经确认, 通过将 pre-Grewe 中间体芳环上的取代模式由甲氧基、邻羟基和间溴代 (如 Rice 所公开的) 变为二羟基和间卤代 (Cl 或 Br), 可以避免使用 “超酸(super acid)”。尽管反应依然在 triflic acid 中进行, 但更温和的酸包括但不限于甲磺酸、三氟乙酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、苯磺酸和三氟化硼醚合物更能够容许水的存在。并且, 反应更加稳健, 重排为  $\alpha, \beta$ -双环酮被降到最低, 另外, 还减少了聚合。由于不需要脱羟基步骤, 该路线也优于 Beyerman 的发现。

因此, 提供了新的阿片中间体和改进的阿片中间体的合成方法。本方法的实施方案包括将式 1 的化合物



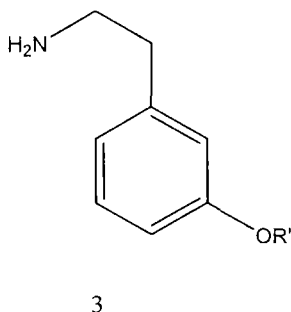
其中 X 为 F 或 Cl;

与磺酰卤或卤化磷反应形成式 2 化合物。合适的磺酰卤包括  $\text{SOCl}_2$  和  $\text{SOBr}_2$ ，其中优选  $\text{SOCl}_2$ 。合适的卤化磷包括  $\text{PBr}_3$ 、 $\text{PCl}_3$  和  $\text{PCl}_5$ 。卤化物与二醇反应形成式 2 的杂环。在示例性的实施方案中，式 1 在  $\text{SOCl}_2$ /甲苯中被加热回流约 3 小时，然后蒸馏除去溶剂。

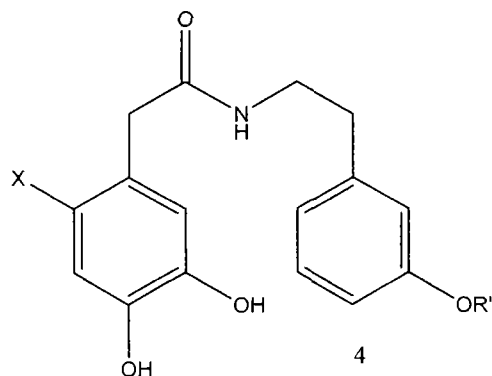


其中 Y 为 SO; X 为 F 或 Cl 并且  $\text{X}_1$  为 Cl 或 Br。在使用卤化磷的实施方案中，Y 为 PCl。

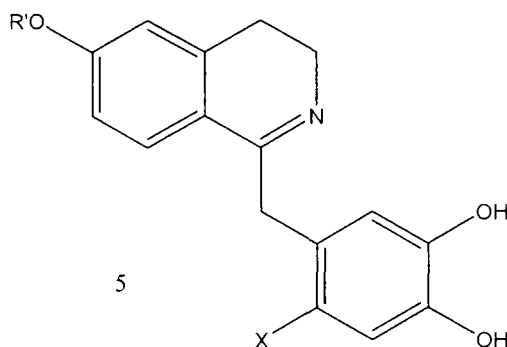
然后在碱存在下，式 2 与式 3 化合物反应形成式 4 化合物。合适的碱包括碱性碳酸氢盐、碱性碳酸盐、碱性磷酸盐（磷酸氢盐或磷酸二氢盐）、氢氧化铵、醋酸铵有机缓冲剂如 BICINE、TRICINE、TRIS、CAPS、CAPSO、EPPS、HEPES、MES、MOPS、PIPES、TAPS、TES 或它们的钠盐；有机碱如吡啶、三乙基胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、N,N-二甲基氨基吡啶或它们的混合物。在示例性的实施方案中，式 2 被加入到  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHSO}_3/\text{H}_2\text{O}$  和式 3 的混合物中，搅拌之后从有机层中分离得到式 4。



其中  $\text{R}'$  为烷基、芳基或酰基

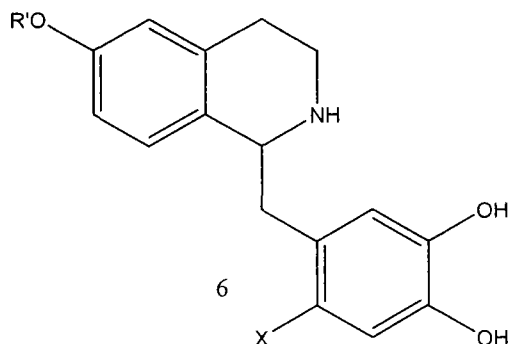


然后式 4 化合物用至少一种磷酰卤处理，再水解得到式 5 化合物。合适的磷酰卤包括  $\text{POCl}_3$  和  $\text{POBr}_3$ 、优选  $\text{POCl}_3$ 。合适的水解方法包括适当 pH 值的水溶液回流(aqueous reflux)。用于调节 pH 到所需范围的典型的碱包括碱性碳酸盐、碱性磷酸盐、氢氧化钠、醋酸钠、醋酸铵或氢氧化铵。在示例性实施方案中，式 4 化合物在  $\text{POCl}_3$ /乙腈中加热到一定温度使其完全溶解然后回流。得到油状产物，再溶解于乙腈中，pH 调节到 4-5 并回流，得到固体结晶状式 5。



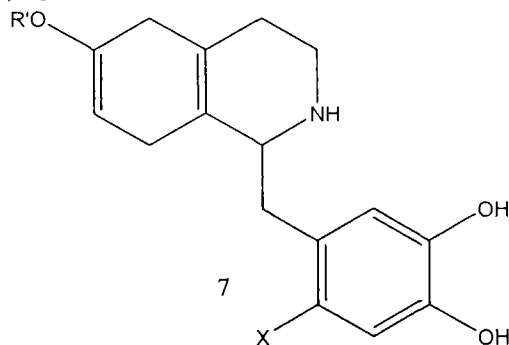
然后将式 5 作为游离亚胺还原得到式 6。合适的还原反应包括  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaCNBH}_3$ 、 $\text{H}_2$  和碳上的 Pt、Pd、Ir、Ru 或 Rh，在溶剂中例如乙醇、甲醇、异丙醇、丙醇、甲酸、甲酸盐和酸、THF、乙酸乙酯及它们的混合物。在本发明的一种可供选择的实施方案中，手性有机金属催化剂(Ru、Rh、Ir、Pt、Pd,... 带有手性配体)或手性氢化物可用于引发邻近氮的苄基位上光学异构中心。手性的情形例如产生于 N-苄氧基羰基脯氨酸和硼氢化物的三酰氧基硼氢化钠被用于从相应的亚胺制备相似的光学异构四氢喹啉(示例参见第 230-240 页的“Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis”，Jacqueline Seyden-Penne, John Wiley & Sons 出版社, NY, 1995)，在还原得到外消旋体的示例性的实施方案中，再将式 5 化合物在乙醇中回流之后，加入  $\text{NaBH}_4$



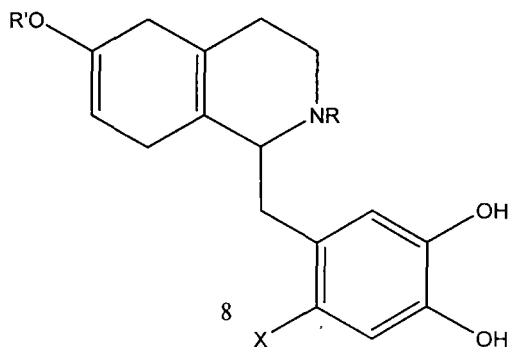


选择性地还原式 6 形成式 7 化合物。该反应需要温和的反应条件用于溶解金属还原。改进的金属还原反应使用碱金属，典型的如锂、钠、钾、钙或它们的混合物作为还原剂。反应进一步地包括含氮的碱，典型的如氨或低级胺，以及存在至少一种醇。合适的低级胺包括但不限于氨、甲胺、乙胺及其混合物。下述的溶剂/含氮的碱特别适于本发明：至少一种醇和氨或至少一种低级胺的混合物，或至少一种醇、氨或至少一种低级胺以及至少一种有机共溶剂。合适的有机共溶剂包括但不限于 THF、醚及其混合物。溶解金属的还原反应在能够避免受保护的芳环的还原或脱卤素反应的还原温度和含氮的碱与醇的比例的条件下进行。醇与含氮的碱的比例优选约 1: 1 至约 1: 4。反应温度典型的保持在约 -30°C 或更低。

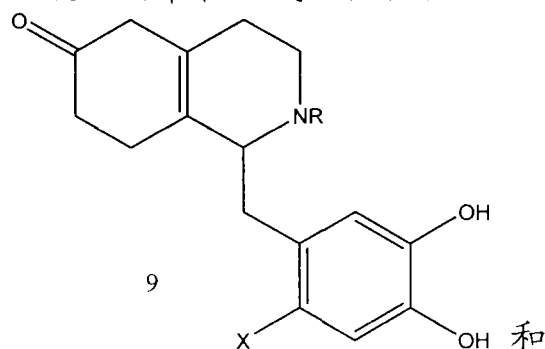
在示例性实施方案中，式 6 悬浮于乙醇/氨中并且在氮气下冷却到约 -70°C。加入 NaOEt，然后加入切割金属钠。完成之后，将反应混合物升温，结束反应得到式 7 化合物的悬浊液。



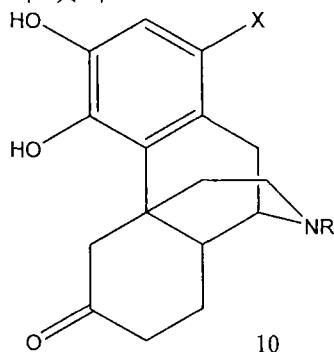
将式 7 与至少一种甲酸酯反应得到式 8。合适的甲酸酯包括 HCO<sub>2</sub>Pr、HCO<sub>2</sub>Et、HCO<sub>2</sub>Bn、HCO<sub>2</sub>Me、HCO<sub>2</sub>nBu、HCO<sub>2</sub>Ph 以及它们的混合物。在一个示例性实施方案中，式 8 悬浮于 HCO<sub>2</sub>Pr 中并加热回流。除去溶剂之后，留下含有式 8 化合物的粉末残渣。任选地，式 8 化合物可以用于接下来的步骤中。



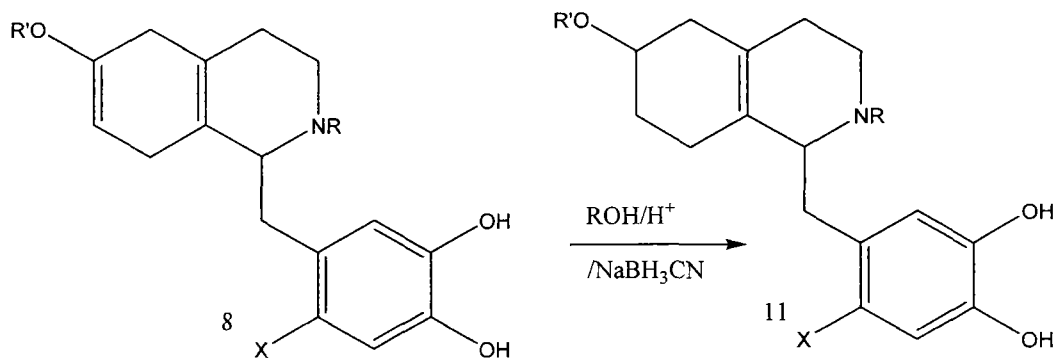
水解式 8 形成式 9 化合物。如现有技术所知合适的水解反应包括在受控的 pH 下，使用醋酸水溶液或其它酸水溶液。在一个示例性实施方案中，将式 8 与甲酸混和然后用乙酸乙酯萃取出式 9 化合物。



在 Grewe 环化条件下将式 9 转化为式 10 化合物。如本领域所知，Grewe 方法是在酸催化下将取代的四氢异喹啉闭环得到相应的吗啡喃环系。合适的酸介质包括但不限于甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、硫酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、磷酸及其混合物。任选地，酸性介质可以包括溶液中的路易斯酸，如三氟化硼醚合物。在示例性实施方案中，将式 9 溶解于  $\text{CHCl}_3$  中并加入选自包括但不限于甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、硫酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、磷酸及其混合物的酸性介质中。

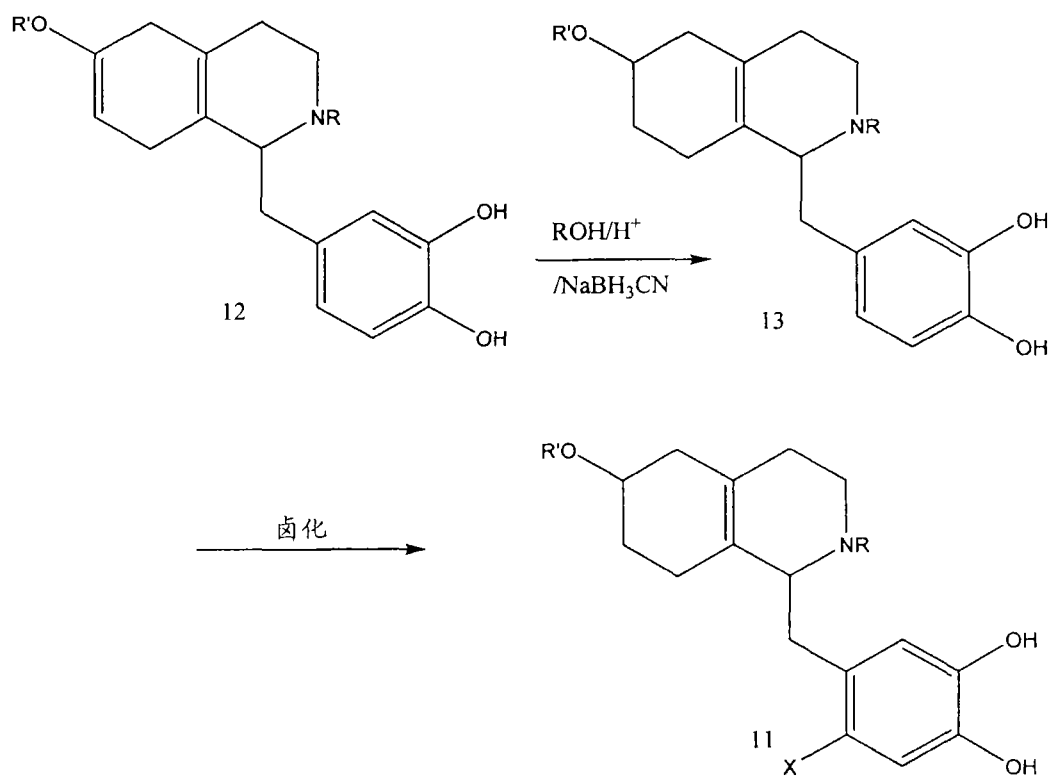


在一个可选的实施方案中，



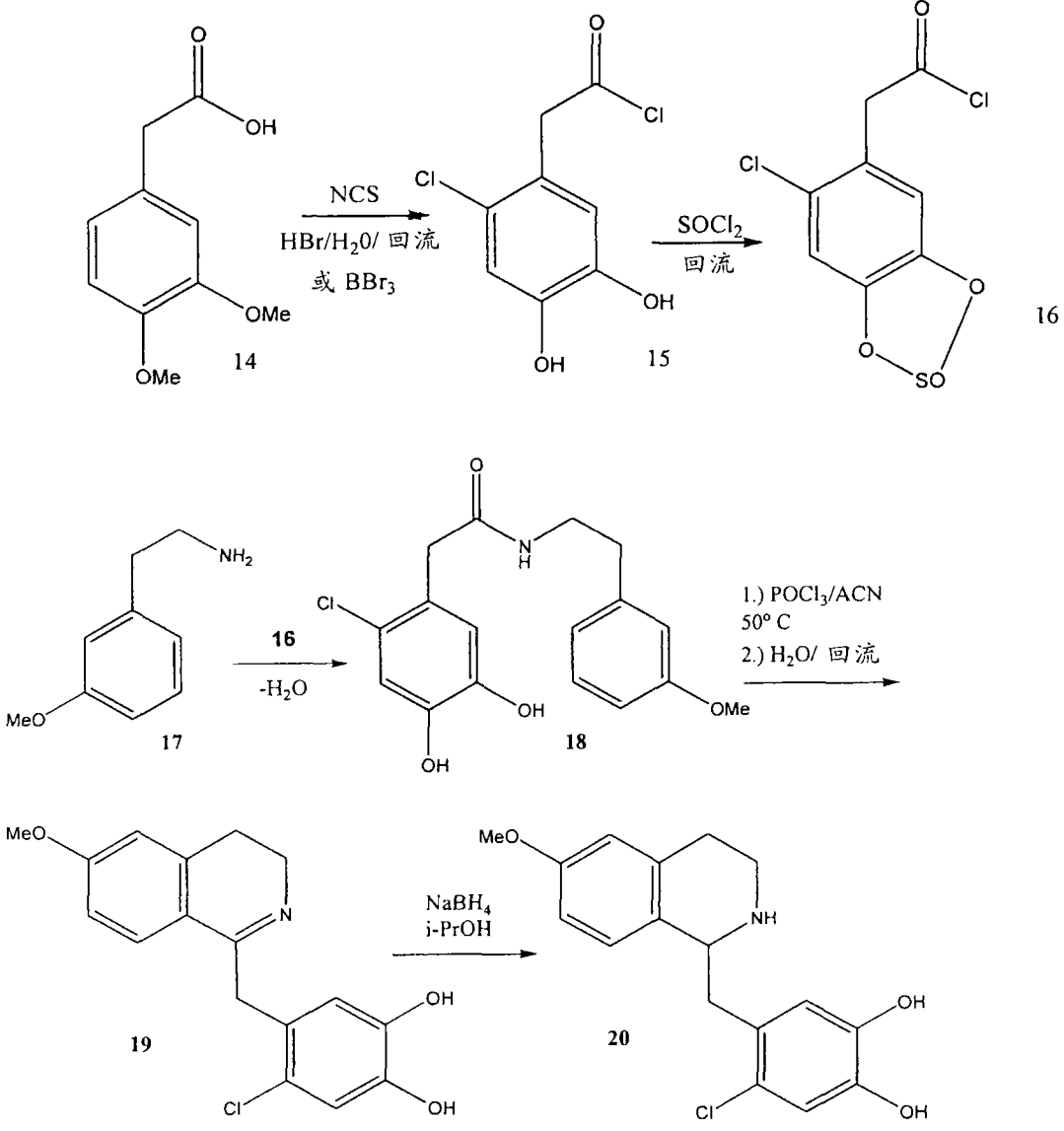
其中 X 为卤素并且 R 为 H、烷基、酰基、芳基或 R 选自甲酰基、COR<sup>''</sup>、COOR<sup>''</sup>、Bn(苄基)、烷基(甲基), 和磺酰胺 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh。

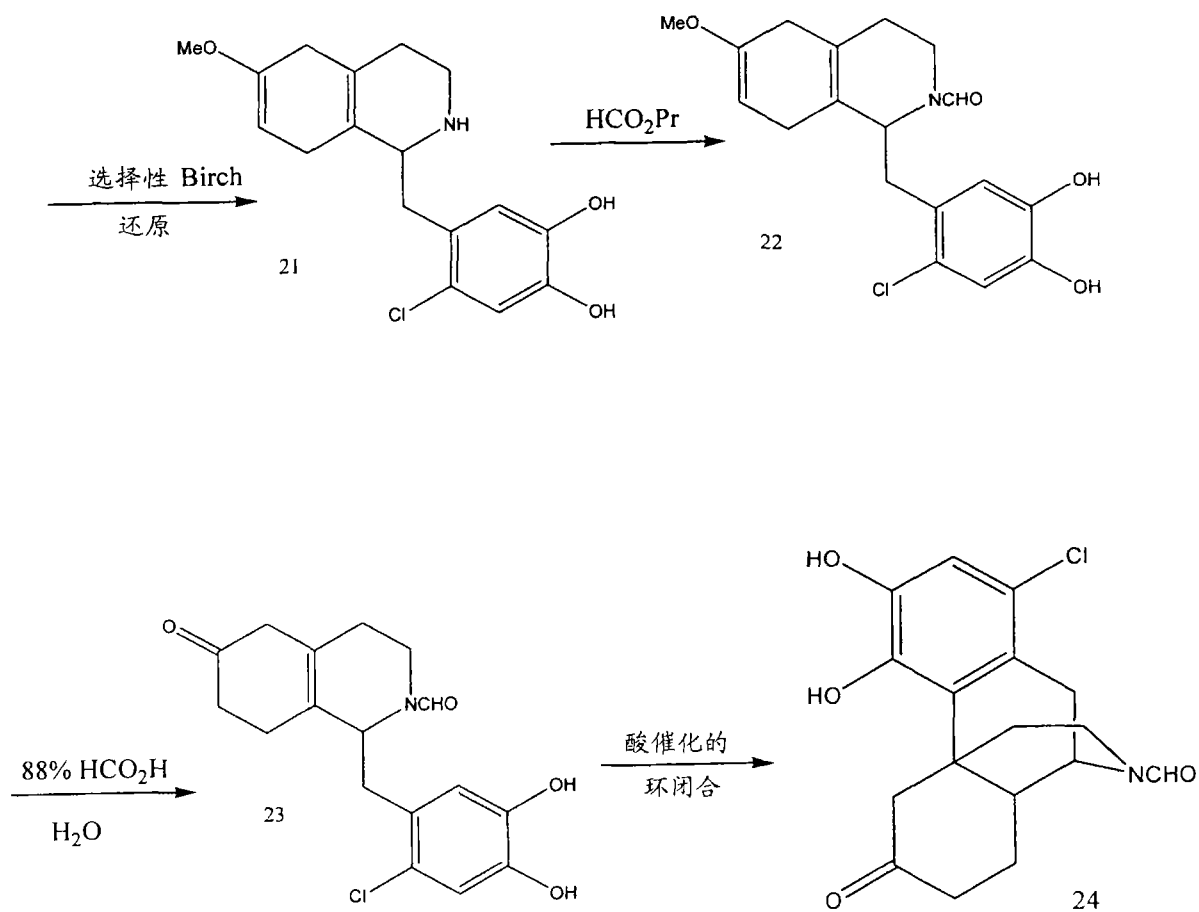
在另一个可选实施方案中,



其中 X 为卤素并且 R 为 H、烷基、酰基、芳基、甲酰基、COR<sup>''</sup>、COOR<sup>''</sup>、Bn(苄基)、烷基(甲基), 和磺酰胺 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh。

本发明的反应线路的一个非限制性的示例性的实施方案如下。下文将在实施例中详细解释。

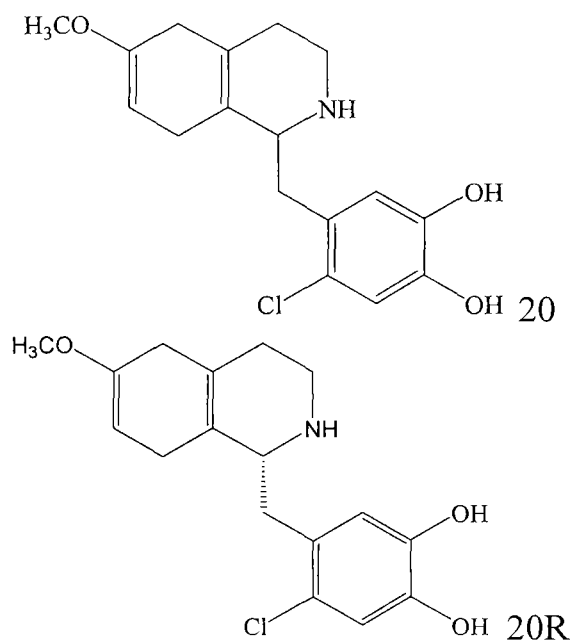




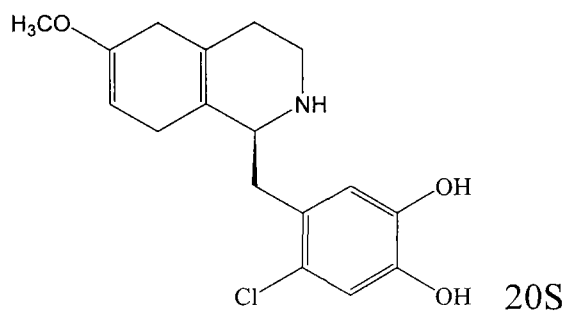
下述的新化合物是能用本发明的方法合成的化合物类型的例子。这些化合物都包括在本发明中但并不构成限制。

式 20

4-氯-5-((1,2,3,4,5,8-六氢-6-甲氧基异喹啉-1-基)甲基)苯-1,2-二醇



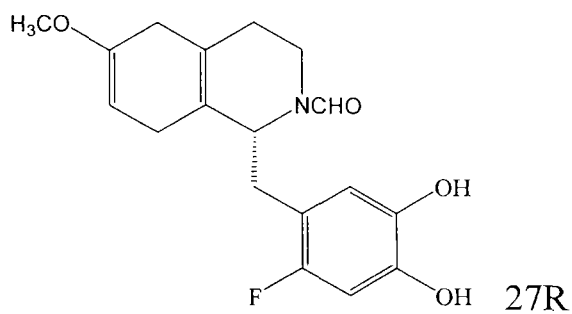
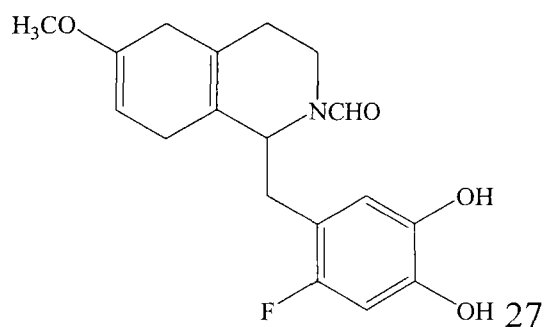
4-氯-5-(((R)-1,2,3,4,5,8-六氢-6-甲氧基异喹啉-1-基)甲基)苯-1,2-二醇



4-氯-5-(((S)-1,2,3,4,5,8-六氢-6-甲氧基异喹啉-1-基)甲基)苯-1,2-二醇

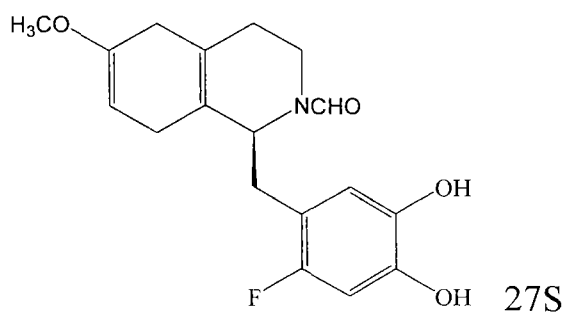
式 27

1-(2-氟-4,5-二羟基苄基)-3,4-二氢-6-甲氧基异喹啉-2(1H,5H,8H)-甲醛



(R)-1-(2-氟-4,5-二羟基苄基)-3,4-二氢-6-甲氧基异喹啉-2(1H,5H,8H)-甲

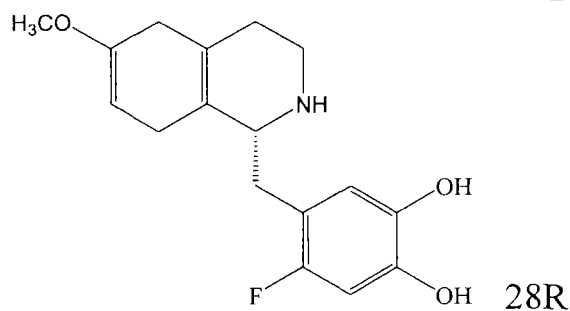
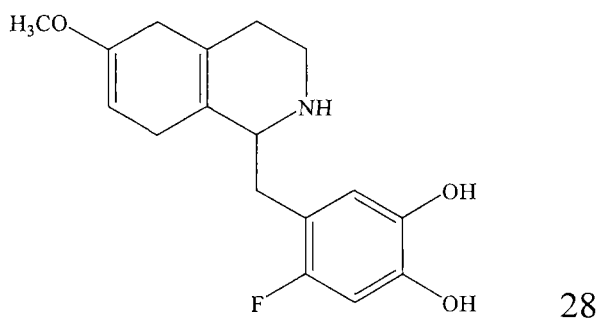
醛



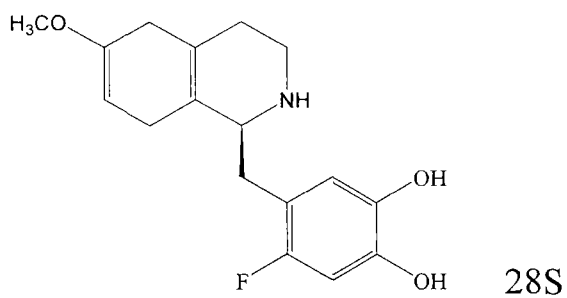
(S)-1-(2-氟-4,5-二羟基苄基)-3,4-二氢-6-甲氧基异喹啉-2(1H,5H,8H)-甲  
醛

式 28

4-氟-5-((1,2,3,4,5,8-六氢-6-甲氧基异喹啉-1-基)甲基)苯-1,2-二醇



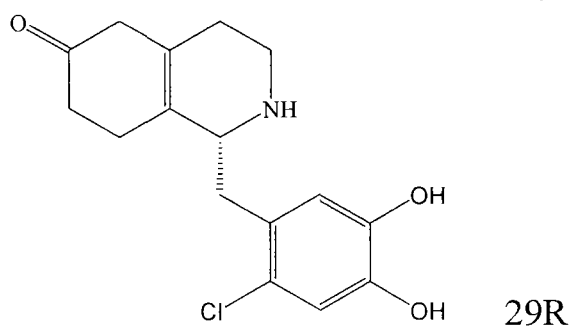
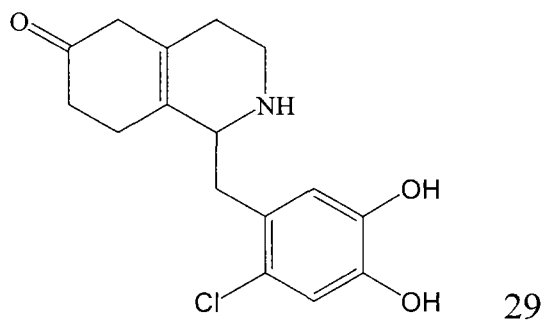
4-氟-5-(((R)-1,2,3,4,5,8-六氢-6-甲氧基异喹啉-1-基)甲基)苯-1,2-二醇



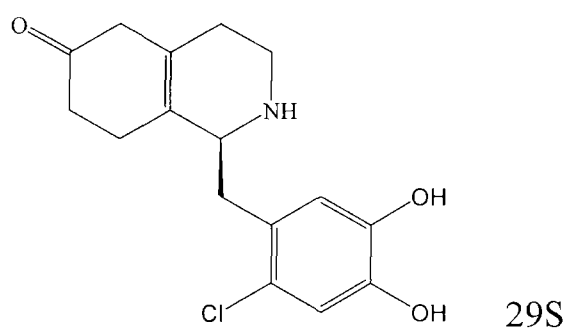
4-氟-5-(((S)-1,2,3,4,5,8-六氢-6-甲氧基异喹啉-1-基)甲基)苯-1,2-二醇

式 29

1-(2-氟-4,5-二羟基苄基)-1,2,3,4,7,8-六氢异喹啉-6(5H)-酮



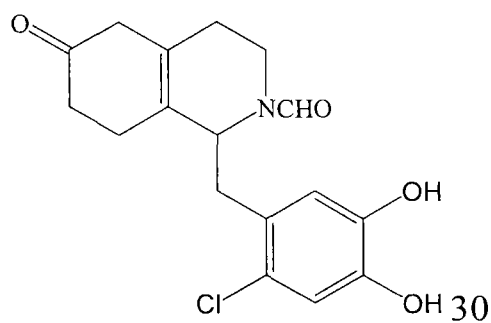
(R)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-1,2,3,4,7,8-六氢异喹啉-6(5H)-酮



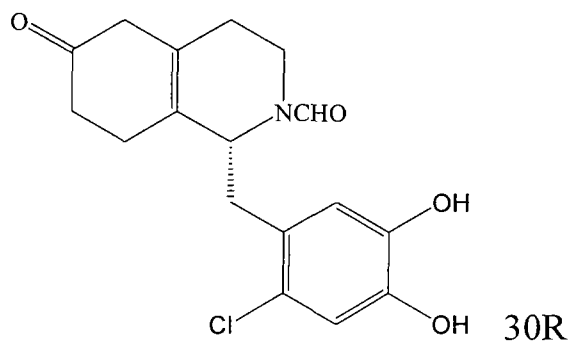
(S)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-1,2,3,4,7,8-六氢异喹啉-6(5H)-酮

### 式 30

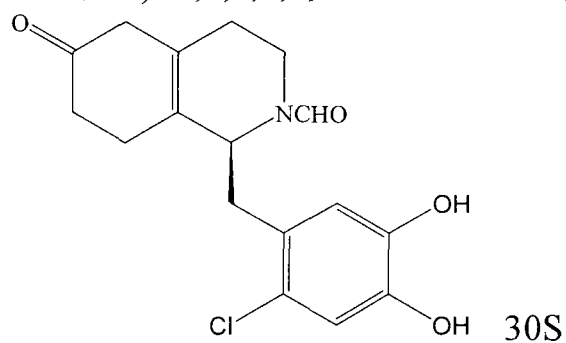
1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-3,4,6,7,8,8a-六氢-6-氧代异喹啉-2(1H)-甲醛







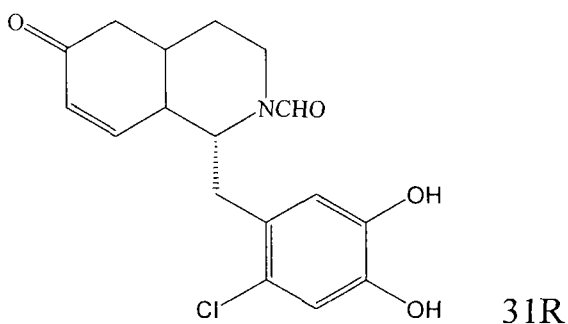
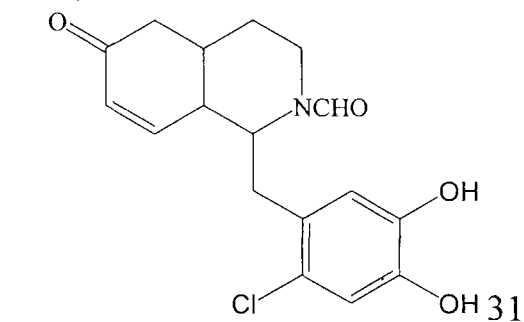
(R)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-3,4,5,6,7,8-六氢-6-氧代异喹啉-2(1H)-甲醛



(S)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-3,4,5,6,7,8-六氢-6-氧代异喹啉-2(1H)-甲醛

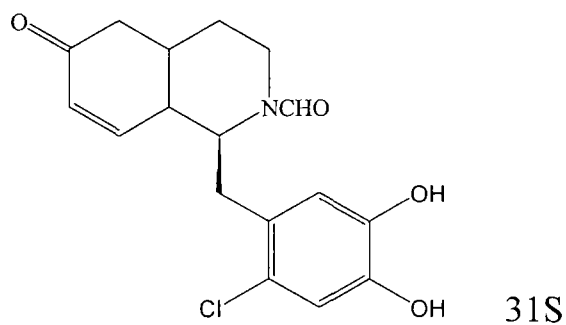
式 31

1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-1,4,4a,5,6,8a-六氢-6-氧代异喹啉-2(3H)-甲醛



(1R)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-1,4,4a,5,6,8a-六氢-6-氧代异喹啉-2(3H)-甲

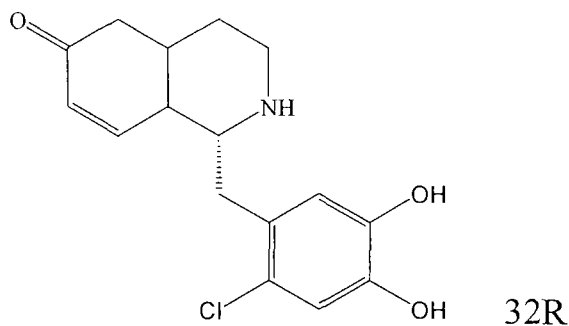
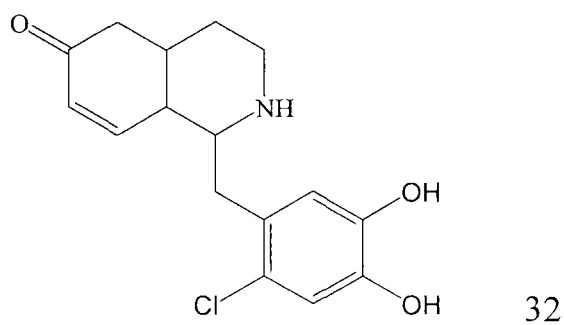
醛



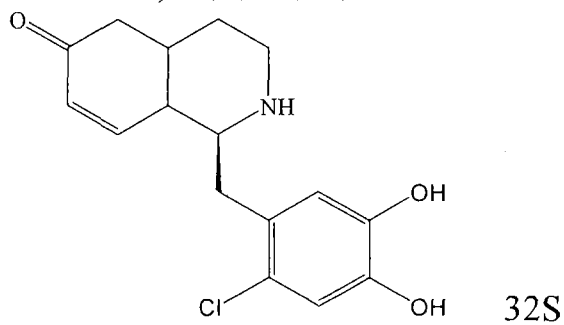
(1S)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)- 1,4,4a,5,6,8a-六氢-6-氧代异喹啉-2(3H)-甲  
醛

式 32

1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)- 1,2,3,4,4a,5-六氢异喹啉-6(8aH)-酮



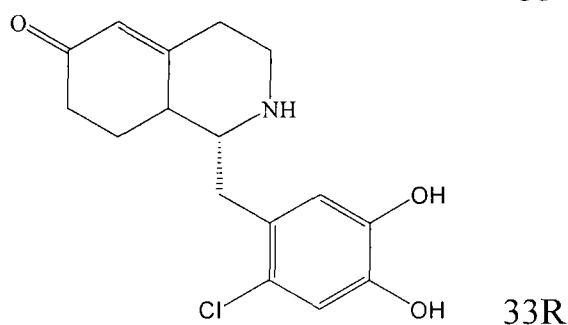
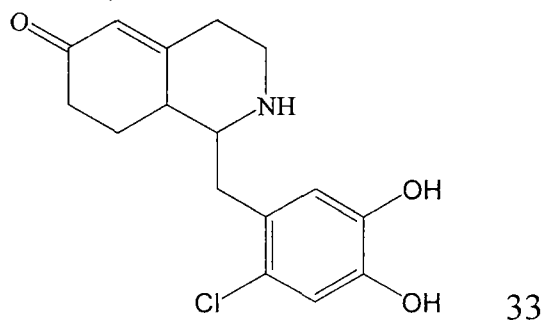
(1R)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)- 1,2,3,4,4a,5-六氢异喹啉-6(8aH)-酮



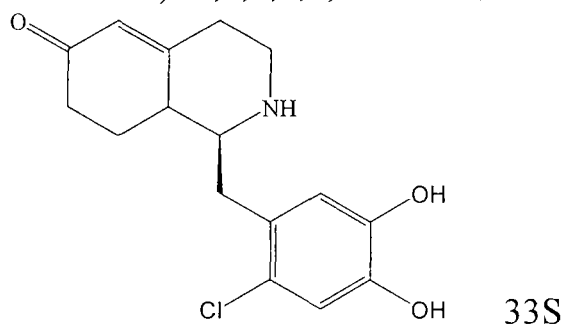
(1S)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)- 1,2,3,4,4a,5-六氢异喹啉-6(8aH)-酮

式 33

1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-1,2,3,4,8,8a-六氢异喹啉-6(7H)-酮



(1R)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-1,2,3,4,8,8a-六氢异喹啉-6(7H)-酮



(1S)-1-(2-氯-4,5-二羟基苄基)-1,2,3,4,8,8a-六氢异喹啉-6(7H)-酮

正如上文给出的图和化合物，这里提供的实施例目的仅在于解释而非限制本发明。

### 实施例

#### 实施例 1: 式 14 的氯化

当把式 14 (238.0 g、1.21 mol)加入 THF/*c*-HCl (1250 mL/125mL)时形成黄色溶液，在干冰/*i*-PrOH 浴中将该溶液冷却到-10°C，在 2 小时内分 5 份加入 N-氯代琥珀酰亚胺(NCS) (170.0 g, 1.05 eq)，然后加入水 (1200mL)。蒸出溶剂(~1500 mL)直到馏出气体温度达到 100°C。搅拌混合物冷却过夜得到晶体，然后过滤，得到滤出液(1250 mL) 并用 HPLC 分析，表明含有 5g 产物。

用水(200 mL, 150 mL x 2)洗涤固体,并在空气流中干燥4小时,通过HPLC分析,得到326.8 g纯产物的湿固体。

#### 实施例2: 制备式15

将实施例1的粗产物悬浮于48% HBr中并加热到90°C形成棕色溶液。在90°C搅拌6h,在100°C加热3h然后冷却到室温。悬浊液搅拌整个周末。过滤混合物并用水(600 mL)洗涤得到的固体。在空气流中干燥固体4h得到256 g固体。将其溶解到回流的乙酸乙酯(1000 mL)中,加入100g活性炭,再回流该混合物10min并热过滤。用热的乙酸乙酯(250 mL x2)洗涤过滤器,将合并的有机溶液真空干燥,得到类白色固体的产物(156.05 g)。

#### 实施例3: 制备式15

向实施例1的干燥的产物(55.0 g, 0.238 mol)在10°C溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL)形成的溶液中加入BBr<sub>3</sub> (50 mL, 2.2 eq),加入完成后搅拌混合物30 min,然后倒入水(1000 mL)中,加热回流1h。通过蒸馏除去二氯甲烷直到馏出气体温度达到100°C,冷却剩下的溶液并用乙酸乙酯(300 mL, 150 mL x2)萃取,用水(300 mL x2)洗涤合并的有机层,真空干燥得到41.5 g固体产物。

#### 实施例4: 制备式18

在SOCl<sub>2</sub>/甲苯(120 mL/300 mL)中加热回流3h实施例3的化合物(38.4 g, 0.19 mol),在60°C减压蒸馏出260毫升溶剂,将溶液冷却到室温,在20min内加入NaHCO<sub>3</sub>/NaHSO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (80 g/15 g/800 mL)和乙酸乙酯(35 g的17/400 mL)的混合物,加入后将混合物搅拌30 min然后分层。用乙酸乙酯(400 mL)萃取水层,用NaHCO<sub>3</sub>/NaHSO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (80 g/15 g/800 mL), 400 mL x2洗涤合并的有机层,用1N HCl (500 mL, 250mL x2)洗涤有机层,减压蒸馏除去溶剂得到粘稠油状产物56.2 g。

#### 实施例5: 制备式19

将实施例4的化合物(56.2 g)在50°C溶于POCl<sub>3</sub>/ACN (50 mL/250 mL)中1h,然后回流1h,真空干燥溶液,再溶解到ACN (350 mL)中并倒入水 (500 mL)中,加热回流混合物并将pH调节到3-4,加热回流持续18h,通过蒸

馏除去 350 mL 溶剂, 溶液冷却到 80°C, 加入 ACN (50 mL) 然后进一步冷却溶液到 10°C 得到晶体。通过过滤分离晶体, 用水 (100 mL x2, 50 mL) 洗涤固体并在空气流中干燥过夜得到 44.2 g 固体。

#### 实施例 6: 式 14 化合物的氯化

将式 14 化合物(229.0 g, 1.17 mol)加入到 THF/*c*-HCL (1000 mL/100 mL) 中形成黄色溶液, 在冰浴中冷却到 5-10°C, 在 1h 内分 4 份加入 N-氯代琥珀酰亚胺(NCS, 164.0 g, 1.05 eq), 加入后再搅拌混合物在约 10°C-20°C 保持 30 min。边搅拌 30min 边将混合物温度上升到 RT, 加入水(1000 mL), 通过蒸馏除去 THF 直到馏出气体温度达到 100°C, 在 2 h 内边搅拌边将剩余液体冷却到 5°C, 将因冷却形成的晶体过滤, 用水(200 mL, 150 mL x2)洗涤固体并在空气流中干燥 18h 得到 266.3 g。

#### 实施例 7: 制备式 15

实施例 6 得到的粗产物(265 g)悬浮于 48% HBr (1000 mL) 中然后在 95°C 加热 1 h 然后回流 3 h。冷却到 5°C 后形成晶体, 过滤分离晶体固体, 用水(200 mL, 150 mL)洗涤晶体并在 70°C 真空室干燥 3 h 得到 158.5 g 产物。

#### 实施例 8: 制备式 18

实施例 7 的化合物 (10.1 g, 50.0 mmol) 在 SOCl<sub>2</sub>/甲苯(10.9 mL/ 100 mL) 中加热回流 3 h, 蒸馏除去主要为 SOCl<sub>2</sub> 的溶剂 (50 mL)。冷却反应混合物到 25°C 并且在 20 min 内将反应混合物加入 NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>/NaHSO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (16.8 g/ 10.6 g/ 2.6 g/200 mL) 和乙酸乙酯(9.1 g 17 /100 mL) 的混合物中。加入后将混合物静置搅拌 30 min, 发生相分离, 用乙酸乙酯(50 mL x2)萃取水层。用 100 mL 的 NaHCO<sub>3</sub>/NaHSO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (15 g/3 g/150 mL), 然后用 50 mL x3 洗涤合并的有机层, 用 1 N HCl (100 mL, 50 mL x2) 洗涤有机层, 减压除去溶剂得到粘稠固体 15.2 g。

#### 实施例 9: 制备式 18

实施例 7 的化合物(101.3 g, 0.5 mmol) 在 SOCl<sub>2</sub>/甲苯(109 mL/1000 mL) 中加热回流 3 h, 蒸馏除去溶剂(500 mL), 将剩余的溶液冷却到 25°C 并在 20

min 内加入到  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHSO}_3/\text{H}_2\text{O}$  (168 g/ 106 g/ 26 g/1500 mL)和乙酸乙酯 (91 g 的 17/800 mL)的混合物中, 加入后将混合物搅拌 30 min, 发生相分离, 并且用乙酸乙酯(700 mL)萃取水层, 用  $\text{NaHCO}_3/\text{NaHSO}_3/\text{H}_2\text{O}$  (50 g/3 g/700 mL)然后 400 mL x2 洗涤合并的有机层, 用 1 N HCl (700 mL, 400 mL x2)洗涤有机层, 减压条件下除去溶剂得到一种粘稠的固体 150.4 g。

#### 实施例 10: 制备式 19

50°C 将实施例 9 的化合物(150 g)溶于  $\text{POCl}_3/\text{ACN}$  (163 mL/750 mL)中 1 h, 然后回流 1 h, 减压除去挥发物后得到油状物质, 将该油状物再溶于 ACN (750 mL)并倒入水(1500 mL)中, 将混合物加热回流并调节 pH 为 4-5, 加热回流持续 22 h, 当溶剂(850 mL)被蒸馏除去, 将溶液冷却到 80°C, 加入 ACN (150 mL)之后, 将溶液冷却到 10°C 形成晶体, 过滤分离得到晶体, 用水(500 mL x2) 洗涤固体, 并在空气流中干燥过夜得到 131.5 g 固体产物。

#### 实施例 11: 制备式 20

将实施例 10 形成的化合物(100.0 g)在 EtOH (1000 mL)中回流, 分步加入  $\text{NaBH}_4$  (21.1 g), 加入时释放出氢气, 但加入后 10min 停止。悬浊液加热回流 30 min。缓慢地加入水(1500 mL)和浓 HCl (~75 mL)直到 pH 达到 0-1, 蒸馏除去溶剂(1500 mL)直到馏出物温度达到 99°C, 开始形成固体后, 将混合物温度降低到 RT, 3 h 后过滤分离固体, 用水(100 mL x3)洗涤并在空气流中干燥 1 h 得到 173 g 湿的固体  $\text{H}_3\text{PO}_4$  盐产物。

该湿产物(172 g)在回流条件下溶于 HCl (1N, 500 mL)/EtOH (500 mL)中, 将该热溶液一边搅拌一边加入到  $\text{NH}_4\text{OH}$  (29.4%, 80 mL)/ $\text{H}_2\text{O}$  (400 mL)/冰 (1000g)的混合物中, 产生沉淀, 再搅拌混合物一小时, 过滤分离固体, 用水 (200 mL, 200 mL x3)洗涤产物并在空气流中干燥过夜得到 82.1 g。

#### 实施例 12: 制备式 21

实施例 11 的化合物(28 g)悬浮于 EtOH (750 mL)并冷却到 -70°C, 氨( $\text{NH}_3$ )在 -70°C 冷凝(condense)于 EtOH 中最终体积为 1500 mL, 在氮气流下保存该溶液, 加入 NaOEt (25.2 g)并搅拌 10 min, 将切割金属钠在 -55°C 到约 -70°C 分 5 份加入到混合物中, 用 HPLC 监视接下来的 Birch 还原反应, 总共需要

4.80 g 钠来完成该反应。再搅拌 30 min 后，混合物升温到 0-10°C，氨气受热挥发，用  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$  调节到 pH 6-8 结束反应，并用然后用水稀释到总体积 2000 mL。搅拌 30 min 悬浊液并过滤，得到的固体用水(150 mL x4)洗涤并在空气流中干燥过夜得到粉末状产物 25.3 g。

#### 实施例 13: 制备式 22

实施例 8 的化合物 (24 g) 悬浮于  $\text{HCO}_2\text{Pr}$  (850 mL) 中并加热回流 3 h，蒸馏除去溶剂 (550 mL)，搅拌剩余的悬浊液并在 30 min 中降温到 RT，过滤分离固体并用乙醚(50 mL x4)然后用己烷(50 mL x2)洗涤，在空气流中干燥 2 h，剩下的产物为粉末，21.3 g，将滤液和洗涤成分合并再真空除去挥发物得到另外的 3.63 g 产物。

#### 实施例 14: 制备式 23

将实施例 13 的化合物(1.0 g)在 88%  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$  (12 mL) 中搅拌 30 min 形成棕色溶液，再用水(50 mL)稀释该溶液，用乙酸乙酯(25 mL x2)萃取，合并有机层并用水(25 mL x3)洗涤，真空除去挥发成分，剩余的固体重新溶解到乙酸乙酯中，减压除去溶剂得到 0.80 g 固体产物。

#### 实施例 15: 制备式 24

实施例 14 的环化前(pre-cyclized)的中间体(1.00 g)溶于  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) 中，并在 15 min 内加入三氟甲磺酸(5mL)，冷却到约 -40°C 到 -20°C，将该反应混合物升温到 RT 并搅拌过夜，用 200 mL  $\text{H}_2\text{O}$  和 200 mL 乙酸乙酯稀释该混合物，加入  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28%) 调节 pH 到 8.5 并搅拌 2 h，加入  $\text{HCO}_2\text{H}$  直到 pH 为 4，搅拌 0.5 h 之后，发生相分离，用乙酸乙酯(100 mL)萃取水层，合并的有机层用 0.01 N  $\text{HCl}$  (200 mL x3) 洗涤，用  $\text{K}_2\text{SO}_4$  干燥并过滤，减压除去溶剂后剩余 1.05 g 固体，用 HPLC 从混合物中分离产物。

#### 实施例 16: 制备式 27

式 27 按照实施例 13 方法制备，其中卤素为 F。

#### 实施例 17: 制备式 28

式 28 按照实施例 12 方法制备，其中卤素为 F。

实施例 18: 制备式 29

式 29 按照实施例 14 的方法制备，以游离氨基替换实施例 13 化合物的 N-甲酰基。

实施例 19: 制备式 30

实施例 13 的化合物(0.50 g)溶于  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (5 mL)并在加入  $\text{NH}_4\text{OH}$  溶于  $\text{MeOH}$  (100 mL)形成的溶液之前静置 2.5 h，调节 pH 到 4，用水(100 mL)稀释混合物，并用乙酸乙酯(2 X 100 mL)萃取，用  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  溶液(2 X 100 mL)洗涤合并的有机层，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并过滤，真空除去滤液的挥发性溶剂，留下 0.52 g 固体粗产物，用 HPLC 分析粗产物显示固体中含有 90%  $\alpha, \beta$ -酮，式 30。

实施例 20: 制备式 31

式 31 是实施例 19 形成的化合物的酸催化重排的副产物。

实施例 21: 制备式 32

式 32 是实施例 18 形成的化合物的酸催化重排的副产物。

实施例 22: 制备式 33

式 33 用实施例 19 的方法制备，用式 23 化合物替换式 29 化合物。