



12 发明专利申请公开说明书

C07D 311/20

C07D 335/06

A61K 31/35

A61K 31/38

[11] CN 87 1 00191 A

[43]公开日 1987年9月9日

[21]申请号 87 1 00191

[22]申请日 87.1.16

[30]优先权

[32]86.1.17 [33]US [31]PCT/US86/00091

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地 址 美国纽约州

[72]发明人 克里斯托弗·安德鲁·利平斯基

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 罗才希

[54]发明名称 治疗糖尿病并发症的羟基乙酸衍生物

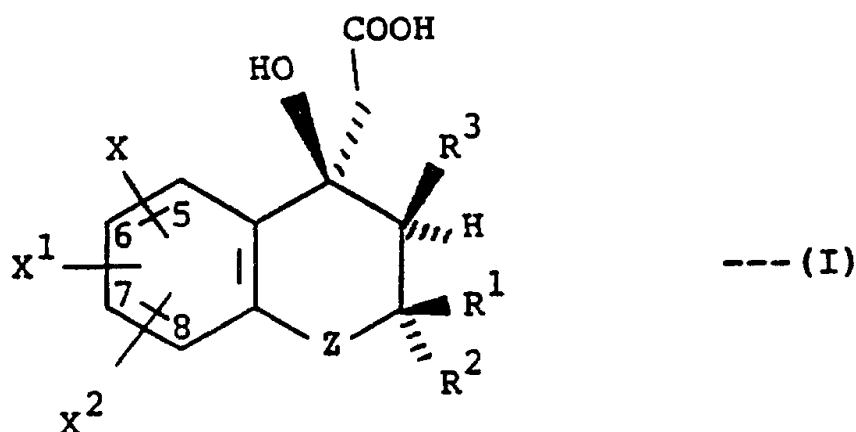
[57]摘要

外消旋和手性的(2 R, 4 R) - 4 - C - 羟基 - 2 - r - (取代的)苯并二氢吡喃 (及二氢苯并噻喃) - 4 - 乙酸及其可作药用的盐, 它们在治疗糖尿病并发症时的应用以及它们的中间体。

CN 87 1 00191 A

871A06775/20-653

1. 具有相对立体化学式的外消旋化合物或者具有绝对立体化学式的光性化合物，或它们的药用阳离子盐的制造方法，立体化学式(I)如下：



其中：

Z 是 $-O-$ ， $-S-$ ， $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}-$ ，或 $-\overset{\text{O}}{\text{S}}-\overset{\text{O}}{\text{S}}-$ ；

R^1 和 R^2 分别取代时：

R^1 是 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基或 $(CH_2)_n Ar$ ，此处 n 是0、1或2， Ar 是苯基或由甲氧基、氟、氯或溴单取代或双取代的苯基，这里二取代基可相同或不同；

R^2 是氢、甲基或乙基；或者

R^1 和 R^2 合在一起取代，就是 $(CH_2)_4$ 或 $(CH_2)_5$ ；

R^3 是氢或甲基；条件是当 Z 不是 $-O-$ ，或 R^1 不是甲基、乙基或三氟甲基时， R^2 和 R^3 二者都是氢；

X 是氢、是第六位上的第一取代基即氟、氯、溴、甲基、硝基、氰基、甲磺酰基或苯甲酰基，条件是当 Z 不是 $-O-$ 时， X 不是氢而是第6位上的第1取代基即氟、氯、氰基或硝基；

X^1 和 X^2 分别取代时，

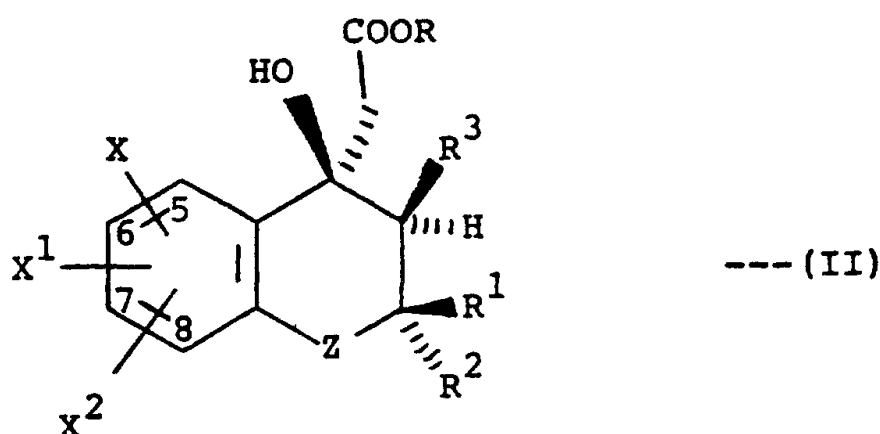
X^1 是氢、是第7位上的第1取代基即氟、氯、溴、羧基或甲基，或者是第5位或第7位上的第二取代基即氟、氯、溴、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基或苄氧基；

X^2 是氢、或者是第8位上的第1或第2取代基即氟、氯、溴或 (C_1-C_3) 烷基；或者

X^1 和 X^2 合在一起取代，就是7，8-苯并；

该方法包含：

(a)当式(I)化合物是外消旋化合物时，将相应的外消旋酯(式II)水解，



式中 R^1 , R^2 , R^3 , X , X^1 , X^2 和 Z 的定义如前，并且 R 是 (C_1-C_4) 烷基、烯丙基或苯基，或者

(b)当式(I)化合物是旋光性化合物时，将相应的式(I)外消旋化合物进行旋光性拆解。

2. 按照权利要求1的方法，其中 Z 是 $-O-$ ， R^1 是甲基， R^2 和 R^3 各自为氢。

3. 按照权利要求2的方法，其中 X 是6-氯或6-氟， X^1 是7-溴、7-氯、7-氟或7-甲基， X^2 是氢。

4. 按照权利要求3的方法，其中的化合物是旋光性的。
5. 按照权利要求4的方法，其中X是6-氟和X¹是7-氯。
6. 按照权利要求4的方法，其中X¹是6-氯和X²是7-氯。

治疗糖尿病并发症的羟基乙酸衍生物

本发明涉及某些外消旋的和光活性的(2_R, 4_R) 羟基乙酸衍生物, 它们是 4 - C - 羟基 - 2 - r - (取代的) - 苯并二氢吡喃 (和二氢苯并噻喃) - 4 - 乙酸类及其药用盐, 由于它们对醛糖还原酶的抑制作用, 可用于治疗糖尿病并发症。本发明也涉及用于合成这些化合物的中间体。

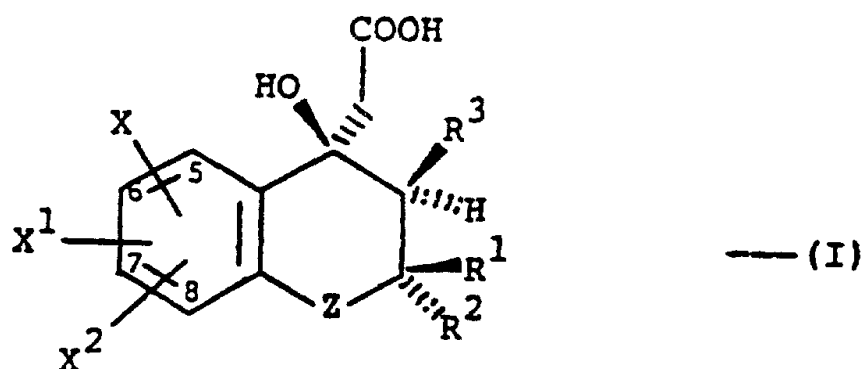
具有醛糖还原酶抑制活性的化合物诸如 Sorbinil (S-6- 氟螺 [苯并二氢吡喃 - 4, 4' - 咪唑啉] - 2', 5' - 二酮), 用于控制由糖尿病引起的某些慢性并发症 (例如, 糖尿病性白内障和糖尿病性神经痛) 是有意义的。Sorbinil 的 (及其类似物) 外消旋前体最初由 Sarges 在美国专利号 4117230 报导过。手性的 Sorbinil 本身首先由 Sarges 在美国专利号 4130714 报导过。它的氯代类似物 (6 - 氯代替 6 - 氟) 也已被报导 (Sarges, 美国专利号 4286098), Sorbinil 的 2_R - 甲基类似物也已报导 (Ueda 等, 美国专利号 4540704)。

以前曾报导过的抑制醛糖还原酶的非乙内酰脲化合物包括卤素取代的苯并二氢吡喃 - 4 - 羧酸和苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸 (Belle-tire, 美国专利号 4210663), 和螺 [苯并二氢吡喃 - 4, 5' - 咪唑烷] - 2', 3' - 二酮 (Schnur, 美国专利号 4200642)。

这里采用的化学命名法是用 Pergamon Press 出版的 "IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry", 1979 版)。因此, 苯并二氢吡喃按照在 62 页 B - 2.12 的规

则命名：二氢苯并噻喃（其中，硫取代苯并二氢吡喃的氧原子）按照 68 页上 B-4 规则“replacement nomenclature”取名为 3,4-二氢-2H-1-噻萘；外消旋顺-反异构体按照第 478 页 E-2.3.4 规则命名，其中 c 用作 cis（顺）的缩写；和 r 用作 reference group（参比基团）的缩写；按照第 481 页 E-4.9 和第 486 页上及以后的顺序规则 R 与 S 用于指示手性的碳原子。

本发明是针对具有相对立体化学式的外消旋化合物，或具有绝对立体化学式的手性化合物或者它们的药用阳离子盐。立体化学式 (I) 如下：



其中 Z 是 $-O-$ ， $-S-$ ， $-S(=O)-$ ，或 $-S(=O)_2-$ ；

R^1 和 R^2 分别取代时；

R^1 是 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基或 $(CH_2)_nAr$ ， n 是 0，1 或 2、 Ar 是苯基、或者由甲氧基、氟、氯、或溴单取代或双取代的苯基，这里双取代基是相同或不同的， R^2 是氢、甲基或乙基；或者

R^1 和 R^2 合起来代表 $(CH_2)_4$ 或 $(CH_2)_5$;

R^3 是氢或甲基; 但在 Z 不是 $-O-$, 或者 R^1 不是甲基, 乙基或三氟甲基时, R^2 和 R^3 都是氢;

X 是氢、第 6 位上的第一取代基即氟、氯、溴、甲基、硝基氟基、甲磺酰基或苯甲酰基, 但在 Z 不是 $-O-$ 时, X 不是氢而是第 6 位上的首要取代基即氟、氯、氟基或硝基;

X^1 和 X^2 分别取代;

X^1 是氢, 第 7 位上的第一取代基: 氟、氯、溴、羧基或甲基, 或者是第 5 位或第 7 位上的第二取代基: 氟、氯、溴、 (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基或苄氧基;

X^2 是氢, 或第 8 位上的第一或第 2 取代基: 氟、氯、溴或 (C_1-C_3) 烷基; 或者

X^1 和 X^2 合在一起表示 7、8——苯并。

从其一般更强的活性考虑, 式 (I) 化合物的手性变体是更可取的, R^1 最好是甲基同时 R^2 和 R^3 是氢, Z 最好是氧 ($-O-$), X 最好是 6-氟, 6-氯、6-氟基或 6-硝基同时 X^1 是氢、7-氟, 7-氯, 7-溴, 7-甲基, 7-乙基或 7-甲氧基并且 X^2 是氢。式 (I) 的最好的外消旋化合物是:

(1) 其中, Z 是 $-O-$, R^1 是甲基, R^2 、 R^3 和 X^2 各自为氢, 和 X/X^1 是 6-氟-7-氯, 6-氟-7-溴, 6-氯-7-溴, 6-氯-7-甲基或 6, 7-二氯;

(2) 其中, Z 是 $-O-$, R^1 是乙基或 2-苯乙基, R^2 、 R^3 、 X^1 和 X^2 各自为氢并且 X 是 6-氟; 或者 Z 是 $-O-$, R^1 是三

氟甲基， R^2 、 R^3 和 X^2 各自为氢，和 X/X^1 为 6,7-二氯；

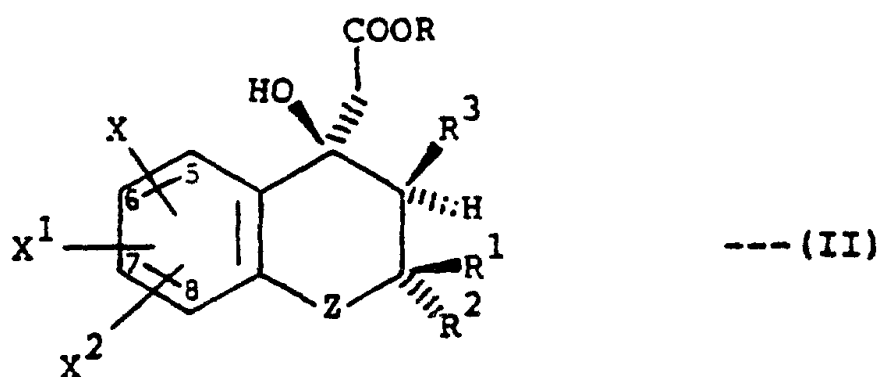
(3) 其中， Z 是 $-S-$ ， R^1 是甲基， R^2 、 R^3 、 X^1 和 X^2 各自为氢，并且 X 是 6-氟或 6-硝基；或 Z 是 $-S-$ ， R^1 是甲基， R^2 、 R^3 和 X^2 各自为氢并且 X/X^1 为 6,7-二氯。

特别好的化合物是式 (I) 的下述手性化合物，其中， Z 是 $-O-$ ， R^1 是甲基， R^2 、 R^3 和 X^2 各自为氢，并且 X/X^1 是 6-氟-7-氯或 6,7-二氯。

“药用盐”一词这里是指羧酸盐，其中的阳离子为诸如（但不限于）钠、钾、钙、镁、铵或质子化的苯苄生（ $N-N'$ -二苄基乙二胺），胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、1,2-乙二胺、甲基葡胺（ N -甲葡萄糖胺）、苄乙苄胺（ N -苄基苄乙胺），哌嗪或缓血酸胺（2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇）。

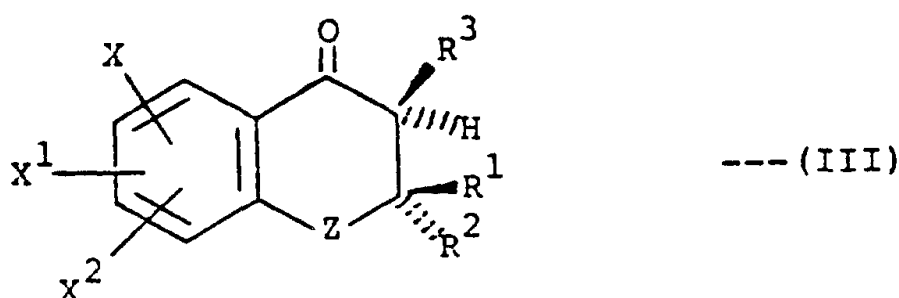
本发明也针对为控制哺乳动物慢性糖尿病并发症的药物组合物，该药物组合物包含在药用载体内的上述式 (I) 化合物，并针对控制慢性糖尿病并发症的方法，其中包括给予患慢性糖尿病的哺乳动物服用能够控制慢性糖尿病并发症的剂量的式 (I) 化合物。

本发明还包括用作式 (I) 化合物前体的中间体，即具有相对立体化学式的外消旋化合物或具有绝对立体化学式的手性化合物，如式 (II)，



其中 R 是 (C₁-C₄) 烷基、烯丙基或苯基、和 Z、R¹、R²、R³、X、X¹ 和 X² 如前所定义。

本发明的抑制醛糖还原酶的化合物 (I) 通过两步化学反应是很容易从下列绝对或相对立体化学式的 4-苯并二氢吡喃酮或 4-二氢苯并噻喃酮 (2H, 3H-1-噻萘-4-酮) 制得的,



其中, R¹、R²、R³、X、X¹、X² 和 Z 已定义如上。当然, 当 R³ 是氢时, 并考虑相对立体化学, 那将是简单的外消旋体, 因为这里不可能有顺-反异构体。当需要手性产物时, 这一般通过使用适当的手性苯并二氢吡喃-4-酮 (III) 或外消旋化合物 (I) 的拆解来完成, 例如, 当 Z = -O-, R² = R³ = X² = H, R¹ = CH₃ 和 X/X¹ = 6, 7-二氯时可得番木鳖碱盐。

二个基本方法对第一步是适用的, 使苯并二氢吡喃-4-酮 (III) 转变为羟基乙酸酯 (II), 如下述:

(A) 仲胺的锂盐 (最好是一种位阻仲胺, 如二异丙胺) 是在反应-惰性溶剂 (如四氢呋喃) 内形成的, 通过胺同在己烷中的基本上 1 摩尔当量的正丁基锂反应就很方便。在此阶段中温度虽然不严格, 锂胺盐在 -70° 到 30°C 时很容易形成, 例如, 可以在 0-5°C 的冰-水浴中或者更低的温度范围 (如 -50° 到 -60°C) 进行, 相当于为进一步反应而使反应混合物冷却。然后锂盐在 -50 到 -90°C

同基本上 1 摩尔当量的 (C_1-C_4) 烷基乙酸酯、乙酸烯丙酯或乙酸苯酯反应，然后在同样温度范围同 0.1 到 0.95 摩尔当量的苯并二氢吡喃-4-酮/二氢苯并噻喃酮 (Ⅲ) 反应。当反应完成后，一般在几小时内，甚至当使用仅少许过量的锂盐时，将该反应物加入过量水使反应停止、加温，并且当需要分离酯时，立即将其萃取到与水不混溶的有机溶剂中，在该溶剂中再将其分离，如果需要，用标准方法进行纯化（例如，通过溶剂提取，如果需要，在硅胶上进行展析）。另一种方法是，使含有酯 (Ⅱ) 的加水停止反应的混合物，用一种强碱（例如一种碱金属氢氧化物）使其更加呈碱性按照以下第二步进一步描述的方法水解成所需的酸。由于水解容易，当 R 为苯基时，后者是一个更可取的方法。当 R 是烯丙基时，还有第二个选择方案就是将酯萃取入适当的溶剂中，如二氯甲烷，干燥该萃取液，使用特定的钨-三苯基膦，如下所述使其转变成酸。

(B) 特别是当 R 是 (C_1-C_4) 烷基时，在至少 1 摩尔当量的细锌粉（例如，得自锉屑苔状锌）的存在下，使苯并二氢吡喃-4-酮占至少 1 摩尔当量的 (C_1-C_4) 烷基 2-卤代乙酸酯（这里的卤是氯、溴或碘，最好是溴）反应。使用 0.1 到 1 摩尔过量的卤代乙酸酯和锌是适宜的。反应在反应惰性溶剂中完成，如苯。对反应温度并不严格，但一般在 $0-60^{\circ}\text{C}$ 范围内，宜于从室温 ($18-26^{\circ}\text{C}$) 开始，由于反应放热可使之升到 $35-60^{\circ}\text{C}$ 。当反应完成后（在 18° 到 60°C 反应一般不到 1 小时），常将混合物用含水酸急冷，将产物萃取入一种与水不混溶的有机溶剂中加以回收，如果需要再按上述标准方法进行提纯。

这里所用的“反应-惰性溶剂”是那些同原料、反应物、中间体

或预期产物不会发生不利于预期产物的产率的相互作用的溶剂。

不管 R 是什么基团，第二步的水解能在当量或更多的碱金属（锂、钠或钾）的氢氧化物存在下，在一种含水溶剂中简单地进行。温度虽不严格，但一般在 $0 - 50^{\circ}\text{C}$ 范围内，常温（ $18 - 26^{\circ}\text{C}$ ）是适宜的。如上所述，当从锂代烷基乙酸酯衍生出来的中间体酯不加分离进行水解时，在急冷上述乙酸酯/苯并二氢吡喃-4-酮缩合反应时所形成的氢氧化锂表示所需碱的一种适当来源。通过酸化、用水不混溶的有机溶剂中的萃取和任意添加非溶剂进行的部分或完全提取，产品可方便地以其游离酸形式分离出来。如果需要还可采用标准方法（例如重结晶、层析）来纯化。

当 R 是烯丙基时，第二阶段可用另一方式，在反应-惰性的无水溶剂（如二氯甲烷或乙酸乙酯）中，在催化量的四（三苯基膦）钯和三苯基膦的存在下，通过 1 - 1.1 摩尔当量的亲脂酸的碱金属盐（如钠或钾的 2-乙基己酸盐）的作用而完成。温度还是不严格，例如 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，常温就能令人满意。在此情形下，碱金属盐可部分提取和/或添加非溶剂直接从反应混合物中选择性地分离出来。另一个方法是将反应混合物用水稀释，按照前段所述，产物作为游离酸被分离出来。

当产物（I）作为盐分离出来而希望得到游离酸时；或者当产物（I）作为手性胺盐被拆解时，可通过上述酸化和萃取的标准方法得到游离酸。如果需要，可再通过标准方法，将游离酸产物转化为药用盐，例如通过游离酸和基本上 1 当量适当的碱（例如 NaOH 、 NaHCO_3 、

$0.5 \text{ Na}_2\text{CO}_3$ 、 KOH 、 $0.5 \text{ Ca}(\text{OH})_2$ 、 $0.5 \text{ Mg}(\text{OH})_2$ 、 NH_3 、 NH_4OH 、苯乍生、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、0.5 或 1.0

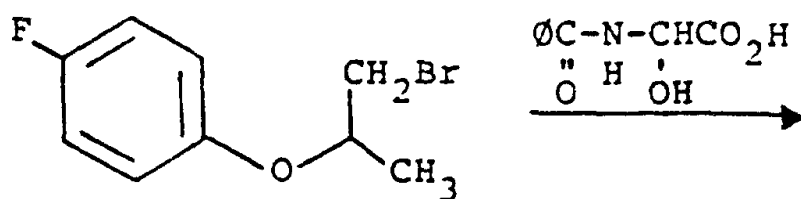
1,2-乙二胺、甲基葡胺、0.5 或 1.0 哌嗪或三甲醇氨基甲烷)在一种适当的溶剂中混合,以及通过过滤进行的分离。如果需要的话,在提取后,加入非溶剂和/或从水相中盐析(如与氯化钠成的钠盐)出来,还可再萃取到极性的、与水不混溶的有机溶剂中。

当需要亚砷(I, $Z = SO$)或砷(I, $Z = SO_2$),而且硫尚未处于预期的氧化状态时,则硫化物或亚砷通过同过量的过酸(适用的是间氯过苯甲酸)在反应-惰性溶剂中, $0 \sim 50^\circ C$ 下(在常温下是适宜的)反应,很容易被氧化成砷。在同样条件下,但氧化剂被限制为1摩尔当量,并且最好将温度控制在上述温度范围低段,硫化物被转变成亚砷。在合成的较早阶段,例如在酯的前体(II)或苯并二氢吡喃-4-酮二氢苯并噻喃酮(III)合成的较早阶段可进行同样的氧化。

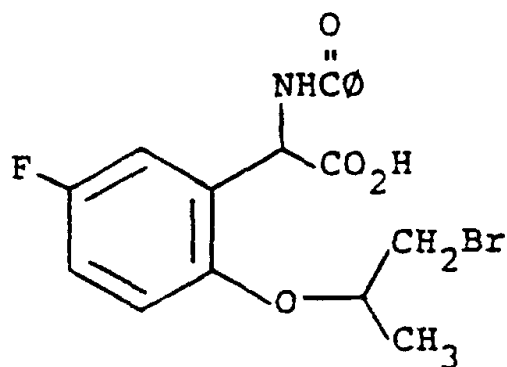
有各式各样的方法可用于式(III)苯并二氢吡喃-4-酮二氢苯并噻喃酮前体的合成。选择特定方法很大程度上取决于所需原料的可利用性、所需特殊芳族的取代和取决于所用方法的步数和可能的总收率,这一点对本行业技术人员来说是很清楚的。现将总结出的每一个可用的方法具体举例如下:

(A) 每一步基本上使用有机化学的标准方法,使取代的苯酚(ΦOH)和2-羟基羧酸酯($HO-CR^1-R^2-COOR$)偶联形成醚($\Phi-CR^1-R^2-COOR$),再被还原成醇($\Phi-CR^1-R^2-CH_2OH$),然后转变为溴化物($\Phi-CR^1-R^2-CH_2Br$),合成的下一步按照与Urban(在尚未批准的美国申请专利,系列号为642008,1984年8月20日提交,是一种的改进的合成Sorbinil的2-甲基同类物的相同方法进行(尚未批准的美国申请系列号642008,1984年8月

20 日提交)。

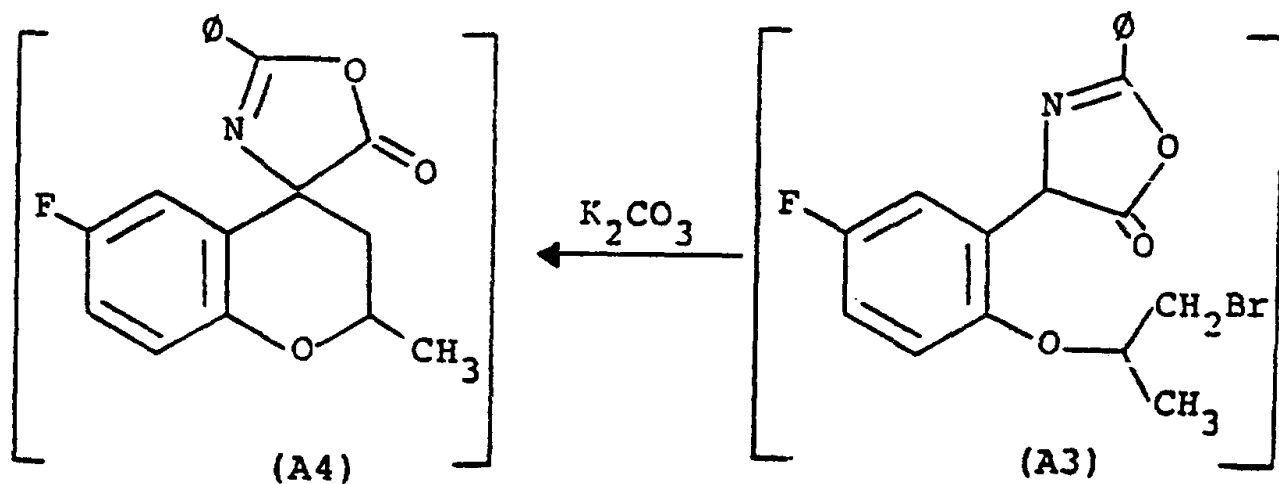


(A1)



(A2)

Ac₂O

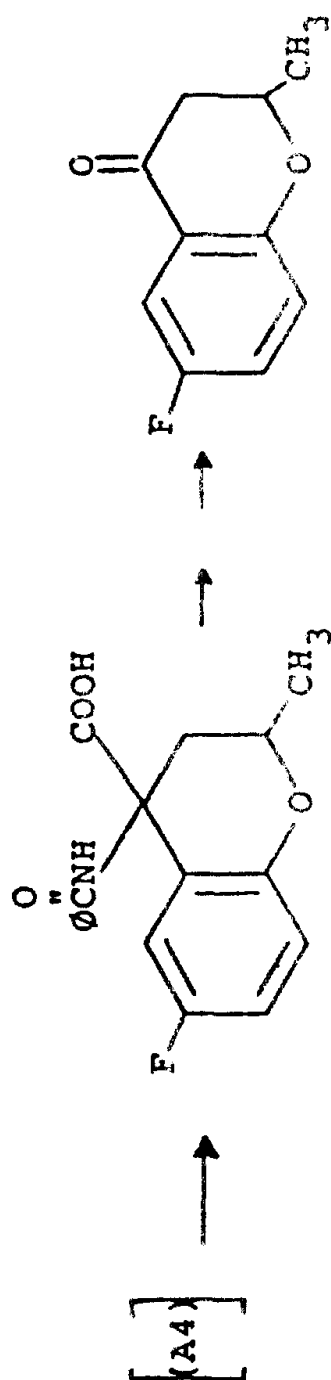


(A4)

(A3)

在本合成中，(A3)和(A4)型的化合物一般不分离出来。还有，化合物(A4)用盐酸就地进行处理，形成一种取代的4-(N-苯甲酰基氨基)苯并二氢吡喃-4-羧酸，它经氧化脱羧和

水解，产生所需的苯并二氢吡喃-4-酮，例如

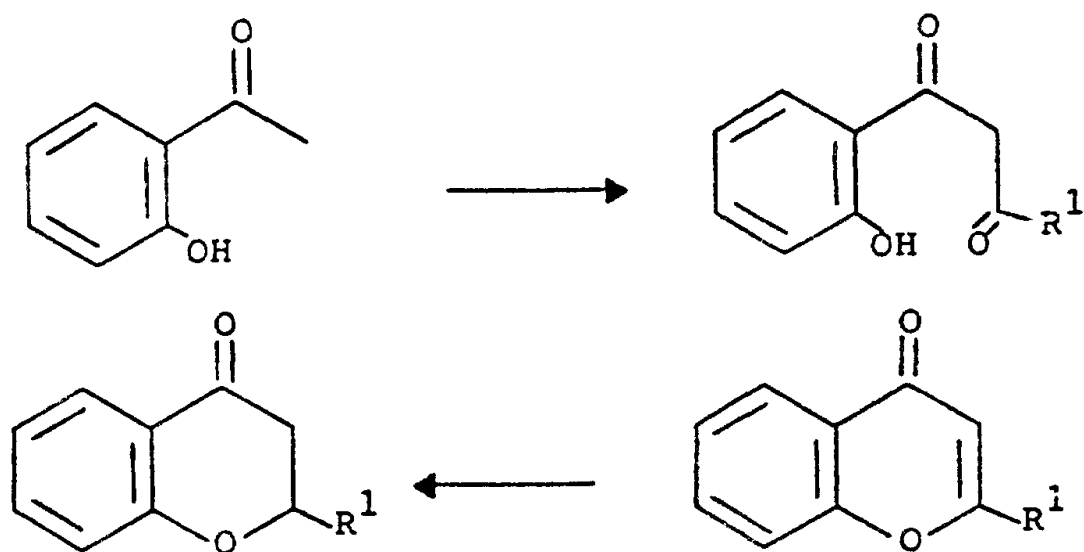


[参看: Lohmar 和 Steglich, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 450-451 页 (1978) 和 Cue 等, 美国专利号 4 431 828]

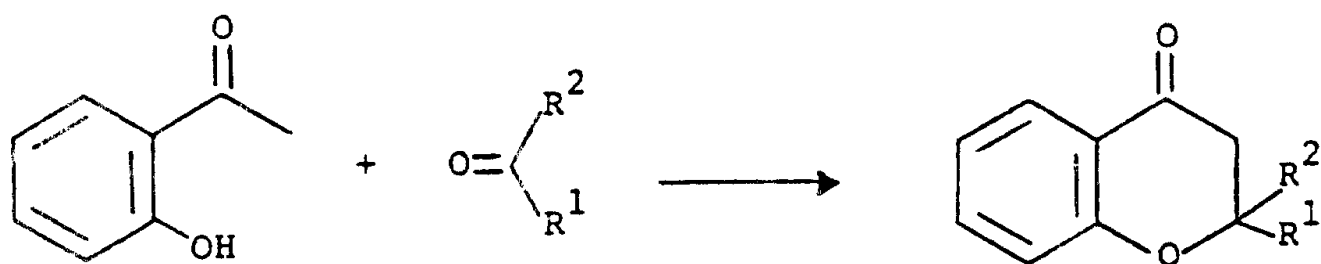
此法特别适于手性苯并二氢吡喃-4-酮的合成, 最特别适用于合成那些使用易于得到的 S-乳酸乙酯 L-苯丙氨酸作为原料的手性苯并二氢吡喃-4-酮其中 $R^2 = R^3 = H$ 和 $R^1 = CH_3$ 或 $CH_2C_6H_5$), 见下列示范的制备方法。

(B) 基本上使用有机化学的标准方法, 芳基取代的 2-乙酰苯酚或 2-乙酰苯硫酚(它们通过 Fries 重排或 (Friedel-Crafts 反应易于得到) 同酯(例如 R_1COOCH_3) 一起缩合, 形成一种 1-(2-羟苯基)-1,3-丁二酮衍生物, 经脱水环化, 形成苯并[b]-吡喃衍生物,

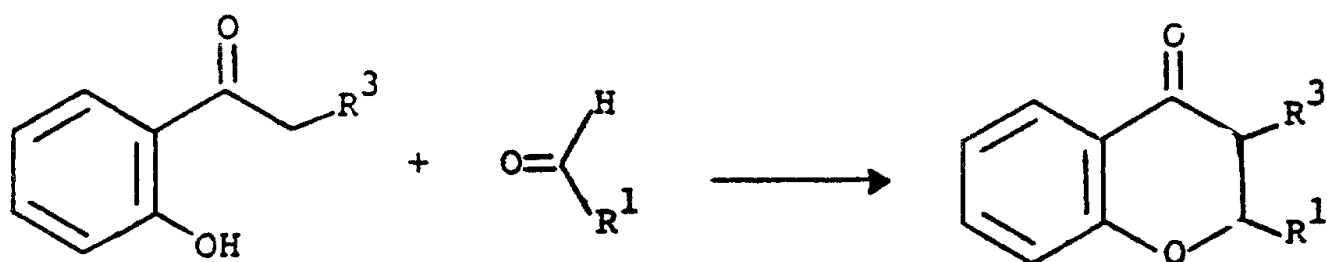
最后用 $LiAlH_4$ 还原, 产生所需的苯并二氢吡喃-4-酮, 例如,



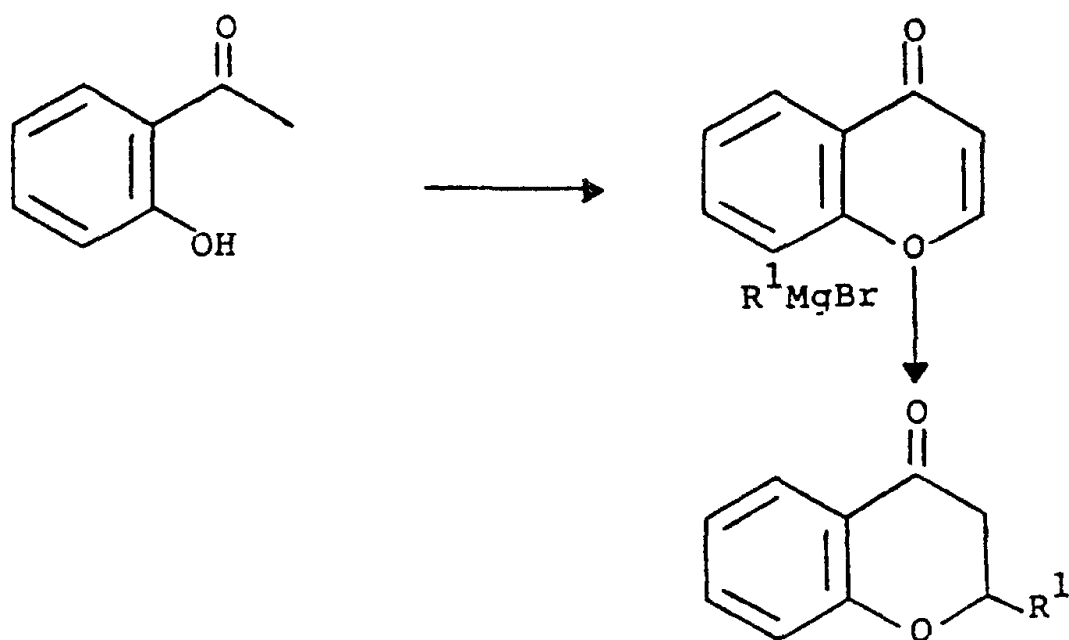
(C) 另一种方法，这样的 2 - 乙酰苯酚或 2 - 乙酰苯硫酚与酮缩合并基本上在一步中环化产生所需的苯并二氢吡喃 - 4 - 酮，例如，



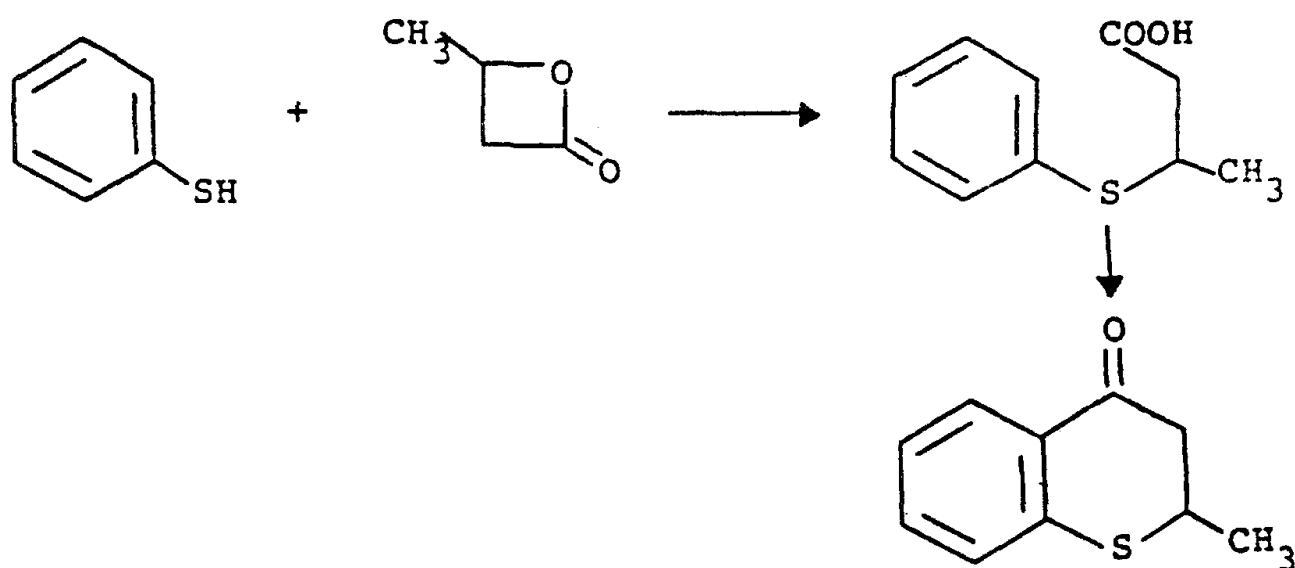
(D) 同样，这样的 2 - 乙酰苯酚或 2 - 乙酰苯硫酚同一种醛一起缩合，产生所需的苯并二氢吡喃 - 4 - 酮。例如，



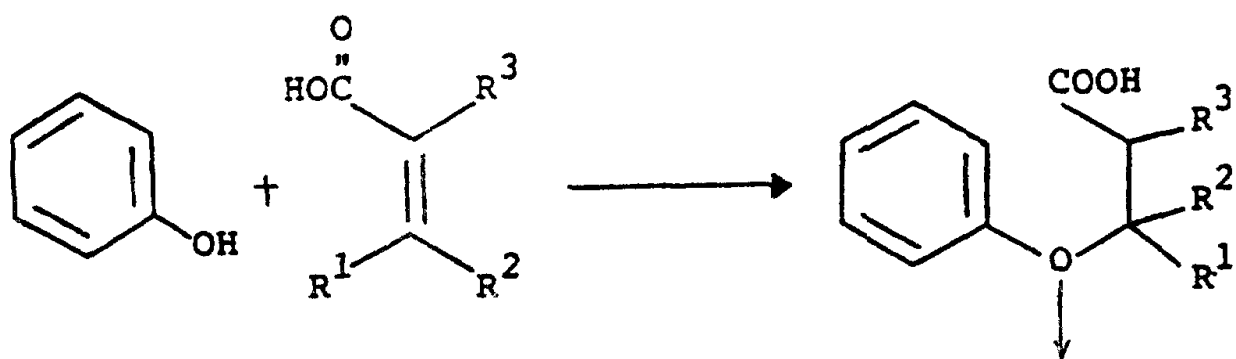
(E) 另一种方法，这样的 2 - 乙酰苯酚或 2 - 乙酰苯硫酚同乙酸乙酯一起缩合并脱水环化，形成苯并 [b] 吡喃，然后再同格氏试剂缩合，例如，

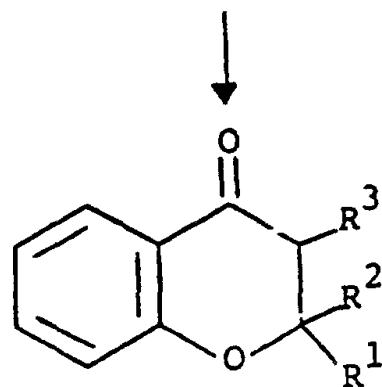


(F)(G)(H) 取代的苯酚或苯硫酚与 β -内酯缩合，然后在不同的条件下环化，例如，



(I)(J)(K)(L) 取代的苯酚或苯硫酚同 α, β -不饱和酸类缩合，然后在不同的条件下环化，例如：





(M) 其它各种方法也可用于苯并二氢吡喃 - 4 - 酮 / 二氢苯并噻喃酮的合成, 例如, 芳基的硝化, 把硝基还原为氨基, 用 Sandmeyer 反应把氨基转变为卤素或氰基, 烷氧甲酰先转变为酰胺, 再转变为氰基, 硫化物转变为亚砷或砷等等。

按照美国专利 3 8 2 1 3 8 3 号所描述的操作和根据 Hayman 等人 [Journal of Biological Chemistry, 240, 877 (1965)] 的操作, 将式 (I) 的本发明化合物在体外试验它们的降低或抑制醛糖还原酶的活性。所用基质是部分纯化的人体胎盘的醛糖还原酶。

将在 $10^{-5}M$ 或更低的浓度下每种化合物所得的结果表示为酶活性的抑制百分比, 或者, 当在几种浓度下试验时, 表示为 IC_{50} ——为计算出来的抑制浓度, 表示 50% 的酶活性抑制。仅有少数例外, 如外消旋 6, 7 - 二氯 - C - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸 1, 1 - 二氧化物 (在化合物 (I) 中 $Z = SO_2$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = X^2 = H$, 和 $X/X^1 = 6, 7$ - 二氯), 这表示在 $10^{-5}M$ 时 37% 酶抑制, 本化合物一般表示一种小于 10^5M 的 IC_{50} 。当然, 本发明的更具活性的外消旋化合物, 例如 Z 是氧、 R^1 是 CH_3 或 CF_3 、 $R^2 = R^3 = X^2 = H$ 、 X 是 6 - F、6 - Cl、6 - CN 或 6 - NO_2 , X^1 是 H、7 - F、7 - Cl、7 - Br、7 -

CH_3 、7- C_2H_5 或 7- OCH_3 的化合物所表示的 IC_{50} 值范围一般为约 $8.6 \times 10^{-7}\text{M}$ (此值是 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ 、 $\text{X} = 6\text{-Cl}$ 、 $\text{X}^1 = \text{H}$ 时得出的) 到约 $5.1 \times 10^{-8}\text{M}$ (此值是 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ 、 $\text{X} = 6\text{-NO}_2$ 、 $\text{X}^1 = 7\text{-Cl}$ 时得到的)。根据 IC_{50} 值, 手性的本化合物的活性一般是相应外消旋化合物活性的二倍。

基本根据美国专利 3 8 2 1 3 8 3 号所描写的操作, 在体内试验式 (I) 的本发明化合物降低或抑制山梨醇在链脲佐菌素处理过 (即患糖尿病) 的大鼠坐骨神经中聚集的能力。本研究中, 在坐骨神经内山梨醇的积聚量是在诱发糖尿病后 27 小时测的。此化合物一般在剂量为 2.5 到 100 毫克/千克范围内在服用链脲佐菌素后 4, 8 和 24 小时口服给药。这样所得试验结果, 以抑制百分比表示, 该百分比由试验化合物同未服用本化合物的情况相比提供的, (也就是, 在试验期间, 未处理过的动物的山梨醇浓度通常从约 50 - 100 mM/克组织上升到高达 400 mM/克组织)。在此试验中, 通常低于 20% 的值在试验上和统计上是没有意义的。并不是所有本发明的化合物通过此口服试验在体内都显示出活性。这样的化合物如下如述, 将用于肠胃外或具体说来供局部使用。

式(I)的活性更大的化合物, 其中 Z 是氧、 R^1 是甲基、 R^2 、 R^3 和 X^2 是氢、X 是 6-氟、6-氯、6-氰基或 6-硝基以及 X^1 是氢、7-氟、7-氯、7-溴或 7-甲基, 一般在口服剂量 25 毫克/千克时, 其活性为, 对糖尿病大鼠坐骨神经内山梨醇累积的抑制为 54 - 91%。

本发明化合物都适合作为醛糖还原酶抑制剂供治疗使用, 以控制哺乳动物慢性糖尿病并发症。可口服或肠胃外用, 或者作为滴眼剂局部使用, 剂量是每天 0.1 到 10 毫克/千克体重, 以单剂量或分剂

量给药。当然，特殊情况下，在主治医生的慎重考虑下也可使用超出此范围的剂量。

本发明化合物可以很多种不同的剂型给药，即它们可以与各种可用于医药的惰性载体混合，以片剂、胶囊、糖锭，锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、酞剂、糖浆、注射剂或滴眼液等形式给药。这种载体包括固体稀释剂或填料灭菌水介质及各种无毒的有机溶剂。

为了达到口服的目的，片剂含有各种赋形剂诸如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙与各种崩解剂诸如淀粉、最好是土豆或木薯淀粉，藻酸和某些复合的硅酸盐、连同粘结剂诸如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外，润滑剂如硬脂酸镁，十二烷基硫酸钠及滑石粉常对压片是很有用的。同样形式的固体组合物也在软填和硬填的明胶胶囊中作为填料使用；在这方面，较好的材料也包括乳糖以及高分子量的聚乙二醇。当口服需用水悬浮剂和/或配剂时，其中的主要活性成分能与各种甜味剂、香味剂、增色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及稀释剂，如水、乙醇、丙二醇、甘油及它们的各种类似的混合物。

为了供肠胃外用药，在麻油或花生油、或含水丙二醇中的溶液都可用，以及相应的水溶性前边列举过的碱金属或碱土金属盐的无菌水溶液也可用。如有必要，这些水溶液应当适当地予以缓冲，而首先使液体稀释剂与足量的盐水或葡萄糖等渗混合。这些特殊的水溶液尤其适合作静脉、肌肉、皮下和腹膜内注射用、就此而论，所用无菌水介质通过本行业的技术人员所熟悉的标准方法操作很容易地制得。

为了供局部用药，用稀的无菌的水溶液（常用约0.1-5%浓度），其它方面类似于上述的肠胃外溶液，在适宜作滴眼使用的容器内配制。

本发明将通过以下实施例阐明，然而，应该认识到本发明并不限于这些实施例的具体细节。

实施例 1

2R, 4R - 7 - 氯 - 6 - 氟 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃
4 - 乙酸乙酯

将 150 毫升四氢呋喃含有 8.7 毫升 (6.2 毫摩尔) 的二异丙基胺的溶液冷却到 0℃, 加入含于己烷的 23.8 毫升 (6.2 毫摩尔) 2.6 M 正丁基锂, 温度维持在 5℃ 以下, 反应混合物冷到 -78℃, 先加入 6.0 毫升 (6.2 毫摩尔) 乙酸乙酯, 接着加入在 50 毫升四氢呋喃中有 12.0 克 (5.6 毫摩尔) 2R - 7 - 氯 - 6 - 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮的溶液, 维持反应温度在 -65℃ 以下。反应混合物中加入 60 毫升水使反应停止, 用 100 毫升乙醚稀释, 热至 10℃, 再添加 60 毫升水, 并分离有机层, 水层用 150 毫升乙醚萃取, 合并的醚层以 150 毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 并于真空下浓缩, 得油状产物 17.7 克。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.10 (d, 1H, J=10), 6.68 (d, 1H, J=6), 4.30 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.20 (t, 3H).

实施例 2

2R, 4R - 7 氯 - 6 氟 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将 4.3 克 (14.2 毫摩尔) 的上例标题产物加到含于 43 毫升乙醇中的 0.875 克 (15.6 毫摩尔) 的氢氧化钾溶液中, 反应混合物在 23℃ 时搅拌 4 小时, 然后真空浓缩, 残渣溶于 40 毫升水中并用 3 × 40 毫升乙醚洗涤, 水层以 16 毫升 1N 盐酸酸化, 然后用 3 × 50 毫升乙醚萃取, 合并酸性醚萃取液, 用 50 毫升盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 过滤并于真空下浓缩, 得 3.5 克泡沫产物, 将其在 200

毫升硅胶上，用 1:1 = 乙醚:己烷作洗脱液，进行内蒸色谱法提纯，得 2.7 克固体泡沫，于 42—50℃ 时液化。并在 60—95℃ 时沸腾： $[\alpha]_D^{25} = 104.9$ (CH₃OH, c = 1, 已对乙醚含量做过校正)

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.26 (d, 1H), 1.88 (t, 1H), 1.37 (d, 3H)。核磁共振分析表明在泡沫中含有约 20 摩尔% 乙醚

精确质量:

对 C₁₂H₁₂O₄Cl³⁵F 的计算值: m/e 274.0408

实际分析值: m/e 274.0378

手性高效液体色谱分析显示 1% 的 2S - 顺式 - 甲基对映体。

实施例 3

2R, 4R - 7 - 氯 - 6 - 氟 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃
- 4 - 乙酸钠

将上例的无定形的酸 (9.0 克, 32.8 毫摩尔) 溶于 65 毫升二氯甲烷并加入 65 毫升蒸馏水。用 pH 探头监测水层的 pH, 维持 pH 在 11 以下, 在 23℃ 时用 1 小时将 1N 氢氧化钠滴加到充分搅拌的二层系统中, 在加完 31 毫升 1N 氢氧化钠后, 最后 pH 是 7。将各层分离, 水层用 50 毫升二氯甲烷洗涤, 然后冰冻干燥得 9.9 克的无定形的、吸湿性的白色粉末。于 110℃ 高真空下干燥, 得 9.24 克无定形白色固体。将此物质于 100 毫升热乙醚中调成浆并加入 50 毫升的乙腈, 在蒸汽浴上回流加热, 大部分固体形成溶液, 放置 2 小时后, 加入 100 毫升乙醚再加入结晶钠盐的晶种, 经 2 小时搅拌后, 再加入 100 毫升乙醚并在 23℃ 继续搅拌 20 小时。当没有种晶时, 通过在乙醚 - 乙腈中制成, 慢慢由无定形转变成晶体的钠盐, 并当结晶盐

在非晶态盐团块的周围开始生长时能在显微镜下监测到。结晶盐用过滤法分离，固体用乙醚洗涤并在110℃和高真空中干燥，得8.7克白色结晶物质，其熔点为250°—253℃， $[\alpha]_D^{25} = 130.5^\circ$ (CH₃OH, C = 1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.92 (宽 s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.99 (d, 1H), 1.62 (t, 1H), 1.26 (d, 3H).

对C₁₂H₁₁ClFO₄Na的计算值: C, 48.58; H, 3.74%

实际分析值: C, 48.59; H, 3.77%

实施例4

6,7-二氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯

从含于己烷中的93毫升2.6 M正丁基锂和含于825毫升四氢呋喃中的0.34毫升(0.242摩尔)二异丙基胺，在0℃时反应形成0.242摩尔的二异丙胺基锂的溶液，将其冷到-78℃。历时25分钟加入23.7毫升(0.242摩尔)的乙酸乙酯，继之滴加入溶解在100毫升的四氢呋喃中的50.9克(0.220摩尔)的6,7-二氯-2-甲基-苯并二氢吡喃-4-酮。加完后，滴加50毫升水，使反应缓慢温至23℃。反应混合物用一升水稀释后，产物用2×500毫升乙醚萃取，2×500毫升水及500毫升盐水回洗，用硫酸镁干燥，真空下浓缩得66.1克(94%)淡棕色固体产物。通过用己烷研磨获得分析样品，其产物的熔点为80—84℃。

¹H-NMR(Me₂SO) δ (ppm): 7.57 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.48 (宽 s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 2.80

(s, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.30 (t, 3H).

对 $C_{14}H_{18}O_4Cl_2$ 的计算值: C, 52.68; H, 5.05%。

实际分析值: C, 52.69; H, 4.99%。

实施例 5

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将 151.1 克 (0.473 摩尔) 的上例标题产物于 23 °C 下加到 1.5 升无水乙醇中含有 31.3 克 (0.473 摩尔) 氢氧化钾的溶液中, 此澄清溶液于 23 °C 时搅拌 4 小时, 然后真空中浓缩, 所得黄棕色、湿润的固体用 600 毫升乙醚稀释, 过滤收集白色的钾盐并用乙醚充分洗涤和空气干燥, 得到 119 克盐, 其熔点为 247—252 °C (分解), 将 117.5 克盐加到 1 升水中和 1 升乙醚在 0 °C 时一起搅拌, 并滴加 30 毫升 12N 盐酸, 分出醚层, 而水层用 500 毫升乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 500 毫升盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩成米色固体, 用 1:1 的二氯甲烷 - 己烷混合物研磨得一白色粉末本标题产物, 101.1 克 (73%), 其熔点为 164—167 °C。

^1H -NMR (Me_2SO) δ (ppm): 7.67 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.65 (很宽 s, 1H), 4.44 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.75 (t, 1H), 1.34 (d, 3H)。

实施例 6

2R, 4R - 6, 7 - 二氯 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸番木鳖碱盐

将 99.6 克 (0.342 摩尔) 上例标题产物及 147.0 克 (0.342

摩尔) 番木鳖碱二水合物加到 2.3 升乙腈中，回流此混合物以促使反应物近乎完全溶解并除去热溶液中略有混浊的颗粒物质。使滤液冷到 23℃，并过 20 小时后过滤收集得 96.5 克白色固体，其熔点为 184—187℃， $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ (CH₃OH, c = 1)，母液放置一边供回收 2S，4S 对映体和外消旋体，整批白色固体在 1.5 升乙腈中回流处理得一澄清溶液，蒸去乙腈，使体积减少至 1.2 升，溶液冷到 23℃，20 小时后过滤回收部分纯化的标题产物，得 65 克的白色结晶，其熔点为 191—195℃， $[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$ (CH₃OH, c = 1)。将后面的物质在回流中溶于 1.4 升乙腈中，使溶液冷至 23℃，20 小时后，过滤分离得 52.7 克的白色结晶纯标题产物，熔点为 193—197℃； $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$ (CH₃OH, c = 1)。通过 X 射线结晶学的分析表明了此化合物的绝对 2R，4R - 立体化学结构。

实施例 7

2R，4R - 6，7 - 二氯 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将 52.0 克上例纯标题产物在 500 毫升 0.5N 盐酸与 500 毫升乙醚和 100 毫升乙酸乙酯的混合物之间进行分配，有机层先用 4×300 毫升 0.5N 盐酸继以 300 毫升盐水洗涤，然后以硫酸镁干燥，真空浓缩得 22.5 克仍含些溶剂的透明泡沫物质， $[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$ (CH₃OH, c = 1)。此物质用 200 毫升 1:1 的二氯甲烷 - 己烷回流处理，约 100 毫克的白色粘性物质通过过滤从热溶液中除去，冷至 30℃时，形成更多的白色粘性物质，过滤将其除去 (100 毫克，105℃软化，熔点为 157—162℃)。于 23℃放置 20 小时，形成大结晶，经过滤收集，得 6.46 克固体；其熔点为 107—111℃，同时放气，

$[\alpha]_D^{25} = +112.6^\circ$ (CH_3OH , $c = 1$)。母液真空浓缩得一白色固体, 12.0克, $[\alpha]_D^{25} = +121^\circ$ (CH_3OH , $c = 1$)。在后者的固体中加入50毫升己烷, 将此浆状物加温, 在其中加入乙醚直至形成溶液。蒸去溶剂, 直至溶液变得轻微混浊, 在冷到 23°C 时形成两相, 约1小时后在两相中都开始长出晶体, 静置20小时后, 单从溶剂一相中滤出所得结晶, 并于 23°C 干燥, 得10.4克标题化合物, 熔点 $103-107^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +124^\circ$ (CH_3OH , $c = 1$)。

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Cl}_2$ 的计算值: C, 49.50; H, 4.15; Cl, 24.36%
实际分析值: C, 48.85; H, 4.14; Cl, 24.15%

实施例 8

6-硝基-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯

将在己烷中含2.66毫升(7.17毫摩尔) 2.7 M 正丁基锂加到 0°C 的10毫升无水四氢呋喃中有1.0毫升(7.17毫摩尔) 二异丙基胺的溶液中, 溶液冷至 -78°C , 加入0.7毫升乙酸乙酯, 同时保持反应温度在 -65°C 以下。加入在15毫升四氢呋喃中有1.35克(6.52毫摩尔) 6-硝基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮的溶液, 同时保持 -65°C 以下的温度。加入5毫升水使反应停止, 加温至 23°C , 用30毫升水和30毫升乙醚稀释。分出有机层, 水层用 2×30 毫升乙醚萃取。合并的有机层用30毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩得到油状产物, 1.75克(82%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.30 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.47-1.70 (m, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.27 (t, 3H)。

实施例 9

6 - 硝基 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将在 5 毫升乙醇中的上例标题产物 1.55 克 (5.25 毫摩尔) 加到在 10 毫升乙醇中含 0.294 克 (5.25 毫摩尔) 氢氧化钾的溶液中, 此反应混合物在 23℃ 时搅拌 4 小时, 用 75 毫升乙醚稀释, 滤出产物的钾盐结晶, 再溶于 30 毫升水中, 水溶液用 2 × 30 毫升乙醚洗涤, 水层再用 5.25 毫升 1N 盐酸酸化并用 2 × 30 毫升乙醚萃取。醚层用 30 毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩到呈米色的固体。用己烷研磨, 得固体产物 0.92 克 (66%), 100—105℃ 软化, 135—138℃ 熔化并放气。

¹H-NMR (20:1 CDCl₃:DMSO) δ (ppm): 8.40 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.93 (宽 s, 2H), 4.30 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.53-1.67 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)。

从乙醚 - 己烷中重结晶得到分析样品。

对 C₁₂H₁₃NO₆ 的计算值: C, 53.93; H, 4.90; N, 5.24 %

实际分析值: C, 54.00; H, 4.94; N, 5.17 %

实施例 10

7 - 氯 - 6 氟 - c - 4 - 羟基 - r - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯

将在己烷中的 4.07 毫升的 2.7 M 正丁基锂加到在 -20℃ 的含 1.54 毫升 (11 毫摩尔) 二异丙基胺的 30 毫升四氢呋喃溶液中。此反应混合物冷到 -78℃ 加入 1.07 毫升 (11 毫摩尔) 乙酸乙酯。再滴加在 10 毫升四氢呋喃中有 2.146 克 (10 毫摩尔) 7 - 氯 - 6 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮的溶液, 同时保持反应温度在

-65℃以下。加入10毫升水使反应停止，并加温至23℃，再加10毫升水，分出有机层，水层用30毫升乙醚洗涤，合并的有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥，于真空中浓缩得油状的标题化合物，2.5克(83%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.17 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4.57-3.61 (m, $2 \times 1\text{H}$), 4.17 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.43-1.76 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.23 (t, 3H)。

实施例 11

7-氯-6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸

将在15毫升乙醇中的上例标题产物2.5克(8.26毫摩尔)的溶液加到在10毫升乙醇中含0.463克(8.26毫摩尔)氢氧化钾溶液中。反应混合物于23℃搅拌4小时后真空浓缩，残渣溶在20毫升水中，用 3×20 毫升乙醚洗涤，在水层中加9毫升1N盐酸然后用30毫升乙醚萃取，乙醚层用盐水洗涤，硫酸镁干燥，真空浓缩得1.68克泡沫状物，用热己烷研磨并过滤，得一种米色固体产物1.4克(62%)，熔点134—136℃。

$^1\text{H-NMR}(19:1 \text{ CDCl}_3:\text{Me}_2\text{SO})$ δ (ppm): 7.64 (很宽 s, 2H), 7.18 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.45-1.63 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)。

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FClO}_4$ 的计算值: C, 52.47; H, 4.40%。

实际分析值: C, 52.36; H, 4.31%。

实施例 12

6-氯-7-氟-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4

- 乙酸乙酯

将在己烷中含有的 0.98 毫升 (2.56 毫摩尔) 2.6 M 正丁基锂加至冷到 0℃ 的 8 毫升无水四氢呋喃中有 0.34 毫升 (2.56 毫摩尔) 二异丙基胺的溶液中, 同时保持反应温度在 5℃ 以下, 溶液冷到 -78℃, 加入 0.23 毫升 (2.56 毫摩尔) 乙酸乙酯。将 2 毫升四氢呋喃含的 500 毫克 (2.33 毫摩尔) 的 6-氯-7-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮的溶液于 -70℃ 下加至反应混合物中。此反应以 5 毫升水停止, 再加温至 23℃, 用 10 毫升水稀释并用 30 毫升乙醚萃取, 醚层以盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空中浓缩, 得一黄色油状产物, 0.611 克 (87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.33 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.34 (d, 1H, $J=11$ Hz), 4.22 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.37-1.57 (m, 2H), 1.37 (d, 3H), 1.25 (t, 3H)。

实施例 13

6-氯-7-氟-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸

将 0.611 克 (2.02 毫摩尔) 上例标题产物加到在 6 毫升乙醇中含 0.113 克 (2.02 毫摩尔) 氢氧化钾的溶液中, 此溶液于 23℃ 下搅拌 4 小时, 然后真空浓缩, 残渣溶于 15 毫升水中, 用 3×15 毫升乙醚洗涤, 以 2.5 毫升 1N 盐酸酸化并用 2×15 毫升乙醚萃取。将后者的合并醚萃取液用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩。残渣与己烷研磨得白色固体产物, 0.336 克 (61%), 熔点为 133—134℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{Me}_2\text{SO})$ δ (ppm): 7.59 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J=12$ Hz), 4.42 (m, 1H), 3.36 (宽 s, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.72 (t, 1H), 1.33 (d, 3H)。

对 $C_{12}H_{12}ClFO_4$ 的计算值: C, 52.47; H, 4.41%

实际分析值: C, 52.85; H, 4.51%

实施例 14

6-氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸
乙酯

将含于己烷中的 44.8 毫升 (94 毫摩尔) 的 2.4 M 正丁基锂加到 -20°C 的在 190 毫升无水四氢呋喃中有 13.2 毫升 (94 毫摩尔) 二异丙基胺的溶液中。经 15 分钟搅拌, 反应混合物冷到 -78°C , 并滴加 9.17 毫升 (94 毫摩尔) 乙酸乙酯, 同时保持温度在 -70°C 以下。于 -78°C 1.5 小时后, 再滴加 10 毫升四氢呋喃中含 2.3 克 (12 毫摩尔) 的 6-氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮的溶液, 同时保持温度 -70°C 以下。在 -78°C 下经 1.5 小时后, 反应以 10 毫升水停止, 并升温至 23°C , 在反应混合物中加入 100 毫升水和 100 毫升乙醚, 分出有机层, 水层用 2×75 毫升乙醚萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩得粗产品 5.7 克, 经闪蒸色谱提纯 (硅胶, 1:6 的乙醚:己烷作洗脱液) 得浅黄色油状产物, 3.5 克 (100%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.35 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.53-1.63 (m, 2H), 1.37 (d, 3H), 1.27 (t, 3H)。

实施例 15

6-氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸

将溶于 14 毫升乙醇中的 3.41 克 (12 毫摩尔) 上例产物加到溶于 20 毫升乙醇的 0.672 克 (12 毫摩尔) 氢氧化钾溶液中, 在 23°C 搅拌 4 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 残渣溶于 40 毫升水中。水

层用 3×20 毫升乙醚洗涤，添加 12 毫升 1N 盐酸酸化，用 3×20 毫升乙醚萃取，醚层用盐水洗涤硫酸镁干燥，真空浓缩得 2.25 克泡沫，与热己烷研磨并过滤得白色固体产物 1.9 克 (61%)，其熔点为 $119-121^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.35 (m, 1H), 7.17 (宽 s, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.50-1.63 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)。

对 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2$ 的计算值: C, 56.15; H, 5.11%。

实际分析值: C, 56.25; H, 5.07%。

实施例 16

6-氯-7-甲氧基-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯

将溶于己烷中的 21.8 毫升 (35 毫摩尔) 1.6 M 正丁基锂加到冷至 0°C 的溶于 40 毫升无水四氢呋喃中的 4.9 毫升 (35 毫摩尔) 二异丙基胺的溶液中，反应混合物冷至 -78°C ，滴加 3.3 毫升 (35 毫摩尔) 乙酸乙酯，同时保持温度在 -70°C 以下。在此溶液中加入溶于 40 毫升四氢呋喃中的 1.0 克 (4.4 毫摩尔) 6-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮，加入 5 毫升水使反应停止，升温至 23°C 并用水稀释，分离各层，水层用 2×100 毫升乙醚洗涤。合并的有机层先用 100 毫升水再用盐水洗涤，以硫酸镁干燥，真空中浓缩得 1.4 克油状粗制品，用三氯甲烷作洗脱液在硅胶 (125 毫升) 上用闪蒸色谱提纯得油状产物，1.2 克 (87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.43-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.27 (t, 3H)。

实施例 17

6 - 氟 - 7 - 甲氧基 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将 1.2 克 (3.8 毫摩尔) 的上例产物加到 212 毫克 (3.8 毫摩尔) 氢氧化钾及 30 毫升乙醇的溶液中, 所得溶液于 23℃ 搅拌 2 小时, 把反应混合物倒入 200 毫升水中, 用 2 × 100 毫升乙醚洗涤, 水层用 6N 盐酸酸化, 并用 2 × 100 毫升乙醚萃取, 合并酸性的醚洗涤液, 用盐水洗涤, 真空浓缩得如泡沫状的粗制品 910 毫克 (91%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.32 (s, 1H), 7.17 (宽 s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.48-1.60 (m, 2H), 1.38 (d, 3H)。二环己基胺盐分析样品是把 2 当量的二环己基胺加到游离酸的乙醚溶液中制得, 放置过夜, 结晶形成, 过滤收集并干燥得盐, 其熔点为 178—180℃ (分解)。

对 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_5 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 63.54; H, 8.21; N, 2.96%。

实际分析值: C, 63.66; H, 7.98; N, 2.95%。

实施例 18

6 - 氟 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯

将溶于己烷的 84.8 毫升 (0.178 摩尔) 2.1 M 正丁基锂加到 0℃ 的溶于 350 毫升四氢呋喃中有 24.9 毫升 (0.178 摩尔) 二异丙基胺的溶液中。在 0℃ 下搅拌 1 小时, 反应混合物冷至 -78℃ 并滴加 17.4 毫升 (0.178 摩尔) 乙酸乙酯, 同时保持反应温度于

-70℃以下。于-78℃搅拌2.5小时后，加入25毫升四氢呋喃中含4克(0.022摩尔)6-氟-2-甲基苯并二氢呋喃-4-酮的溶液，同时保持温度于-70℃以下。于-78℃搅拌1.5小时后，反应用15毫升水停止，升温至23℃，以200毫升水和200毫升乙醚稀释，分出水层，用2×150毫升乙醚萃取。合并的有机层用150毫升盐水洗涤，以硫酸镁干燥，真空浓缩到8.1克的橙色油。以己烷：乙醚(6：1)作洗脱液，在600毫升硅胶上用闪蒸色谱提纯，得黄色油状产物5克(85%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.20-6.43 (m, 3H), 4.13 (q, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.40-1.58 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.25 (t, 3H)。

实施例 19

6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸

将溶于15毫升乙醇的4.558克(17毫摩尔)上例标题产物的溶液加到溶于30毫升乙醇的0.952克(17毫摩尔)氢氧化钾溶液中，溶液于23℃搅拌4小时，然后于真空中除去溶剂，残渣溶于水中用2×100毫升二氯甲烷洗涤。水层用17毫升1N盐酸酸化并用2×100毫升二氯甲烷萃取，合并酸性二氯甲烷萃取液，用100毫升盐水洗涤，硫酸镁干燥，真空浓缩得3.1克(76%)白色固体状标题化合物，熔点122—125℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.03 (宽 s, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.45-1.65 (m, 2H), 1.38 (d, 3H)。

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_4$ 的计算值：C, 60.00；H, 5.45%。

实际分析值：C, 59.76；H, 5.37%

实施例 20—59

各种取代的 $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - (取代的) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯

通过实施例 1、4、8、10、12、14、16 和 18 的方法, 适当取代的苯并二氢吡喃 - 4 - 酮转化为下列取代的 $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - (取代的) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯〔示出实施例号、产品名称、收率(如在硅胶上色谱提纯还示出洗脱剂)和物理性质/分析〕;

20. 6 - 氟 - 4 - 羟基 - 2, 2 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 96% 的白色固体; 薄层色谱法比移值为 0.4 (1:1 的乙醚: 己烷)。

21. 6 - 氟 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 乙基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 77% (1:6 的乙醚: 己烷); 油; m/e 282 (P^+), 265 ($P - OH$), 235, 195 ($P - CH_2CO_2C_2H_5$), 177, 139。

22. 6 - 氟 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 丙基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 38% (1:6 的乙醚: 己烷); 油; m/e 296 (P^+), 235, 209 ($P - CH_2COOC_2H_5$), 191, 139。

23. 6 - 氟 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 异丙基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 96%; 固体; m/e 296 (P^+), 235, 209, 191, 139。

24. 6 - 氟 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - (叔丁基) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯, 97%, 固体, m/e 310 (P^+), 277, 263, 235, 223, 165, 139。

25. 6 - 氟 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 苯基苯并二氢吡喃 - 4 -

乙酸乙酯; 33% (1:6的乙醚:己烷); 油; m/e 330 (P^+), 312 ($P - H_2O$), 225, 180, 138。

26. 6-氟-c-4-羟基-r-2, c-3-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 71% (1:6的乙醚:己烷); 熔点 55—58℃; m/e 282 (P^+), 249, 195, 177, 139。

27. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(2-苯乙基)苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 71% (1:2的乙醚:己烷); 油。

28. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(3,4-二氯苄基)-苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 95% (甲苯); 油; m/e 416, 414, 412 (P^+ , 8%), 394 ($P - H_2O$), 325, 307, 235 ($P^+ - H_2O - CH_2C_6H_3Cl_2$, 100%), 207, 165 (47%), 139, 109。

29. 6-氟-c-4-羟基-r-2-苄基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 81% (甲苯); m/e 344 (P^+ , 24%), 257, 235 (100%), 165, 139, 91。

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ (ppm): 1.1 (t, 3H), 1.8-2.3 (m, 2H), 2.7 (t, 2H), 3.0 (t, 1H), 4.0 (q, 2H), 4.3 (s, 1H), 3.8-4.5 (宽 m, 1H), 6.6-7.4 (m + 芳基 s, 8H)。

30. 6-氟-c-4-羟基-r-2-乙基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸酯和6-氟-c-4-羟基-2-乙基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸酯的混合物; (A) 35%的较大极性对较小极性非对映异构体为1:2的混合物, (B) 26%的较大极性对较小极性非对映异构体为2:1的混合物, 将其用1:5的乙醚:己烷作洗脱剂经色谱法部分分离, 二者都是油。

31. c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙

酯; 56% (1:6的乙醚:己烷); 油; m/e 250 (P^+), 233 ($P-OH$), 163 ($P-CH_2CO_2C_2H_5$), 145, 121。

32. $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2,6-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 77% (1:6的乙醚:己烷); 油; m/e 264 (P^+), 247 ($P-OH$), 177 ($P-CH_2CO_2C_2H_5$), 159, 135。

33. 6-溴- $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 98% (1:5的乙醚:己烷); 油; m/e 330/328 (P^+), 243/241, 225, 199。

34. 6-甲基磺酰基- $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 89%, 油。

35. 6-苯甲酰基- $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 50% (1:6的乙醚:己烷); 油; m/e 354 (P^+), 337 ($P-OH$), 267 ($P-CH_2CO_2C_2H_5$), 105, 77, 红外($CHCl_3$) 1720, 1650, 1610 cm^{-1} 。

36. 6,8-二氯- $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 79% (1:6的乙醚:己烷); 油; m/e 320/318 (P^+), 301 ($P-OH$), 285, 271, 231, 213, 189。

37. 6-氯- $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2,8-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 88%; m/e 298 (P^+), 281 ($P-OH$), 211, 169。

38. 6-溴-8-氯- $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 91%; 油。

39A. 6,7-二氯- $\underline{c}$ -4-羟基- $\underline{r}$ -2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 37%; 与例4产物相同; 和5,6-二氯- $\underline{c}$ -

4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 51 %; 油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.10 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.57-1.70 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.27 (t, 3H); 从大约 1:1 的 6, 7 - 和 5, 6 - 二氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮而来; 本产物用在硅胶上, 以 1:4:1 的乙醚:己烷:氯仿作洗脱剂的色谱法分离和提纯。

39B. 5, 6 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 25 % (1:4:1 的乙醚:己烷:氯仿); 油;

$^1\text{H-NMR}$ 与例 39A 相同。

40. 6 - 硝基 - c - 4 - 羟基 - r - 2, 5 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 31 % (2:1 己烷:乙醚作洗脱剂); 油; 薄层色谱法比移值为 0.3 (1:1 乙醚:己烷)。

41. 6 - 氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2, 7 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 92 %; 油; m/e 300/298 (P^+), 311, 281, 216, 193, 169。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.37 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.43-1.60 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.30 (t, 3H)。

42. 7 - 氯 - 6 - 硝基 - c - 4 - 羟基 - r - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 71 % (经 $^1\text{H-NMR}$ 分析, 受约 33 % 的 7 - 氯 - 8 - 硝基异构体的污染); 油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.17 (s, 0.66H), 7.48 (d, 0.33H), 6.97 (d, 0.33H), 6.90 (s, 0.66H), 4.20 (q, 2H), 2.80 (s, 0.66 x 2H), 1.45 (d, 0.66 x 3H), 1.41 (d, 0.33 x 3H), 1.27 (t, 3H)。

43. 乙基 - 6 - 硝基 - c - 4 - 羟基 - r - 2, 7 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮; 17 % (^1H -NMR 分析: 以 2:1 己烷: 乙醚色谱提纯后受 25 % 的 5 - 甲基 - 6 - 硝基异构体的污染); 油。

44. 乙基 7 - 氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮; 35 % (1:8:1 的乙醚: 己烷: 氯仿)。

45. 6 - 氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 苯并 [h] 苯并吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 62 % (2:1 的己烷: 乙酸乙酯); 油。

46. 5, 8 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 92 %; 油。

47. 8 - 氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 88 %; m/e 284/286 (P^+ , 3:1), 267, 251, 237, 221, 197, 179, 155, 144。

48. 7, 8 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 84 %; 油。

49. 6 - 硝基 - 7 - 氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 100 % (假定的, 全部产物直接用于下一步反应)。

50. 6 - 硝基 - 4 - 羟基 - 2, 2 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 100 %; 油; m/e 309 (P^+), 292, 276, 253, 222, 207, 166, 120; 薄层色谱法比移值为 0.2 (1:1 的乙醚: 己烷)。

51. 6, 7 - 二氯 - 4 - 羟基 - 2, 2 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 56 % (4:1 的己烷: 乙醚); 油。

52. 5, 6 - 二氯 - 4 - 羟基 - 2, 2 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 100 % (假定的, 全部产物直接用于下一步反应)。

53. 7 - 氟 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 88 %。

54. 6, 7 - 二氟 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 86 %。

55. 6 - 氟基 - 7 - 氟 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 100 % (假定的, 全部产物直接用于下一步反应)。

56. 6 - 氯 - 7 - 溴 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 89 %。

57. 6 - 氟 - 7 - 溴 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 51 %。

58. 5 - 溴 - 6 - 氟 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 24 %。

59. 6 - 氯 - 7 - 乙基 - c - 4 - 羟基 - r - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯; 92 %。

实施例 60—99

各种取代的 c - 4 - 羟基 - r - 2 - (取代的) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸类

用实施例 2、5、9、11、13、15 和 19 的方法, 将以上 20—48 实施例的酯转化为下列取代的 c - 4 - 羟基 - r - 2 - (取代的) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸 (列出实施例号、产品名称、收率和物理性质/分析:

60. 6-氟-4-羟基-2,2-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 64%; 熔点为 108—111℃; m/e 254 (P^+), 221, 195, 180。

$C_{13}H_{15}FO_4$ 的计算值: C, 61.41; H, 5.95%

实际分析值: C, 61.33; H, 5.67%

61. 6-氟-c-4-羟基-r-2-乙基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 73%; 熔点为 89—91℃; m/e 254 (P^+), 207, 195 ($P - CH_2COOH$), 139。

对 $C_{13}H_{15}FO_4$ 的计算值: C, 61.41; H, 5.95%

实际分析值: C, 61.20; H, 5.81%。

62. 6-氟-c-4-羟基-r-2-丙基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 70% m/e 268 (P^+), 209 ($P - CH_2COOH$), 139。

对 $C_{14}H_{17}FO_4$ 的计算值: C, 62.67; H 6.39%。

实际分析值: C 62.83; H 6.35%。

63. 6-氟-c-4-羟基-r-2-异丙基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 73%; 熔点为 119—122℃; m/e 268 (P^+), 209 ($P - CH_2COOH$), 191, 181, 165, 139。

对 $C_{14}H_{17}FO_4$ 的计算值: C, 62.67; H 6.39%,

实际分析值: C 62.71; H, 6.41%。

64. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(叔丁基)苯并二氢吡喃-4-乙酸; 82%; 熔点为 123—125℃; m/e 282 (P^+), 249, 223 ($P - CH_2COOH$), 207, 165, 139。

对 $C_{15}H_{19}FO_4$ 的计算值: C, 63.82; H, 6.78%。

实际分析值: C, 64.15% H, 6.83%。

65. 6-氟-c-4-羟基-r-2-苯基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 57%; 熔点为 140—143℃; m/e 302 (P^+), 284 ($P - H_2O$), 243, 225 ($P - C_6H_5$), 180, 138。

对 $C_{17}H_{15}FO_4$ 的计算值为: C 67.54; H 5.00%,

实际分析值: C 67.12; H 4.72%。

66. 6-氟-c-4-羟基-r-2, c-3-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 67%; 熔点为 149—151℃; m/e 254 (P^+), 221, 195, 180, 139。

对 $C_{13}H_{15}FO_4$ 的计算值: C, 61.41; H, 5.95%

实际分析值: C, 61.38; H, 5.95%

67. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(2-苯乙基)苯并二氢吡喃-4-乙酸; 84%; 油。

计算的精确质量: 330.1267

实际质量 : 330.1245。

68. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(3,4-二氯苄基)苯并二氢吡喃-4-乙酸二环己基铵盐; 51%; 熔点 168—179℃, (同时分解); m/e 386, 384 (P^+ , 42%), 366 ($P^+ - H_2O$), 325 ($P^+ - CH_2COOH$), 207 (100%), 181, 165, 159, 138。

对 $C_{18}H_{15}O_4Cl_2F \cdot C_{12}H_{23}N$ 的计算值:

C, 63.60; H, 6.76; N, 2.47%。

实际分析值: C, 63.52; H, 6.77 N, 2.36%。

69. 6-氟-c-4-羟基-r-2-苄基苯并二氢吡喃-4-乙酸二环己基铵盐; 63%; 熔点为 166—167℃ (分解),

m/e 316 (P^+ , 4%), 207 (13%), 181 (41%), 152 (13%), 138 (100%), 100, 56, 55, 44。

对 $C_{18}H_{17}O_4F \cdot C_{12}H_{23}N$ 的计算值:

C, 72.40; H, 8.10; N, 2.82%。

实际分析值: C 72.49; H, 7.98; N, 2.80%。

70A. 从实施例 30 混合物 (A) 而来的含 6-氟-c-4-羟基-r-2-乙基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸和 6-氟-c-4-羟基-2-乙基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸为 1:2 的混合物; 42%; 熔点为 125—128℃; m/e 268 (P^+), 235, 221, 209, 199, 180, 139。

对 $C_{14}H_{17}FO_4$ 的计算值: C, 62.67; H, 6.39%,

实际分析值: C, 62.54; H, 6.25%。

70B. 从实施例 30 混合物 (B) 而来的含 6-氟-c-4-羟基-r-2-乙基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸和 6-氟-c-4-羟基-2-乙基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸为 2:1 的混合物; 45%, 熔点为 120—122℃; m/e 268 (P^+), 235, 221, 199, 180, 139。

对 $C_{14}H_{17}FO_4$ 的计算值: C, 62.67; H, 6.39%。

实际分析值: C, 62.48; H, 6.28%。

71. c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 71%; 熔点为 99—101℃ (在 95℃ 软化); m/e 222 (P^+), 163 ($P - CH_2COOH$), 145, 121。

对 $C_{12}H_{14}O_4$ 的计算值: C, 64.85; H, 6.35%。

实际分析值: C, 64.79; H, 6.43%。

72. $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2, 6 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 71%; m/e 236 (P^+), 177 ($P - CH_2COOH$), 159, 135,

对 $C_{13}H_{16}O_4$ 的计算值: C, 66.08; H, 6.83%,

实际分析值: C 66.31; H 6.70%。

73. 6 - 溴 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 69%; 熔点为 135—137℃, m/e 302/300 (P^+ , 1:1), 243/241, 201/199。

对 $C_{12}H_{13}BrO_4$ 的计算值: C, 47.86; H, 4.35%,

实际分析值: C, 47.85; H, 4.25%。

74. 6 - 甲磺酰基 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 43%; 熔点为 164—167℃。

对 $C_{13}H_{16}O_6S$ 的计算值: C, 51.99; H, 5.37%

实际分析值: C, 51.73; H, 5.32%

75. 6 - 苯甲酰基 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 49%; 熔点: 159—163℃; m/e 326 (P^+), 309 ($P - OH$), 267 ($P - CH_2COOH$), 249, 189, 145, 105, 77。

对 $C_{19}H_{18}O_5$ 的计算值: C, 69.93; H 5.56%。

实际分析值: C, 69.99; H, 5.73%

76. 6, 8 - 二氯 - $\underline{c}$ - 4 - 羟基 - $\underline{r}$ - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 68%; 熔点: 143—145℃; m/e 290/292 (P^+), 273 ($P - OH$), 257, 231 ($P - CH_2COOH$), 213, 189。

对 $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$ 计算值: C, 49.50; H, 4.15%

实际分析值: C 49.50 H, 4.13%。

77. 6-氯-c-4-羟基-r-2, 8-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 64%; 熔点: 118—120℃; m/e 270 (P^+), 237, 211 ($P-CH_2COOH$), 169。

对 $C_{13}H_{15}ClO_4$ 计算值: C, 57.61; H 5.59%

实际分析值: C 57.67; H 5.47%。

78. 6-溴-8-氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 74%; 熔点: 168—171℃ (分解)。

对 $C_{12}H_{12}O_4BrCl$ 计算值: C, 42.94; H, 3.60%

实际分析值: C 43.13; H, 3.41%

79. 5, 6-二氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 65%; 熔点: 144—147℃。

^1H -NMR(DMSO) δ (ppm): 7.44 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.04 (q, 2H), 2.64 (d, 1H), 1.83 (t, 1H), 1.34 (d, 3H)。

对 $C_{12}H_{12}Cl_2O_4$ 计算值: C, 49.50; H 4.15%

实际分析值: C 49.24; H 4.25%。

80. 6-硝基-c-4-羟基-r-2, 5-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 52%; 熔点: 155—158℃。

对 $C_{13}H_{15}O_6N$ 的计算值: C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98%

实际分析值: C, 55.87; H, 5.25; N, 5.07%。

81. 6-氯-c-4-羟基-r-2, 7-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 66%; 熔点: 134—136℃。

对 $C_{13}H_{15}ClO_4$ 计算值: C, 57.67; H, 5.59%

实际分析值: C, 57.95; H 5.64%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.43 (s, 1H), 7.27 (宽 s, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.57-1.57 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (d, 3H).

82. 7-氯-6-硝基-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 34% (通过在乙醇内游浆, 从7-氯-8-硝基异构体分离出来); 熔点: 133—137℃

$^1\text{H-NMR}(20:1 \text{ CDCl}_3:\text{DMSO})$ δ (ppm): 8.23 (s, 1H), 7.97 (宽 s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.57-1.67 (m, 2H).

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6$ 的计算值: C 47.77; H, 4.01; N, 4.64%

实际分析值: C 47.80; H, 3.99; N, 4.59%

83. 6-硝基-c-4-羟基-r-2, 7-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 30%; 熔点: 95—100℃。

对 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ 计算值: C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98%

实际分析值: C, 55.47; H, 5.42; N, 4.82%。

84. 7-氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 60%; 熔点: 147—150℃。

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}$ 的计算值: C, 56.15; H, 5.11%

实际分析值: C, 56.15; H, 5.17%

85. 6-氯-c-4-羟基-r-2-甲基-3, 4-二氢-2H-苯并[h]苯并吡喃-4-乙酸, 64%; 熔点: 143—145℃。

对 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Cl}$ 的计算值: C, 62.65%; H, 4.93%

实际分析值: C, 62.71%; H, 4.92%。

86. 5, 8-二氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡

喃-4-乙酸; 71%; 熔点: 104—110℃。

对 $C_{12}H_{12}O_4Cl_2$ 的计算值: C, 49.50; H, 4.15%

实际分析值: C, 49.41; H, 4.06%

87. δ -氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 58%; 熔点: 84—86℃。

对 $C_{12}H_{13}O_4Cl$ 的计算值: C, 56.16; H, 5.10%

实际分析值: C, 56.16; H, 5.11%。

88. 7, 8-二氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 69%; 熔点: 126—131℃。

对 $C_{12}H_{12}O_4Cl_2$ 计算值: C, 49.50; H, 4.15%。

实际分析值: C 49.58; H, 4.07%。

89. 6-硝基-7-氟-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 42%; 熔点: 133—137℃。

对 $C_{12}H_{12}FNO_6$ 的计算值: C, 50.53; H, 4.24; N, 4.91%

实际分析值: C, 50.23; H, 4.30; N, 5.08%。

90. 6-硝基-4-羟基-2, 2-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸, 64%; m/e 281 (P^+), 264, 248, 222, 207, 166, 120, 83。

对 $C_{13}H_{15}NO_6$ 的计算值: C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98%。

实际分析值: C, 55.48; H, 5.27; N, 4.93%。

91. 6, 7-二氯-4-羟基-2, 2-二甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 76%; 熔点: 147—149℃ (分解)。

对 $C_{13}H_{14}O_4Cl_2$ 计算值: C, 51.16; H, 4.62%

实际分析值: C 51.47; H, 4.76%。

92. 5, 6 - 二氯 - 4 - 羟基 - 2, 2 - 二甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 22%; 熔点: 152—155℃。

对 $C_{13}H_{14}O_4Cl_2$ 计算值: C, 51.16; H, 4.62%

实际分析值: C, 51.09; H, 4.57%。

93. 7 - 氟 - 6 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 53%; 熔点: 116—119℃。

对 $C_{12}H_{13}FO_4$ 计算值: C, 60.00; H, 5.45%

实际分析值: C, 59.84; H, 5.33%。

94. 6, 7 - 二氟 - 6 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 62%; 熔点: 128—131℃。

对 $C_{12}H_{12}F_2O_4$ 计算值: C, 55.81; H, 4.68%

实际分析值: C, 55.88; H, 4.70%。

95. 6 - 氟基 - 7 - 氟 - 6 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 54%; 熔点: 142—144℃。

^1H -NMR (DMSO) δ (ppm): 7.87 (d, 1H, $J=7$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=12$ Hz), 4.52 (m, 1H), 2.68 (d, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.73 (t, 1H), 1.35 (d, 3H)。

96. 6 - 氯 - 7 - 溴 - 6 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 67%; 熔点: 154—157℃。

对 $C_{12}H_{12}BrClO_4$ 计算值: C, 42.95; H, 3.60%。

实际分析值: C, 43.19; H, 3.60%。

97. 6 - 氟 - 7 - 溴 - 6 - 4 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸; 63%; 熔点: 151—154℃。

对 $C_{12}H_{12}BrFO_4$ 计算值: C, 45.16; H, 3.79%

实际分析值: C, 45.36; H, 3.79%

98. 5-溴-6-氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 39%; 熔点: 121—124℃。

对 $C_{12}H_{12}BrFO_4$ 计算值: C, 45.16; H, 3.79%

实际分析值: C, 44.96; H, 3.75%。

99. 6-氯-7-乙基-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 熔点: 99—103℃。

对 $C_{14}H_{17}ClO_4$ 计算值: C, 59.05; H, 6.02%

实际分析值: C, 59.06; H, 6.16%

实施例 100

2R, 4R-6, 7-二氯-4-羟基-2-甲基-4-乙酸

在氮气下, 使溶于 22 毫升四氢呋喃的 5.1 毫升 (3.6 克, 0.036 摩尔) 异丙基胺溶液冷至 -62°C , 温度维持在 -56 到 -60°C , 用 50 分钟时间加入溶于己烷的 22.2 毫升 (0.036 摩尔) 的 1.6 M 正丁基锂溶液。将此混合物再冷至 -78°C 。滴加乙酸乙酯 (3.5 毫升, 0.036 摩尔) 历时 80 分钟, 同时维持温度在 -70° — -73°C , 使混合物冷却并在 -78°C 搅拌 30 分钟, 在维持温度 -68° — -74°C 时, 滴加溶于 14 毫升四氢呋喃的 7.5 克 2R-6, 7-二氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮 (0.032 摩尔) 溶液, 历时 2 小时, 随后用 5 毫升四氢呋喃冲洗。约 -70°C 下经 4 小时后, 加入 1.3 毫升的水, 历时 3 分钟, 在此期间温度升至 -61°C 。使温度于 2 小时内升至约 0°C , 再添加 7.3 毫升水, 并将混合物升至常温 (26°C), 保持 3 小时, 真空下将体积减为 20 毫升, 用 40 毫升水稀释并用 2×20 毫升二氯甲烷萃取。合并有机层用 20 毫升水回洗, 将最初的水层和回洗水合并, 冷到 10°C , 用 20 毫升二氯甲

烷分层，并用浓盐酸把 pH 从 12.4 调到 4.5。分出有机层，对水层再用 20 毫升二氯甲烷萃取，该萃取物与第一次有机层合并，用 40 毫升水回洗并蒸发得到油(9.9克)，将油溶于 20 毫升异丙醚中并小心(起泡沫!)萃取入总量为 30 毫升的 10% (重量/体积) 碳酸氢钠溶液中。合并碳酸氢盐层，用 2×10 毫升异丙醚和 3×10 毫升二氯甲烷洗涤，用水稀释至 75 毫升，冷至 10℃，用 75 毫升二氯甲烷使之分层，并用浓盐酸调 pH 至 2.0。分出水层，用 20 毫升二氯甲烷洗涤。合并 2 次有机层，以硫酸镁干燥，真空蒸发得到油(9.5克)，常温，该油在 12 毫升搅拌着的二氯甲烷中，常温下缓慢加入 20 毫升己烷便结晶出来，经 1 小时的颗粒化作用后冷至 5℃，过滤回收，得 6 克与实施例 7 相同的产物。

实施例 101

6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯

将 98 毫克锌金属(由铈的苔状锌制备的)加到 1 毫升苯中有 180.2 毫克(1 毫摩尔) 6-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮和 0.17 毫升(1.5 毫摩尔)溴代乙酸乙酯的 23℃ 的溶液中，加入一碘晶体使反应开始，微微加温使之突然冒泡及放热。使反应混合物冷至 23℃，倒入 20 毫升 1N 盐酸和 20 毫升乙醚中。分出有机层，相继以 10 毫升 1N 盐酸、10 毫升水及 10 毫升盐水洗涤，硫酸镁干燥，真空浓缩，得 251 毫克(95%) 的黄色油状产物，它的物理性质与实施例 18 产品的性质相同。

实施例 102

6,7-二氯-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4

- 乙酸烯丙酯

将溶于己烷中的 7.3 毫升 (19 毫摩尔) 2.6 M 正丁基锂溶液加到 30 毫升四氢呋喃中有 2.7 毫升 (19 毫摩尔) 二异丙胺的溶液中, 同时保持反应温度在 5℃ 以下。反应混合物冷到 -78℃ 时, 先加入 2.05 毫升 (19 毫摩尔) 乙酸烯丙酯, 再加入 10 毫升四氢呋喃中有 4.0 克 (17.3 毫摩尔) 的 6, 7 - 二氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮的溶液中, 同时保持温度在 -65℃ 以下。加入 5 毫升水使反应停止, 用 30 毫升乙醚稀释, 加温至 10℃。将各层分开, 水层用 20 毫升乙醚洗涤。合并的有机层用 20 毫升盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得油产物 6.1 克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.50 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.43-5.08 (m, 3H), 4.62 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)。

实施例 103

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将溶于乙酸乙酯中的 0.79 毫升 (1.1 毫摩尔) 的 1.39 M 2 - 乙基己酸钠溶液及 25 毫克的四 (三苯基膦) 钯和 25 毫克三苯基膦, 加到在 3 毫升二氯甲烷中有 319 毫克 (1 毫摩尔) 的上例标题产物的溶液中。将此反应混合物在 23℃ 下搅拌 1 小时, 然后用 30 毫升水及 30 毫升乙醚稀释。将各层分开, 水层用 2×20 毫升乙醚洗涤, 用 1 毫升 1N 盐酸酸化, 并用 2×20 毫升乙醚萃取。合并乙醚萃取液, 硫酸镁干燥, 真空浓缩得 222 毫克的固体粗品。用己烷研磨得白色固体 137 毫克 (47%), 过滤收集, 熔点为 160—162℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 7.57 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 2.64 (q, 2H), 2.50 (d, 1H), 1.69 (t, 1H), 1.30 (d, 3H);基本上与上述实施例 5 的产物相同。

实施例 104

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - (三氟甲基) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸乙酯

在保持反应温度 5°C 以下, 将 0.31 毫升 (0.81 毫摩尔) 的 2.6 M 正丁基锂的己烷溶液加到在 4 毫升四氢呋喃中有 0.11 毫升 (0.81 毫摩尔) 二异丙基胺的溶液中, 反应混合物冷至 -78°C , 加入 0.08 毫升 (0.81 毫摩尔) 的乙酸乙酯同时保持反应温度在 -65°C 以下。再加入在 2 毫升四氢呋喃中有 0.211 克 (0.74 毫摩尔) 的 6, 7 - 二氯 - 2 - (三氟甲基) 苯并二氢吡喃 - 4 - 酮的溶液, 同时保持反应温度在 65°C 以下。加水使反应停止, 以乙醚稀释, 升温至 -10°C 。再加水并分层, 水层用 2×25 毫升乙醚萃取, 合并的醚层用 25 毫升盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得 251 毫克的固体, 其核磁共振分析表明该固体是产品与原料苯并二氢吡喃 - 4 - 酮的比为 80:20 的混合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.43-1.63 (m, 2H), 1.27 (t, 3H)。

实施例 105

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - (三氟甲基) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将 41 毫克 (0.73 毫摩尔) 氢氧化钾加到在 3 毫升乙醇中有 248 毫克上例标题产物粗品的溶液, 反应混合物于 23°C 搅拌 4 小时后在

23℃真空浓缩，残渣分配于乙醚和水两相中。水层用2×25毫升乙醚洗涤，然后以1毫升1N盐酸酸化，用2×25毫升乙醚萃取。将后部分乙醚萃取液合并，用25毫升盐水洗涤，以硫酸镁干燥，真空浓缩得树胶状产物12毫克(5.3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 7.65 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (q, 2H), 1.92 (t, 1H).

精确质量: 对 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{37}\text{F}_3$ 的计算值: m/e 345.9800。

实际分析值: m/e 345.9840。

实施例 106

6,7-二氯-9-4-羟基-11-2-(三氟甲基)苯并二氢吡喃-4-乙酸烯丙酯

将2.25毫升(15.85毫摩尔)溶于己烷的2.6M正丁基锂加到含0.82毫升(5.85毫摩尔)二异丙胺的13毫升四氢呋喃溶液中，同时保持反应温度在5℃以下。反应混合物冷却到-78℃，加入0.63毫升(5.85毫摩尔)乙酸烯丙酯，同时保持反应温度于-65℃以下。再加入在4毫升四氢呋喃中有1.516克(5.32毫摩尔)6,7-二氯-2-三氟甲基-4-苯并二氢吡喃酮的溶液，并保持反应温度于-65℃以下。加1.5毫升水使反应停止，然后以15毫升乙醚稀释并加温至10℃。加水(15毫升)及乙醚(15毫升)并将水层分出，用15毫升新蒸的乙醚萃取。合并的醚溶液用盐水洗涤，硫酸镁干燥，真空浓缩，得1.99克(97%)黄色浆状的标题产物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.53 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.12-5.07 (m, 3H), 4.63 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.63-1.92 (m, 2H).

实施例 107

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - (三氟甲基) 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将乙酸乙酯中含有 2 - 乙基己酸钠 4.2 毫升 (5.26 毫摩尔) 的 1.25 M 的溶液, 120 毫克 (0.0104 毫摩尔) 四 (三苯基膦) 钯, 及 120 毫克 (0.0457 毫摩尔) 三苯基膦加到在 18 毫升二氯甲烷中有 1.841 克 (4.78 毫摩尔) 的上例产物的溶液中。此反应混合物于 23 °C 搅拌 1 小时, 以水稀释, 用乙醚洗涤, 用 7 毫升 1N 盐酸酸化, 再用乙醚萃取。将乙醚萃取液用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得 741 毫克的无色油。当用己烷稀释时, 产生结晶。190 毫克 (13.7%) 标题产物以白色结晶形式分出, 其熔点为 130—135°C。

对 $C_{12}H_9Cl_2F_3O_4$ 的计算值: C, 41.76; H, 2.63%。

实际分析值: C, 42.01; H, 2.63%。

实施例 108

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸乙酯

用实施例 1, 4, 8, 10, 12, 14, 16 及 18 的方法, 未经层析, 将 2 - 甲基 - 2H, 3H - 1 - 噻萘 - 4 - 酮 (0.50 克, 2.02 毫摩尔) 转变为标题产物 0.47 克, 薄层色谱分析比移值为 0.12 (5:1 己烷: 乙酸乙酯)。

实施例 109

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸

用实施例 2, 5, 9, 11, 13, 15, 17 及 19 的方法, 将上例产

物转化成本标题产物，以乙酸乙酯作洗脱液在硅胶上进行快速层析，从三氯甲烷中结晶，得0.12克，其熔点为156—157℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.9 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9-2.6 (q, 2H), 2.4-2.5 (d, 1H), 1.8-1.9 (t, 1H), 1.4 (d, 3H).

实施例 110

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸乙酯 - 1 - 氧化物

将实施例 108 的产物 (0.38 克, 1.1 毫摩尔) 溶于 60 毫升二氯甲烷中, 搅拌并冷至 0—5℃。在其中滴加在 15 毫升二氯甲烷中有间氯过苯甲酸 (0.19 克, 1.1 毫摩尔) 的溶液, 历时 15 分钟。在 0℃ 1 小时后, 反应混合物用 1 × 60 毫升饱和碳酸氢钠、1 × 60 毫升水及 1 × 60 毫升盐水依次洗涤, 硫酸镁干燥, 真空中浓缩, 得油状标题产物 0.37 克。

实施例 111

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸 1 - 氧化物

用实施例 109 的方法, 将上例产物 (0.37 克, 1.05 毫摩尔) 转变成色谱提纯的本产物, 0.18 克, 其熔点为 80—82℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.9 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.8-2.1 (m, 4H), 1.6 (d, 3H), 1.5 (d, 3H).

实施例 112

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氯 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸乙酯 1, 1 - 二氧化物

将实施例 108 的产物 (0.50 克, 1.49 毫摩尔) 溶于 10 毫升二氯甲烷中并加入间氯过苯甲酸 (0.8 克, 4.5 毫摩尔) 常温搅拌 16 小时后, 如实施例 108 那样分出标题产物, 为 0.6 克的油。

实施例 113

6, 7 - 二氯 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸 1, 1 - 二氧化物

用实施例 109 的方法, 未经色谱提纯, 将上例产物 (0.6 克, 1.6 毫摩尔) 转化成本标题产物, 通过在最小量二氯甲烷中将粗制固体再制浆进行提纯, 得 0.23 克。

对 $C_{12}H_{12}Cl_2SO_5$ 的计算值: C, 42.49; H, 3.57 %

实际分析值: C, 42.11; H, 3.59 %

实施例 114

6 - 氟 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸乙酯

用实施例 108 的方法, 将 6 - 氟 - 2 - 甲基 - 2H, 3H - 1 - 噻萘 - 4 - 酮 (5.0 克, 0.025 摩尔) 转化成油状的标题产物, 6.2 克, m/e 154.9, 179 (100 %), 197, 284。

实施例 115

6 - 氟 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸

用实施例 109 的方法, 用 1:1 己烷: 乙酸乙酯作洗脱液, 进行色谱提纯, 将 4 克上例产物转化成本标题产物 1.12 克, 从乙醚/己烷中重结晶得 0.72 克。

^1H - NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.4 (d, 1H), 7.05 (m,

1H), 6.9 (t, 1H), 全部芳族化合物对氟显示良好的偶合, 3.5 (m, 1H), 2.9—3.0 (q, 2H), 2.5 (dd, 1H), 1.8—1.9 (t, 1H), 1.4 (d, 3H)。

实施例 116

6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-噻萘-4-乙酸乙酯 1-氧化物

用实施例 110 的方法, 将实施例 112 的产物 (2.96 克, 10.4 毫摩尔) 转化成本标题产物, 1.5 克。

实施例 117

6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基 1-3,4-二氢-2H-1-噻萘-4-乙酸 1-氧化物

用实施例 109 的方法, 未经色谱提纯, 将上例产物 (2.0 克, 6.7 毫摩尔) 转化成本标题产物, 开始分离时呈泡沫状, 从二氯甲烷中结晶出来重 2.3 克, 是一种异构体的混合物, 进一步从二氯甲烷中重结晶, 第一批为一种异构体 38 毫克, 第二批为另一种异构体 102 毫克。

实施例 118

6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基-3,4-二氢-2H-1-噻萘-4-乙酸乙酯 1,1-二氧化物

用实施例 108 的方法, 将 6-氟-2-甲基-2H,3H-1-噻萘-4-酮 1,1-二氧化物 (1.0 克, 4.4 毫摩尔) 转变成本标题产物, 用乙酸乙酯作洗脱液在硅胶上进行快速色谱提纯, 得 0.80 克。

实施例 119

6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基-3,4-二氢-2H-

1 - 噻萘 - 4 - 乙酸 1, 1 - 二氧化物

用实施例 109 的操作步骤, 未经色谱提纯, 将上例产物 (0.5 克, 1.5 毫摩尔) 转化成本标题产物, 24 毫克; 熔点为 148—150 °C; m/e 246.0, 229.1, 211.0, 182.1, 165, 123.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.9-8 (m, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.2-7.3 (t, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.9-2.5 (m, 4H), 1.5 (d, 3H).

实施例 120

6 - 硝基 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 乙酸烯丙酯

用实施例 102 的方法, 将 6 - 硝基 - 2 - 甲基 - 2H, 3H - 1 - 噻萘 - 4 - 酮 (1.0 克, 4.5 毫摩尔) 转化成本标题产物, 用 4:1 己烷: 乙酸乙酯作洗脱液通过快速色谱法提纯得 0.40 克。

实施例 121

6 - 硝基 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 噻萘 - 4 - 醋酸钾

将上例产物 (0.40 克) 溶于 2 毫升乙酸乙酯中, 边搅拌, 边加入四 (三苯基膦) 钯 (20 毫克) 和三苯基膦 (20 毫克)。一旦这些反应物全部溶解, 即加入 2.4 毫升 0.5 M 乙基己酸钾的乙酸乙酯溶液。

15 分钟后, 产物开始沉淀, 2 小时后, 混合物用 2 体积乙醚稀释, 过滤回收标题产物, 得 0.21 克。

实施例 122

7 - 羧基 - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基 - 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

将在 100 毫升 2.5 N 氢氧化钠中有 40.5 克 (0.25 摩尔) 间三氟甲基苯酚的溶液回流加热, 历时 50 分钟滴加 20.4 毫升 (0.25 摩尔) 的 β -丁内酯, 将反应液冷到 0℃, 加 3 毫升浓盐酸使 pH 到 7。反应混合物用 3 × 100 毫升乙醚萃取, 水层加 20 毫升浓盐酸使 pH 到 2, 然后用 2 × 100 毫升乙醚萃取水层。后来合并的乙醚层, 用 100 毫升水和 100 毫升盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得 9.4 克 (15%) 3 - [3 - (三氟甲基) 苯氧基] - 丁酸。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.12(m, 4H), 4.83(q, 1H), 2.85—2.33(m, 2H), 1.37(d, 3H)。将此产物溶解于 60 毫升 1, 2 - 二氯乙烷, 于 23℃ 分批加入 7.89 克 (38 毫摩尔) 五氯化磷历时 20 分钟。将此溶液滴加到在 60 毫升 1, 2 - 二氯乙烷中有 15.15 克 (114 毫摩尔) 三氯化铝的溶液中, 颜色变深。使反应混合物冷至 0℃, 滴加 100 毫升 1N 盐酸。反应混合物用 2 × 100 毫升乙醚萃取, 合并的有机物用 100 毫升 1N 盐酸、100 毫升盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得 7.05 克棕色油, 根据质谱分析此油是 2 - 甲基 - 7 - 三氟甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮。另将含 12.7 毫升 (33 毫摩尔) 正丁基锂的己烷溶液在 -5℃ 时加到 90 毫升无水四氢呋喃中含 4.6 毫升 (33 毫摩尔) 二异丙基胺的溶液中。使反应混合物冷至 -78℃, 再滴加 3.2 毫升 (33 毫摩尔) 乙酸乙酯。在此溶液中加入含于 30 毫升四氢呋喃中的上述苯并二氢吡喃 - 4 - 酮 6.88 克, 滴加 20 毫升水使反应停止, 随后加温至 23℃, 反应物用 100 毫升水稀释, 用 2 × 100 毫升乙醚萃取, 合并的有机物用 2 × 100 毫升水及 100 毫升盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得 7 - (三氟甲基) - c - 4 - 羟基 - r - 2 - 甲基苯并二氢

吡喃-4-乙酸乙酯 6.54 克呈黄色油状。此物质 23℃ 时在含于 70 毫升乙醇中的 1.36 克 (21 毫摩尔) 氢氧化钾溶液中搅拌 4 小时。将反应混合物真空浓缩, 残渣用 100 毫升水稀释, 用 3 × 100 毫升乙醚萃取, 水层用 1N 盐酸酸化至 pH 2, 用 2 × 100 毫升乙醚萃取, 合并的乙醚溶液用 2 × 100 毫升水及 100 毫升盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 真空浓缩得 1.24 克的黄色泡沫, 同己烷研磨得 736 毫克的黄色固体的纯标题产物, 熔点 221—223℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}(\text{Me}_2\text{SO}) \quad \delta \quad (\text{ppm}): \quad 7.65 \text{ (d, 1H)}, 7.51 \text{ (d, 1H)}, 7.28 \text{ (s, 1H)}, 5.56 \text{ (宽 s, 1H)}, 4.46 \text{ (m, 1H)}, 2.71 \text{ (q, 2H)}, 2.62 \text{ (m, 1H)}, 1.80 \text{ (t, 1H)}, 1.37 \text{ (d, 3H)}.$

对 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ 的计算值: C, 58.75; H, 5.37%。

实际分析值: C, 58.44; H, 5.26%。

实施例 123—126

各种取代的 4-羟基-2-(取代的)苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯

用实施例 1, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 和 18 的方法, 将相应取代的苯并二氢吡喃-4-酮类转化成下面取代的 c-4-羟基-r-2-(取代的)苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯 [列出实施例号、产物名称、收率 (在硅胶上色谱提纯时的洗脱液) 及物理性质/分析]:

123. 6-氟-4-羟基-2,2-螺环戊基苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 96%; m/e 308 (P^+), 261, 227, 221, 203, 181, 139。

124. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(4-甲氧基苄基)-苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 39% (CHCl_3); 油; m/e 374 (P^+ ,

3%), 356(P⁺ - H₂O, 17%), 235(89%), 165(49%)
139(22%), 121(100%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.2 (t, 3H), 2.2 (d of d, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (q, 2H), 4.3 (s 和 m, 2H), 6.7-7.3 (m, 7H)。

125. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(4-氯苄基)-苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 95% (甲苯); 熔点 116—119℃;
m/e 380, 378(P⁺, 12%), 291(P⁺-CH₂CO₂C₂H₅), 11%), 273, 235(100%), 207, 165(40%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (t, 3H), 1.94 (t, 1H), 2.18 (d, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.0-4.4 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 6.7-7.0 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 5H)。

对 C₂₀H₂₀O₄ClF· $\frac{1}{4}$ C₆H₅CH₃ 的计算值: C, 65.00; H, 5.52%。

实际分析值: C, 64.65; H, 5.47%。

126. 7-苄氧基-6-氯-c-4-羟基-r-2-甲基-苯并二氢吡喃-4-乙酸乙酯; 100%; 油 (¹H-NMR 与产物一致)。

实施例 127—130

各种取代的 4-羟基-2-(取代的)苯并二氢吡喃-4-乙酸

用实施例 2, 5, 9, 11, 13, 15 和 19 的方法, 将前述例 20—48 的酯类转化成下列取代的 c-4-羟基-r-2-(取代的)苯并二氢吡喃-4-乙酸 (列出实施例号、产物名称、收率、及物理性质/分析):

127. 6-氟-4-羟基-2, 2-螺环戊基苯并二氢吡喃-4-乙酸; 96%; 熔点 110—112℃; m/e 280(P⁺), 233, 221,

203, 181, 139。

对 $C_{15}H_{17}FO_4$ 的计算值: C, 64.27; H, 6.11%。

实际分析值: C, 64.22; H, 6.02%。

128. 6-氟-c-4-羟基-r-2-(4-甲氧基苄基)苯并二氢吡喃-4-乙酸二环己基铵盐; 46% (从乙醚结晶出来的盐); 熔点 136—139℃; m/e 346(P^+ , 2.2%), 328(P^+-H_2O), 207(15%), 181, 165, 139(100%), 121, 56, 41。

对 $C_{19}H_{19}O_5F \cdot C_{12}H_{23}N$ 的计算值:

C, 70.56; H, 8.02; N, 2.66%。

实际分析值: C, 70.93; H, 8.06; N, 2.47%。

129. 6-氟-c-4-羟基-r-(4-氯苄基)苯并二氢吡喃-4-乙酸二环己基铵盐; 33% (从乙醚中结晶出来的盐); 熔点 171—174℃; m/e 352, 350(P^+ , 3.6%), 332(P^+-H_2O), 207(40%), 181(13%), 165(35%), 138(100%), 56, 41。

对 $C_{18}H_{18}O_4ClF \cdot C_{12}H_{23}N$ 的计算值:

C, 67.72; H, 7.39; N, 2.63%。

实际分析值: C, 68.03; H, 7.54; N, 2.48%。

130. 7-苄氧基-6-氟-c-4-羟基-r-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸二环己基铵盐; 50% (从乙醚中结晶出来的盐); 熔点 192—194℃ (分解); m/e 362(P^+), 303($P-CH_2CO_2H$), 300, 181。

对 $C_{19}H_{19}O_5Cl \cdot C_{12}H_{23}N$ 的计算值:

C, 68.43; H, 7.78; N, 2.57%。

实际分析值： C, 68.38; H, 7.64; N, 2.52%。

方案 A

制备例 A1

R-2-(3-氯-4-氟苯氧基)丙酸乙酯

将 53.7 毫升 (0.341 摩尔) 偶氮二羧酸二乙酯经 30 分钟加到在 665 毫升四氢呋喃中有 50 克 (0.341 摩尔) 3-氯-4-氟苯酚、38.6 毫升 (0.341 摩尔) 具有旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (纯) 的 S-乳酸乙酯和 89.44 克 (0.341 摩尔) 三苯基膦的溶液中, 同时维持反应温度在 10°C 以下。使反应混合物加温至 23°C , 搅拌 18 小时, 然后真空浓缩至浆状。先加 200 毫升乙醚再加 100 毫升己烷到机械搅拌的残渣中, 并继续搅拌 2 小时以粉碎块状固体。过滤反应混合物, 滤饼用 2×75 毫升的 2:1 乙醚: 己烷溶液洗涤, 合并滤液-有机洗涤液, 用 2×300 毫升 0.5 N 氢氧化钠、200 毫升水及 200 毫升盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥后过滤, 随后真空浓缩, 得到 94 克含有一些固体的油, 再加 94 毫升己烷滤去生成的白色固体, 滤液用己烷作洗脱液在 94 克硅胶上进行快速层析, 得 67.2 克淡黄色油。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.23-6.47 (m, 3H), 4.63 (q, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.60 (d, 3H), 1.27 (t, 3H)。

制备例 A2

R-2-(3-氯-4-氟苯氧基)丙醇

将 131.3 克 (3.47 摩尔) 硼氢化钠加到在 3 升四氢呋喃和 300 毫升水中有 307 克 (1.24 摩尔) R-2-(3-氯-4-氟苯氧基)丙酸乙酯的溶液中, 反应混合物在 23°C 搅拌 20 小时, 然

后冷到 10℃。冷却下滴加丙酮 (455 毫升, 6.2 摩尔) 按需要维持温度在 25℃ 以下。保持反应温度在 20℃ 以下, 加入 1 升水, 继加 500 毫升乙醚和 200 毫升盐水。分出有机层用 3 × 1 升 (800 毫升水和 200 毫升盐水) 的混合物洗涤, 有机层以无水硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液真空浓缩, 得 252.2 克深色油, $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$ (CH₃OH, C = 1)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6.87 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 3.67 (d, 2H), 2.13 (宽 s, 1H), 1.24 (d, 3H)。

制备例 A3

R - 2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) 丙基溴

温度维持在 28℃ 以下, 将 15.7 毫升溴加到 200 毫升甲苯中有 80.79 克 (0.308 摩尔) 三苯基膦的机械搅拌着的溶液中历时 30 分钟, 于 23℃ 搅拌 1 小时后, 维持温度在 27℃ 以下, 加入在 57 毫升甲苯中有 52.5 克 (0.257 摩尔) R - 2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) 丙醇的溶液, 反应混合物在 23℃ 搅拌 20 小时, 加入 20.3 毫升 (0.5 摩尔) 甲醇, 再搅拌 1 小时, 将反应混合物过滤, 滤饼用 2 × 50 毫升甲苯洗涤并将合并的甲苯溶液在 50℃ 真空中浓缩。残渣相继用 500 毫升及 100 毫升己烷研磨, 将己烷研磨液于真空中浓缩, 得 92 克油, 以己烷作洗脱液在 92 克硅胶上用快速色谱法提纯, 得 60.2 克含有少量三苯基膦的淡黄色油。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.47-6.47 (m, 3H), 4.7-4.0 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 1.4 (d, 3H)。

制备例 A4

2 - 苯甲酰氨基 - 2 - [2 - (1R - 溴 - 1 - 甲基 - 乙氧基) - 4 - 氯 - 5 - 氟苯基] 乙酸

将 58.8 克 (0.22 摩尔) 2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) 丙基溴、加到以冰浴冷却的 166 毫升甲磺酸中接着加入 46.8 克 (0.24 摩尔) α - 羟基马尿酸, 反应混合物于 0℃ 搅拌 1 小时, 然后在 23℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物倒在 500 毫升剧烈搅拌的冰水上, 过滤收集所得白色沉淀, 用 3 × 100 毫升水洗涤, 空气干燥 60 小时, 得 82 克固体。用乙醚洗涤并干燥得 80 克粗制品, 熔点为 165—205℃。将此物质溶解在最小量的无水丙酮 (约 500 毫升) 中, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液真空浓缩, 得 71.3 克的米色固体, 为一种部分纯化的非对映异构体的混合物。

制备例 A5

4 - 苯甲酰氨基 - 7 - 氯 - 6 - 氟 - 2R - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 羧酸

将 206 毫升 (2.18 摩尔) 乙酸酐加到 794 毫升二甲基甲酰胺中有 364.8 克 (1.09 摩尔) 上述制备例的粗品的溶液中, 再滴加入 304 毫升 (2.18 摩尔) 三乙胺, 历时 15 分钟。接着发生放热反应, 1 小时后将反应混合物倒至 2 升水中, 用 2 × 1 升乙酸乙酯萃取。合并的有机物用 4 × 500 毫升盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。在所得浆状物中加入 500 毫升无水丙酮, 此反应混合物再一次真空浓缩并保持在高真空下过夜以尽可能多地除去溶剂, 得 332 克 (88%) 的浆。将此浆溶于 2.5 升丙酮中, 加入 1.5 升 3N 盐酸, 将反应混合物于 23℃ 搅拌 1 小时。将丙酮用旋转蒸发法除去, 含水残渣用 1 升二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 真空中浓缩, 得 351 克黄色泡沫状的标题产物粗品, 一种非对映异构体的混合物。

制备例 A6

N - (7 - 氯 - 6 - 氟 - 2_R - 甲基 - 2H - 苯并 [b] 吡喃 - 4 - 基) 苯甲酰胺

将 466 克 (1.05 摩尔) 四乙酸铅加到在 1.6 升二氯甲烷中有 347 克 (0.95 摩尔) 以上制备例的标题产物粗品的混合物中。于 23℃ 搅拌此混合物 15 分钟, 然后回流 3 小时。使反应混合物冷却并过滤, 滤饼用 2 × 300 毫升二氯甲烷洗涤, 合并的二氯甲烷洗涤液及滤液在 40℃ 下真空浓缩。于 23℃ 下静置 60 小时, 得到 547 克固化黑油。在其中加入 547 毫升乙醚, 并将所得的浆过滤。滤饼用 5 × 273 毫升乙醚洗涤于 23℃ 高真空干燥, 得 132 克棕色固体。用这种纯度的物质水解成苯并二氢吡喃 - 4 - 酮。将小量样品从 2 : 1 异丙醇 : 乙醚中重结晶, 得一浅茶色固体, 熔点为 191—192℃

¹H-NMR (10:1 CDCl₃-DMSO-d₆) δ (ppm): 8.43 (宽 s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.93 (d, 1H, J=9), 6.72 (d, 1H, J=7), 6.13 (d, 1H, J=4), 5.00 (m, 1H), 1.42 (d, 3H).

制备例 A7

2_R - 7 - 氯 - 6 - 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将 317 毫升 3N 盐酸加到 1.27 升丙酮中有 127 克 (0.4 摩尔) 以上制备例所得粗品的浆中, 此反应混合物回流加热 1 小时。将反应混合物过滤, 滤液经真空浓缩除去丙酮。残留水层用 500 毫升乙醚萃取, 醚层用盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得 67 克棕色浆汁。将其用 4 × 250 毫升己烷连续在回流下研磨, 将己烷研磨

液合并，冷至 23℃，过滤，滤液经真空浓缩得 27 克粗品。在 625 毫升硅胶上用 1:10 的乙醚：己烷作洗脱液，通过快速色谱提纯得 25 克白色固体。用 125 毫升己烷回流，重结晶，得到纯的标题产物 12.9 克，熔点为 106.5—108℃。[α]_D²⁵ = 70.7 (CH₃OH, c = 1)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.65 (d, 1H, J=9), 7.12 (d, 1H, J=6), 4.68 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.60 (d, 3H)。

制备例 A8

S - O - (甲磺酰) 乳酸乙酯

将 S - 乳酸乙酯 (99 克, 0.84 摩尔) 和三乙基胺 (93.5 克, 0.92 摩尔) 一并加到 500 毫升的二氯甲烷中，冷却到 0—5℃。维持温度在 10℃ 以下，分批加入甲磺酰氯 (71.5 毫升, 0.92 摩尔) 历时 1 小时。得到一稠浆。在 6—10℃ 下 1 小时后，加入 300 毫升水，产生两相溶液。水层用 40 毫升二氯甲烷萃取，将有机层合并，用 300 毫升含有 42 克碳酸氢钠的水萃取，硫酸镁干燥，浓缩后得 16.5 克油状的标题产物，薄层层析比移值为 0.1 (9:1 己烷：乙酸乙酯)。

制备例 A9

R - 2 - (3, 4 - 二氯苯氧基) 丙酸乙酯

将 3, 4 - 二氯苯酚 (85 克, 0.52 摩尔) 溶于 1 升甲基乙基酮中，冷至 10—15℃，在此溶液中，分批加入碳酸铯 (169 克, 0.52 摩尔)，同时维持温度在 25℃ 以下。将所得稀悬浮液重新冷却到 10—15℃，加入前制备例的产物 (128 克, 0.65 摩尔)。混合物在常温搅拌 14 小时，然后加 250 毫升水停止反应。分出有机层，

真空浓缩得油，将其溶在 650 毫升二氯甲烷中，用 2×225 毫升 1N 氢氧化钠及 1×100 毫升水洗涤，以硫酸镁干燥，浓缩后得油状标题产物 88 克，薄层色谱比移值为 0.4 (4:1 己烷: 乙酸乙酯)。

制备例 A10

R - 2 - (3, 4 - 二氯苯氧基) - 1 - 丙醇

用制备例 A2 的方法，将前制备例产物 (87.8 克, 0.33 摩尔) 用硼氢化钠还原。先不用浓缩，通过分批添加 110 毫升丙酮使反应停止 (通过冷却维持温度在 20—25℃)，然后浓缩至 280 毫升，并用 2×200 毫升二氯甲烷萃取。合并有机层，用 1×200 毫升水洗涤，硫酸镁干燥，浓缩得油状标题产物，63.5 克，薄层色谱比移值为 0.2 (4:1 己烷: 乙酸乙酯)。

制备例 A11

R - 2 - (3, 4 - 二氯苯氧基) 丙基溴

将三苯基膦 (82.5 克, 0.314 摩尔) 溶于 540 毫升甲苯中，冷却至 5—10℃，分批加入溴 (16.8 毫升, 0.33 摩尔) 历时 1 小时，然后分批加入含在 135 毫升甲苯中的前制备例所得产物 (63 克, 0.286 摩尔)，历时 30 分钟，同时维持温度在 0—5℃。将混合物加热至常温，搅拌 12 小时，加入 2 毫升甲醇使反应停止，过滤，滤液真空浓缩得到油 (约 70 毫升)，将其溶于 500 毫升己烷中，用活性炭处理并再次浓缩得油状标题产物 80.3 克，薄层色谱比移值为 0.5 (4:1 己烷: 乙酸乙酯)。

制备例 A12

2 - 苯甲酰氨基 - 2 - [2 - (1R - 2 - 溴 - 1 - 甲基乙氧基) - 4, 5 - 二氯苯基] 乙酸

用制备例 A4 的方法，使前例制得的产物（77.5 克，0.27 摩尔）与 α -羟基马尿酸反应，在常温反应 8 小时以后，将反应混合物倒至 1.33 升的水和 1.33 升的乙酸乙酯中。分出有机层，用 2×400 毫升水及 1×400 毫升饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥，真空浓缩至 150 毫升，冷却到 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。粒化一小时，过滤回收标题产物，是二个非对映异构体的混合物，重 61 克，薄层色谱比移值为 0.18，0.23（13：6：1 己烷：乙酸乙酯：乙酸）。

制备例 A13

4-苯甲酰氨基-6,7-二氯-2R-甲基苯并二氢吡喃-4-羧酸

使用制备例 A5 的方法，使上一个制备例所得产物（61 克，0.13 摩尔）环化。从乙酸乙酯中初步分离以后，将所得浆（约 75 毫升）溶于 150 毫升二氯甲烷和 500 毫升 1N 氢氧化钠中。将上部的水层分出，用另外 500 毫升的 1N 氢氧化钠萃取中部和下部的有机层，将中部和上部的水层同原来的水层合并。将下部的二氯甲烷层用 500 毫升水洗涤（也同原来的水层合并）。将复合的水层和油层用 2×150 毫升二氯甲烷洗涤，真空中浓缩，以除去残余二氯甲烷，冷到 $5-10^{\circ}\text{C}$ ，同时进行搅拌，用浓盐酸将 pH 调到 1.0。将所得固体在 $5-10^{\circ}\text{C}$ 下粒化 1 小时，过滤，经部分干燥得到水湿的标题产物 158.3 克，假定含有理论上的 50.3 克标题产物，薄层色谱比移值为 0.20，0.23；（13：6：1 己烷：乙酸乙酯：乙酸）。整个湿饼可不经干燥而用于下一步反应。

制备例 A14

2R-6,7-二氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

将前制备例所得的整批产物与 375 毫升二氯甲烷合并，用 4.5 毫升 50% 氢氧化钠调整 pH 至 6.9。分批加入次氯酸钠（15% 重量/体积，1.14 升）历时 1.5 小时，同时维持温度 20—25℃。混合物搅拌 34 小时，分出水层，用 175 毫升二氯甲烷洗涤。合并有机层，依次用 1×200 毫升 2N 氢氧化钠、1×200 毫升 10%（重量/容积）亚硫酸氢钠、1×200 毫升水、1×200 毫升 6N 盐酸及 1×200 毫升水洗涤，真空浓缩得油状本标题产物 24.9 克，它通过同 40 毫升甲醇一起搅拌被结晶出来，在冷却及 0—5℃ 粒化后，过滤回收，得 10 克；薄层色谱比移值为 0.45（1:1 的己烷： CH_2Cl_2 ），0.25（4:1 的己烷：乙酸乙酯），0.45（13:6:1 己烷：乙酸乙酯：乙酸）。

制备例 A15

2R - 2 - (4 - 氟苯氧基) 丙酸 乙酯

在含对氟苯酚（7.5 克，0.067 摩尔）、(S)-乳酸乙酯（7.9 克，0.067 摩尔）和三苯基磷（18.75 克，0.067 摩尔）全部溶解在四氢呋喃（100 毫升）的搅拌着的溶液中，用 15 分钟滴加溶于四氢呋喃（50 毫升）的偶氮二羧酸二乙酯（12.5 克，0.067 摩尔）的溶液。将所得反应溶液在室温搅拌 18 小时。此时，真空蒸发除去四氢呋喃，加入乙醚（150 毫升）和己烷（150 毫升）的混合物，使固体沉淀出来。固体经过滤和己烷洗涤后弃去，所得滤液用 1N 氢氧化钠（2×50 毫升）、水（50 毫升）及盐水（50 毫升）洗涤，以硫酸镁干燥。用滤除干燥剂，并在减压下蒸发除去溶剂后，得到油，该油经真空蒸馏，得到最终纯化的标题产物，10.2 克（72%），沸点为 90—92℃/0.7 毫米水银柱 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +37.4^\circ$ （ $c =$

2.148, CHCl_3); 红外 (CHCl_3) $1748 (\text{C}=\text{O}) \text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 7.0 (\text{m}, 4\text{H}, \text{芳族的 } \underline{\text{CH}}), 4.8 (\text{q}, 1\text{H}), 4.3 (\text{q}, 2\text{H}), 1.6 (\text{d}, 3\text{H}), 1.3 (\text{t}, 3\text{H})$ 。

对 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ 的计算值: C, 62.26; H, 6.13%,

实际分析值: C, 62.25; H, 6.22%。

制备例 A16

$2 \underline{\text{S}} - 2 - (4 - \text{氟代苯氧基}) \text{丙醇}$

将含于无水四氢呋喃 (100 毫升) 中的按照上述制备例方法制得的 $2 \underline{\text{S}} - 2 - (4 - \text{氟代苯氧基}) \text{丙酸乙酯}$ (27.3 克, 0.129 摩尔) 滴加到含于无水四氢呋喃 (150 毫升) 中的氢化锂铝 (3.8 克, 0.1 摩尔) 的搅拌着的悬浮液中。全部加完后, 将所得反应混合物搅拌 3 个小时。在该搅拌混合物中, 小心滴加 10% 的四氢呋喃水溶液 (30 毫升)、饱和硫酸钠水溶液 (8 毫升), 最后加入硫酸钠 (5 克)。剩下的反应混合物在室温下搅拌 16 小时以保证多余氢化物的完全反应。将所得固体滤出, 并用热四氢呋喃 (2×75 毫升) 洗涤。将滤液和洗涤液合并并在减压下蒸发, 以除去四氢呋喃, 随后将所得残油溶于二氯甲烷 (150 毫升) 中, 并以硫酸镁干燥。滤去干燥剂并在减压下蒸发除去溶剂后, 得到一种油, 将该油在真空中蒸馏, 最终得到纯的标题产物, 20.3 克 (94%); 沸点 $85-95^\circ\text{C} / 0.6$ 毫米汞柱;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.0^\circ (C = 2.125, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 7.1 (\text{m}, 4\text{H}), 4.4 (\text{m}, 1\text{H}), 3.8 (\text{d}, 2\text{H}), 3.0 (\text{宽 s}, \text{OH}), 1.3 (\text{d}, 3\text{H})$ 。

制备例 A17

$2 \underline{\text{R}} - 2 - (4 - \text{氟苯氧基}) \text{丙基溴}$

在用冰水浴把温度保持低于 25℃ 时，把溴（19.8 克，0.124 摩尔）滴加到溶解在二甲基甲酰胺（75 毫升）中的上述制备例的产物（20 克，0.118 摩尔）和三苯基膦（32.4 克，0.124 摩尔）的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将所得溶液用乙酸乙酯（500 毫升）稀释，然后依次用水（3 × 200 毫升）、饱和碳酸氢钠水溶液（150 毫升）、水（150 毫升）和盐水（75 毫升）洗涤。将洗过的乙酸乙酯溶液以硫酸镁干燥、过滤，随后将所得滤液在真空中浓缩，得到一浆状物，然后用己烷（250 毫升）稀释并搅拌半小时。此时形成的沉淀物用过滤法除去，将己烷滤液在减压下蒸发，得到一种油，然后将该油真空蒸馏，最后得到 22.16 克（80%）的纯标题产物，沸点为 83—85℃ / 0.15 毫米汞柱； $[\alpha]_D^{25} = -10.2^\circ$ ($C = 2.258$, MeOH); 红外 (CHCl₃) 2956(W), 2922(W), 1726(m), 1495(m) cm⁻¹ ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.1(m, 4H), 4.5(m, 1H), 3.5(m, 2H), 1.4(d, 3H); 质谱, (m/e) 233 / 231 (M⁺), 112 (基峰, 对氟苯酚)。

对 C₉H₁₀BrFO 的计算值: C, 46.35; H, 4.29%。

实际分析值: C, 46.36; H, 4.26%。

制备例 A18

2-苯甲酰氨基-2-[2-(R-2-溴-1-甲基-乙氧基)-5-氟苯基]乙酸

将以上制备的产物（193 克，0.86 摩尔）在机械搅拌下，以缓慢流动的形式加到冷甲磺酸（620 毫升）中。使所得溶液保持在 15℃ 以下，同时用 20 分钟向其中分几批加入 N-苯甲酰基- α -

羟基-甘氨酸(156克, 0.8摩尔, α -羟基马尿酸), 将该反应混合物缓慢升到室温, 并搅拌40小时。将所得的粘稠溶液倒在1.5升冰上, 并不断地搅拌, 使黄色固体粗品沉淀出来, 随后用吸滤法收集该固体物质, 经水、乙醇洗涤、空气干燥到恒重, 得到293克(83%)标题产物; 熔点为203—210℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 8.9 (t, 1H), 8.2-7.1 (m, 8H), 6.1 (d, 2H), 4.7 (m, 1H), 3.7 (d, 2H), 1.3 (dd, 3H)。

对 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FBrNO}_4$ 的计算值: C, 52.73; H, 4.18; N, 3.42%。

实际分析值: C, 52.78; H, 4.22; N, 3.40%。

制备例 A19

2 R - 6 - 氟 - 2' - 苯基 - 2 - 甲基螺 - [苯并二氢吡喃 - 4, 4' - 噁唑烷] - 5' - 酮

在室温下用乙酸酐(9.2克, 0.09摩尔)处理悬浮在丙酮(100毫升)中的上述制备例的产物(25克, 0.061摩尔)和碳酸钾(16.85克, 0.122摩尔)并搅拌24小时, 这时产生盐的沉淀(溴化钾)。然后将反应完的反应混合物过滤, 将所得滤液真空浓缩, 得到橙色油状的标题产物17克。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.2 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.1 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 2.4-2.0 (m, 2H), 1.5 (m, 3H)。

按照 Lohmar 和 Steglich [Agnew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 450—451 页 (1978)] 的方法, 将此产物先用盐酸, 然后用四乙酸铅处理; 或者按照上述制备例 A14 先用盐酸然后用次氯酸钠处理, 得到产物 2 R - 6 - 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4

-酮。

制备例 A20

2 S - 2 - 羟基 - 3 - 苯丙酸

将左旋苯丙氨酸 (165 克, 1 摩尔) 溶解于 1 升 2N 硫酸中, 将在 300 毫升水中的亚硝酸钠 (74 克, 1.07 摩尔) 在 -5°C 下, 历时 70 多分钟滴入上述酸溶液中, 然后在室温下搅拌 16 小时, 用 3×600 毫升乙酸乙酯萃取。将萃取液合并, 盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 浓缩, 将固体在己烷中调成浆, 得到标题产物 42.2 克 (25%), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.99^{\circ}$ ($C = 1.018$ 在甲醇中)。

制备例 A21

2 S - 2 - 羟基 - 3 - 苯基丙酸甲酯

将上述制备的酸 (40 克, 0.24 摩尔) 溶解在含 30 毫升甲醇的 500 毫升二氯甲烷中。加入浓硫酸 (4 毫升), 将混合物缓慢回流 16 小时, 冷到室温, 依次用水、饱和碳酸氢钠、和盐水各 250 毫升洗涤, 干燥并浓缩得到固体标题产物, 40.6 克 (96%); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.78^{\circ}$ ($C = 1.057$ 在甲醇中)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta \quad (\text{ppm}): \quad 7.25 \text{ (s, 5H, 芳族化合物)}, \quad 4.45 \text{ (m, 1H)}, \quad 3.8 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{)}, \quad 3.1 \text{ (m, 3H, } \text{OCH}_2 \text{ and OH)}.$

制备例 A22

2 R - 2 - (4 - 溴苯氧基) - 3 - 苯丙酸甲酯

用制备例 A1 的方法, 三氯甲烷作洗脱剂进行层析, 4 - 溴苯酚 (37 克, 0.214 摩尔) 和上述制备例的产物 (35 克, 0.194 摩尔) 被转化为油状标题产物, 33 克; $[\alpha]^{25} = +16.42^{\circ}$ ($C = 1.16$, 甲醇),

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.3 (m, 7H), 6.7 (d, 2H), 4.8 (t, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.2 (d, 2H).

制备例 A 2 3

2 R - 2 - (4 - 溴苯氧基) - 3 - 苯基 - 1 - 丙醇

将上述制备例所得产物 (45.9 克, 0.137 摩尔) 和硼氢化钠 (7.8 克, 0.205 摩尔) 合并并在 500 毫升的无水乙醇中, 在室温搅拌 40 分钟。然后加入丙酮 (30 毫升), 将混合物蒸发至干。将残渣溶于 400 毫升甲醇和 10 毫升 1N 盐酸中, 混合物在装有强碱性离子交换树脂的索氏提取器中回流 2 小时, 以便除去硼酸酯。将甲醇蒸发除去而其残渣分配于各 500 毫升的二氯甲烷和饱和碳酸氢钠中。分出有机层, 依次用水、1N 盐酸和盐水各 250 毫升洗涤, 以硫酸镁干燥, 蒸发得到还含有硼酸酯的粗品。将该粗品在 50—55℃ 下, 在 200 毫升浓盐酸和 75 毫升乙酸中加热 2 小时, 冷到室温, 以 200 毫升二氯甲烷萃取, 分出该二氯甲烷层并经蒸发得到油状标题产物, 重 32.1 克 (76%); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.85^\circ$ ($C = 1.04$ 甲醇)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.3 (m, 7H), 6.8 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.0 (d, 2H) 2.7 (s, 1H).

制备例 A 2 4

2 R - 2 - (4 - 溴苯氧基) - 3 - 苯丙基溴

将上述制备例所得产品 (30 克, 0.1 摩尔) 和三苯基膦 (28.8 克, 0.11 摩尔) 在 150 毫升二甲基甲酰胺中搅拌并用 10 分钟滴入溴 (17.6 克, 5.6 毫升, 0.11 摩尔)。观察到有轻微的放热。加温到 50℃ 保持 2 小时后, 混合物在室温搅拌 16 小时, 用水和乙酸乙酯各 200 毫升稀释, 分出有机层, 用 3×200 毫升水和 1×200

毫升盐水洗涤，以硫酸镁干燥，蒸发得到油状标题产物 28.3 克；

$[\alpha]_D^{25} = +10.5^\circ$ ($C = 1.09$, 甲醇)。

制备例 A25

2-苯甲酰氨基-2-[2-(1R-2-溴-1-甲基-乙氧基)-5-溴苯基]乙酸

使用制备例 A4 的方法，使上述制备例所得产物 (24 克, 0.065 摩尔) 同在甲磺酸 (75 毫升) 中的 α -羟基马尿酸 (14 克, 0.078 摩尔) 反应，在 0°C 下搅拌 4 小时后，在反应混合物中先后加入冰和水，加到总量为 800 毫升，升到室温，过滤回收得标题产物，重

36.9 克；红外 (KBr) cm^{-1} 3427(S), 1737(S), 1640(S)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.9-7.0 (m, 1H), 6.7 (d, 1H, NH), 6.3 (s, H_2O), 5.8 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.5 (d, 2H), 3.1 (m, 2H)。

制备例 A26

2R-4-苯甲酰氨基-2-苄基-6-溴代苯并二氢吡喃-4-羧酸

按照制备例 A19 的操作，上述制备例所得的产物 (3 克, 0.0055 摩尔) 同乙酸酐和碳酸钾反应，将该反应混合物过滤后，将滤液浓缩到 40 毫升，以 10 毫升 3N 盐酸稀释并加温到完全成溶液，在 $35-40^\circ\text{C}$ 保持 15 分钟后，用等量的水稀释并煮沸除去丙酮。将分离出来的油层萃取入等体积的二氯甲烷中，以硫酸镁干燥，经蒸发得到泡沫状标题产物 2.27 克。该产物在下步反应中无需进一步纯化或鉴定即可使用。

制备例 A27

2R-2-苄基-6-溴苯并二氢吡喃-4-酮

中间体无需纯化和鉴定，使用制备例 A6 和 A7 的方法，将上述制备例所得的整批产物转化为本标题产物，重 1.4 克，适用于按照以上许多例子的方法转化成 2R，4R - 2 - 苄基 - 6 - 溴 - 4 - 羟基 - 苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸

制备例 A28

2 - 羟基 - 3 - 苯基丙酸

使用制备例 A20 的方法，将外消旋苯丙氨酸（80 克）转化成标题产物，重 49 克，熔点 95—98℃。

制备例 A29

2 - 羟基 - 3 - 苯基丙酸甲酯

使用制备例 A21 的方法，将上述制备例所得产物（48.85 克）转化为油状的本标题产物，重 52.9 克。经 $^1\text{H-NMR}$ 分析，基本上和制备例 A21 的相应的手性产物相同。

制备例 A30

2 - (4 - 甲氧羰基苯氧基) - 3 - 苯基丙酸甲酯

使用制备例 A22 的方法，将上述制备例所得产物（15.4 克）同 α - 羟基马尿酸偶联，产生标题产物，它起初作为油被分离出来，再从异丙醇中结晶得到上述产物，重 20.7 克，熔点为 96—98℃。

制备例 A31

2 - [4 - (甲氧羰基)苯氧基] - 3 - 苯基 - 1 - 丙醇

使用制备例 A10 的方法，将上述制备例所得产物（2.04 克）还原并分出产物，起初为油，静置时析出结晶，重 18.2 克，薄层色谱比移值为 0.1（三氯甲烷）。

制备例 A32

2 - [4 - (甲氧羰基) 苯氧基] - 3 - 苯丙基溴

使用制备例 A11 的方法，将上述制备例所得产物 (18 克) 转化为本标题产物，重 16.7 克，薄层色谱比移值为 0.6 (三氯甲烷)。

制备例 A33

2 - 苄基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮 - 6 - 羧酸甲酯

在室温搅拌下，将上述制备例所得产物 (16.35 克，0.0585 摩尔) 溶解于 85 毫升的甲磺酸中，加入 α - 羟基马尿酸 (12.95 克，0.066 摩尔)，放热反应使温度达到 38℃。在室温下搅拌 20 小时，然后，经一小时将其加入到保持在 10—20℃ 的 400 毫升水中。使所得沉淀固体在 20—25℃ 下粒化 30 分钟，通过过滤回收中间产物，以 40 毫升水洗涤。将湿饼吸收在 150 毫升二氯甲烷中，用 30 毫升水洗涤，以硫酸镁干燥，以丙酮替换二氯甲烷，在保持总量为 150 毫升的条件下煮沸，直到最终罐温为 50℃。把乙酸酐 (10.9 克) 加到 N - 苯甲酰氨基酰基溴中间体 (用等分试样蒸发测定为 28.2 克) 中，然后在外部冷却下，加入 14.71 克碳酸钾。放热反应使温度升到 40℃。混合物放冷并在室温下搅拌 16 小时后过滤。将滤液浓缩到 120 毫升，以 20 毫升的 1:1 的浓盐酸: 水稀释，室温搅拌 3 小时后过滤，将滤液浓缩到约 150 毫升 (产生一种浓稠树胶状物)，用 50 毫升水稀释和用 400 毫升二氯甲烷萃取。分出有机层，并用 3 × 60 毫升水洗涤。将 1.16 升的 20% 次氯酸钠溶液加到所得的 6 - (甲氧羰基) - 4 - (苯甲酰氨基) - 2 - 苄基苯并二氢吡喃 - 4 - 乙酸溶液中。温度在开始时曾由于放热达到 32℃，以后保持在 24—27℃，同时对两相反应系统进行充分搅拌。将水层分出，并

以 2×200 毫升二氯甲烷萃取。将二氯甲烷层合并，以 2×800 毫升水洗涤，加入 2 克 5% 钨/碳并且在 4 大气压的氢气下氢化 7 小时。过滤回收催化剂，滤液浓缩到油状物，将此油状物溶于 5 毫升浓盐酸、5 毫升水和 80 毫升甲醇的混合物中并加热到 50°C 使油全部溶解。室温搅拌 16 小时后，得到第一份粗制标题产物 (4.4 克)，通过将滤液浓缩到 $1/2$ 容积，得到第二份标题产物粗品 (2.8 克)。将第一份标题产物粗品以丙酮/甲醇重结晶得到纯标题产物 3.1 克，熔点为 $103-104^{\circ}\text{C}$ 。

方案 B

制备例 B 1

3, 4 - 二氯苯基乙酸酯

在装有机机械搅拌和冷凝器的 1 升烧瓶中，在室温下将 3, 4 - 二氯苯酚 (298.5 克, 1.83 摩尔) 溶解于 191 毫升 (207 克, 2.02 摩尔) 乙酸酐中。加入硫酸 (3 毫升)，导致强烈的放热。2 小时后将混合物倒进 2 升的冰和水中并用 3×1 升乙醚萃取。将有机层合并，以 1×1 升水、 2×1 升饱和碳酸氢钠和 1×1 升饱和盐水洗涤，以硫酸镁干燥并浓缩得到橙色油状标题产物，重 375 克，薄层色谱 R_f 值为 0.5 (1: 1 乙醚: 己烷)。

制备例 B 2

4, 5 - 二氯 - 2 - 羟基苯乙酮

将上述制备例所得标题产物 (166.1 克, 0.810 摩尔) 在室温搅拌下分批加入氯化铝 (216 克, 1.62 摩尔)，观察到强烈放热现象。混合物在 120°C 下加热 1 小时然后再冷到室温。将所得固体粉碎，以 2 升冰调成浆并用 2×1 升乙酸乙酯萃取。将有机层合并，用

1×1升1N盐酸、1×1升水和1×1升盐水洗涤，以硫酸镁干燥，并在真空中浓缩到白色固体，重129克。此固体以600毫升二异丙醚结晶，得86.9克(52%)，熔点为99—105℃。经¹H-NMR分析得知并未杂有异构体。

对C₈H₆O₂Cl₂计算值为：C，46.86；H，2.95%。

实际分析值：C，46.92；H，2.87%。

制备例B 3

1-(2-羟基-4,5-二氯苯基)-1,3-丁二酮

在0℃下将从59.5克的50%油分散液中取出的氢化钠(1.24摩尔)在400毫升四氢呋喃中调成浆，将溶于200毫升四氢呋喃中的101.8克(0.496摩尔)的4,5-二氯-2-羟基苯乙酮溶液滴加进去，得到黄色悬浮液。搅拌20分钟后，滴加53.4毫升(0.546摩尔)乙酸乙酯。将反应混合物缓慢加热到23℃，并搅拌20小时，所得悬浮液倒在冰和1N盐酸的混合物(2升)上，然后用2×500毫升乙醚萃取，合并的有机层以2×500毫升水、500毫升盐水洗涤并以硫酸镁干燥。真空浓缩得到一种棕色泡沫，将其用800毫升己烷研磨。过滤得到棕黄色固体产物，重106.8克(87%)，熔点为134—135℃。

对C₁₀H₈O₃Cl₂的计算值：C，48.61；H，3.26%。

实际分析值：C，48.66；H，3.22%。

制备例B 4

6,7-二氯-2-甲基-4H-苯并[b]吡喃-4-酮

将上述制备例的标题产物240克(0.971摩尔)加在1.5升二氯甲烷中有316毫升(4.1摩尔)三氟乙酸的溶液中，在23℃下搅

拌 60 小时，然后冷到 0℃，边搅拌边加入 1 升 1N 氢氧化钠液。分出有机层用 2 × 1 升 1N 氢氧化钠、然后用 1 升水和 1 升盐水洗涤。以硫酸镁干燥后，该二氯甲烷溶液通过硅藻土过滤并真空浓缩成棕黄色固体，用 800 毫升己烷研磨，得到棕黄色固体产物 168.5 克 (76%)，熔点为 143—147℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.37 (s, 3H).

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{Cl}_2$ 的计算值: C, 52.43; H, 2.64%。

实际分析值: C, 52.58; H, 2.59%。

制备例 B 5

6, 7 - 二氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将氢化锂铝 (12.94 克、0.341 摩尔) 悬浮于 1.3 升四氢呋喃中，在此 -78℃ 下搅拌着的淤浆中一次加入 76.1 克 (0.332 摩尔) 的以上制备例的标题产物。用薄层色谱法 (硅胶，用 1:1 乙醚: 己烷作为洗脱剂) 监测反应。一旦比较大极性的原料斑消失 (约 1 小时)，向 -78℃ 的反应混合物中滴加 82 毫升 (1.43 摩尔) 冰醋酸使反应停止。将反应混合物加温到 23℃，用 1 升水稀释并用 2 × 500 毫升乙醚萃取。用 2 × 500 毫升 1N 氢氧化钠、500 毫升水、500 毫升盐水洗涤合并的醚层。以硫酸镁干燥，真空浓缩后得到棕黄色固体产物 64.4 克 (84%)。熔点为 59—62℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.50 (d, 3H).

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{Cl}_2$ 的计算值: C, 51.97; H, 3.49%。

实际分析值: C, 51.90; H, 3.49%。

制备例 B 6

1 - (3, 4 - 二氯 - 1 - 羟苯基) - 4, 4, 4 - 三氟丁 - 1, 3 - 二酮

将在 20 毫升四氢呋喃中有 5 克 (24.4 毫摩尔) 3, 4 - 二氯 - 1 - 羟基苯乙酮的溶液加到悬浮于 10 毫升四氢呋喃中的 48.8 毫摩尔氢氧化钠 (得自 2.34 克的 50 % 矿物油分散体, 该分散体预先用石油醚洗涤以除去油) 的淤浆中。在保持温度低于 5℃ 时, 在反应混合物中加入 3.19 毫升 (26.8 毫摩尔) 的三氟乙酸乙酯, 在 0℃ 下搅拌 1 小时, 再加温到 23℃, 搅拌 20 小时, 最后将其倒入 60 毫升 1N 盐酸和 30 毫升冰水中。用 40 毫升乙醚萃取该急冷的反应混合物, 分出醚层, 用 20 毫升水和 20 毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩得到 5.8 克棕黄色固体, NMR 分析 (20:1 CDCl₃ - DMSO - d₆) 表明它是产物与未反应的苯乙酮的摩尔比为 2:3 的混合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.97 (s, 2H)。

制备例 B 7

6, 7 - 二氯 - 2 - (三氟甲基) 苯并 [b] 吡喃

将 27.6 毫升二氯甲烷中有 4.62 克的上述制备例所得粗品 4 - (3, 4 - 二氯 - 6 - 羟苯基) - 1, 1, 1 - 三氟丁 - 2, 4 - 二酮 (NMR 分析为约 40%) 和 4.6 毫升三氟乙酸的溶液, 回流 8 小时。然后 23℃ 下静置 16 小时。反应混合物用 3 × 25 毫升 1N 的氢氧化钠和 25 毫升盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 并真空浓缩得到 2.0 克 (86%) 的产物, 熔点为 98—101℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.22(s, 1H), 7.68(s, 1H), 6.68(s, 1H).

制备例 B 8

6, 7 - 二氯 - 2 - (三氟甲基) 苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将 283 毫克 (1 毫摩尔) 的上述制备例的产物加到 4 毫升四氢呋喃中有 39 毫克 (1.03 毫摩尔) 氢化锂铝的 -78°C 的溶液中。反应混合物在 -78°C 下搅拌 3 小时后缓慢加入 0.3 毫升的醋酸使反应停止, 将其加温到 23°C , 最后用乙醚稀释。醚层用 25 毫升 1N 氢氧化钠、 2×25 毫升乙醚和 25 毫升盐水洗涤、硫酸镁干燥并真空浓缩得到 245 毫克 (86%) 的米色固体产物, 熔点为 $94.5-97^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.80(s, 1H), 7.13(s, 1H), 4.73(m, 1H), 2.90(d, 2H)。

方案 C

制备例 C 1

6 - 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将溶于 5 毫升苯的 0.91 毫升 (16.3 毫摩尔) 乙醛加到溶于 20 毫升苯的 2.71 毫升 (32.5 毫摩尔) 的吡咯烷的回流溶液中, 历时 30 分钟, 同时用 Dean - Stark 阱除水。将溶于 5 毫升苯的 0.5 克 (3.25 毫摩尔) 5 - 氟 - 2 - 羟基苯乙酮一次加至此回流溶液内。回流 30 分钟后, 反应混合物冷到 23°C , 用 3×20 毫升 1N 盐酸、 2×20 毫升 1N 氢氧化钠和 20 毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥、真空浓缩后得到 28 毫克 (4.7%) 的黄色固体。静置 20 分钟后, 合并的 1N 盐酸洗液沉淀出黄色片晶, 将其过滤收集, 干燥后得到 287 毫克 (49%) 产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.57-6.73 (m, 3H), 4.57 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.50 (d, 3H). 本化合物的化学文摘登记号为 88754 - 96 - 5 和 82320 - 16 - 9.

用同样方法, 由适当取代的 2-羟基苯乙酮和适当的醛或酮制得下列的苯并二氢吡喃-4-酮

在苯并二氢吡喃-4-酮 上的取代基	酮/醛	收率 (%)	熔点 (°C)
2, 2-二甲基	丙酮	45	86—87.5
7-氟-2, 2-二甲基	丙酮	45	油
6, 7-二氯-2, 2-二甲基	丙酮	61	98—103
7-氟-2-异丙基	异丁醛	36	油
7-氟-2-(叔丁基)	新戊醛	49.5	—
6-氟-2, 2-螺环戊基	环戊酮	67	57—59
7-氟-2-乙基-2-甲基	2-丁酮	22.5	油
7-氟-2-(2-苯乙基)	氢化肉桂醛	66 ^a	油
5, 6-二氯-2, 2-二甲基	丙酮	58	油

^a 为用 1: 6 的乙醚: 己烷在硅胶上层析提纯过的。

方案 D

制备例 D 1

6-氟-2-苯基苯并二氢吡喃-4-酮

2.5 克 (16.2 毫摩尔) 5-氟-2-羟基苯乙酮、1.65 毫升 (16.2 毫摩尔) 苯甲醛、20 毫升 96% 乙醇和 5.83 克 (145.8 毫摩尔) 氢氧化钠在震荡瓶内混合, 将此黄色淤浆剧烈振摇 30 分钟, 在此期间反应混合物固化。静置 3 小时后, 将该反应混合物同醚一起

研磨，过滤后将所得橙色固体加到 200 毫升 1N 的盐酸中，过滤收集所得黄色固体，并在 60℃ 的真空中干燥 20 小时，得到 2.4 克中间体 2-羟基-5-氟查耳酮。将此物质加到在 99 毫升 3:1 的水:乙醇溶液内有 0.396 克 (9.91 毫摩尔) 氢氧化钠的溶液中。所得橙色淤浆于 23℃ 搅拌 5 小时，然后过滤，并用水充分洗涤此固体，干燥后得标题化合物 1.92 克 (80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.67—6.77 (m, 8H), 5.40 (m, 1H), 2.93 (m, 2H)。

方案 E

制备例 E 1

6-氟-2-(3,4-二氯苄基)苯并二氢吡喃-4-酮

在氮气下，将 5 毫升无水乙醚加到含有 0.243 克 (10 毫摩尔) 镁的火焰干燥过的 125 毫升 3 颈烧瓶中，随后加入 20 毫升乙醚中有 1.38 毫升 (10 毫摩尔) 3,4-二氯苄基氯的溶液，以形成格氏试剂，搅拌 30 分钟后，在 -20℃ 下于反应混合物中加入 60 毫克碘化亚铜，在此温度搅拌 15 分钟时，在反应混合物中观察到褐色-绿色悬浮物。将溶于 25 毫升乙醚的 1.64 克 (10 毫摩尔) 6-氟-4H-苯并二氢吡喃-4-酮分批地加到搅拌着的反应混合物中，历时 2 分钟。在加入时，观察到瞬时的局部红色。反应混合物在 -20℃ 搅拌 1 小时，然后将其加温到 23℃，搅拌 20 小时后得到一种红橙色固体悬浮物，在搅拌下将该悬浮物用 50 毫升三氯甲烷稀释并加入 3N 盐酸，直到反应混合物成酸性并且有机层变成亮黄色。用 2×50 毫升三氯甲烷萃取水层，该合并的有机层用 50 毫升水和 50 毫升盐水洗涤、硫酸镁干燥，真空浓缩到 3.2 克橙色固体残渣，将其在硅胶

上进行层析，用甲苯洗脱得到黄色油状的标题产物 1.1 克 (34%)，静置时结晶析出，其熔点为 101—103℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.62—6.96 (m, 6H), 4.68 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.7 (d, 2H)。

用同样方法将 4-氯苄基氯转化为 6-氟-2-(4-氯苄基)苯并二氢吡喃-4-酮，也在硅胶上用甲苯作洗脱剂进行层析，收率 74%。熔点为 98—100℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.70 (d, 2H), 3.0—3.15 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.95—7.70 (m, 7H)。

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{ClF}$ 的计算值: C, 66.10; H, 4.16%。

实际分析值: C, 66.65; H, 4.20%。

用同样方法将 4-甲氧基苄基溴转化为 6-氟-2-(4-甲氧基苄基)苯并二氢吡喃-4-酮，也在硅胶上以甲苯洗脱，进行层析，收率为 68%，为腊状固体、薄层色谱 R_f 值为 0.40 (甲苯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.6 (d, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 6.7—7.6 (m, 7H)。

用同样方法将苄基氯转化为 6-氟-2-苄基苯并二氢吡喃-4-酮，也在硅胶上，以甲苯作为洗脱液、进行层析，收率为 19%，熔点为 79—82℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.6 (d, 2H), 3.1 (dd, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.8—7.6 (m, 8H)。

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{F}$ 的计算值: C, 74.99; H, 5.11%。

实际分析值: C, 74.64; H, 4.99%。

方案 F

制备例 F 1

3 - (4 - 硝基苯氧基) 丁酸

将 4 - 硝基苯酚 (34.78 克、0.25 摩尔) 加到在 100 毫升水中有 10 克 (0.25 摩尔) 氢氧化钠的溶液中, 将此溶液回流 15 分钟。回流下滴入 20.4 毫升 (0.25 摩尔) β - 丁内酯, 历时 1.5 小时。反应混合物冷却到 23 $^{\circ}\text{C}$, 用 2×150 毫升乙醚萃取, 合并的醚层用 4×140 毫升饱和碳酸氢钠溶液萃取, 并且用 60 毫升浓盐酸酸化该碳酸氢盐钠溶液, 再用 200 毫升乙醚反萃取。乙醚反萃取液用 50 毫升水和 50 毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩得到黄色油状产物, 重 31.2 克 (55%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 10.23 (宽 s, 1H), 8.10 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.93 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)。

制备例 F 2

2 - 甲基 - 6 - 硝基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将 31.2 克 (139 毫摩尔) 的 3 - (4 - 硝基苯氧基) - 丁酸、139 毫升甲磺酸和 7 克五氧化二磷的混合物在蒸汽浴上加热 1.75 小时, 反应混合物冷到 23 $^{\circ}\text{C}$, 倒在 500 毫升冰 - 水混合物上并用 2×200 毫升乙醚萃取。合并的有机萃取液用 2×150 毫升 1N 氢氧化钠洗涤, 通过过滤澄清, 用 2×50 毫升水和 100 毫升盐水洗涤, 硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到黄色固体粗品 2.9 克 (10%)。从二氯甲烷和异丙醚中重结晶得到 1.35 克 (4.7%) 金色片状晶体, 熔点为 144—145 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.60 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.65 (m, 1H), 2.95-2.37 (m, 2H), 1.57 (d, 3H).

对 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$ 的计算值: C, 57.97; H, 4.38; N, 6.76%
实际分析值: C, 57.93; H, 4.45; N, 6.72%.

制备例 F 3

3 - (4 - 氯苯氧基) 丁酸

将 128.6 克 (1 摩尔) 4 - 氯苯酚加到 400 毫升水中有 40 克 (1 摩尔) 氢氧化钠的溶液中, 此反应混合物在回流下加热 15 分钟, 在此回流溶液中滴加 81.5 克 (1 摩尔) 的 β - 丁内酯, 历时 1 小时。反应混合物冷到 23°C , 用 100 毫升浓盐酸酸化并用 2×500 毫升乙醚萃取。将醚层合并并用 5×300 毫升饱和碳酸氢钠水溶液萃取。将碳酸氢钠萃取液合并、缓慢滴加 160 毫升浓盐酸进行酸化, 并用 250 毫升乙醚萃取。将此乙醚萃取液用盐水洗涤硫酸镁干燥、并真空浓缩得到白色固体产物 24 克 (11%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 10.5 (宽 s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.0-2.27 (m, 2H), 1.33 (d, 3H).

制备例 F 4

6 - 氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

以上制备例的产物 (30.5 克, 142.1 毫摩尔) 与 142 克甲磺酸和 7.1 克五氧化二磷混合, 将此淤浆在蒸汽浴上加热 15 分钟。反应混合物冷到 23°C , 将其倒至 500 毫升冰和水上。用 2×100 毫升乙醚萃取, 醚层用 2×150 毫升 1N 氢氧化钠、150 毫升水和盐水洗涤、以硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到黄色固体产物 22 克 (79%),

熔点为 99—100 ℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.63 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 1.47 (d, 3H).

按照制备例 F1 / F2 和 F3 / F4 的两步操作, 适当取代的苯酚和 β -丁内酯转化为如下芳基取代的 2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮:

芳基取代基	总收率 (%)	熔点 (°C)	分子式	分 析	
				C, H的计算值	C, H的实际分析值
无	4.2	油	$C_{10}H_{10}O_2^e$	---	---
6-Cl	8.7	99-100	$C_{10}H_9ClO_2^f$	61.08, 4.61	61.26, 4.71
6-Br	11.8	89-91	$C_{10}H_9BrO_2$	49.82, 3.72	49.79, 3.59
6-SO ₂ CH ₃	28.0	144-149	$C_{11}H_{12}O_4S$	54.98, 5.03	55.17, 5.09
6-COC ₆ H ₅	14.7	126-128	$C_{17}H_{14}O_2$	76.67, 5.30	76.61, 5.31
6-Br-8-Cl	24.0	131-134	$C_{10}H_8BrClO_2$	43.59, 2.93	43.40, 2.83
6-NO ₂ -7-CH ₃ ^a	2.2 ^b	solid	---	---	---
5-CH ₃ -6-NO ₂ ^a	0.8	118-120	$C_{11}H_{11}NO_4$	59.72, 5.01	59.49, 5.01
6-Cl-7-CH ₃	2.0	53-55	$C_{11}H_{11}ClO_2$	62.71, 5.26	62.82, 5.30

芳基取代基	总收率 (%)	熔点 (°C)	分子式	分 析	
				C, H的计算值	C, H的实际分析值
5,8-diCl	13.3	97-100	$C_{10}H_8Cl_2O_2$	51.97, 3.49	52.03, 3.52
8-Cl	16.0	70-72	$C_{10}H_9ClO_2$	61.08, 4.61	61.15, 4.74
5,6-diCl ^c 6,7-diCl	21	135-140	$C_{10}H_8Cl_2O_2$	51.97, 3.49	51.70, 3.51
5-Cl ^d 7-Cl	14	油	$C_{10}H_9ClO_2$	61.08, 4.61	60.86, 4.68

- a. 从 3 - 甲基 - 4 - 硝基苯酚衍生出来的二种异构体, 已经用 2 : 1 的己烷: 乙醚作为洗脱液在硅胶上进行过层析。
- b. 经 $^1\text{H-NMR}$ 分析表明, 杂有 5- CH_3 -7- NO_2 异构体, 纯 6 - NO_2 - 7- CH_3 异构体可通过下列方案 G (见例 G4) 得到。
- c. 作为从 3 - 4 - 二氯苯酚来的近似于 1 : 1 的混合物。纯 6 , 7 - 二氯异构体可通过下列方案 G (例 G₅/G₆) 得到。
- d. 作为 3 - 氯苯酚的混合物。
- e. 化学文摘登记号为 5631-75-4
- f. 化学文摘登记号为 82320-21- 6 和 37647-74-1

通过制备例 F₁/F₂ 和 F₃/F₄ 的两步方法, 3 , 4 - 二氯苯硫酚 (23.9克, 0.133 摩尔) 转化成 6 , 7 - 二氯 - 2 - 甲基 - 2H , 3H - 1 - 噻萘 - 4 - 酮, 以己烷重结晶, 16.8 克, 熔点为 104-106°C。

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OSCl}_2$ 的计算值: C, 48.60 ; H, 3.26%。

实际分析值: C, 48.44; H, 3.18 %。

同样, 4 - 硝基苯硫酚 (15克, 0.097 摩尔) 转化成 6 - 硝基 - 2 - 甲基 - 2H, 3H-1-噻萘 - 4 - 酮 2.7 克; 并且 4 - 氟苯硫酚 (20.0 克, 0.156 摩尔) 转化成中间体 2 - (4 - 氟苯硫基) 丙酸 [30.2 克; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 1.32(d, 3H, J=7), 2.53(q, 2H, J=7, 4), 3.52(q, 1H, J=7) 6.80-7.60(m, 4H)] 和用这种方式制备的 4.4 克 (0.20 摩尔) 的中间体转化为 6 - 氟-2 - 甲基 - 2H , 3H - 1 - 噻萘 - 4 - 酮, 经硅胶上用 9 : 1 的己烷: 乙酸乙酯作洗脱液的快速层析, 得到纯化的油状产物, 3.4 克, m/e 196, 181, 154(100%), 126。

对 $C_{10}H_9OSF$ 的计算值:

C, 61.20; H, 4.62; S, 16.34%.

实际分析值:

C, 59.84; H, 4.53, S, 16.58% .

方 案 G

制备例 G 1

3- (3-氯- 4- 氟苯氧基) 丁酸

在 272 毫升水中有 27.2 克 (0.68 摩尔) 氢氧化钠的溶液中加入 100 克 (0.68 摩尔) 3- 氯-4- 氟苯酚。将溶液加热至回流, 滴加 55.4 毫升 (0.68 摩尔) 的 β -丁内酯, 历时 1 小时。反应混合物冷到 23°C , 用浓盐酸将 pH 值调到 7, 用 3×150 毫升乙醚洗涤此中性溶液, 以除去未反应的苯酚, 然后用浓盐酸酸化到 pH 2, 用 150 毫升 1, 2-二氯乙烷萃取, 硫酸镁干燥, 并真空浓缩到 4.3 克油, 该油经核磁共振分析表明, 它由 44% 摩尔产物和 56% 3-羟基丁酸组成。将原来的乙醚洗涤液用 3×150 毫升饱和碳酸氢钠萃取。将合并的碳酸氢钠溶液用 150 毫升乙醚萃取, 然后用浓盐酸将 pH 调到 2, 用乙醚萃取、用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到 16.2 克 (10.2%) 的油状标题产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 10.58 (宽 s, 1H), 7.23-6.50 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.37 (d, 3H) .

制备例 G 2

7-氯- 6- 氟- 2- 甲基苯并二氢吡喃- 4- 酮

在 21 毫升 1, 2-二氯乙烷中有 10.0 克 (43 毫摩尔) 3- (3-氯- 4- 氟苯氧基) 丁酸的溶液中分批加入 8.96 克 (43 毫摩尔) 五氯化磷, 加完后, 于 23°C 搅拌反应物 20 分钟, 然后滴加到一种机械搅拌的 21 毫升 1, 2-二氯乙烷中有 17.2 克 (129 毫摩

尔)氯化铝的淤浆中。将反应混合物冷到0℃,滴加入70毫升1N盐酸,用2×100毫升乙醚萃取,随后用70毫升1N盐酸、2×50毫升1N氢氧化钠、70毫升水和70毫升盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并真空浓缩,得到7.75克(84%)的褐色固体,其熔点为75-76℃。取500毫克从己烷中重结晶得到分析试样410毫克,其熔点为79-81℃。

对 $C_{10}H_8ClFO_2$ 的计算值: C, 55.96; H, 3.76%。

实际分析值: C, 55.65, H, 3.74%。

制备例 G 3

3-(3-氟苯氧基)丁酸

在375毫升水中有35.72克(0.893摩尔)氢氧化钠溶液中加入100克(0.893摩尔)3-氟苯酚。反应混合物加热至回流,并在此缓慢回流溶液中滴加72.8毫升(0.893摩尔) β -丁内酯,历时1.5小时。将反应混合物冷到23℃,用浓盐酸将 pH 调到2,用300毫升乙醚萃取,分出醚层,用盐水洗涤,然后用3×200毫升饱和碳酸氢钠萃取。合并的碳酸氢钠层,用200毫升乙醚洗涤,用50毫升浓盐酸酸化,并用300毫升乙醚萃取。此乙醚萃取液用盐水洗涤,以硫酸镁干燥并真空浓缩,得到红色油状产物31.6克(17.9%)。

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ (ppm): 7.07 (m, 1H), 6.57 (m, 2H), 4.73 (q, 1H), 2.66 (t, 2H), 1.37 (d, 3H)。

制备例 G 4

7-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

在75毫升1,2-二氯乙烷中含31.6克(159毫摩尔)3-(3-氟苯氧基)丁酸的23℃的溶液中分批加入33.1克(159毫

摩尔)的五氯化磷,加完后,反应混合物于23℃搅拌20分钟。将此溶液滴加至75毫升1,2-二氯乙烷中有63.7克(478毫摩尔)三氯化铝的机械搅拌着的淤浆中。当反应完成后,溶液在冰浴中冷却,滴加250毫升1N盐酸,反应混合物用2×300毫升乙醚萃取,合并的有机层用250毫升1N盐酸、2×200毫升1N氢氧化钠、250毫升水和盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩成油,在静置时结晶,重24.8克(87%),其熔点为42—47℃。将1克粗品在40毫升硅胶上用20:1的乙醚:己烷作为洗脱液进行快速层析,得到0.5克白色固体分析试样,其熔点为46—50℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.85 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.53 (d, 3H)。

对 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_2$ 的计算值: C, 66.66; H, 5.04%。

实际分析值: C, 66.38; H, 5.03%。

按照制备例 G1/G2 和 G3/G4 的两步方法,将3-甲基-4-硝基芳酚和3-氯苯酚同 β -丁内酯反应,其中间体苯氧基丁酸衍生物分别环化成2,7-二甲基-6-硝基苯并二氢吡喃-4-酮〔总收率为13.0%,熔点为110—113℃;

对 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 的计算值: C, 59.72; H, 5.01; N, 6.33%

实际分析值: C, 59.71; H, 5.02; N, 6.17%。]

和7-氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮(总收率为14.7%,油;

对 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2$ 计算值: C, 61.08; H, 4.61%。

实际分析值: C, 60.86; H, 4.68%。

制备例 G 5

3 - (3, 4 - 二氯苯氧基) 丁酸

将溶于 392 毫升 (0.979 摩尔) 2.5 N 氢氧化钠的 159.6 克 (0.979 摩尔) 3, 4 - 二氯苯酚的溶液回流加热 1.5 小时, 将 84.3 克 (80 毫升, 0.979 摩尔) β - 丁内酯滴加在此回流溶液中, 历时 3 小时。反应混合物冷到 23 °C, 用 93 毫升浓盐酸将 pH 值调到 2, 用 2 $\times$ 500 毫升乙醚萃取, 合并醚层并用 4 $\times$ 520 毫升饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将合并的碳酸氢盐层用 223 毫升浓盐酸调到 pH 2, 并用 2 $\times$ 500 毫升乙醚萃取。合并乙醚层, 用 2 $\times$ 500 毫升水和 500 毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩成黄色固体 61.4 克 (25 %), 用己烷-乙醚溶液研磨得白色固体, 其熔点为 83-86 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 10.27 (宽 s, 1H), 7.23-6.37 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.33 (d, 3H)。

制备例 G 6

5 - 6 - 二氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将以上制备例的产物 (39.0 克、0.157 摩尔) 溶解于 75 毫升二氯甲烷中, 于 23 °C 时加入 32.7 (0.154 摩尔) 五氯化磷, 历时 20 分钟。于 -78 °C 下将此溶液滴加至 150 毫升二氯甲烷中有 32.7 克四氯化钛的溶液中, 得到砖红色的反应物。反应混合物加热到 0 °C, 缓慢加入 100 毫升水。加入二氯甲烷 200 毫升, 通过硅藻土过滤以除去二氧化钛, 分出有机层, 用 100 毫升水和 100 毫升盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩得到黄色油 24.4 克, 与异丙醇研磨得白色固体, 过滤收集并进行干燥, 得标题化合物 3.25 克 (9 %), 熔点为 135-140 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.57 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.50 (d, 3H).

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2$ 的计算值: C, 51.97; H, 3.49 %.

实际分析值: C, 51.70; H, 3.51 %.

方 案 H

制备例 H1

6-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

将3.3克(13毫摩尔)3-(4-氯-3-甲氧基苯氧基)丁酸和30毫升液体氟化氢在聚乙烯瓶中混合,将反应混合物于23℃静置72小时,然后倒在冰上,用2×100毫升乙醚萃取,醚层用2×100毫升水,100毫升饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩,得到黄色固体产物2.7克(93%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.82 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 1.52 (d, 3H).

方 案 I

制备例 I1

6,8-二氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

在机械搅拌下的580毫升多聚磷酸糊中加入94.6克(0.58摩尔)2,4-二氯苯酚和100.0克(1.16摩尔)巴豆酸,将反应混合物在120℃加热3小时,然后在140℃保持5小时,然后倾在2升冰上使反应停止。加入3升2N氢氧化钠将酸部份中和,过滤收集形成的沉淀物。将其吸收在1.5升三氯甲烷中,过滤,用1升水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩成100克棕色油状的巴豆酸3,4-二氯苯基酯粗品,使其与250毫升浓硫酸混合并在70℃加热1小时,将反应混合物冷到23℃,并倒在1.5升冰上,形成一种黑色胶状固体,过滤收集,滤饼与

3 × 250 毫升二氯甲烷一起研磨，将此混合研磨物以硫酸镁干燥，真空浓缩得 10 克油状固体，将其再溶于 50 毫升二氯甲烷中并加到 300 毫升乙醚中，沉淀出 1 克黑色固体，将其过滤除去，滤液真空浓缩后得 7.9 克的棕色固体，将此固体用 6 : 1 的己烷：乙醚作为洗脱液于 400 毫升硅胶上进行快速层析，得到一白色固体产物重 5 克 (3.7%)，其熔点为 98-102 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.63 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.55 (d, 3H).

从己烷中重结晶制备分析试样，其熔点为 105-108 °C。

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2$ 的计算值: C, 51.97; H, 3.49%.

实际分析值: C, 52.21; H, 3.51%.

此化合物的化学文摘登记号为 76143-73-2。

方 案 J

制备例 J 1

6 - 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将 100 克 (0.89 摩尔) 4 - 氟苯酚、150 克 (1.74 摩尔) 巴豆酸和 500 毫升多聚磷酸的混合物在 135 °C 搅拌 2.5 小时。反应混合物冷到 90 °C，倒在 1.5 升冰上，用 3 × 500 毫升乙酸乙酯萃取。合并有机层，通过硅藻土过滤，用 2 × 500 毫升水、继用盐水洗涤，以硫酸镁干燥并真空浓缩成浓稠的暗棕色油。此油在索氏提取器中用回流的己烷萃取，得 103 克琥珀色油，该油在 2 千克硅胶上用 3 : 2 的二氯甲烷：己烷作洗脱液进行层析，用冷己烷研磨后，得到 33.1 克 (18%) 的淡褐色结晶，熔点为 70-71 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm}): 7.23-6.67(\text{m}, 3\text{H}), 4.50(\text{m}, 1\text{H}), 2.67(\text{m}, 2\text{H}), 1.48(\text{d}, 3\text{H})$ 。

此化合物文摘登记号为88754-96-5和82320-16-9。

用同样方法，将相应取代的苯酚和巴豆酸转化为以下芳基取代的2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮：

芳香取代基	总产率 (%)	熔点 (°C)	分子式	分析结果	
				计算值 C, H	实验值 C, H
无	2.6	油	(b)	---	---
6-CH ₃	24.1	51-53	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ ^c	74.98, 6.86	74.83, 6.55
6-Cl	3.0	99-100	C ₁₀ H ₉ ClO ₂ ^d	61.08, 4.61	61.26, 4.71
6-Cl-8-CH ₃	5.3	95-98	C ₁₁ H ₁₁ ClO ₂	62.71, 5.26	62.65, 5.23
a. 化学文摘登记号		88754-96-5 and 82320-16-9.			
b. 化学文摘登记号		5631-75-4.			
c. 化学文摘登记号		51423-95-1.			
d. 化学文摘登记号		82320-21-6 and 37674-74-1.			

方 案 K

制备例 K 1

6-氯-3,4-二氢-2-甲基-2H-苯并[h]苯并二氢吡喃
-4-酮

将185毫升(2.85摩尔)甲磺酸, 5.56克(39毫摩尔)五氧化二磷, 24.1克(280毫摩尔)巴豆酸和50克(280毫摩尔)4-氯-1-萘酚的混合物在23℃搅拌1小时, 然后在55℃搅拌4小时。将反应混合物冷到23℃, 并倒在1升冰水上, 用3×100毫升乙醚萃取。合并醚层, 用3×100毫升1N氢氧化钠和100毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空浓缩成一黑色固体, 16.0克, 在600毫升硅胶上用6:1的己烷:乙醚作洗脱液进行快速层析, 得到产物4.58克(67%), 熔点为134-136℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 8.33-7.27 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.70 (d, 2H), 1.63 (d, 3H)。

分析试样从异丙醚和二氯甲烷中结晶得来, 其熔点为135-137℃

对 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ 的计算值:

C, 68.16; H, 4.49%.

实际分析值:

C, 68.04; H, 4.43%.

使用适宜取代的苯酚和巴豆酸或类似物, 用同样方法制备以下取代的苯并二氢吡喃-4-酮类 化合物:

芳香取代基	总产率 (%)	熔点 (°C)	分子式	分析结果	
				计算值 C, H	实验值 C, H
7,8-diCl-2-CH ₃	12.1	112-115	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ O ₂	51.97, 3.49	51.84, 3.47
6-F-2-C ₂ H ₅	5.4	oil	---	---	---
6-F-2-(n-C ₃ H ₇)	5.3	oil	---	---	---
6-F-cis-2,3-diCH ₃	7.8	oil	---	---	---

方 案 L

制 备 例 L 1

6 - 氯 - 7 - 甲氧基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将 15 毫升甲磺酸中有 10 克 (6.3 毫摩尔) 4 - 氯 - 3 - 甲氧基苯酚和 5.4 克 (6.3 毫摩尔) 巴豆酸的溶液在氮气下、于 95 °C 加热 20 小时。反应混合物冷到 23 °C, 倒在 150 毫升冰和水上, 用 100 毫升乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯萃取液用 100 毫升水、2 × 100 毫升 1N 氢氧化钠和 100 毫升盐水连续洗涤, 以硫酸镁干燥, 真空中浓缩得到一红紫色结晶固体, 将其在 150 毫升硅胶上, 用三氯甲烷作洗脱液进行快速层析, 得一黄色结晶固体产物 1.1 克 (78 %), 其熔点为 96-100 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.65 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.48 (d, 2H), 1.42 (d, 3H)

(基本上和以上制备例 H1 的产物相同)。

对 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ 的计算值: C, 58.29; H, 4.89%.

实际分析值: C, 58.29; H, 4.94%.

制 备 例 L 2

6 - 氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将 56.1 克 (0.5 摩尔) 4 - 氯苯酚、172 克 (2 摩尔) 巴豆酸和 1120 毫升甲磺酸的混合物于 92 °C 加热 20 小时, 将反应混合物冷到 0 °C, 倒在 2 升冰和 2 升水上, 用 3 × 800 毫升乙醚萃取。合并的有机层用 3 × 500 毫升水、4 × 500 毫升 1N 氢氧化钠、2 × 500 毫升水和 500 毫升盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 并真空浓缩, 得 48.5 克固体粗品, 在 1000 毫升硅胶上用乙醚: 乙烷 (1 : 10) 作洗脱剂

进行快速层析提纯。得黄色固体标题化合物 37 克 (41%), 熔点为 65-68 °C, 其化学文摘登记号为 88754-96-5 和 82320-16-9。

用制备例 L1 和 L2 的方法, 将 3-溴苯酚, 3-氯苯酚和 3-氟苯酚分别转化为 7-溴-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮 (30% 收率, 油); 7-氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮 (35% 收率, 油);

对 $C_{10}H_9ClO_2$ 的计算值: C, 61.08; H, 4.61%。

实际分析值: C, 60.86; H, 4.68%。) 和 7-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮 (35% 收率, 熔点为 46-50 °C;

对 $C_{10}H_9FO_2$ 的计算值 C, 66.66; H, 5.04%。

实际分析值 C, 66.38; H, 5.03%。)

用同样的方法, 将 2, 3-二氯苯酚转变为 7, 8-二氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮 (12% 收率, 熔点为 112-115 °C)

同样, 将 3, 4-二氟苯酚转化为 6, 7-二氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮, 收率为 19.5%, 熔点为 73-76 °C; 3-溴-4-氟苯酚转化为 5-溴-6-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮与 7-溴-6-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮之比为 2:3 的混合物, 收率分别为 9.6% 和 14.4%; 4-氯-3-乙基苯酚转化为 6-氯-7-乙基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮, 收率为 39%; 熔点为 42-45 °C。

对 $C_{12}H_{13}ClO_2$ 的计算值: C, 64.14; H, 5.83%,

实际分析值: C, 64.39; H, 5.96%。

其它各种制备例

制备例 M 1

7-氟-6-硝基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

在7毫升浓硫酸中有4.18克(23.2毫摩尔)7-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮的溶液中,在0℃下,滴加3毫升浓硫酸中有1.41毫升(30.2毫摩尔)亚硝酸(比重为1.5,90%)的溶液,历时20分钟。将反应混合物倒在100毫升的冰和水上。用150毫升乙酸乙酯萃取。有机层用4×50毫升水然后用盐水洗涤,以硫酸镁干燥,真空浓缩得5.93克浅棕色半固体。和冷乙醚一起研磨得黄色固体产物1.9克(37%),熔点为139—141℃。

$^1\text{H-NMR}$ (20:1 $\text{CDCl}_3\text{-Me}_2\text{SO}$) δ (ppm): 8.57 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=12$ Hz), 4.73 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 1.60 (d, 3H)。

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FNO}_4$ 的计算值: C, 53.34; H, 3.58; N, 6.22%。

实际分析值: C, 53.17; H, 3.72; N, 6.30%。

制备例 M 2

6-氨基-7-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

把25毫升乙酸乙酯中含前一制备例的标题产物1.2克(5.33毫摩尔)的溶液在23℃和常压下,用0.120克10%的钨-碳作为催化剂,氢化16小时,反应混合物通过硅藻土过滤,真空浓缩,残渣以15毫升1N盐酸和30毫升乙醚中进行分配。分出各层,醚层用10毫升1N盐酸萃取。合并的酸层用2×15毫升乙醚洗涤,然后用26毫升1N氢氧化钠调成碱性,用3×25毫升乙醚萃取,合并的乙醚萃取液先用水后用盐水洗涤,以硫酸镁干燥,真空浓缩,得

黄色固体产物 838 毫克, (81%) 熔点为 135—138℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.13 (d, 1H, $J=10$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J=11$ Hz), 4.40 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)。

制备例 M 3

6-氯-7-氟-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

在 7 毫升浓盐酸和 7 毫升水的溶液中加入 0.734 克 (3.76 毫摩尔) 上述制备例的标题产物。反应混合物在 60℃ 加热 10 分钟。然后在冰浴中冷却, 在其中滴加 7 毫升水中有 0.275 克 (3.98 毫摩尔) 亚硝酸钠的溶液, 历时 15 分钟。在搅拌中将此溶液缓慢加到预先配好的 7 毫升浓盐酸中含 0.482 克 (4.87 毫摩尔) 氯化亚铜 0℃ 的溶液中。当停止放出气体后, 反应混合物加热到 23℃, 然后在 60℃ 加热 10 分钟, 过滤收集生成的沉淀物, 依次用水、饱和碳酸氢钠和水洗涤, 真空中干燥得 0.540 克 (67%) 标题产物。熔点为 88—90℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.90 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=11$ Hz), 4.28 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.53 (d, 3H)。

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClFO}_2$ 的计算值: C, 55.96; H, 3.76%。

实际分析值: C, 55.65; H, 3.72%。

制备例 M 4

7-氯-6-硝基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮

将 7-氯-2-甲基苯并二氢吡喃-4-酮 (4.56 克, 23.2 毫摩尔) 在 0—5℃ 时溶于 7 毫升浓硫酸中, 并在丙酮-冰浴中冷却。用 20 分钟滴加在 3 毫升浓硫酸中含硝酸 (1.41 毫升, 比重 1.5,

90%)的溶液。将所得粘稠混合物倒在150毫升冰和水中，用200毫升乙酸乙酯萃取，分出有机层，先用4×50毫升水然后用盐水洗涤，以硫酸镁干燥，浓缩后为一褐色固体，5.8克，此固体在500毫升硅胶上层析提纯，先用5升1:10的乙醚:己烷洗脱，以除去原料，然后用5升1:5的乙醚:己烷洗脱，得白色固体标题产物2克(36%)； m/e 241(P^+)，226，199，183，169，154，141。 ^1H -NMR表明杂有44%的7-氯-8-硝基异构体。

从乙腈中重结晶得纯7-氯-6-硝基异构体，熔点为158—161℃。

对 $C_{10}H_8ClNO_4$ 的计算值：C，49.70；H，3.34；N，5.80%。

实际分析值：C，49.68；H，3.36；N，5.63%。

制备例 M 5

6-硝基-2,2-二甲基苯并二氢吡喃-4-酮

在0—5℃时，将2,2-二甲基苯并二氢吡喃-4-酮(4克，23.2毫摩尔)分批加到7毫升浓硫酸中，历时10分钟。然后在丙酮-冰浴中冷却，将在3毫升浓硫酸中的浓硝酸(比重1.5，90%，1.4毫升)滴入，历时20分钟。把所得混合物倒入100毫升冰和水中，用2×50毫升乙酸乙酯萃取。合并有机层，用4×50毫升水及盐水洗涤，以硫酸镁干燥，蒸发得固体(5.3克)，并在500克硅胶上层析提纯，依次用20:1、15:1、10:1，及5:1的己烷:乙醚溶液进行梯度洗脱，得白色固体标题产物，2.1克(39%)，薄层层析 R_f 值为0.3(1:1乙醚:己烷)； m/e 221(P^+)，206，166，120。

制备例 M 6

6 - 硝基 - 7 - 溴 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

用制备例 M 1 的方法, 将 7 - 溴 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮转化成标题产物, 其收率为 9%, 熔点为 125—128℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.27 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.57 (d, 3H).

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}_4$ 的计算值: C, 41.98; H, 2.82; N, 4.90%。

实际分析值: C, 41.80; H, 2.72; N, 4.87%。

制备例 M 7

6 - 氟基 - 7 - 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

用例 M 3 的方法, 以氟化亚铜代替氯化亚铜, 将 6 - 氨基 - 7 - 氟 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮转化成标题产物, 收率为 1%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.15 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 1.54 (d, 3H).

制备例 M 8

7 - 溴 - 6 - 氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

先用例 M 2 的氢化方法, 再用例 M 3 的 Sandmeyer 方法, 将例 M 6 的产物转化成本产物, 收率为 4%, 熔点为 67—70℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.88 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 1.51 (d, 2H).

对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrClO}_2$ 的计算值: C, 43.59; H, 2.93%。

实际分析值: C, 43.51; H, 3.00%。

制备例 M 9

6 - 氟 - 2 - 甲基 - 2H, 3H - 1 - 噻萘 - 4 - 酮 1, 1 - 二氧化物

用实施例 108 的方法，将 6-氟-2-甲基-2H, 3H-1-噻苯-4-酮转化为相应的 1-氧化物，依次，将 1 克该化合物按照实施例 110 的方法进一步氧化，产生基本上为定量收率的油状标题产物，它在静置时结晶析出，熔点为 113—114℃， m/e 95.9, 121.9 (100%), 169.9, 186.9。

制备例 M 10

6-氟基-2-苄基苯并二氢吡喃-4-酮

将制备例 A 33 的产物 — 2-苄基苯并二氢吡喃-4-酮-6-羧酸甲酯在含水甲醇中的过量一摩尔的氨的作用下转化为相应的酰胺，再蒸去溶剂和过量的氨回收该酰胺。接着，按照 Stephens 等人的条件 [J. Am. Chem. Soc., 77 卷, 1701—1702 页 (1955)]，使此酰胺的吡啶溶液与对甲苯磺酰氯作用，将酰胺转化为标题腈。此产物非常适合于用上述的方法制备 6-氟基-c-4-羟基-r-2-苄基苯并二氢吡喃-4-乙酸。

制备例 M 11

4-氯-3-甲氧基苯胺

将 2-氯-5-硝基茴香醚 (anisole) (10 克, 0.053 摩尔)、铁粉 (15 克, 0.26 摩尔) 和冰醋酸 (20 毫升, 0.355 摩尔) 在 125 毫升乙醇中混合，加入浓盐酸 (2 滴)，将混合物回流 2 小时。再加铁粉 (5 克) 和浓盐酸 (1 滴)，并继续回流 16 小时。将反应混合物冷却，倒至冰/水和乙醚等体积的混合物中，过滤并分离各层，用新鲜乙醚萃取水层；用 1N 盐酸萃取合并的乙醚层，将原来的水层和 1N 盐酸萃取液合并，用饱和的碳酸钠将 pH 调到 6，用新鲜乙醚萃取。将此乙醚萃取液用硫酸镁干燥并浓缩，得标题产物

8.2克，其熔点为77—79℃。

制备例 M 1 2

4 - 氯 - 3 - 甲氧基苯酚

将上制备例产物（8.2克、0.052摩尔）在搅拌和加热下溶于50毫升浓硫酸，冷却溶液，在搅拌下缓慢而小心地用50毫升水稀释，（相反地将溶液缓慢加于水中是更可取的）于0℃滴加在10毫升水中含亚硝酸钠（3.8克，0.055摩尔）的溶液，混合物缓慢加热至室温，搅拌15分钟，然后热到50℃，直到停止放出气体。冷却此混合物，用等体积的水稀释，以过量氯化钠饱和，再用等体积的乙醚萃取。乙醚萃取液以硫酸镁干燥，蒸发成油状物，并在250毫升硅胶上层析，用三氯甲烷作为洗脱剂，得到纯化的标题产物1.7克，它的¹H-NMR与其结构相符合，用它作为上述制备例 L 1 的原料。

制备例 M 1 3

6 - 氯 - 7 - 羟基 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

制备例 H 1 / L 1 产物（150克、0.66毫摩尔）在2毫升48% HBr 和 1 毫升冰醋酸的混合物中，于95℃加热16小时，再加2毫升48% HBr 并继续加热3天，将混合物冷却，以5毫升水稀释，用10毫升乙酸乙酯萃取，分出有机层，用水和盐水洗涤，以硫酸镁干燥，蒸发，残余物在硅胶上层析，用9:1的CHCl₃:CH₃OH作为洗脱剂，得到纯化的标题产物130毫克，它的¹H-NMR与其结构一致。

制备例 M 1 4

7 - 甲氧基 - 6 - 氯 - 2 - 甲基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮

将按照以上制备例所制备的产物（1.0 克，0.0047 摩尔）、苺基氯（1.1 毫升，1.2 克，0.0094 摩尔）和三乙胺（0.95 克，0.0094 摩尔）在 10 毫升二氯甲烷中混合并回流 18 小时，将此混合物冷却，用等体积的三氯甲烷稀释，依次用水、饱和碳酸氢钠和水洗涤，以硫酸镁干燥、蒸发，残渣在硅胶上层析，以三氯甲烷作为洗脱剂，得 0.61 克产物，它具有与其结构一致的 $^1\text{H-NMR}$ 。

cpch 866679

勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说 明 书	3	4	硝基氨基	硝基 氨基
	8	11, 13	酮二	酮/二
	10	9-10	乳酸乙酯 L-苯	乳酸乙酯或 L-苯
	18	9	48·59	48·49
	40	6	内游浆	内淤浆
	41	4	o-氯—	8-氯—
	49	倒 2	二氯	二氢
	51	10	甲基 1-3	甲基-3
		14	2·3 克	0·23 克
	68	倒 2	$[\alpha]^{25}$	$[\alpha]^{25}_D$
	69	7	40 分钟	40 小时
	89	15	芳基	苯基
	104	16	150 克	150 毫克