

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C 49/753

C07C 49/755

A61K 31/12

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93114713.1

[45]授权公告日 2000 年 4 月 26 日

[11]授权公告号 CN 1051758C

[22]申请日 1993.11.22 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 93114713.1

[30]优先权

[32]1993.1.15 [33]US [31]004,972

[73]专利权人 宇宙制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 L·C·福特

[56]参考文献

0154528 1985. 9. 11 0749/753

0154528 1985. 9. 11 0749/753

EP0154528 1985. 9. 11 C07C49/753

GB1478671 1977. 7. 6 C07C49/755

审查员 刘广新

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

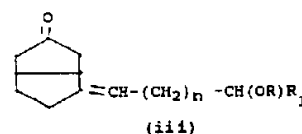
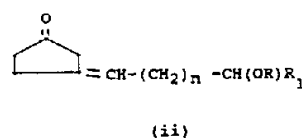
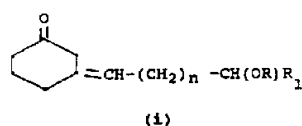
代理人 孟八一 姜建成

权利要求书 4 页 说明书 43 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 抗雄性激素的单环烯烃和双环烯烃

[57]摘要

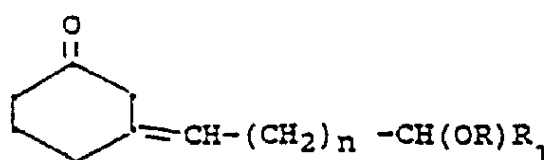
本发明涉及式(i)、式(ii)和式(iii)的化合物,其中 R 为 H、1—6 个碳原子的烷基、或 CO—R₂,其中 R₂是 1—6 个碳原子的烷基;R₁为 H、CH₃、或(CH₂)_m—CH₃;n 是一个 2—10 的整数,m 是一个 1—6 的整数,这些化合物具有在非必需雄性激素受体部位抗雄性激素的活性,可用于治疗患有痤疮、男性秃发、粘连和瘢痕瘤的哺乳动物(包括人),也可有效地治疗与雄性激素受体有关的其他疾病或症状,还对于某些微生物和真菌的新陈代谢过程具有抑制作用。



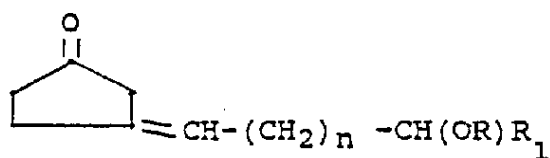
ISSN 1000-8424

权 利 要 求 书

1. 选自式(i)和式(ii)化合物的化合物,



(i)



(ii)

其中 R 为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、或 CO-R₂, 其中 R₂ 是具有 1-6 个碳原子的烷基;

R₁ 为 H、CH₃, 或 (CH₂)_m-CH₃;

n 是一个 2-10 的整数;

m 是一个 1-6 的整数。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有式(i)。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 n 是 3, R₁ 是 H。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R 是 H。

5. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R 是 CH₃。

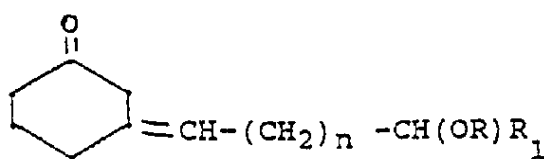
6. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 n 是 3, R₁ 是 CH₂CH₃。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R 是 H。

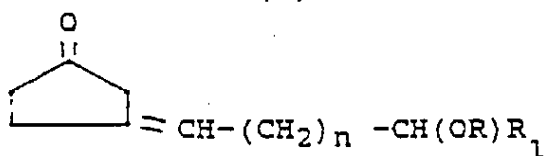
8. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R 是 CH₃。

9. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R 为 CO-R₂。

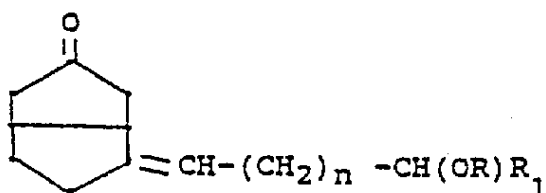
10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有式(ii).
11. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 n 是 3, R_1 是 H.
12. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 R 是 H.
13. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 R 是 CH_3 .
14. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 n 是 3, R_1 是 CH_2CH_3 .
15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 R 是 H.
16. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 R 是 CH_3 .
17. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 R 为 $CO-R_2$.
18. 选自式(i)、式(ii)和式(iii)化合物的化合物的用途, 用于制备用于阻断哺乳动物中雄性激素受体部位或控制具有雄性激素受体部位的真菌微生物生长的药物:



(i)



(ii)



(iii)

其中 R 为 H、具有 1-6 个碳原子的烷基、或 $CO-R_2$, 其中 R_2 是

具有 1-6 个碳原子的烷基;

R_1 为 H、 CH_3 或 $(CH_2)_m-CH_3$;

n 是一个 2-10 的整数;

m 是一个 1-6 的整数。

19. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物适于局部给药, 并进行局部施用。

20. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物适于体内给药, 并进行体内给药。

21. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对患有痤疮的哺乳动物给药的。

22. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对患有男性秃发的人体给药的。

23. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对患有瘢痕瘤的哺乳动物给药的。

24. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对哺乳动物约药的, 目的是促进弹性蛋白的合成。

25. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对具有异物性乳房插入物的女性给药的, 目的是减少在插入物周围形成的成纤维细胞囊。

26. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是进行局部给药的, 目的是治疗人体的起皱纹的皮肤。

27. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对患有阿耳茨海默氏病的人体给药的。

28. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对患有酵母菌感染的人体给药的。

29. 权利要求 18 的用途, 其中药物组合物是对患有骨关节炎的

99 08.71

人体给药的。

说明书

抗雄性激素的单环烯烃和双环烯烃

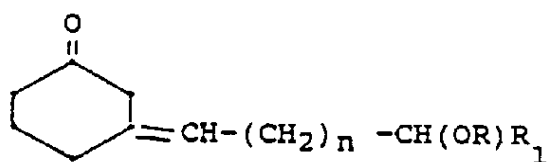
本发明涉及包含具有抗雄性激素活性的单环烯烃及双环烯烃的新的化学组合物。本发明还涉及具有抗雄性激素活性的药物组合物, 以及治疗哺乳动物(包括人)的疾病和症状(其中抗雄性激素药物对这些病症有益)的方法。而且, 本发明还涉及用抗雄性激素剂控制微生物和真菌的生长。

早已知道雄性激素(男性激素)涉及某些疾病和不良症状如男性脱发、痤疮和粘连的形成(特别是在腹部手术后)以及瘢痕瘤的发展。而且, 雄性激素还促进某些微生物和真菌的生长。雄性激素拮抗剂, 也叫作抗雄性激素剂, 是这样一些化合物, 这些化合物阻断由雄性激素激活的受体部位, 而不在其受体部位引起类似雄性激素的反应。在先有技术中已经认识到雄性激素拮抗剂或抗雄性激素剂对治疗或缓解上述症状和相关疾病和症状有良好的效果。

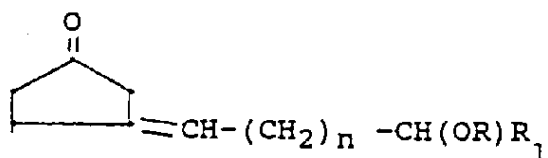
最近, 随着药理学的日益完善, 人们已经认识到至少有两种类型(亚型)雄性激素受体, 而且对于治疗目的来说, 希望仅仅选择性地阻断涉及上述疾病或症状(痤疮、男性秃发、瘢痕瘤等)的所谓非必需的雄性激素受体。本发明涉及仅仅对这些非必需雄性激素受体具有显著选择性拮抗效果的化合物, 这些化合物因而可用于治疗痤疮、男性秃发、粘连和瘢痕瘤等, 但没有某些其它抗雄性激素药物所具有的不良的抗雄性激素的效果(如男性性欲或男性性功能方面的疾病)。

美国专利 4, 689, 345 号 (Kasha 等) 描述了某些双环烷烃, 这些双环烷烃具有抗雄性激素效果并可用于治疗痤疮、男性脱发、粘连和瘢痕瘤, 同时也具有对某些微生物和真菌生长的抑制效果。美国专利 4, 689, 345 号描述的化合物包括 [3. 2. 0] 庚烷-7-酮部分和烷基部分。美国专利 4, 689, 345 号描述的数种体外和体内试验和测定方法也可用于试验和测定本发明化合物。

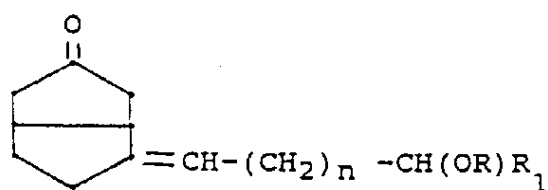
本发明涉及具有式 (i)、(ii) 和 (iii) 的新的化合物,



(i)



(ii)



(iii)

其中 R 为 H、具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 或为 CO-R₂, 其中 R₂是具有 1 至 6 个碳原子的烷基;

R₁ 为 H、CH₃、或 (CH₂)_m-CH₃;

n 为一个 2 至 10 的整数, 并且

m 为一个 1 至 6 的整数。

本发明化合物具有理想的抗雄性激素活性，因为这些化合物可有效地用于治疗患有痤疮、男性脱发、粘连和瘢痕瘤的哺乳动物（包括人）。这些化合物也可有效地用于治疗其它与雄性激素受体相关的疾病或症状，例如女性乳房增大手术后乳腺囊的不良形成和阿耳茨海默氏病的症状。这些化合物对某些微生物和同一种类的真菌的新陈代谢也具有抑制作用，其中上述新陈代谢通常已知是可由抗雄性激素化合物控制的。这样的微生物和真菌包括对农业造成损害的镰刀菌属的各菌种和病原有机体如假丝酵母属、放线菌属、诺卡氏菌属、隐球菌属、球拟酵母属、曲霉属等等。本发明化合物具有仅对非必需雄性激素受体具有显著选择性的拮抗剂样作用，因而基本上没有常规抗雄性激素药物的不良副作用（性欲和男性性功能降低）。

本发明书中的化学术语和名称涉及并包括其术语或名称在经典有机化学中使用的定义范围内的化合物。本发明化合物含有双键，因而可能有反式和顺式（E 和 Z）异构体。另外，本发明化合物可能含有一个或多个手性中心，因而可以对映的和非对映异构的形式存在。本发明的范围打算包括所有这些异构体本身，以及顺式和反式异构体混合物、非对映异构体混合物和对映体（旋光异构体）的外消旋混合物。

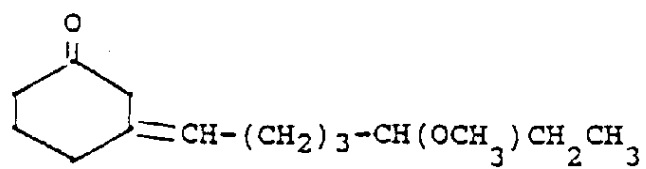
本发明的新化合物具有前述结构，并如式 (i)、(ii) 和 (iii) 所示。

本发明优选的化合物，关于式 (i)、(ii) 和 (iii) 中所用的符号，是其中 R 为 H 或低级烷基的那些化合物，更优选地是其中所说低级烷基为 OCH_3 的化合物。

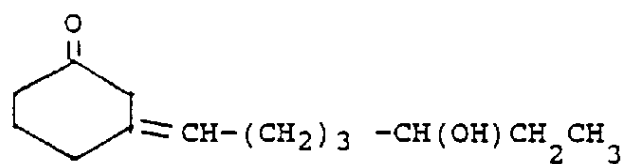
关于符号 R_1 ，本发明优选的化合物是其中 R_1 为 H 或 CH_2CH_3 的

化合物。而且, 本发明优选的化合物是其中 n 为 3 的化合物。

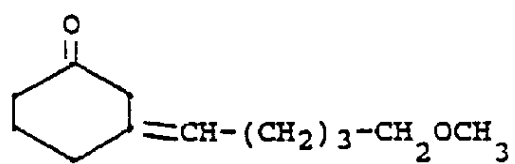
本发明最优选的化合物如下所示, 为化合物 I 至 XII。



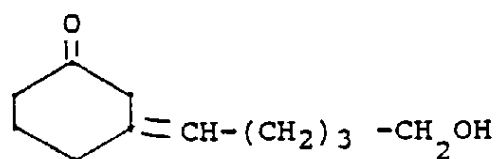
(化合物 I)



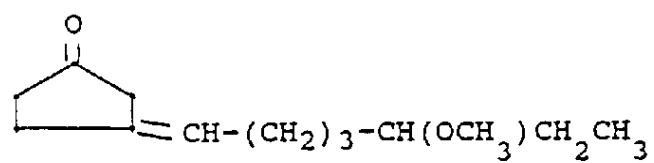
(化合物 II)



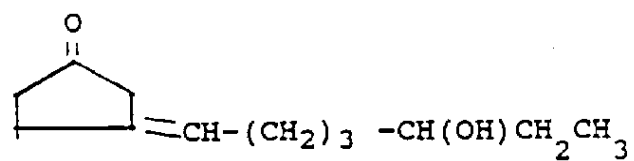
(化合物 III)



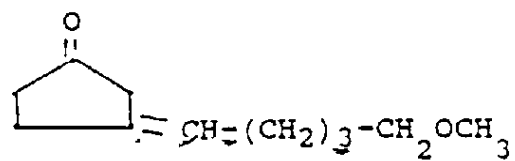
(化合物 IV)



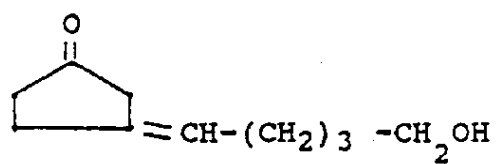
(化合物 V)



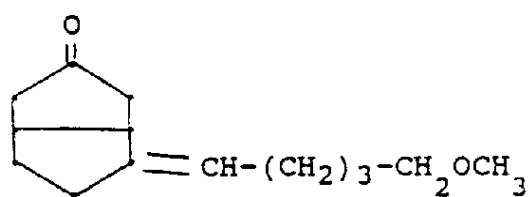
(化合物 VI)



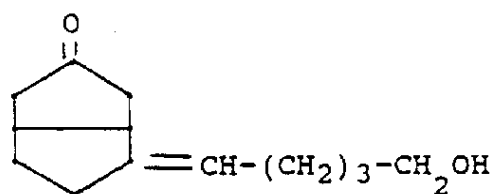
(化合物 VII)



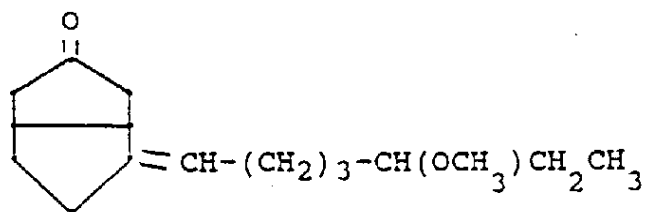
(化合物 VIII)



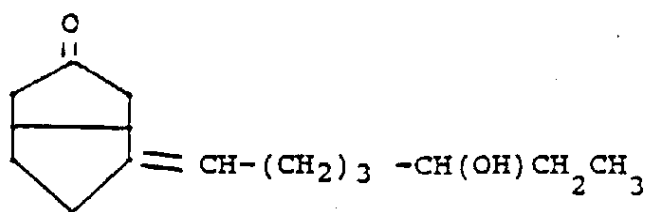
化合物 IX



化合物 X



化合物 XI



化合物 XII

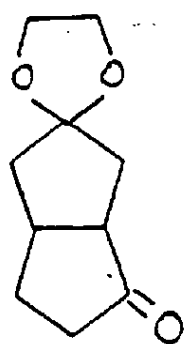
本发明化合物的合成方法

一般而言, 相应于式 (i) 的本发明化合物是作为 3-(乙酰氧基)-环己酮与从三苯基膦和溴代或(氯代)烷氧基烷烃衍生得到的三苯基膦盐之间的反应产物之一而得到的。

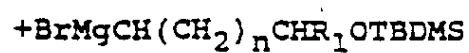
相应于式 (ii) 的本发明化合物是作为 3-氯环戊酮与由通式 $\text{X}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}(\text{OR})\text{R}_1$ 化合物 (其中 X 为卤素, 其它符号具有式 (ii) 中所给出的定义) 衍生的格氏试剂之间的反应产物之一而获得的。

按照反应方案 1 获得了相应于式 (iii) 的本发明化合物。在该反应方案中可以看见, 螺 [双环 [3.3.0] 辛-7, 2'-[1, 3] 二氧戊环-2-酮 (化合物 XIII, 由双环 [3.3.0] 辛-7, 2'-二酮衍生的单缩酮) 与式 2 格氏试剂 (其中符号 n 和 R 如式 (iii) 中所定义, “TBDMS” 指叔丁基二甲基甲硅烷基) 反应, 所得到的式 3 叔醇然后通过吡啶中与亚硫酸氯反应进行脱水得到式 4 的烯烃混合物, 通过用氢氟酸水溶液处理进行脱保护, 除去形成“乙二醇”部分的缩酮并除去叔丁基二甲基甲硅烷基, 得到式 5 的烯烃混合物。用色谱法分离该烯烃混合物得到式 (iii) 化合物, 其中 R 基团如 (iii) 中所定义, 为 H。用习用方法, 例如用酰氯、酸酐进行酰化作用或者用烷基卤化物进行烷基化

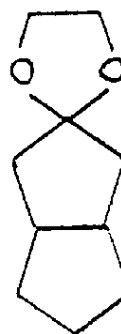
作用,可以得到其中 R 为 H 的化合物的酰基化或烷基化衍生物。



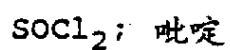
化合物 XIII



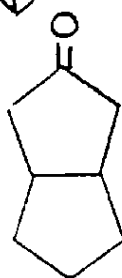
式 2



式 3



式 4

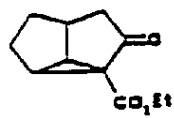


式 5

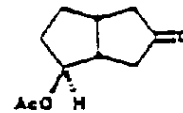
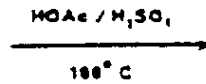
反应方案 I

根据反应方案 2 中所说明的反应顺序可以获得反应方案 1 的起始原料, 即螺[双环[3.3.0]辛-7, 2'-[1, 3]-二氧戊环-2-酮(化合物 XIII)。按照该反应方案, 在乙酸中将 3-氧代三环[3.3.0.0^{2,8}]辛-2-基羧酸乙酯(化合物 XI V) 与硫酸反应得到外型-6-乙酰氧基双环[3.3.0]辛-3-酮(化合物 XV)。至于化合物 XIV, 参见 Callant 等人在 Tetrahedron 37, 2079-84(1981)中公开的文献方法, 该文献在此引用作为参考。化合物 XV 的酮官能团然后通过用乙二醇形成缩酮进行保护, 得到化合物 XVI。用碱处理除去化合物 XVI 的乙酰基, 所得到的仲醇(化合物 XVII)用重铬酸吡啶鎓(PDC)氧化得到化合物 XIII。按照 Corey 等人, Tet. Lett., 399-402(1979)中的方法进行重铬酸吡啶鎓的氧化反应, 该文献在此引用作为参考。

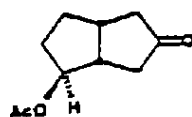
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28



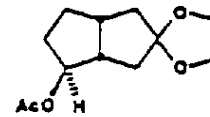
XIV



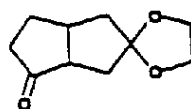
XV



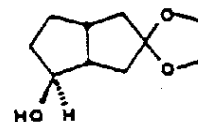
XV



XVI



XIII



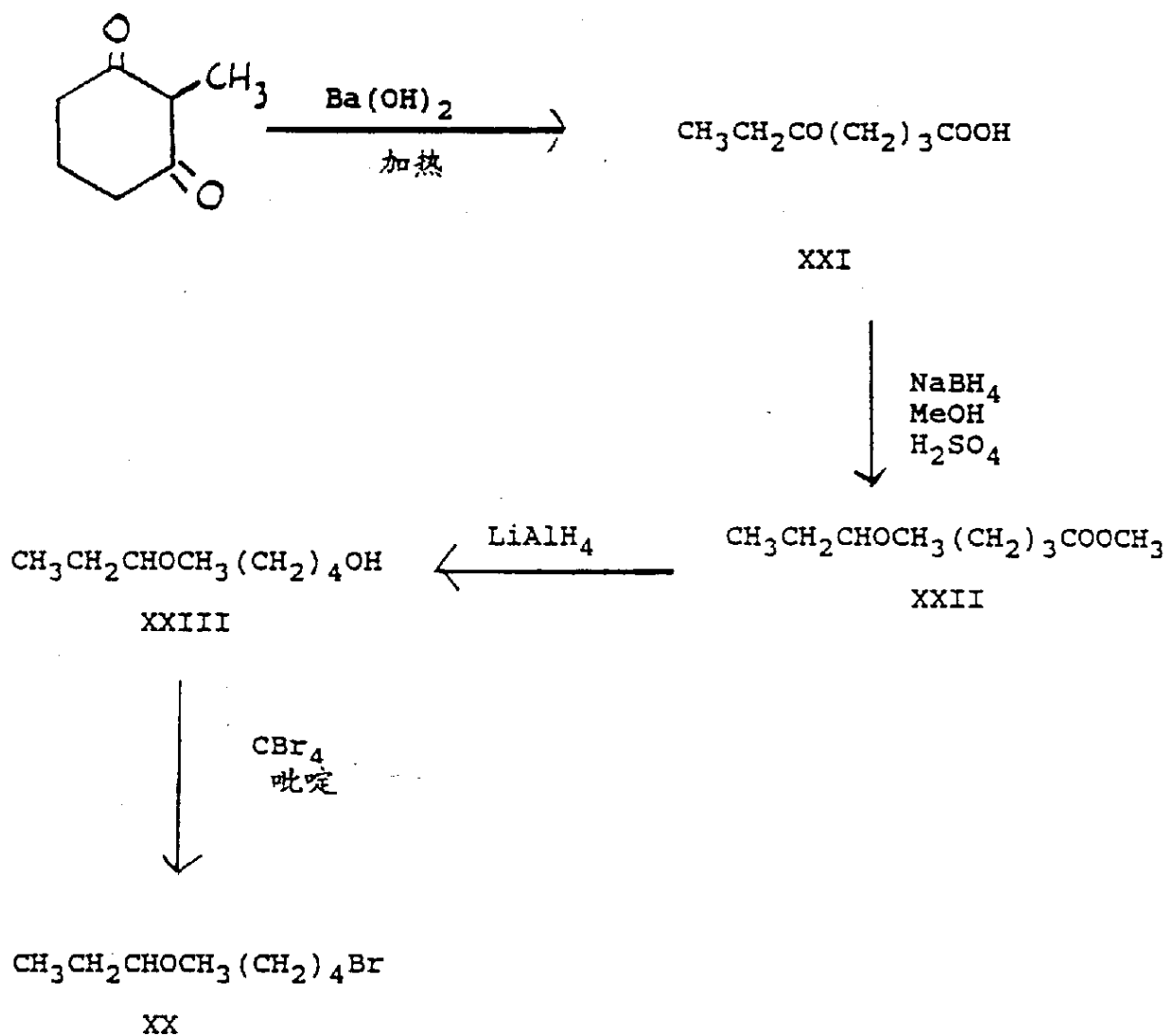
XVII

反应方案 2

将侧链引入本发明化合物中的试剂的制备,即用于合成式(i)化合物的溴代或氯代烷氧基烷烃、用于合成式(ii)化合物的通式 $X-CH_2CH=CH(CH_2)_{n-2}CH(OR)R_1$ 化合物、和式2的试剂(参见反应方案1)的制备,可以按照文献中公开的合成方法制备,这些试剂的制备是普通有机合成技术人员的技术可达到的。为了说明,给出了以下实例。

1-溴-5-甲氧基庚烷(化合物XX)是用于制备优选的化合物I和II的试剂。按照反应方案3,从市售的2-甲基-1,3-环己二酮开始制备化合物XX。因而,参见反应方案3,2-甲基-1,3-环己二酮与碱($Ba(OH)_2$)反应得到5-氧代庚酸(化合物XXI)。然后将5-氧代庚酸(化合物XXI)的氧代官能团还原,所得的羟基与羧基一起进行甲基化得到5-甲氧基庚酸甲酯(化合物XXII)。还原($LiAlH_4$)后来的羧酸酯基得到5-甲氧基-1-庚醇(化合物XXIII),然后化合物(XXIII)与四溴化碳反应得到1-溴-5-甲氧基庚烷(化合物XX)。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28



反应方案 3

1-溴-5-甲氧基戊烷 (化合物 XXX) 是用于制备优选的化合物 III 和 IV 的试剂。化合物 XXX 可由 5-溴-1-戊醇 (化合物 XXXI) 制备。依次地, 5-溴-1-戊醇 (化合物 XXXI) 可由 5-溴戊醇-1-乙酸酯 (化合物 XXXII) 水解得到, 而化合物 XXXII 本身可按照美国专利 2, 922, 788 号中描述的方法 (Parcel) 由四氢吡喃制得, 在此引用该专利说明书作为参考。

1-氯-5-甲氧基-2-庚烯 (化合物 XL, 沸点 93-95°C) 是用于制备优选的化合物 V 和 VI 的试剂。化合物 XL 可用有机化学技术人员的技术由市售的 5-羟基-1, 4-庚二烯制得。例如, 在强碱 (金属钠) 存在下, 用溴代甲烷将后者进行甲基化, 然后用氯化氢加成至使一个双键饱和。化合物 XL 是该加成反应的少数产物, 但仍然可由蒸馏法或其它常规技术分离出。

1-氯-5-甲氧基-2-戊烯 (化合物 L) 是用于制备优选的化合物 VII 和 VIII 的试剂。化合物 L 可由市售的 5-羟基-1-戊炔在强碱 (金属钠) 存在下首先与溴代甲烷反应, 然后对三键加成一分子氯化氢气体而制得。加成反应伴随着双键的迁移, 并且化合物 L 是少数产物, 但仍然是可分离的产物 (沸点 82-84°C)。

式 2 的试剂 (参见反应方案 1) 用于制备相应于式 (iii) 的化合物, 具有 5 碳链和 7 碳链的该试剂分别用于合成优选的化合物 IX、X、XI 和 XII。这些试剂可用有机化学技术人员的技术, 通过将合适的 1-卤代-羟基烷烃与叔丁基二甲基甲硅烷基氯反应而制得。例如, 1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-溴代戊烷或相应的 5-氯代化合物 (用于合成优选的化合物 IX 和 X 的试剂) 可通过将相应的伯醇与叔丁基二甲基甲硅烷基氯反应制得。

生物学实验结果和临床实验结果

按照详细地描述于美国专利 4, 689, 345 号中的许多试验, 可以证实本发明化合物有益的抗雄性激素活性。在此引用美国专利 4, 689, 345 号的说明书作为参考。以下描述了由本发明的新化合物获得的试验结果和临床数据, 同时还简述了本发明化合物所治疗的疾病、症状的性质以及应用了本发明化合物的试验。

寻常性痤疮

已知雄性激素偶发性地加剧导致寻常性痤疮和许多其它类型痤疮的一系列反应。雄性激素刺激皮脂腺产生皮脂, 然后通过人群中无处不在的细菌作用于皮脂产生游离脂肪酸, 然后游离脂肪酸即扮演炎症介体的角色。一些治疗用药程式可用于上述“痤疮发展”阶段的每一阶段。例如, 抗生素可局部和/或全身用药以减少皮肤上细菌的数目, 脱皮屑剂如过氧化苯甲酰可用以降低皮肤的油脂物, 或者维生素 A 类似物如全反维生素 A 酸 (Ortho) 或 Acutane (Hoffman LaRoche) 可用以减少油脂的合成。然而, 这些先有技术治疗的不利之处是现有治疗方法损害脂肪酸代谢, 这对皮肤、肝脏、特别是对发育的胎儿有严重的副作用。

在测定雄性激素与核受体结合的抑制试验中, 皮脂腺试样得自于由于美容缘故而进行了痤疮损伤切除手术的病人, 在这些得自于具有严重寻常性痤疮病人的离析的皮脂腺试样中, 其中 58 - 86% 的雄性激素受体发现可被化合物 II 阻断。

寻常性痤疮的临床实验

十五个志愿者, 年龄为 22 - 27 岁, 诊断有严重寻常性痤疮史, 他们都看过了皮肤科医生, 并对患处每日两次施用 0.5mg 化合物 I (溶

解在乙醇中)。所有这些受试人员中,在第二周治疗后没有出现新的痤疮损伤,在第三周治疗后得以缓解和消除。

男性脱发

发有报道,随着年龄增长,男性前额头发普遍脱落或变稀。在这种由遗传决定的症状中,在经历了头发移植术的男性患者中更清楚地确定了雄性激素新陈代谢的作用。本发明人的研究表明在秃发、前额组织和头发生长、枕骨组织之间的雄性激素受体蛋白间有显著差别。

前额(秃发)组织被用于试验受试者抗雄性激素剂的效果

男性脱发的临床试验

十个志愿者,年龄为27-38岁,对其秃发(前额)部位施用化合物I,每日两次、每次施用0.5mg。化合物以乙醇溶液施用。用滤纸吸留落发计数,这些受试人员每日脱落的头发为75-177根。经上述疗法治疗六周后,每日落发少于七根。用药十周后可看见末端头发重新长出,而且没有副作用。

男性脱发

在从经历了头发移植手术的患者秃发前额组织得到的组织样品中,以下百分数的过剩(非必需的)前额受体被本发明示例化合物阻断。

	化合物 I	化合物 III	化合物 VII	化合物 XII	CL
	*1:100	*1:100	*1:100	*1:100	*1:1000
病人					
1	88	80	71	49	68
2	95	81	69	46	20
3	90	80	72	50	69

4	95	82	68	55	75
5	95	84	59	52	72

* 二氢睾酮(DHT)与“抗雄性激素”受试化合物之比

CL = CYOCTOL™

化合物活性的生物学试验(核受体)

雄性激素的核受体具有很大的温度不稳定性。除非组织被用作组织培养移出物,否则立即将其冷冻至 0°C,然后立即切碎并置于合适的组织培养介质中。从 New England Nuclear 或者 Amersham 获得放射性标记的甾族化合物。所有其它的化学制品是试剂级的,从销售渠道获得。

向³H 或¹⁴C 放射性标记的二氢睾酮(或其它性甾族化合物)加入含有核受体的悬浊液以使得放射性标记的甾族化合物最终浓度至少达到 2.0、1.0、0.6、0.3 和 0.1 5nM。应当注意到,在不同实验中有时使用其它浓度的甾族化合物。同时,如果需要,可预先用 0.5% Dextran T-70-gelatin 活性炭处理以除去外源性的性甾族化合物。

将放射性标记的甾族化合物与受体试样反应,维持一个合适的时间间隔(1-24 小时),除去未结合的放射性标记的甾族化合物并以闪烁计数器对等分试样计数。通过加入 200 倍过量的未标记的甾族化合物测定各个放射性标记的甾族化合物浓度下的非特异性结合。

然后用经 McGuire 建议完善后的 Scatchard 的方法测定特异性受体结合。

通过将受试化合物以各种最终比率加入到放射性标记的甾族化合物中,通常比率为0:1至 10^4 :1,分别测定抗雄性激素活性。

抗雄性激素活性的组织培养测定法

由手术移出物或市售渠道建立的组织培养系被作为最终“移植”而在实验之前接种在至少三个75cm³的烧瓶中。取出细胞并在计数后将其置于36孔组织培养盘上,每个浓度的受试甾族化合物使用一个36孔培养盘。通过加入200倍过量未标记的甾族化合物测定非特异性结合。通过以0:1至 10^4 :1的比率将受试化合物加入到甾族化合物中分别测定抗雄性激素活性。培育后,用闪烁计数器测定放射性。

如前面实例中那样测定特异性结合。与甾族化合物结合测定法有关的进一步信息可由美国专利4,689,345号的说明书(在此引作为参考)中得到,也可由下面文献得到,即

Scatchard, G. The Attraction of protein for small molecules and Ions Ann. N.Y. Acad. Sci. 51: 660-672, 1949;
Chamness, G. C. 和 McGuire, W.L., Scatchard, plots: Common Errors in Correction and Interpretation Steroids 26(4) : 538-542, 1975.

抗真菌活性

本发明人早期研究和一些其它研究人员的研究确定了在大多数真菌有机体内存在性甾族化合物受体。

而且,目前临床上可获得的抗真菌药物,如两性霉素B,具有非常明显的肾毒性及其它器官副作用。因此,能控制真菌生长的本发明化合物在单独使用或者与习用抗真菌化合物结合使用时都是有价值

的。

抗真菌临床研究

7个志愿者,患有慢性(≥ 7 次感染/每年)假丝酵母菌性阴道炎,将化合物 I 吸附在 clotrimazole (100mg/栓剂)上用于阴道内使用。将都经历了菌体培养和临床治疗的所有7个志愿者与只有2/7在进入研究之前接受了菌体培养和相同药物以相同给药方法进行的临床治疗的志愿者进行比较。

抗真菌试验(续)

已经发现,作为向受试介质中加入 1×10^{-3} M 化合物 II 的结果,由镰刀征属菌种产生的霉菌毒菌降低了 79%。

在世界范围内谷物的腐败和损耗的最重要的原因是谷物被霉菌毒菌污染。这些有机体,特别是镰刀征属的各菌种,具有很高水平的性甾族化合物结合蛋白。而且,一些这类霉菌毒菌如 zearalone、zearalenol 也是雌性激素,因而进一步强调了这些真菌中性甾族化合物的作用。

体外抗真菌试验

加入 1×10^{-8} M 化合物 II,通过两次以上连续稀释试管法降低两性霉素 B 抗新型隐球菌和 *Coccidioides immitis* 的最小杀真菌浓度(MFC)。同样用抗新型隐球菌和 *Coccidioides immitis* 的本发明化合物的类似浓度,发现类似的 MFC 降低。

另外,在上述有机体的分离体中,DHT:抗雄性激素剂为 1:100 的浓度时,特异性 DHT 结合被降低了 57% 至 93%。

临床皮肤试验(抗皱效果)

十个志愿者,向这些患者侧脸裂每次施用 0.1mg 化合物 I,每日

两次。在该九十天的研究之前和最后,将活化后的牙印模聚合物轻轻压迫研究部位。进行扫描电子显微术,所有病人的“孔洞”大小明显减小并且在所有可测量区域内皱纹表面积也减少 40% 以上。

十个志愿病人,年龄为 30-55 岁,向其耻骨弓上的区域施用化合物 I,每次 0.5mg,每日施用两次。选用该处区域是因为在这些人群中该皮肤区域没有被阳光紫外辐射损伤。另外,该区域在雄性激素新陈代谢过程中很活泼并具有高的瘢痕瘤形成的发生率。在此研究之前和最后,病人经受该区域的钻取活组织检查。将组织保藏于 -70°C 直至分析弹性蛋白和胶原为止。所有研究病人中,胶原的量不受影响,但是弹性蛋白的从头形成(合成)是很显著的。由于弹性蛋白的合成一般在 25 岁前停止,因此该数据证实了本发明化合物极好的临床反应。

阿耳茨海默氏病(临床效率)

神经胶质细胞被认为对于在身体其它部位的成纤维细胞上的中枢神经系统(CNS)具有许多功能。而且,本发明人的研究业已证实神经胶质细胞在其细胞核内具有雄性激素受体。

尽管尚不清楚阿耳茨海默氏病的病因及其许多病理生理学,但已确定了大脑皮层萎缩和神经胶质细胞的“瘢痕形成”。

给五名一期阿耳茨海默氏病患者口服施用 0.5mg 化合物 I,每日两次。志愿病人的家属观察到了通过两周治疗,这些患者的认识、可动性、识别能力和身体活动得以改善,三个月的研究期后,患者病情消退。

骨关节炎的治疗

十二个患者,年龄为 55-78 岁,诊断患者骨关节炎,每日一次用

1mg 化合物 I 治疗。将试验物质施用在腕、膝或者手周围的皮肤上。在腕或膝上施用时, 用聚合物、弹性敷料覆盖在皮肤上, 或者当在手上施用时, 使用封闭的聚合物手套。将皮肤覆盖 1 小时然后除去封闭的敷料。每四至七天, 所有的患者均注意到了明显的疼痛减轻, 到第十四天, 所有患者均增加了可动性。另外, 所有患者都能减少其非甾族抗炎药物的剂量。

乳腺囊形成的抑制

在为改造或美容指示而进行的乳房增大手术后的乳腺囊的形成是这些手术最显著和潜在的损形并发症。这种囊形成于 5-90% 的患者中。在本发明人的早期研究中, 由于病理组织学的表象和囊组织中很高浓度的非必需雄性激素受体蛋白的存在, 这个问题被看作为皮下瘢痕瘤。在本试验中手术移出物是从为合适的外科要求而进行乳腺囊外科切除术的患者身上得到的。这些移出物在组织培养物中确定。

乳腺囊(临床效率)

五个志愿患者, 以前经受过乳房增大并随后发展成双侧变形性囊的形成, 以 0.1% 浓度的乙醇溶液局部施用化合物 I, 每日两次。30 天后, 在所有患者中乳腺囊大量减少以致轻轻压挤即使其破坏。患者继续施用该化合物, 再维持 60 天, 没有进一步的再囊化复发。

乳腺囊成纤维细胞——组织培养物

被阻断的过量(非必需的)雄性激素受体的百分数。

		化合物 #I	化合物 #IV	化合物 #VIII	化合物 #IX	
患者	#	1:100	1:100	1:100	1:100	CL 1:1000
1		86	76	69	46	77
2		90	79	60	49	64

3	95	81	58	44	78
4	96	82	59	44	81
5	89	70	62	51	61

CL = CYOCTOL™

全细胞

被阻断的过量(非必需的)雄性激素受体的百分数

患者	#	化合物 #I	化合物 #IV	化合物 #VIII	化合物 #IX	CL 1:1000
		1:100	1:100	1:100	1:100	
1		86	72	62	42	66
2		89	73	60	46	71
3		79	64	57	49	55
4		87	76	49	51	73
5		78	49	53	50	48

CL = CYOCTOL™

生物学测定法——瘢痕瘤和囊

瘢痕瘤是最常见的一类伤口愈合疾病,是可追溯至公元前 2500 年被写在史密斯纸莎草纸上的最早被描述的一类皮肤症状。几项研究注意到了性激素在瘢痕瘤中的作用,但是是本发明人的研究证实了在这些组织中存在显著高水平的雄性激素受体。

在瘢痕瘤手术移出物以及全瘢痕瘤组织的均浆体中测定了本发明化合物的效果。手术移出物是从经受了手术取出其瘢痕瘤的病人身上无菌获得的。按照标准方法在组织中确定了移出物。

化合物被指定为 DHT 对化合物的最终结合分别是 1: 4、1: 10、1: 100、1: 1000、1: 10000。

化合物阻断只在非必需受体中的 DHT 受体蛋白,即使在 $10^4: 1$

的剂量时也不阻断在必需受体中的 DHT 受体蛋白。

在全组织试样中得到了非常相似的结果。

瘢痕瘤

被阻断的过量(非必需的)雄性激素受体的百分数。

患者	#	化合物 #I 1:100	化合物 #II 1:100	化合物 #III 1:100	化合物 #IX 1:100	CL 1:1000
1		98	88	72	33	80
2		95	88	66	39	83
3		98	81	68	46	79
4		90	74	69	35	68
5		98	82	72	41	81

CL = CYOCTOL™

瘢痕瘤(成纤维细胞)

被阻断的过量(非必需的)雄性激素受体的百分数。

患者	#	化合物 #I 1:100	化合物 #II 1:100	化合物 #V 1:100	化合物 #X 1:100	CL 1:1000
1		95	87	79	46	77
2		95	85	70	51	72
3		95	80	69	49	68
4		97	82	70	51	84
5		98	83	72	39	78

CL = CYOCTOL™

瘢痕瘤临床试验

以估计的瘢痕瘤体积的 $0.2\text{mg}/\text{cm}^3$ 计的剂量，将化合物 I 对患有瘢痕瘤的志愿者进行损伤内注射。首次剂量 1 周后的第二次剂量后，3/5 患者的瘢痕瘤完全消退。第三次损伤内注射给药后，剩余 (2/5) 患者的瘢痕瘤完全消退。

将化合物 I 悬浮在基质中，以 0.01% 的浓度每日两次施用在 5 个志愿者的瘢痕瘤上。40 - 60 天时瘢痕瘤减少 50%，150 - 180 天时消退至正常的 *cistothrix*。这种用药法的效果明显比损伤内注射法慢。

粘连的生物学测定法

人类女性中不随意不孕的最常见的原因是慢性盆腔炎后遗症。而且，上述实例中具有非常相似病理组织学表象的致密粘连也是长期手术并发症的最常见和重要的原因。

这些致密的粘连和瘢痕瘤或肥大 (*hypertroplice*) 瘢痕组织的病理组织学表象中所见到的胶原和成纤维细胞的致密库并非不同。而且，和瘢痕瘤一样，这些致密粘连具有升高水平的雄性激素受体蛋白，和“正常”水平的雌激素和孕酮 (*progesterone*) 受体。

在体内和体外都测定了本发明这些抗雄性激素的化合物对这些异常组织的效果。

将 Hammill 等人，A Rat Model of Unilateral Utero - Tubo - Ovarian Abscess，REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES, Vol. 6, Supplement 1 - 5, March - April 1984 中所述的输卵管卵巢脓肿模型被用于评估大白鼠中这些化合物对粘连形成的效果。简言之，这种模型使用厌氧和需氧细菌，产生了其刺激与人类临床刺激非常相似的脓肿。

给大白鼠静脉内施用 Primaxin (MSD) 并腹膜内施用本发明化合物。在第十二周时处死动物, 按照给盆腔炎分期评分的 Gainesville 方法为所得的瘢痕打分。应当注意到这些化合物在这些剂量时没有抗菌活性, 因而 Primaxin (MSD) 对于防止动物因脓毒性休克而死亡是必不可少的。而且, 也应当注意到, Primaxin (MSD) 是因此临床适应症而被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的。

显然, 本发明化合物能很有效地防止此输卵管卵巢脓肿模型的粘连。

粘连的大白鼠模型

粘连的评分等级	Primaxin (MSD)	Primaxin + 化合物 I
	IV, n = 8	O, n = 8
	III, n = 2	I, n = 2

人体的手术粘连

临床明显的致密粘连是从被诊断为从前有盆腔炎病史且因妇科适应症而进行的妇科手术的病人身上药得的。按照上述方法培养这些手术移出物。

很显然, 所有的受试化合物都以在临床上能容易且方便达到的比率使用。

临床致密的腹内粘连的手术移出物是从诊断有这些粘连继发性并发症的一般手术病人身上获得的。

被阻断的过量(非必需的)雄性激素受体的百分数。

	化合物 #I	化合物 #II	化合物 #VI	化合物 #IX	
患者	1:100	1:100	1:100	1:100	Cl 1:1000
1	88	72	58	37	70

2	86	74	57	41	70
3	88	79	59	46	69
4	91	75	62	49	74
5	78	69	60	35	51

CL = CYOCTOL™

粘连(成纤维细胞)

被阻断的过量(非必需的)雄性激素受体的百分数

	化合物 #I	化合物 #II	化合物 #VI	化合物 #IX	
患者	1:100	1:100	1:100	1:100	Cl 1:1000
1	77	70	69	56	43
2	89	75	41	42	66
3	87	80	60	41	59
4	85	79	55	55	86
5	79	80	59	53	42

CL = CYOCTOL™

上述临床试验已提供了本发明化合物的给药实例。一般来讲, 依待治疗或待减轻的疾病或症状的不同, 本发明化合物可以以这样的药物组合物, 即它们在本领域中通常用于所期望的给药途径, 进行局部或全身给药。具体地讲, 洗发剂、软膏剂和经皮的缓释组合物可用于本发明化合物的局部给药。洗发剂在治疗男性脱发中具有特别的优势。本发明化合物的全身给药可以通过口服剂量单位, 诸如片剂、胶囊剂及液体口服剂量单位。舌下给药和经颊栓剂给药以及注射给药也是可行的。用本发明化合物控制发酵过程可以通过在适宜溶剂(例如乙醇)中将能应用的化合物加入到发酵过程中来实现。

一般来讲,哺乳动物(包括病人)中任何疾病或症状的治疗将通过给药治疗有效量的一种或多种本发明化合物来实现。治疗浓度将是导致具体症状的减轻或阻碍其扩大的浓度。在某些情况下,药物有可能以预防的方式使用,以防止具体症状的发作。给定的治疗浓度将因不同的症状而有所变化,并且在某些情况下,给定的治疗浓度可以随所治疗的症状的严重程度和病人对治疗的敏感性而变化。相应地,给定的治疗浓度最好在进行常规试验的时间和其作用部位测定。然而,据预计对于成人来说,剂量为 0.0001 至约 40mg/口服剂量单位形式的活性化合物将用于全身给药,优选口服剂量为约 0.01mg 至约 2mg/口服剂量单位形式。对于局部(经皮)施用来说,据预计药物组合物(例如软膏剂、霜剂、溶液剂等)将含有浓度为 0.001 - 5% (重量) 的本发明活性化合物。更优选的浓度范围是约 0.05 - 约 3% (重量)。

对于给药途径和方式、和治疗方法为进一步描述参见美国专利第 4,689,345 号的说明书(该专利在此列入参考文献)。

具体实施例

5-氧代庚酸(化合物 XXI)

使用了 Ijima 等人在 Chem. Pharm. Bull. 19, 1053 - 5 (1971) 中所述变体方法。将 2-甲基-1,3-环己二酮 (40g, 0.317mol, Aldrich) 和 $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (360g) 在水 (840ml) 中的溶液加热回流 48 小时。在室温下放置过夜和冷却至 0°C 后,通过吸滤除去沉淀出的氢氧化钡。向滤液中通入 CO_2 气(从干冰中产生),以将任何剩余的氢氧化钡沉淀为碳酸钡。通过吸滤除去沉淀,在真空下除去水直至晶体开始析出为止。将所得混合物酸化至 pH 值为 1 (用浓 HCl) 并用 OEt_2

萃取 (3×300ml)。将萃取液干燥 (Na_2SO_4)，并在真空下除尽溶剂，得到 5-氧代庚酸 (化合物 XXI)，为白色固体。

(43.3-45.1 g, 95-99%, lit.¹¹² 69%): mp 48-49.5°C (lit.¹⁸² 50°C); IR (KBr 压片) cm^{-1} 3000 (非常宽), 1725, 1710, 1690, 1460, 1435, 1420, 1380, 1340, 1280, 1210, 1120, 1085, 985, 910, 770, 685; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 10.2 (宽, 1H), 2.51 (t, 7.1 Hz, 2H), 2.43 (q, 7.3 Hz, 2H), 2.40 (t, 7.1 Hz, 2H), 1.91 (宽的五重峰, 2H), 1.06 (t, 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 211.5, 178.6, 41.0, 36.0, 33.1, 18.7, 7.8; 质谱 (16 eV) m/e (% 基线) 144 (M^+ , 4.1), 126 (61.3), 115 (88.8), 98 (40.0), 87 (40.1), 70 (21.3), 57 (100); TLC (OEt_2 , I_2) R_f = 0.37.

5-甲氧基庚酸甲酯 (化合物 XXII)

将 5-氧代庚酸 (化合物 XXI) 用 Ijima 等人在上面所报道的变体方法还原。向搅拌着的 5-氧代庚酸 (化合物 XXI, 28.8g, 0.20mol) 在 10% NaOH 水溶液 (200ml, 0.50mol) 中的溶液中分批加入 NaBH_4 (10g, 0.26mol)，并使温度不超过 55°C。将反应在 40°C 搅拌 12 小时，然后冷却至 0°C。缓慢加入浓盐酸 (最初剧烈反应) 至 pH 值为 1。将该搅拌着的反应恢复至室温，然后迅速加热至 90°C。缓慢冷却后，用 OEt_2 萃取 (4×250ml) 所得两相混合物。将萃取液干燥 (Na_2SO_4)。除去 OEt_2 得到 30.3-31.5g 含有少量悬浮固体的黄色油状物。该混合物主要含有 5-羟基庚酸 (57) 和 6-乙基-四氢-2H-吡喃-2-酮 (56)，使用时不用进一步纯化。(正如通过其每一分子中次甲基质子的积分所见到的那样，酸与内酯的比率通常约为 2:3。酸中次甲基质子共振的中心位于 3.6ppm，而内酯中次甲基

质子共振的中心位于 4.2ppm。在蒸馏该混合物时,先收集到水然后收集到纯内酯,

bp 55-7°C (0.2 mm), (lit.¹¹² bp 102-10°C (5 mm)); IR 符合文献¹¹² ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 3.95-4.45 (m, 1H), 2.2-2.9 (m, 2H), 1.3-2.2 (复杂峰, 6H), 1.0 (t, 7 Hz, 3H.)

将该混合物与无水 MeOH (300ml)、HC (OMe)₃ (400ml) 和 H₂SO₄ (10ml) 混合,在室温下搅拌 2-3 天,倾入饱和 NaHCO₃水溶液 (2L) 中,并用 OEt₂萃取 (3×300ml)。将萃取液洗涤 (250ml 饱和 NaHCO₃; 100ml 盐水) 并干燥 (Na₂SO₄)。除去溶剂得到微黄色油状物 (32-46g)。蒸馏得到初馏物, bp 35°C (52mm), 然后得到 5-甲氧基庚酸甲酯 (化合物 XXII, 27.2-30.7g, 78-88%), 为无色油状物:

bp 117°C (36 mm); IR (薄膜) cm^{-1} 2960, 2940, 2880, 2825, 1745, 1465, 1440, 1380, 1370, 1250, 1200, 1170, 1130, 1095, 1030, 1010, 990, 925, 885, 830; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (宽的五重峰, 1H), 2.33 (t, 7.4 Hz, 2H), 1.4-1.85 (复杂峰 6H), 0.89 (t, 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 81.7, 56.4, 51.5, 34.2, 32.4, 25.8, 20.9, 9.3; 质谱 (70 eV) m/e (% 基线) 174 (M^+ , 观察不到), 159 (1.4), 145 (25.2), 113 (38.6), 111 (10.9), 83 (13.1), 74 (12.7), 73 (100), 71 (93.3); 高分辨质谱 (70 eV) m/e 159.1035 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$., 计算值为 159.10215 --- $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3$), 145.0852 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2$., 计算值为 145.0865 --- $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_3$). TLC (OEt₂, 香草醛浸渍) R_f = 0.60.

5-甲氧基-1-庚醇 (化合物 XXIII)

将搅拌着的 LiAlH_4 (15.2g, 0.40mol) 在无水 OEt_2 (700ml) 中的悬浮液冷却至 0°C 。在 1/2 小时内逐滴加入 5-甲氧基庚酸甲酯 (化合物 XXII, 34.8g, 0.20mol) 在无水 OEt_2 (100ml) 中的溶液。将反应缓慢温热至室温并再搅拌 12 小时。过量氢化物的破坏是通过将饱和 Na_2SO_4 水溶液逐滴加入 (极端剧烈地反应) 到该迅速搅拌着的反应混合物中直到灰色完全被破坏, 而只剩下雪白色沉淀为止 (进一步加入饱和 Na_2SO_4 溶液会增加产物中水的含量, 并在下一步反应前必须干燥产品)。过滤沉淀, 并用无水 OEt_2 ($5 \times 300\text{ml}$) 洗涤。除去乙醚得到 5-甲氧基-1-庚醇 (化合物 XXIII, 29.2g, 100%), 为无色油状物, 该产物的纯度足以进行进一步的反应:

IR (薄膜 cm^{-1} 3390, 2970, 2945, 2875, 2830, 1465, 1440, 1380, 1200, 1170, 1135, 1094, 1060, 1040, 918; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.10 (宽的五重峰 1H), 1.74 (s, 1H), 1.3-1.7 (复杂峰, 8H), 0.89 (t, 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 82.2, 62.4, 56.4, 32.8, 32.8, 25.8, 21.6, 9.4; 高分辨质谱 (70 eV) m/e 146 (M^+ , 观察不到), 117.0918 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2\cdot$, 计算值为 117.0916 — $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2$); TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f = 0.30$.

1-溴-5-甲氧基庚烷 (化合物 XX)

在惰性气氛中将 5-甲氧基-1-庚醇 (化合物 XXIII, 27.7g, 0.19mol)、 CBr_4 (116.7g, 0.38mol)、吡啶 (15.4ml, 0.19mol) 和无水 OEt_2 (750ml) 的溶液进行机械搅拌, 并冷却至 0°C 。在 5 小时内逐滴加入溶于 OEt_2 (500ml) 中的 pph_3 (105g, 0.40mol)。在 0°C 下继续搅拌

4 小时, 然后在室温下搅拌过夜。在真空中于 0°C 下除去溶剂得到粉红色固体, 该固体用戊烷萃取 ($4 \times 500\text{ml}$)。类似地除去戊烷得到淡黄色油状物 (65g) 及少量悬浮固体。溴仿及剩下的 pph_3 和 Opph_3 通过柱色谱法 (共三份, 每份 11g, 每份在 2 根 300g 硅胶的柱上进行, 用 4: 1 (体积/体积) 己烷 - OEt_2 洗脱)。蒸馏得到 1-溴-5-甲氧基庚烷 (31.7g, 80%), 为无色油状物:

bp $45-7^{\circ}\text{C}$ (15 mm); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.42 (t, 6.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.4-1.6 (复杂峰 6H), 0.89 (t, 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 81.8, 56.5, 33.6, 33.2, 32.3, 25.9, 24.2, 9.4.

5-溴代戊醇-1-乙酸酯 (化合物 XXXII)

使用了美国专利第 2,922,788 号。将乙酰溴 (420g, 3.4mol) 与锌 (30 目, 3g, 0.045mol) 混合, 在不断搅拌的同时将其温热至约 60°C , 在此温度下保持 30 分钟。在 2 小时内逐滴加入四氢呋喃 (275g, 3.2mol)。在加入期间将反应定期冷却以保持温度在 $60^{\circ} \sim 70^{\circ}\text{C}$ 之间。将温度升至 90°C , 并在此温度下保持 30 分钟, 冷却, 然后用 CH_2Cl_2 (500ml) 稀释。加入冰 (200g) 并将反应剧烈摇动数分钟, 将有机层洗涤 ($2 \times 200\text{ml}$ 饱和 NaHCO_3 溶液; 200ml 盐水)、干燥 (MgSO_4), 并在真空中除尽溶剂。分馏得到几乎无色的油状物 (602.2g, 90%):

bp $120-1^{\circ}\text{C}$ (19 mm) (lit.¹²¹ $109-11^{\circ}\text{C}$ (14 mm)); IR (薄膜) cm^{-1} 2950, 2900, 2870, 1740, 1465, 1460, 1435, 1395, 1370, 1245 (宽), 1045, 735; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (t, 6.3 Hz, 2H), 3.42 (t, 6.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.09 (五重峰 7 Hz,

2H), 1.4-1.77 (m, 4H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 64.0, 33.4, 32.3, 27.8, 24.6, 20.9; 质谱 (70 eV) m/e 210, 208 (M^+ , 观察不到), 150, 148 ($\text{M}^+ - \text{HOAc}$, 14.5, 14.9), 73 (8.0) 69 (66.0), 68 (13.9), 67 (6.1), 61 (23.6), 55 (9.6), 43 (100.0); 高分辨质谱 (70 eV) m/e 149.9868, 147.9888 (计算值为 149.9868, 147.9888 — $\text{C}_5\text{H}_9\text{Br}$).

5-溴-1-戊醇(化合物 XXXI)

将5-溴戊醇-1-乙酸酯(化合物 XXXII) 进行如对氯化物所述的水解。分馏粗产物得到5-溴-1-戊醇(化合物 XXXI), 为无色油状物(84%):

bp 60-70°C (0.4 mm) (文献 Meyers 等人1. Tetrahedron 27, 5979-85 (1971) 62°C (0.5 mm)); IR (薄膜) cm^{-1} 3340 (宽), 2940, 2875, 1460, 1440, 1380, 1275, 1250, 1230, 1205, 1140, 1060, 1020, 990, 955, 890, 740, 645; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (t, 6.2 Hz, 2H), 3.43 (t, 6.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.90 (五重峰 7 Hz, 2H), 1.57 (m, 4H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 62.3, 33.8, 32.5, 31.5, 24.5; 质谱 (70 eV) m/e (% 基线) 168, 166 (M^+ , 观察不到), 150, 148 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 1.6, 1.6), 137, 135 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 7.8, 8.0), 82 (5.2), 80 (5.2), 69 (100.0), 68 (14.4), 67 (5.9), 57 (13.0), 56 (13.0), 55 (30.1); 高分辨质谱 (70 eV) m/e 136.9783, 134.9809 (计算值为 136.9789, 134.9809 — $\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}$).

5-氯-1-戊醇

使用了 Meyers 等人在 Tetrahedron 27, 5979-85 中所报道的方法。将5-氯戊醇-1-乙酸酯 (33.9g, 0.21mol) 与 EtOH (95%,

75ml) 和 NaOH 水溶液 (2N, 90ml) 合并并摇动直至均相为止。将该溶液在室温下放置数小时, 并在真空中除去 EtOH。残余物用 OEt₂ 萃取 (3×150ml)。萃取液经干燥 (K₂CO₃) 后, 在真空中除尽溶剂并蒸馏, 得到 5-氯-1-戊醇, 为无色油状物,

(21.1 g, 84%, lit.¹¹⁹ 72%): bp 35-7°C (0.02 mm)
(lit.¹¹⁹ 62°C (0.5 mm)); IR (薄膜) cm⁻¹ 3330 (宽), 2945, 2875, 1455, 1440, 1315, 1295, 1265, 1150, 1075, 1060, 1020, 1000, 965, 900, 740, 725, 655; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (m, 2H), 3.55 (t, 6.5 Hz, 2H), 1.82 (五重峰 7 Hz, 2H), 1.4-1.7 (m, 4H), 1.37 (m, 1H); ¹³C NMR (22.5 MHz, CDCl₃) δ 62.4, 45.0, 32.4, 31.9, 23.2; 质谱 (70 eV) m/e (%基线) 124, 122 (M⁺, 观察不到), 106, 104 (M⁺ - H₂O, 0.7, 1.3), 105 (0.5), 93 (7.1), 91 (20.5), 69 (13.7), 68 (100.0), 67 (13.6), 57 (13.4), 56 (41.4), 55 (57.0)。

[(5-氯-1-戊基)氧基] (1, 1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷

在惰性气氛中用咪唑 (27.7g, 0.407mol) 的无水 DMF (40ml) 溶液处理叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物 (29.5g, 0.196mol) 和 5-氯-1-戊醇 (20g, 0.163mol) 的混合物。在室温下将反应搅拌过夜, 然后分配于水 (200ml) 和 OEt₂ (300ml) 中。水层用更多的 OEt₂ 萃取 (2×100ml), 并干燥 (Na₂SO₄) 合并的萃取液。除去 OEt₂, 并将残余物进行分馏。收集少量的初馏物 (bp 57°C (16mm)), 然后收集到 [(5-氯-1-戊基)氧基] (1, 1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷, 为无色油状物 (44.8g, 97%):

bp 120-5°C (17 mm), IR (薄膜)
 cm^{-1} 2960, 2940, 2900, 2865, 1475, 1465, 1390, 1365, 1290, 1260,
 1110, 1055, 1030, 1010, 982, 940, 910, 840, 815, 780, 725, 660;
 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (t, 6.1 Hz, 2H), 3.54 (t, 6.7 Hz,
 2H), 1.79 (五重峰, 7 Hz, 2H), 1.52 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05
 (s, 6H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 62.8, 44.9, 32.5, 32.1,
 26.0 (3C), 23.3, 18.3 (叔碳), -5.3 (2C); 质谱 (70
 eV) m/e (% 基线) 238, 236 (M^+ , 观察不到), 181, 179 ($\text{M}^+ - t\text{-}$
 Bu. , 1.0, 2.7), 125 (10.4), 123 (28.3), 95 (9.0), 93 (20.3), 75
 (10.6), 73 (10.3) 70 (7.6), 69 (100.0); 高分辨质谱
 (70 eV) m/e 181.0636, 179.0656 (计算值 181.0630,
 179.0660 - $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{OC1Si}$).

外型-6-乙酰氧基双环 [3.3.0] 辛-3-酮 (化合物 XV) (由
 3-氧代三环 [3.3.0.0^{2,8}] 辛-2-基羧酸乙酯 (化合物 XIV) 制备)

将 3-氧代三环 [3.3.0.0^{2,8}] 辛-2-基羧酸乙酯 (化合物 XIV,
 9.4g, 0.10mol) 和 H_2SO_4 (0.5ml) 在 HOAc (200ml) 中的溶液搅拌并
 加热至 100°C, 在此温度下保持 4 小时。将反应冷却, 在真空中浓缩,
 用 OEt_2 (400ml) 稀释, 洗涤 (用饱和 NaHCO_3 洗至不再有 CO_2 释放出,
 再用盐水洗), 干燥 (Na_2SO_4), 并再在真空中浓缩。将该黄色油状物
 (13.7g) 进行色谱分离 (300g 硅胶; 用 4:1 (体积/体积) 己烷 - OEt_2 梯
 度洗脱至 1:1), 得到四个色谱带。蒸馏第三个色谱带得到外型-6-
 乙酰氧基双环 [3.3.0] 辛-3-酮 (化合物 XV, 10.6g, 58%), 为无色
 油状物:

bp 90°C (0.25 mm); IR (薄膜) cm^{-1} 2950, 2870, 1745, 1740, 1445, 1410, 1380, 1365, 1250, 1190, 1155, 1025, 990, 965, 950, 905, 870, 800; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.94 (m, 1H), 1.3-3.1 (复杂峰, 2.04 (s)); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 218.6, 170.5, 81.8, 46.1, 44.5, 41.7, 38.0, 31.3, 29.1, 27.1; —

质谱 (70 eV) m/e (% 基线) 182 (M^+ , 0.3), 122 (38.8), 96 (7.9), 95 (7.2), 94 (7.2), 93 (22.3), 83 (10.2), 81 (14.0), 80 (100.0), 79 (15.3), 78 (9.9), 55 (5.8); 高分辨质谱

(70 eV) m/e 182.0951 (计算值为 182.0943 — $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$), 122.0733 (M^+ - HOAc, 计算值为 122.0732 — $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$); TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) R_f = 0.47.

外型-2-乙酰氧基螺[双环[3.3.0]辛-7, 2'-[1, 3]二氧戊环](化合物 XV I)

将 6-乙酰氧基双环[3.3.0]辛-3-酮 (化合物 XV, 10.0g, 0.055mol)、乙二醇 (50ml)、和对甲苯磺酸 (数毫克) 在苯 (500ml) 中的溶液在 Dean-Stark 分水器中加热回流直到除去 1 相当量的水为止。冷却至室温后, 将反应用 OEt_2 稀释, 洗涤 (饱和 NaHCO_3 溶液; 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 并在真空中除尽溶剂, 剩下无色油状物 (12.2g, 98%), 该油状物的纯度足以进行后面的反应。

IR (薄膜) cm^{-1} 2965, 2880, 1740, 1460, 1440, 1380, 1365, 1340, 1250, 1210, 1125, 1105, 1025, 1000, 985, 950, 910, 870, 810, 735; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.49 (宽的五重峰, 1H), 1.4-2.15 (复杂峰, 2.02 (s, 3H)); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 118.0, 81.9, 64.7, 64.0, 47.0, 41.5, 39.3, 38.7, 30.7, 30.3, 21.3; 质谱 (70 eV) m/e (% 基线) 226 (M^+ , 观察不到), 167 (M^+ - OAc, 40.4), 166

(M^+ - HOAc, 100.0), 139 (10.8), 125 (45.2), 112 (13.1), 99 (26.5), 87 (9.9), 86 (26.7), 81 (13.1), 80 (10.8), 79 (15.2), 55 (20.7); 高分辨质谱 (70 eV) m/e 166.0994 (计算值 166.0994 — $C_{10}H_{14}O_2$); TLC (OEt₂, 香草醛浸渍) R_f = 0.50.

外型-2-羟基螺[双环[3.3.0]辛-7,2'-[1,3]二氧戊环] (化合物 XVII)

在室温下将外型-2-乙酰氧基螺[双环[3.3.0]辛-7,2'-[1,3]二氧戊环] (化合物 XVI, 11.8g, 0.052mol) 与 KOH 的乙醇溶液 (156ml, 1N KOH 在 95% EtOH 中的溶液, 0.156mol) 一起搅拌 1/2 小时。将反应物倾入水 (500ml) 中并用 OEt₂ 萃取 (6X)。将萃取液干燥 (Na₂SO₄), 在真空中浓缩得到标题化合物 (化合物 XVII, 8.52g, 89%), 为白色固体, 该化合物的纯度足以进行随后的反应。

Mp 54-5.5°C; IR (KBr) cm^{-1} 3270 (宽), 2950, 2875, 1460, 1450, 1435, 1350, 1330, 1310, 1240, 1205, 1180, 1120, 1100, 1040, 1000, 985, 945, 900, 870, 835, 800, 720, 650, 590, 530, 470; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.38 (宽的五重峰, 1H), 1.3-2.1 (复杂峰, 8H); ¹³C NMR (22.5 MHz, CDCl₃) δ 118.4, 79.2, 64.6, 64.0, 49.5, 41.7, 39.4, 38.6, 33.6, 30.0; 质谱 (70 eV) m/e (% 基线) 184 (M^+ , 21.6), 139 (27.6), 126 (14.0), 125 (99.6), 99 (100.0), 96 (14.0), 86 (40.6), 83 (21.2), 81 (16.5), 79 (13.4), 67 (10.1), 57 (13.2), 55 (38.7), 53 (12.3);

高分辨质谱 (70 eV) m/e 184.1097 (计算值为 184.1100 — $C_{10}H_{16}O_3$); TLC (OEt₂, 香草醛浸渍) R_f = 0.25.

重铬酸吡啶鎓(PDC)

按照 Corey 和 Schmidt 在 Tet. Lett. 399 - 402 (1979) 上所述的方法, 由 CrO_3 和吡啶在水中制备 PDC。

螺[双环[3.3.0]辛-7, 2'-[1, 3]二氧戊环]-2-酮(化合物 XIII) (由 PDC 氧化制备)

将 2-羟基螺[双环[3.3.0]辛-7, 2'-[1, 3]二氧戊环] (化合物 XVII, 0.50g, 2.7mmol) 加入到 PDC (7.15g, 19mmol) 在 DMF (50ml) 中的溶液中, 并在室温下搅拌 3 小时。将反应物倾入水 (500ml) 中并用 OEt_2 萃取 (3X)。将萃取液干燥 (Na_2SO_4), 在真空中浓缩得到标题化合物, 为无色油状物 (0.27g, 55%):

TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f = 0.40$.

IR (薄膜) cm^{-1} 2960, 2895, 1745, 1440, 1340, 1305, 1275, 1210, 1115, 1025, 1010, 955, 885, 810,; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (s, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.61 (宽的五重峰, 1H), 2.0-2.55 (复杂峰, 6H), 1.87 (m, 1H), 1.66 (d of d, 13.5, 6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 221.6, 117.5, 64.4, 64.3, 49.2, 41.6, 38.6, 37.2, 37.0, 26.4; 高分辨质谱 (70 eV) m/e 182.0945 (计算值为 182.0943 — $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$).

3-(5-甲氧基庚-1-烯基)-环己酮(化合物 I) 和 3-(5-羟基庚-1-烯)-环己酮(化合物 II)

在惰性气氛下将三苯基膦和 1-溴-5-甲氧基庚烷 (9.5g, 21mmol) 的加合物在 15ml DMSO 中的溶液全部加入到冷却 (0°C) 的搅拌着的钠的二甲亚砷溶液 (22mmol 在 10ml DMSO 中的溶液) 中。在 15 分钟时间内将反应温热至室温, 一次性加入 3-(乙酰氧

基) 环己酮 (3.5g, 25mmol), 并在室温下将反应搅拌 3 天。该物质用稀盐酸水解, 在 400 目硅胶的 1.5×50 柱上进行色谱分离。硅胶在 180°C 活化过, 在干燥器中冷却。用己烷填充柱, 并用 Et_2O 和 MeOH 组成的梯度溶剂洗脱。

标题化合物 I 和 II 的红外光谱数据分别为:

IR (薄膜) cm^{-1} 3450, 2950, 2865, 2840, 1705, 1645, 1630, 1475, 1350, 1335, 1260, 1205, 1130, 990, 930, 840 和 IR (薄膜) cm^{-1} 3425, 2940, 2860, 2820, 1720, 1660, 1650, 1465, 1455, 1370, 1270, 1220, 1195, 1140, 980, 880

3-(5-甲氧基-戊-1-烯基)-环己酮 (化合物 III) 和 3-(5-羟基-戊-1-烯基)-环己酮 (化合物 IV)

在惰性气氛中将三苯基膦和 1-溴-5-甲氧基戊烷 (化合物 XXX, 9.0g, 21mmol) 的加合物在 15ml DMSO 中的溶液全部加入到冷却 (0°C) 的搅拌着的钠的二甲亚砷溶液 (22mmol 在 10ml DMSO 中的溶液) 中。在 15 分钟时间内将反应温热至室温。一次性加入 3-(乙酰氧基) 环己酮 (3.5g, 25mmol), 并将反应在室温下搅拌 3 天。该物质用盐酸水溶液水解, 并以上面对于化合物 I 和 II 所述方式进行色谱分离, 得到标题化合物。

化合物 III 和 IV 的红外光谱分别为:

IR (薄膜) cm^{-1} 3450, 2945, 2865, 2840, 1705, 1640, 1625, 1470, 1370, 1340, 1260, 1195, 1190, 1135, 990, 925, 730, 670 和 IR (薄膜) cm^{-1} 3425, 2950, 2865, 2840, 1700, 1680, 1640, 1625, 1465, 1365, 1330, 1265, 1225, 1190, 1170, 1130, 935, 725, 655,

3-(5-甲氧基庚-1-烯基)-环戊酮(化合物V)和3-(5-羟基-庚-1-烯基)-环戊酮(化合物VI)

向装有 Friedrich 冷凝器并保持在氮气中的三颈圆底烧瓶中,加入镁金属屑(7.2g, 0.3mol)。向烧瓶中转入四氢呋喃(300ml)并搅拌内含物。分批加入1-氯-5-甲氧基-2-庚烯(化合物XL, 48.1g, 0.3mol)的澄清的无色溶液,并回流。加入这最后第三批后,将混合物搅拌3小时。将该暗黄色溶液冷却至-70℃,撤掉冷凝器,并换之以加干冰漏斗。在1小时内加入3-氯环戊酮(35g, 0.3mol)的澄清溶液。将该粘稠溶液倾入到2升酸性甲醇中,并缓慢温热至室温。对产物进行如上对化合物I和II所述的色谱分离,得到标题化合物V和VI及其他产物。化合物V和VI的红外光谱分别为:

IR (薄膜) cm^{-1} 3435, 2950, 2905, 2810, 1730, 1660, 1620, 1475, 1440, 1420, 1380, 1370, 1180, 1138, 920, 735, 660
和 IR (薄膜) cm^{-1} 3440, 2940, 2835, 2800, 1740, 1660, 1620, 1450, 1375, 1360, 1195, 1155, 1100, 910, 730, 665,

3-(5-甲氧基戊-1-烯基)-环戊酮(化合物VII)和3-(5-羟基戊-1-烯基)-环戊酮(化合物VIII)

向装有 Friedrich 冷凝器并保持在氮气中的三颈圆底烧瓶中加入镁金属屑(7.2g, 0.3mol)。向烧瓶中转入四氢呋喃(300ml)并搅拌内含物。分批加入1-氯-5-甲氧基-2-戊烯(化合物L, 40g, 0.3mol)的澄清无色溶液,并回流。在加入这最后第三批后,将混合物搅拌3小时。将该暗黄色溶液冷却至-70℃,撤掉冷凝器,换之以加干冰漏斗。在1小时内加入3-氯环戊酮(35g, 0.3mol)的澄清溶液。将该粘稠溶液倾入到2升酸性甲醇中并缓慢温热至室温。将产物

以上面对化合物 I 和 II 所述的方式进行色谱分离, 得到标题化合物 VII 和 VIII 及其他产物。

化合物 VII 和 VIII 的红色光谱分别为:

IR (薄膜) cm^{-1} 3450, 2945, 2865, 2840, 1705, 1640, 1625, 1470, 1370, 1340, 1260, 1195, 1190, 1135, 990, 925, 730, 670 和 3425, 2950, 2865, 2840, 1700, 1680, 1640, 1625, 1465, 1365, 1330, 1265, 1225, 1190, 1170, 1130, 935, 725, 655,

5 - [(1, 1 - 二甲基乙基) 二甲基甲硅烷氧基] 戊 - 1 - 基溴化镁
在惰性气氛中搅拌镁屑 (0.6g, 24mmol)、[(5 - 溴 - 1 - 戊基) 氧基] - (1, 1 - 二甲基乙基) 二甲基甲硅烷 (0.5ml) 和 MeMgBr (0.2ml, 3M) 在无水 OEt_2 (5ml) 中的混合物, 并将其加热回流 5 分钟。逐滴加入 [(5 - 溴 - 10 - 戊基) 氧基] (1, 1 - 二甲基乙基) 二甲基甲硅烷 (5.62g, 20mmol) 和 MeMgBr (0.2ml, 3M) 在无水 OEt_2 (20ml) 中的溶液, 加入速度可维持温和、独立的回流。加毕, 将反应加热回流 45 分钟。然后冷却格氏试剂溶液并立即用于下一步反应。

2 - [5 - (1, 1 - 二甲基乙基) 二甲基甲硅烷氧基] 戊 - 1 - 基] - 2 - 羟基螺 - [双环 [3.3, 0] 辛 - 7, 2' - [1, 3] 二氧戊环]

将螺 - [双环 [3.3, 0] 辛 - 7, 2' - [1, 3] 二氧戊环] - 2 - 酮 (化合物 XIII, 0.5g, 2.7mmol) 在无水 OEt_2 (20ml) 中的溶液逐滴加入到 -78°C 、搅拌着的 5 - [(1, 1 - 二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基氧基] 戊 - 1 - 基溴化镁 (14mmol 在 25ml OEt_2 中的溶液) 的溶液中, 所有操作均在惰性气氛中进行。将反应在 -78°C 搅拌 1/2 小时, 在室温下搅拌 1 小时。将其倾入饱和 NaHCO_3 溶液中并用 OEt_2 萃取 (3X)。将萃取液干燥 (Na_2SO_4), 在真空中除尽溶剂, 并进行色谱分离 (80g 硅

胶, 用 4:1 (体积/体积) 己烷 - OEt_2 至 100% OEt_2 梯度洗脱), 得到四个色谱带。第一个色谱带是 (1, 1-二甲基乙基) 二甲基 (戊基氧基) 甲基硅烷 (2.21g, 78% (按起始溴化物计)): 该产物与所鉴定的物质相同, TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f \approx 0.7$, 不可见。

第二个色谱带为格氏加成产物, 相应于式 3 的化合物 LX (参见反应方案 1) (0.77g, 74%):

IR (薄膜) cm^{-1} 3500 (宽), 2950, 2935, 2885, 2860, 1475, 1465, 1445, 1430, 1405, 1390, 1365, 1350, 1330, 1255, 1220, 1190, 1100, 1015, 995, 945, 895, 835, 815, 775, 710, 660; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (m, 4H), 3.60 (t, 6.4 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.37 (t of d, 10, 2 Hz, 1H), 1.15-2.1 (复杂峰, 16H), 1.90 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) δ 119.2, 81.6, 64.4, 64.2, 63.3, 49.3, 41.7, 41.0, 40.8, 40.5, 34.8, 32.9, 30.7, 26.5, 26.0 (3C), 24.4, (22.1), 18.4, -5.2 (2C); 高分辨质谱 - (70 eV) m/e 384.2722 (M^+ , 1.2% 的基线, 计算值为 384.2697 — $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$), 327.1994 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu.}$, 98.4% 的基线, 计算值为 327.1992 — $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$); TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f = 0.53$.

第三个色谱带为起始物 MeMgBr 而引起的副产物, 即 2-羟基-2-甲基螺[双环[3.3.0]辛-7, 2'-[1,3]二氧戊环] (0.02g):

^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (s, 4H), 3.2 (s, 1H), 1.1-2.8 (复杂峰 10H), 1.25 (s, 3H); TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f = 0.29$.

第四个色谱带是酮的还原产物, 即 2-羟基螺- [双环 [3.3.0]

辛-7,2'-[1,3]二氧戊环] (0.04g):

^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 1.2-3.1 (复杂峰 11H); TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) R_f = 0.23.

在吡啶中用亚硫酸氯进行 2-[5-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷氧基]戊-1-基]-2-羟基螺[双环[3.3.0]辛-7,2'-[1,3]二氧戊环] (化合物 LX) 的还原

在惰性气氛下将搅拌着的 2-[5-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷氧基]戊-1-基]-2-羟基螺[双环[3.3.0]辛-7,2'-[1,3]二氧戊环] (化合物 LX, 0.91g, 2.4mmol) 在无水吡啶 (40ml) 中的溶液冷却至 -10°C , 并用精制的 SOCl_2 (5ml) 逐滴处理。在 -10°C 下搅拌 1/2 小时后, 将反应冷却至 -25°C , 倾入冰水 (250ml 水和 100g 冰) 中, 并用 OEt_2 萃取 (4X)。将萃取液干燥 (Na_2SO_4), 在真空下除尽溶液, 经色谱分离 (80g 硅胶, 用 4:1 (体积/体积) 己烷- OEt_2 洗脱), 得到式 4 的烯烃混合物 (见反应方案 1), 为无色油状物 (0.741g, 85%):

IR

(薄膜) cm^{-1} 3040, 2955, 2935, 2885, 2860, 1650, 1475, 1465, 1435, 1390, 1360, 1330, 1255, 1215, 1105, 1045, 1025, 1005, 945, 840, 815, 780, 715, 665; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 5.05-5.25 (m, <1H), 3.90 (m, 4H), 3.60 (t, 6.5 Hz, 2H), 1.1-3.1 (复杂峰, -16H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (22.5 MHz, CDCl_3) 复杂峰, 主要的峰位于 δ 146.6, 121.4, 121.3, 120.7, 118.6, 64.7, 64.6, 64.4, 63.9, 63.7, 63.2, 62.8, 62.2, 49.2, 46.0, 43.9, 42.7, 42.0, 41.8, 41.2, 41.0, 40.8, 39.0, 38.7,

38.3, 36.3, 32.7, 32.5, 32.3, 32.0, 31.0, 29.5, 29.3, 28.2,
27.7, 27.4, 26.0, 25.8, 22.2, 18.4, -5.2; 高分辨质谱

(70 eV) m/e 366.2592 (M^+ , 计算值为 366.2591 —

$C_{21}H_{38}O_3Si$); TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f = 0.65$.

式 4 的烯烃混合物的脱保护

在室温下用 48% HF 水溶液在 CH_3OH (35ml) 中的 5% 的溶液处理异构体混合物达 7 分钟。用饱和 $NaHCO_3$ (50ml) 和水 (50ml) 的混合物使反应中止, 然后用 $CHCl_3$ 萃取 (100ml; $2 \times 50ml$)。将萃取液干燥 (Na_2SO_4), 在真空中浓缩, 并进行色谱分离 (80g 硅胶, 用 4:1 至 1:4 (体积/体积) 己烷 - OEt_2 梯度洗脱), 得到三个色谱带。第一个色谱带为 6 - (5 - 羟基戊 - 1 - 基) 双环 [3.3.0] 辛 - 5 - 烯 - 3 - 酮 (64mg, 15%):

IR (薄膜) cm^{-1}

3400 (宽), 2930, 2860, 1748, 1460, 1440, 1395, 1325, 1275, 1250, 1225, 1190, 1130, 1075, 1060, 1020: 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (宽 q, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.90 (d, 21 Hz, 1H), 2.67 (d, 21 Hz, 1H), 2.62 (d of d, 18, 8.5 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.09 (宽 t, 7 Hz, 2H), 1.88 (d of d, 18, 10.5, 1H), 1.1-1.7 (复杂峰, 7H): ^{13}C NMR (22.5 MHz, $CDCl_3$) δ 218.7, 136.2, 135.3, 62.8, 48.0, 47.4, 38.9, 37.6, 33.0, 32.6, 29.5, 27.7, 25.7; TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f = 0.30$.

在放置 2 天后, 该第一个色谱带的物质部分异构化为 4 - 位烯烃。 1H

NMR (200MHz, $CDCl_3$) 显示出在 δ 6.13、6.05 和 1.1-3.3 (复杂

峰) 有新峰; IR (薄膜) 表明在 1700 和 1630cm^{-1} 处有新峰; UV (95% EtOH) nm 292, 229 ($\epsilon_{223/9}/\epsilon_{292} = 12$); TLC (OEt_2 , 香草醛浸渍) $R_f = 0.32, 0.12$ 。

色谱带 2 是三种烯烃的混合物。该混合物主要是 6-(5-羟基戊-1-基)双环[3.3.0]辛-6-烯-3-酮, 以及较少程度的该标题化合物的 Z 和 E 异构体, 该标题化合物为化合物 X, 即 6-(5-羟基戊-1-烯基)双环[3.3.0]辛-3-酮(0.275g)。

将烯烃混合物进行如对化合物 I 和 II 所述的色谱分离, 得到标题化合物 X, IR (薄膜): $3440, 2860, 1745, 1472, 1410, 1250, 1175, 1060, 735, 660\text{cm}^{-1}$; 产率 2-3%。标题化合物 IX 的 IR 光谱为: $3444, 2860, 1742, 1405, 1252, 1175, 1070, 740, 665\text{cm}^{-1}$ 。

用类似于得到化合物 IX 和 X 的方法可以得到化合物 XI 和 XII。

化合物 XI IR (薄膜) cm^{-1} . 2928, 2940, 2864, 1744, 1472, 1459, 1402, 1252, 1160, 1070, 730, 635.

化合物 XII IR (薄膜) cm^{-1} . 3428, 2944, 2858, 1738, 1765, 1468, 1409, 1245, 1165, 1065, 728, 635.