



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102516256 A

(43) 申请公布日 2012. 06. 27

(21) 申请号 201110365006. 5

(22) 申请日 2011. 11. 17

(66) 本国优先权数据

201110204921. 6 2011. 07. 21 CN

(71) 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路  
103 号

(72) 发明人 孙铁民 白跃飞 王志强 汪超

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 李宇彤

(51) Int. Cl.

C07D 491/18(2006. 01)

C07D 333/78(2006. 01)

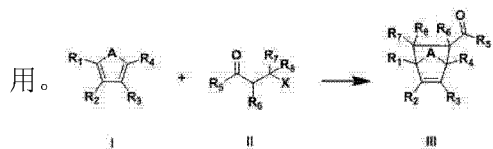
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

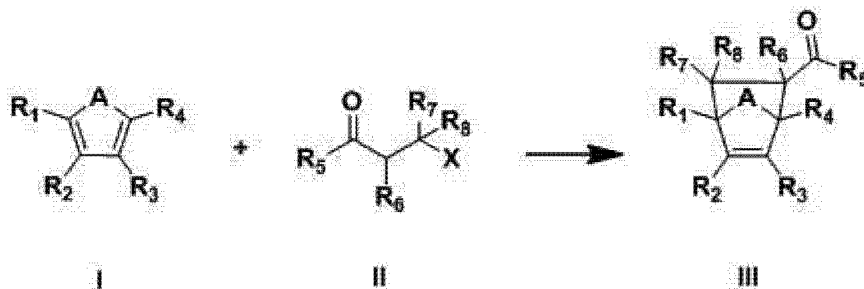
一种环氧异吲哚酮类衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种新型环氧异吲哚酮类衍生物的制备方法,即通式 III 所示。该通式中的各符号如说明书所定义。该方法主要是将含有共轭二烯结构的五元环化合物 I 与含有卤丙酰基的化合物 II 在合适的催化剂,碱性与加热条件下进行环合反应直接取得目标产物 III。该方法适合多种底物,操作简单,对环境也是友好的,通过对反应底物的优化和调节,可以合成多种取代的,结构多样的环氧异吲哚酮类衍生物,这些化合物在药物化学,生物医学及材料科学等领域中得到广泛应



1. 一种环氧异吡啶酮类衍生物的制备方法,其特征在于:将含有共轭二烯结构的五元环化合物 I 与含有卤丙酰基的化合物 II 作为反应物,一并溶解在有机溶剂中,在催化剂,碱性与加热条件下进行环合反应取得目标产物 III;



其中:R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>选自氢,烷基,环烷基,硝基,卤素,氰基,羟基,卤代烷基,烷氧基,烷氧基烷基,烷硫基,烷硫基烷基,Ar;

A是CH<sub>2</sub>,S,O,NH;

X是指氟,氯,溴或碘的取代基;

Ar是指选自下列碳环:萘基,苯基,四氢萘基,所述基团分别任选被1,2或3个取代基取代,每一取代基独立的选自卤素,羟基,氨基,硝基,氰基,一或二烷基氨基,烷基,烷氧基,卤代烷氧基,烷氧基羰基;

卤代烷基是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有3~6个碳原子的环状饱和烃基,其中有一个或多个碳原子被一个或多个卤素原子取代。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:所述的有机溶剂为乙腈,四氢呋喃,乙醚,N,N-二甲基甲酰胺,二甲基亚砜,甲醇,乙醇,氯仿,丙酮以及上述溶剂任意组合而成的混合溶剂。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:所述的碱选自碳酸氢钾,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠,三乙胺,氢氧化钠,氢氧化钾,吡啶。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:所述的催化剂选自卤化钾,卤化钠,四正丁卤化铵。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:其反应的温度为-20℃~回流温度。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:其反应的时间为0.5h~30h。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:其反应条件下所使用的反应原料I和II的摩尔比例为1:1~1:10。

8. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于:将目标产物III进行萃取,结晶和柱层析纯化。

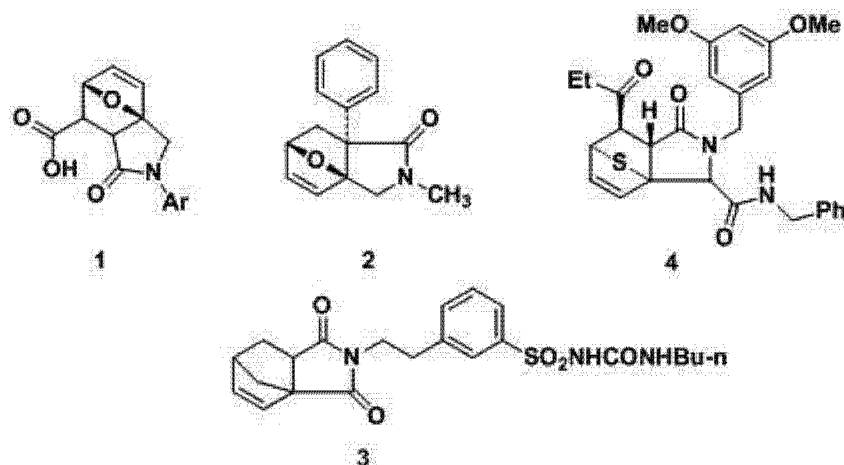
## 一种环氧异吲哚酮类衍生物的制备方法

[0001] 技术领域：

本发明具体涉及到环氧异吲哚酮类衍生物的制备方法，属于化学合成领域。

[0002] 背景技术：

环氧异吲哚酮类化合物是一种重要的杂环化合物和合成药物的重要中间体。同时该类化合物也在天然产物中得到了广泛应用。目前已经发现它具有良好的抗菌，抗结核，抗肿瘤，抗炎症和抗老年痴呆等生物活性。例如 1 是一种蛋白质磷酸酶抑制剂；2 展示了良好的止痛活性；3 和 4 是具有生物活性的重要化合物。



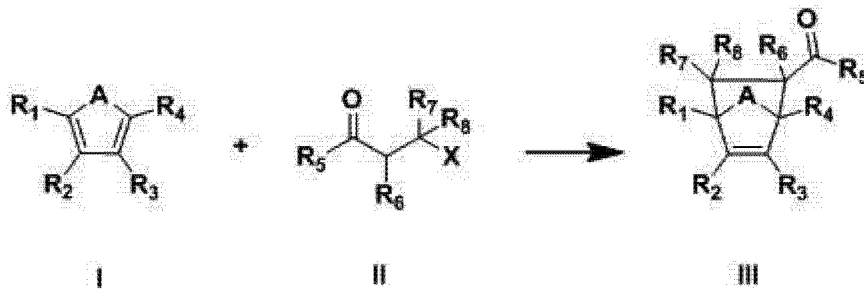
[0003] 本实验组经过长期研究发现 *N*-取代的环氧异吲哚酮类化合物有良好的抗结核活性，然而关于其合成的方式，文献绝大部分上需要将同时存在的双烯呋喃和吸电子的单烯化合物通过环合来完成(Tetrahedron, 65, 6454-6469; 2009 及 Journal of Organic Chemistry, 74(22), 8859-8861; 2009 及 European Journal of Organic Chemistry, (31), 5215-5220; 2008 及 Synthesis, (3), 375-384; 2007 及 Journal of Organic Chemistry, 69(4), 1207-1214; 2004 及 Organic Letters, 9(24), 5035-5038; 2007 及专利 JP2006056944A 和 NL6514059A 及 Chemical Communications, (16), 1465-1466; 2000 及 Organic Letters, 2(5), 709-712; 2000 等)。这些方法往往需要路易斯酸催化，而且在反应结束后，经常需要柱层析的方式进行提纯，使用了大量的有机溶剂，操作起来比较麻烦同时也对环境造成了巨大的危害。至今为止，只有 Heinz W. Gschwend. et al(Journal of Organic Chemistry, 1978, 41, 104-110) 提到了末端为乙酯类的化合物在乙醇钠强碱回流条件下脱掉一分子乙酸乙酯生成含有双键的中间体再与供电的呋喃双烯发生环合提供取代的环氧异吲哚酮类化合物。这种方法分为两步，实际上也是先制备含双键的化合物再环合，双键化合物还需要分离提纯，比较麻烦，而且还需将反应物预先制备成酯类化合物。综上所述，目前迫切需要一种有效的，方便简捷和对环境友好的合成方法来有效地制备环氧异吲哚酮类化合物。

[0004] 发明内容：

本发明的目的在于提供一种新型环氧异吲哚酮类衍生物的制备方法。与传统合成方法相比，本发明优点是将含有共轭二烯结构的五元环化合物 I 与含有卤丙酰基的化合物 II

(而非文献报道的共轭二烯结构的五元环化合物和单烯的化合物)作为反应物,在碱性加热条件下进行环合反应直接取得目标产物。该方法是一种制备环氧异吡啶酮类化合物的崭新方法。本发明的制备方法为设计与合成环氧异吡啶酮类衍生物提供了很好的合成策略,实用可行,对于连有强吸电子效应的取代基也能达到较高收率,操作简单,产率高,可以快速组建该类化合物库,同时有望在合成功能材料,天然产物,具有生物活性或潜在生物活性的化合物中得到应用。

[0005] 目标产物环氧异吡啶酮类衍生物的制备通法如下所示:



其中:

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R_8$  选自氢,烷基,环烷基,硝基,卤素,氰基,羟基,卤代烷基,烷氧基,烷氧基烷基,烷硫基,烷硫基烷基, Ar;

A 是  $CH_2$ , S, O, NH;

X 是指氟,氯,溴或碘的取代基;

Ar 是指选自下列碳环:萘基,苯基,四氢萘基,所述基团分别任选被 1, 2 或 3 个取代基取代,每一取代基独立的选自卤素,羟基,氨基,硝基,氰基,一或二烷基氨基,烷基,烷氧基,卤代烷氧基,烷氧基羰基;

卤代烷基是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基或具有 3~6 个碳原子的环状饱和烃基,其中有一个或多个碳原子被一个或多个卤素原子取代;

将共轭二烯结构的五元环化合物 I 与含有卤丙酰基的化合物 II 一并溶解在有机溶剂中,

所述的溶剂为乙腈,四氢呋喃,乙醚,*N,N*二甲基甲酰胺,二甲基亚砷,甲醇,乙醇,氯仿,丙酮以及上述溶剂任意组合而成的混合溶剂。同时在合适的催化剂,温度和碱性条件下,催化剂包括卤化钾,卤化钠,四正丁卤化铵。其中的碱包括碳酸氢钾,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠,三乙胺,氢氧化钠,氢氧化钾,吡啶。其反应条件下所使用的反应原料 I 和 II 的摩尔比为 1:1 ~ 1:10。维持温度在  $-20^{\circ}C$  ~ 溶剂的回流温度,优选  $30-50^{\circ}C$ ,更优选  $50-90^{\circ}C$ 。其反应的时间为 0.5 h ~ 30 h,优选 4~6h,经过过滤,萃取,干燥,浓缩有机相得到粗产品再将其结晶或柱层析得目标产物 III。

[0006] 附图说明:

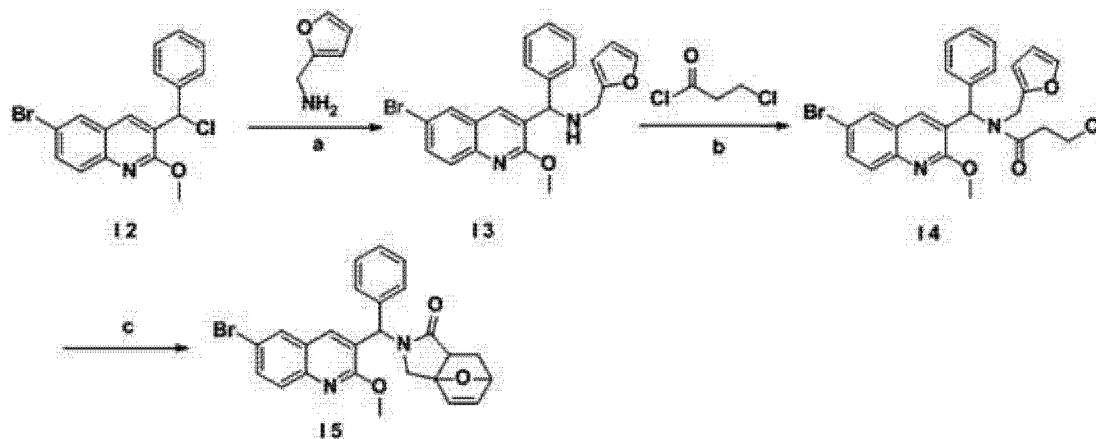
图 1 为化合物 I 1 的分子结构图。

[0007] 具体实施方式:

通过下述实例将有助于理解本发明,但不能局限本发明的内容。

[0008] 实施例 1:2-((6-溴-2-甲氧基喹啉-3)) (苯基甲基)-2, 3, 7, 7-四氢-3a, 6-环氧异吡啶-1-酮

合成路线:



反应试剂及条件: a  $K_2CO_3$ , NaI, DMF,  $40^\circ C$  b  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-10^\circ C$  c  $K_2CO_3$ , DMF,  $90^\circ C$

将 6-溴-3-(氯苯基甲基)-2-甲氧基喹啉 I 2 与糠胺(摩尔比为 1:4)置于 150mL 茄型瓶中,用 DMF 溶解, $K_2CO_3$  作为缚酸剂,NaI 作为催化剂,在  $80^\circ C$  下搅拌 6h, 反应毕。用 (100mL  $\times$  3) 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 再用饱和食盐水反复洗涤有机相, 硫酸镁干燥, 真空条件

下浓缩乙酸乙酯, 在流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 条件下, 硅胶柱层析纯化或用石油醚

与乙酸乙酯的混合溶剂结晶得 *N*-(呋喃-2-甲基)-1-(2-甲氧基喹啉-3-基)-1-苯甲胺 I 3。收率为 65.8%, 熔点:  $111\sim 113^\circ C$ , MS(ESI(+)):  $m/z$  423 ( $M+H^+$ ),  $m/z$  424.2 ( $M+2+H^+$ )。

[0009] 将化合物 I 3 与三乙胺(摩尔比为 1:3)加入到 100mL 茄型瓶中, 用干燥过的二氯甲烷溶解, 在  $-10^\circ C$  下搅拌 15min 后, 滴加用二氯甲烷稀释后的氯丙酰氯, 维持在  $-10^\circ C$  环境下反应 2h 后, 室温下再保持 1h, 反应毕。在低温条件下, 向反应瓶中加入 10% 碳酸钠水溶液, 调至体系 pH 为 9.0, 用氯仿 (100mL  $\times$  3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 在流动相为石油醚:乙酸乙酯=5:1 条件下, 硅胶柱层析纯化或用丙酮和乙酸乙酯结晶得白色泡沫状固体 3-氯-*N*-(呋喃-2-甲基)-*N*-(2-甲氧基喹啉-3-基)(苯基甲基)丙酰胺 I 4。收率为 95.8%, 熔点:  $136\sim 138^\circ C$ , MS(ESI(+)):  $m/z$  513.2 ( $M+H^+$ ),  $m/z$  514.2 ( $M+2+H^+$ )。

[0010] 将一定量的化合物 I 4 置于 50mL 茄型瓶中, 加入 DMF 溶解, 碳酸钾作为缚酸剂, 温度在  $90^\circ C$  下反应 1h, 反应毕, 用乙酸乙酯 (50mL  $\times$  3) 萃取, 合并有机相, 再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩溶剂后, 用氯仿和甲醇的混合溶剂作为洗脱剂, 硅胶柱层析纯化或用丙酮结晶得白色目标产物 I 5。产率为 72.1%。熔点:  $172\sim 174^\circ C$ ; MS(ESI(+)):  $m/z$  477 ( $M+H^+$ ),  $m/z$  477 ( $M+2+H^+$ );  $\delta$ :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.59~1.69(m, 1H, COCH); 2.21~2.29(m, 1H, COCHCH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 2.29(d, 1H,  $J=13.5$ Hz, COCHCH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 3.47(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 3.76(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 5.20~5.21(m, 1H, CH<sub>2</sub>CH); 6.31(d,  $J=10.5$ Hz, 1H, CH=CH); 6.39~6.41(dd,  $J=10.5$ Hz,  $J=3.0$  Hz, 1H, CH=CH); 3.85(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85(s, 1H, ArCH); 7.28~7.31(m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub>); 7.33~7.34(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7.78(d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 7.34~7.35(s, 1H, quinoline ring-H<sub>7</sub>); 7.36~7.37(m, 1H, quinoline ring-H<sub>2</sub>); 7.63~7.64(m, 1H, quinoline ring-H<sub>3</sub>); 7.72~7.73(m, 1H, quinoline ring-H<sub>6</sub>)。同时, 我们采用丙酮与乙腈的混合溶剂, 在室温

条件下,采用溶剂挥发的方式将目标产物进行单晶培养,其结晶数据表及分子结构图分别如下所示。同时也进一步确证了该化合物的结构。

[0011] 化合物 I 1 的结晶学数据表

Crystal data	Data collection	Refinement
$C_{23}H_{21}BrN_7O_3$	Bruker SMART CCD	Refinement on $F^2$
$M_r = 477.34$	area-detector	Least-squares matrix: full
Orthorhombic, Pbc <sub>a</sub>	diffractometer	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0670$
Hall symbol: -P2ac2ab	Radiation source: fine-focus	$wR(F^2) = 0.2319$
$a = 11.706(2)\text{\AA}$	sealed tube	$S = 0.95$
$b = 18.038(4)\text{\AA}$	Monochromator: graphite	3719 reflections
$c = 20.369(4)\text{\AA}$	$T = 295(2)\text{ K}$	281 parameters
$\alpha = 90.00^\circ$	$\omega$ scans	0 restraints
$\beta = 90.00^\circ$	Absorption correction:	Primary atom site location:
$\gamma = 90.00^\circ$	multi-scan	structure-invariant direct
$V = 4301.0(15)\text{\AA}^3$	(SADABS, Bruker, 2001)	methods
$Z = 8$	$T_{\text{min}} = 0.5910,$	Secondary atom site location:
$F_{000} = 1952.0$	$T_{\text{max}} = 0.6781$	difference Fourier map
$D_x = 1.474\text{ Mg m}^{-3}$	29289 measured reflections	Hydrogen site location:
Mo $K\alpha$ radiation	3719 independent reflections	inferred from neighbouring
$\lambda = 0.71073\text{\AA}$	2480 reflections with $I > 2\sigma(I)$	sites
Cell parameters from	$R_{\text{int}} = 0.062$	H-atom parameters constrained
2354 reflections	$\theta_{\text{min}} = 2.10^\circ$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1778P)^2 +$
$\theta = 3.02\text{--}25.10^\circ$	$\theta_{\text{max}} = 3.02^\circ$	$0.7563P]$
$\mu = 1.941\text{ mm}^{-1}$	$h = -13\text{--}13$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$T = 295(2)\text{ K}$	$k = -21\text{--}21$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$
$0.32 \times 0.23 \times 0.20\text{ mm}$	$l = -24\text{--}24$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.42\text{ \AA}^{-3}$
		$\Delta\rho_{\text{min}} = -1.13\text{ \AA}^{-3}$

按照实施例 1 的合成方法,选择适当的反应原料及中间体,即可分别制得实施例 2 至实施例 4 的环氧异喹啉酮类衍生物。

[0012] 实施例 2:2-((6-氟-2-甲氧基喹啉-3)) (苯基甲基)-2,3,7,7-四氢-3a,6-环氧异喹啉-1-酮

产率为 76.4%。熔点:181~183 °C; (ESI(+)):  $m/z$  417.2 ( $M+H^+$ ),  $m/z$  418.2 ( $M+2+H^+$ );  $\delta$ :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59~1.69(m, 1H, COCH); 2.22~2.30(m, 1H, COCHCH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 2.30(d, 1H,  $J=13.5\text{ Hz}$ , COCHCH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 3.47(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 3.76(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 5.21~5.22(m, 1H, CH<sub>2</sub>CH); 6.31(d,  $J=10.5\text{ Hz}$ , 1H, CH=CH); 6.39~6.40(dd,  $J=10.5\text{ Hz}$ ,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 1H, CH=CH); 3.84(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.86(s, 1H, ArCH); 7.29~7.32(m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H4); 7.33~7.34(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H3, H5); 7.79(d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H2, H6); 7.35~7.36(s, 1H, quinoline ring-H7); 7.36~7.37(m, 1H, quinoline ring-H2); 7.63~7.65(m, 1H, quinoline ring-H3); 7.73~7.74(m, 1H, quinoline ring-H6)。

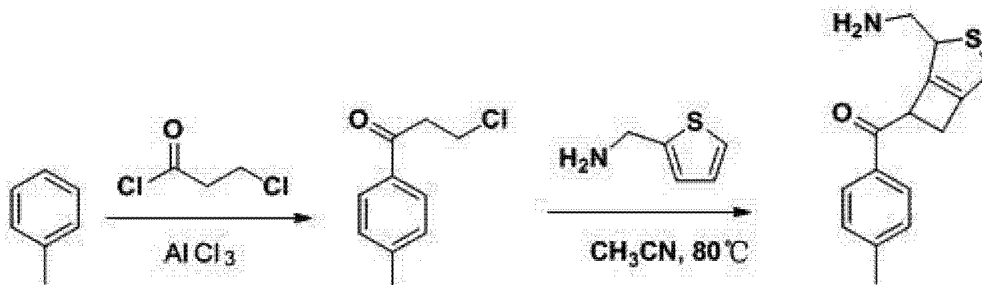
[0013] 实施例 3:2-((6-硝基-2-甲氧基喹啉-3)) (苯基甲基)-2,3,7,7-四氢-3a,6-环氧异喹啉-1-酮

产率为 76.4%。熔点:179~180 °C ; (ESI(+)): m/z 444.2 (M+H<sup>+</sup>);  $\delta$ : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.61~1.69(m, 1H, COCH); 2.24~2.32(m, 1H, COCHCH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 2.32(d, 1H,  $J$ =13.4Hz, COCHCH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 3.49(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 3.77(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 5.22~5.23(m, 1H, CH<sub>2</sub>CH); 6.33(d,  $J$ =10.4Hz, 1H, CH=CH); 6.39~6.42 (dd,  $J$ =10.4Hz,  $J$ =3.0 Hz, 1H, CH=CH); 3.84(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.87(s, 1H, ArCH); 7.30~7.32(m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H4); 7.34~7.35(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H3, H5); 7.80 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H2, H6); 7.36~7.37 (s, 1H, quinoline ring-H7); 7.37~7.38(m, 1H, quinoline ring-H2); 7.64~7.65(m, 1H, quinoline ring-H3); 7.74~7.75(m, 1H, quinoline ring-H6)。

[0014] 实施例 4:2-((6-甲氧基-2-甲氧基喹啉-3)) (苯基甲基)-2,3,7,7-四氢-3a,6-环氧异喹啉-1-酮

产率为 76.4%。熔点:174~176 °C ; (ESI(+)): m/z 429.2 (M+H<sup>+</sup>);  $\delta$ : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60~1.67(m, 1H, COCH); 2.20~2.29(m, 1H, COCHCH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 2.32(d, 1H,  $J$ =13.5Hz, COCHCH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 3.48(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\alpha$ ); 3.75(d, 1H, NH<sub>2</sub>- $\beta$ ); 5.20~5.21(m, 1H, CH<sub>2</sub>CH); 6.31(d,  $J$ =10.4Hz, 1H, CH=CH); 6.37~6.39(dd,  $J$ =10.4Hz,  $J$ =3.0 Hz, 1H, CH=CH); 3.71(s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>); 6.85(s, 1H, ArCH); 7.27~7.29(m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H4); 7.31~7.33(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H3, H5); 7.79 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H2, H6); 7.35~7.36 (s, 1H, quinoline ring-H7); 7.37~7.38(m, 1H, quinoline ring-H2); 7.62~7.63(m, 1H, quinoline ring-H3); 7.73~7.74(m, 1H, quinoline ring-H6)。

[0015] 实施例 5:(4-(氨基甲基)-3-巯基二环[3.2.0]庚基-1(5)-烯-6)-对甲苯基甲酮



将 22.5g 无水三氯化铝和 16.0g 甲苯投入 100mL 搪玻璃反应锅,夹套冷却,在搅拌下缓缓滴加氯丙酰氯 19.20g,保持内温不超过 30°C,加毕,室温搅拌 1h,再缓缓升温至 82°C,保温 2 h 后冷却,将反应液滴入盛有冰水混和的 200mL 搪玻璃反应锅内低温水解,静止分层,取上层油状物,用水及饱和纯碱溶液洗至中性,干燥,常压脱去甲苯,然后收集 96~100°C 馏份,得含量大于 98% 的 3-氯-1-对甲苯基丙基-1-酮,收率 83.6%,熔点 79~80°C (文献报道 80~81°C)。

[0016] 将一定量的 3-氯-1-对甲苯基丙基-1-酮置于 50mL 茄型瓶中,加入乙腈溶解,碳酸钾作为缚酸剂,温度在 80°C 下反应 1h,反应毕,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相,再用饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩溶剂后,用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂作为洗脱剂,硅胶柱层析纯化得白色粉末状目标产物(4-(氨基甲基)-3-巯基二环[3.2.0]庚基-1(5)-烯-6)-对甲苯基甲酮。产率为 72.1%。熔点:105~107°C ; MS(ESI(+)): m/z 260.2 (M+H<sup>+</sup>);  $\delta$ : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.17(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.98~1.99(m, 1H, COCH); 2.59~2.74(m, 2H, COCHCH<sub>2</sub>); 3.64 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3.81~3.82(m, 1H, SCH);

2.91~2.93(m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7.32~7.33(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H3, H5); 7.78(d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H2, H6)。

[0017] 按照实施例 5 的合成方法,选择适当的反应原料及中间体,即可分别制得实施例 6 至实施例 8 的环硫异吡啶酮类衍生物。

[0018] 实施例 6:(4-(氨基甲基)-3-巯基二环[3.2.0]庚基-1(5)-烯-6)-对甲氧基苯甲酮

产率为 76.4%。熔点:94~96℃; (ESI(+)): m/z 276.2 (M+H<sup>+</sup>); δ: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.97~1.98(m, 1H, COCH); 2.59~2.73(m, 2H, COCHCH<sub>2</sub>); 3.62 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3.74(s, 3H, OC H<sub>3</sub>); 3.80~3.81(m, 1H, SCH); 2.91~2.93(m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7.30~7.31(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H3, H5); 7.76 (d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H2, H6)。

[0019] 实施例 7:(4-(氨基甲基)-3-巯基二环[3.2.0]庚基-1(5)-烯-6)-对氟苯甲酮

产率为 76.4%。熔点:121~123℃; (ESI(+)): m/z 264.2 (M+H<sup>+</sup>), m/z 265.2 (M+2H<sup>+</sup>); δ: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.97~1.98(m, 1H, COCH); 2.60~2.71(m, 2H, COCHCH<sub>2</sub>); 3.63 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3.80~3.81(m, 1H, SCH); 2.91~2.92(m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7.30~7.31(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H3, H5); 7.76(d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H2, H6)。

[0020] 实施例 8:(4-(氨基甲基)-3-巯基二环[3.2.0]庚基-1(5)-烯-6)-对硝基苯甲酮

产率为 76.4%。熔点:134~135℃; (ESI(+)): m/z 291.2 (M+H<sup>+</sup>); δ: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.98~1.99(m, 1H, COCH); 2.61~2.74(m, 2H, COCHCH<sub>2</sub>); 3.64 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3.81~3.83(m, 1H, SCH); 2.91~2.93(m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7.33~7.34(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H3, H5); 7.78(d, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-H2, H6)。



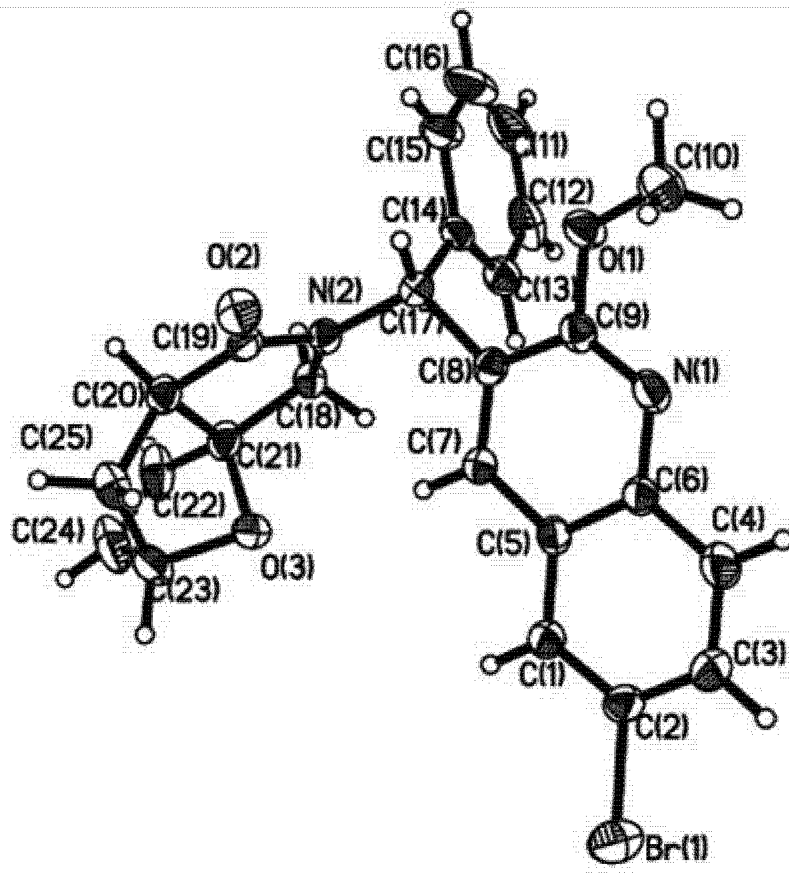


图 1