

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D307/91

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 90103815.6

[45]授权公告日 1999 年 2 月 10 日

[11]授权公告号 CN 1042030C

[22]申请日 90.5.22 [24]颁证日 98.11.28

[21]申请号 90103815.6

[30]优先权

[32]89.9.19 [33]US[31]409,630

[73]专利权人 欧罗赛铁克股份有限公司

地址 卢森堡彼特罗茜

[72]发明人 T·司各特·舒帕

斯蒂芬·M·库茨 大卫·C·巴克

爱利·S·罕德

审查员 43 05

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 全永留

权利要求书 4 页 说明书 41 页 附图页数 0 页

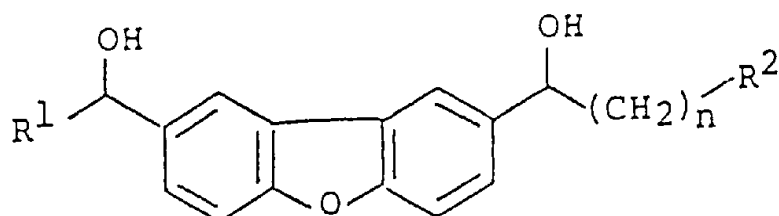
[54]发明名称 取代氧芴的制备方法

[57]摘要

本发明揭示了新颖的取代氧芴化合物的制备方法。这类化合物表现出对白三烯 B(LTB)作用的拮抗活性。本发明也揭示了含有新颖化合物的药物组合物及使用这类化合物和组合物的治疗方法。

权利要求书

1. 一种化合物的制备方法, 该化合物具有下式结构:

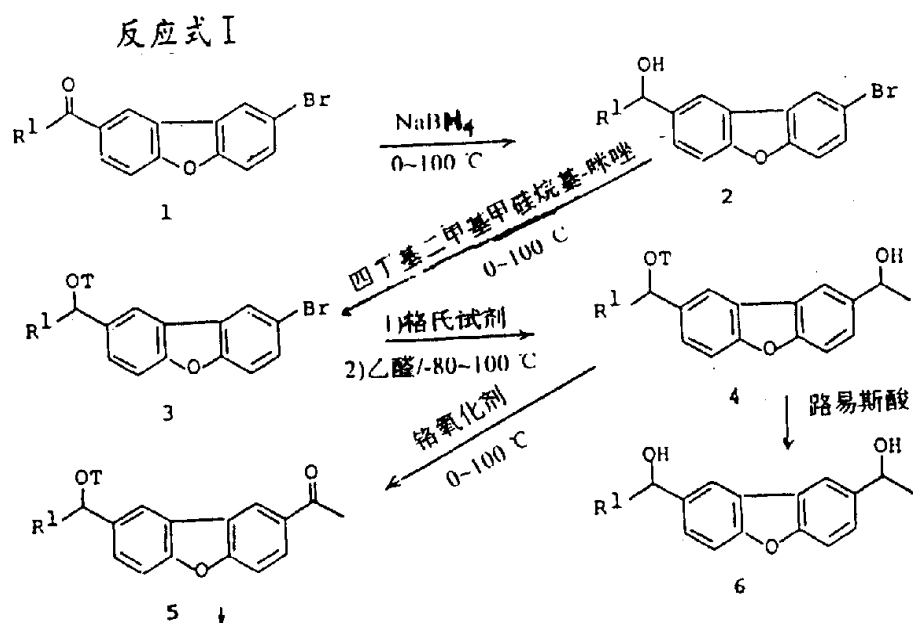


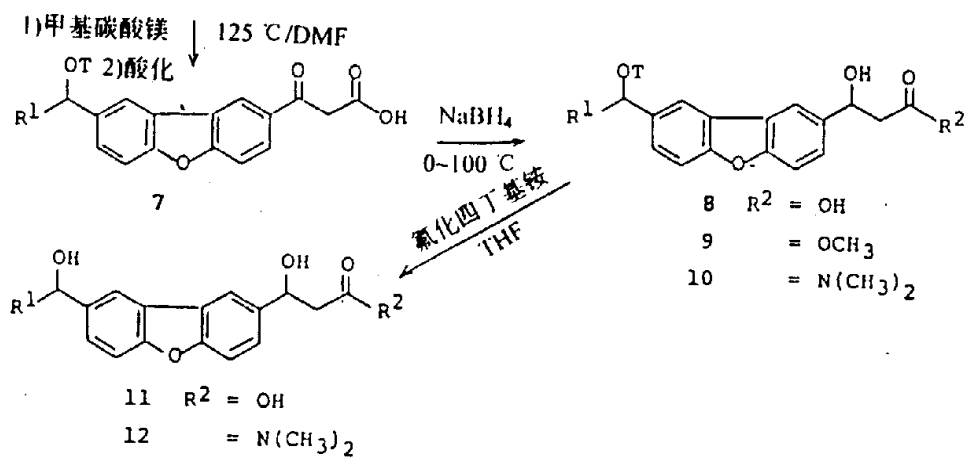
其中 a)n 是 1 ~ 5 的整数;

b) R¹ 选自苯基; 苄基;

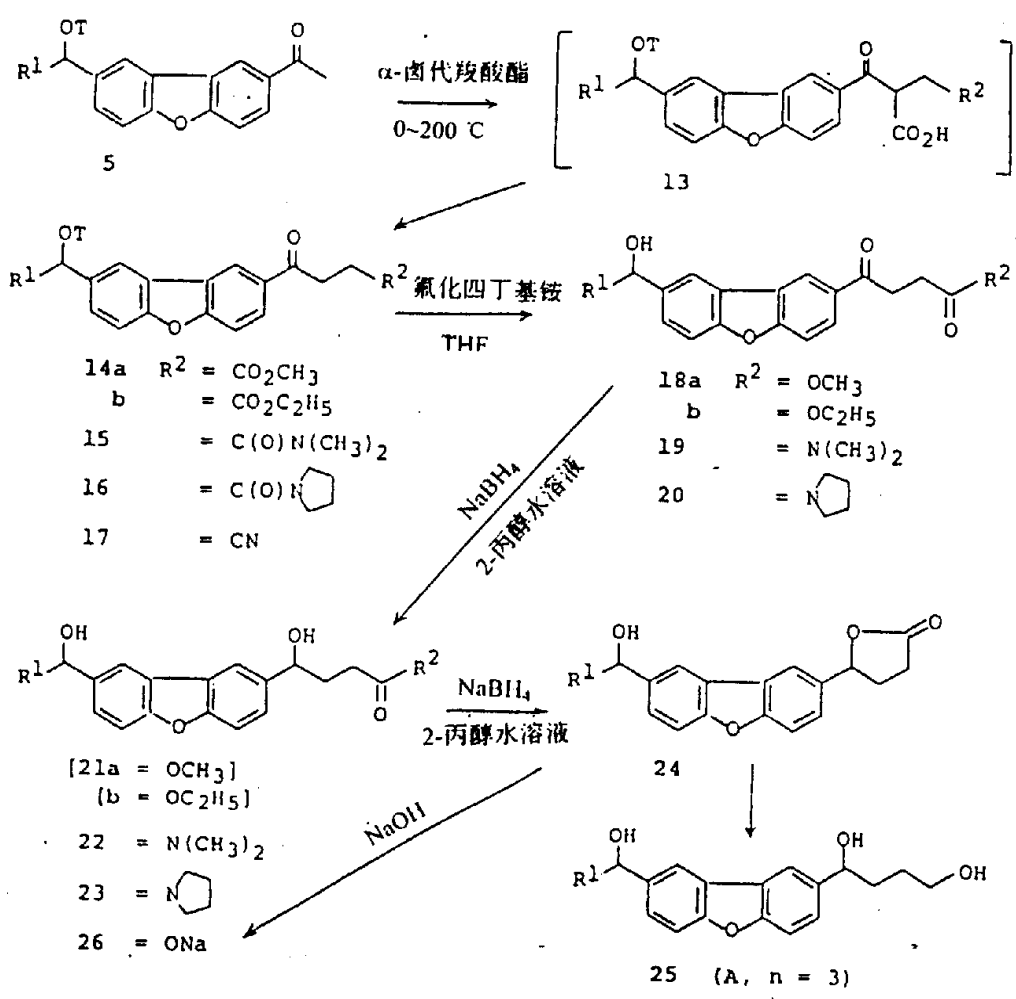
c) R² 是 H、CO₂H、COH、CO₂Na、C(O)N(CH₃)₂、C(O)N、C(O)NO 或 OH;

该方法包括根据下列反应式进行反应, 从而制得了产物:

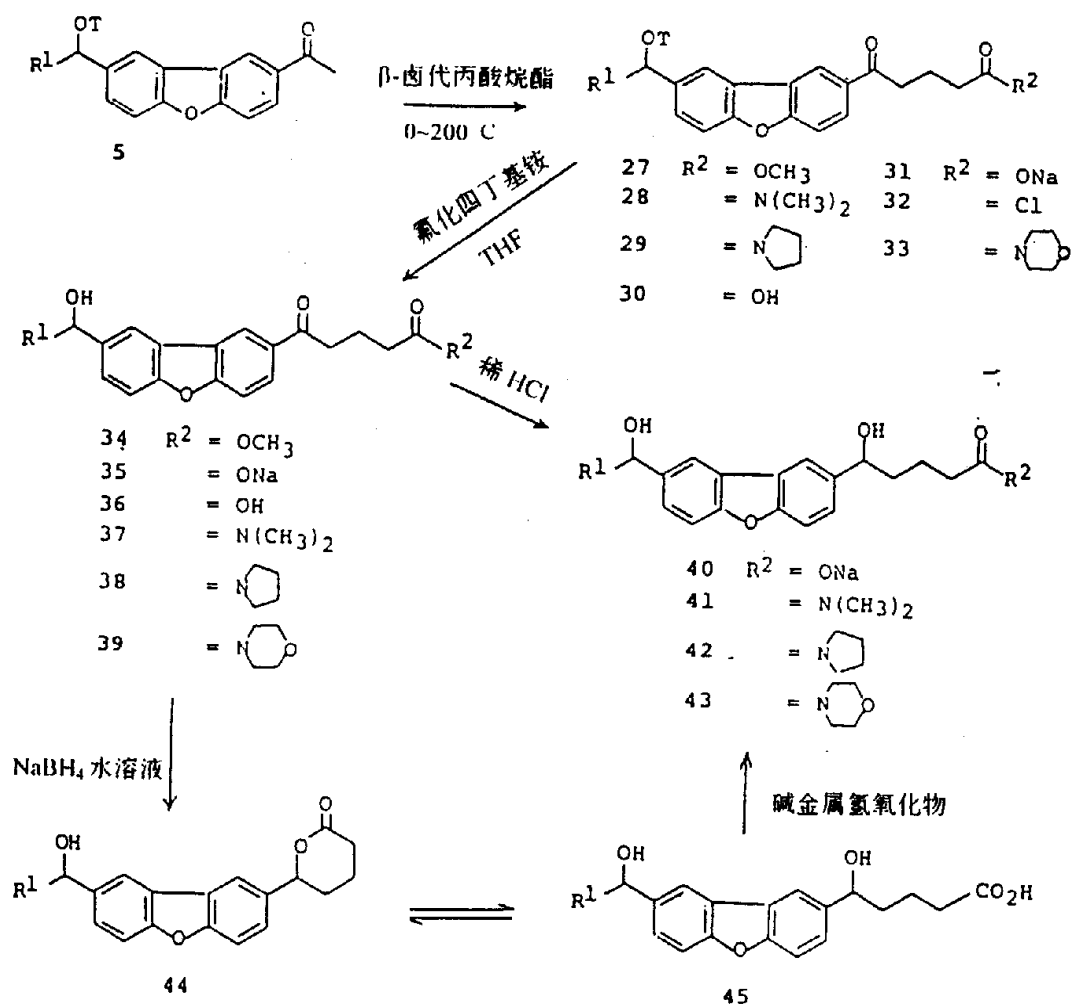




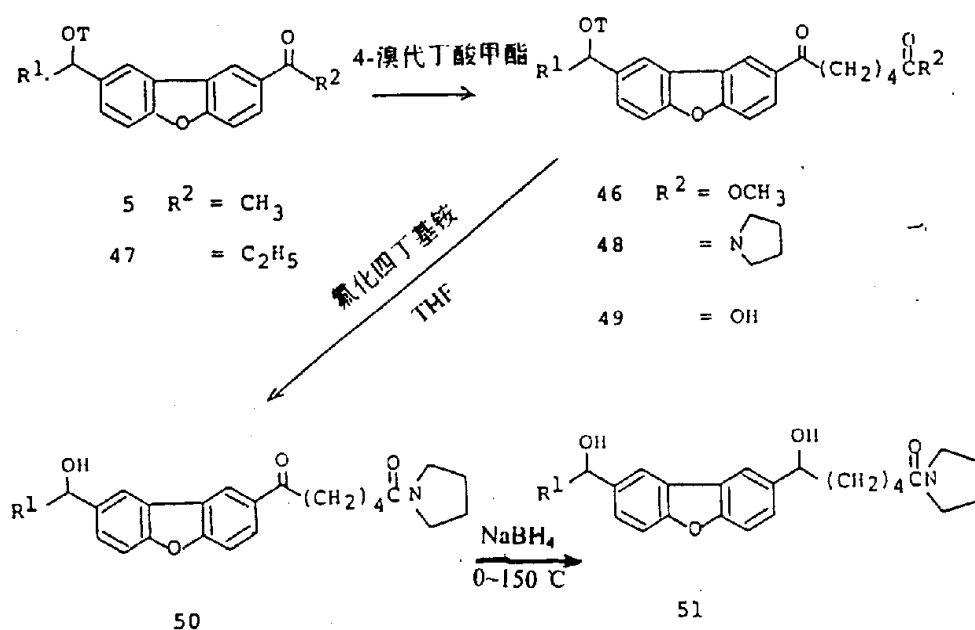
或者反应式 I



或者反应式 III



或者反应式 IV



其中, $T = \text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

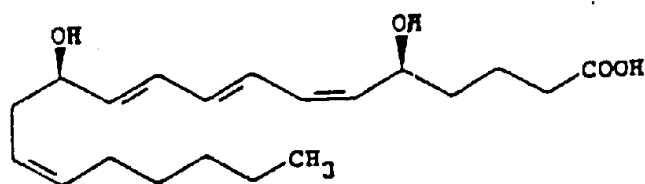
2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于其中 n 是 1 - 4。
3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于其中 $n=3$, R^2 是 。
4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于其中 $n=3$, $R^2 = \text{C}(\text{O})\text{N}。$
5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于其中 $n=3$, $R^2 = \text{OH}$ 。
6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于其中 $n=4$, $R^2 = \text{C}(\text{O})\text{N}。$

说明书

取代氧芴的制备方法

本发明涉及 2,8-二取代氧芴及其制备方法、含有该化合物的组合物以及该化合物对抗白三烯 B₄ 作用的使用方法。

白三烯 B₄ (LTB₄) 是花生四烯酸通过脂肪氧合酶途经的新陈代谢产物。它是通过许多炎性细胞型所括中性白细胞、巨噬细胞、乳突细胞和上皮细胞而产生的。LTB₄ 的结构如下:



在细胞水平上,LTB₄ 释放引起了白细胞,特别中性白细胞的聚集和移动(化学激动作用和趋化性)。LTB₄ 对白细胞功能的其它生物作用包括释放溶菌酶、表达表面(3b 受体以及增加白细胞内的 c G M P 水平。另外,有关研究提示了 LTB₄ 可以调节体外免疫反应的淋巴细胞成分。这种提示可通过以下事实得以证实,即 LTB₄ 对畏助诱导的 T 淋巴细胞增殖是抑制,而对抑制细胞互性的 T 淋巴细胞增殖呈刺激。通过调节单因子和淋巴因子的生产也能使这种提示获得证实。

通过 LTB₄ 分子与受侵袭细胞膜上的特定受体本互作用来传递 LTB₄ 的作用。

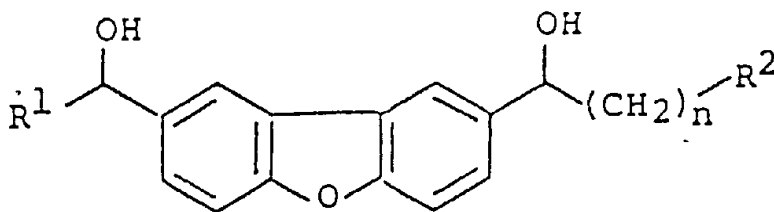
当静脉注射时,LTB₄ 产生了中性白细胞减少的作用。在细胞水平上,将 LTB₄ 内注射时可以观察到中性白细胞积聚;将 L T

L T B₄ 与其受体相互作用的拮抗药可用来治疗任何前述的炎症及免疫系统失调。

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{A}-\text{Y}-\text{C}(=\text{O}) \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array} \text{---} \text{[Fluorene Core]} \text{---} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{Y}-\text{A}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{array}$$

本发明者已发现新的 2,8-二取代氧苄化合物可以抑制特定类型的细胞应答,据推测这种应答是通过 L T B₄ 与细胞受体特定的相互作用而传递的。

本发明的目的通过下列构思实现：一种新颖的 2,8-取代氧茚二醇化合物的制备方法，该化合物具有下式结构：

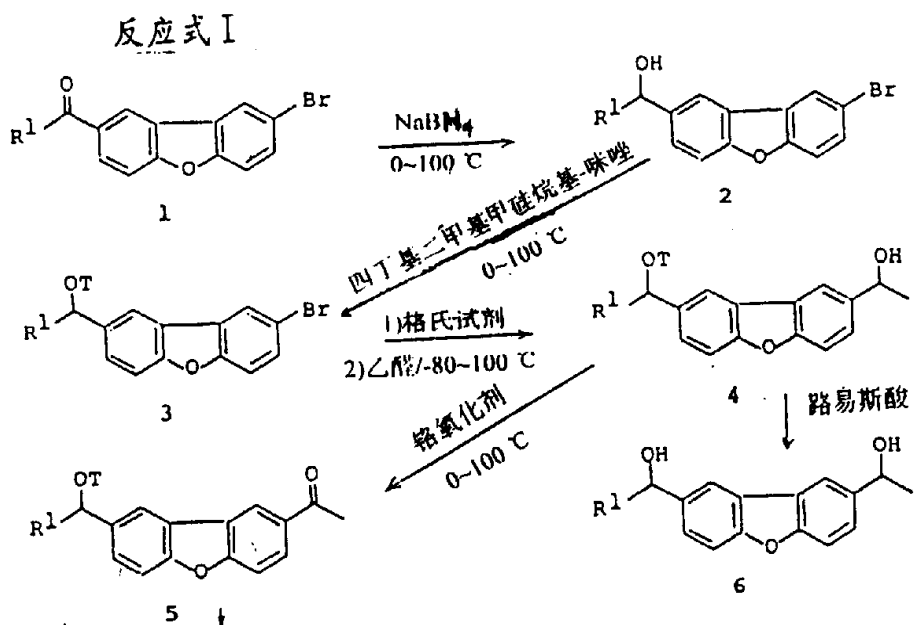


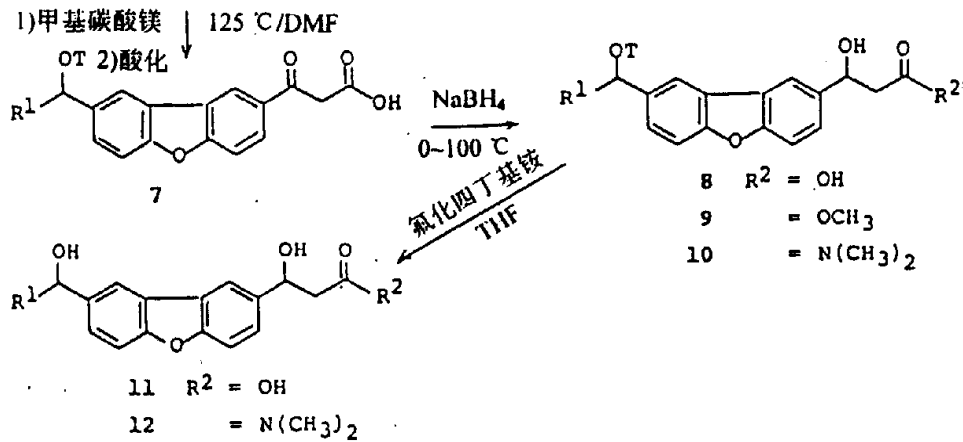
其中 a)n 是 1 ~ 5 的整数;

b) R¹ 选自苯基; 苄基;

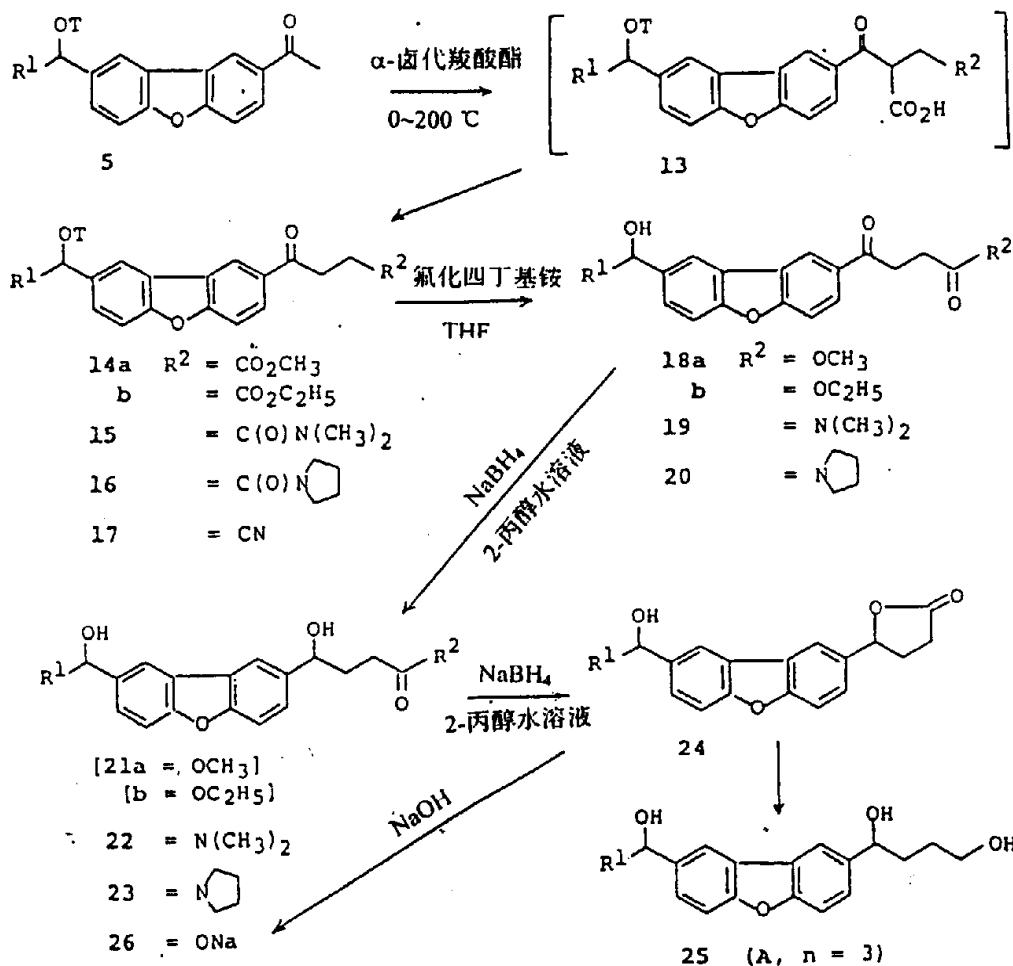
c) R² 是 H、CO₂H、COH、CO₂Na、C(O)N(CH₃)₂、C(O)N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$ 、C(O)N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$ O 或 OH;

该方法包括根据下列反应式进行反应, 从而制得了产物:

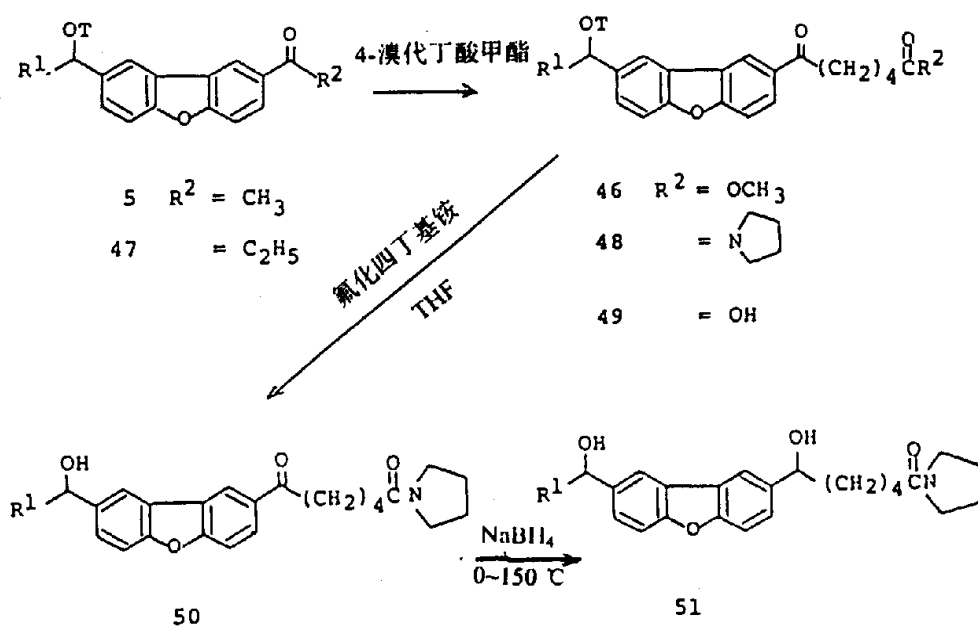




或者反应式 II



或者反应式 IV



其中, $\text{T} = \text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

下列四个合成反应式可制备本发明的代表性化合物, 在所有的这

些化合物中, R' 是苄基 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) R^2 和 n 对于代表性化合物来说如表 I 所示, 并根据合成反应式 I ~ IV 中它们的数字编号得以鉴别。

表 I 化合物 A 概要 ($R' = \text{CHCOH}$)

n	R^2						
	H	CO_2H	CO_2Na	$\text{C(O)N(CH}_3)_2$	C(O)N 	OH	C(O)N 
1	6	11		12			
2			26	22	23		
3		45	40	41	42	25	43
4					51		

表 I 中没有包括的成员而在反应式 I ~ IV 中显示的化合物是在生产新颖的取代氧 中是有用的中间产物。

下面对反应式 I ~ IV 所示的合成作一个总的描述。

如前报告使氧苄进行溴化反应 (Buu-Hoi, Ng, Ph, 和 Royer, R. Ree. trav chim 1948, 67, 175; 也可参见 Mayer, F 和 Krieger, W. Ber. 1922, 55, 1659 和 Gilman, H.; Brown, G. E.; Bywater, W. G.; 以及 Kirkpatrick, W. H. J. Am. Chem. Soc. 1934, 56, 2473), 然后与苯乙酰氯进行 Friedel-Crafts 酰化反应 (Buu-Hoi, loc. Cit.) 制得 2-溴代-8-苯乙酰基氧 (1, 反应式 I)。在 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 下用二元或复合氢化物, 较好地是在室温至回流温度下在诸如水、乙醇或其它亲核醇或它们混合物的合适质子传递溶剂中用硼氢化钠 (NaBH_4) 使 1 中的酮基被最方便地还原得到醇 2。在含 4 ~ 10% 水的 2-丙醇回流 1 小时是上述还原反应的有利首选条件。然后用一个合适的情性保护基团, 常选用四丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS) 将醇官能团衍生化。方法是在 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 下, 最好是在室温下在 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或诸如 N, N-二甲基乙酰胺、

甲基亚砷、四甲基脲素和相关化合物的其它非质子传递极性溶剂中使2与TBDM S- 咪唑或其它TBDM S- N- 烷基- 或芳胺或碱配对象物(用一般方法在原来的位置上形成)(Corey, E. J. 和 Venkateswarlu, A. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94 6190)进行反应得到3。替换的保护基团包括三烷基甲硅烷基- 芳基二烷基甲硅烷基醚以及其它有关衍化物。也可采用可除去的烷基或芳烷基醚官能团。使3在醚的溶剂中(最好是在回流的四氢呋喃(THF)中)与Mg进行反应制得3的有机金属衍生物, 如是格氏试剂(Grignard reagent)则更好。使之与乙醛在 $-80 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ($0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 较佳)酸性条件下反应逐步得到乙醇衍生物4。

A 如下所述来制得化合物A, 其中 $n=1$ (反应式I)

1. 用任何已知能断开醚, 特别是断开甲硅烷基醚的试剂使式I中4的受保护OH的醚或甲硅烷基醚形式解封闭而产生OH得到二醇6(A, $n=1$, $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$)。这些试剂是酸, 特别是路易斯酸, 碱, 即金属氢氧化物, 特别是氢氧化钠; 氟化物盐, 特别是氟化四丁基铵(TBAF)或其它溶于有机溶剂的氟化物或通过复合作用能溶解的氟化物例如, 与冠醚复合的金属氟化物或者通过相一转移试剂溶解于有机溶剂中的氟化物。室温下在四氢呋喃(THF)中的氟化四丁基铵是一种较好的系统。

2. 相应的, 用适当的氧化剂氧化醇4得到甲基酮5。虽然在相同或其它溶剂中可使用其它氧化剂, 但较好的试剂是铬氧化剂如非极性有机溶剂中的氯代铬酸吡啶鎓。一般用二氯甲烷或氯仿, 在 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 范围, 室温则更佳。用氨中和酸性试剂或者反应中逐渐产生的酸, 或者用乙酸钠缓冲混合物(Corey, E. J. 和 Suggs, J. W. Tetrahedron Lett. 1975, 2647)。最方便的试剂是氯代铬酸吡啶鎓- 铝支持试剂, 由Cheng, Y.-S.; Liu, W.-L. 和 Chen, S. Synthes

is 1980,223 报告。

然后在125 °C左右在DMF中用甲基碳酸镁(MMC)将化合物5转化成 β -酮基-酸7的烯醇的镁螯合物(MMC-加合物)(Stiles, M. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 2598), 从该物质中通过酸化并马上用庚烷结晶得到游离酸7。化合物7静置在溶液中可观察到迅速的脱羧基作用。

当还原新鲜制得的7时, 较好地是在0 ~ 100 °C下用在醇水溶液中合适的二元或复合氢化物, 譬如NaBH₄, 最好是在室温下用丙醇-2水溶液, 逐渐反应得到羟基酸8。如前将4转变成6所述的, 用在THF中的TBAF除去TBDM S- 保护基团得到二醇羧酸11 (A, n=1, R¹=CH₂CH₂, R²=CO₂H)。

3. 通过标准化过程也能将羟基酸8转化成相应的羧酸酯。8与冷的重氮甲烷醚液反应即转变成甲基酯9。在0 ~ 150 °C下用纯净的二甲胺或在惰性溶剂中的二甲胺与9反应, 得到羟基-酰胺10。(较好的反应条件是以DMF作溶剂, 温度维持在65°C在封闭管内作用5天)。OH保护基团的去除如前面实例所述。例如用在THF中的TBAF得到二醇-酰胺12 [A, n=1, R¹=CH₂CH₂, R²=C(O)N(CH₃)₂]。

通过用如表II所示的官能作用的 ω -卤化物在5的MMC-加合物的C-位置上烷基化作用从而能从C-乙酰基化合物5中制得化合物A_n > 1。

表 II ω - 卤化物烷基化试剂, X (CH)_n Y

n	X	Y			
1	Br	CO ₂ C ₂ H ₅	C(O)N(CH ₃) ₂	CON 	CN
2	Br or I	CO ₂ CH ₃			
2	Cl + Br		C(O)N(CH ₃) ₂		
3	Br	CO ₂ CH ₃			

B 如下来制备化合物A，其中 $n=2$ (反应式II)

1. 如前实例所示，在DMF中用溴代乙酸乙酯处理MMC-加合物5，然后使之逐步酸化而进行烷基化作用，并且中间产物13发生了部分酯转换及脱羧基化作用。条件包括在 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 下在合适的惰性溶剂中使MMC-加合物与其它 α -卤代羧酸酯反应。较好的条件是在无水DMF中，氮气流 100°C 使MMC-加合物与甲基 α -碘代酯反应140分钟。通过前面讨论的去保护方法，例如用在THF中的TB AF，使酯14a和14b的混合物转化成羟基-酮基酯18a和18b。在醇水溶液中，用合适的二元或复合氢化物，(2-丙醇水溶液中的 NaBH_4 为首选与18a和18b的混合物进行反应得到羟基-内酯24和三醇25 ($A, n=3, R^1=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^2=\text{OH}$) 2:1的混合物，24和25可通过柱色谱层析分离。用碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物水液，最好是氢氧化钠水液来处理24的醇溶液(甲醇液为佳)，使羟基-内酯24转化成二醇羧酸碱金属盐或碱土金属盐，最好是钠盐26 ($A, n=2, R^1=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^2=\text{CO}_2\text{Na}$)。

2. 用前述方法，用N, N-二甲基溴代乙酰胺和N-溴代乙酰吡咯烷或其它合适的活性 α -卤代酰胺，特别是相应的碘代酰胺使MMC-加合物5烷基化相继给出酮基酰胺15和16从而分别得到酰胺22和23。该烷基化反应可在室温至 250°C 之间进行；但是，在 $90 \sim 120^\circ\text{C}$ 间用任何合适的活性 α -卤代酰胺是制备A酰胺的最佳条件(其中 $n=2$)。用前面所讨论的，例如用在THF中TB AF的封闭相继给出羟基-酮基-酰胺19和20。用合适的二元或复合氢化物譬如在醇水溶剂中的 NaBH_4 ，在最好是含水乙醇或丙醇-2，于 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ ($55 \sim 85$

℃为最佳),能使19和20的酮官能基还原。

3.在相似的条件下用溴代乙腈或其它卤代乙腈来处理前面制得的MMC-加合物5得到酮基腈17。

C 从酮基酯27中能得到同系物A,其中 $n=3$ (反应式Ⅲ),酮-酯27是通过MMC-加合物5与合适的 β -卤代丙酸烷酯,例如3-溴代丙酸甲酯,或3-碘代丙酸甲酯烷基化反应而制得。条件包括在氮气流下在0~200℃范围使用合适的惰性溶剂,首选条件是在50~55℃下用DMF。

1.在前述的条件下,例如,用在THF中的TB AF除去27中TBDM S的保护基团给出了羟基-酮基酯34。用水溶性碱金属或碱土金属氢氧化物或其它水溶性或醇溶性的碱(最好是用氢氧化钠含水)甲醇溶液使34水解得到35,用无机酸水溶液接下去处理35使之转变成游离酸36。在0~100℃下(室温到约60℃更好)用二元或多元氢化物,譬如用 NaBH_4 水溶液,使钠盐35还原,然后酸化给出1:1内酯44和羟基-酸45的混合物。通过与碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物在甲醇中于室温下反应使44和45的混合物转化成二醇-羧酸碱金属盐或碱土金属盐,优选的是钠盐40($A, n=3, R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, R^2 = \text{CO}_2\text{Na}$)。

用稀无机酸水溶液,较好地是用稀盐酸使酯27不断地水解成酮基-酸30。

2.使酮基酯27与纯净的二甲基胺或在惰性溶剂中的二甲基胺在0~200℃下,较好地条件是用纯净的二甲基胺在80~95℃下封在试管内反应5天得到酮基酰胺28。可替换地是,使MMC-加合物5与N,N-二甲基-3-卤代丙酰胺(卤代二氯、溴、碘)在无水惰性溶剂中在0~200℃下,最好在105℃下于DMF中反应几小时得到28。用相似反应中建立的条件除去28中TBDM S保护基团,例如,用TB

A F 和 T H F，给出羟基-酮基-酰胺37。在0 ~ 100 °C 温度下用合适的二元或复合氢化物。（醇水溶剂中的Na B H₄较好）可最方便地还原后者化合物。在室温至约60 °C 下任意条件是乙醇水溶液给出二醇-酰胺41 [A, n=3, R¹-CH₂C₆H₅, R²-C(O)N(CH₃)₂]。

3. 使烷酯或芳酯，较好地是甲酯27与纯净的或在惰性溶剂中的吡咯烷溶液，最好是回流下与纯净的吡咯烷反应给出酮基-酰胺29。用前述条件，例如用在T H F中的T B A F使29中羟基上的保护基团脱去得到羟基-酮基-酰胺38。用二元或复合氢化物，较好地是用水醇溶剂中的Na B H₄在0 ~ 100 °C 温度下使后者化合物还原，最适当的条件是在约55 °C 在醇中还原1 小时或更少时间，给出二醇-酰胺42 [A, n=3, R¹-CH₂C₆H₅, R²-C(O)N(CH₂)₄]。

4. 在0 ~ 200 °C 下用碱金属或碱土金属氢氧化物稀水液或含水稀醇液水解酯27得到羧酸盐。优选的条件是在氢氧化钠含水甲醇溶液中沸腾反应得到羧酸钠盐31。在冰浴温度下用在苯中的草酰氯和吡啶和其反应而将上述钠盐转化成酰氯32 (Wilds, A. L. 和 Shunk, C. H. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2427)，然后与过量的吗啡啉反应得到酮酰胺33。虽然从羧酸盐中直接生产酰氯32的这些条件极为有利，但并非仅限于这些。其它的试剂包括亚硫酸氯、磷酰氯或三氯化磷（以及它们各自的卤代类似物）可一般用来将羧酸或其盐转变成酰卤（例如，参见Buehler, C. A 和 Pearson, D. E. “有机合成综述” Vol. 1, pp. 859-861)。如前所述，例如用在T H F中的T B A F除去33中的T B D M S基团给出羟基-酮-酰胺39。在0 ~ 150 °C 温度范围内用二元或复合氢化物，最好是在水或含水醇溶剂中的Na B H₄使后者化合物还原成二醇酰胺43 (A, n=3, R²-N(CH₂CH₂)₂O)。最佳条件是在约60 °C 下用含水乙醇溶液。

D 使5 的M M C加合物用4-溴代丁酸甲酯或相关的4-卤代丁酸

酯烷基化得到酯46，用无水吡咯烷共热即能使之转化成酰胺48。优选的条件与前述生产化合物16和29的条件相似。可替换的是，用将酯27转化成酰胺33相似的多步骤方法可将酯46转化成酰胺（参见该条）。如前所述，例如用在THF中的TB AF除去48中的OH的保护基团得到50。用二元或复合的氢化物，优选的条件是在0 ~ 150 °C下，用在含水醇溶剂中的NaBH₄，例如在约60 °C下，用在含水乙醇溶剂中的NaBH使50中的酮基团还原给出二醇-酰胺51。

对许多由上述过程制得的新颖的氧 进行抗-LTB₄活性分析，结果发现其在体外对LTB₄具有很强的抑制活性。

本发明也包括作为药物组合物中活性成份的有效剂是，即，在常规的药物剂型中一种或多种能拮抗LTB₄-传递应答的取代氧芴有效量。这类剂型包括，但不局限于，诸如胶囊剂、片剂、药丸(caplets)、锭剂、液体剂、酏剂、悬浮液等口服剂型，诸如可注射的丙二醇或等渗盐溶液的非肠胃道剂型；以及由洗剂、霜剂、软膏、粉末和气雾剂等组成的表面剂型（包括它们的乙二醇或其它醇溶液）。所有这些剂型可包括对于医药领域的行家来说的常规载体、稀释剂、赋形剂、粘和剂和添加剂。在Remington's Pharmaceutical Sciences 第17版(1985)中提出了许多合适剂型和载体的实例。

本发明另外还包括对病人或动物的治疗方法，它通过给病人或动物每天使用一至四次前已述及的药物组合物来拮抗或抵消内源的LTB₄效应。病人或动物需要这样来治疗这类指征诸如气喘、炎性和过敏性失调、免疫系统失调、脓毒性休克、移植排斥、肾疾病或种种其它的LTB₄引起的病症。其它特定的适应证包括牛皮癣、关节炎、痛风、胆囊纤维化、炎症肠道疾病和肺微栓塞综合症。

下列实施例详尽地叙述了本发明特定的取代氧芴的制备以及对新颖化合物的生物分析。但是，这些实施例在任何方面都不作为对本发

明范围的限制因此这些实施例不应看作是提供了本发明唯可应用的起始物料、试剂、合成方法或实验条件。

实施例1

1-[2-(8-溴代氧芴基)]2-苯乙醇(2)

将1(16.14克, 44.2毫摩尔)和2-Pr OH (65毫升)的混合物在45℃下搅拌, 用NaBH₄ (0.65克, 17.2毫摩尔)在水(6.5毫升)中的溶液处理, 然后回流1小时, 将丙酮(2.5毫升)加入稍冷的混合物中, 使过量NaBH₄分解。20分钟后, 轻轻倒出上层, 用2-Pr OH (3×4毫升)漂清下层。将合并的2-Pr OH溶液过滤并减压蒸发得到糖浆状的2, 用柱色谱层析(硅胶40克, 70~230目, EtO)除去微量不纯物质。产品馏分减压蒸发至将近干燥。残留物用庚烷(50毫升)处理, 投入晶种并旋转容器。过滤, 用庚烷(20毫升)洗涤固体并在60℃下真空干燥4小时得到纯净的2(15.8克, 97%)熔点94~95℃。即使在固体完全干燥前, 也可以观察到固体带有电荷。从母液中分得少量第二种产物它是蓬松的针晶, 熔点79~81℃, 其¹H NMR, (CDCl₃)谱与主产物相同。TLC (硅胶, pHH): R_f 0.3 C₂₀H₁₅BrO₂ [MW 367.24]的计算值: C, 65.41; H, 4.12; Br, 21.76。

测定值: C, 65.47; H, 4.15; Br, 21.82。

实施例2

1-[2-(8-溴代氧芴基)]-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-苯乙烷(3)

将2(10.8克, 29.4毫摩尔)、咪唑(5.0克, 73毫摩尔)和叔丁基氯代二甲基甲硅烷(5.32克, 35.3毫摩尔)在DMF(35毫升, 从CaH中进行减压蒸馏)后加进4 Å分子筛贮存中的溶液静置过滤后倒入冰/水中(25毫升)。用乙醚Et₂O (2×60毫升)萃取混合物。用水(4×50毫升)洗涤萃取物, 干燥(MgSO₄)并浓缩至少量体积得

到浆状物质，使之溶于庚烷(15 毫升)并放入晶种。过夜分离滤出并用庚烷(15 毫升)漂洗出3 的无色硬核状的第一批产品。蒸去溶剂，加入庚烷(5毫升)并放入晶种得到第二批产品(2.89 克)二批产品熔点相同为68.5~71℃。

母液中的物质用硅胶色谱层析[75 克，5%ph H / 庚烷(300毫升)，然后20% ph H / 庚烷] 分离。较早的馏份含有污染物，后面的馏分含有纯净物3(共3.50克，99.6%)，熔点68~69.5℃，该产物易带有电荷。T L C (硅胶，20%ph H / 庚烷): R_f 0.75; 气相色谱 (C P Si19-C B ,10m,5psi He,230 °C): Rt 16.07 分钟

$C_{26}H_{29}BrO_2Si$ [MW 481.50]的计算值: C ,64.86;
H ,6.07; Br , 16.59.

测定值: C ,64.74; H ,6.09; Br ,16.51 。

实施例3

1-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧芴]乙醇
(4)

用浓硫酸将Et Br(从中制得起始物Et Mg Br)洗涤至无色，然后依次用水、 Na_2CO_3 水溶液和水洗涤，干燥($MgSO_4$)，从 P_2O_5 中蒸馏并贮存在4 Å分子筛上。

在一个干燥的3-颈烧瓶上装一个连接内装燥石膏干燥管的冷凝管瓶中投入Mg(0.29克，12毫摩尔)并通干燥 N_2 。当加入3 毫升Et Br(1.14克，10.5毫摩尔)在无水THF(10.0 毫升)中的溶液时，则发生自发放热反应。在15分钟内以能发生温和回流的速率向搅拌着的混合物加入剩余的Et Br 溶液。然后加热使混合物保持回流45分钟，随后用THF(10 毫升)稀释。将这种Et Mg Br 溶液保存在塞有隔片密闭的烧瓶内，它在至少一个星期内保持优良引发剂性质。

为了合成4,用上述Et Mg Br 溶液(5.0毫升)处理Mg(0.35克，

14毫摩尔, 1.7 当量) 然后将3(4.0 克, 8.3 毫摩尔, 在真空中干燥) 溶于 T M F (20 毫升) 中。在 N_2 下使搅拌着的混合物温和地回流2.5 小时, 再冷却至 $0^\circ C$, 在约3 分钟内用保存在煤石膏上的 CH_3CHO (14.3 毫摩尔, 1.7 当量) 在 T H F 中的溶液(6.5毫升, 2.25M) 滴加处量。在室温下让混合物搅拌过夜, 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液(10 毫升) 处理。0.5 小时后倾出 T H F 层, 下层的残留有机物质用 Et_2O 萃取。将合并的 T H F 和 Et_2O 溶液进行干燥 ($Mg \cdot SO_4$), 减压蒸去溶剂得到的浆状物质用柱色谱层析(硅胶, 180 克5% Et_2O / ph H) 纯化。较早的馏份含有副产品; 从后面的馏份得到浆状的4(3.68 克), 根据 1H N M R 光谱它含有1 分子ph H。纯净4 的收率是3.13克, 84%。T L C (硅胶/ ph H): R_f 0.3。为了进行元素分析, 在真空 $65^\circ C$ 下干燥样品。 $C_{26}H_{34}O_3$ Si [MW 446.67] 的计算值: C, 75.29, H, 7.67; 测定值 C, 75.42; H, 7.76。

如果用 $BrCH_2CH_2Br$ 来引发 Mg 与3 的反应或用稍不纯的3 时则得到较差的结果。

实施例4

1-{2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基] 氧芴基} 乙醇(6)

让4(0.25克, 0.56毫摩尔)、T H F (6.5毫升) 和 Bu_4NF (0.7 3 毫升, 1M 在 T H F 中) 的溶液放置过夜, 然后用 T H F (20 毫升) 经过硅胶(4.5克) 渗滤。蒸去溶剂得到浆状物质, 经色谱层析(硅胶, 17克, $CHCl_3$), 使之分离; 较早的馏份含有污染物, 后面的馏份给出粘的浆状纯净6(约0.19克, 100%), 使之在 $40^\circ C$ 真空下干燥20小时; T L C (硅胶, $CHCl_3$): R_f 0.1。从 Et_2O 中非对映体的混合物不能结晶出来。

$C_{22}H_{20}O_3$ [MW 332.40] 的计算值: C, 79.49; H, 6.06。

测定值: C, 79.23; H, 6.16。

实施例5

1-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧芴基]乙烯酮(5)

将氧化铝(10克)和吡啶鎓氯铬酸盐(3.4克, 16毫摩尔, 2当量)投入4(3.79g 约7.8mol, 含约0.3g pHH)的 CH_2Cl_2 (80ml)溶液中。用燥石膏干燥的混合物搅拌过夜。过滤除去固体并用 CH_2Cl_2 和pHH淋洗。合并滤液, 减压蒸馏。残留物溶于pHH的部分用pHH经过氧化铝(60克)渗滤, 蒸去溶剂得到无色浆状物质, 将它溶在庚烷中(约3毫升)并放入晶种。蒸去庚烷得到纯净的5(3.0克, 93%), 熔点 $93 \sim 94.5^\circ\text{C}$; TLC (硅胶/ pHH) Rf 0.7。

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ [MW 444.65] 的计算值, C, 75.64;

H, 7.25。测定值: C, 5.73; H, 7.31。

实施例6

3-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧芴基]-3-氧代丙酸(7)。

在干燥 N_2 下将搅拌着的5(0.78克, 1.75毫摩尔)的DMF(3.0毫升, 从 CaH_2 中减压蒸馏, 贮存在4 Å筛上)溶液和碳酸甲酯镁(15ml, 2M在DMF中, 17等当量)液混合, 在 125°C (外界)下加热110分钟, 冷却, 倒入冰水中(约60克)并用盐酸水溶液处理(45毫升, 1.4 N)使 $\text{pH} < 2$ 。用 Et_2O (60毫升)振荡萃取, 由于母液的pH升为4, 再加入盐酸(1.5毫升)使pH达到约2, 用 Et_2O (25ml)再萃取一次。冰水洗涤二次醚萃取合并液并干燥(MgSO_4), 减压蒸去溶剂得到残留物, 根据它的 ^1H NMR光谱残留物含有7(78%)和5(22%)。将产品溶于庚烷(5毫升)中, 并放入晶种, 过滤, 用庚烷(5毫升)淋洗固体得到纯净产品7(0.5克, 68%)熔点 $105 \sim 106.5^\circ\text{C}$ 分解(易变), TLC (硅胶, 20% MeOH/ CHCl_3): Rf 约0.4。

$C_{29}H_{32}O_5Si$ [MW 488.66] 的计算值: C, 71.28; H, 6.60。

测定值: C, 71.20; H, 6.66。

实施例 7

3-{2-[8-叔丁基二甲基甲硅烷氧基]-2-苯乙基} 氧芴基]-3-羟基丙酸(8)

化合物 7 析出后马上将它(0.57 克, 1.17 毫摩尔)悬浮在 2-Pr OH (20 毫升)中, 搅拌, 将 $NaBH_4$ (0.25 克, 6.6 毫摩尔)的水 91.0 毫升)溶液滴入。逐步产生了氢气, 混合物变得温热, 并分离出 另一种固体。温给 物搅拌 3 小时溅起附壁的物料少许 2-Pr OH (5 毫升淋下)。然后用丙酮(5 毫升)处理来分解过量 $NaBH_4$ 。0.5 小时后, 减压蒸去挥发物。残留物用冰水和足量盐酸水溶液(1.4 N, 约 5.0 毫升)处理。使 Et_2O 萃取后水层的 pH 的 2。合并二醚萃取液, 用冰水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 除去溶剂得到浆状物质, 使之在硅胶(30 克)上层析分离。 $CHCl_3$ 洗脱出少量 4(由 5 的脱羧而形成); 5 和 10% MeOH/ $CHCl_3$ 则给出浆状的 8(0.51 克, 89%); T L C (硅胶, 20% MeOH / $CHCl_3$: R_f 约 0.3。在 40 °C 真空下干燥过夜, 产品坚硬成玻璃状物。

$C_{29}H_{34}O_5Si$ [MW 490.68] 的计算值: C, 70.99; H, 6.98。

测定值: C, 70.84; H, 7.00。

实施例 8

3-{2-(8-(1- 羟基)2-2 苯乙基)氧芴基]-3-羟基丙酸(11)。

将 8(0.42 克, 0.86 毫摩尔)在 T H F (3 毫升)和 BU_4NF (1.35 毫升, 1 M, 16 当量)中的溶液在通氮气流并有燥石膏干燥下浓缩成 少量并静置 5 天。用 T H F 经过硅胶(7 克)渗滤得到组馏分 A (0.18 克), 它含有 11 的 BuN^+ 盐以及叔丁基二甲基甲硅烷基化合物 (1HNM

R光谱分析)。用20% Me OH / CHCl_3 洗脱得到馏分B (0.5克), 除11的 Bu_4N 盐以外中, 它还含有无机 Bu_4N^+ 盐。用水(5ml)和盐酸(0.54毫升, 1.4N)处理B得到水溶液C和一种胶状物, 用水洗涤此胶并通过用pH减压蒸馏带水法进行干燥, 该胶状物(0.25克)由11和约0.5摩尔它的 Bu_4N^+ 盐的混合物所构成。色谱层析(硅胶, 7克, 2% Me OH / CHCl_3)给出浆状的11(60毫克), 然后用 CHCl_3 处理。通过过滤使溶液澄清后, 蒸去溶剂逐渐析出固体。当固体随后用 Et_2O 处理时, 它的表面发生改变。几小时后过滤得到第一批纯净的11(55毫克)。

用15% Me OH / CHCl_3 进一步洗脱柱得到含 Bu_4N^+ 类的固体(0.13克)。使固体与馏份A合并, 将它们溶于Me OH, 用盐酸水溶液(0.9毫升, 1.4N)处理然后马上用水(约40毫升)处理得一乳状溶液, 从中逐渐分离出一种胶状物。倾析, 用水淋洗, 在减压条件下与pH一起共沸干燥得到胶状物, 将它溶于 Et_2O 中。过滤使之澄清后, 慢慢从11溶液中沉淀出(第二批产物, 135毫克)。(据信只有当醚溶液逐渐吸收来自大气中的水份时才能析出结晶, 如果快速蒸去 Et_2O , 即使有晶种存在也只能得到胶状物质)。

静置过夜后HCl水溶液C(上述)2另外沉淀出胶状物。如上所述来处理此胶(倒去液体并用水洗涤, 加入pH并蒸去, 然后加入 Et_2O 并让混合物结晶过夜)给出第三批产物(43.4毫克; 总共72%)。在65°C真空下干燥过夜后的晶体物质部分熔点>85°C, 在更高温度下部分2重新固化, 接着形成清澄的含气体熔化物149~159°C[熔化物的TLC表示已发生了大量的分解]

分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [MW394.43] 的计算值: C, 70.04; H, 5.62。测定值 C, 70.23; H, 5.59。

实施例9

3-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]-氧芴基]-3-羟基丙酸甲酯(9)

在冷却条件下于约1分钟内将醚 CH_2N_2 的醚溶液[从N-亚硝基甲基脲素中制得(Organic Syntheses, Coll. Vol. II, 461和166,其中注解3的方法)]滴加到酸8(约0.76克,1.55毫摩尔)在 Et_2O (毫升)中的冰冷却溶液中直到黄色的 CH_2N_2 颜色持续不变为止。30分钟后,使溶液干燥(Mg SO_4),过滤并蒸发至干。残留物用硅胶(40克)色谱层析纯化,首先用 CHCl_3 ,2% $\text{Me OH} / \text{CHCl}_3$ 洗脱得到含约30% CHCl_3 的浆状物质9(0.9克), TLC (硅胶, CHCl_3): Rf 0.2。让组分在80℃的真空中干燥22小时。

分析: $\text{C}_{30} \text{H}_{36} \text{O}_5 \text{Si}$ [MW 504.7] 的计算值: C, 71.39; H, 7.19。测定值: C, 71.44; H, 7.20。

实施例10

N, N-二甲基-3-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]-氧芴基]-3-羟基丙酰胺(10)。

将酯9(约0.6克,1.19毫摩尔)在无水DMF(8毫升)和二甲胺(5毫升,在4 Å分子筛上干燥)中的溶液封在玻璃瓶中在65℃下加热5天。冷却的溶液倒入冰入中(50克)得到乳状悬浮液,用盐酸水溶液(29毫升,1.4N)对之进行酸化,然后就产生了一种半固状胶。该胶的 CHCl_3 溶液(30毫升)干燥(Mg SO_4)后减压蒸去溶剂产生浆状物质,用硅胶(50克)分离。弃去 CHCl_3 (200毫升)和2% $\text{Et}_2\text{O} / \text{CHCl}_3$ (250毫升)的洗脱液。另用2% $\text{Et}_2\text{O} / \text{CHCl}_3$ (50毫升)和5% $\text{Et}_2\text{O} / \text{CHCl}_3$ (100毫升)洗脱出9(0.19克),然后用5%及10% $\text{Et}_2\text{O} / \text{CHCl}_3$ (各自为200毫升和100毫升)洗脱出10(0.36克,扣除回收的9,收率为86%); TLC (硅胶,15% $\text{Et}_2\text{O} / \text{CHCl}_3$): Rf 0.4。浆状物质不能从 Et_2O 中结晶出来。在65℃0.1torr下干燥组

得10.24小时得到极粘稠的浆状物。

分析: $C_{31}H_{29}NO_4 \cdot Si + 0.33Et_2O$ [MW539.98] 的计算值: C, 71.62; H, 7.84; N, 2.59。

测定值: C, 71.50或71.42; H, 7.63 或7.65; N, 2.58。

实施例11

N, N-二甲基-3-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧芴基]-3-羟基丙酰胺(3)

在 N_2 气下将10(0.32克, 0.62毫摩尔)在THF(2毫升)和 Bu_4NF (1.2毫升, 1.1 M在THF中, 2.1当量)中的溶液搅拌过夜。加入冰水得到胶状物, 倾去水相后, 使之溶于 $CHCl_3$ (30毫升)中。溶液用冰水(2×20 毫升)洗涤后用 $MgSO_4$ 干燥, 减压蒸馏得到浆状物, 用硅胶(35克)层析分离, 首先用 $CHCl_3$ (100毫升)洗脱; 10% MeOH/ $CHCl_3$ (100毫升)洗脱出不纯的12(含带有叔丁基二甲基-甲硅烷基化合物杂质); 再次层析分离(硅胶40g), 1% MeOH/ $CHCl_3$ 洗脱出杂质; 10% MeOH/ $CHCl_3$ 洗脱出12; TLC(硅胶, 约8% MeOH/ $CHCl_3$); R_f 0.2。使12的 $CHCl_3$ 溶液蒸馏去除溶剂, 残留物在0.1托(torr)下干燥16.5小时得到留有4.4% $CHCl_3$ 的泡沫状12(0.24克, 92%)。

分析: $C_{25}H_{25}NO_4 + 0.15CHCl_3$ [MW421.89] 的计算值: C, 71.61; H, 6.01; N, 3.32。

测定值: C, 71.63的71.59; H 6.11 和6.16; N 3.31

实施例12

4-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧芴基]-4-氧代丁酸甲酯和乙酯, 14a 和14b。

将化合物5(0.74克, 1.66毫摩尔)溶于无水DMF(3毫升)中, 在干燥 N_2 气流下在125℃使之与碳酸甲酯镁(MMC, 15ml 7M 18等当

量)一起加热110 分钟转变成它的羧酸镁加合物。用溶于无水DMF (1毫升)中的溴代乙酸乙酯(0.83 克,5毫摩尔,3 当量)在100 °C下加热140 分钟。将溶液冷却至约50°C,倒入含冰(约100 克)的水中并用HCl 水溶液(40 毫升,1.4M)处理,结果原来大量的沉淀溶解,分离出了褐色固体。用Et₂O (2×25毫升)萃取,干燥萃取液(Mg SO₄)并减压蒸馏得到澄色浆状物,使之在硅胶(65 克)上色谱层析。phH洗脱出痕量的不纯物质和5,然后是甲酯和甲酯,14a 和14b 的混合物。5、10和25% CHCl₃/phH (各自200 毫升)继续洗出这类混合物(总共66克,约80%);TLC (硅胶,用phH展开2 次);

Rf 依次为0.45和0.4。

甲酯(14a)丰富的后面馏份为胶状物(0.23 克),最后用庚烷处理析出结晶,其熔点为85.5~87°C。对胶状进行元素分析。

分析: C₃₁ H₃₆ O₅ Si [MW516.72] 的计算值: C,72.06; H,7.02。测定值 C,72.10; H,7.03。

实施例13

4-{2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基}-4-氧代丁酸甲酯和乙酯, 18a 和18b。

用实施例4 的方法除去酯14a 和14b(0.44克)中的TBDM S保护基团,粗制品在硅胶(8克)上分离;phH洗脱出硅烷氧化合物及部分酯18a 和18b(约10%),10 和20% Et₂O / phH洗脱出剩余的18a 和18b(约70%),使最后馏份中的物质结晶(Et₂O)得到纯的甲酯18a 样品,熔点103 ~105 °C

分析: C₂₅ H₂₂ O₅ [MW402.45] 的计算值: C,74.61; H,5.51。测定值: C,74.65; M,5.58)。

实施例14

4-{2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基}-1,4-二羟基丁烷(25)和

4-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧芴基]-4-羟基丁内酯(24)

使酯18a和18b的混合物(0.24克)在丙醇-2(5毫升)中的温热溶液冷却,用NaBH₄水溶液(22毫克,1摩尔当量,在0.25毫升中)处理并搅拌90分钟。加入丙酮(0.5毫升),继续搅拌30分钟。倾去上层溶液而留下较少量的下层,然后用H₂O处理并用Et₂O萃取。合并2-PrOH和Et₂O溶液,干燥(MgSO₄),并减压蒸馏。残留物通过硅胶(8克)用2%MeOH/CHCl₃渗滤,得到内酯24(110毫克,50%,TLC(硅胶,约4%MeOH/CHCl₃):Rf0.5)及痕量二羟基酯21a和21b(TLC:Rf0.3),5%MeOH/CHCl₃洗脱出三醇25(50毫克),呈浆状,使之在真空65℃下干燥过夜,它就变成吸湿的硬玻璃状物质(41.7毫克,19%);TLC(硅胶,10%MeOH/CHCl₃):Rf0.25。

分析: C₂₄H₂₄O₄+0.41H₂O [MW383.84] 的计算值:

C,75.10; H,6.52。测定值: C,75.08; H,6.60。

实施例15

4-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧芴基]-4-羟基]酸钠(26)

搅拌带有少量酯21的内酯24(100毫克,约0.27毫摩尔)的甲醇溶液(2毫升)用NaOH水溶液(1.3毫升,0.58M,约2.8当量)滴加处理。10分钟后,减压浓缩溶液得到稠状的黄色的浆状物,用DIAION HP-20树脂分离(三井化学株式会社,30毫升小珠,用MeOH洗涤然后用H₂O洗涤)。相继用H₂O(50毫升)5、10和25%MeOH/H₂O(各自30毫升)洗脱后,50%MeOH/H₂O(约120毫升)洗脱出26(90毫克,约72%)。通过过滤使浆状物的水溶液澄清并减压除去挥发物质。当残留浆状物用MeOH处理时,分离出絮状固体并通过过滤除去,蒸去溶剂,残留物在65℃,0.1托下干燥24小时。

分析: C₂₄H₂₁O₅Na+2H₂O+2.5%惰性物质 [MW460.15] 的

计算值: C, 62.64; H, 5.48。测定值: C, 62.68和62.57;

H, 5.42 和5.47。

实施例16

N, N- 二甲基-4-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]-氧苄基]-4-氧代丁酰胺 (15)

如实施例6所述, 但碳酸甲酯镁(7.5当量)的用量较少, 从(0.78克, 1.75毫摩尔)中制得MMC加合物的溶液用N, N- 二甲基溴乙酰胺(0.95克, 5.7毫摩尔, 33当量)无水DMF溶液(0.9毫升)处理, 然后在120 °C下加热1小时。将冷却的溶液倒入冰+ H₂O (75克)中, 用盐酸(1.4M)酸化至 pH ~ 3。过滤分离出的粗产物在硅胶(650克)上用CHCl₃进行色谱层析。较早的馏份含有副产物和5(约0.05克); 蒸发后面馏份得到浆状物质, 它不能从庚烷中结晶出来, 在真空65 °C下干燥3小时得到15(0.68克, 78%, 以不能回收的5为基础算得); TLC (硅胶/ CHCl₃): R_f 约0.4。

分析: C₃₂ H₃₇ N O₄ Si [MW 529.76] 的计算值: C, 72.55; H, 7.42; N, 2.64。测定值: C, 72.51; H, 7.48; N, 2.55。

实施例17

N, N- 二甲基-4-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-4-氧代丁酰胺 (19)

如实施例11所述从1.5(约0.63克, 1.2毫摩尔)中除去TBDM S基团。产物通过在硅胶(50)克上的色谱层析纯化, 用CHCl₃ (175毫升)首先洗脱; 5%Me OH / CHCl₃洗脱出19, 它逐渐从Et₂O中结晶出来得到无色固体, 熔点136 ~ 137 °C; TLC 硅胶, 约5%Me OH / CHCl₃): R_f 0.3。在65 °C 0.1 torr 下干燥7小时后, 固体(0.4克, 88%)中仍残留有一些Et₂O (1H NMR光谱分析)。

分析: C₂₆ H₂₅ N O₄ + 0.05 C₄ H₁₀ O [MW 419.2] 的计算值:

C, 75.07; H, 6.13; N, 3.34。测定值: C, 75.06; H, 6.07; N, 3.36。

实施例18

N, N-二甲基-4-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧蒽-2-基]-4-羟基]酰胺(22)

用溶于 H_2O (0.2毫升) 中的 $Na \cdot BH_4$ (28.0 毫克, 0.74毫摩尔, 1.5 摩尔当量) 处理19 (0.20 克, 0.48 毫摩尔) 的温热醇溶液 (8毫升) 并在 $55^\circ C$ 下搅拌30分钟。使混合物冷却, 加入丙酮 (0.5毫升), 并继续搅拌30分钟。减压浓缩溶液得到残留物, 用冰+水 (30 克) 进行处理, 酯化至 pH 3, 并用 $CHCl_3$ (4×20毫升) 萃取。萃取液干燥

($Mg \ SO_4$), 在12torr下蒸馏发, 然后在0.1torr, $40^\circ C$ 下干燥2 天得到泡沫状不含溶剂 $CHCl_3$ 的22 (0.19 克, 96%); TLC (硅胶, 约 15% Me OH / $CHCl_3$): Rf 0.5。

分析: $C_{26} H_{27} N O_4 + 0.7 H_2O$ [MW 430.12] 的计算值:

C, 72.60; H, 6.66; N, 3.26。测定值: C, 72.56和72.51; H, 6.55 和6.58; N, 3.15 (Cl, O)。

实施例19

N-{4-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧蒽基]-4-氧代丁酰基}吡咯烷(16)

N-溴代乙酰基吡咯烷的制备如下: 将溴代乙酰溴 (3.5毫升, 40毫摩尔) 的 $CHCl_3$ (30毫升, 用氧化铝渗滤处理以除去 Et OH) 溶液搅拌冷至 $0^\circ C$, 用燥石膏填料试管保护, 在10分钟内, 滴加吡咯烷 (6.0毫升, 73毫摩尔, 1.8当量) 的 $CHCl_3$ (20毫升)。反应30分钟后, 反应液用冰水 (4×50毫升) 和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 毫升, 0.02 M) 洗涤, 干燥 ($Mg \ SO_4$) 并减压蒸除溶剂, 得到淡黄色溴代酰胺稀溶液 (5.58 克, 80%), 它在 $-17^\circ C$ 固化。

但只使用较少的甲基碳酸镁(8.8毫升, 2M在DMF中, 10当量)。化合物5的羧酸镁加合物(0.78克, 1.75毫摩尔)按实施例6法制备, 将N-溴代乙酰基吡咯烷(1.0克; 5.2毫摩尔, 3当量)加入DMF(1毫升)中, 然后在通入 N_2 的条件下, 加热至100℃并保持1小时, 至不再有 CO_2 逸出。将冷却的溶液倒入冰水中, 用HCl水溶液(23毫升, 1.4M)中和至pH4。由于混合物用 $CHCl_3$ 萃取后pH值上升, 估计是因为碱性镁盐被包裹在胶状水不溶性产物中而引起的, 所以用 $CHCl_3$ 振摇后再加入HCl使pH为4。有机层用水洗涤, 干燥($MgSO_4$), 并减压除去挥发物得到浆糊状物, 可用层析法(硅胶, 35克)分离, pH洗脱出痕量的副产物, 10% Et_2O / pH洗脱出来反应的5, 50% Et_2O / pH和 Et_2O 洗脱得到浆糊状的酰胺16, 将它溶于庚烷中并进行摩擦得到絮状无色固体(0.75克, 76%), 熔点91~101℃; TLC(硅胶, Et_2O): Rf 0.4, 在65℃真空下干燥得到硬玻璃状物, 如果敲碎则带静电荷。

分析: $C_{34}H_{41}NO_4Si$ [MW 555.8] 的计算值: C, 73.48;

H, 7.44; N, 2.52。测定值: C, 73.52; H, 7.45; N, 2.52。

实施例20

N-{4-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-4-氧代丁酰基}吡咯烷(20)。

在通 N_2 下, 将化合物16(0.70克, 1.26毫摩尔)的THF(2.8毫升)和 Bu_4NF (2.3毫升, 1M在THF中)溶液室温下保温3.5小时, 然后在4℃下放置过夜。加入冰水得到胶状物, 用 $CHCl_3$ (30克毫升)进行萃取。萃取液用冰水(2×20 毫升)洗涤, 干燥($MgSO_4$)减压蒸除溶剂得到浆糊状物质, 用庚烷(15毫升)处理得到固体(0.55

克, 98%) 熔点 $144 \sim 145^{\circ}\text{C}$; TLC (硅胶, 10% Me OH / CHCl_3): Rf 0.5。

分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ [MW 441.54] 的计算值: C, 76.17;

H, 6.16; N, 3.17。测定值: C, 76.07; H, 6.18; N, 3.16。

实施例21

N-[4-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-4-羟基丁酰基]吡咯烷(23)

酮20(0.50克)不溶于热的2-Pr OH(5毫升)中,但溶于2-Pr OH(5毫升) CHCl_3 (9毫升)的混合溶液。冷溶液用 NaBH_4 (44毫升, 1.05 摩尔当量)水溶液(0.25毫升)还原,剧烈搅拌过夜,然后煮沸15分钟使之还原完全。反应液冷却后,加入丙酮(1.5毫升),继续搅拌30分钟,然后加入 H_2O (10毫升)和 CHCl_3 (15毫升)得到两层乳化层。水层再用 CHCl_3 (10毫升)萃取,合并 CHCl_3 溶液并用水(20毫升)洗涤,干燥(MgSO_4),减压蒸除溶剂得到浆糊状物质,用层析法(硅胶, 35克)纯化,用2-Pr OH和5%Me OH / CHCl_3 洗脱。在0.1毫米汞柱下干燥过夜,得产物23为无色硬滓物(0.49克, 96%),熔点流柱 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 变成稠厚的浆糊状物质; TLC (硅胶, 10% Me OH / CHCl_3): Rf 0.3。

分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4 + 0.19 \text{CHCl}_3$ [MW 443.55] 的计算值: C, 72.62; H, 6.31; N, 3.00; Cl, 4.34。测定值: C, 72.65和72.60; H, 6.38和6.38; N, 2.98和2.97; Cl, 4.33。

实施例22

4-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷基)-2-苯乙基]氧苄基]-4-氧代丁腈(17)

如实施例16所述从5(0.78克, 1.75毫摩尔)中制得MMC加合物,将它与溴代乙腈(0.37毫升, 5.3毫摩尔, 3当量)在 90°C 下加热2小时

并使之在室温下静置过夜。逐步加入酸水溶液，用 CHCl_3 (2×25 毫升, 15 毫升) 萃取，萃取液用冰水 (25 毫升) 洗涤，干燥 (Mg SO_4)，减压蒸去溶剂，得到一液体 (5 克)，使之溶于 Et_2O (40 毫升) 中。乙醚液用冰水 (40 和 25 毫升) 洗涤，干燥 (Mg SO_4)，蒸除溶剂得到浆糊状物，硅胶 (60 克) 上分离。pH 洗脱出痕量副产物，然后是 5 (0.15 克) 和 17，用 Et_2O 重结晶得到无色固体 (0.37 克, 54%，相对于未反应的 5 而算得)，熔点 $139 \sim 140^\circ\text{C}$ ，带有静电荷；TLC (硅胶, pH) : Rf 约 0.4。

分析： $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ [MW 483.69] 的计算值：C, 74.50；H, 6.88；N, 2.90。测定值：C, 74.41；H, 6.92；N, 2.86。

实施例 23

5-{2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧苄基}-5-氧代戊酸甲酯 (27)

方法 A. 如实施例 19 所述，将化合物 5 (3.1 克, 7 毫摩尔) 制备变成它的 MMC- 加合物。加入 3-溴代丙酸甲酯 (6.2 毫升, 15 毫摩尔, 8.2 当量)，使溶液在 $50 \sim 55^\circ\text{C}$ 下加热 21 小时，然后在 100°C 下加热 2 小时。将冷却后的溶液倒入冰水 (150 克) 中，酸化 (1.4N HCl, 约 50 毫升) 至 pH 4，用 Et_2O (125 毫升) 萃取。萃取液用冰水 (50 毫升) 洗涤，干燥 (Mg SO_4) 并减压蒸除溶剂。残留物通过柱层析 (硅胶, 250 克) 分离；pH 洗脱出少量副产物然后是 5 (1.57 克, 51%)；5% Et_2O / pH 洗脱出浆糊状的 27 (1.87 克，含 1 摩尔当量 pH，即 1.63 克纯净的 27 根据未反应 5 来计算为 89%)，用庚烷处理并放入晶种，它逐渐变成固体，熔点 $68 \sim 72^\circ\text{C}$ ；TLC (硅胶, pH) : Rf 0.35。

分析： $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ [MW 530.74] 的计算值：C, 72.42；H, 7.22。测定值：C, 72.55；H, 7.28。

方法 B. 除了 5 的用量降低为 1.64 克，并用 3-碘代丙酸甲酯代替

溴代衍生物，其余按方法A进行制备。

在室温下，将NaI (5.8克, 38.7毫摩尔) 和搅拌着的3-溴代丙酸甲酯(3.3毫升, 30.2毫摩尔) 的丙酮溶液(20毫升) 进行反应，制得3-碘代丙酸甲酯。2小时后，将混合物在50℃下加热45分钟，冷却并过滤。减压浓缩滤液，用Et₂O (30毫升) 稀释，用冰(2×20毫升) 萃取，干燥(MgSO₄)，减压蒸发溶剂得到碘代酯(95%) 和溴代酯5%的混合液(¹H-NMR光谱分析)，它可不经进一步纯化而使用。

将烷基化产品27(1.97克) 的庚烷(5毫升) 粗溶液在约55℃下减压蒸馏(以除去残留的CH₂=CHCO₂CH₃)。用庚烷(3毫升) 结晶得到27(0.98克)，熔点69~72℃。母液中的物质用硅胶(7.5克) 渗滤，用pH洗脱出一些副产品及未反应的5(约26%)。用5%Et₂O / pH洗脱得产品(0.47克)，用庚烷(4毫升) 重结晶得到纯品27(0.28)克；相对于未反应5计算，共为78%)；TLC (硅胶，pH) R_f 0.35。

实施例24

5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-氧代戊酸甲酯(34)

在通N₂下，将27(0.41克, 0.77毫摩尔) 的无水THF溶液和Bu₄NF (1.5毫升, 1M在TMF, 1.9当量) 搅拌2.5小时，反应结束时，无27残留(TLC分析)；反应液用CHCl₃ (25毫升) 稀释，用水(2×25毫升) 洗涤，干燥(MgSO₄)，并减压蒸除溶剂得到浆糊状物质，用柱层析分离(硅胶, 50克)，首先用CHCl₃ (15毫升) 洗脱，5%Et₂O / CHCl₃ 洗脱得到34。减压蒸去溶剂得到含有CHCl₃ 浆状的34(0.39克, 0.31克-100%)，TLC (硅胶，约10% Et₂O / pH) R_f 0.7。用Et₂O / 庚烷或Et₂O不能使之结晶。在65℃，0.1毫米汞柱下干燥，化合物仍为含有Et₂O的浆状物。

分析：C₂₅H₂₂O₅+0.2 (C₂H₅)₂O [MW417.28] 的计算值：

C, 74.26; H, 5.28。测定值：74.29 和 74.25; H, 5.89 和

实施例25

5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]-氧苄基]-5-氧代戊酸(36)

在室温下,将34(0.29克,约0.72毫摩尔), Me OH (5毫升)和Na OH水溶液(1毫升,1M)搅拌2小时,得到混合物,回流1小时。在通N₂气流下,蒸去大部分溶剂得到几乎无色的糊A(化合物35)。

等分部分用H₂O(2毫升)处理,用HCl(1.4 M)酸化,用CHCl₃(3×1.5毫升)萃取。使萃取液干燥(Mg SO₄),减压蒸去溶剂得到浆状的36(20毫克),使之在65℃,0.1毫米汞柱下干燥24小时得到泡沫物。

分析: C₂₅ H₂₂ O₅⁺ 0.08 CHCl₃ [MW412.01] 的计算值:
C, 73.11; H, 5.40。测定值: C, 73.06和73.01; H, 5.64 和 5.66。

实施例26

5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-羟基戊酸(45)及其内酯44。

实施例25中的糊A含有约0.67毫摩尔钠盐35,加H₂O(5毫升),温热成溶液,冷却,然后在搅拌下,用Na BH₄(25.4毫克)的水溶液还原。15分钟后,整个物质绕着磁搅拌棒形成了一个胶凝球。在60℃下加热约70分钟后,得到一溶液,用丙酮(0.5毫升)进行处理并使之冷却。加入冰和HCl(1.4 N,1.3毫升)酸化至pH~2,混合物用CHCl₃(约共40毫升)萃取,萃取液用冰水洗涤,干燥(Mg SO₄),减压蒸除溶剂得到一泡沫物(0.25克,93%),它不能用Et₂O结晶,其组成是44:45约1:1(¹H和¹³C NMR光谱分析): TLC(硅胶,约15% Me OH/CHCl₃): Rf依次是0.9和0.4。

实施例27

5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-羟基戊酸钠(40)

过滤44和45(0.25克)的Me OH(7毫升)溶液,滤液然后与Na OH水溶液(1.4毫升,0.71 M,约1.6当量)搅拌反应2小时,反应液减压浓缩至约1毫升,用H₂O(2毫升)稀释,并使之静置过夜。该溶液再用D I A I O N H P-20树脂(约35毫升小珠)渗滤,用水和5、10及25% Me OH / H₂O(各为30毫升)洗脱,50% Me OH / H₂O(各为100毫升)洗脱得到40的组馏份 I (0.12克);Me OH(40毫升)洗脱得40的馏份 II (0.10克)。减压蒸去溶剂后,馏份 I 是一种无色混浊的浆状物,而馏份 II 是浅黄色澄清的浆状物。馏份 I 和 II 的H N M R (D₂O)光谱及T L C和H P L C保留时间相同。H P L C: Rt=10.98分钟, Spherisorb C-18 (10 μm)4.6 × 300 mm,80:20 0.01M Fish 磷酸缓冲液(pH 6.86):C H₃C N,流出速率2毫升/分钟uv检测器(254nm)。

将每个馏份溶于水中并冷冻干燥得到大量的无定形固体。它们在滤出后会逐渐变成粘性物质,使之在65℃,0.1毫米汞柱下干燥过夜。

分析: 40- I C₂₅ H₂₃ O₅ Na+1.05 H₂O [MW 445.37]的计算值: C, 67.42; H, 5.68。测定值: C, 67.42和67.34; H, 5.69和5.75。

40- II: C₂₅ H₂₃ O₅ Na+1.3 H₂O [MW 449.87]的计算值: C, 66.75; H, 5.74。测定值: C, 66.89; H, 5.99。

实施例28

N, N-二甲基-5-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-氧代戊酰胺(28)

在-20℃下,搅拌3-溴代丙酰氯[5.22克, Aldrich, 工业级)的C H C l₃溶液(22毫升)并在约5分钟内加入Me₂ N H(2.34克, 52毫摩尔, 约1.7当量)的C H C l₃冷溶液(18毫升, 通过氧化铝渗

滤并在4 Å分子筛上干燥)。温热溶液至室温后(45 分钟),接着用冰水(4×25毫升)萃取,加入足量Na OH萃取(4.2毫升,2.5M)使水层碱化,再用冰水(2×25毫升)萃取,干燥(Mg SO₄),并减压蒸去溶剂。(55 ~ 57℃,0.15 毫标柱下)蒸馏残留物得到清澄无色液体(3.14 克),根据GC/MS、HNMR光谱和元素分析可知它是N, N-二甲基3-氯代和3-溴代丙酰胺(约1:3)的混合物。

分析: C₅H₁₀NOCl_{0.26}Br_{0.74}的计算值: C,35.64; H,5.96; N,8.31; 卤素,40.57。测定值: C,35.80和35.79; H,5.99 和6.01; H,8.28和8.27; 卤素(74%/ Br,26% Cl),40.31。

如实施例19,从酮5 中制得了MMC加合物的溶液,该溶液与溶于无水DMF(1毫升)中的卤代丙酰胺混合物(1.09 克)进行反应,然后再加在105 °C下加热75分钟,让其静置过夜,然后再加一份卤代丙酰胺(1.0克,共约8 当量)反应,在105 °C下加热1 小时,冷却,倒入冰中,用HCl(1.4 M,18 毫升)酸化得到粘性固体,将其过滤,用水洗涤,然后使之溶于CHCl₃(40 毫升)中。干燥溶液(Mg SO₄),减压蒸去溶剂。所得的浆状物质在硅胶(50 克)上分离。用pH(200毫升)。2、5 及20% Et₂O / pH(各自为100 毫升)进行洗脱,最初洗脱出5(0.75克); Et₂O洗脱出酰胺28(0.08 克,扣除未反应的计算得50%); TLC(硅胶, Et₂O): R_f 约0.4。组分在65°C下0.1 毫米汞柱下干燥20小时得到粘性无色浆状物质。

分析: C₃₃H₄₁NO₄Si[MW543.78]的计算值: C,72.89; H,7.60; N,2.58。测定值: C,73.03; H,7.68; N,2.49。

实施例29

N, N-二甲基-5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]5-氧代戊酰胺(37)

如实施例11所述使28(0.29 克,0.5毫摩尔)解封闭。粗制品在硅

胶(65克)上分离: CHCl_3 (20毫升) 和5%Me OH/ CHCl_3 (依次为50和160毫升) 洗脱出硅化合物; 2和5%Me OH/ CHCl_3 (依次为50和160毫升) 洗脱得到浆状物的37(0.19克, 80%), 根据H NMR光谱它含有约1摩尔水, TLC (硅胶, Et O): Rf 0.45。在65°C, 0.11torr下将组份干燥2天。

分析: $\text{C}_{27} \text{H}_{27} \text{NO}_4 + 0.29 \text{H}_2\text{O}$ [MW434.74] 的计算值:

C, 74.60; H, 6.40; N, 3.22。

测定值: C, 74.75和74.71; H, 6.40和6.43; N, 3.20。

实施例30

N, N-二甲基-5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-羟基戊酰胺(41)

如实施例18所述使37(0.18克, 0.42毫摩尔)还原并分离产品得到41, 经室温、0.1毫米汞柱干燥得到泡沫状41(0.17克, 约100%); TLC (硅胶, 约15% Me OH/ CHCl_3): Rf 0.6。

分析: $\text{C}_{27} \text{H}_{29} \text{NO}_4 + 1.2 \text{H}_2\text{O}$ [MW453.16] 的计算值:

C, 71.56; H, 6.99; N, 3.09。测定值: C, 71.62和71.56; H, 6.79和6.82; N, 3.04; 卤素, 0.0。

实施例31

N-[5-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-氧代戊酰基]吡咯烷(29)

将含有 NH_4Cl 晶体的酯27(0.29克, 0.55毫摩尔)的吡咯烷(3毫升, 在4 Å分子筛上干燥)溶液, 在通干燥 N_2 下回流27小时。然后沸腾蒸发掉大部分的过量吡咯烷。残留物的 CHCl_3 溶液(30毫升)用含HCl(约0.5毫升, 1.4N)的冰水(25毫升)及冰水洗涤, 干燥(MgSO_4), 减压蒸去溶剂得到有机浆状物, 使之在硅胶(40克)上分离。 CHCl_3 洗脱出痕量杂质; 1%Me OH/ CHCl_3 洗脱得到酰

胺29, 将29在真空下干燥得到粘稠浆状物(0.32, 约100%); T L C (硅胶, 榴3%Me OH/ Et₂O): Rf 0.3。在65℃下0.1torr 下干燥17小时的分析样品也是浆状物质。化合物最终结晶, 其熔点90~91℃。

分析: C₃₅ H₄₃ N O₄ Si [MW569.82] 的计算值: C, 73.77; H, 7.61; N, 2.46。测定值: C, 73.50; H, 7.63; N, 2.41。

实施例32

N-{5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-氧代戊酰基}吡咯烷(38)

如实施例11所述使酰胺29 (约0.30克, 0.5毫摩尔) 解封, 并使产品分离, 得到浆状物质。使之在硅胶(40克)柱上纯化, 首先用CHCl₃洗脱; 再用5%Me OH/ CHCl₃洗脱得到浆状物质, 用Et₂O处理时则固化。过滤得到无色固体38(0.18克, 约75%), 熔点137~138℃; 在65℃、0.1毫米汞柱下干燥24小时; T L C (硅胶, 约7% Me OH/ CHCl₃): Rf 0.5。

分析: C₂₉ H₂₉ N O₄ [MW455.56] 的计算值: C, 76.46; H, 6.42; N, 3.08。测定值: C, 76.34; H, 6.46; N, 3.04。

实施例33

N-{5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-羟基戊酰基}吡咯烷(42)

如实施18所述, 还原化合物38 (约0.15克, 0.33毫摩尔)。浓缩后的反应混合物用CHCl₃ (35毫升) 和冰水(25毫升)萃取。在机层用冰水(25毫升)洗涤, 干燥(Mg SO₄), 减压蒸发溶剂得到硬泡沫状的42(0.10克, 100%); T L C (硅胶, 约15% Me OH/ CHCl₃): Rf 0.4, 加热时, 物质在750℃时开始软化并逐渐变成含有气体的粘性浆状物。分析表明一些残留的溶剂包裹在硬沫中。

分析: C₂₉ H₃₁ N O₄ + 0.17 CHCl₃ + 0.20 H₂O [MW481.47] 的

计算值:

C, 72.77; H, 6.61; N, 2.91; Cl, 3.76。测定值: C, 72.82和72.77; H, 6.61和6.63; N, 2.89和2.89; Cl, 3.80。

实施例34

N-[5-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧芴基]-5-氧代戊酰基]吗啉(33)

将酯27(0.98克, 1.85毫摩尔)、Me OH(20毫升)及Na OH水溶液(5.75毫升, 0.33 H)混合物搅拌并在接近其沸点的温度下加热2.5小时。减压下浓缩该澄清溶液; 当体积达约10毫升时, 油状物分层并有大量泡沫形成。混合物用CHCl₃稀释。因为用水萃取溶液易乳化, 故加入饱和Na Cl水溶液萃取, 分离出乳剂, CHCl₃层进行干燥(Mg SO₄)并减压蒸去溶剂得到稠浆状的钠盐31, 将它溶于无水苯(15毫升)中, 再蒸去溶剂直至干燥。

如下所述, 通过酰氯32使31转化成酰胺33。在通N下, 并在冰浴冷却下, 搅拌草酰氯(0.25毫升, 2.9毫摩尔)的无水苯(15毫升)溶液, 并逐渐加入80%上述浆状物(31, 1.5毫摩尔)的无水苯(16毫升)溶液。当10分钟内已加入约一半的31时也无气体逸出, 故向反应混合物中加入吡啶(3滴); 立刻产生色固体并有气体逸出。加入剩余的31, 交替地加入吡啶(8滴), 然后加入草酰氯(0.13毫升; 共4.5毫摩尔, 3当量), 继续搅拌30分钟, 然后在约1分钟内向冷混合物中滴加入吗啉(1.3毫升, 15毫摩尔, 在4 Å分子筛上干燥)。让混合物在室温下静置过夜。过滤并用苯(40毫升)洗涤黄色蜡状固体, 得到无色滤液, 滤液用冰水(3×25毫升), 稀HCl液和水(振摇后pH 4), 交替洗涤干燥(Mg SO₄), 减压蒸发溶剂得到33的浆状粗品。柱析(硅胶, 90克, Et₂O)得到痕量杂质, 然后得到的是酰胺, 将它溶于pH H中。蒸去挥发物得到含1摩尔pH H的33(¹H-NMR光谱分析, 0.84克,

从27中总共得到90%)，在65℃, 0.1毫米汞柱下干燥7小时，得硬玻璃状样品；TLC (硅胶, Et₂O) R_f 约0.2, (3% Me OH / pHH): R_f 约0.4。

分析: C₃₅ H₄₃ N O₅ Si [MW 585.82] 的计算值: C, 71.76; H, 7.40; N, 2.39。测定值: C, 71.86; H, 7.44; N, 2.36。

实施例35

N-[5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]-5-氧代戊酰基]吗啉(39)

用实施例24的方法可使化合物33(0.75克, 约1.3毫摩尔)解封闭。蒸发无水CHCl₃萃取物得到澄清浆状物质, 当加入Et₂O约(40毫升)时变为不透明并逐渐结晶出来。固体用几份Et₂O洗涤, 合并在预先实验中得到的相似物质(约0.37克33), 并用层析法(硅胶, 90克)纯化。弃去CHCl₃洗脱液(300毫升), 然后用4%Me OH / CHCl₃洗脱, 较早馏份为不纯的39(65毫克, 约7%), 后面的馏份为纯的39(0.72克, 约80%)熔点160.5 ~ 161.5℃; TLC (硅胶, 6%Me OH / CHCl₃): R_f 约0.5。

分析: C₂₉ H₂₉ N O₅ + 0.14 CHCl₃ [MW 488.27] 的计算值: C, 71.68; H, 6.02; N, 2.87。计算值: C, 71.73和71.70; H, 6.16和6.18; N, 2.87。

实施例36

N-[5-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]吗啉(43)

用NaBH₄(35毫克, 0.9毫摩尔)在约60℃下70分钟使39(0.40克, 0.85毫摩尔)还原完全(见实施例18)。用丙酮分解过量NaBH₄, 减压浓缩(至约5毫升)得到混合物, 用CHCl₃(40毫升)并冷水(40毫升, 然后2 × 30毫升)处理。有机层干燥(Mg SO₄), 减压蒸发得到浆状物, 将它溶于CH₂Cl₂(5毫升)中, 再蒸去溶剂。

重复此过程在0.1torr 下干燥22小时得到大量泡沫状固体43(0.40 克, 100%); T L C (硅胶, 10% Me O H / C H C l₃): R f 约0.5。

分析: C₂₉ H₃₁ N O₅+0.03 C H₂ C l₂+0.45 H₂O [MW483.87] 的计算值: C ,71.99; H ,6.66; N ,2.89。测定值: C ,72.05和71.98; H ,6.70 和6.73; N ,2.90。

实施例37

6-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧芴基]-6-氧代己酸甲酯(46)

如实施例19所述从5(3.1 克,7毫摩尔)中制得的MMC加合物冷溶液用4-溴代丁酸甲酯(5.4克, 30毫摩尔)处理, 在50℃下加热16小时后在85~90℃下加热6 小时, 然后使之在室温下静置过夜。在烷基化期间无C O 逸出, 将溶液倒入冰+ 水(约200 克)中并用足量H C l 水溶液(1.45 N ,92 毫升)处理使用E t₂ O (125毫升)萃取后的pH为4。水层再用E t₂ O (50 毫升)萃取, 合并的E t₂ O 溶液用冰+ H₂O 洗涤, 干燥(Mg S O₄),减压蒸发馏得到粘稠的橙色浆状物, 通过柱层析(硅胶, 275 克, pH H)分离。较早的馏份含有乙基酮47(0.62

克,19%, 无色浆状物); T L C (硅胶, pH H): R f 0.75。中间馏份是5 和4-溴代丁酸甲酯的混合物(2.47 克, 约1:1.5 W: W);后面的组馏份是浅黄色稠浆状物46(1.62 克,43%); T L C (硅胶, pH H): R f 约0.2。47和46的样品在80℃, 0.1torr 下干燥。化合物46从庚烷中结晶无色固体, 熔点:69 ~71℃。

分析: (46)C₃₃ H₄₀ O₅ Si[MW544.77] 的计算值: C ,72.76; H ,7.40。测定值: C ,72.91; H ,7.44。

分析(47)C₃₉ H₃₄ O₃ Si[MW458.68] 的计算值: C ,75.94; H ,7.47。测定值: C ,75.95; H ,7.52。

在10分钟内向无水Me O H (5毫升)在pH H (无水, 10毫升)中

的冷溶液中滴加4-溴代丁酰氯(3.5毫升,30毫摩尔)制得4-溴代丁酸甲酯。使溶液在室温下静置约1小时,用pH稀释(至50毫升),用冰+水(4×25毫升)洗涤直至无酸性,干燥(MgSO_4),减压蒸馏得到无色液体(6.2克),根据 $^1\text{H NMR}$ 光谱每摩尔酯中含有约1/3摩尔pH。

实施例38

N-[6-[2-[8-(1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-苯乙基]氧苄基]-6-氧代己酰基]吡咯烷(48)

在使用前对吡咯烷进行蒸馏(在4 Å分子筛上干燥)(沸点 86°C),将46(0.80克,1.47毫摩尔)的吡咯烷(3.8毫升)溶液(用燥石膏防止吸湿) 85°C 下加热24小时,然后在 N_2 气流下蒸馏得到深红色稠浆,使之溶于 CHCl_3 (50毫升)中。溶液用含足量 HCl (约1.2毫升,1.45

N)的冰+水(30毫升)萃取振摇后pH为5~6。分离出非乳化的 CHCl_3 层,水层及乳化内相再用 CHCl_3 萃取。合并的有机溶液用含 HCl 的冰+ H_2O 洗涤,然后用冰+ H_2O 洗涤(水层和乳化层每次都用 CHCl_3 再萃取),最后用含有足量 NaOH 的饱和 NaCl 水溶液(25毫升)洗涤,振摇后pH为8。干燥合并的 CHCl_3 溶液(MgSO_4),减压蒸馏得到残留物,用柱层析(80克硅胶,2% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)分离。用庚烷使产品48结晶出米色固体(0.65克,77%),熔点 $101\sim103^\circ\text{C}$; TLC(硅胶, Et_2O): Rf 约0.3。

分析 $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si}$ [MW583.85]的计算值: C,74.06;

H,7.77; N,2.40。测定值: C,74.00; H,7.78; N,2.48。

进一步用1% $\text{AcOH}/\text{CHCl}_3$ (100毫升)洗脱出酸49(0.06克,8%),用 Et_2O 结晶,熔点为 $132\sim133.5^\circ\text{C}$ 。

分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ [MW530.74] 计算值: C,72.42; H,7.22。测定值: C,72.27; H,7.28。

实施例39

N-[6-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧苄基]6-氧代己酰基]吡咯烷(50)

如实施例11所述使48(0.60克,1.03毫摩尔)解封闭。加入冰+水(约40克),所得的混合物用 CHCl_3 (50毫升,然后 4×15 毫升)萃取。合并的萃取液干燥(MgSO_4)并减压蒸馏。当所得的胶状物加 Et_2O (3×5 毫升)搅拌时,它则固化。从 Et_2O 中又沉淀出一些固体,过滤。蒸去 Et_2O 残物在0.1torr干燥得到第三批固体产物。

[该方法可以除去被胶状物部份封闭的含Si化合物],合并的固体通过柱层析(硅胶,75克)纯化,首先用 CHCl_3 (150毫升)。洗脱;5%MeOH/ CHCl_3 (100毫升)洗脱得到浆状物,使之溶于 Et_2O (约5毫升)。放入晶种后,呈米色的50固体(0.48克,约100%)沉淀出来;熔点 $128 \sim 129^\circ\text{C}$; TLC(硅胶,10% MeOH/ CHCl_3), Rf 约0.6。

分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ [MW469.59] 的计算值: C,76.73; H,6.65; N,2.98。测定值: C,76.55; H,6.68; N,3.00。

实施例40

N-[6-[2-[8-(1-羟基)-2-苯乙基]氧基]-6-羟基己酰基]吡咯烷(51)

如实施例36所述使50(0.41克,0.85毫摩尔)还原,5小时后反应完全,分离出51。干燥的产品是大体积的泡沫状物(0.40克,97%);(硅胶,10% MeOH/ CHCl_3): Rf 约0.4。

分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ [471.60] 的计算值: C,76.41; H,7.05; N,2.97。测定值: C,76.18; H,7.12; N,2.94。 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_4 + 0.07\text{H}_2\text{O}$ [472.86] 的计算值: C,76.20; H,7.06; N,2.96。

(LTB₄) 生物活性分析

每个化合物在 $LT B_4$ - 诱导细胞作用的两个体外模型中试验。细胞应答据信是通过 $LT B_4$ 与细胞受体特异性作用来传递的，结果如表Ⅲ所示。

细胞应答包括1) $LT B_4$ - 诱导的在纯净的人中性白细胞中失粒（释放骨髓过氧化酶）2) $LT B_4$ - 诱导使人体中性白细胞粘附在胶乳珠上。假设拮抗物每次都用 $30 \mu m$ 进行应答试验以测定其效果。经挑选的化合物以集中应答的方式进行试验。

1) 中性白细胞失粒分析

通过两步沉积法从人体静脉血中分离出中性白细胞，选择性地溶解污染的红细胞。在含有牛血清白蛋白（BSA）的0.25% Hanks缓冲液中用 $5 \mu g$ 细胞松弛素 B / 毫升细胞在 $37^\circ C$ 下对中性白细胞预孵化5分钟。在有或无拮抗物存在下将中性白细胞 (4×10^6) 加至刺激物（ $LT B_4$ 或缓冲对照物）在 Krebs- Ringer 缓冲液中使最终体积为1.0毫升，在 $37^\circ C$ 下孵化适当时间。在反应结束的时候通过 $4^\circ C$ 下3000rpm 离心5分钟使中性白细胞成球。

将上清液的等分试样（0.2毫升）加到聚苯乙烯试管中，并向内再加入如下物质：0.6毫升 $> 25\%$ Hanks BSA、0.5毫升MPO缓冲液（ $0.2M Na PO_4, pH 6.2$ ）及0.2毫升1:1(v/v) 0.05% H_2O :1.25毫克/毫升二甲氧基联苯胺（DMB）以开始颜色反应。让反应在室温下进行15分钟，加入0.05毫升2%叠氮化钠以终止反应。所生成的颜色在分光光度计里于460nm处定量。因而可测定由于 $LT B$ 刺激而释放的骨髓过氧化酶（MPO）的量。为了测定MPO在细胞内的总量，用0.01毫升10% Triton TX使中性白细胞溶解于一个未刺激对照试管，通过颜色反应及分光光度计读数来测定MPO的总量。一定浓度的 $LT B$ 活性通过MPO释放总量的百分率来表示。一定浓度拮抗物活性通过在单一 $LT B_4$ 浓度下 $LT B_4$ - 诱导MPO释放的抑制百分率

来表示。

2) 中性白细胞胶乳珠粘附

将胶乳珠悬浮液(0.6毫升; 10% 水悬浮液; 颗粒直径=1 μ) 吸移到1.5 毫升Eppendorf 离心管中, 通过离心使珠成丸状, 弃去上清液, 用1 毫升0.9%盐水将珠洗涤2 次。将0.5 毫升盐水和在Krebs- Ringer 缓冲液中的0.5 毫升20毫克/ 毫升人血清白蛋白 (HSA) 加入到丸状的珠内。让珠- 白蛋白混合物在室温下放置10分钟, 离心1 分钟并除去上清液, 用盐水将由白蛋白包裹的珠洗涤三次, 再将珠悬浮在1 毫升Krebs- Ringer 中。

用中性白细胞脱粒分析所述的方法来制得人体中性白细胞, 将10 细胞加至有或无LTB₄和假定拮抗物存在的0.3 毫升Krebs- Ringer 中并在37°C下孵化一定的时间。

然后再加入0.05毫升由白蛋白包裹的珠使最终珠的浓度为1%v/v, 所得的珠与中性白细胞比率为100:1。然后将含有细胞和珠的试管放在37°C、120 次振动/ 分钟的水浴中放10分钟。加入相同体积2.5%戊二醛的盐水溶液来中止反应。让反应试管在室温下放置30小时。然后细胞用盐水洗涤3 次(1000rpm离心5 分钟) 以除去未粘附的胶乳珠并使之再悬浮在0.3 毫升盐水中。

制备湿润的样品并通过光显微镜于400 $\times$ 下检查粘附。数5 个任意放置视野来评定粘附, 每个视野至少有50个中性白细胞。通过测定在其细胞表面上粘附有一个或多个珠的所有细胞来确定对白蛋白包裹的胶乳珠有粘附性的中性白细胞百分率。拮抗物活性通过对LTB₄- 诱导的粘附抑制百分率表示。

表 III

化合物	L T B ₄ - 诱导的 中性白细胞脱粒		L T B ₄ - 诱导中性 白细胞珠粘附
	30 μ m 时的抑制%	I ₅₀	30 μ m 的抑制%
6			
11	35		7
23	62		10
25			
26			
40	38		5
42	100	19 μ m	12
22	100		1
12	100	13 μ m	14
41	57	9 μ m	2

已经表明所提供的化合物、组合物及方法能过到本发明的目的并能满足实际使用的条件。

在前述的基础上可作出上述发明种种实施例，以及对实施例的种种改变，必须明白这里所述的都是说明性的，本发明不被这些所限制。

下面的权利要求书要求并阐述了本发明所述保护的。