

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02807981.7

[51] Int. Cl.

C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1329400C

[22] 申请日 2002.2.8 [21] 申请号 02807981.7

[30] 优先权

[32] 2001.2.9 [33] JP [31] 33674/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/001078 2002.2.8

[87] 国际公布 WO2002/064601 日 2002.8.22

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.9

[73] 专利权人 影近弘之

地址 日本东京都

[72] 发明人 影近弘之

[56] 参考文献

US3258479A 1966.6.28

US5856551A 1999.1.5

WO0043016A1 2000.7.27

审查员 林琳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹雯 庞立志

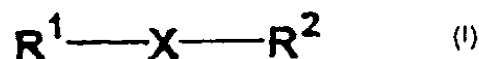
权利要求书 1 页 说明书 35 页

[54] 发明名称

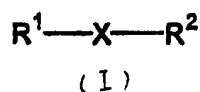
二碳代-闭合式-十二硼烷衍生物

[57] 摘要

本发明提供了作为维生素 D 作用剂或维生素 D 作用增强剂有用的下述通式 (I) 表示的化合物或其盐 [式中, R^1 表示羟基取代的烷基、羟基取代的链烯基、羟基取代的芳香基烷基 (该芳香基烷基也可以在芳香环上具有取代基) 或者羟基取代的芳香基链烯基 (该芳香基链烯基也可以在芳香环上具有取代基); X 表示二碳代-闭合式-十二硼烷-二基; R^2 表示羟基取代的烷基或者羟基取代的烷氧基烷基]。 R^1-X-R^2 (I)



1. 下述通式 (I) 表示的化合物或其盐:

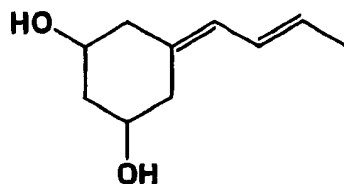


式中, R^1 表示羟基取代的 C_{2-16} 链烯基; X 表示 1,7-二碳代-闭合式-十二硼烷-1,7-二基或 1,12-二碳代-闭合式-十二硼烷-1,12-二基; R^2 表示羟基取代的 C_{1-16} 烷基或者羟基取代的 C_{1-16} 烷氧基烷基; 并且 R^1 和 R^2 与所述二碳代-闭合式-十二硼烷-二基的碳原子相连接。

2. 权利要求 1 所述的化合物或其盐, R^1 表示羟基取代的 C_{2-12} 链烯基。

3. 权利要求 1 所述的化合物或其盐, R^1 表示羟基取代的 C_{2-8} 链烯基。

4. 权利要求 1 所述的化合物或其盐, R^1 表示的羟基取代的链烯基是用下式表示的基团,



5. 一种药物组合物, 含有权利要求 1 所述的化合物或其生理学上可允许的盐作为有效成分。

6. 权利要求 5 所述的药物组合物, 其含有权利要求 4 所述的化合物或其生理学上可允许的盐作为有效成分。

7. 权利要求 1 所述的化合物或其盐在制备用于预防或治疗与维生素 D 缺乏有关的疾病的药物中的应用。

8. 权利要求 7 所述的应用, 其中所述化合物为权利要求 4 所述化合物。

二碳代 - 闭合式 - 十二硼烷衍生物

技术领域

本发明涉及新型二碳代(dicarba) - 闭合式 - 十二硼烷衍生物。另外, 本发明还涉及含有上述二碳代 - 闭合式 - 十二硼烷衍生物作为有效成分的药物。

背景技术

二碳代 - 闭合式 - 十二硼烷衍生物(下面在本发明的说明书中简称为“碳硼烷”)是含有2个碳原子和10个硼原子的20面体的簇形化合物, 两个原子是6配位。在碳硼烷中, 根据簇形化合物的碳原子的配置, 存在3种异构体, 即1, 2 - 二碳代 - 闭合式 - 十二硼烷(邻碳硼烷)、1, 7 - 二碳代 - 闭合式 - 十二硼烷(间碳硼烷)、1, 12 - 二碳代 - 闭合式 - 十二硼烷(对碳硼烷)。这些结构即使在硼化合物中也是特异性的, 因对热极其稳定, 所以具有能够与烃比较程度的疏水性的特征。

到目前为止, 作为以碳硼烷为构成要素的化合物的用途, 主要是在 ^{10}B - 中子捕捉疗法(BNCT)中的应用。 ^{10}B - 中子捕捉疗法主要作为针对神经胶质瘤和黑色素瘤的疗法一直在不断发展。如果对 ^{10}B 原子照射热中子(低速中子), 就会放出具有2.4MeV能量的 α 射线并分解为 ^7Li 和 ^4He 。该 α 射线的达到距离约10 μm , 其相当于细胞的直径。因此, 可以期待只破坏吸收 ^{10}B 原子的细胞, 而不妨碍其它细胞的效果。在BNCT的发展中, 重要的是通过对癌细胞照射中子, 怎样选择性吸收能够破坏细胞的浓度的 ^{10}B 原子。为了该目的, 使用低毒性、 ^{10}B 原子含量多、合成容易的邻碳硼烷骨架。另外, 合成、尝试用含有邻碳硼烷的核酸前体、氨基酸、卟啉等。

最近, 报导了具有碳硼烷骨架作为药效团的生理活性化合物(国际公开W000/43016)。该化合物具有视网膜样作用和抗雌激素作用等生理活性, 在白血病的治疗中 useful。

发明的公开

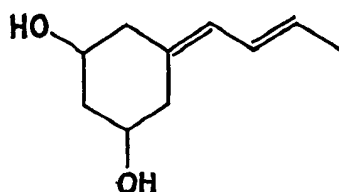
本发明人为了提供具有碳硼烷骨架作为药效团的生理活性化合物，进行了悉心研究，结果发现具有用下述通式(I)表示的二碳代-闭合式-十二硼烷结构的化合物具有类似于维生素D的作用，或者其本身虽然没有类似于维生素D的作用，但可以显著增强维生素D的作用。基于上述知识，完成了本发明。

即，本发明提供了用下述通式(I)表示的化合物或其盐：



[式中， R^1 表示羟基取代的烷基、羟基取代的链烯基、羟基取代的芳香基烷基（该芳香基烷基也可以在芳香环上具有取代基）或者羟基取代的芳香基链烯基（该芳香基链烯基也可以在芳香环上具有取代基）； X 表示二碳代-闭合式-十二硼烷-二基； R^2 表示羟基取代的烷基或者羟基取代的烷氧基烷基]。

根据本发明优选的方式，提供了 R^1 表示的羟基取代的链烯基是用下述式(a)



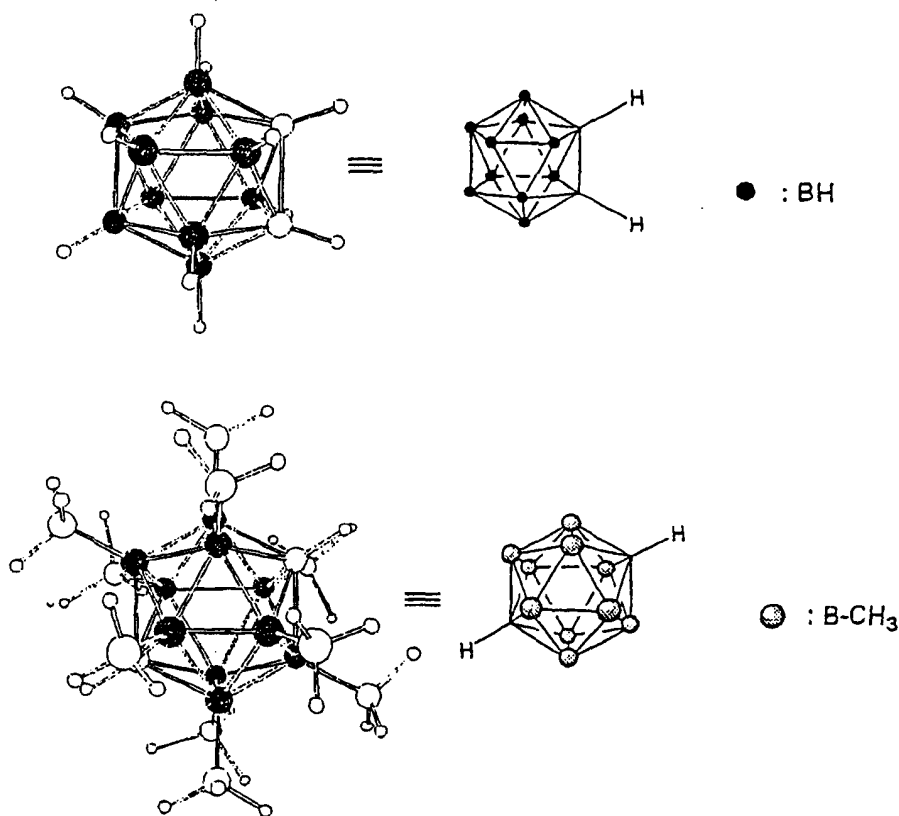
表示的基团的上述化合物或其盐。

另一方面，本发明提供了含有用上述式(I)表示的化合物或其生理学上可允许的盐作为有效成分的药物。该药物可以用作维生素D作用剂或者维生素D作用增强剂。进一步，根据本发明，提供了上述式(I)表示的化合物或其生理学上可允许的盐在制造上述药物中的应用，以及提供了一种预防和/或治疗维生素D缺乏症等与维生素D有关的疾病的方法，包括将预防和/或治疗有效量的上述式(I)表示的化合物或其生理学上可允许的盐对包括人在内的哺乳类动物给药的步骤。另外，本发明还提供了含有二碳代-闭合式-十二硼烷结构的化合物的维生素D作用剂或者维生素D作用增强剂。作为含有二碳代-闭合式-十二硼烷结构的化合物，优选上述式(I)表示的化合物。

实施发明的最佳方式

1, 2-二碳代-闭合式-十二硼烷(邻碳硼烷)是在下述结构式的上侧所记载的化合物。含有具有氢原子的10个硼原子(式中,用“B”表示)和具有氢原子的2个碳原子(式中,用“C”表示)。1, 2-二碳代-闭合式-十二硼烷-1, 2-二基是相当于式中的碳硼烷环上的2个碳原子上的氢原子除去后的残基的基团。作为二碳代-闭合式-十二硼烷,也已知1, 7-二碳代-闭合式-十二硼烷(间碳硼烷)和1, 12-二碳代-闭合式-十二硼烷(对碳硼烷)。和邻碳硼烷一样,它们也可以形成1, 7-二碳代-闭合式-十二硼烷-1, 7-二基和1, 12-二碳代-闭合式-十二硼烷-1, 12-二基。另外, R^1 和 R^2 也可以取代到硼原子上。

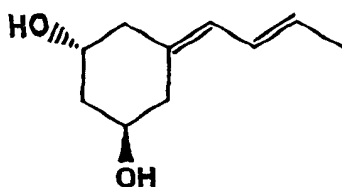
本说明书中所使用的术语“二碳代-闭合式-十二硼烷-二基”作为包括二碳代-闭合式-十二硼烷的3种异构体的残基的基团来使用。没有和 R^1 和 R^2 结合的碳原子和硼原子也可分别独立地具有取代基。作为其实例,在下面所示的结构式的下侧,表示出10个硼原子全部被甲基取代的1, 12-二碳代-闭合式-十二硼烷(对碳硼烷)(1位和12位分别与 R^1 和 R^2 结合)。



在本说明书中,构成羟基取代的烷基、羟基取代的链烯基、羟基取代的芳香基烷基、羟基取代的芳香基链烯基、或者羟基取代的烷氧基烷基的主链的烷基、链烯基或者烷氧基烷基是直链状、支链状、环状或者它们的组合都可以。碳数为1~16个,优选1~12个,更优选1~8个左右。对链烯基所含的双键数没有特别的限定。链烯基也可以含有2个以上的非共轭或共轭的双键。优选含有2个共轭的双键。烷氧基烷基在主链中也可以含有1个或2个氧原子,作为包括烷氧基烷氧基烷基或烷氧基烷氧基烷氧基烷基的概念来使用。

对在羟基取代的烷基、羟基取代的链烯基、羟基取代的芳香基烷基、羟基取代的芳香基链烯基、或者羟基取代的烷氧基烷基中存在的羟基的个数以及取代位置没有特别的限定。例如上述基团优选具有1个或2个羟基。在具有1个羟基的场合,优选是仲或叔羟基。在具有2个羟基的场合,优选1个或2个羟基是仲羟基。也优选仲羟基和叔羟基的组合。

对构成羟基取代的芳香基烷基或者羟基取代的芳香基链烯基的芳香基的种类没有特别的限定,例如优选苯基、萘基等。在芳香基的环上也可以存在1个或2个以上的取代基,对这种取代基的种类、取代位置、个数没有特别的限定。作为取代基,可以举出羟基、卤原子(氟原子、氯原子、溴原子或者碘原子都可以)、烷基、烷氧基等。作为 R^1 ,优选上述式(a)表示的基团或者一羟基烷基,更优选是下述式(b)表示的基团。

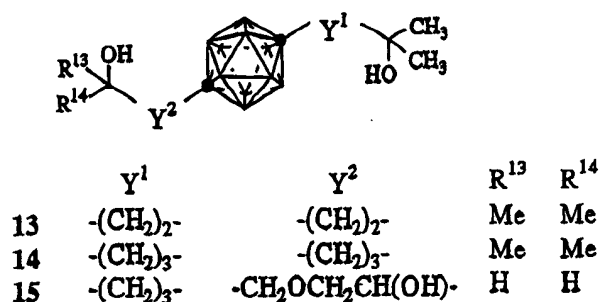
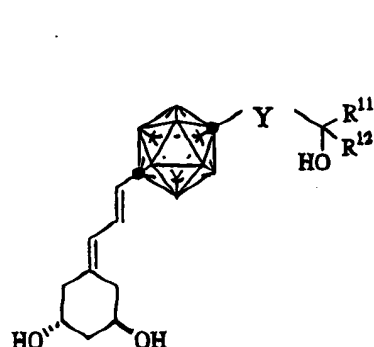


作为 R^2 ,优选一羟基烷基或者二羟基烷氧基烷基等。

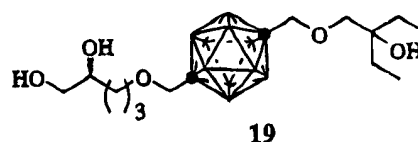
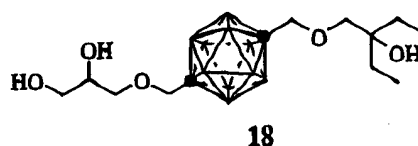
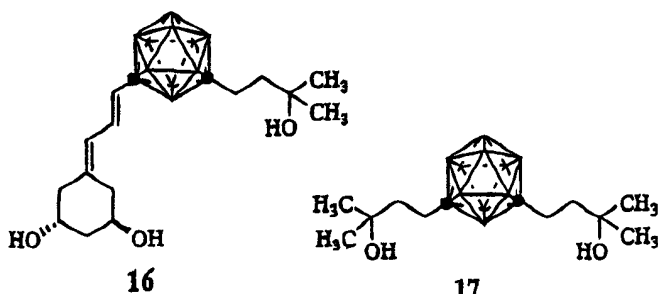
二碳代-闭合式-十二硼烷-二基没有除 R^1 和 R^2 以外的取代基也可以,但也可以具有1个或2个以上 R^1 和 R^2 以外的取代基。在这种场合,对取代基的存在位置没有特别的限定,在碳硼烷环上的1个碳原子和/或硼原子的一部分或者全部上存在都可以。例如,可以举出选

自以下的取代基：低级烷基、低级链烯基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基、羟基、低级羟基烷基、一或二低级烷基氨基甲酰基取代的烷基、低级烷酰基、可以具有取代基的芳香基、以及可以具有取代基的低级芳烷基等。例如，可以使用全部的硼原子烷基化的，例如甲基化的碳硼烷环等。

本发明的化合物的代表性化合物如下所示，但本发明的范围不受下述实例的限定。表中，Me表示甲基、Et表示乙基、Pr表示丙基、Bu表示丁基、Ph表示苯基，在式的中央部分，模式地表示二碳代-闭合式-十二硼烷-二基。



	Y	R ¹¹	R ¹²
1	-(CH ₂) ₂ -	Me	Me
2	-(CH ₂) ₃ -	Me	Me
3	-(CH ₂) ₄ -	Me	Me
4	-CH ₂ O(CH ₂) ₂ -	Me	Me
5	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ -	Me	Me
6	-CH ₂ O(CH ₂) ₄ -	Me	Me
7	-CH ₂ OCH ₂ -	H	Et
8	-CH ₂ OCH ₂ -	H	tertBu
9	-CH ₂ OCH ₂ -	Et	Et
10	-CH ₂ OCH ₂ -	isoPr	isoPr
11	-CH ₂ OCH ₂ -	nBu	nBu
12	-CH ₂ OCH ₂ -	Ph	Ph



式(I)表示的化合物有时具有1个或2个以上的不对称碳，基于不对称碳的任意光学活性体、非对映异构体等立体异构体、立体异构体的任意混合物、外消旋体等均包含在本发明的范围中。另外，式(I)

化合物根据取代基的种类有时作为酸加成盐或碱加成盐存在，它们也包含在本发明的范围中。作为酸加成盐，例如可以举出盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐等无机酸盐、对-甲苯磺酸盐、马来酸盐等有机酸盐，作为碱加成盐，例如可以举出钠盐、钾盐、钙盐等金属盐、铵盐、三乙胺盐等有机胺盐等。除这些之外，甘氨酸盐等氨基酸盐、分子内盐（两性离子）也包含在本发明的范围内。而且，本发明的化合物或其盐有时形成水合物或溶剂合物，它们也全部包含在本发明的范围内。

在本发明说明书的实施例中，详细、具体地显示出式(I)所包含的代表性化合物的制造方法。本领域技术人员可以参照实施例所记载的具体的制造方法，通过适当选择原料化合物、反应条件、试剂等，根据需要，适当将这些方法加以修改或者改变，均可以制造通式(1)所包含的化合物。再有，具有二碳代-闭合式-十二硼烷-基的各种化合物的制造方法在国际公开 W000/43016 中有记载，把该出版物作为参照，包含在本说明书的公开中。另外，J. Chem. Soc. Dalton Trans., pp. 401-411, 1998; Zh. Obshch. Khim., 41, pp. 1516-20, 1971; 等文献也公开

了具有二碳代-闭合式-十二硼烷-基的各种化合物，这些出版物也作为参照，包括在本说明书的公开中。

式(I)表示的化合物其本身具有类似维生素D的作用，或者虽然其本身实质上不具有类似维生素D的作用，但具有增强维生素D的生理作用。因而，含有式(I)表示的本发明的化合物作为有效成分的药物作为维生素D作用剂或者维生素D作用增强剂是有效的，例如，可以用作用于预防和/或治疗佝偻病、骨软化病、骨质疏松症、基于肾脏障碍的骨疾病或甲状旁腺功能减低症、干癣等皮肤疾病、癌症（白血病、乳腺癌、前列腺癌等）等疾病的药物。

作为本发明药物的有效成分，可以使用上述式(I)表示的化合物或其生理学上可允许的盐、它们的水合物或它们的溶剂合物。作为本发明的药物，可以将上述有效成分直接给药，但在一般情况下，最好通过配制含有上述有效成分和1种或2种以上制剂用添加剂的药物组合物来给药。对本发明的药物的给药途径没有特别的限定。可以经口或非经口给药。

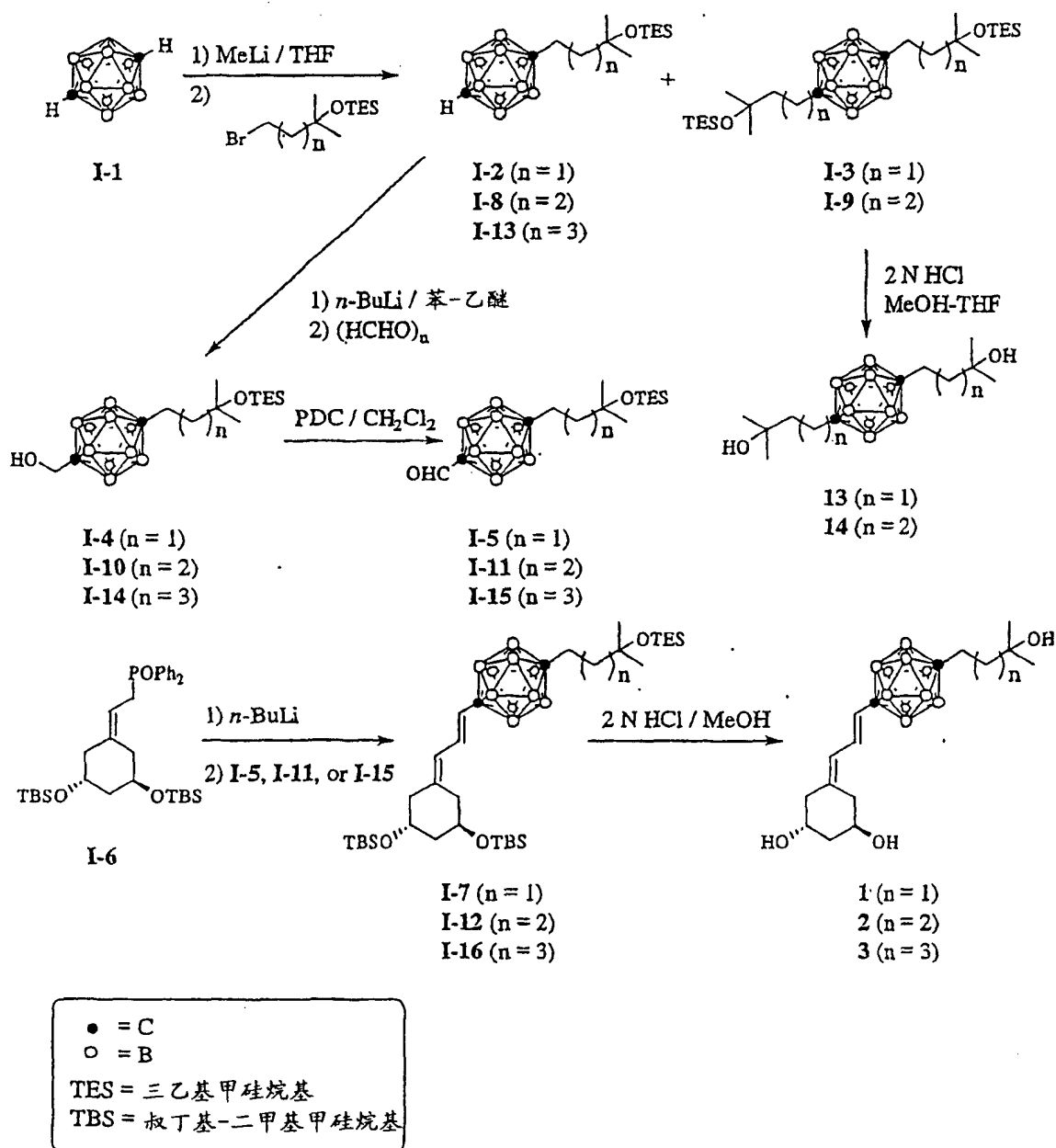
作为适于经口给药的药物用组合物，例如可以举出片剂、胶囊剂、

散剂、细粒剂、颗粒剂、液剂和糖浆剂等。作为适于非经口给药的药物组合物，例如可以举出注射剂、点滴剂、栓剂、吸入剂、滴眼剂、滴鼻剂、经皮吸收剂、软膏剂、膏霜剂以及帖剂等。作为制剂用添加剂，例如可以使用赋形剂、崩解剂或崩解助剂、粘合剂、润滑剂、包覆剂、色素、稀释剂、基质、溶解剂或溶解助剂、等渗剂、pH调节剂、稳定剂、喷雾剂以及粘着剂等，可以根据药物组合物的形态适当地选择使用。对本发明的药物的给药量没有特别的限定，可以根据作为有效成分的化合物的种类、预防或治疗目的、适用的疾病的种类、患者的年龄和症状、给药途径等条件来选择适当的给药量。

实施例

下面，通过实施例进一步具体地说明本发明，但本发明的范围不受这些实施例的限定。实施例中的化合物的号码对应于合成线路中的化合物号码。另外，实施例中，1, 7-二碳代-闭合式-十二硼烷记载为间碳硼烷，1, 12-二碳代-闭合式-十二硼烷记载为对碳硼烷。

例 1: 化合物 1 和 13 的合成



将对碳硼烷 (I-1, 1g) 溶于 30ml 无水四氢呋喃 (THF) 的溶液中, 在 0℃、氩气流下, 往该溶液缓慢滴加甲基锂 (1.14 乙醚溶液, 9.1ml), 之后, 在室温下搅拌 5 小时。再次将反应液冷却到 0℃, 缓慢加入 1-溴-3-甲基-3-三乙基-3-三乙基甲硅烷氧基丁烷 (2.0g) 的 THF (5ml) 溶液。在室温下, 搅拌 24 小时后, 将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 $MgSO_4$ 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (己烷) 纯化残渣, 得到化合物 I-2 和

I - 3.

化合物 I-2 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.62 (1H, s), 2.76-1.50 (10H, br m), 1.73 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.08 (6H, s), 0.90 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.51 (6H, q, $J = 7.9$ Hz)

化合物 I-3 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.50-2.80 (10H, br m), 1.72 (4H, m), 1.23 (4H, m), 1.07 (12H, s), 0.90 (18H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.51 (12H, q, $J = 7.9$ Hz).

将化合物 I - 2 (300mg) 溶于无水苯 (2ml) 和无水乙醚 (1ml) 的混合溶液中, 在 0°C 、氩气流下缓慢滴加正丁基锂 (1.60M 己烷溶液, 1.1ml), 之后, 在室温下搅拌 1 小时。再次将反应液冷却到 0°C , 加入多聚甲醛 (55.6mg, 1.74mmol), 在 $0^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ 搅拌 5 小时。将 2N 的 HCl 加入到反应液中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 4) 纯化残渣, 得到化合物 I - 4 (297mg, 以 37% 对碳硼烷计)。

化合物 I-4 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.49 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 2.80-1.50 (10H, br m), 1.75 (2H, m), 1.50 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24 (2H, m), 1.08 (6H, s), 0.91 (9H, t, $J = 8.0$ Hz), 0.51 (6H, q, $J = 7.9$ Hz).

将化合物 I - 4 (297mg, 0.792mmol) 加入到二铬酸吡啶鎓 (608mg, 1.58mmol) 的无水二氯甲烷 (5ml) 悬浮液中, 搅拌 54 小时。将反应液用 Celite 过滤后, 浓缩。用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 10) 纯化残渣, 得到化合物 I - 5 (152mg, 51%)。

化合物 I-5 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.82 (1H, s), 2.93-1.50 (10H, br m), 1.77 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.09 (6H, s), 0.91 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.52 (6H, q, $J = 7.9$ Hz).

将化合物 I - 6 (280mg, 0.49mmol) 溶于 THF (4ml) 中, 在 -78

℃、氩气流下缓慢滴加正丁基锂（1.60M 己烷溶液，0.29ml），搅拌 15 分钟。往反应液中滴加化合物 I-5（152mg，0.408mmol）的无水 THF（1ml）溶液。在 -78℃ 搅拌 1 小时后，在室温下搅拌 5 小时。将反应液倒入水中，用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相，用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 1：4）纯化残渣，得到化合物 I-7（143mg，49%）。

化合物 I-7： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.20 (1H, dd, $J = 10.8, 14.8$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.09 (1H, m), 3.99 (1H, m), 2.90-1.60 (10H, br m), 2.32 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.07 (6H, s), 0.91 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.51 (6H, q, $J = 7.9$ Hz), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (6H, s).

将化合物 I-7（143mg，0.198mmol）溶于甲醇（4ml）和 THF（3ml）的混合溶剂中，加入 2N 盐酸（1ml），在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中，用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相，用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 4：1）纯化残渣，得到化合物 1（69mg，91%）。

化合物 1：无色棱形晶体（ CH_2Cl_2 - 正己烷）；mp 154 - 155℃

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.24 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (2H, m), 2.90-1.60 (10H, br m), 2.61 (1H, dd, $J = 3.5, 13.4$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 3.5, 13.6$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.6, 13.8$ Hz), 2.14 (1H, dd, $J = 6.7, 13.6$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.30 (2H, m), 1.11 (6H, s).

将化合物 I-3（369mg，0.676mmol）溶于甲醇（2ml）和 THF（4ml）的混合溶剂中，加入 2N 盐酸（1ml），在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中，用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相，用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 1：2）纯化残渣，

得到化合物 13 (166mg, 78%)。

化合物 13: 无色薄片 (CH_2Cl_2 - 正己烷); mp130 - 131°C; $\text{C}_{12}\text{B}_{10}\text{H}_{32}\text{O}_2$ 的分析理论值: C, 45.54; H, 10.19。实测值: C, 45.50; H, 9.95。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.80-1.50 (10H, br m), 1.73 (4H, m), 1.29 (4H, m), 1.10 (12H, s), 0.99 (2H, s)。

例 2: 化合物 2 和 14 的合成

以对碳硼烷(I-1)和 1-溴-4-甲基-4-三乙基甲硅烷氧基戊烷为起始原料, 按照例 1 的方法合成。

化合物 2: 无色粉末 (AcOEt - 正己烷); mp162 - 163°C; $\text{C}_{17}\text{B}_{10}\text{H}_{36}\text{O}_3$ 的分析理论值: C, 51.49; H, 9.15。实测值: C, 51.24; H, 8.95。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.23 (1H, dd, $J = 11.0, 14.7$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.10 (2H, m), 2.90-1.60 (10H, br m), 2.61 (1H, dd, $J = 3.8, 13.1$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 3.5, 13.6$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.7, 13.0$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.8, 13.6$ Hz), 1.91 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.44 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 1.38 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 1.22 (4H, m), 1.16 (6H, s), 1.12 (1H, s)。

化合物 14: 无色棉状物质 (CH_2Cl_2 - 正己烷); mp89 - 90°C; $\text{C}_{14}\text{B}_{10}\text{H}_{36}\text{O}_2$ 的分析理论值: C, 48.80; H, 10.53。实测值: C, 49.09; H, 10.29。

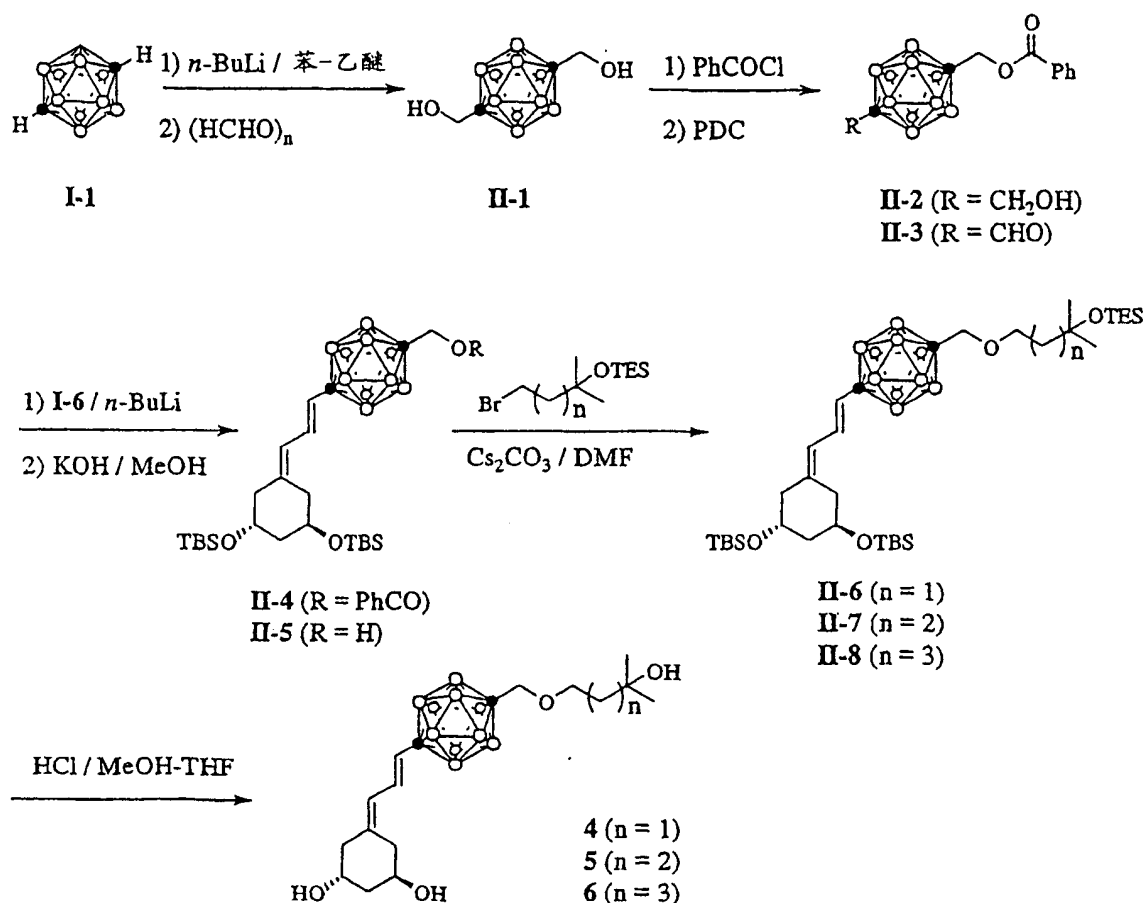
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.90-1.50 (10H, br m), 1.92 (4H, m), 1.43 (4H, m), 1.35 (4H, m), 1.21 (12H, s), 1.16 (2H, br s)。

例 3: 化合物 3 的合成

以对碳硼烷(I-1)和 1-溴-5-甲基-5-三乙基甲硅烷氧基己烷为起始原料, 按照例 1 的方法合成。

化合物 3: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.24 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (2H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 3.9, 13.5$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.8, 13.4$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.8, 13.3$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.7, 13.3$ Hz), 1.89 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.36 (2H, m), 1.16 (6H, m), 1.16 (6H, s).

例 4: 化合物 4 的合成



将对碳硼烷 (I-1, 5.0g) 溶于无水苯 (100ml) 和无水乙醚 (50ml) 的混合溶液中, 在 0°C 、氩气流下缓慢滴加正丁基锂 (1.60M 己烷溶液, 48.6ml), 之后, 在室温下搅拌 1 小时。再次将反应液冷却到 0°C , 加入多聚甲醛 (2.44g, 76.4mmol), 在室温下搅拌 4 小时。将 2N 的 HCl 加入到反应液中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用

MgSO₄脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 1：20）纯化残渣，得到化合物 II-1（2.91g，41%）。

化合物 II-1：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.51 (4H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.60 - 2.90 (10H, br s), 1.55 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)。

将化合物 II-1（2.7g，13.2mmol）溶于无水二氯甲烷（25ml）和吡啶（10ml）中，在氩气流下，加入安息香酸氯化物（1.52ml，13.2mmol），在室温下搅拌 15 小时。往反应液加入 2N 的 HCl，用二氯甲烷提取。用食盐水洗涤有机相，用 MgSO₄脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 1：5）纯化残渣，得到化合物 II-2（2.0g，49%）。

化合物 II-2：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.99 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.22 (2H, s), 3.51 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.64 (1H, t, $J = 7.4$ Hz)。

将化合物 II-2（1.0g，3.24mmol）加入到二铬酸吡啶鎓（2.49g，6.49mmol）的无水二氯甲烷（15ml）悬浮液中，搅拌 24 小时。用 Celite 过滤反应液后，浓缩。用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 1：5）纯化残渣，得到化合物 II-3（584mg，59%）。

化合物 II-3：¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.82 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.46 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.23 (2H, s)。

将化合物 I-6（1.58ml，2.77mmol）溶于 THF（15ml）中，在 -78℃、氩气流下缓慢滴加正丁基锂（1.60M 己烷溶液，1.74ml），搅拌 15 分钟。往反应液中滴加化合物 II-3（772mg，2.52mmol）的无水 THF（10ml）溶液。在 -78℃ 搅拌 4 小时后，在室温下搅拌 1 小时。将反应液倒入水中，用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相，用 MgSO₄脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（CH₂Cl₂：正己烷 = 1：10→AcOEt：正己烷 = 1：50→AcOEt：正己烷 = 1：10）纯化残渣，得到化合物 II

- 4 (383mg, 23%) 。

化合物 II-4 : ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.21 (2H, s), 4.10 (1H, m), 3.99 (1H, m), 2.32 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 2.04 (1H, dd, $J = 8.8, 13.2$ Hz), 1.78 (1H, m), 1.62 (1H, m), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (6H, s)。

将化合物 II-4 (383mg, 0.581mmol) 溶于甲醇 (6ml) 和 THF (4ml) 的混合溶剂中, 加入 1N 的氢氧化钾 (2ml), 在室温下搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt : 正己烷 = 1 : 10) 纯化残渣, 得到化合物 II-5 (275mg, 85%) 。

化合物 II-5 : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.21 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.10 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.50 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.32 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.04 (1H, dd, $J = 8.7, 12.2$ Hz), 1.80 (1H, m), 1.62 (1H, m), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (6H, s)。

将化合物 II-5 (59mg, 0.106mmol)、碳酸铯 (173mg, 0.530mmol) 和 1-溴-3-甲基-3-三乙基甲硅烷氧基丁烷 (54mg, 0.192mmol) 溶于无水 DMF (2ml) 中, 在氩气流下、80℃加热 24 小时。进一步加入碳酸铯 (173mg, 0.530mmol), 加热 30 小时。冷却反应液, 倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt : 正己烷 = 1 : 40 $\rightarrow$ 1 : 10) 纯化残渣, 得到化合物 II-6 (13mg, 17%) 和原料 II-5 (25mg, 42%) 。

化合物 II-6 : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.19 (1H, dd, $J = 11.0, 14.8$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.41 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.27 (2H, s), 2.32 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 2.04 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.63 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.62 (1H, m), 1.19 (6H, s).

将化合物 II-6 溶于甲醇 (1ml) 和 THF (1ml) 的混合溶剂中, 加入 2N 的盐酸 (0.5ml), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 1 $\rightarrow$ 4: 1 $\rightarrow$ 5: 1) 纯化残渣, 得到化合物 4 (7.8mg, 61%)。

化合物 4: $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_4^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8$ 的 HRMS 的理论值为 412.3617; 实测值为 412.3623 (+ 0.7mmu)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.22 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.31 (2H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 3.5, 13.4$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.5, 13.4$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.9, 13.4$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.5, 13.3$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.82 (1H, ddd, $J = 3.8, 7.8, 13.3$ Hz), 1.70 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.21 (6H, s).

例 5: 化合物 5 的合成

按照例 4 的方法, 由化合物 II-5 和 1-溴-4-甲基-4-三乙基甲硅烷氧基戊烷合成。

化合物 5: $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8$ 的 HRMS 的理论值为 426.3773; 实测值为 426.3753 (- 2.0mmu)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.23 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.09 (2H, m), 3.32 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.30 (2H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 3.8, 13.4$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.8, 13.5$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.7, 13.4$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.6, 13.6$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.82 (1H, ddd, $J = 3.3, 7.9, 13.4$ Hz), 1.60 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.21 (6H, s).

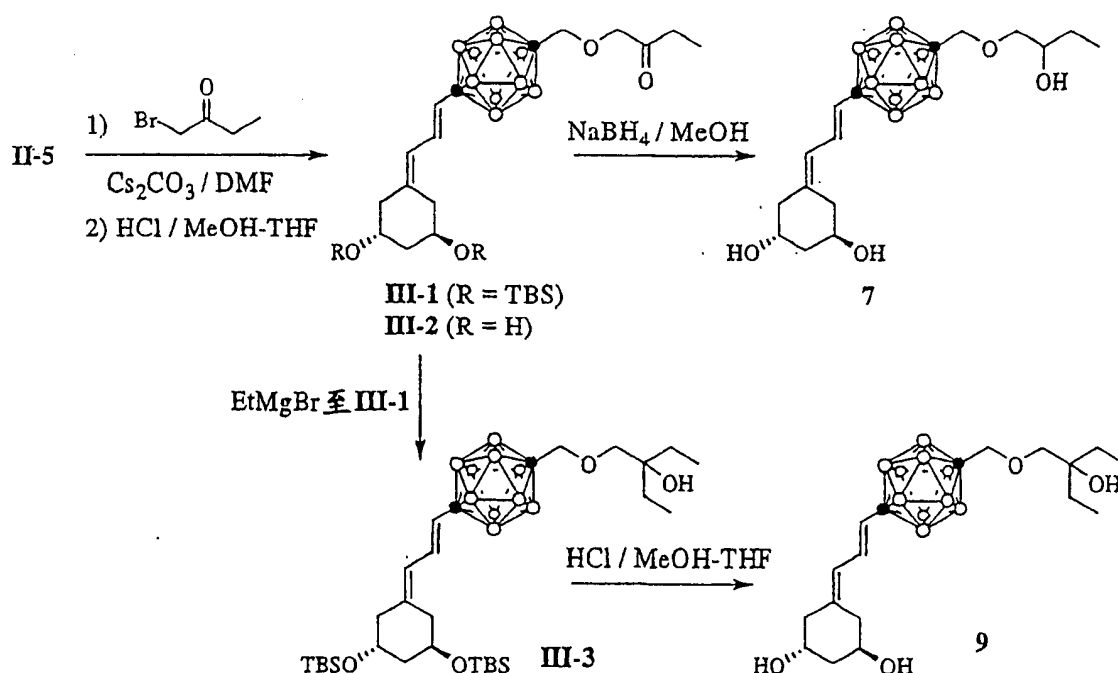
例 6: 化合物 6 的合成

按照例 4 的方法, 由化合物 II-5 和 1-溴-5-甲基-5-三乙基甲硅烷氧基己烷合成。

化合物 6: $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_4^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8$ 的 HRMS 的理论值为 440.3930; 实测值为 440.3948 (+1.8mmu)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.23 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.08 (2H, m), 3.30 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.29 (2H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 3.8, 13.6$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.8, 13.5$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.7, 13.2$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.6, 13.4$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.81 (1H, ddd, $J = 3.3, 7.9, 12.7$ Hz), 1.51-1.33 (6H, m), 1.21 (6H, s).

例 7: 化合物 7 和 9 的合成



将化合物 II-5 (55mg, 0.099mmol)、碳酸铯 (161mg, 0.500mmol) 和 1-溴-2-丁酮 (0.02ml, 0.176mmol) 溶于无水 DMF (2ml) 中, 在氩气流下、室温下搅拌 5 小时。进一步加入碳酸铯 (161mg, 0.500mmol) 和 1-溴-2-丁酮 (0.02ml, 0.176mmol), 搅拌 19 小时, 再在 50℃ 搅拌 6 小时。冷却反应液, 倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1:20 → 1:10) 纯化残渣, 得到化合物 III-1 (24mg, 38%) 和原料 II-5 (22mg, 39%)。

化合物 III-1: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.20 (1H, dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.32 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.03 (1H, dd, $J = 8.5, 12.5$ Hz), 1.80 (1H, m), 1.62 (1H, m), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (6H, s)。

将化合物 III-1 溶于甲醇 (1ml) 和 THF (0.5ml) 的混合溶剂中,

加入 2N 的盐酸 (0.5ml), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 1→4: 1) 纯化残渣, 得到化合物 III-2 (14mg, 92%)。

化合物 III-2: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.24 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 3.8, 13.3$ Hz), 2.45 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 3.7, 13.6$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.6, 13.3$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.5, 13.5$ Hz), 1.91 (1H, m), 1.82 (1H, ddd, $J = 3.7, 7.9, 13.5$ Hz), 1.04 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)。

将化合物 III-2 (14mg, 0.035mmol) 溶于甲醇 (1ml) 中, 在 0℃ 下加入 NaBH_4 (2.6mg, 0.069mmol) 并搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 4: 1) 纯化残渣, 得到化合物 7 (7.9mg, 57%)。

化合物 7: $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8$ 的 HRMS 的理论值为 398.3460; 实测值为 398.3445 (-1.5mmu)

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.23 (1H, dd, $J = 11.0, 14.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.37 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 3.0, 9.3$ Hz), 3.33 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 7.5, 9.3$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 3.8, 13.4$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.7, 13.4$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.7, 13.4$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.5, 13.5$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.81 (1H, ddd, $J = 3.7, 7.9, 13.0$ Hz), 1.43 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)。

将化合物 III-1 (20mg, 0.031mmol) 溶于 THF (1ml) 中, 在氩气流下, 在 0℃ 滴加 EtMgBr (1.0M THF 溶液, 0.04ml)。在室温下搅拌反应液 21 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液, 用醋酸乙酯萃取。用食

盐水洗涤有机相，用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 1：10）纯化残渣，得到化合物 III-3（21mg，定量）。

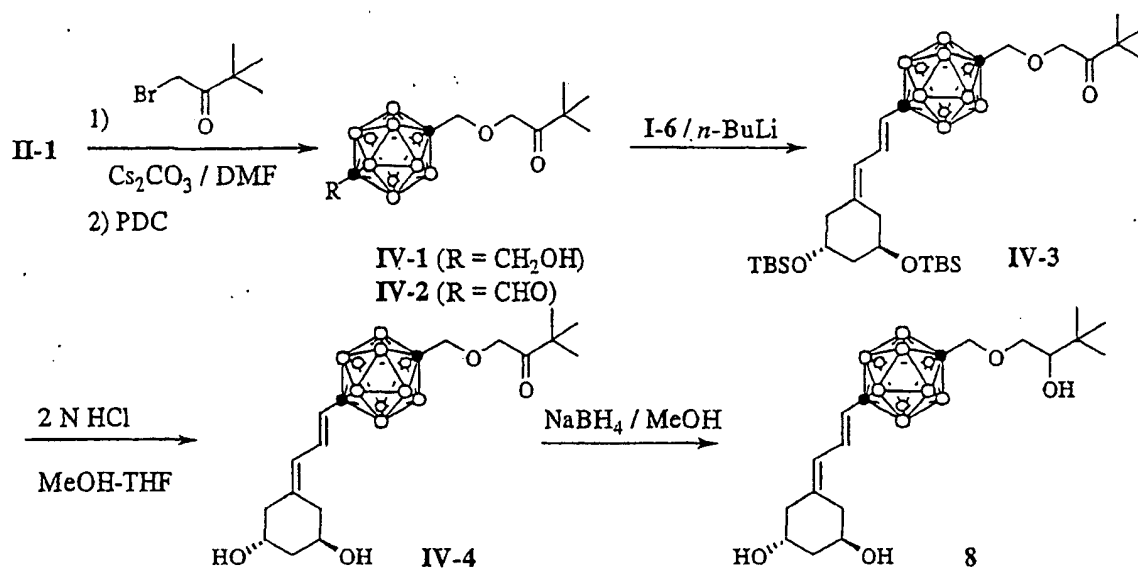
化合物 III-3： ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.20 (1H, dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.15 (2H, s), 2.32 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 2.03 (1H, dd, $J = 8.3, 12.7$ Hz), 1.79 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.48 (2H, dq, $J = 7.4, 14.0$ Hz), 1.43 (2H, dq, $J = 7.2, 14.4$ Hz), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.83 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (6H, s).

将化合物 III-3（21mg，0.032mmol）溶于甲醇（1ml）和 THF（0.51ml）的混合溶剂中，加入 2N 的盐酸（0.5ml），在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中，用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相，用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt：正己烷 = 4：1）纯化残渣，得到化合物 9（11mg，77%）。

化合物 9： $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8$ 的 HRMS 的理论值为 426.3773；实测值为 426.3787（+1.4mmu）

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.24 (1H, dd, $J = 11.1, 14.9$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.15 (2H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 3.5, 13.2$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.5, 13.6$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.8, 13.3$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.6, 13.6$ Hz), 1.91 (1H, m), 1.81 (1H, ddd, $J = 3.6, 8.0, 12.9$ Hz), 1.48 (2H, dq, $J = 7.5, 14.0$ Hz), 1.44 (2H, dq, $J = 7.5, 14.0$ Hz), 0.83 (6H, t, $J = 7.5$ Hz).

例 8: 化合物 8 的合成



将化合物 II-1 (1.05g, 5.12mmol)、碳酸铯 (8.34g, 25.6mmol) 和 1-氯频哪酮 (0.70ml, 5.14mmol) 溶于无水 DMF (100ml) 中, 在氩气流下, 在 60℃ 加热 24 小时。冷却反应液, 倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 4) 纯化残渣, 得到化合物 IV-1 (423mg, 278%) 和原料 II-1 (322mg, 31%)。

化合物 IV-1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.21 (2H, s), 3.49 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.40 (2H, s), 1.55 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.12 (9H, s).

将化合物 IV-1 (200mg, 0.661mmol) 加入到二铬酸吡啶鎓 (381mg, 0.992mmol) 的无水二氯甲烷 (5ml) 悬浮液中, 搅拌 54 小时。用 Celite 过滤反应液后, 浓缩。用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 6) 纯化残渣, 得到化合物 IV-2 (127mg, 64%)。

化合物 IV-2: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.81 (1H, s), 4.22 (2H, s), 3.40 (2H, s), 1.12 (9H, s).

将化合物 I-6 (266mg, 0.466mmol) 溶于 THF (4ml) 中, 在 -78℃、氩气流下缓慢滴加正丁基锂 (1.60M 己烷溶液, 0.29ml), 搅拌 15 分钟。往反应液中滴加化合物 IV-2 (127mg, 0.424mmol) 的无水 THF (1ml) 溶液。在 -78℃ 搅拌 1 小时后, 在室温下搅拌 5 小时。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 20) 纯化残渣, 得到化合物 IV-3。将该粗生成物溶于甲醇 (2ml) 和 THF (1.5ml) 的混合溶剂中, 加入 2N 的盐酸 (1ml), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 1→4: 1) 纯化残渣, 得到化合物 IV-4 (30mg, 17% 来自 IV-2)。

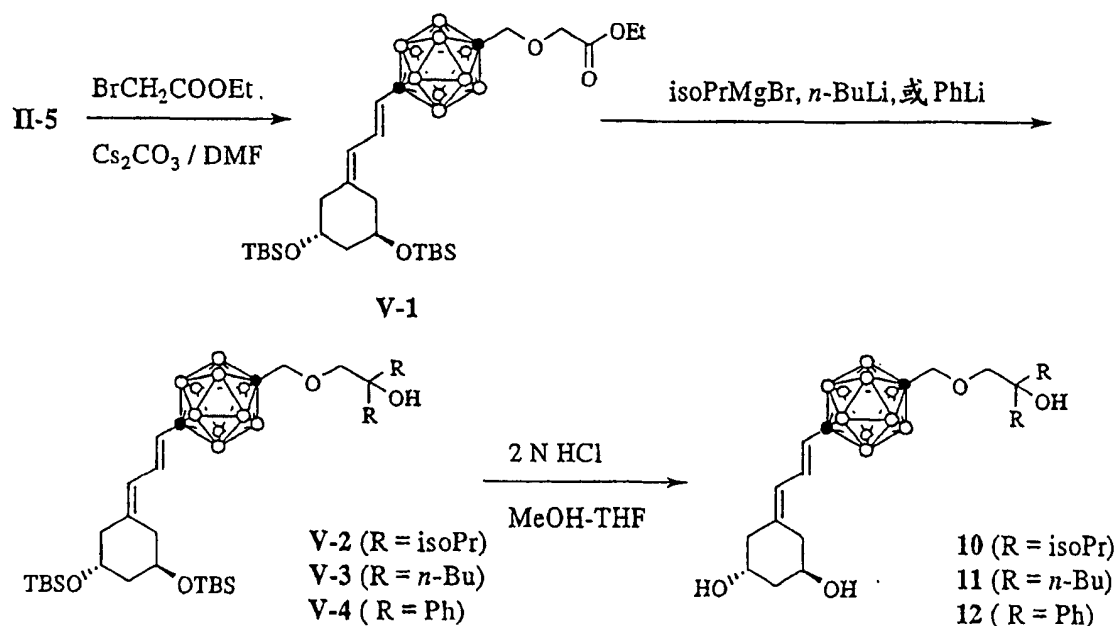
化合物 IV-4: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.23 (1H, dd, $J = 11.0, 14.8$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.21 (2H, s), 4.09 (2H, m), 3.39 (2H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 3.9, 13.5$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.7, 13.6$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 8.0, 13.5$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.4, 13.6$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.11 (9H, s).

将化合物 IV-4 (30mg, 0.070mmol) 溶于甲醇 (2ml) 中, 在 0℃ 下加入 NaBH_4 并搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发, 得到化合物 8 (31mg, 定量)。

化合物 8: $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8$ 的 HRMS 的理论值为 426.3773; 实测值为 426.3809 (+ 3.6mmu)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.24 (1H, dd, $J = 11.0, 14.8$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.09 (2H, m), 3.44 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 2.7, 8.8$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.33 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.19 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 3.8, 13.5$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.5, 13.6$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.9, 13.4$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.5, 13.5$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.81 (1H, m), 0.88 (9H, s).

例 9: 化合物 10 的合成



将化合物 II-5 (114.5mg, 0.206mmol)、碳酸铯 (336mg, 1.03mmol) 和溴代醋酸乙酯 (0.03ml, 0.258mmol) 溶于无水 DMF (3ml) 中, 在氩气流下, 在 80℃ 加热 22 小时。进一步加入碳酸铯 (336mg, 1.03mmol) 和溴代醋酸乙酯 (0.03ml, 0.258mmol), 加热 24 小时。冷却反应液, 倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 10) 纯化残渣, 得到化合物 V-1 (51mg, 38%) 和原料 II-5 (14mg, 12%)。

化合物 V-1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.20 (1H, dd, $J = 10.8, 15.0$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.09 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.96 (2H, s), 3.46 (2H, s), 2.32 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.03 (1H, dd, $J = 9.0, 13.2$ Hz), 1.80 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (6H, s)。

将化合物 V-1 (28mg, 0.043mmol) 溶于无水 THF (1ml) 中, 在氩气流下, 在 0℃ 加入 $i\text{-PrMgBr}$ (0.75M THF 溶液, 0.13ml)。24 小时后, 往反应液中加入饱和氯化铵水溶液, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 20) 纯化残渣, 得到化合物 V-2 (4.5mg, 15%)。

化合物 V-2: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.19 (1H, dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.09 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.26 (2H, s), 3.20 (2H, s), 2.32 (2H, m), 2.14 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.03 (1H, dd, $J = 8.5, 13.1$ Hz), 1.92 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.61 (1H, m), 0.91 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.87 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.86 (9H, s), 0.85 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.02 (6H, s)。

将化合物 V-2 (4.5mg, 0.007mmol) 溶于甲醇 (1ml) 和 THF (0.5ml) 的混合溶剂中, 加入 2N 的盐酸 (0.5ml), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 4: 1) 纯化残渣, 得到化合物 10 (4mg, 定量)。

化合物 10: $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_4^{10}\text{B}_2^{11}\text{B}_8$ 的 HRMS 的理论值为 454.4086; 实测值为 454.4056 (-3.0mmu)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.23 (1H, dd, $J = 11.0, 14.8$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.10 (2H, m), 3.65 (1H, s), 3.26 (2H, s), 3.20 (2H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 3.9, 13.5$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.8, 13.7$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.5, 13.2$ Hz), 2.11 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.81 (1H, ddd, $J = 3.6, 8.1, 13.3$ Hz), 0.91 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (6H, d, $J = 7.0$ Hz)。

例 10: 化合物 11 的合成

按照例 9 的方法, 由化合物 V-1 和正丁基锂合成。

化合物 11: $C_{22}H_{46}O_4^{10}B_2^{11}B_8$ 的 HRMS 的理论值为 482.4399; 实测值为 482.4392 (- 0.8mmu)

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 6.23 (1H, dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.10 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.14 (2H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 3.8, 13.4$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.3, 13.2$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 7.7, 13.2$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.6, 13.9$ Hz), 1.91 (1H, m), 1.82 (1H, ddd, $J = 3.4, 8.0, 13.3$ Hz), 1.41 (4H, m), 1.25 (8H, m), 0.91 (6H, t, $J = 7.1$ Hz).

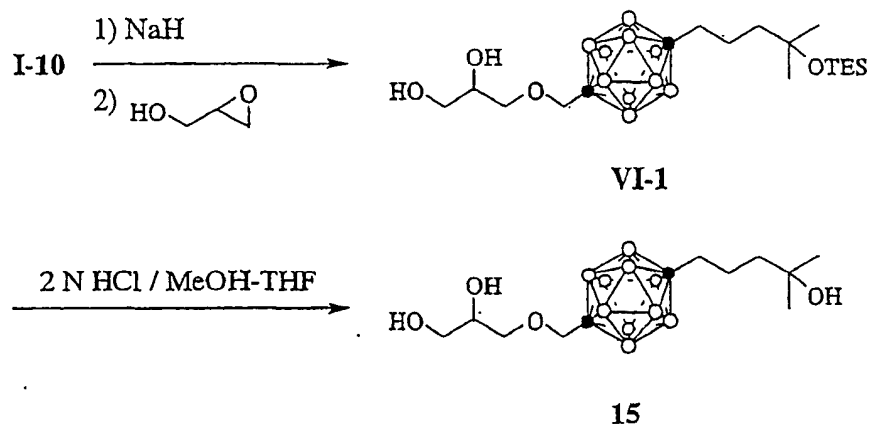
例 11: 化合物 12 的合成

按照例 9 的方法, 由化合物 V-1 和 PhLi 合成。

化合物 12: $C_{26}H_{38}O_4^{10}B_2^{11}B_8$ 的 HRMS 的理论值为 522.3773; 实测值为 522.3788 (- 3.5mmu)

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.35 - 7.22 (10H, m), 6.21 (1H, dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.10 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.41 (2H, s), 3.17 (1H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 3.9, 13.5$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 3.7, 13.4$ Hz), 2.20 (1H, dd, $J = 8.2, 13.1$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 6.4, 13.6$ Hz), 1.90 (1H, m), 1.80 (1H, ddd, $J = 3.4, 7.6, 13.6$ Hz).

例 12: 化合物 15 的合成



将 NaH (12mg, 0.310mmol) 悬浮于无水 DMF (2ml) 中, 在氩气流下、在 0℃, 加入化合物 I-10 (100mg, 0.257mmol), 在室温下搅拌 20 小时。往反应液中加入缩水甘油 (0.02ml, 0.301mmol) 后, 在 70℃ 加热 20 小时。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 2→1: 1) 纯化残渣, 得到化合物 VI-1 (56mg, 47%)。

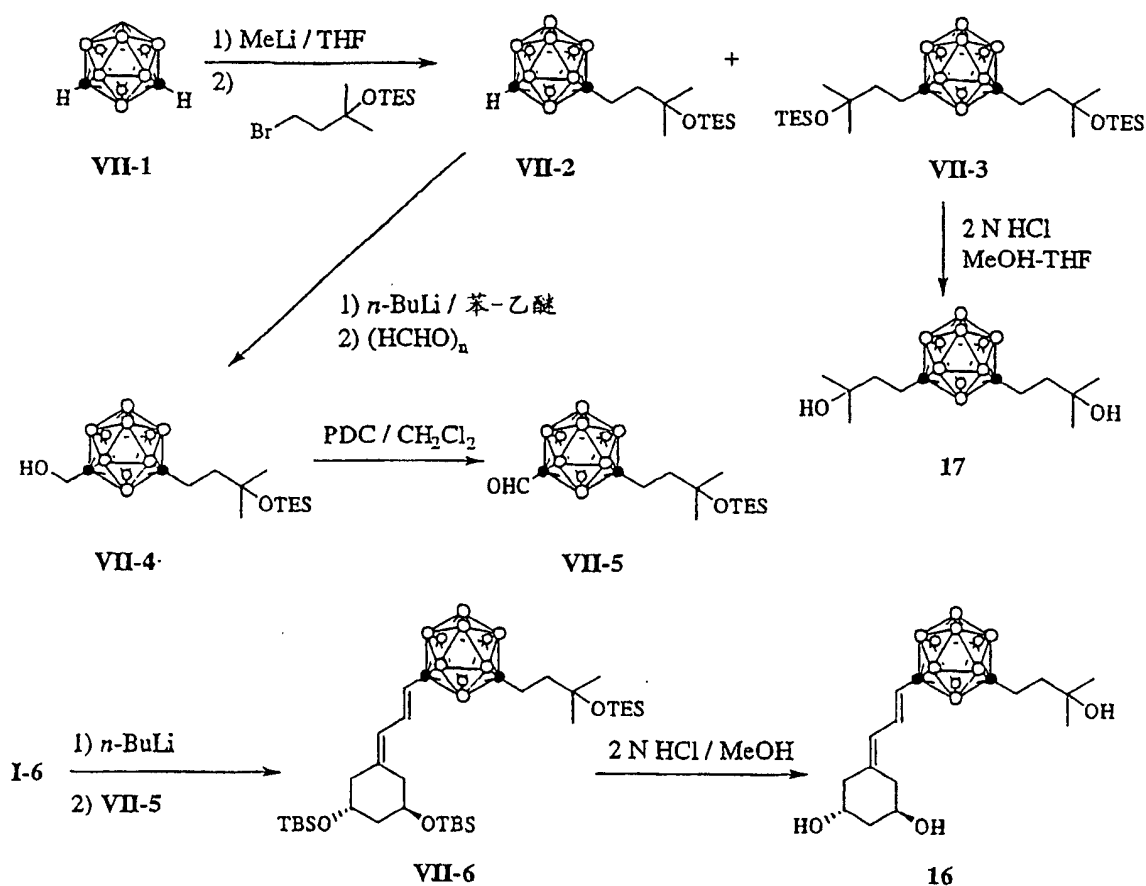
化合物 VI-1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (1H, m), 3.68 (1H, ddd, $J = 4.0, 7.1, 11.4$ Hz), 3.61 (1H, dt, $J = 5.3, 11.4$ Hz), 3.42 (2H, m), 3.36 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.34 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 2.90–1.60 (10H, br m), 2.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.93 (1H, br t, $J = 6.1$ Hz), 1.58 (2H, m), 1.5–1.2 (4H, m), 1.13 (6H, s), 0.93 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.53 (6H, q, $J = 7.9$ Hz)。

将化合物 VI-1 (56mg, 0.120mmol) 溶于甲醇 (4ml) 中, 加入 2N 的盐酸 (1ml), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 2: 1) 纯化残渣, 得到化合物 15 (37mg, 88%)。

化合物 15: 无色叶片状 (AcOEt - 正己烷); mp 83–84℃; $\text{C}_{12}\text{B}_{10}\text{H}_{32}\text{O}_4$ 的分析理论值: C, 41.36; H, 9.26; 实测值: C, 41.27; H, 8.99。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (1H, m), 3.68 (1H, ddd, $J = 4.0, 7.1, 11.4$ Hz), 3.61 (1H, dt, $J = 5.3, 11.4$ Hz), 3.42 (2H, m), 3.37 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.34 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 2.90–1.60 (10H, br m), 2.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.92 (1H, dd, $J = 5.3, 7.0$ Hz), 1.62 (2H, m), 1.24 (4H, m), 1.16 (6H, s), 1.11 (1H, s).

例 13: 化合物 16 和 17 的合成



将间碳硼烷 (VII-1, 1.0g) 溶于 30ml 无水 THF 中, 在 0°C 、氩气流下, 往该溶液中缓慢滴加甲基锂 (1.14M 乙醚溶液, 9.1ml), 之后, 在室温下搅拌 5 小时。再次将反应液冷却至 0°C , 缓慢加入 1-溴-2-甲基-3-三乙基甲硅烷氧基丁烷 (2.0g) 的 THF (5ml) 溶液。在室温下搅拌 24 小时后, 将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食

盐水洗涤有机相，用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（己烷）纯化残渣，得到化合物 VII-2（710mg，30%）和 VII-3（910mg，24%）。

化合物 VII-2: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.90 (1H, s), 2.90-1.50 (10H, br m), 2.06 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.15 (6H, s), 0.93 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.55 (6H, q, $J = 7.9$ Hz)

化合物 VII-3: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.90-1.50 (10H, br m), 2.04 (4H, m), 1.45 (4H, m), 1.15 (12H, s), 0.93 (18H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.55 (12H, q, $J = 7.9$ Hz).

将化合物 VII-2（710mg）溶于无水苯（4ml）和无水乙醚（2ml）的混合溶液中，在 0°C 、氩气流下缓慢滴加正丁基锂（1.60M 己烷溶液，1.4ml），之后，在室温下搅拌 1 小时。再次将反应液冷却至 0°C ，加入多聚甲醛（99mg，3.09mmol），在 $0^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ 搅拌 5 小时。将 2N 的盐酸加入到反应液中，用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相，用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后，用硅胶柱色谱法（AcOEt: 正己烷 = 1: 4）纯化残渣，得到化合物 VII-4（662mg，86%）。

化合物 VII-4: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.80-1.50 (10H, br m), 2.06 (2H, m), 1.81 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (2H, m), 1.15 (6H, s), 0.93 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.55 (6H, q, $J = 7.9$ Hz).

将化合物 VII-4（307mg，0.82mmol）加入到二铬酸吡啶酮（630mg，1.64mmol）的无水二氯甲烷（6ml）悬浮液中，搅拌 54 小时。用 Celite 过滤反应液后，浓缩。用硅胶柱色谱法（AcOEt: 正己烷 = 1: 10）纯化残渣，得到化合物 VII-5（137mg，45%）。

化合物 VII-5: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.04 (1H, s), 2.93-1.50 (10H, br m), 2.10 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.16 (6H, s), 0.93 (9H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.55 (6H, q, $J = 7.9$ Hz).

将化合物 I - 6 (251mg, 0.44mmol) 溶于 THF (4ml) 中, 在 -78℃、氩气流下, 缓慢滴加正丁基锂 (1.60M 己烷溶液, 0.26ml), 搅拌 15 分钟。往反应液中滴加化合物 VII - 5 (137mg, 0.367mmol) 的无水 THF (1ml) 溶液。在 -78℃ 搅拌 1 小时后, 在室温下搅拌 5 小时。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 4) 纯化残渣, 得到化合物 VII - 7。将该粗生成物溶于甲醇 (4ml) 和 THF (3ml) 的混合溶剂中, 加入 2N 的盐酸 (1ml), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 4: 1) 纯化残渣, 得到化合物 16 (48mg, 34% 来自 VII - 6)。

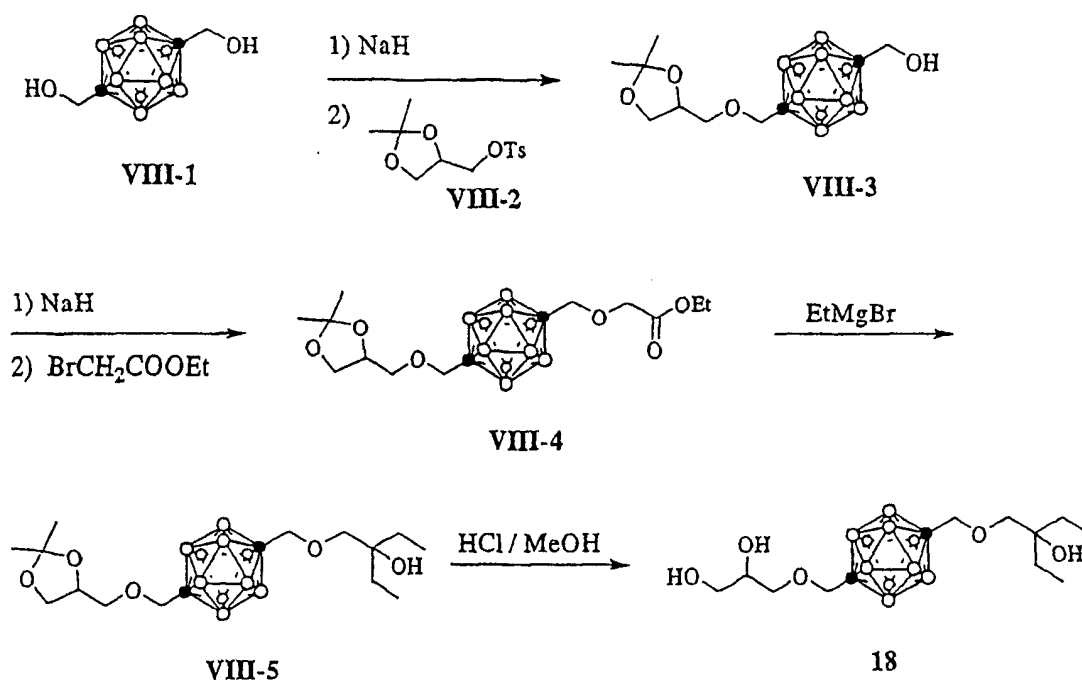
化合物 16: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.49 (1H, dd, $J = 11.5, 15.1$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.13 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 3.7, 13.4$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 3.6, 13.1$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 8.0, 13.5$ Hz), 2.18 (1H, dd, $J = 6.8, 13.2$ Hz), 2.07 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.18 (6H, s).

将化合物 VII - 3 (910mg, 1.67mmol) 溶于甲醇 (4ml) 和 THF (6ml) 的混合溶剂中, 加入 2N 的盐酸 (2ml), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 2) 纯化残渣, 得到化合物 17 (482mg, 91%)。

化合物 17: 无色棱形晶体 (CH_2Cl_2 - 正己烷); mp 110 - 111℃; $\text{C}_{12}\text{B}_{10}\text{H}_{32}\text{O}_2$ 的分析理论值: C, 45.54; H, 10.19。实测值: C, 45.52; H, 9.96。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.90-1.50 (10H, br m), 2.05 (4H, m), 1.51 (4H, m), 1.18 (12H, s), 1.07 (2H, s).

例 14: 化合物 18 的合成



用正己烷洗涤 NaH (60%, 0.2242g, 5.6mmol), 将其悬浮于 DMF (10mL) 中。在 0℃ 往其中加入化合物 VIII-1 (1.0112g, 5.0mmol) 的 DMF (6mL) 溶液后, 在室温下搅拌 1 小时。往该反应液中加入化合物 VIII-2 (1.4079g, 4.9mmol) 的 DMF (4mL) 溶液, 在 90℃ 搅拌一夜。在减压下, 蒸馏除去溶剂, 将残渣倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用水洗涤有机相, 用 Na₂SO₄ 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 5) 纯化残渣, 得到化合物 VIII-3 (0.5146g, 33%)。

化合物 VIII-3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃). δ 4.09-4.16 (1 H, m), 4.00 (1 H, dd, J = 8.4, 6.4 Hz), 3.73 (1 H, dd, J = 8.3, 6.3 Hz), 3.49 (2 H, d, J = 7.3 Hz), 3.41 (1 H, dd, J = 10, 5.0 Hz), 3.39 (2 H, s), 3.35 (1 H, dd, J = 10, 5.7 Hz), 1.50-3.00 (10 H, brm), 1.57 (1 H, t, J = 7.3 Hz), 1.39 (3 H, s), 1.34 (3 H, s).

用正己烷洗涤 NaH (60%, 0.0406g, 1.0mmol), 将其悬浮于 DMF

(2mL) 中。在 0℃ 往其中加入化合物 VIII-3 (0.2256g, 0.71mmol) 的 DMF (3mL) 溶液后, 在室温下搅拌 1 小时。往该反应液中加入溴代醋酸乙酯 (0.5mL, 4.5mmol), 在 50℃ 搅拌一夜。在减压下, 蒸馏除去溶剂, 将残渣倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用水洗涤有机相, 用 Na_2SO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 7) 纯化残渣, 得到化合物 VIII-4 (0.1736g, 61%)。

化合物 VIII-4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.17 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.10-4.16 (1 H, m), 4.00 (1 H, dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz), 3.95 (2 H, s), 3.72 (1 H, dd, $J = 8.2, 6.2$ Hz), 3.44 (2 H, s), 3.41 (1 H, dd, $J = 10, 4.9$ Hz), 3.37 (2 H, s), 3.35 (1 H, dd, $J = 10, 5.7$ Hz), 1.50-3.00 (10 H, brm), 1.38 (3 H, s), 1.33 (3 H, s), 1.26 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz).

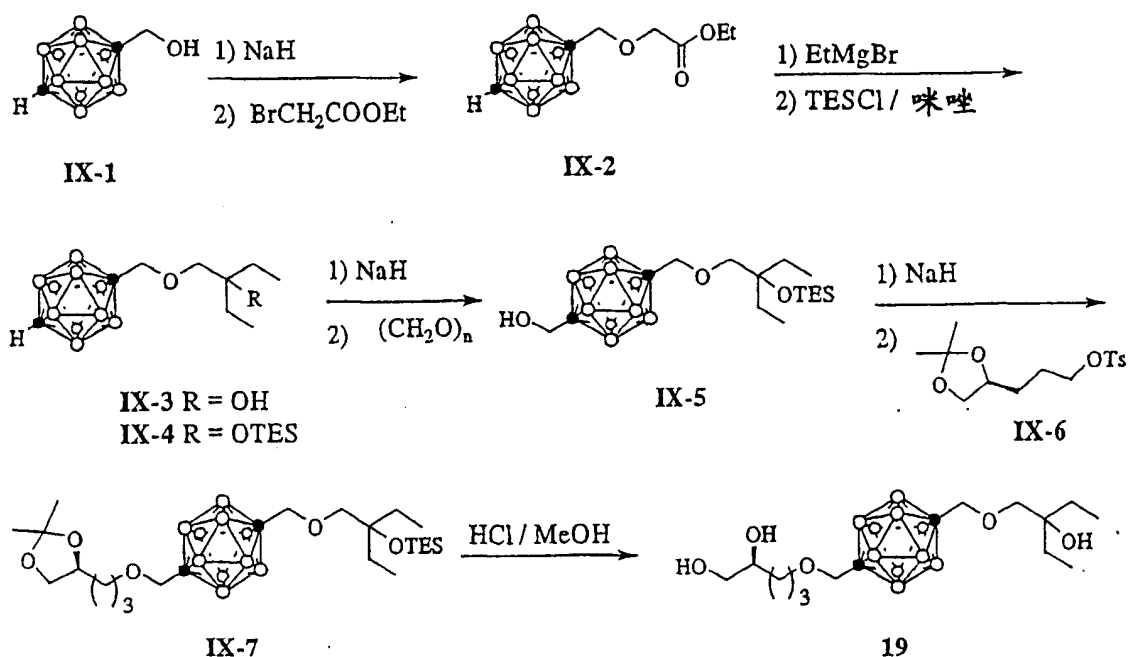
将化合物 VIII-4 (0.0960g, 0.24mmol) 溶于 THF (10mL) 中, 在 0℃ 加入乙基溴化镁的 THF 溶液 (0.89M, 1.5mL, 1.3mmol), 在室温下搅拌 6 小时。将反应液倒入 2N 的 HCl 水溶液中, 用醋酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 将有机相脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 3) 纯化残渣, 得到化合物 VIII-5 (0.0316g, 32%)。

化合物 VIII-5: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.10-4.16 (1 H, m), 4.00 (1 H, dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz), 3.73 (1 H, dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz), 3.40 (1 H, dd, $J = 10, 4.9$ Hz), 3.37 (2 H, s), 3.35 (1 H, dd, $J = 10, 5.8$ Hz), 3.31 (2 H, s), 3.15 (2 H, s), 1.50-3.00 (10 H, brm), 1.87 (1 H, s), 1.46 (4 H, m), 1.38 (3 H, s), 1.33 (3 H, s), 0.83 (6 H, t, $J = 7.5$ Hz).

将化合物 VIII-5 (0.0304g, 0.073mmol) 溶于甲醇 (5mL) 中, 加入浓盐酸 (3 滴), 在室温下搅拌 5 小时。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取。用 Na_2SO_4 将有机相脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt) 纯化残渣, 得到化合物 18 (0.0234g, 85%)。

化合物 18 : ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.78 (1 H, m), 3.67 (1 H, dd, $J = 11$, 3.9 Hz), 3.59 (1 H, dd, $J = 11$, 5.2 Hz), 3.41 (2 H, m), 3.36 (2 H, dd, $J = 8.1$, 2.6 Hz), 3.32 (2 H, s), 3.15 (2 H, s), 1.50–3.00 (13 H, brm), 1.46 (4 H, m), 0.83 (6 H, t, $J = 7.5$ Hz).

例 15: 化合物 19 的合成



用正己烷洗涤 NaH (60%, 0.2981g, 7.5mmol), 将其悬浮于 DMF (8mL) 中。在 0°C 往其中加入化合物 IX-1 (0.2256g, 0.71mmol) 的 DMF (4mL) 溶液后, 在室温下搅拌 1 小时。往该反应液中加入溴代醋酸乙酯 (2mL, 18mmol), 在室温下搅拌一夜。将反应液在减压下蒸馏除去溶剂, 将残渣倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 将有机相脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 7) 纯化残渣, 得到化合物 IX-2 (0.9415g, 64%)。

化合物 IX-2 : ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.17 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.96 (2 H, s), 3.43 (2 H, s), 1.50–3.00 (11 H, brm), 1.26 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz).

将化合物 IX-2 (0.5242g, 2.0mmol) 溶于 THF (30mL) 中, 在 0℃ 加入乙基溴化镁的 THF 溶液 (0.89M, 7.0mL, 6.2mmol), 在室温下搅拌 5 小时。将反应液倒入 2N 的 HCl 水溶液中, 用醋酸乙酯萃取。用 Na₂SO₄ 将有机相脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 6) 纯化残渣, 得到化合物 IX-3 (0.3881g, 70%)。

化合物 IX-3: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.30 (2 H, s), 3.15 (2 H, s), 1.50-3.00 (11 H, brm), 1.46 (4 H, m), 0.83 (6 H, t, J = 7.5 Hz)。

将化合物 IX-3 (0.4171g, 1.5mmol) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (5mL) 中, 在 0℃ 加入 2, 6-二甲基吡啶 (0.3232g, 3.0mmol) 和三氟甲磺酸三乙基甲硅烷酯 (0.4873g, 1.8mmol), 在室温下搅拌一夜。将反应液倒入 2N 的 HCl 水溶液中, 用二氯甲烷萃取。用 Na₂SO₄ 将有机相脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (正己烷) 纯化残渣, 得到化合物 IX-4 (0.3876g, 66%)。

化合物 IX-4: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.24 (2 H, s), 3.10 (2 H, s), 1.50-3.00 (11 H, brm), 1.45 (4 H, m), 0.91 (9 H, t, J = 7.9 Hz), 0.80 (6 H, t, J = 7.4 Hz), 0.53 (6 H, q, J = 7.9 Hz)

在氩气气氛和 0℃ 下, 将正丁基锂 (1.59M 己烷溶液, 0.8mL, 1.27mmol) 加入到化合物 IX-4 (0.3866g, 1.00mmol) 的苯-乙醚 (2: 1) 溶液 (6mL) 中, 在室温下搅拌 1 小时。加入多聚甲醛 (94%, 0.0518g, 1.62mmol), 并在室温下搅拌 4 夜。将反应液倒入 2N 的 HCl 水溶液中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 Na₂SO₄ 脱水。过滤、蒸发, 得到化合物 IX-5 (0.4152g, 定量)。

化合物 IX-5: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.49 (2 H, s), 3.27 (2 H, s), 3.11 (2 H, s), 1.50-3.00 (11 H, brm), 1.45 (4 H, m), 0.91 (9 H, t, J = 8.0 Hz), 0.80 (6 H, t, J = 7.4 Hz), 0.53 (6 H, q, J = 7.9 Hz)。

用正己烷洗涤 NaH (60%, 0.0196g, 0.49mmol), 将其悬浮于 DMF (1mL) 中。在 0℃ 往其中加入化合物 IX-5 (0.1009g, 0.24mmol) 的 DMF (2mL) 溶液后, 在室温下搅拌 1 小时。往该反应液中加入化合物 IX-6 (0.0753g, 0.24mmol) 的 DMF (2mL) 溶液, 在室温下搅拌一夜。将反应液在减压下蒸馏除去溶剂, 将残渣倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用水洗涤有机相, 用 Na_2SO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt: 正己烷 = 1: 7) 纯化残渣, 得到化合物 IX-7 (0.0723g, 54%)。

化合物 IX-7: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.06 (1 H, m), 4.03 (1 H, dd, $J = 7.5, 5.9$ Hz), 3.50 (1 H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.31 (2 H, m), 3.28 (2 H, s), 3.26 (2 H, s), 3.10 (2 H, s), 1.50-3.00 (10 H, brm), 1.59 (2 H, m), 1.46 (4 H, m), 1.40 (3 H, s), 1.35 (3 H, s), 0.91 (9 H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.79 (6 H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.53 (6 H, q, $J = 7.9$ Hz)。

将化合物 IX-7 (0.0723g, 0.13mmol) 溶于甲醇 (4mL) 中, 加入 2N 的 HCl 水溶液 (1mL), 在室温下搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 用醋酸乙酯萃取。用食盐水洗涤有机相, 用 Na_2SO_4 脱水。过滤、蒸发后, 用硅胶柱色谱法 (AcOEt) 纯化残渣, 得到化合物 19 (0.0403g, 77%)。

化合物 19: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.69 (1 H, m), 3.63 (1 H, m), 3.44 (1 H, m), 3.34 (2 H, m), 3.32 (2 H, s), 3.30 (2 H, s), 3.15 (2 H, s), 1.50-3.00 (10 H, brm), 2.43 (1 H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.90 (1 H, dd, $J = 6.6, 4.9$ Hz), 1.87 (1 H, s), 1.62 (2 H, m), 1.46 (4 H, m), 0.83 (6 H, t, $J = 7.5$ Hz)。

试验例 1: HL-60 细胞中的细胞分化诱导检验

对于实施例所得的各化合物, 研究单独以及与 $1 \times 10^{-8}\text{M}$ 的 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 (VD3) 共存场合下的细胞分化诱导作用。按照特开昭 61-76440 号公报中所记载的方法, 使用前骨髓细胞性白血病细胞株 HL-60, 通过形态变化以及硝基蓝四唑 (NBT) 的还原能力的测定,

判定了向粒细胞体系的分化。表中的数值是从 NBT 还原能力算出分化的细胞的比例 (%) 得到的, VD3 表示有关维生素 D₃ 的结果。

被测化合物 (单独) 药理学活性

化合物	浓度 (对数浓度, M)				
	-9	-8	-7	-6	-5
VD3	7	41	75		
1			4	3	7
2		1	7	31	81
3		2	2	47	86
4		2	1	44	73
5		1	1	27	47
6		2	1	3	66
7		1	2	26	81
8	2	10	55	72	81
9	1	5	42	72	75
10	0.5	0.5	0.5	2	34
11	1	12	60	66	47
12	1	0.5	0.5	2	40
13			1	2	4
14			3	2	5
15			3	1	1
16			2	2	5
17			2	2	6
18		2	0.5	2	3
19		2	2	10	58

被测化合物与 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 的 VD3 共存时的药理学活性

化合物	浓度 (对数浓度, M)			
	无	-7	-6	-5
1	21	51	73	72
13	21	34	49	41
14	21	39	41	78
15	21	31	38	51
17	21	39	70	41
18	43	55	63	73
19	43	59	75	91

工业上的可利用性

含有上述式(I)表示的化合物或其生理学上可允许的盐作为有效成分的药物作为维生素D作用剂或者维生素D作用增强剂是有用的。