1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮的合成新方法黄志雄^a 吴成龙^a 桑志培^a 邓勇^{*,a,b}^(a) 四川大学华西药学院 药物化学系 成都 610041^(b) 四川大学华西药学院 靶向药物及释药系统教育部重点实验室 成都 610041

摘要 发展了一条 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮的新合成方法,以价廉、易得的对溴苯酚为原料,在无水碳酸钾作用下与 2-溴乙醛缩二乙醇缩合后用多聚磷酸(PPA)环合得 5-溴苯并呋喃,该中间体与丙烯酸甲酯在 Pd(OAc)₂ 催化下,经 Heck 偶合反应得 3-(苯并呋喃-5-基)丙酸甲酯,在氢氧化钠水溶液中经 Raney Ni 催化氢化和水解一锅反应得 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸,再经二溴代、Friedel-Crafts 酰化反应和氢解脱溴,得 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮,7 步反应总收率 49.9%。该方法原料易得、反应条件温和、操作简便、产物分离纯化容易,收率良好,适合大规模制备 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮。

关键词 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸; 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮; 雷美替胺; 褪黑素受体激动剂; 中间体; 合成

An Improved Synthesis of 1,2,6,7-Tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-oneHuang, Zhixiong^a Wu, Chenglong^a Shang, Zhipei^a Deng, Yong^{*,a,b}^(a) Department of Medicinal Chemistry, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 61004^(b) Key Laboratory of Drug Targeting and Drug Delivery System, Ministry of Education, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041

Abstract A novel process for synthesis of 1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-one, a key intermediate for preparation of ramelteon, a MT₁ and MT₂ melatonin receptor selective agonist, was developed. The key intermediate 3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propanoic acid was synthesized by condensation of *p*-bromophenol with bromoacetaldehyde diethyl acetal in the presence of K₂CO₃ and Friedel-Crafts reaction to give 5-bromobenzofuran, which was subsequently subjected to Heck coupling reaction with methyl acrylate in the presence of palladium acetate, then catalytic hydrogenation and hydrolysis in one pot reaction. Subsequently, 1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-one was synthesized from 3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propanoic acid through bromination, Friedel-Crafts acylation and catalytic hydrogenolysis debromination. The overall yield was about 49.9%. The structures of intermediates and final product were determined by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS techniques. This method has the advantages of easily available starting materials, simply conducted procedures, relatively high yield and easy purification, and is more suitable for scale-up production.

Keywords 3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propanoic acid; 1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-one; ramelteon; melatonin receptor agonist; intermediate; synthesis

1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(**1**)是合成褪黑激素受体激动剂雷美替胺(Ramelteon)的重要中间体^[1],雷美替胺由日本 Takeda 公司研制的选择性褪黑激素 MT₁ 和 MT₂ 受体激动剂,2005 年 9 月以商品名 RozeremTM首次在美国上市,2008 年 5 月该药又在日本

获准销售。临床研究表明,本品对难以入睡型失眠症、慢性失眠和短期失眠疗效确切,毒副作用少,长期使用不产生传统镇静催眠药物所存在的成瘾性和依赖性,是首个不作为特殊管制的失眠症治疗药物^[2,3]。

目前,有较多文献报道了 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并

* E-mail: dengyongy@sohu.com

Received July 18, 2012; revised August 8, 2012; published online August 21, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20672077, 20872099).

国家自然科学基金(Nos. 20672077, 20872099)资助项目。

[5,4-*b*]呋喃-8-酮的合成, 这些方法按照合成策略可分为两类, 即: 先构筑苯并呋喃或 2,3-二氢苯并呋喃环, 再构筑环戊酮环; 或先构筑苯并环戊酮环, 再构筑二氢呋喃环, 具体合成方法如下: (1) Uchikawa 等^[1]以 2,3-二氢苯并呋喃为原料, 先与 *N,N*-二甲基甲酰胺在三氯氧磷作用下经 Vilsmeier 反应, 得 2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛, 然后在 NaH 条件下与 2-(二乙氧磷酰基)乙酸乙酯经 Wittig-Horner 缩合反应, 得 (*E*)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙烯酸乙酯, 依次经催化氢化还原和两次溴代后再水解, 得 3-(6,7-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(**7**), **7** 与氯化亚砷作用制备为酰氯, 经 Friedel-Crafts 酰化环合, 得 4,5-二溴-1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(**8**), 再经 10% Pd/C 催化氢解脱溴得 **1**, 总收率约 28.0%; 在此基础上 Kansal^[4a], Jiang^[4b]和 Urayama^[4c]等对其进行了改良和优化, 总收率分别提高到 34.3%, 45.0%和 47.4%; 但上述方法存在原料价昂、反应条件苛刻、操作繁琐、步骤多、“三废”排放严重, 总收率偏低等不足, 导致 **1** 的生产成本较高。 (2) Zhu 等^[5a]以 6-羟基-1-茚酮为原料, 先与烯丙基溴成醚反应后在 200 °C 经 Claisen 重排, 生成 6-羟基-7-烯丙基-1-茚酮, 其甲醇溶液在 -78 °C 下经 O₃ 氧化生成 2-甲氧基-1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮, 经对甲苯磺酸消除甲醇后再用 10% Pd/C 催化氢化还原得 **1**, 总收率约 31.4%; Wang 等^[5b]对该方法进行了改进, 总收率提高到约 41.3%。该法原料价昂、反应条件苛刻、部分中间体需柱层析纯化, 且总收率偏低等问题。 (3) Cluzeau^[5c]用 3-羟基苯乙酮与乙酸乙烯酯在 Ir(COD)Cl₂ 催化下, 得 3-乙烯氧基苯乙酮, 与苄胺反应后经 Ph₃PRhCl 作用, 得 1-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酮, 与甲醛缩合后在浓硫酸中环合得 **1**, 总收率约 16.5%;

该法虽路线简洁, 但使用价昂且对空气敏感的有机金属催化剂、反应条件苛刻、操作繁琐且总收率低; Cluzeau^[5d]以 2,3-双(2-羟乙基)苯酚为原料, 经 Vilsmeier 试剂氯代后在碱性条件下环合得 4-乙烯基-2,3-二氢苯并呋喃, 在 PdCl₂ 催化下用 O₂ 或 H₂O₂ 氧化得 1-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)乙酮, 再按照上述方法合成 **1**, 该方法原料不易得, 反应条件苛刻, 一些中间体需柱层析纯化, 且文献未报道收率数据。

基于现有文献方法存在的不足, 我们设计了一条以价廉易得的对溴苯酚(**2**)为起始原料的 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮合成新方法, 该方法的关键步骤是以 5-溴苯并呋喃(**4**)为原料, 在醋酸钯催化下经 Heck 反应制备 (*E*)-3-(苯并呋喃-5-基)丙烯酸甲酯(**5**), 其合成路线如图 1 所示。

1 结果与讨论

在对溴苯酚(**2**)与 2-溴乙醛缩二乙醇缩合制备 2-(4-甲基苯氧基)乙醛缩二乙醇(**3**)的反应中, 文献报道在 DMF 中用 NaH^[6a]或 K₂CO₃^[6b]为碱加热反应进行, 试验发现, 由于 DMF 在碱性和较高温度下易分解, 导致反应副产物多, 反应液颜色较深, 且后处理过程中较难蒸除溶剂, 为此, 我们以甲苯替代 DMF 为溶剂, 在 K₂CO₃/聚乙二醇-400 (PEG-400)和催化量的 KI 条件回流反应, 可以定量收率得 **3** 粗品, 其收率和粗品纯度较文献方法提高。化合物 **3** 在多聚磷酸(PPA)作用下经 Friedel-Crafts 反应得 5-溴苯并呋喃(**4**), 该反应以 1,2-二氯乙烷替代文献报道的高毒性苯和氯苯为溶剂^[6a,6b]取得成功, 并以减压蒸馏纯化替代文献报道的硅胶柱层析

图 1 化合物 **1** 的合成路线
Figure 1 Synthetic route of compound **1**

分离, 反应收率与文献方法相当. 在用 Heck 反应制备 (*E*)-3-(苯并呋喃-5-基)丙烯酸甲酯(**5**)的过程中, 我们对该偶合反应条件进行了详细研究(其结果见表 1), 结果表明, 在反应介质为乙腈时, 用底物 2 mol% 的醋酸钯为催化剂、三(邻甲苯基)膦为配基、三乙胺为碱回流反应, 可获得较高产率, 放大制备时仍维持较高收率.

表 1 反应条件对 Heck 反应的影响^a

Table 1 Effect of different reaction conditions on the Heck reaction

Entry	Catalyst	Ligand	Solvent	Base	Yield ^b /%
1	10% Pd/C	Ph ₃ P	DMF	Et ₃ N	20.6
2	PdCl ₂	Ph ₃ P	DMF	Et ₃ N	55.0
3	Pd(OAc) ₂	Ph ₃ P	DMF	Et ₃ N	65.8
4	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	DMF	Et ₃ N	76.0
5	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	NMP	Et ₃ N	80.2
6	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Toluene	Et ₃ N	76.8
7	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	THF	Et ₃ N	69.6
8	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Acetonitrile	Et ₃ N	85.6
9	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Acetonitrile	Na ₂ CO ₃	61.5
10	Pd(OAc) ₂	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Acetonitrile	NaOAc	43.9
11	Pd(OAc) ₂ ^c	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Acetonitrile	Et ₃ N	85.0
12	Pd(OAc) ₂ ^d	(<i>o</i> -Tol) ₃ P	Acetonitrile	Et ₃ N	70.8

^a 化合物 **4** (2 mmol), 丙烯酸甲酯(6 mmol), Catalyst (0.1 mmol), Ligand (0.2 mmol), Base (6 mmol), Solvent (15 mL), 反应时间 15 h, 反应温度 85~90 °C; ^b 分离收率; ^c Catalyst (0.04 mmol); ^d Catalyst (0.02 mmol).

在制备 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(**6**)时, 我们发现可将化合物 **5** 置于氢氧化钠水溶液中, 以 Raney Ni 为催化剂进行催化氢化还原, 可一锅反应制备得到化合物 **6**, 该操作使后处理过程大大简化. 参照文献方法将化合物 **6** 双溴代^[4b], 即可得到 3-(6,7-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(**7**), 在重复文献方法时我们发现, 反应在 40~45 °C 进行 2~3 h 仍有大量原料未反应, 即使将反应时间延长至 10 h 反应程度也无明显改善. 为此, 我们在反应体系中加入催化量的 FeCl₃, 并将反应温度由 40 °C 调整为 60 °C, 反应 6 h 后化合物 **6** 可转化完全, 该步收率由文献报道的 50%~60% 提高到 92%. 目前, 文献报道的 4,5-二溴-1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(**8**)的制备均是先将化合物 **7** 与二氯亚砷回流反应生成酰氯, 减压除去氯化氢和过量二氯亚砷, 所得化合物 **7** 酰氯在 AlCl₃ 催化下经 Friedel-Crafts 酰化反应得化合物 **8**. 该方法在放大制备时存在严重腐蚀性和“三废”问题, 在参照文献[7]基础上, 我们以三聚氯氰(TCT)替代二氯亚砷获得成功, 化合物 **7** 与 TCT 和吡啶在室温条件下可原位生成相应酰氯(其反应机理可参考文献), 然后在反应体系中直接加入 AlCl₃ 进行 Friedel-Crafts 酰化反应, 该改进方法避免了氯化氢的生成, 且简化了操作, 反应收率与文献方法相当. 所得中间体 **8** 再按照文献方法^[1]用 10% Pd/C 催化氢解脱溴, 即得 1,2,6,7-四氢-8*H*-

茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(**1**). 在试验中我们发现, 采用常压加热反应即可高收率获得 **1**, 革除了文献报道的加压操作, 并且反应时间对产率影响较大, 催化氢解时间过长将导致化合物 **1** 的羰基被还原为亚甲基.

2 结论

本文在文献[1]方法的基础上, 对 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(**6**)和 4,5-二溴-1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(**8**)的制备进行了较大改进, 以价廉易得的对溴苯酚(**2**)为起始原料, 在无水碳酸钾作用下与 2-溴乙醛缩二乙醇缩合, 得 2-(4-溴苯氧基)乙醛缩二乙醇(**3**), 化合物 **3** 经 PPA 催化发生 Friedel-Crafts 反应得 5-溴苯并呋喃(**4**), 然后与丙烯酸甲酯在三(邻甲苯基)膦存在下经醋酸钯催化下进行 Heck 反应, 生成(*E*)-3-(苯并呋喃-5-基)丙烯酸甲酯(**5**), 所得 **5** 经 Raney Ni 催化氢化和水解一锅反应得 **6**, 再在 FeCl₃ 催化下进行双溴代得 3-(6,7-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(**7**), 在化合物 **8** 的制备中, 用三聚氯氰和吡啶替代腐蚀性和“三废”严重的二氯亚砷原位生成酰氯, 再经 Friedel-Crafts 酰化反应得 **8**, 最后在常压下经 10% Pd/C 催化氢解脱溴得 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(**1**). 该合成路线未见文献报道, 所用原料易得, 反应条件温和, 后处理简便, 适合放大制备 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮, 总收率为 49.9%.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

IA6304 型熔点仪, 温度计未经校正; Varian INOVA-400 核磁共振仪(溶剂为 CDCl₃, 内标 TMS); Agilent-6210 TOF LC/MS 高分辨质谱仪. 薄层层析用硅胶板为山东烟台化工研究所生产, 用紫外灯或碘显色. 所用试剂除特殊说明外, 均为市售化学试剂.

3.2 2-(4-溴苯氧基)乙醛缩二乙醇(**3**)的合成

对溴苯酚 **2** (50.0 g, 0.29 mol), 2-溴乙醛缩二乙醇 (62.6 g, 0.32 mol), 无水 K₂CO₃ (48.03 g, 0.35 mol), 聚乙二醇-400 (12.0 g, 0.03 mol), 碘化钾 (2.5 g, 0.015 mol) 和甲苯 (500 mL) 混合, 加热回流搅拌反应 12 h, 反应结束后, 冷却至室温, 抽滤, 少量甲苯洗涤滤饼, 滤液及洗液合并后减压蒸除溶剂, 残余物溶于氯仿 (300 mL), 依次用 10% 氢氧化钠水溶液 (50 mL)、饱和 NaCl 水溶液 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得 83.1 g 浅红棕色油状 **3**, 收率定量, 无需进一步纯化直接用于下步反应.

3.3 5-溴苯并呋喃(4)的合成

在反应瓶中加入化合物 **3** (28.92 g, 0.1 mol)、多聚磷酸(50.0 g)和 1,2-二氯乙烷(200 mL), 加热回流搅拌反应 5 h, 反应结束后, 冷却至室温, 加入冰水(150 mL), 搅拌均匀后分出有机层, 依次用 10%碳酸钠水溶液(60 mL)、饱和盐水(50 mL)洗涤, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残余液减压蒸馏, 收集 115~118 °C/3.4 kPa 馏分, 得 16.82 g 淡黄色油状 **4**, 收率 85.3%(文献值^[6a]: 粗品 85.0%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 153.6, 146.2, 129.2, 127.0, 123.8, 115.6, 112.8, 106.2.

3.4 (E)-3-(苯并呋喃-5-基)丙烯酸甲酯(5)的合成

在反应瓶中加入化合物 **4** (10.0 g, 0.05 mol)、丙烯酸甲酯(13.60 mL, 0.152 mol)、三(邻甲苯基)膦(1.54 g, 5.0 mmol)、三乙胺(15.4 g, 0.152 mol)和乙腈(100 mL), 搅拌均匀后, 加入醋酸钨(0.24 g, 1.0 mmol), 氩气保护下加热回流搅拌反应 18 h, 反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入冰水(100 mL), 用乙醚(100 mL $\times$ 3)萃取, 有机层合并后依次用去离子水(50 mL), 10%盐酸水溶液(50 mL)和饱和盐水(50 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯/己烷($V:V=1:1$)重结晶, 得 8.78 g 白色针状结晶 **5**, 收率 86.8%. m.p. 92~94 °C(文献值^[8]: m.p. 91~94 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.81 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, ArCH=), 7.76 (s, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (brs, 2H, Ar-H/Ar-H), 6.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, =CHCOOCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃).

3.5 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(6)的合成

将化合物 **5** (20.22 g, 0.1 mol)、乙醇(50 mL)和 10%氢氧化钠水溶液(50 mL)加入氢化反应釜中, 搅拌至固体全溶后, 加入新鲜制备的 T-1 型 Raney Ni 催化剂(5.0 g), 用氢气置换三次后, 在 50 °C 和 0.5 MPa 氢压下搅拌反应 8 h, 反应结束后, 冷却至室温, 开釜过滤, 少量乙醇洗涤滤饼, 滤液及洗液合并后, 减压蒸除乙醇, 水层用乙醚(50 mL)洗涤后用 10%盐酸水溶液(60 mL)中和至酸性, 抽滤, 干燥, 所得粗品用乙酸乙酯/己烷($V:V=1:1$)重结晶, 得 19.3 g 白色结晶 **6**, 收率 90.0%. m.p. 94~96 °C(文献值^[1]: m.p. 94~96 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H, ArH), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 4.55 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, OCH₂), 3.18 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.89 (t, $J=6.4$

Hz, 2H, ArCH₂), 2.66 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH₂COOH); HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₁O₃ [M-H]⁻ 191.0708, found 191.0710.

3.6 3-(6,7-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(7)的合成

将化合物 **6** (40.42 g, 0.21 mol)、乙酸钠(17.25 g, 0.21 mol)和乙酸(200 mL)混合, 冰浴冷却下加入无水 FeCl₃ (1.62 g, 0.01 mol), 缓慢滴加液溴(43.9 mL, 0.86 mol), 滴毕, 升温至 60 °C 搅拌反应 6 h, 反应结束后, 冷却至室温, 将反应液缓慢倾入亚硫酸钠(110 g, 0.88 mol)溶于水(200 mL)的溶液, 过滤, 滤饼用水洗涤后干燥, 得 67.8 g 类白色固体 **7**, 收率 92.0%. m.p. 176~177 °C(文献值^[4b]: 收率 50.0%); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.06 (s, 1H, Ar-H), 4.67 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.28 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.08 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.66 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH₂); HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀Br₂NaO₃ [M+Na]⁺ 370.8894, found 370.8901.

3.7 4,5-二溴-1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(8)的合成

将化合物 **7** (7.0 g, 0.02 mol)和三聚氯氰(5.52 g, 0.03 mol)溶于二氯甲烷(120 mL)中, 滴加入吡啶(1.6 mL), 室温搅拌反应 30 min, 然后加入三氯化铝(3.2 g, 0.024 mol), 继续室温搅拌反应 1 h, 反应结束后过滤, 滤液依次用 10%的盐酸水溶液(30 mL)、去离子水(50 mL)和饱和盐水(30 mL)洗涤, 有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残余物用乙酸重结晶, 得 8.78 g 浅黄色固体 **8**, 收率 88.5%. m.p. 222~224 °C(文献值^[1]: 收率 89%, m.p. 224~226 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.79 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.07~3.04 (m, 2H), 2.73~2.70 (m, 2H).

3.8 1,2,6,7-四氢-8*H*-茚并[5,4-*b*]呋喃-8-酮(1)的合成

在反应瓶中加入 **8** (6.64 g, 0.02 mol)、乙酸钠(3.4 g, 0.04 mol)和乙酸(70 mL), 搅拌均匀后, 加入 10%钯碳(0.6 g), 用氢气置换 3 次后, 于 60 °C 常压下反应 10 h, 反应结束后过滤, 少量乙酸洗涤滤饼, 滤液及洗液合并后, 减压蒸除溶剂, 残余物用乙醇重结晶, 得 3.25 g 白色固体 **1**, 收率 92.0%. m.p. 132~134 °C(文献值^[1]: 收率 89%, m.p. 133~134 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 4.65 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.48 (t, $J=8.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.08 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.68 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂); HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₁O₂ [M+H]⁺ 175.0759, found 175.0756.

References

- [1] Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Tokunoh, R.; Kawada, M.; Matsumoto, K.; Imai, Y.; Hinuma, S.; Kato, K.; Nishikawa, H.; Hirai, K.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4222.
- [2] Simpson, D.; Curran, M. P. *Drugs* **2008**, *68*, 1901.
- [3] Miyamoto, M. *CNS Neurosci. Ther.* **2009**, *15*, 32.
- [4] (a) Kansal, V. K.; Mistry, D. N.; Vasoya, S. L. *WO 2008151170*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, *150*, 35215].
(b) Jiang, L.; Xia, Z. J.; Chen, Z. X.; Yao, C. *Chin. J. Pharm.* **2009**, *40*, 161 (in Chinese).
(蒋龙, 夏正君, 陈再新, 姚成, 中国医药工业杂志, **2009**, *40*, 161.)
(c) Urayama, S.; Mutou, E.; Inagaki, A.; Okada, T.; Sugisaki, S. *WO 2006030739*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 331252].
- [5] (a) Zhu, Y. W.; Wei, J. J.; Chen, L. *WO 2011044990*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 486197].
(b) Wang, B.; Zhang, L. J.; Fu, K. Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 309.
(c) Cluzeau, J. *WO 2010007022*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 191935].
(d) Cluzeau, J. *WO 2010115897*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 505632].
- [6] (a) Taveras, A. G.; Chao, J.; Biju, P. J.; Yu, Y.; Fine, J. S.; Hipkin, W.; Aki, C. J.; Merritt, J. R.; Li, G.; Baldwin, J. J.; Lai, G.; Wu, M.; Hecker, E. A. *WO 2004033440*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 357355].
(b) Dunn, R.; Xie, W.; Tehim, A. *WO 2009023844*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 237586].
- [7] Kangani, C. O.; Day, B. W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2645.
- [8] Huang, H. Y.; Ishikawa, T.; Peng, C. F.; Tsai, I. L.; Chen, I. S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1146.

(Cheng, F.)