

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 333/50 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910103715.9

[43] 公开日 2009 年 9 月 23 日

[11] 公开号 CN 101538262A

[22] 申请日 2009.4.29

[21] 申请号 200910103715.9

[71] 申请人 中国人民解放军第三军医大学

地址 400038 重庆市沙坪坝区高滩岩正街 30 号

[72] 发明人 周向东 罗圣霖 覃容欣

[74] 专利代理机构 重庆志合专利事务所

代理人 胡荣琿

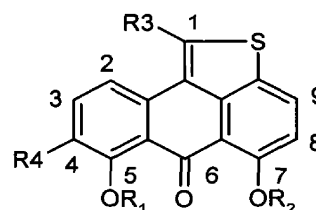
权利要求书 3 页 说明书 26 页

## [54] 发明名称

苔藓蒽噻吩一类物及其合成方法

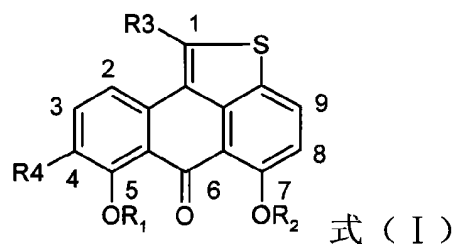
## [57] 摘要

本发明涉及苔藓蒽噻吩一类物及其合成方法，苔藓蒽噻吩一类物具有式(I)的通式结构， $R_1$ 、 $R_2$ 各自独立地为氢、甲基、乙酰基、甲氧基亚甲基、硫酸酯基、磷酸酯基中任意的一种； $R_3$ 为氢、甲基、羟甲基、醛基、羧酸甲酯基、羧基中任意的一种； $R_4$ 为氢、硝基、溴、乙酰基等中任意的一种。其合成方法以廉价易得的 1, 8 - 二羟基 - 9, 10 - 蒽醌为起始原料，经羟基甲基化保护、区域选择性硝化、“两步一锅”法环合、脱保护、钠硼氢 - 甲醇还原、锌粉 - 醋酸还原反应合成苔藓蒽噻吩并由中间体合成去甲苔藓蒽噻吩及其类似物。该方法具有简洁、高效、易于工业化生产的特点，所得苔藓蒽噻吩一类物可作为肿瘤血管生成抑制剂用于癌症治疗。



式 (I)

1. 苔藓蒽噻吩一类物，其特征在于具有式（I）的通用结构：



其中，

$R_1$ 、 $R_2$  各自独立地为氢、甲基、乙酰基、甲氧基亚甲基、硫酸酯基、磷酸酯基中任意的一种；

$R_3$  为氢、甲基、羟甲基、醛基、羧酸甲酯基、羧基中任意的一种；

$R_4$  为氢、硝基、溴、乙酰基中任意的一种。

2. 根据权利要求1所述的苔藓蒽噻吩一类物，其特征在于：

a. 当  $R_1$  和  $R_2$ 、 $R_4$  均为氢， $R_3$  为甲基、羧酸甲酯基、羧基或氢时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 1-甲基-5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩、5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩、5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩或 5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩；

b. 当  $R_1$  和  $R_2$  均为氢， $R_3$  为羧酸甲酯基或氢， $R_4$  为硝基、溴基或乙酰基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 5,7-二羟基-4-硝基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩、5,7-二羟基-4-硝基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩、5,7-二羟基-4-溴-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩或 5,7-二羟基-4-乙酰基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩；

c. 当  $R_1$  和  $R_2$  均为甲基， $R_3$  为羧酸甲酯基、羧基或氢， $R_4$  为氢时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 5,7-二甲氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩、5,7-二甲氧基-1-羧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩或 5,7-二甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩；

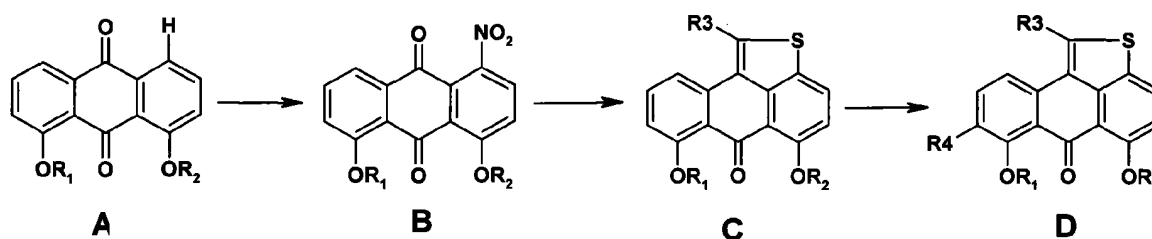
d. 当  $R_1$  和  $R_4$  均为氢， $R_2$  为乙酰基， $R_3$  为羧酸甲酯基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 5-羟基-7-乙酰基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩；

e. 当  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_4$  均为氢， $R_3$  为羟甲基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩；

f. 当  $R_1$ 、 $R_4$  均为氢， $R_2$ 、 $R_3$  均为甲基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 1-甲基-5-羟基-7-甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩；

g. 当  $R_1$  和  $R$  均为氢或甲基， $R_3$  为羧酸甲酯基， $R_4$  为氢，6-酮还原成 6-羟基时，它们的结构分别为 5,6,7-三羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩或 5,7-二甲氧基-6-羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩。

3. 一种苔藓蒽噻吩一类物的合成方法，其特征在于包含以下步骤：



1) 在有机溶剂中，1,8-二羟基-9,10-蒽醌类化合物，在碱的作用下与硫酸二甲酯或碘甲烷反应，转变成 1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌类化合物；

2) 步骤 1) 中获得的 1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌类化合物与酸作用，区域选择性的转变成 4-硝基-1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌化合物；

3) 在有机溶剂中，步骤 2) 获得的 4-硝基-1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌化合物与碱和巯基乙酸甲酯反应，转变成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物；

4) 步骤 3) 所获得的苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物进一步反应转变为权利要求 1 所述的苔藓蒽噻吩和去甲苔藓蒽噻吩及其类似物。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于步骤 2) 中所述的酸为硝酸与浓硫酸，其中浓硫酸与硝酸的体积比为 4: 1。

5. 根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于步骤 1)、3)、4) 中所述的有机溶剂选自四氢呋喃、乙醚、叔丁醇甲醚、冰乙酸、甲醇、乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、一缩乙二醇或二甲亚砜、丙酮、硝基苯，所述碱为氢氧化钾或碳酸钾。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于步骤 3) 中所述的有机溶剂为四氢呋喃、乙醚或叔丁醇甲醚，反应温度为 0~75℃，反应条件为无水无氧。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于所述反应温度为 55~65℃。

8. 根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于步骤 4) 中还包括使用还原剂。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其特征在于所述还原剂为硼氢化钠-甲醇混合物，硼氢化钠与甲醇的摩尔比是 1: 1~25；或者所述有机溶剂为冰乙酸、还原剂为锌粉；或者所述所述有机溶剂为三氟化硼·乙醚、还原剂为氰基硼氢化钠。

10. 根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于步骤 4) 中所述有机溶剂为一缩乙二醇或二甲亚砜，反应温度为 180-240°C；或者所述有机溶剂为硝基苯或 N,N-二甲基甲酰胺，反应试剂为乙酰氯或 3% 溴水；或者所述反应试剂为硝酸与浓硫酸。

## 苔藓蒽噻吩一类物及其合成方法

### 技术领域

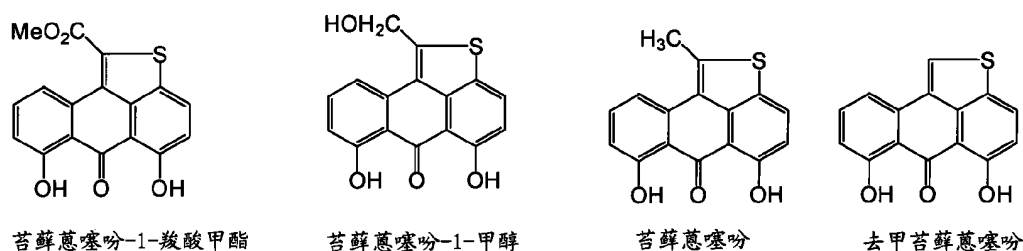
本发明涉及苔藓蒽噻吩一类物及其合成方法，包括苔藓蒽噻吩和去甲苔藓蒽噻吩及其类似物，以及它们的合成方法，具体地说，是一种由1,8-二羟基-9,10-蒽醌类化合物高效合成苔藓蒽噻吩一类物的方法。

### 技术背景

天然产物一直是结构多样性和高生物活性化合物的不竭源泉。早在1993年，shindo等就从苔藓虫*Dakaira subovoidea*中分离得到苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯和苔藓蒽噻吩-1-甲醇，并经波谱分析证实其结构。鼠肝微粒体实验表明：苔藓蒽噻吩-1-甲醇其具有抑制脂质过氧化物形成的活性（Shindo, T.; Sato, A.; Kasanuki, N. et al. *Experientia*. 1993, 49, 177-178）。2006年，Daniel等在苔藓虫*Dakaira subovoidea*的姊妹种属*Watersipora cucullata*中，也分离纯化得到苔藓蒽噻吩-1-甲醇的类似物，并发现它对有丝分裂纺锤具有潜在毒性，并呈剂量依赖方式抑制海胆胚胎细胞分化，其ED<sub>50</sub>为10μM。蛋白质SDS-PAGE证据表明：苔藓虫利用这个化合物作为异种生物抑制剂，通过释放这一化合物到周边海水中与一个78KD的蛋白质偶联而抑制入侵物种的生长（Daniel, R.; Day, R. O. and Robert, S. Jacobs. Novel Anthrathiophene from the marine bryozoan *Watersipora cucullata*. 美国生药学年会会议摘要, P160, 2006）。因此，苔藓蒽噻吩-1-甲醇作为细胞分化抑制剂有望成为新型抗肿瘤新药，同时，对污损生物的生态学研究具有重要意义。

在寻找新的肿瘤诱导的血管生成抑制剂发现新的抗癌药物过程中，一个具有新颖结构的血管生成抑制剂——苔藓蒽噻吩（Byroanthrathiophene）引起人们的关注。2002年Miyamoto小组从苔藓虫*Watersipora subtorquata*的丙酮提取液中分离到苔藓蒽噻吩和苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯（Jeong, S. J.; Higuchi, R.; Miyamoto, T. et al. *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 1344-1345），其中苔藓蒽噻吩对BAEC细胞增殖的血管生成抑制活性最高，并且选择性地抑制bFGF诱导的BAEC微管形成，其IC<sub>50</sub>值为0.005μM。更为重要的是，苔藓蒽噻吩抑制微管形成的活性与时间有关，这就意味着其血管生成抑制活性来源于直接抑制内皮细胞增殖和微管形成，这对于开发具有特异癌细胞靶向的和不易产生抗药性的抗癌新药

具有重要意义。此外, 苔藓蒽噻吩抑制未激活的 BAEC (10%FBS) 生长浓度比 bFGF 诱导的 BAEC 生长所需浓度高 44 倍, 这就表明苔藓蒽噻吩的抗癌活性不太会来源于细胞抑制性和细胞毒性的贡献。较之于其它血管生成抑制剂, 苔藓蒽噻吩代表一类结构新颖的直接血管生成抑制剂。



苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯、苔藓蒽噻吩-1-甲醇和苔藓蒽噻吩是 6H-蒽[1,9-bc]噻吩环系结构中仅有的天然产物。苔藓蒽噻吩类化合物拥有天然罕见的化学结构, 又有很高的体外血管生成抑制活性和细胞分化抑制活性。由于它在苔藓虫中的含量极为微小, 不可能从苔藓虫中大量提取, 因此, 高效合成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯、苔藓蒽噻吩-1-甲醇和苔藓蒽噻吩成为发展新型血管生成抑制剂、细胞分化抑制剂和抗肿瘤新药的前提。

2000 年, Ross Kelly 报道了苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯的合成, 以 5,8-二羟基萘-1,4-二酮为原料, 通过甲磺酰氯保护, Diels-Alder 反应成环构筑蒽醌骨架, 再通过硫代, 环合反应合成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯(Kelly, T. Ross.; Ying Fu; Jeffrey, T. et al, *Orgletter*, 2000, 2, 2351-2352)。由于原料不易获得, Diels-Alder 反应收率较低, 其总收率仅为 6.63%。同时报道以 1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料, 经硫酸-硝酸混酸硝化得 1,8-二羟基-4-硝基-9,10-蒽醌, 再通过硫代, 环合反应合成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯, 硝化反应的区域选择性和收率极低。两条合成路线合成效率低, 且其原料、试剂昂贵, 不易大量合成, 不适合于工业化生产。

2007 年覃容欣报道以 1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料经甲基保护羟基、硝化、硫代、环合、再经 HBr-HOAc 脱甲基保护五步反应, 以 45.8%的总收率合成关键中间体苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯(覃容欣, 罗圣霖, 周向东. 苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯的合成. 第三军医大学学报. 2007, 29(22): 4212-4217)。1,8-二羟基-9,10-蒽醌中的 1,8-二羟基用甲基保护以后, 由于甲氧基强的邻对位定位效应和较大的邻位位阻, 极大提高了硝化反应的 4-位硝化的区域选择定位, 使 1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌收率大大提高, 关键中间体苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯的合成优于以

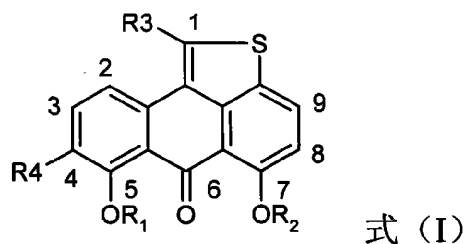
上文献报道。

2008年,周向东以1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料,经甲基保护羟基、硝化、巯代、环合、再经HBr-HOAc脱甲基保护,以较高的收率合成关键中间体——苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯,关键中间体苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯经NaBH<sub>4</sub>选择性还原羧酸甲酯成羟甲基首次合成苔藓蒽噻吩-1-甲醇。苔藓蒽噻吩-1-甲醇经2-碘酰基苯甲酸(2-iodoxybenzoic acid, IBX)氧化得苔藓蒽噻吩-1-甲醛,苔藓蒽噻吩-1-甲醇和苔藓蒽噻吩-1-甲醛经Zn-HOAc选择性还原醛基和羟甲基成甲基,以较高的收率首次成功地合成了苔藓蒽噻吩,并以苔藓蒽噻吩关键中间体——苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯为原料为原料,经锌粉还原反应,以37%收率首次合成去甲苔藓蒽噻吩(周向东,苔藓蒽噻吩及其类似物的合成,中国专利200810070222.5),为此苔藓蒽噻吩化合物的合成研究和新药研究开避了道路。

2008年罗圣霖报道1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料,经硝化、巯代、环合、水解、脱羧五步反应,以10.1%的总收率合成去甲苔藓蒽噻吩。水解反应的条件为KOH-95%乙醇回流反应2小时,脱羧反应条件为DMF作溶剂,180°C反应30分钟(罗圣霖,覃容欣,周向东.血管生成抑制剂候选物——去甲苔藓蒽噻吩的设计合成.第三军医大学学报.2008,30(7):592-594)。由于DMF的沸点为153°C,反应升温至180°C时,有部分DMF和逸出反应体系。

## 发明内容

本发明的目的在于提供一种苔藓蒽噻吩一类物,包括苔藓蒽噻吩和去甲苔藓蒽噻吩及其类似物,其具有式(I)的通式结构:



其中,

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自独立地为氢、甲基、乙酰基、甲氧基亚甲基、硫酸酯基、磷酸酯基中任意的一种;

R<sub>3</sub>为氢、甲基、羟甲基、醛基、羧酸甲酯基、羧基中任意的一种;

$R_4$  为氢、硝、溴基、乙酰基中任意的一种。

本发明的优选实施例中，

a. 当  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_4$  均为氢， $R_3$  为甲基、羧酸甲酯基、羧酸基或氢时，苔藓蒽噻吩一类物的结构分别为 1-甲基-5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩，1）、5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯，2）、5,7-二羟基-1-羧酸基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩-1-甲酸，3）、5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（去甲苔藓蒽噻吩，4）；

b. 当  $R_1$  和  $R_2$  均为氢， $R_3$  为羧酸甲酯基或氢， $R_4$  为硝基、溴或乙酰基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构分别为 5,7-二羟基-4-硝基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（5）、5,7-二羟基-4-硝基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（6）、5,7-二羟基-4-溴-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（7）、5,7-二羟基-4-乙酰基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（8）；

c. 当  $R_1$  和  $R_2$  均为甲基， $R_3$  为羧酸甲酯基、羧酸基或氢， $R_4$  为氢时，苔藓蒽噻吩一类物的结构分别为 5,7-二甲氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（9）、5,7-二甲氧基-1-羧酸基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（10）、5,7-二甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（11）；

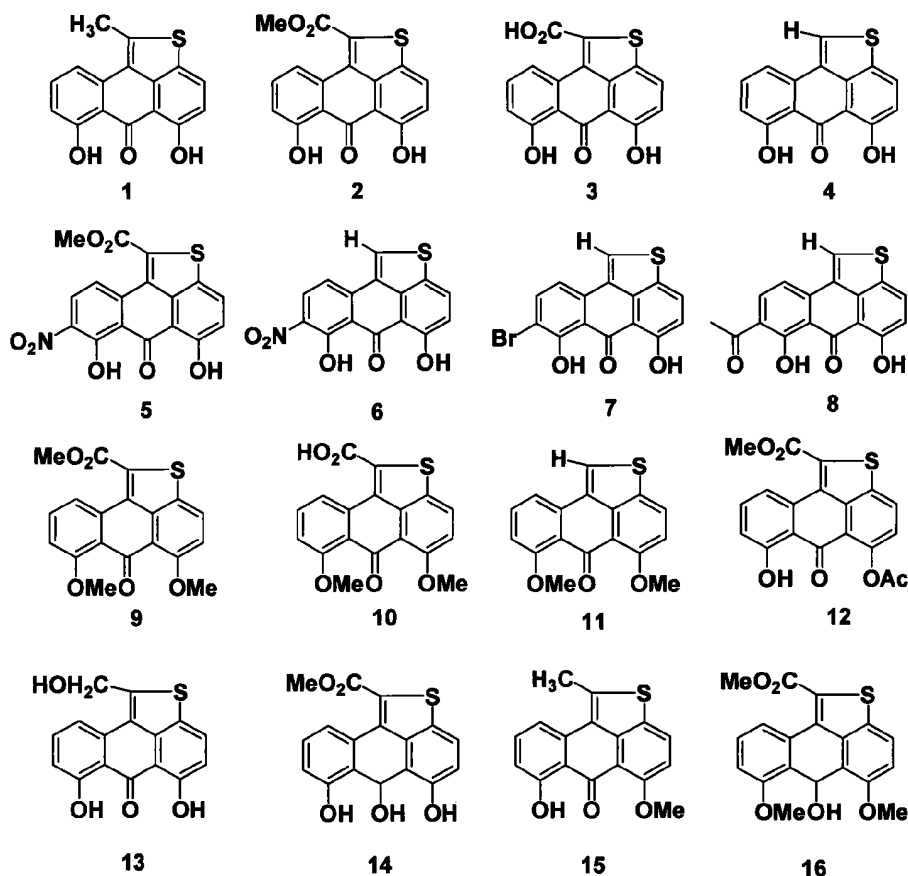
d. 当  $R_1$  和  $R_4$  均为氢， $R_2$  为乙酰基， $R_3$  为羧酸甲酯基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 5-羟基-7-乙酰氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（12）；

e. 当  $R_1$  和  $R_2$ 、 $R_4$  均为氢， $R_3$  为羟甲基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩-1-甲醇，13）；

f. 当  $R_1$ 、 $R_4$  均为氢、 $R_2$ 、 $R_3$  均为甲基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构为 1-甲基-5-羟基-7-甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（15）；

g. 当  $R_1$  和  $R_2$  为氢或甲基， $R_3$  为羧酸甲酯基， $R_4$  为氢，6-酮还原成 6-羟基时，苔藓蒽噻吩一类物的结构分别为 5,6,7-三羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（14）、5,7-二甲氧基-6-羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（16）。





本发明还提供上述的苔藓蒽噻吩一类物的合成方法，其主要包含以下步骤：

1) 在有机溶剂中，1,8-二羟基-9,10-蒽醌类化合物，在碱的作用下与硫酸二甲酯或碘甲烷反应，转变成1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌类化合物；

2) 步骤1)中获得的1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌类化合物与酸作用，区域选择性的转变成4-硝基-1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌化合物；

3) 在有机溶剂中，步骤2)获得的4-硝基-1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌化合物与碱和巯基乙酸甲酯反应，转变成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物；

4) 步骤3)所获得的苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物进一步反应转变为权利要求1所述的苔藓蒽噻吩和去甲苔藓蒽噻吩及其类似物。

上述步骤2)中所述的酸为硝酸与浓硫酸，其中浓硫酸与硝酸的体积比为4:1。

上述步骤1)、3)、4)中所述的有机溶剂选自四氢呋喃、乙醚、叔丁醇甲醚、冰乙酸、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺、一缩乙二醇或二甲亚砜、丙酮、硝

基苯，所述碱为氢氧化钾或碳酸钾。

步骤3)中所述的有机溶剂为四氢呋喃、乙醚或叔丁醇甲醚，反应温度为0~75℃，反应条件为无水无氧。

步骤3)中优选的反应温度为55~65℃。

步骤4)中还包括使用还原剂，还原剂为硼氢化钠-甲醇混合物，硼氢化钠与甲醇的摩尔比是1:1~25；或者所述有机溶剂为冰乙酸、还原剂为锌粉；或者所述有机溶剂为三氟化硼·乙醚、还原剂为氰基硼氢化钠。

步骤4)中所述有机溶剂为一缩乙二醇或二甲亚砜或二甲亚砜，反应温度为180-240℃；或者所述有机溶剂为硝基苯或N,N-二甲基甲酰胺，反应试剂为乙酰氯或3%溴水；或者所述反应试剂为硝酸与浓硫酸。

本发明是专利申请号为200810070222.5的延续，是对该专利方法的改进，该专利方法在苔藓蒽噻吩以及去甲苔藓蒽噻吩的合成过程中，存在反应时间长、收率低、后处理烦琐等缺点，如1,8-二羟基-9,10-蒽醌中羟基的甲基化保护反应采用碳酸钾为碱，反应时间长；硝化反应后处理采用二氯化碳萃取，既不安全又不环保；巯代反应收率低、反应时间长，后处理烦琐、难以大规模合成等。

因此，本发明以1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料，采用氢氧化钾代替碳酸钾进行双甲基化保护反应，大大缩短反应时间，收率接近定量；硝化反应采用大量冰水反复稀释与倾泻的方法代替萃取方法，操作简便、安全，更容易工业化生产；采用单一碳酸钾作碱巯代反应和芳环上的亲核取代反应“两步一锅”的方法环合合成5,7-二甲基苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯，提高了反应收率、缩短反应步骤、简化后处理，更加适宜工业化生产；5,7-二甲基苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯通过脱保护、钠硼氢-甲醇选择性还原、锌粉选择性还原等反应，以较高总收率合成苔藓蒽噻吩；并以苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯为原料，经水解、脱羧两步反应，改进合成去甲苔藓蒽噻吩的方法，代替了该专利方法中的醋酸/锌粉还原反应法，使脱羧一步的收率从37%提高至定量，改进罗圣霖的方法，用1%的KOH-MeOH代替KOH-95%乙醇水解苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯，在室温下反应5~10小时，定量获得苔藓蒽噻吩-1-甲酸，用沸点更高、更稳定的一缩二乙二醇(bp: 245℃)代替DMF(bp: 153℃)，升温至180~200℃反应5~10分钟，定量得到去甲苔藓蒽噻吩。上述改进合成方法具有简洁、高效、更易于工业化的优点。同时，本

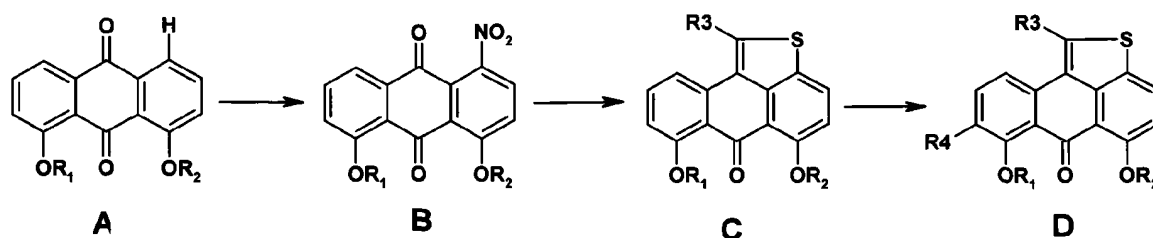
发明还合成了苔藓蒽噻吩及去甲苔藓蒽噻吩的新的类似物，为建立苔藓蒽噻吩抑制肿瘤血管生成的构效关系以及筛选出选择性好、毒性低、活性强的血管生成抑制剂奠定了基础。

本发明所涉及的合成方法，简化了反应步骤，缩短了反应时间，提高了收率，反应条件温和，更适用于工业化生产。

## 具体实施方式

本发明的技术方案是：

本发明的方法是：1,8-二羟基-9,10-蒽醌类化合物的分子中具有不同的羟基，但都经适当的保护基保护。



以 1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料，以氢氧化钾作碱，缩短了羟基的甲基化保护反应时间；以大量冰水反复稀释后倾泻法提高硝化反应后处理的操作安全性以及反应收率；以单一碳酸钾作碱“两步一锅”环合合成苔藓蒽噻吩关键中间体、经脱保护、两次选择性还原等反应，高收率的合成苔藓蒽噻吩，并以苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯为原料，经 2 步反应，高收率合成去甲苔藓蒽噻吩。同时，本发明以苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯、去甲苔藓蒽噻吩为原料，通过硝化、溴代、傅-克酰化等亲电取代反应，合成了新的苔藓蒽噻吩一类物。

苔藓蒽噻吩一类物的制备方法是：

(1) 在丙酮中，1,8-二羟基-9,10-蒽醌类化合物 A ( $R_1$ 、 $R_2$  为 H) 与硫酸二甲酯或碘甲烷在氢氧化钾作用下，在室温至回流温度反应 3~20 小时转变成 1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌类化合物 A ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基)；1,8-二羟基-9,10-蒽醌类化合物 A ( $R_1$ 、 $R_2$  为 H) 与硫酸二甲酯、氢氧化钾的摩尔比是 1: 2~8: 2~6；所得产物用乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(2) 以浓硫酸作溶剂，1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌类化合物 A ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基)在冰水浴 (0~5℃) 中，与混酸 (浓硫酸：浓硝酸体积比为 4: 1) 反应 1~5

小时，区域选择性硝化转变成 1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌化合物 **B** ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基)；1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌类化合物 **A** 与混酸（以硝酸为标准）的摩尔比是 1: 1~3；所得产物用大量水反复稀释与倾泻的方法，除去混酸，所得产物即 1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，经乙酸乙酯或丙酮或醋酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(3) 在四氢呋喃或乙醚或叔丁醇甲醚溶剂中，于 0~75℃ 下，但在 55~65℃ 时反应最佳，1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌化合物 **B** ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基) 与碱（碳酸钾或碳酸钠）反应 5~20 分钟后，加入巯基乙酸甲酯，反应 10~120 小时，两步一锅环合，转变成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基； $R_3$  为羧酸甲酯基)；反应条件为无水无氧，1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌化合物 **B** 与碱、巯基乙酸甲酯的摩尔比是 1: 1~6: 1~9；所得产物即 5,7-二甲氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩，经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(4) 在冰乙酸溶液中，苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基； $R_3$  为羧酸甲酯基) 与 40% 氢溴酸在回流条件下反应 1~8 小时，去甲基保护得到苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢， $R_3$  为羧酸甲酯基)；苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基； $R_3$  为羧酸甲酯基) 与氢溴酸的摩尔比为 1: 4；所得产物即 5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯），用乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(5) 在四氢呋喃或乙醚或叔丁醇甲醚中，在 0℃ ~ 室温下，加入还原剂（硼氢化钠—甲醇混合物），硼氢化钠与甲醇的摩尔比是 1: 1~25，搅拌 20~30 分钟后，加入苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢， $R_3$  为羧酸甲酯基)，反应 0.5~5 小时，转变成苔藓蒽噻吩-1-甲醇类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢， $R_3$  为羟甲基)；苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢， $R_3$  为羧酸甲酯基) 与硼氢化钠的摩尔比是 1: 1~25；所得产物即苔藓蒽噻吩-1-甲醇（5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩），经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(6) 在冰乙酸中，苔藓蒽噻吩-1-甲醇类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢， $R_3$  为羟甲基) 在室温至回流温度下，经活化的锌粉还原羟甲基为甲基得苔藓蒽噻吩 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢， $R_3$  为甲基)；苔藓蒽噻吩-1-甲醇类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢， $R_3$

为羟甲基)与锌粉的摩尔比是1:1~20;所得产物即苔藓蒽噻吩(1-甲基-5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩),经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(7) 在1~5%的氢氧化钾-甲醇溶液中,苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢或甲基;  $R_3$  为羧酸甲酯基)在室温下,搅拌反应5~10小时得苔藓蒽噻吩-1-甲酸类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢或甲基,  $R_3$  为羧基);苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢或甲基;  $R_3$  为羧酸甲酯基)与1~5%的氢氧化钾-甲醇溶液的质量-体积比是1:10~50;所得产物即5,7-二羟基-1-羧酸基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩(苔藓蒽噻吩-1-甲酸)或5,7-二甲氧基-1-羧酸基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩),经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(8) 在一缩乙二醇或二甲亚砜中,苔藓蒽噻吩-1-羧酸类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢、甲氧基;  $R_3$  为羧基)在180~240°C下,脱羧得去甲苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢或甲氧基,  $R_3$  为氢);所得产物即5,7-二甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩或5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩(去甲苔藓蒽噻吩),经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(9) 在浓硫酸中,在-10~0°C下,苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  均为氢,  $R_3$  为氢或羧酸甲酯基)与混酸(浓硫酸:浓硝酸的体积比为4:1)反应0.5~5小时,得4-硝基-苔藓蒽噻吩类化合物 **D** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢,  $R_3$  为氢或羧酸甲酯基,  $R_4$  为硝基);苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  均为氢,  $R_3$  为氢或羧酸甲酯基)与混酸的摩尔比(以硝酸为标准)是1:0.8~2.0;所得产物即5,7-二羟基-4-硝基-6-酮-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩或5,7-二羟基-4-硝基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩),经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(10) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺溶剂中,在-10~45°C下,苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  均为氢)与3%的溴水进行亲电取代,反应0.5~5小时,得4-溴-苔藓蒽噻吩类化合物 **D** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  为氢,  $R_4$  为溴);所得产物即5,7-二羟基-4-溴-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩,经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(11) 在硝基苯中,在-10~45°C下,苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  为氢,  $R_3$  为氢或羧酸甲酯基)在无水三氯化铝作用下,与乙酰氯进行傅-克反应0.5~5小时,得4-乙酰基-苔藓蒽噻吩类化合物 **D** ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢,  $R_3$  为氢,  $R_4$

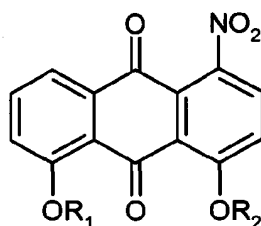
为乙酰基)或苔藓蒽噻吩类化合物 **D** ( $R_1$ 、 $R_4$  为氢,  $R_2$  为乙酰基,  $R_3$  为羧酸甲酯基); 苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  为氢,  $R_3$  为氢或羧酸甲酯基)与无水三氯化铝、乙酰氯的摩尔比为 1: 12: 15, 反应在无水条件下进行; 所得产物即 5,7-二羟基-4-乙酰基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩或 5-羟基-7-乙酰基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩, 经乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(12) 在丙酮中, 苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  均为氢,  $R_3$  为甲基)与硫酸二甲酯在氢氧化钾作用下, 室温至回流温度反应 1~10 小时转变成苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$  为氢,  $R_2$ 、 $R_3$  均为甲基); 苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  均为氢,  $R_3$  为甲基)与硫酸二甲酯、氢氧化钾的摩尔比是 1: 2~8: 2~6; 所得产物即 1-甲基-5-羟基-7-甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩, 用乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(13) 在四氢呋喃中, 苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  为氢;  $R_3$  为羧酸甲酯基)与三氟化硼-乙醚液反应 0.5~1 小时后, 加入氰基硼氢化钠反应 1~5 小时, 得 6-羟基-苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯 ( $R_1$ 、 $R_2$  为氢,  $R_3$  为羧酸甲酯基, 6-酮还原成 6-羟基); 苔藓蒽噻吩类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$  为氢;  $R_3$  为羧酸甲酯基)与氰基硼氢化钠的摩尔比为 1: 5~15; 所得产物即 5,7-二羟基-6-羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩, 用乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

(14) 在冰醋酸中, 苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基,  $R_3$  为羧酸甲酯基)在室温至回流温度下, 经活化的锌粉还原得 6-羟基-苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯 ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基,  $R_3$  为羧酸甲酯基, 6-酮还原成 6-羟基); 苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯类化合物 **C** ( $R_1$ 、 $R_2$  为甲基,  $R_3$  为羧酸甲酯基)与锌粉的摩尔比是 1: 1~20; 所得产物即苔藓蒽噻吩 (5,7-二甲氧基-6-羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩), 用乙酸乙酯或丙酮或乙酸或甲醇或乙醇重结晶纯化。

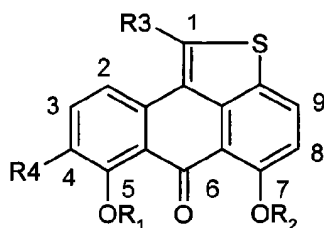
采用本发明的方法可以获得如下结构的 1,8-二羟基-4-硝基-9,10-蒽醌类化合物:



其中,  $R_1$ 、 $R_2$  各自独立地为氢、甲基、乙酰基、甲氧基亚甲基、硫酸酯基、

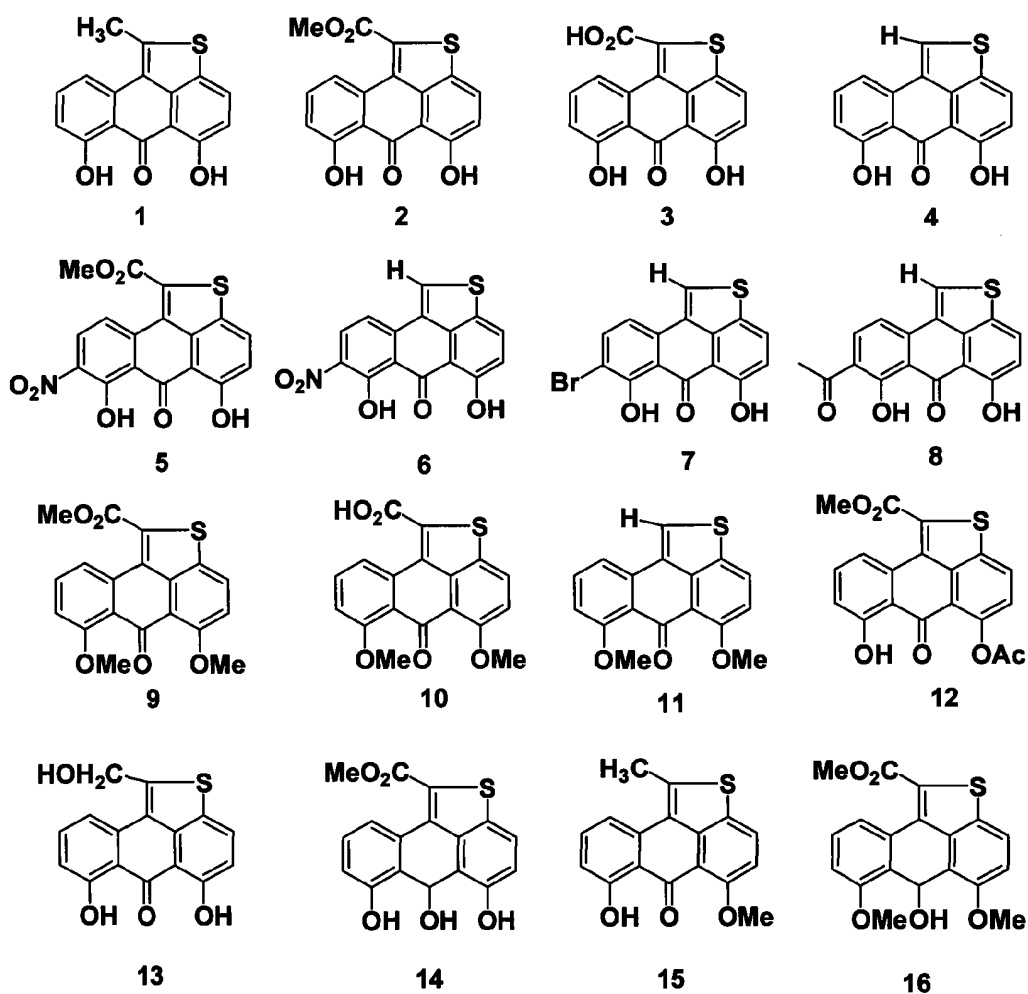
磷酸基；换言之，可以分别是如下结构的化合物，如：1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，1-羟基-8-甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，8-羟基-1-甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，1,8-二羟基-4-硝基-9,10-蒽醌，1,8-二乙酰氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，1-羟基-8-乙酰氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，8-羟基-1-乙酰氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，1,8-二甲氧基亚甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，1-羟基-8-甲氧基亚甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，8-羟基-1-甲氧基亚甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌，1,8-二硫酸酯基-4-硝基-9,10-蒽醌，1-羟基-8-硫酸酯基-4-硝基-9,10-蒽醌，8-羟基-4-硝基-1-硫酸酯基-9,10-蒽醌，4-硝基-1,8-二磷酸基-9,10-蒽醌，1-羟基-4-硝基-8-磷酸基-9,10-蒽醌，8-羟基-4-硝基-1-磷酸基-9,10-蒽醌等。

采用本发明的方法可以获得如下结构的苔藓蒽噻吩一类物（具有 6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩的母核结构）：



其中， $R_1$ 、 $R_2$  各自独立地为氢、甲基、乙酰基、甲氧基亚甲基、硫酸酯基、磷酸酯基中任意的一种； $R_3$  为氢、甲基、羟甲基、醛基、羧酸甲酯基、羧基中任意的一种； $R_4$  为氢、硝基、溴基、乙酰基中任意的一种；换言之，可以分别是如下结构的化合物，如：当  $R_1$  和  $R_2$ 、 $R_4$  均为氢， $R_3$  为甲基、羧酸甲酯基、羧基、氢时，它们的结构分别为 1-甲基-5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩，1）、5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯，2）、5,7-二羟基-1-羧酸基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（苔藓蒽噻吩-1-甲酸，3）、5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（去甲苔藓蒽噻吩，4）；当  $R_1$  和  $R_2$  均为氢， $R_3$  为羧酸甲酯基、氢， $R_4$  为硝基、溴、乙酰基时，它们的结构分别为 5,7-二羟基-4-硝基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（5）、5,7-二羟基-4-硝基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（6）、5,7-二羟基-4-溴-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（7）、5,7-二羟基-4-乙酰基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（8）；当  $R_1$  和  $R_2$  均为甲基， $R_3$  为羧酸甲酯基、羧基、氢， $R_4$  为氢时，它们的结构分别为 5,7-二甲氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（9）、5,7-二甲氧基-1-羧酸基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（10）、5,7-二甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩（11）；当  $R_1$  和  $R_4$  均为氢，

$R_2$  为乙酰基,  $R_3$  为羧酸甲酯基时, 它的结构为 5-羟基-7-乙酰氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (12); 当  $R_1$  和  $R_2$ 、 $R_4$  均为氢,  $R_3$  为羟甲基时, 它的结构为 5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (苔藓蒽噻吩-1-甲醇, 13); 当  $R_1$ 、 $R_4$  均为氢、 $R_2$ 、 $R_3$  均为甲基时, 它的结构为 1-甲基-5-羟基-7-甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (15); 当  $R_1$  和  $R_2$  为氢或甲基,  $R_3$  为羧酸甲酯基,  $R_4$  为氢, 6-酮还原成 6-羟基时, 它们的结构分别为 5,6,7-三羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (14)、5,7-二甲氧基-6-羟基-1-羧酸甲酯基-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (16)。



本发明中涉及的合成原料 1,8-二羟基-9,10-蒽醌类化合物是重要的化工原料, 成本低廉, 易于获得。

本发明中羟基保护采用氢氧化钾作强碱, 硫酸二甲酯或碘甲烷为甲基化试剂, 大大缩短了保护反应时间, 收率提高接近定量。

本发明中硝化反应后处理采用大量冰水反复稀释与倾泻法的方法, 除去混酸溶剂, 具有安全、简便和易于工业化的特点。



本发明中涉及苔藓蒽噻吩一类物的关键中间体——1,8-二甲基苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯（5,7-二甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩-1-羧酸甲酯）的“两步一锅”环合新的合成方法，极大地提高了关键中间体的合成效率，具有成本低、路线短、收率高、适合于工业化生产等特点。苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯的大量合成的实现，为苔藓蒽噻吩一类物的合成打下了坚实基础。

本发明中涉及去甲苔藓蒽噻吩（5,7-二羟基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩）的新法合成，该合成方法具有经济、高效、快速等特点。去甲苔藓蒽噻吩的大量合成，为研究苔藓蒽噻吩一类物的构效关系，提供典型的候选物。

本发明中涉及合成新的苔藓蒽噻吩一类物的方法，该合成方法具有合成路线短、反应条件温和、成本低、能够得到结构多样化的类似物等特点，本发明中涉及的苔藓蒽噻吩一类物具有潜在的直接血管生成抑制活性，可作为新型血管生成抑制剂、细胞分化抑制剂和作为抗肿瘤等候选药物。

通过以下实施例有助于进一步理解本发明，但并不能限制本发明的内容。

#### 所用材料、试剂和仪器

本实施例中所用试剂均为化学纯；

所有反应均以薄层层析跟踪，使用烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂所生产的高效薄层层析硅胶板（型号 CF-254），磷钼酸、钼酸铵、高锰酸钾或碘显色。

柱层析用烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂生产的层析硅胶（10-40 $\mu$ ），层析用石油醚均为 AR 60~90℃。

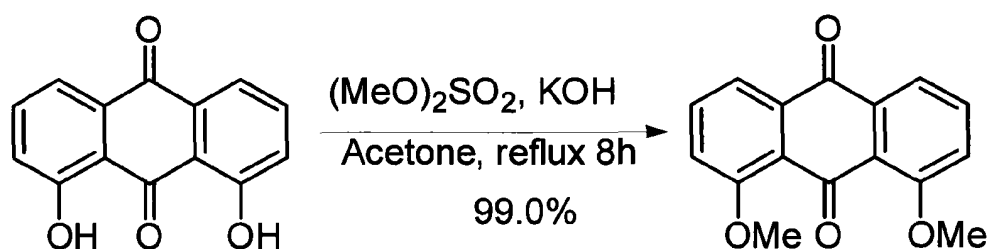
乙醚和四氢呋喃用前用钠丝预处理，用时均在氮气保护下以钠和二苯甲酮回流至蓝色蒸出待用。

二氯甲烷以氢化钙回流数小时后蒸出待用。

熔点用上海精密科学仪器有限公司生产的 WRR 熔点仪测定。

所有化合物  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 由美国 Varian 公司生产的 Mercury Plus-400 核磁共振谱仪测定，TMS 作内标，未经特殊说明，均用  $\text{CDCl}_3$  作溶剂， $\delta$  值单位为 ppm。质谱由 HP5989A 型质谱仪测定，IR 由 Testscan Shimadzu FTIR 8000 series 测定。

#### **实施例 1 制备 1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌**



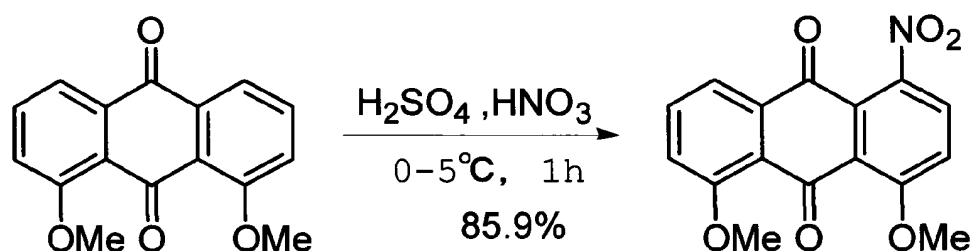
在 1000ml 三颈瓶中加入 28.520gKOH (0.509mol), 20.589g1,8-二羟基-9,10-蒽醌 (0.086mol), 1300ml 丙酮, 机械搅拌, 加热至 65℃, 回流 30 分钟后, 缓慢滴入 100ml 硫酸二甲酯 (1.057mol), 回流反应 10 小时, 减压除去 800ml 丙酮, 反应混合物倒入 1200ml 水中, 大量黄色沉淀析出, 抽滤, 3×100ml 水洗涤至中性, 乙酸乙酯重结晶, 得淡黄色针状晶体 22.818g, 收率 99.0%。熔点: 220.9~223.4℃;

产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta_{\text{ppm}}$ : 4.013(s, 6H, 1,8- $\text{OCH}_3$ ), 7.316(d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ , 2,7-H), 7.641(t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ , 3,6-H), 7.848(d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ , 4,5-H);  $^{13}\text{C NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta_{\text{ppm}}$ : 56.518(1,8- $\text{OCH}_3$ ), 118.018(2,7-C), 118.902(4,5-C), 124.012(1a, 8a-C), 133.877(3,6-C), 134.746(4a,5a-C), 159.431(1,8-C), 184.002(9,10-C);

经红外检测, 数据如下:  $\text{IR}(\text{KBr 压片})\text{cm}^{-1}$ : 1662.5, 1587.3;

经紫外检测, 数据如下:  $\text{UV}(\text{EtOAc})\lambda_{\text{max}}$ : 378.0nm。

## 实施例2 制备 1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌



在 250ml 圆底烧瓶中加入 180ml 浓硫酸, 0~5℃下分批加入 10.588g 1,8-二甲氧基-9,10-蒽醌(0.040 mol)后, 滴入 20ml 混酸(4ml 70%硝酸与 16ml 98%浓硫酸)(硝酸, 0.090 mol), 于 0~5℃反应 1 小时后, TLC 表明反应结束。搅拌下反应混合物慢慢倾入冰水中, 析出大量黄色沉淀, 静置 10 分钟后倾泻反应混合物上层清液, 慢慢加入 200ml 冰水, 如此反复加冰水、倾泻至中性, 抽滤, 干燥得粗品 11.954g, 丙酮重结晶, 得纯产品 10.767 g, 收率 85.9%。熔点: 238.8~240.9℃;

产物经核磁共振检测,数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 4.023(s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 4.071(s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>), 7.311(d, 1H, J=8.4Hz, 7-H), 7.344(dd, 1H, J<sub>1</sub>=8Hz, J<sub>2</sub>=0.8Hz, 3-H), 7.676(t, 1H, J=8Hz, 6-H), 7.727(d, 1H, J=8.8Hz, 5-H), 7.739(dd, 1H, J=8Hz, 0.8Hz, 2-H);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 56.537(8-OCH<sub>3</sub>), 57.051(1-OCH<sub>3</sub>), 116.863(7-C), 118.284(2-C), 119.027(5-C), 123.021(8a-C), 123.875(1a-C), 127.982(5a-C), 128.314(6-C), 134.582(4a-C), 134.651(3-C), 141.872 (4-C), 159.222 (8-C), 160.769(1-C), 180.588(9-C), 181.388 (10-C);

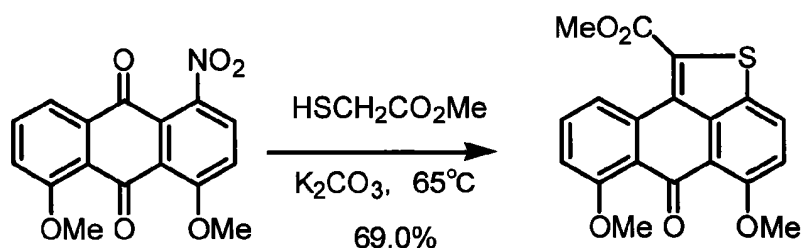
经质谱检测,数据如下: ESI-MS(m/z): 314(M<sup>+</sup>+1);

经红外检测,数据如下: IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 1678.0, 1587.3;

经紫外检测,数据如下: UV(EtOAc)  $\lambda_{\text{max}}$ : 379.0nm;

经高分辨质谱(HR-MSI-MS)检测,数据如下: 计算值( $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_6+\text{H}^+$ ): 314.0635; 实测值: 314.0654。

### 实施例3 制备5,7-二甲氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩



在干燥的三颈瓶中加入 8.910g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.065mol), 真空火焰干燥后, 通入  $\text{N}_2$ , 加入 60ml 新蒸 THF 和 6.5ml 巯基乙酸甲酯 (0.074mol), 室温搅拌 5min 后, 滴入用 350ml THF 溶解的 5.005g 1,8-二甲氧基-4-硝基-9,10-蒽醌 (0.016mol), 1 小时滴加完毕后, 维持内温  $65^\circ\text{C}$  下, 搅拌反应 20 小时, TLC 显示原料消失。停止反应, 趁热过滤, 减压除去溶剂得油状物, 加入 15ml 冰冷的乙酸乙酯析出大量红色固体, 静置 1 小时后, 过滤、干燥得红色固体 2.596g; 另将第一次滤饼用 18% 盐酸酸化至 pH 为 2~3, 200ml 乙酸乙酯萃取, NaCl 饱和液  $3\times 50\text{ ml}$  洗涤, 无水  $\text{NaSO}_4$  干燥, 浓缩得红色固体 1.528g, 合并共得 4.124g。用乙酸乙酯重结晶得红色针状晶体 3.908 g, 收率 69.0 %。熔点:  $205.7\sim 208.4^\circ\text{C}$ ;

产物经核磁共振检测,数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 4.012(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.044(s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>), 4.100(s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 7.141(d, 1H, J=8.4Hz, 4-H), 7.371(d, 1H, J=8.4Hz, 8-H), 7.583(t, 1H, J=8.4Hz, 3-H), 7.997(d, 1H, J=8.8Hz, 2-H),

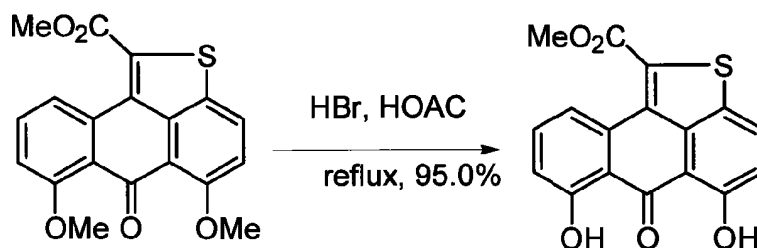
8.492(dd, 1H,  $J_1=7.6\text{Hz}$ ,  $J_2=0.4\text{Hz}$ , 9-H);  $^{13}\text{CNMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta_{\text{ppm}}$ : 53.165 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 56.484(7-OCH<sub>3</sub>), 56.888(5-OCH<sub>3</sub>), 113.445(8-C), 114.409(2-C), 118.631 (6a-C), 120.033(4-C), 122.415(5a-C), 127.586(9-C), 129.293(1-C), 131.351 (9a-C), 131.930(1b-C), 132.818(3-C), 133.077(9b-C), 138.953(1a-C), 159.287(7-C), 160.921 (5-C), 163.848( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 182.554(6-C);

经质谱检测, 数据如下: ESI-MS( $m/z$ ): 355( $M^++1$ );

经紫外检测, 数据如下: UV(EtOAc) $\lambda_{\text{max}}$ : 336.9, 407.0;

经高分辨质谱 (HR-MSI-MS) 检测, 数据如下: 计算值 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{SO}_5+\text{H}^+$ ): 355.0640; 实测值: 355.0641。

#### 实施例4 制备5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 (苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯)



在 50ml 圆底烧瓶中加入 500mg 5,7-二甲氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 (1.412mmol), 30ml HOAc, 升温至回流, 溶解后滴加 4ml 40% HBr(4.23 mmol), 回流反应 1 小时, TLC 显示反应结束, 冷却至室温, 有大量红色固体析出, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 乙酸乙酯重结晶, 得深黄色针状晶体 437mg(1.340 mmol), 收率 95.0%。熔点: 229.7~233.5℃;

产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3, \delta_{\text{ppm}})$ : 4.05(s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 7.121(dd, 1H,  $J_1=7.6\text{Hz}$ ,  $J_2=1.2\text{Hz}$ , 4-H), 7.262(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ , 8-H), 7.674(t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3-H), 8.020(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2-H), 8.859(dd, 1H,  $J_1=7.6\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 9-H), 12.362(s, 1H, 7-OH), 13.131(s, 1H, 5-OH);  $^{13}\text{CNMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta_{\text{ppm}}$ : 53.279(1-OCH<sub>3</sub>), 111.238(6a-C), 115.137(5a-C), 118.753(8-C), 119.420 (2-C), 120.094(4-C), 128.668(1-C), 129.937(9a-C), 131.008(9-C), 132.746(1b-C), 134.030 (9b-C), 136.518(3-C), 137.151(1a-C), 163.181(7-C), 163.269(5-C), 163.905(1-CO<sub>2</sub>H), 190.732 (6-C);

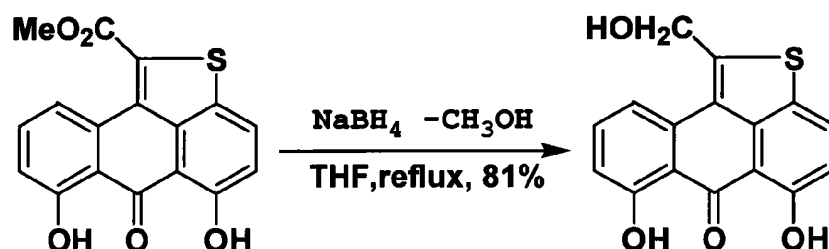
经质谱检测，数据如下：ESI-MS( $m/z$ ): 326( $M^+$ ), 295, 268;

经红外检测，数据如下：IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 1716.5, 1606.6;

经紫外检测，数据如下：UV(EtOAc)  $\lambda_{\text{max}}$ : 450 nm;

经高分辨质谱 (HR-MSI-MS) 检测，数据如下：计算值 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{SO}_5\text{-H}^+$ ): 325.0171; 实测值: 325.0169。

**实施例 5 制备 5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (苔藓蒽噻吩-1-甲醇) :**



50ml 三颈瓶在氮气保护下，真空火焰干燥，冷却后加入 5ml 新蒸四氢呋喃，冰水浴下加入 117mg 硼氢化钠 (3.07mmol) 和 1.2ml 甲醇 (10mmol)，待硼氢化钠消失后滴加用 10ml 四氢呋喃溶解的 100mg 5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (0.307mmol)，室温搅拌，薄层层析显示原料消失，加入 5% 稀盐酸，析出白色沉淀，过滤，滤液用乙酸乙酯和稀酸水萃取至水相无色，减压除去溶剂，乙酸乙酯重结晶，得黄色针状晶体 68mg (0.230mmol)，收率 81%。熔点:  $> 260^\circ\text{C}$  (文献数据，熔点:  $> 260^\circ\text{C}$ )；

产品经核磁共振检测，数据如下： $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 5.209(d, 2H,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.560(t, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6.995(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ , 4-H), 7.121(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ , 8-H), 7.242(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ , 2-H), 7.743 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ , 3-H), 8.332(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ , 9-H), 11.781(s, 1H, 7-OH), 13.155(s, 1H, 5-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR (400MHz, DMSO)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 60.320(11-C), 109.755(6a-C), 114.270(8-C), 115.097(2-C), 117.147(4-C), 119.251(5a-C), 125.599(1-C), 131.955(9a-C), 133.556(9-C), 136.376(1b-C), 137.344 (3-C), 159.133(9b-C), 161.023(1a-C), 162.680 (7-C), 162.974(5-C), 189.629(6-C);

经质谱检测，数据如下：EI-MS( $m/z$ ): 298( $M^+$ ), 281, 269, 57, 43;

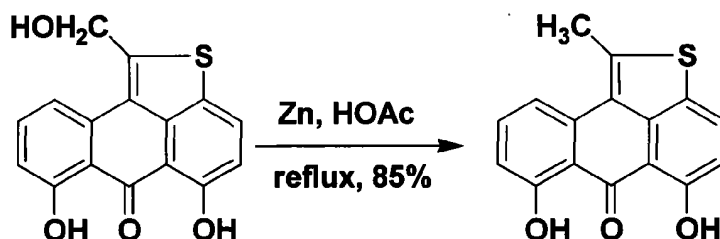
经红外检测，数据如下：IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 1602.7, 1568.0, 3477.4;

经紫外检测 UV(MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$ : 438.0nm;

经高分辨质谱 (HR-MSI-MS) 检测，数据如下：计算值 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{SO}_4\text{-H}^+$ ):

297.0222; 实测值: 297.0238。

#### 实施例6 制备 1-甲基-5,7-二羟基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 (苔藓蒽噻吩)



25ml 圆底烧瓶中加入 740mg 锌粉, 2ml 乙酸, 活化半小时后, 吸出上层白色悬浮物, 加入 40mg 5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩(0.134mmol), 再补加 1ml 乙酸, 升温至回流, TLC 显示反应结束, 加入二氯甲烷搅拌半小时, 用带有硅藻土的砂心漏斗抽滤, 反复用二氯甲烷洗涤, 滤液用饱和氯化钠洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 乙酸乙酯重结晶, 得黄色针状晶体 32mg (0.114mmol), 产率 85%。熔点:  $>270^{\circ}\text{C}$  (文献数据, 熔点:  $>260^{\circ}\text{C}$ );

产品经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta_{\text{ppm}}$ : 2.995(s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ), 7.000(dd, 1H,  $J_1=8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 4-H), 7.085(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , 8-H), 7.582(d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ , 2-H), 7.646(t, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , 3-H), 7.934(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ , 9-H), 12.072(s, 1H, 7-OH), 13.262(s, 1H, 5-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta_{\text{ppm}}$ : 18.377(1- $\text{CH}_3$ ), 110.964(6a-C), 115.000(8-C), 115.217(2-C), 115.720(4-C), 115.868(5a-C), 122.628(1-C), 125.387(9a-C), 130.391(9-C), 135.226(1b-C), 135.889(3-C), 135.294(9b-C), 147.485(1a-C), 162.289(7-C), 164.183(5-C), 191.155(6-C);

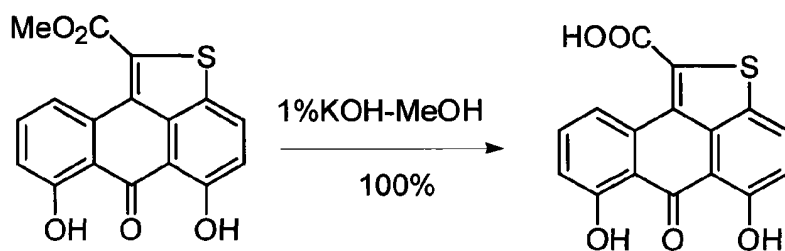
经质谱检测, 数据如下: EI-MS( $m/z$ ): 282( $\text{M}^+$ ), 268, 253;

经红外检测, 数据如下: IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 1606.6;

经紫外检测, 数据如下: UV(EtOAc)  $\lambda_{\text{max}}$ : 433.0nm;

经高分辨质谱 (HR-MSI-MS) 检测, 数据如下: 计算值 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{SO}_3+\text{H}^+$ ): 283.0429; 实测值: 283.0434。

#### 实施例7 制备 5,7-二羟基-1-羧酸基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 (苔藓蒽噻吩-1-甲酸)



50ml 单颈瓶中加入 0.500g 苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯(1.534mmol), 10ml 1% KOH-MeOH, 室温搅拌, 反应 5~10 小时后, TLC 显示反应结束。加入 5%稀盐酸至 PH 为 2~3, 有大量固体析出, 抽滤, 水洗至中性, 干燥得 0.478g 黄色粉末固体, 收率定量。熔点>260℃;

产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO) $\delta$ ppm: 7.070(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 10-H), 7.315(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 8-H), 7.732(t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 9-H), 8.377(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 4-H), 8.798(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3-H), 12.033(s, 1H, 7-OH), 13.084(s, 1H, 5-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz, DMSO) $\delta$ ppm: 110.448(6a-C), 114.488(2-C), 117.643(8-C), 117.738(4-C), 118.550(5a-C), 119.533(9a-C), 127.097(1b-C), 127.817(1-C), 132.367(9-C), 132.615(9b-C), 136.440(3-C), 161.869(1a-C), 162.577(7-C), 162.875(5-C), 163.671(1'-COOH), 189.781(6-C);

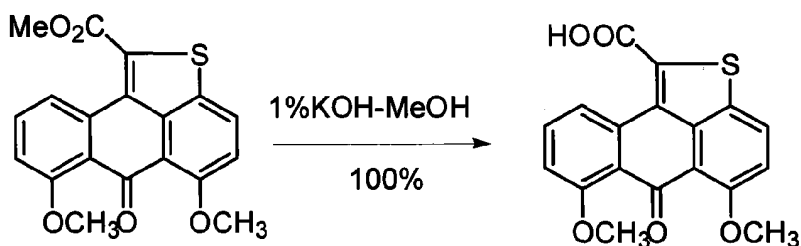
经质谱检测, 数据如下: EI-MS( $m/z$ ): 312( $M^+$ ), 268( $M^+-\text{CO}_2$ );

经红外检测: IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 3436(CO-OH), 1676(6-CO), 1629(-CO<sub>2</sub>);

经紫外检测, 数据如下: UV (EtOAc) $\lambda_{\text{max}}$ : 427nm;

经高分辨质谱 (HR-MSI-MS) 检测, 数据如下: 计算值 ( $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{SO}_5\text{-H}^+$ ): 311.0014; 实测值: 311.0012。

#### 实施例 8 制备 5,7-二甲氧基-1-羧酸基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩



50ml 单颈瓶中加入 0.500g 5,7-二甲氧基-1-羧酸基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 (1.412mmol), 10ml 1%KOH-MeOH 室温搅拌, 反应 5~10 小时后, TLC 显示反应结束。加入 5%稀盐酸至 PH 为 2~3, 有大量固体析出, 抽滤, 水洗至中性,

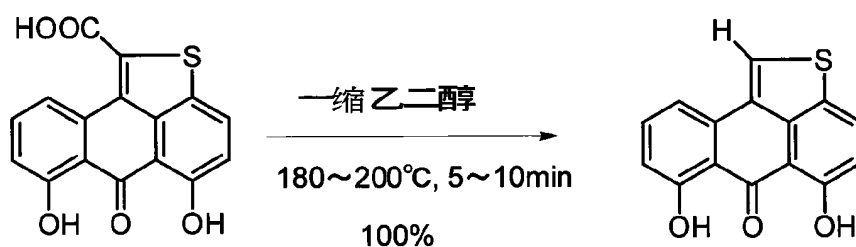
干燥得黄色固体，甲醇重结晶，得 0.480g 土黄色针状晶，收率定量。熔点：222.1~223.5℃；

产物经核磁共振检测，数据如下： $^1\text{H}$ NMR(400MHz, DMSO) $\delta_{\text{ppm}}$ : 3.885(s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>), 3.990(s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 7.276(d, 1H, J=8.4Hz, 4-H), 7.579(d, 1H, J=8.8Hz, 8-H), 7.656(t, 1H, J=8.4Hz, 3-H), 8.342(d, 1H, J=8.8Hz, 2-H), 8.439(d, 1H, J=8Hz, 9-H);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz, DMSO) $\delta_{\text{ppm}}$ : 56.002(7-OCH<sub>3</sub>), 56.517(5-OCH<sub>3</sub>), 113.501(8-C), 114.773(2-C), 117.521(6a-C), 119.399(4-C), 121.602(5a-C), 128.183(1-C), 128.674(9-C), 132.245(9a-C), 132.817(3-C), 138.056(1b-C), 158.500(7-C), 159.937(5-C), 180.632(6-C);

经质谱检测，数据如下：EI-MS(m/z): 340(M<sup>+</sup>), 296(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>);

经红外检测：IR(KBr 压片)cm<sup>-1</sup>: 3435(CO-OH), 1675(6-CO), 1630(-CO<sub>2</sub>)。

#### 实施例9 制备 5,7-二羟基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩（去甲苔藓蒽噻吩）



50ml 单颈瓶中加入 5.128g 5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩(1.603 mmol), 10ml 一缩乙二醇，升温至 180~200℃后，反应 5~10 分钟后，TLC 显示原料消失，停止反应，冷至室温，加入 80ml 水，有大量黄色沉淀析出，抽滤，3×20ml 水洗，冰乙酸重结晶，得深黄色颗粒状晶体 4.402g，收率定量。熔点：221.3~224.6℃；

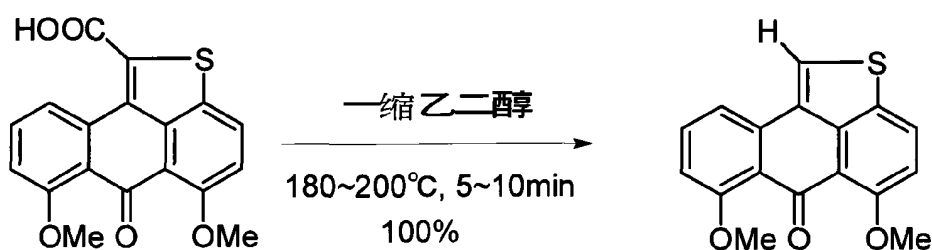
产物经核磁共振检测，数据如下： $^1\text{H}$ NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta_{\text{ppm}}$ : 7.016(dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.0Hz, J<sub>2</sub>=1.2Hz, 4-H), 7.162(d, 1H, J=8.0Hz, 8-H), 7.572(dd, 1H, J<sub>1</sub>=8.0Hz, J<sub>2</sub>=1.2Hz, 2-H), 7.635(t, 1H, J=8.0Hz, 3-H), 8.078(d, 1H, J=8.0Hz, 9-H), 8.281(s, 1H, 1-H), 11.885(s, 1H, 7-OH), 12.865(s, 1H, 5-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta_{\text{ppm}}$ : 111.261(6a-C), 114.527(2-C), 115.141(8-C), 116.432(4-C), 116.463(5a-C), 127.678(9a-C), 128.379(1b-C), 128.497(1-C), 131.420(9-C), 133.778(9b-C), 136.000(3-C), 137.377(1a-C), 162.400(7-C), 163.631(5-C), 191.589(6-C);

经质谱检测，数据如下：ESI-MS(m/z): 268(M<sup>+</sup>), 240(M<sup>+</sup>-CO);



经红外检测,数据如下: IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 3074.3(OH-Ar), 1635.8(6-CO);  
 经紫外检测,数据如下: UV(MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log $\epsilon$ ): 199.50 (3.76), 235.00 (2.87);  
 经高分辨质谱 (HR-MSI-MS) 检测,数据如下: 计算值 ( $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{SO}_3\text{-H}^+$ );  
 267.0116; 实测值: 267.0106。

#### 实施例 10 制备 5,7-二甲氧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩



50ml 单颈瓶中加入 0.500g 5,7-二甲氧基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 (1.471mmol), 10ml 一缩二乙二醇, 升温至 180~200°C 后, 反应 5~10 分钟后, 停止反应, 冷至室温后加入 80ml 水, 有大量黄色沉淀析出, 抽滤, 3×20 ml 水洗, 冰乙酸重结晶, 得深黄色颗粒状晶体 0.433g, 收率定量, 熔点: 217.5~220.3°C;

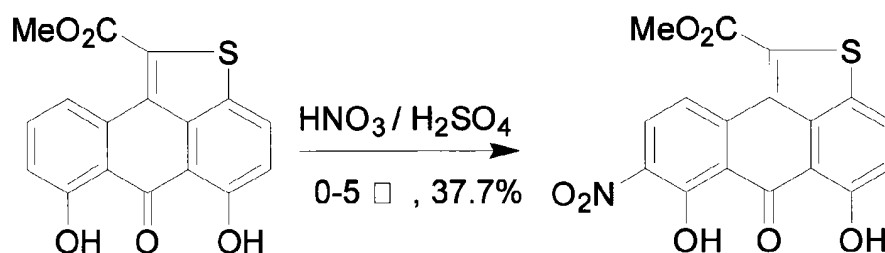
产物经核磁共振检测,数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 4.009(s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>), 4.093(s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 7.019(dd, 1H,  $J_1=8.4\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 4-H), 7.236(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 8-H), 7.568(t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3-H), 7.632(dd, 1H,  $J_1=7.6\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 2-H), 8.038(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 9-H), 8.131(s, 1H, 1-H);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 56.335(7-OCH<sub>3</sub>), 56.823(5-OCH<sub>3</sub>), 111.665(6a-C), 111.982(2-C), 115.613(8-C), 118.075(4-C), 121.649(5a-C), 125.757(9a-C), 128.051(1b-C), 128.657(1-C), 130.120(9-C), 132.963(9b-C), 134.194(3-C), 138.103(1a-C), 159.454(7-C), 161.821(5-C), 182.882(6-C);

经质谱检测,数据如下: ES(m/z): 296( $\text{M}^+$ ), 281( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ );

经红外检测,数据如下: IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 2825.3(5, 7-CH<sub>3</sub>O), 1645.2(6-CO);

经紫外检测,数据如下: UV(MeOH) $\lambda_{\text{max}}$ (log $\epsilon$ ): 220.50(4.55), 297(2.97), 399.00(3.87)。

#### 实施例 11 制备 5,7-二羟基-4-硝基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩



25ml 单颈瓶中加入 10ml 98% $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 加入 100mg 5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (0.307mmol), 于 0~5℃ 下滴加 0.03 ml 70%  $\text{HNO}_3$ , 0~5℃ 下反应 2 小时后, 搅拌下反应混合物慢慢倾入冰水中, 析出大量黄色沉淀, 静置 10 分钟后倾滗反应混合物上层清液, 慢慢加入 50ml 冰水, 如此反复加冰水、倾滗至中性, 抽滤, 干燥得粗品 98mg, 冰乙酸重结晶得 0.043g 黄色针状晶体 (0.116mmol), 收率 37.7%。熔点: 185.3~188.8℃;

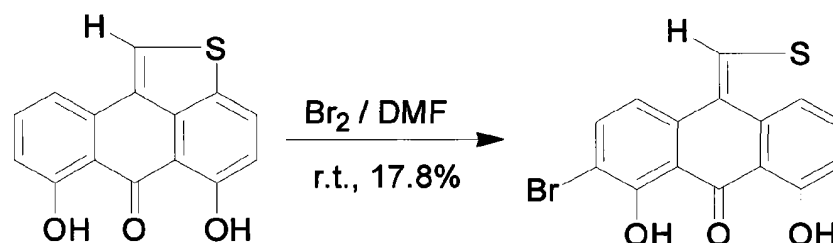
产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 3.985(s, 3H, 1- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 7.142(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 8-H), 7.302(d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2-H), 8.141(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 9-H), 8.363(d, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ , 3-H), 11.935(s, 1H, 7-H), 13.960(s, 1H, 5-H);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 53.317( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 110.644(8-C), 116.021(2-C), 117.446(6a-C), 118.829(4-C), 122.693(5a-C), 127.910(9-C), 127.979(1-C), 132.662(9a-C), 133.348(1b-C), 137.227(3-C), 140.961(9b-C), 141.160(1a-C), 162.190(7-C), 163.901(5-C), 167.514(1- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 189.471(6-C);

经质谱检测, 数据如下: ES( $m/z$ ): 371( $\text{M}^+$ ), 325( $\text{M}^+-\text{NO}_2$ );

经红外检测, 数据如下: (KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 1338.5, 1222.8(4- $\text{NO}_2$ );

经紫外检测, 数据如下: UV (MeOH) $\lambda_{\text{max}}$ (log $\epsilon$ ): 206.00(4.42), 221.50(4.06), 342.00(3.88)。

## 实施列 12 制备 5,7-二羟基-4-溴-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩



25ml 单颈瓶中加入 100mg 去甲苔藓蒽噻吩 (0.373mmol), 15ml DMF, 搅拌溶解, 室温下滴加 1.2 ml 3%  $\text{Br}_2$  (0.798mmol), 反应 30 分钟, TLC 显示原料消失。

停止反应, 用 50ml 乙酸乙酯萃取, 大量水洗 DMF, 浓缩得粗品 105mg。冰乙酸重结晶得 23mg 黄色针状晶体(0.066mmol), 收率 17.8%。熔点: 233.5~236.9℃;

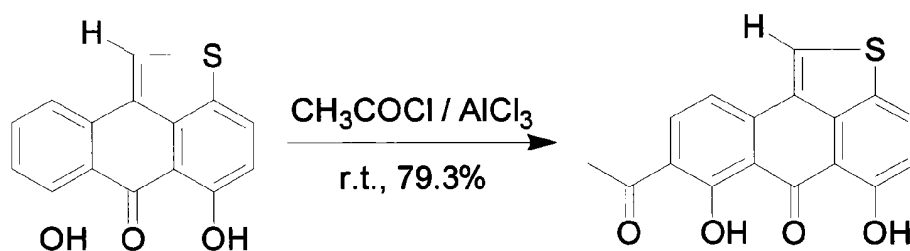
产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 7.213(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2-H), 7.512(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 9-H), 7.892(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 8-H), 8.119(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 3-H), 8.350(s, 1H, 1-H), 11.757(s, 1H, 7-OH), 13.700(s, 1H, 5-OH);

经质谱检测, 数据如下: EI-MS( $m/z$ ): 348( $M^+ + 2$ ), 268( $M^+ - \text{Br}$ );

经红外检测, 数据如下: IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 3121.0(5-OH), 1699.7(6-CO), 1244.0( $\text{CH}_3\text{O}$ );

经紫外检测, 数据如下: UV(MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$ (log $\epsilon$ ): 210.50 (4.23), 239.50(4.83), 287.00(3.59)。

### 实施列 13 制备 5,7-二羟基-4-乙酰基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩



25ml 干燥单颈瓶在  $\text{N}_2$  保护下, 加入 4ml 干燥的硝基苯, 0.1ml 重蒸的乙酰氯 (1.401mmol), 280mg 无水  $\text{AlCl}_3$  (2.105mmol), 搅拌 30 分钟后, 分批加入 50mg 去甲苔藓噻吩 (0.187mmol), 反应 30 分钟后, TLC 显示原料基本消失。停止反应, 滴入冰水, 50ml EtoAc 萃取, NaCl 饱和液洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 减压除去溶剂得粘稠固体 67mg, 冰乙酸重结晶得 46mg 黄色粒状晶体, 收率 79.3%。熔点: 234.0~235.7℃;

产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 7.222(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 8-H), 7.610(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2-H), 8.123(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 9-H), 8.234(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3-H), 8.450(s, 1H, 1-H), 11.795(s, 1H, 7-H), 14.160 (s, 1H, 5-H);  $^{13}\text{C}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 58.257(4-COCH $_3$ ), 111.436(6a-C), 115.398(2-C), 116.435(8-C), 117.038 (4-C), 119.573(9a-C), 125.087(1b-C), 126.617(1-C), 132.487 (9-C), 133.715(9b-C), 135.440(3-C), 160.123(1a-C), 162.457(7-C), 163.885(5-C), 164.683(10-C), 191.559(6-C), 197.843(4-COCH $_3$ );

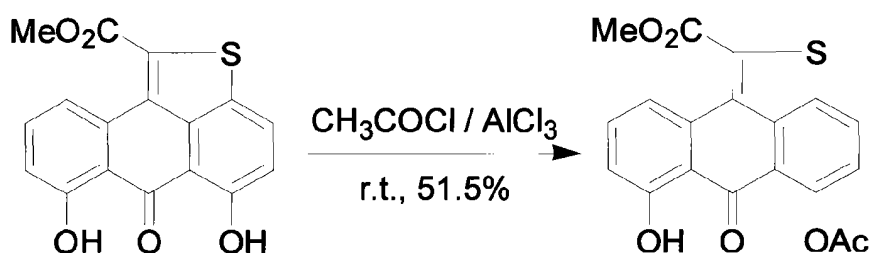
经质谱检测, 数据如下: EI-MS( $m/z$ ): 310( $M^+$ ), 295( $M^+ - \text{CH}_3$ ), 268( $M^+ - \text{Ac}$ );

经红外检测，数据如下：(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 2989.5(1-CH<sub>3</sub>), 1267.1(CH<sub>3</sub>O);

经紫外检测，数据如下：UV(MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log $\epsilon$ ): 207.00(4.38), 235.50(4.57), 392.50 (3.54);

经高分辨质谱 (HR-MSI-MS) 检测，数据如下：计算值 (C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>SO<sub>4</sub>-H<sup>+</sup>): 309.0222; 实测值: 309.0240。

#### 实施例 14 制备 5-羟基-7-乙酰氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩



25ml 干燥单颈瓶在 N<sub>2</sub> 保护下加入 4ml 干燥的硝基苯，滴加 0.2 ml 新蒸的乙酰氯 (2.802mmol)，280mg 无水 AlCl<sub>3</sub> (2.105mmol)，搅拌 30 分钟后，分批投入 60mg 5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 (0.184mmol)。室温反应 4 小时后，TLC 显示生成少量产物，继续反应 1 小时，TLC 显示无明显变化。停止反应，加入 5%HCl 至 pH 为 2~3，加入大量水，减压抽滤得粘稠固体 58mg，冰乙酸重结晶得 35mg 黄色固体，收率 51.5%。熔点：231.5~233.6℃；

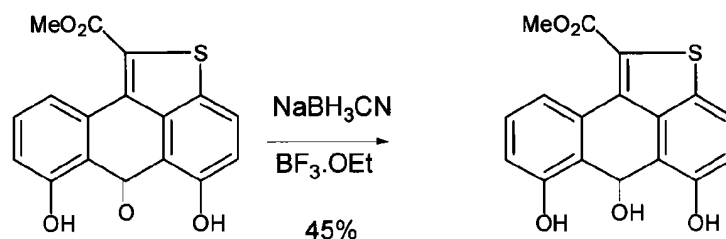
产物经核磁共振检测，数据如下：<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm: 2.570(s, 3H, 7-OCOCH<sub>3</sub>), 4.051(s, 3H, 1-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.250(d, 1H, J=4.0Hz, 8-H), 7.270(d, 1H, J=6.4Hz, 9-H), 7.764(t, 1H, J=8.0Hz, 3-H), 7.983(d, 1H, J=8.8Hz, 4-H), 9.295(d, 1H, J=8.0Hz, 2-H), 13.220(s, 1H, 5-H); <sup>13</sup>CNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm: 21.342(7-OCOCH<sub>3</sub>), 53.283(1'-OCH<sub>3</sub>), 112.237(5-C), 119.626(7-C), 122.773(6a-C), 124.903(2-C), 127.175(8-C), 128.169(4-C), 129.232(5a-C), 130.383(9a-C), 133.938(1b-C), 134.205(1-C), 134.419(9-C), 136.903(9b-C), 151.711(3-C), 163.417(1a-C), 163.730(7-OCOCH<sub>3</sub>), 170.010(1'-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 186.308(6-CO);

经质谱检测，数据如下：ES(m/z): 268(M<sup>+</sup>), 326(M<sup>+</sup>-Ac);

经红外检测，数据如下：IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 1749.3(6-CO), 1716.5(4-Ac);

经紫外检测，数据如下：UV(MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log $\epsilon$ ): 206.00 (3.23), 239.50(3.57), 398.00 (2.86)。

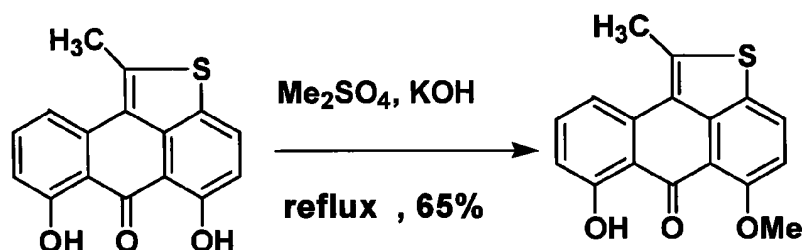
#### 实施例 15 制备 5,6,7-三羟基-1-羧酸甲酯-6H-蒽[1,9-bc]噻吩



50ml 单颈瓶中加入搅拌磁子,真空火焰干燥后,通入  $\text{N}_2$ ,加入 200mg 5,7-二羟基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩 (0.613mmol), 20ml 新蒸 THF 溶解, 室温下加入 2.6ml 三氟化硼-乙醚溶液(2.682 mmol), 搅拌 10 分钟后, 加入 281mg 氰基硼氢化钠 (4.468mmol), 反应 2 小时, TLC 显示原料消失。停止反应, 加入 20ml 饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液, 20 ml 乙醚萃取,  $3 \times 50\text{ml}$  饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 减压除去溶剂得黄色固体 123mg, 冰乙酸重结晶得 90mg 淡黄色针晶, 收率 45.0%。熔点:  $200.5 \sim 202.7^\circ\text{C}$ ;

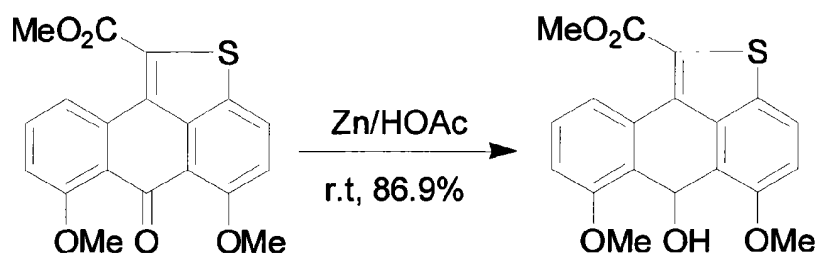
产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400Mz, DMSO) $\delta$ ppm: 3.669(s, 3H, 1- $\text{COOCH}_3$ ), 4.074(s, 2H, 6-H), 7.382(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 4-H), 7.432(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2-H), 7.745(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 8-H), 7.760(t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3-H), 7.842(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 9-H)。

#### 实施例 16 制备 1-甲基-5-羟基-7-甲氧基-6-酮-6*H*-蒽[1,9-*bc*]噻吩



25ml 圆底烧瓶中加入 100mg 氢氧化钾 (1.538mmol) 和 10ml 含 25mg 苔藓蒽噻吩 (0.087mmol) 丙酮溶液, 升温至回流, 滴入 1ml 硫酸二甲酯, 反应 1 小时, TLC 显示原料消失。过滤, 滤饼用丙酮洗涤, 减压除去溶剂,  $3 \times 25\text{ml}$  饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得黄色固体 32mg, 冰乙酸重结晶得 18mg(0.061mmol) 黄色针状晶体, 收率 65%。熔点:  $198.5 \sim 202.3^\circ\text{C}$ ;

产品经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 2.980(s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ), 4.148(s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ), 6.989(dd, 1H,  $J_1=8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 4-H), 7.194(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 8-H), 7.526(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2-H), 7.587(t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ , 3-H), 7.998(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 9-H), 14.454(s, 1H, 5-OH)。

**实施例 17 制备 5,7-二甲氧基-6-羟基-1-羧酸基-6H-噻吩[1,9-bc]噻吩**

25ml 单颈瓶中加入 1.012g 锌粉, 4ml HOAc, 活化半小时后, 吸出上层白色悬浮物, 加入 100mg 5,7-二甲氧基-1-羧酸甲酯基-6-酮-6H-噻吩[1,9-bc]噻吩 (0.282 mmol), 室温反应 3 小时。停止反应, 加入二氯甲烷搅拌半小时, 硅藻土抽滤, 用二氯甲烷洗涤, 滤液用饱和氯化钠洗涤至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得黄色固体 101mg, 乙酸乙酯重结晶得 87mg 黄色针状固体, 收率 86.9%。熔点: 189.8~193.6℃;

产物经核磁共振检测, 数据如下:  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 3.701(s, 3H, 1'- $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.027(s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ), 4.099(s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ), 5.994(s, 1H, 6-H), 6.565(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 8-H), 6.792(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2-H), 7.005(d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 9-H), 7.261(dd, 1H,  $J_1=4.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.4\text{Hz}$ , 9-H), 7.388(t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3-H), 10.868(s, 1H, 6-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm: 52.955(6-C), 54.552( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 56.388(7- $\text{OCH}_3$ ), 56.560(5- $\text{OCH}_3$ ), 103.099(8-C), 103.914(2-C), 111.216(6a-C), 112.915(4-C), 115.720(5a-C), 116.802(9-C), 122.754(1-C), 127.236(9a-C), 130.970(1b-C), 132.761(3-C), 137.284(9b-C), 153.502(1a-C), 154.283(7-C), 158.269(5-C), 171.218( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ );

经质谱检测, 数据如下: ES(m/z): 356( $\text{M}^+$ ), 339( $\text{M}^+-\text{OH}$ );

经红外检测, 数据如下: IR(KBr 压片) $\text{cm}^{-1}$ : 3296.1(6-OH), 1739.7(6-CO), 1244.0 (5,7- $\text{CH}_3\text{O}$ );

经紫外检测, 数据如下: UV(MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$ (log $\epsilon$ ): 210.00(3.38), 257.00(4.08), 388.00(3.23)。

结论: 应该认识到, 尽管为了说明的目的在此叙述了本发明的具体的实施方案, 但是可以在不脱离本发明的原则和范围的情况下进行各种改进。因此。除了所附的权利要求以外本发明不受限制。