

美西律衍生物的合成及其抗惊厥活性

倪沛洲 夏 霖 唐伟方 施欣忠 贾丽莎 韩邦媛¹ 刘国卿¹

(有机化学教研室; ¹药理学教研室)

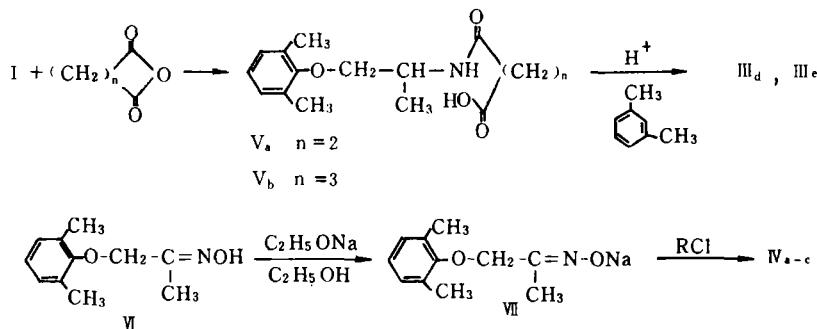
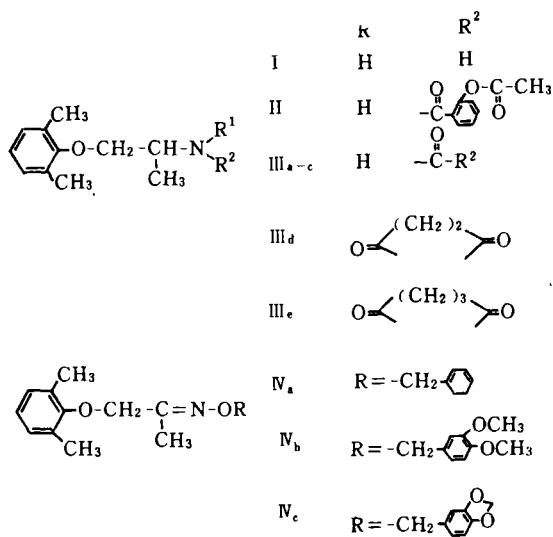
摘要 以美西律为先导化合物,合成了5个美西律的氮酰化衍生物Ⅲa-e和3个肟醚类化合物Ⅳa-c。氮酰化物用酰氯法合成,环状的酰亚胺衍生物以相应的二元酸酐为酰化剂,经单酰胺中间体,在适当的催化剂存在下脱水环合。肟醚类化合物采用酮肟钠盐与相应的氯苄反应制备。所合成的化合物经小鼠抗电惊厥试验,N-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)丁酰亚胺有一定抗惊厥活性,其它化合物无活性。

关键词 美西律; 抗惊厥; 脲醚

美西律[1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-氨基丙烷, I]具有明显的抗惊厥活性^[1],某些美西律的氮苯甲基和酰基衍生物,如化合物Ⅱ亦有抗小鼠电惊厥作用^[2,3],此外肟醚类化合物亦具有较好的抗惊活性^[4]。本文合成了5个美西律的酰基衍生物Ⅲa-e及3个保留1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-丙基的肟醚类化合物Ⅳa-c。

化合物Ⅲa-c采用酰氯法合成,酰亚胺化合物Ⅲd和Ⅲe是以相应的二元酸酐为酰化剂,经二元酸的单酰胺Va和Vb环合而成的。环合反应在催化剂存在下以二甲苯为溶剂,回流共沸带水的条件下进行。Va转变成Ⅲd以浓磷酸为催化剂较好,而Vb环合成Ⅲe采用对甲苯磺酸较理想。肟醚类化合物Ⅳa-c采用酮肟的钠盐VII与相应的氯苄反应制取。合成路线见Scheme 1。

Scheme 1



收稿日期 1991-02-07

我们考察了这些新化合物的抗惊活性,将雄性小鼠随机分成三组,生理盐水组,苯妥英钠组和试药组,腹腔注射给药。化合物 IVd 25 mg/kg 抗小鼠电惊厥作用与苯妥英钠 45 mg/kg 的作用接近,20 min 后抗惊率为 100%,1 h 后抗惊率仍达 80%。其余化合物均无抗惊活性。

实验部分

毛细管法测定熔点(未校正);红外吸收光谱仪为 PERKIN-EIMER 983;核磁共振仪为 JEOL-90Q;质谱仪为 MICOLEF·T·MS-20000。

N-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-3,4-二甲氧基苯乙酰胺(**IIIa**)的制备

取 3,4-二甲氧基苯乙酸 4 g (0.02 mol),加氯仿 15 ml 和氯化亚砜 35 ml (0.04 mol),加热回流至无氯化氢气体放出,约 6 h。减压蒸出过量的氯化亚砜,得红棕色的 3,4-二甲氧基苯乙酰氯粗品。

取化合物 I 3.6 g (0.02 mol),加 10% 的氢氧化钠溶液 15 ml,搅拌,冷却至 0℃,慢慢加入 3,4-二甲氧基苯乙酰氯,反应 3 h。冷却,得淡黄色固体。抽滤,水洗至中性,干燥,醋酸乙酯-石油醚重结晶,得白色针状结晶,收率 41.1%。

N-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-3,4-次甲二氧基桂皮酰胺(**IIIb**)的制备

按文献^[6]制备的 3,4-次甲二氧基桂皮酰氯粗品溶于苯,冷却,搅拌,慢慢加入用无水苯稀释的过量 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-丙胺,室温搅拌 18 h。抽滤,用苯洗涤,合并滤液和洗液。将苯液依次用 10% 盐酸、水和饱和碳酸钠溶液洗涤,最后用水洗至中性。分出苯液,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,得 **IIIb** 粗品,无水乙醇-无水乙醚重结晶,得白色结晶,收率 19.6%,mp 115-117℃。

N-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-2-丙基戊酰胺(**IIIc**)的制备

取化合物 I 2.3 g (0.013 mol),加少量无水吡啶,再加丙戊酰氯 3.4 g (0.021 mol) 和吡啶 20 ml,室温搅拌 10 h。冷却,将反应物倒入水中,乙醚提取,醚层用水洗,无水硫酸镁干燥。蒸出乙醚,得桔黄色油状物,加冰水研磨,得黄色沉淀,抽滤,95% 乙醇重结晶,得白色针状结晶,产率 66.5%。

N-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)丁二酸单酰胺

(**Va**)的制备

取化合物 I 2.06 g (0.01 mol),丁二酸酐 1 g (0.01 mol),加无水苯 50 ml,加热回流 4 h。反应毕,蒸出苯,得胶状残余物,冷却,研磨固化,用水重结晶,得白色针状结晶 (1.2 g, 58.3%); mp 100-101℃; Anal C₁₅H₂₁NO₄, C 86.00, H 5.58, N 3.69 (Req C 86.13, H 5.47, N 3.63); IR (KBr) ν 3260, 1720, 1660, 1210 cm⁻¹。

同法制备 **Vb**,粗品用石油醚-醋酸乙酯重结晶,得白色针状结晶 **Vb** (1.7 g, 61%); mp 89-92℃; Anal C₁₆H₂₃NO₄, C 65.51, H 4.47, N 7.90 (Req C 65.75, H 4.54, N 8.05); IR (KBr) ν 3300, 1720, 1640, 1200 cm⁻¹。*N*-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)丁二酰亚胺(**III d**)的制备

取 **Va** 2 g (0.0072 mol),加二甲苯 60 ml,搅拌下滴加浓磷酸 1 ml,升温 100℃ 反应 2 h,升温回流(油温 160-180℃)6 h。减压蒸出二甲苯,用乙酸乙酯 40 ml 溶解,5% NaOH 15 ml 洗至碱性,水洗至中性,酯层用无水硫酸镁干燥,减压蒸出大部分醋酸乙酯,加石油醚,析出白色固体。抽滤,将粗品用石油醚-乙酸乙酯重结晶,得白色粉状结晶 **III d** (1.05 g, 56%)。

III e 的制备与 **III d** 类似,催化剂用对甲苯磺酸,柱层析分离得 **III e** 为淡黄色液体 **III e** (2.8 g, 51%)。

N-(1-2,6-二甲基苯氧基)丙酮肟苯甲醚(**IVa**)的制备

将金属钠 1.15 g (0.05 mol) 分批加入无水乙醚 50 ml 中,搅拌至溶解。冷却至室温,加 1-(2,6-二甲基苯氧基)丙酮肟(**VI**),室温搅拌 1-2 h,蒸除溶剂,加入氯苯 0.05 ml,继续搅拌 6 h。抽滤,蒸除溶剂,加水搅拌,乙醚提取,乙醚液用 2 mol/L NaOH 溶液充分洗涤,以除去未反应的酮肟,再将乙醚液用水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸出乙醚,减压分馏,收集 137.5-138℃/6.66 Pa 的馏液。

同法制备 **IVb** 和 **IVc**。

合成 **IVb** 用的 3,4-二甲氧基氯苄是以邻甲氧基苯酚为原料,经甲基化和氯甲基化合成,减压分馏粗产品,收集 74-76℃/931.8 Pa 的馏份(文献值^[6] 88-90℃/1.33 kPa)。

合成 **IVc** 用的 3,4-次甲二氧基氯苄由 3,4-次甲二氧基苯甲醛用硼氢化钾还原,然后氯化制取,收集 80-82℃/266.66 Pa 馏份(文献值^[7] bp 89-91℃/1.33 kPa)。

上述目的化合物的理化数据见表 1。

Tab 1. Physical and chemical data of compounds

Compd.	Formula	Yield, %	mp or bp, °C	Anal., % Calcd Found	IR (KBr), ν cm ⁻¹	MS, m/z	¹ H NMR*, δ _{ppm}	Antielectric convulsant, %
IIIa	C ₂₁ H ₂₇ NO ₄	41	117—117.5 (AcOEt-Petro)	C 70.64 70.56 H 7.65 7.61 N 3.48 3.92	3350 1718 1538 1260	357(M ⁺) 236, 151 105	8.04(d, 1H, CONH), 7.98—6.78(m, 6H, Ar-H), 4.11(m, 1H, NCH), 3.26(s, 6H, Ar (OCH ₃) ₂), 3.61(m, 2H, OCH ₂), 3.40(s, 2H, COCH ₂), 1.24(d, 3H, CH ₃)	0
IIIb	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	19.6	115—117 (EtOH-Et ₂ O)	C 71.38 71.37 H 6.35 6.56 N 4.31 3.91	3270 1650 1532	353(M ⁺) 232, 190 175, 145 117	8.08(d, 1H, NH), 7.37(d, 1H, J = 15.1 Hz, Ar-CH=), 7.76—7.15(m, 6H, Ar-H), 6.52(d, 1H, J = 15.1 Hz, COCH=), 6.06 (s, 2H, OCH ₂ O), 3.70(d, 2H, OCH ₂), 2.24 (s, 6H, Ar(CH ₃) ₂), 1.32(d, 3H, CH ₃)	0
IIIc	C ₁₈ H ₃₁ NO ₂	66.5	118—120 (EtOH)	C 74.22 74.71 H 10.33 10.23 N 4.79 4.59	3298 1650 1560 1270	306(M ⁺) 184	6.98(m, 3H, Ar-H), 5.91(d, 1H, NH), 4. 40(m, 1H, NCH), 3.75(d, 2H, OCH ₂), 2. 22(s, 6H, Ar(CH ₃) ₂), 2.05(m, 1H, COCH), 1.80—1.05(m, 11H, 2CH ₂ CH ₂ and CHCH ₃), 0.88(t, 6H, 2CH ₂ CH ₃)	0
IIId	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	56	48—51 (AcOEt-Petro)	C 68.60 69.98 H 7.62 7.28 N 5.48 5.36	1715 1690 1200	261(M ⁺) 162, 140	6.90—6.85(m, 3H, Ar-H), 4.31(d, 2H, OCH ₂), 3.75(m, 1H, NCH), 2.64(s, 4H, CH ₂ CH ₂), 2.20(s, 6H, Ar(CH ₃) ₂), 1.40 (d, 3H, CH ₃)	100
IIIE	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	51		C 69.63 69.88 H 4.93 5.09 N 8.10 7.70	1725 1680 1200	277(M ⁺) 214, 151 126, 58	7.05—6.08(m, 3H, Ar-H), 5.33(d, 1H, CHCH ₃), 4.29—3.75(m, 2H, OCH ₂), 2.67 (t, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2.22(s, 6H, Ar (CH ₃) ₂), 2.14—1.73(m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.41(d, 3H, CH ₃)	
IVa	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	51.9	137.5—138/ 6.66 Pa	C 76.59 76.30 H 6.98 7.49 N 5.27 4.94	1660— 1600	281(M ⁺) 193, 176 162, 121	7.24—6.92(m, 8H, Ar-H), 5.10(s, 2H, OCH ₂), 4.24(s, 2H, NOCH ₂), 2.24(s, 6H, Ar(CH ₃) ₂), 2.10(s, 3H, CH ₃)	0
IVb	C ₂₀ H ₁₅ NO ₄	53.9	190/ 6.66 Pa	C 69.94 69.95 H 7.18 7.34 N 4.53 4.08	1640— 1580 1020— 1150	343(M ⁺) 166, 151 135, 121	6.97—6.86(m, 6H, Ar-H), 5.00(s, 2H, OCH ₂), 4.26(s, 2H, NOCH ₂), 3.74(s, 6H, Ar(CH ₃) ₂), 2.19(s, 6H, Ar(CH ₃) ₂), 2.03 (s, 3H, CH ₃)	0
IVc	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	35	172—173/ 1.33 Pa	C 69.83 69.71 H 6.25 6.47 N 4.41 4.78	1640— 1580 930	327(M ⁺) 135, 121 105	6.96—6.86(m, 6H, Ar-H), 5.97(s, 2H, OCH ₂ O), 4.97(s, 2H, OCH ₂), 4.25(s, 2H, NOCH ₂), 2.19(s, 6H, Ar(CH ₃) ₂), 2.01(s, 3H, CH ₃)	0

* solvent: CDCl₃; IIIc, IIId, IIIE and IVa; DMSO-d₆; IIIa, IIIb, IVb and IVc. ^b Liquid film

参考文献

- 王泽民主编. 世界结构药物汇编. 上册. 北京: 北京科学研究院, 1986; 270
- 夏霖, 倪沛洲, 吉民. Mexiletine类似物的合成. 药学学报, 1984; 19: 656
- 倪沛洲, 夏霖, 唐伟方等. Mexiletine类似物的合成及其抗惊厥活性的研究. 中国药科大学学报, 1990; 21(16): 321-4
- Gass L, Bope FW. The preparation of some derivatives of oximes. *J Am Pharm Assoc*, 1959; 48: 186
- 张晓晖, 李仁利, 蔡孟深. 桂皮酰胺类及其类似物的化学结构与生理活性的关系 I. 抗惊作用的研究. 北京医学院学报, 1980; 12(2): 83
- Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie. 19 II : 77
- Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie. 19 II : 241

Synthesis and Anticonvulsant Activity of Mexiletine Derivatives

Ni Peizhou, Xia Lin, Tang Weifang, Shi Xingzhong, Jia Lisha,¹ Han Bangyuan,¹ Liu Guoqing
 Department of Organic Chemistry;¹ Department of Pharmacology

Eight new *N*-substituted amides IIIa-e and oxime ethers IVa-c of Mexiletine were prepared. Mexiletine was acetylated by acyl chloride to from IIIa-c. Cyclic imides IIId and IIIE were synthesized at the presence of proper catalyst for dehydration and cyclization, through the intermediates of monoamide of bicarboxylic acid Va and Vb. These new synthesized compounds were tested for antielectric convulsant activity in rats. They all have no anticonvulsant activity except IIId.

Key words Mexiletine; Antielectric convulsant; Oxime ether